Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Consumo de antimicrobianos de uso sistémico en la población pediátrica del Principado de Asturias y evolución de la sensibilidad bacteriana en el Área Sanitaria V. Periodo 2005-2015

LAURA CALLE MIGUEL

TESIS DOCTORAL

2018

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro idioma: Consumo de antimicrobianos de uso sistémico en la población pediátrica del Principado de Asturias y evolución de la sensibilidad bacteriana en el Área Sanitaria V. Periodo 2005-2015.	Inglés: Antimicrobial agents for systemic use consumption in the pediatric population of Principado de Asturias and evolution of bacterial susceptibility in V Health Area. Time period 2005-2015.

2.- Autor
Nombre: LAURA CALLE MIGUEL
Programa de Doctorado: DOCTORADO EN CIENCIAS DE [illegible]
Órgano responsable: UNIVERSIDAD DE OVIEDO

FOR-MAT-VOA-010-BIS-2

RESUMEN (en español)

Introducción y objetivo
El consumo de antimicrobianos en nuestro país ha aumentado en los últimos años y España es uno de los países europeos con tasas más altas de resistencias bacterianas. El consumo de antimicrobianos en la población pediátrica se estima alto, pero hay escasos estudios que analicen ambos factores en dicha población. El objetivo del presente estudio es describir el consumo de antimicrobianos en la población pediátrica asturiana y su relación con la evolución de la sensibilidad de las principales bacterias causantes de infecciones en los niños.

Material y métodos
Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, a partir los datos de consumo de antimicrobianos de uso sistémico (grupo J01 de la clasificación ATC) en la población pediátrica del Principado de Asturias en general y del Área Sanitaria V en particular, entre los años 2005 y 2015, y a partir de los antibiogramas de los aislamientos de las principales bacterias causantes de infecciones pediátricas recibidos en el laboratorio de Microbiología del Área Sanitaria V en dicho periodo de tiempo. El consumo se expresa en DHD y la susceptibilidad bacteriana en % sensibilidad; para el análisis de la relación entre ambos factores se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados
Consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Principado de Asturias: Consumo medio de 19,32 DHD, con un aumento del 29,1% a lo largo del estudio. Los grupos terapéuticos más consumidos fueron: J01C (β-lactámicos penicilinas; 15,92 DHD, 82,39%), J01F (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas; 9,38%) y J01D (otros β-lactámicos; 7,03%). Se observa amplia variabilidad de consumo entre las diferentes áreas sanitarias. El consumo de amoxicilina-clavulánico y amoxicilina supuso cerca del 80% del global (ambos en aumento); el consumo de amoxicilina-clavulánico fue superior al de amoxicilina hasta el año 2011, invirtiéndose esta relación posteriormente. Los macrólidos más consumidos fueron azitromicina (aumento del consumo de 136,4%) y claritromicina (descenso del consumo de 36,8%). El consumo del grupo J01D disminuyó un 66%, a expensas de un menor uso de cefuroxima y cefixima. El consumo de otros grupos fue escaso, pero en aumento en el caso de J01A (tetraciclinas), J01M (quinolonas) y J01X (otros antibacterianos).

Consumo de antimicrobianos en la población pediátrica del Área Sanitaria V: Consumo medio en ámbito extrahospitalario de 18,75 DHD, con un aumento del 15,2% a lo largo del estudio. La población pediátrica del Área Sanitaria V consumió, de manera significativa, más antimicrobianos del grupo J01CE (penicilinas sensibles a β-lactamasas) y menos cefalosporinas de segunda y tercera generación, macrólidos, fluoroquinolonas y antimicrobianos del grupo J01X. El consumo de antimicrobianos en ámbito intrahospitalario fue escaso y estable.

Análisis de la sensibilidad de los principales microorganismos aislados en la población pediátrica en el Área Sanitaria:

- *E. coli*: descenso de sensibilidad a amoxicilina-clavulánico, gentamicina y tobramicina; 1,9% de cepas BLEE.
- *S. pyogenes*: aumento de la sensibilidad a macrólidos y clindamicina.
- *Salmonella* spp: disminución del número de aislamientos de *Salmonella* Enteritidis y aumento de *Salmonella* Typhimurium, con descenso de la sensibilidad a ampicilina.
- *H. influenzae*: disminución de sensibilidad a ampicilina y azitromicina; 20,3% de cepas productoras de β-lactamasas.
- *E. faecalis*: aumento de las resistencias de alto nivel a gentamicina hasta valores cercanos al 40%.
- *Staphylococcus aureus*: descenso de sensibilidad a ciprofloxacino y clindamicina; 8,2% de cepas SARM.
- *S. pneumoniae*: disminución de sensibilidad a penicilina G; amoxicilina-clavulánico y cefotaxima.

Relación entre el consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario y la evolución de la sensibilidad bacteriana de la población pediátrica del Área Sanitaria V: se observó correlación estadísticamente significativa y clínicamente relevante entre el consumo del grupo J01D y la sensibilidad de *E. coli* a cefazolina; entre el consumo de macrólidos y la sensibilidad de *H. influenzae* a azitromicina; y entre el consumo de fluoroquinolonas y la sensibilidad de *S. aureus* a ciprofloxacino.

Conclusión
Ha habido un aumento del consumo de antimicrobianos en la población pediátrica del Principado de Asturias, que sólo se ha podido relacionar parcialmente con los cambios detectados en la sensibilidad bacteriana.

RESUMEN (en Inglés)

Introduction and aim
Antimicrobial consumption has increased in our country in recent years and Spain is one of the European countries with the highest bacterial resistance rates. Antimicrobial consumption in the pediatric population is estimated to be high, but there are limited studies that analyze both factors. The aim of this project is to describe antimicrobial consumption in the pediatric population of Asturias and the relationship with the susceptibility evolution of the main bacteria causing infectious diseases in children.

Methods
Observational descriptive and retrospective study using data about consumption of antimicrobial agents for systemic use (J01C group in ATC classification) in the pediatric population of Principado de Asturias, and specifically in V Health Area, between 2005 and 2015 and data about antibiograms from the main bacteria causing pediatric infectious diseases isolates received in the Microbiology laboratory in V Health Area during this time period. Consumption is based on DHD and bacterial susceptibility is rated as a percentage (%). Spearman coefficient is used to analyze the correlation between both factors.

Results
Antimicrobial consumption in pediatric outpatients in Principado de Asturias. Mean consumption: 19.32 DHD; increase in 29.1% along the time period study. The most consumed therapeutic groups were: J01C (β-lactam antibacterials, penicillins; 15.92 DHD, 82.39%), J01F (macrolides, lincosamides and streptogramins; 9.38%) y J01D (other β-lactams antibacterials; 7.03%). There is a high variability of consumption among the different health areas. Both amoxicillin and amoxicillin-clavulanate consumption reached nearly 80% of the global consumption; amoxicillin-clavulanate consumption was higher to amoxicillin's until 2011, with an inversion of this ratio since then. Azithromycin (increase in 136.4%) and clarithromycin (decrease in 36.8%) were the most frequently macrolides consumed. Group J01D consumption decreased 66%, due to a reduction in the use of cefuroxime and cefixime. Other groups consumption (J01A, tetracyclines; J01M, quinolones; J01X, other antibacterials) was scarce but progressively increasing.

Antimicrobial consumption in pediatric population in V Health Area. Mean consumption in outpatients: 18.75 DHD; increase in 15.2% along the time period study. Pediatric population of V Health Area consumed statistically more group J01CE antimicrobials (β-lactamase sensitive penicillins) and less second and third generation cephalosporins, macrolides, fluoroquinolones and group J01X antimicrobials. In-hospital antimicrobial consumption was scarce and stable.

Susceptibility evolution of the main bacterial isolates in the pediatric population in V Health Area.

- *E. coli*: decrease in amoxicillin-clavulanate, gentamicin and tobramycin susceptibility; 1.9% ESBL producing *E. coli*.
- *S. pyogenes*: increase in macrolides and clindamycin susceptibility.
- *Salmonella* spp: decrease in the number of *Salmonella* Enteritidis isolates and increase in *Salmonella* Typhimurium's, with a decrease in ampicillin susceptibility.
- *H. influenzae*: decrease in ampicillin and azithromycin susceptibility; 20.3% β-lactamase producing *H. influenzae*.
- *E. faecalis*: increase in high-level gentamicin resistance rates, nearly 40%.
- *Staphylococcus aureus*: decrease in ciprofloxacin and clindamycin susceptibility; 8.2% MRSA strains.
- *S. pneumoniae*: decrease in penicillin, amoxicillin-clavulanate and cefotaxime susceptibility.

Correlation between antimicrobials consumption in outpatients and bacterial susceptibility evolution in the pediatric population in V Health Area: A significant and clinically important correlation was seen between group J01D consumption and *E. coli* susceptibility to cefazolin; between macrolides consumption and *H. influenzae* susceptibility to azithromycin; and between fluoroquinolones consumption and *S. aureus* susceptibility to ciprofloxacin.

Conclusion

Antimicrobials consumption in the pediatric population of Principado de Asturias has increased and this can be partially correlated with the changes in the evolution of bacterial susceptibility.

"*Es necesario hacer un esfuerzo para que el maravilloso progreso de la terapéutica no se desvíe o se frustre por excesos de los que todos somos responsables*"

Dr. Gregorio Marañón

AGRADECIMIENTOS

Con las siguientes palabras, quiero expresar mi gratitud a todas las personas que, de uno u otro modo, han colaborado en la realización de este trabajo.

En primer lugar, deseo expresar mi profundo agradecimiento al director de esta tesis, al Dr. Gonzalo Solís Sánchez, por su apoyo incondicional y por su inestimable ayuda en todas las fases de elaboración de este estudio, demostrando, una vez más, sus cualidades como excelente profesional, docente, compañero de trabajo y persona; sin su empeño y su inmensa carga de positividad no hubiera sido posible llegar al fin deseado.

A Carlos Pérez, pediatra del Hospital de Cabueñes, promotor de la idea de este trabajo y de tantas otras ideas con las que ha logrado mantener viva la llama del deseo de conocimiento, investigando más allá del quehacer diario de la asistencia sanitaria.

A Gracia Modroño Riaño y Ana Iglesias Carbajo, farmacéuticas en el Área de Coordinación de Farmacia del Servicio de Salud del Principado de Asturias, y a Mª Soledad Rodríguez Nebreda, jefa del Servicio de Farmacia del Hospital de Cabueñes, por su aportación en la extracción de los datos de consumo de antimicrobianos, por su ayuda en la interpretación de la información y por las sugerencias aportadas para la presentación.

Al equipo de Informática por su predisposición y colaboración para facilitar la búsqueda de datos de consumo de antimicrobianos.

A Luis Otero Guerra, jefe de Microbiología del Hospital de Cabueñes, y a Mª Dolores Miguel Martínez, microbióloga de dicho hospital, por su predisposición y rapidez para facilitarme la información de la sensibilidad bacteriana.

A Amalia Franco, técnico de salud del Área Sanitaria V, por su ayuda para recabar los datos demográficos de las áreas sanitarias.

A los Dres. Francisco Javier Rodríguez Álvarez y Mª Luisa Sánchez Núñez, por sus ideas aportadas, que han facilitado inmensamente la elaboración de este trabajo.

A mi familia y a mi marido, por sus ánimos, por el saber escuchar y compartir a lo largo de estos meses; quiero especialmente expresar el agradecimiento a mi madre, por su paciencia infinita, que pudiendo disfrutar de su merecida jubilación pasó muchas tardes conmigo, rodeada de libros e informes, compartiendo sus conocimientos microbiológicos y revisando una y otra vez el texto.

A mis compañeros de trabajo de todos los centros por los que me ha llevado mi andadura en el campo de la pediatría hasta el día de hoy, por sus aportaciones, por sus ideas y por compartir conmigo sus ilusiones y ganas de aprender en nuestra profesión.

A mis amigas, por su ánimo incondicional y por ayudarme a relativizar las preocupaciones.

Por último, quiero dar las gracias a mi tutor de la tesis, el Dr. Fernando Santos Rodríguez, al Departamento de Medicina de la Universidad de Oviedo, a la Gerencia del Área Sanitaria V, al Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias por autorizarme a realizar este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

Lista de abreviaturas. 21

Índice de tablas 25

Índice de figuras 29

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descubrimiento de los antimicrobianos 43

1.2. Problemas derivados del consumo de antimicrobianos 45

1.2.1. ¿Por qué las bacterias se hacen resistentes? 45

1.2.2. Evolución de las resistencias bacterianas 46

1.2.3. Factores asociados al aumento de las resistencias bacterianas 47

1.2.4. Consecuencias del aumento de las resistencias bacterianas 48

1.3. Monitorización del consumo de antimicrobianos 49

1.3.1. Estudios de utilización de medicamentos 49

1.3.2. Clasificación ATC 51

1.4. Estrategias de vigilancia 55

1.4.1. Sistemas de vigilancia del consumo de antimicrobianos 55

1.4.2. Sistemas de vigilancia de las resistencias bacterianas 56

1.5. Situación actual 59

1.5.1. Situación actual en Europa 59

1.5.1.1. Consumo de antimicrobianos en Europa 59

1.5.1.2. Resistencias bacterianas en Europa 64

1.5.2. Situación actual en España 68

1.5.2.1. Consumo de antimicrobianos en España 68

1.5.2.2. Resistencias bacterianas en España 72

1.5.3. Situación actual en el ámbito pediátrico 74

1.5.4. Situación actual en el Principado de Asturias 75

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis 79
2.2. Objetivos 79
2.2.1. Objetivo general 79
2.2.2. Objetivos específicos 79

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Justificación de la metodología 83
3.2. Tipo de estudio 84
3.2.1. Consumo de antimicrobianos 84
3.2.2. Sensibilidad bacteriana 84
3.2.3. Relación entre consumo de antimicrobianos y sensibilidad bacteriana 84
3.3. Ámbito del estudio 85
3.3.1. Nivel autonómico 85
3.3.2. Área sanitaria V 89
3.4. Fuentes de datos e indicadores 92
3.4.1. Datos de población 92
3.4.2. Consumo de antimicrobianos 92
3.4.2.1. Fuentes de datos 92
3.4.2.2. Indicadores 93
3.4.3. Sensibilidad bacteriana 95
3.4.3.1. Fuentes de datos 95
3.4.3.2. Indicadores 95
3.5. Variables del estudio 98
3.6. Procesamiento y análisis de los datos 99
3.7. Aspectos éticos 99
3.8. Errores, sesgos y limitaciones 100
3.8.1. Relativos al consumo de antimicrobianos 100
3.8.2. Relativos al análisis de la sensibilidad bacteriana 102

4. RESULTADOS

4.1. Análisis del consumo de antimicrobianos 105
4.1.1. Consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica asturiana 105
4.1.1.1. Análisis global del consumo del grupo J01 105
4.1.1.2. Análisis del consumo de los principales antimicrobianos 110
4.1.1.3. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01A: tetraciclinas 113

4.1.1.4. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01C: β-lactámicos penicilinas 115
4.1.1.5. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01D: otros β-lactámicos 119
4.1.1.6. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01E: sulfonamidas y trimetoprim 125
4.1.1.7. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01F: macrólidos, lincosamidas y estreptograminas 127
4.1.1.8. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01G: aminoglucósidos 132
4.1.1.9. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01M: quinolonas 132
4.1.1.10. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01R: combinaciones de antibacterianos 134
4.1.1.11. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01X: otros antibacterianos 136
4.1.1.12. Indicadores de calidad ESAC del consumo de antimicrobianos. 138

4.1.2. Consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V 140
4.1.2.1. Análisis global del consumo del grupo J01 140
4.1.2.2. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01A: tetraciclinas 141
4.1.2.3. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01C: β-lactámicos penicilinas 141
4.1.2.4. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01D: otros β-lactámicos 142
4.1.2.5. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01E: sulfonamidas y trimetoprim 143
4.1.2.6. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01F: macrólidos, lincosamidas y estreptograminas 144
4.1.2.7. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01M: quinolonas 145
4.1.2.8. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01R: combinaciones de antibacterianos 146
4.1.2.9. Análisis del consumo del grupo terapéutico J01X: otros antibacterianos 147
4.1.2.10. Indicadores de calidad ESAC de consumo de antimicrobianos 148

4.1.2.11. Análisis comparativo del consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario entre la población pediátrica del Área Sanitaria V y la población pediátrica general 150

4.1.3. Consumo de antimicrobianos en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V 157
4.1.3.1. Análisis global del consumo del grupo J01 157
4.1.3.2. Análisis por subgrupos del consumo de antimicrobianos a nivel intrahospitalario 157

4.2. Análisis de la sensibilidad de los principales microorganismos aislados en la población pediátrica en el Área Sanitaria V 162
4.2.1. *Escherichia coli* 162
4.2.2. *Streptococccus pyogenes* 167
4.2.3. S*almonella* spp. 172
4.2.4. *Haemophilus influenzae* 176
4.2.5. *Enterococcus faecalis* 180
4.2.6. *Staphylococcus aureus* 185
4.2.7. *Streptococcus pneumoniae* 191
4.3. Relación entre el consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario y la evolución de la sensibilidad bacteriana en la población pediátrica del Área Sanitaria V 208

5. DISCUSIÓN

5.1. Aportación de nuestro estudio 215
5.2. Consumo de antimicrobianos 215
5.2.1. Consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario 215
5.2.1.1. Condicionantes de la prescripción de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario 216
5.2.1.2. Situación del consumo de antimicrobianos en España 217
5.2.1.3. Situación del consumo de antimicrobianos en pediatría 219
5.2.1.4. Patrón de consumo de antimicrobianos 221
5.2.1.5. Variabilidad del consumo de antimicrobianos 224
5.2.1.6. Calidad e idoneidad en el uso de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario 227
5.2.2. Consumo de antimicrobianos en ámbito intrahospitalario 229

5.3. Sensibilidad bacteriana 229
5.3.1. *E coli* 229
5.3.2. *S. pyogenes* 232
5.3.3. *Salmonella* spp 234
5.3.4. *H. influenzae* 235
5.3.5. *E. faecalis* 237
5.3.6. *S. aureus* 238
5.3.7. *S. pneumoniae* 240

5.4. Relación entre consumo de antimicrobianos y sensibilidad bacteriana 243
5.5. Comentario final 246

6. CONCLUSIONES 247

7. **BIBLIOGRAFÍA** 251

8. **ANEXOS** 269

LISTA DE ABREVIATURAS

- **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- **AP:** Atención Primaria
- **ATC**: Anatomical-Therapeutic-Chemical classification system
- **BLEE**: β-lactamasas de espectro extendido
- **BLNAR**: cepas β-lactamasas negativas, resistentes a ampicilina
- **BLPACR**: cepas β-lactamasas positivas, resistentes a amoxicilina-clavulánico
- **CAESAR**: Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance
- **CDC**: Centers for Disease prevention and Control
- **CIAS**: Código de Identificación de Asistencia Sanitaria o
- **CIPA**: Código de Identificación Personal Autonómico.
- **CLSI:** Clinical and Laboratory Standars Institute
- **CMI:** Concentración Inhibitoria Mínima
- **CNM**: Centro Nacional de Microbiología
- **CP**: Consultorio Periférico
- **CPF:** Código de Prescripción Farmacéutica.
- **CS**: Centro de Salud
- **CURMP**: Comisión del Uso Racional de los Medicamentos y Productos sanitarios
- **c-MLS$_B$:** fenotipo MLS$_B$ constitutivo
- **DDD**: Dosis Diaria Definida
- **DHD**: número de DDD por 1.000 habitantes y día
- **DURG**: Drug Utilization Research Group
- **ECDC**: European Centre for Disease and Control.
- **EFSA**: European Food Safety Authority
- **EMA**: European Medicines Agency
- **ENVIN**: Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva
- **EPhMRA**: European Pharmaceutical Market Research Association
- **EARSS**: European Antimicrobial Resistance Surveillance System
- **EARS-Net**: European Antimicrobial Resistance Network
- **ESAC**: European Surveillance of Antimicrobial Consumption
- **ESCMID**: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
- **EUCAST**: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
- **EUM**: Estudios de Utilización de Medicamentos

- **GLASS**: Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
- **I**: resistencia intermedia o sensibilidad disminuida
- **IC 95%**: intervalo de confianza del 95%
- **ICARE**: Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology.
- **INSPEAR**: International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance
- **i-MLS$_B$:** fenotipo MLS$_B$ inducible
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo
- **MIR**: médico interno residente
- **MDR**: Multidrug resistance
- **Nº DDD**: número de Dosis Diaria Definida
- **NNIS**: National Nosocomial Infections Surveillance.
- **OMS**: Organización Mundial de la Salud
- **PAC**: Puntos de Atención Continuada
- **PDR**: Pandrug resistance
- **PIRASOA**: Programa integral de prevención y control de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria y uso apropiado de los Antimicrobianos.
- **PRAN**: Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos
- **PROA**: Programas de Optimización del uso de los Antimicrobianos en los hospitales
- **R**: resistencia, resistente
- **RAN**: Resistencia de alto nivel
- **REIPI**: Red Española de Investigación en Patologías Infecciosas
- **ReLAVRA**: Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos
- **S**: sensibilidad, sensible
- **SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
- **SARM-AC:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad
- **SASM**: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina
- **SAUCE**: Susceptibility to the Antimicrobials Used in the Community in España
- **SEFH**: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
- **SEIMC:** Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- **SEMPSPH**: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene
- **SESPA**: Servicio de Salud del Principado de Asturias
- **SIPRES**: Sistema de Información de la Población y Recursos Sanitarios
- **SNS:** Sistema Nacional de Salud
- **SUAP**: Servicios de Urgencias de Atención Primaria
- **TATFAR**: Trans Atlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance

- **TDR**: test de diagnóstico rápido
- **TESSy**: The European Surveillance System
- **TMP-SMX**: trimetoprim-sulfametoxazol
- **TSI**: Tarjeta Sanitaria Individual
- **TSN**: Surveillance Network Database
- **UE**: Unión Europea
- **VINCAT**: Vigilancia de las Infecciones Nosocomiales en Cataluña
- **VISA**: vancomycin intermediate *S. aureus*
- **VRSA**: vancomycin resistant *S. aureus*
- **WHO**: World Health Organization
- **XDR**: Extensive drug resistance
- **ZBS**: Zona Básica de Salud
- **ZES**: Zona Especial de Salud

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación ATC. Grupos de nivel 1 y subgrupos de nivel 2 del grupo J.

Tabla 2: Clasificación ATC de los principales antimicrobianos y DDD de cada antimicrobiano para cada vía de administración.

Tabla 3: Tasas de resistencia (%) de las bacterias de especial seguimiento en Europa en 2016.

Tabla 4: Comparación del consumo de antimicrobianos (DHD) en ámbito extrahospitalario en España (2014-2016), referido sobre el total de la población y sobre la población protegida por tarjeta.

Tabla 5: Tasas de resistencia (%) de gérmenes de especial seguimiento en España (2013-2016).

Tabla 6: Recursos de atención primaria en el SESPA (2015).

Tabla 7: Población pediátrica adscrita a TSI por año y Área Sanitaria (2005-2015).

Tabla 8: Recursos de AP del SESPA destinados a la población pediátrica en el año 2015 y principales indicadores de utilización.

Tabla 9: Recursos de atención primaria en el Área Sanitaria V.

Tabla 10: Distribución por edad de la población pediátrica protegida por TSI en el Área Sanitaria V en el año 2015.

Tabla 11: Distribución de pediatras de AP y nº niños adscritos a cada ZBS del Área Sanitaria V (enero 2015).

Tabla 12: Actividad asistencial en ámbito hospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V en el año 2015.

Tabla 13: Indicadores de calidad de uso de antimicrobianos definidos por el grupo ESAC.

Tabla 14: Recomendaciones del CLSI y de la SEIMC para la preparación de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos.

Tabla 15: Comparación del consumo (DHD) de antimicrobianos (grupo J01) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Tabla 16: Consumo medio (nº DDD/1.000 habitantes/año, DHD y % DHD) de los diez antimicrobianos más consumidos por la población pediátrica asturiana.

Tabla 17: Consumo medio (DHD) de amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y penicilinas sensibles a β-lactamasas en cada área sanitaria.

Tabla 18: Comparación del consumo medio (DHD) de azitromicina y claritromicina en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Tabla 19: Análisis comparativo del consumo de antimicrobianos (DHD; Nº DDD/1.000 pacientes/año) en atención primaria entre la población pediátrica del Principado de Asturias y la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Tabla 20: Consumo (DHD) de antimicrobianos (grupo J01) en la población pediátrica del Área Sanitaria V (ámbito extra e intrahospitalario) en los años 2011-2015.

Tabla 21: Evolución de la sensibilidad de *E. coli* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Tabla 22: Sensibilidad (%S) de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE.

Tabla 23: Sensibilidad (% S) de las cepas de *E. coli* aisladas en muestras de sitos estériles.

Tabla 24: Evolución de la sensibilidad de *S. pyogenes* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V (años agrupados).

Tabla 25: Evolución de la sensibilidad de *S. pyogenes* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Tabla 26: Aislamiento anuales de *S. pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V, resistencia a eritromicina y distribución de los fenotipos.

Tabla 27: Evolución de la sensibilidad de *Salmonella* spp. en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Tabla 28: Evolución de la sensibilidad de *H. influenzae* en aislamientos en la población pediátrica del Área Sanitaria V (años agrupados).

Tabla 29: Evolución de la sensibilidad de *H. influenzae* en aislamientos en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Tabla 30: Evolución de la sensibilidad de *E. faecalis* en aislamientos en la población pediátrica del Área Sanitaria V (años agrupados).

Tabla 31: Evolución de la sensibilidad de *E. faecalis* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Tabla 32: sensibilidad de las cepas de *E. faecalis* aisladas en muestras de sitios estériles y % de cepas productoras de RAN a aminoglucósidos.

Tabla 33: Evolución de la sensibilidad de *S. aureus* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V (años agrupados).

Tabla 34: Evolución de la sensibilidad de *S. aureus* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Tabla 35: Aislamientos anuales de *S. aureus* en la población pediátrica del Área Sanitaria V, resistencia a eritromicina y distribución de los fenotipos.

Tabla 36: Número y porcentaje de cepas SARM en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Tabla 37: Sensibilidad de las cepas de *S. aureus* SARM.

Tabla 38: sensibilidad de las cepas de *S. aureus* en aislamientos invasivos.

Tabla 39: Evolución de la sensibilidad de *S. pneumoniae* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Tabla 40: Evolución de la sensibilidad de *S. pneumoniae* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V (años agrupados).

Tabla 41: Aislamientos anuales de *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V, resistencia a eritromicina y distribución de los fenotipos.

Tabla 42: Sensibilidad de las cepas de *S. pneumoniae* en aislamientos invasivos.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mapa de Europa. Patrón Norte-Sur del consumo de antimicrobianos (grupo J01 de la clasificación ATC, ámbito extrahospitalario, año 2016).

Figura 2: Consumo de antimicrobianos (DHD) en ámbito extrahospitalario en los países de Europa en el año 2016.

Figura 3: Consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en los países de Europa (ordenados de mayor a menor consumo) en el año 2016.

Figura 4: Evolución del consumo de antimicrobianos (DHD) en ámbito extrahospitalario en Grecia, Países Bajos y España (1997-2016).

Figura 5: Mapa de Europa con los porcentajes de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación en cada país en 2016.

Figura 6: Mapa de Europa con los porcentajes de *S. pneumoniae* no sensibles a macrólidos en cada país en 2016.

Figura 7: Mapa de Europa con los porcentajes de SARM en cada país en 2016.

Figura 8: Mapa de Europa con los porcentajes de *E. faecalis* con resistencia de alto nivel a gentamicina en cada país en 2016.

Figura 9: Consumo de antimicrobianos (DHD) en ámbito extrahospitalario en España (periodo 1992-2009).

Figura 10: Consumo de penicilinas (DHD) en ámbito extrahospitalario en España (1992-2009).

Figura 11: Consumo de macrólidos (DHD) en ámbito extrahospitalario en España (1992-2009).

Figura 12: Consumo de fluoroquinolonas (DHD) en ámbito extrahospitalario en España (1992-2009).

Figura 13: Evolución del consumo de antimicrobianos (DHD) en ámbito extrahospitalario en España (periodo 1997-2016).

Figura 14: Distribución del consumo de subgrupos de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en España en 2016.

Figura 15: Evolución de la población del Principado de Asturias (2005-2015).

Figura 16: Pirámide de la población asturiana en 2015.

Figura 17: Evolución de la tasa de natalidad del Principado de Asturias (2005-2015).

Figura 18: Mapa sanitario del Principado de Asturias y población adscrita a TSI en cada Área Sanitaria en el año 2015.

Figura 19: Evolución de la población pediátrica protegida por TSI en el Área Sanitaria V (2005-2015).

Figura 20: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos de uso sistémico (grupo J01) en la población pediátrica del Principado de Asturias.

Figura 21: Comparación del consumo medio (DHD) de antimicrobianos (grupo J01) en la población pediátrica de cada área sanitaria, relacionado con el tamaño poblacional del área.

Figura 22: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de antimicrobianos (grupo J01) en la población pediátrica de cada área sanitaria (consumo medio y dispersión respecto a la media).

Figura 23: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos (grupo J01) en cada área sanitaria.

Figura 24: Líneas de tendencia del consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos (grupo J01) en cada área sanitaria.

Figura 25: Distribución en el consumo medio (% DHD) de antimicrobianos en la población pediátrica asturiana según grupos terapéuticos del nivel 3.

Figura 26: Distribución en el consumo medio (DHD) de antimicrobianos en la población pediátrica asturiana según subgrupos terapéuticos del nivel 4.

Figura 27: Consumo medio (DHD) de los diez antimicrobianos principales en la población pediátrica asturiana.

Figura 28: Consumo (DHD) evolutivo de los cinco antimicrobianos principales en la población pediátrica asturiana.

Figura 29: Distribución del consumo (DHD; %DHD) de los principales antimicrobianos en la población pediátrica asturiana, excluyendo amoxicilina y amoxicilina-clavulánico.

Figura 30: Consumo (DHD) evolutivo de los principales antimicrobianos en la población pediátrica asturiana, excluyendo amoxicilina y amoxicilina-clavulánico.

Figura 31: Consumo medio (DHD) de los principales antimicrobianos, excluyendo amoxicilina y amoxicilina-clavulánico, en cada área sanitaria.

Figura 32: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01A en la población pediátrica asturiana. Se indica numéricamente el consumo de doxiciclina (J01AA02).

Figura 33: Consumo medio (DHD) de antimicrobianos del grupo J01A en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 34: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de antimicrobianos del grupo J01A en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 35: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01C en la población pediátrica asturiana.

Figura 36: Consumo medio (DHD) de subgrupos terapéuticos del grupo J01C en la población pediátrica asturiana.

Figura 37: Consumo medio (DHD) de antimicrobianos del grupo J01C en la población pediátrica asturiana.

Figura 38: Comparación del consumo (DHD) evolutivo de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico en la población pediátrica asturiana.

Figura 39: Consumo medio (DHD) de amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y penicilinas sensibles a β-lactamasas en cada área sanitaria.

Figura 40: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de amoxicilina en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 41: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de amoxicilina-clavulánico en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 42: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de penicilinas sensibles a β-lactamasas (grupo J01CE) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 43: Consumo (DHD) de penicilinas sensibles a β-lactamasas (J01CE) en cada área sanitaria.

Figura 44: Consumo conjunto (DHD) de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico en cada área sanitaria.

Figura 45: Consumo medio (DHD) de subgrupos terapéuticos del grupo J01D en la población pediátrica asturiana

Figura 46: Consumo medio (DHD) de antimicrobianos del grupo J01D en la población pediátrica asturiana

Figura 47: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de cefalosporinas de primera generación (J01DB) en la población pediátrica asturiana.

Figura 48: Consumo medio (Nº DDD/1.000 pacientes/año) de cefalosporinas de primera generación (J01DB) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 49: Diagrama de cajas del consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) de cefalosporinas de primera generación (J01DB) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 50: Consumo (DHD) evolutivo de cefalosporinas de segunda generación (J01DC) en la población pediátrica asturiana. Se indica numéricamente el consumo de cefuroxima.

Figura 51: Consumo medio (DHD) de cefalosporinas de segunda generación (J01DC) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 52: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de cefalosporinas de segunda generación (J01DC) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 53: Consumo (DHD) evolutivo de cefalosporinas de tercera generación (J01DD) en la población pediátrica asturiana.

Figura 54: Consumo medio (DHD) de cefalosporinas de tercera generación (J01DD) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 55: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de cefalosporinas de tercera generación (J01DD) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 56: Consumo (DHD) evolutivo de cefuroxima (J01DC02) y cefixima (J01DD08) en la población pediátrica asturiana.

Figura 57: Consumo medio (DHD) de cefuroxima (J01DC02) y cefixima (J01DD08) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 58: Consumo medio (Nº DDD/1.000 pacientes/año) de subgrupos terapéuticos y antimicrobianos del grupo J01E en la población pediátrica asturiana.

Figura 59: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo del grupo J01E en la población pediátrica asturiana.

Figura 60: Consumo medio (Nº DDD/1.000 pacientes/año) del grupo J01E en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 61: Diagrama de cajas del consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) del grupo J01E en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 62: Consumo medio (DHD) de subgrupos terapéuticos del grupo J01F en la población pediátrica asturiana.

Figura 63: Consumo medio (DHD) de antimicrobianos del grupo J01F en la población pediátrica asturiana.

Figura 64: Consumo (DHD) evolutivo del grupo J01F en la población pediátrica asturiana

Figura 65: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01F en la población pediátrica asturiana.

Figura 66: Consumo medio (DHD) del grupo J01F en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 67: Diagrama de cajas del consumo (DHD) del grupo J01F en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 68: Consumo (DHD) evolutivo de azitromicina (J01FA10) y claritromicina (J01FA09) en la población pediátrica asturiana.

Figura 69: Comparación del consumo medio (DHD) de azitromicina y claritromicina en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 70: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de claritromicina en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 71: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de azitromicina en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 72: Consumo medio (nº DDD/1000 pacientes/año) de antimicrobianos del grupo J01M en la población pediátrica asturiana.

Figura 73: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo del grupo J01M en la población pediátrica asturiana.

Figura 74: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01M en la población pediátrica asturiana.

Figura 75: Consumo medio (nº DDD/1000 pacientes/año) del grupo J01M en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 76: Diagrama de cajas del consumo (nº DDD/1000 pacientes/año) del grupo terapéutico J01M en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 77: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo del grupo J01R en la población pediátrica asturiana.

Figura 78: Consumo medio (Nº DDD/1.000 pacientes/año) del grupo J01R en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 79: Diagrama de cajas del consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) del grupo terapéutico J01R en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 80: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo del grupo J01X en la población pediátrica asturiana.

Figura 81: Consumo medio (Nº DDD/1.000 pacientes/año) del grupo J01X en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 82: Diagramas de cajas del consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) de ácido fusídico, nitrofurantoína y fosfomicina en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Figura 83: Indicadores de calidad de consumo de antimicrobianos. Consumo evolutivo (DHD) de J01C, J01D, J01F y J01M en la población pediátrica asturiana.

Figura 84: Indicadores de calidad de consumo de antimicrobianos. Evolución del porcentaje de consumo (% DHD) de penicilinas asociadas a inhibidores de β-lactamasas (J01CR) en la población pediátrica asturiana.

Figura 85: Indicadores de calidad de consumo de antimicrobianos. Comparación evolutiva del porcentaje de consumo (% DHD) de penicilinas sensibles a β-lactamasas (J01CE), cefalosporinas de tercera y cuarta generación (J01DD, J01DE) y fluoroquinolonas (J01MA) en la población pediátrica asturiana.

Figura 86: Indicadores de calidad de consumo de antimicrobianos. Evolución de la ratio J01_B/N en la población pediátrica asturiana.

Figura 87: Comparación del consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos (J01) en la población pediátrica de Asturias y del Área V.

Figura 88: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01A en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

Figura 89: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01C en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

Figura 90: Consumo (DHD) evolutivo de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

Figura 91: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01D en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

Figura 92: Consumo (DHD) evolutivo de cefuroxima y cefixima en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

Figura 93: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de J01E en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

Figura 94: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01F en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana.

Figura 95: Consumo (DHD) evolutivo de azitromicina y claritromicina en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

Figura 96: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01M en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

Figura 97: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01R en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

Figura 98: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01X en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana)

Figura 99: Indicadores de calidad del consumo de antimicrobianos. Consumo evolutivo (DHD) de J01C, J01D, J01F y J01M en la población pediátrica del Área V.

Figura 100: Indicadores de calidad del consumo de antimicrobianos. Evolución del porcentaje de consumo (% DHD) de penicilinas asociadas a inhibidores de β-lactamasas (J01CR) en la población pediátrica del Área V (comparado con la población pediátrica asturiana)

Figura 101: Indicadores de calidad del consumo de antimicrobianos. Comparación evolutiva del porcentaje de consumo (% DHD) de J01CE), J01DD+J01DE y J01MA en la población pediátrica del Área V (comparado con la población pediátrica asturiana).

Figura 102: Indicadores de calidad de consumo de antimicrobianos. Evolución de la ratio J01_B/N en la población pediátrica del Área V (comparado con la población pediátrica asturiana).

Figura 103: Consumo (DHD) de antimicrobianos (grupo J01) en la población pediátrica del Área Sanitaria V (ámbito extra e intrahospitalario).

Figura 104: Consumo evolutivo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) de los grupos terapéuticos de antimicrobianos en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

Figura 105: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo del grupo J01C en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

Figura 106: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo del grupo J01D en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

Figura 107: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de cefalosporinas de tercera generación (J01DD) en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

Figura 108: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01F en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

Figura 109: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01G en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

Figura 110: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de los grupos J01E, J01M y J01X en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

Figura 111: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos de los grupos J01E, J01M y J01X en ámbito hospitalario en la población pediátrica del Área V.

Figura 112: Nº aislamientos anuales de *E. coli* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 113: Distribución mensual de los aislamientos de *E. coli* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 114: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria V con aislamiento de *E. coli*.

Figura 115: Procedencia de los aislamientos de *E. coli* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 116: Distribución del tipo de aislamientos de *E. coli* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 117: Principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *E. coli* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 118: Nº aislamientos anuales de *S. pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 119: Distribución mensual de los aislamientos de *S. pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 120: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria V con aislamiento de *S. pyogenes*.

Figura 121: Procedencia de los aislamientos de *S. pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 122: Distribución del tipo de aislamientos de *S. pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 123: Distribución del tipo de aislamientos no faríngeos de *S. pyogenes* por grupos de edad de la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 124: Evolución de la sensibilidad de *S. pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 125: Distribución de los fenotipos de *S. pyogenes* resistentes a eritromicina en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 126: Nº aislamientos anuales de *Salmonella* spp. en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 127: Distribución mensual de los aislamientos de *Salmonella* spp. en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 128: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria con aislamiento de *Salmonella* spp.

Figura 129: Procedencia de los aislamientos de *Salmonella* spp en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 130: Principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *Salmonella* spp. en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 131: Evolución (nº aislamientos) de las serovariedades de *Salmonella* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 132: Evolución de la sensibilidad de *S.* Enteritidis y *S.* Typhimurium a ampicilina.

Figura 133: Nº aislamientos anuales de *H. influenzae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V

Figura 134: Distribución mensual de los aislamientos de *H. influenzae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 135: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria V (2005-2015) con aislamiento de *H. influenzae*.

Figura 136: Procedencia de los aislamientos de *H. influenzae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 137: Distribución del tipo de aislamientos de *H. influenzae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 138: Principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *H. influenzae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 139: Nº de aislamientos anuales de *E. faecalis* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 140: Distribución mensual de los aislamientos de *E, faecalis* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 141: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria V con aislamiento de *E.faecalis*.

Figura 142: Procedencia de los aislamientos de *E. faecalis* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 143: Distribución del tipo de aislamientos de *E. faecalis* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 144: Principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *E. faecalis* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 145: % de cepas de *E. faecalis* RAN a estreptomicina y gentamicina en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 146: Distribución de la edad (meses) de los pacientes con aislamiento de *E. faecalis* en muestras de sitios estériles.

Figura 147: Nº aislamientos anuales de *S. aureus* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 148: Distribución mensual de los aislamientos de *S. aureus* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 149: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria V con aislamiento de *S. aureus*.

Figura 150: Procedencia de los aislamientos de *S. aureus* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 151: Distribución del tipo de aislamientos de *S. aureus* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 152: Principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *S. aureus* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 153: Distribución de los fenotipos de *S. aureus* resistentes a eritromicina en la población pediátrica del Área Sanitaria.

Figura 154: Nº aislamientos anuales de *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 155: Distribución mensual de los aislamientos de *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 156: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria V (2005-2015) con aislamiento de *S. pneumoniae*.

Figura 157: Procedencia de los aislamientos de *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 158: Distribución del tipo de aislamientos de *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 159: Principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 160: Distribución de los fenotipos de *S. pneumoniae* resistentes a eritromicina en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Figura 161: Relación entre el consumo del grupo J01D y subgrupos y la sensibilidad de *E. coli* a cefazolina.

Figura 162: Relación entre el consumo del grupo J01E y trimetoprim-sulfametoxazol (J01EE01) y la sensibilidad de *E. coli* a trimetoprim-sulfametoxazol.

Figura 163: Relación entre el consumo del grupo J01D y J01DC y la sensibilidad de *Salmonella* spp a cefuroxima.

Figura 164: Relación entre el consumo de J01FA y principales principios activos y la sensibilidad de *H. influenzae* a azitromicina

Figura 165: Relación entre el consumo de J01M y ciprofloxacino y la sensibilidad de *S. aureus* a ciprofloxacino.

Figura 166: Relación entre el consumo de J01FA y principales principios activos y la sensibilidad de *S. aureus* a eritromicina.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DESCUBRIMIENTO DE LOS ANTIMICROBIANOS

Los primeros esfuerzos para tratar directamente las enfermedades infecciosas tuvieron poco éxito, si exceptuamos el descubrimiento español de las quinas importadas desde América, que se utilizaron tanto por su poder febrífugo como por ser poderosos antiparasitarios. Aceptando la definición de antibiótico promulgada por Waksman en 1961 como "aquella substancia elaborada por un ser vivo que detiene el metabolismo de otro ser vivo de modo reversible o irreversible", se puede decir que la quinina fue el primer antibiótico utilizado por el hombre, aunque sin saberlo.

La moderna quimioterapia tiene una deuda impagable con su pionero, Paul Ehrlich (Polonia 1854 – Alemania 1915). Fue el creador de la terapéutica experimental al plantear el ensayo de los fármacos en animales de experimentación que sufrían la misma enfermedad que trataba de curar en el hombre. El ideal terapéutico que perseguía Ehrlich era la obtención de la llamada "bala mágica", una sustancia que fuera totalmente selectiva sobre los parásitos e inofensiva para el tejido del huésped que los albergara. Su legado comprende, entre otros, los llamados "Postulados de Ehrlich", que exponen los requisitos que ha de cumplir un quimioterápico para lograr la eficacia:

- Que sea fuertemente activo contra un microorganismo o parásito.
- Que sea fácilmente absorbible por el cuerpo.
- Que sea activo en presencia de tejidos o fluidos corporales.
- Que posea un bajo grado de toxicidad y un alto índice terapéutico.
- Que no permita el desarrollo de resistencias en microorganismos o parásitos.

En 1910, Ehrlich anunció el descubrimiento de su "bala mágica", un derivado arsenical que llamó "Salvarsán" ("el arsénico que salva") utilizado para el tratamiento de la sífilis y del que escribió: "Salvarsán se combina químicamente con los espiroquetos y los mata; en cambio, no reacciona con el cuerpo humano, siendo ésta la causa de su inocuidad". Cuatro años más tarde descubrió un compuesto derivado que denominó "Neosalvarsán", de similar eficacia y menor toxicidad.

La primera cura de una infección bacteriana diferente a la sífilis fue conseguida por Morgenroth y Levy en 1911, que comprobaron que un derivado de la quinina tenía una potente acción inhibitoria sobre el neumococo y curaba las infecciones producidas por este germen en las ratas. Desgraciadamente, la extensión de este trabajo a la neumonía neumocócica humana no dio gran resultado por la alta toxicidad del preparado y por la aparición de neumococos resistentes.

En 1921, Morgenroth *et al* hallaron un derivado de la acridina que denominaron "Rivanol", con potente acción bacteriostática y con el que consiguieron curar infecciones estreptocócicas en ratas. Fue muy utilizado para aplicación tópica en humanos.

Sin duda alguna, el hito más conocido en la historia de los antimicrobianos fue el descubrimiento en 1928 de la penicilina por el doctor Alexander Fleming (Escocia 1881 – Inglaterra 1955), asumido como un hecho casual y fortuito, si bien injustamente, teniendo en cuenta la sólida formación científica del investigador y su gran capacidad de observación. Fleming descubrió la sustancia que llamó "Penicilina" tras estudiar la acción lítica de una sustancia segregada por el hongo *Penicillium notatum*, que había contaminado un cultivo de estafilococos, hecho muy habitual en los laboratorios por entonces. Se necesitaron varios años para que este descubrimiento calase en la sociedad científica y el primer uso de la penicilina en humanos se realizó en febrero de 1942. Sin embargo, los éxitos iniciales estimularon a plantear una intensa investigación angloamericana y, a finales de 1943, ya se habían tratado a más de 200 enfermos con resultados excelentes y se disponía de cantidad suficiente para el abastecimiento del ejército aliado en la Segunda Guerra Mundial. En España, las dos primeras aplicaciones de penicilina se realizaron curiosamente de forma casi simultánea el mismo día, el 10 de marzo de 1944, en La Coruña y en Madrid.

La irrupción de la penicilina en la terapéutica antiinfecciosa supuso un punto de inflexión histórico al observarse que era capaz de resolver espectacularmente situaciones mortales y evitar complicaciones graves a partir de accidentes banales. Supuso el inicio de la llamada "era antibiótica" y fue, además, un modelo de planificación del que se aprendió para el desarrollo de nuevas moléculas, en una vertiginosa carrera que fue acelerándose hasta llegar a nuestros días. Se inició así una vasta investigación de carácter internacional que permitió el descubrimiento de un sin número de otras sustancias con propiedades antibacterianas. Muchas de ellas resultaron tóxicas y se desecharon pronto; otras, en cambio, han dado lugar al desarrollo de distintas familias de antimicrobianos, que han permitido reducir drásticamente la mortalidad causada por enfermedades infecciosas.

Desde el punto de vista conceptual, en sentido estricto y según la definición inicial, antibiótico sería el término empleado para nombrar a las sustancias con capacidad bactericida o bacteriostática producidas por microorganismos; los conceptos antimicrobiano y quimioterápico antibacteriano engloba a los antibióticos y otros fármacos (producidos por síntesis química) con dicha capacidad (1,2).

1.2 PROBLEMAS DERIVADOS DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

Con el descubrimiento de los antimicrobianos, muchos médicos creyeron que las enfermedades infecciosas serían eliminadas pronto y quedarían relegadas a la historia de la medicina. Pero nos hemos ido dando cuenta de que, conforme se perfeccionaban los antimicrobianos, los microbios mejoraban la capacidad de eludir nuestras mejores armas y reforzaban la capacidad de contraatacar con nuevas estrategias de supervivencia (3).

Actualmente, la mayoría de los antimicrobianos utilizados en el mundo son administrados a los animales, con una amplia liberación involuntaria en el medio ambiente e importantes consecuencias para la salud pública. A nivel humano, debido a su disponibilidad generalizada, a su coste generalmente bajo y a su relativa seguridad, los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos que más se utilizan de forma incorrecta. La gran complejidad intrínseca de las decisiones en antibioterapia, la escasa información microbiológica y un conocimiento insuficiente de las enfermedades infecciosas pueden contribuir a una mala selección o duración de los tratamientos antimicrobianos y, por tanto, a un uso inadecuado. La principal consecuencia de un uso inadecuado y elevado de estos fármacos es la aparición y desarrollo de resistencias bacterianas (4,5).

1.2.1 ¿POR QUÉ LAS BACTERIAS SE HACEN RESISTENTES?

La resistencia es la sensibilidad disminuida o nula de una bacteria a un antimicrobiano. También se considera cuando la bacteria no es inhibida por las concentraciones que un antimicrobiano alcanza en el sitio donde está produciendo la infección.

Existen bacterias con una resistencia natural, establecida porque carecen de la diana terapéutica sobre la que actúa un determinado grupo de antimicrobianos. Otro tipo de resistencia, más importante y trascendental, es la resistencia adquirida, que aparece en bacterias que previamente eran sensibles (2).

Los mecanismos por los que las bacterias adquieren resistencia son fundamentalmente dos:

- Por mutación, es decir por un cambio del genoma de la bacteria. Suele conferir resistencia a un solo antimicrobiano y ésta es heredada por sus descendientes (herencia vertical).
- Por adquisición de material genético nuevo procedente de otras bacterias resistentes. Se caracteriza porque implica resistencia a varios antimicrobianos en una sola etapa. Es heredada por los descendientes y, además, puede ser diseminada entre distintas especies y géneros bacterianos (herencia horizontal). Es, por lo tanto, susceptible de diseminarse de forma

epidémica entre los microorganismos de un hospital. Se debe al intercambio de material genético extracromosómico y autorrreplicativo presente en los plásmidos. Los plásmidos son moléculas de ADN que aparecen como resultado evolutivo de reorganizaciones de genes producidas por elementos genéticos transponibles, denominadas transposones (6).

Muchos de los genes que confieren resistencia ya están presentes en la naturaleza y hay una posterior selección, condicionada por la presión selectiva que ejerce el uso de antimicrobianos. Las poblaciones bacterianas con resistencias adquiridas son más prevalentes en zonas con gran consumo de antimicrobianos. En la mayoría de los casos se debe al uso indiscriminado de estas sustancias en animales y humanos, que favorece la "adaptación" de las bacterias y crea una presión ambiental que favorece la desaparición de las bacterias sensibles. Por otra parte, la utilización de nuevos antimicrobianos implica la creación de nuevos mecanismos de resistencia, fomentando la aparición de cepas con resistencias múltiples, especialmente en ambientes con alta concentración de antimicrobianos, como es el medio hospitalario (2).

1.2.2 EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

Probablemente, la primera detección de resistencia relacionada con la utilización de sustancias antimicrobianas se produjo a principios del siglo XX durante los ensayos clínicos realizados por Morgenroth y Levy para valorar la utilidad de la optoquina en el tratamiento de la neumonía neumocócica.

Posteriormente y sin excepciones, la introducción de cada nuevo agente o clase de antimicrobianos ha sido seguida por la aparición de microorganismos resistentes.

El primer antibiótico utilizado para el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* fue la penicilina en los años 40 y, ya en la década de los 50, la mayoría de las cepas producían una penicilinasa que convertía al otrora milagro en ineficaz. En 1957 se introdujo la meticilina para solucionar este problema, pero en 1961 se detectó por primera vez la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina y, desde entonces, se han descrito múltiples brotes epidémicos en diversas partes del mundo (2).

A finales del siglo XX, los principales problemas de resistencia estaban causados por bacterias Gram positivas: a nivel hospitalario, *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y, a nivel comunitario, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y macrólidos. Actualmente, estos problemas persisten y otras bacterias Gram positivas han empezado a cobrar relevancia, como *Enterococcus* spp. resistente a glucopéptidos. Pero la mayor amenaza creciente en nuestro tiempo está determinada por las bacterias Gram negativas, capaces de acumular a todos (panresistencia, PDR) o casi todos los antibióticos disponibles (multirresistencia -MDR-; resistencia extensa -XDR), como son determinadas enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Las cepas bacterianas resistentes pueden transmitirse a otros individuos y medios,

incluso en zonas geográficas lejanas, situación favorecida por el aumento del comercio y de los viajes (4). La Organización Mundial de la Salud (OMS) alerta en su último informe de Abril de 2014 sobre las resistencias a los antimicrobianos y define la situación como una realidad de todos los países del continente y una grave amenaza para la salud pública mundial (7).

1.2.3 FACTORES ASOCIADOS AL AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

El uso de antimicrobianos supone un impacto sobre la flora bacteriana del organismo, tanto la patógena como la colonizadora. Con el uso de antimicrobianos se selecciona el crecimiento de cepas resistentes y se favorece la adquisición de mecanismos de resistencias en bacterias previamente sensibles. La resistencia puede hacerse extensiva a distintas familias de antimicrobianos y una misma bacteria puede presentar distintos mecanismos de resistencia. El patrón de uso de los antimicrobianos en un determinado entorno se relaciona con el patrón de las resistencias bacterianas. El uso inadecuado e irracional de los antimicrobianos, no solo en los seres humanos, sino también en agricultura, ganadería e incluso en el sector industrial, crea condiciones favorables para la aparición, propagación y persistencia de microorganismos resistentes (8). Dentro del uso en humanos, los factores que favorecen la aparición de resistencias bacterianas son: la indicación incorrecta, la elección inadecuada del antimicrobiano, la duración inapropiada del tratamiento, dosis empleadas no óptimas, la administración errática y el incumplimiento terapéutico, como se muestra con los siguientes ejemplos (8–10):

- La instauración de tratamientos antimicrobianos inadecuados acontece en porcentajes cercanos o superiores al 50%, tanto en ámbito hospitalario como en atención primaria.
- Los pacientes que reciben un antimicrobiano como tratamiento de una infección respiratoria o urinaria presentan un riesgo de colonización por bacterias resistentes a dicho antibiótico, que es máxime en el primer mes tras tratamiento pero que se puede mantener hasta 12 meses.
- La probabilidad de que un niño sea portador de neumococo resistente a la penicilina aumenta con cada día de uso de un β-lactámico.
- La administración de antibióticos de vida media larga favorece el mantenimiento de concentraciones subinhibitorias durante un tiempo prolongado, que favorecen la propagación de microorganismos resistentes.

El uso apropiado de antimicrobianos implica la prescripción de los antimicrobianos solo cuando están indicados, que el antibiótico elegido tenga el espectro más reducido siendo efectivo para la infección a tratar y que se utilice en una dosis y duración adecuadas (11).

1.2.4 CONSECUENCIAS DEL AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

El aumento de las resistencias bacterianas supone un problema clínico, pero también de epidemiología y de salud pública. Algunas de las consecuencias directas e indirectas derivadas de esta problemática son (4,8,12,13):

- Aumento de las tasas de fracasos terapéuticos.
- Mayor probabilidad de contagio de infecciones potencialmente graves entre los pacientes, sobre todo a nivel hospitalario, con riesgo de convertirse en infecciones clínicamente incontrolables, lo que supondría un retorno a la era preantibiótica.
- Importante morbimortalidad asociada a las infecciones y a los tratamientos. Las infecciones producidas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos tradicionales se traduce en una prolongación de la enfermedad e incluso en la muerte del paciente. En una reciente nota de prensa de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) se alerta sobre una estimación de más de 35.000 muertes anuales en España por bacterias multirresistentes, cifra 30 veces superior a la mortalidad producida por accidentes de tráfico.
- Aumento de la toxicidad medicamentosa.
- Incremento de los efectos secundarios evitables.
- Importante aumento de los costes farmacoterapéuticos y sociosanitarios. Cuando los microorganismos son resistentes a los antibióticos de primera línea, se utilizan terapias habitualmente más caras. La mayor duración de la enfermedad y del tratamiento, a menudo en hospitales, aumenta los costes de la atención de la salud y la carga financiera de las familias y la sociedad. Se estima que en la Unión Europea los costes añadidos anuales por este problema son de aproximadamente 1.500 millones de euros por cuidados hospitalarios.
- Riesgo de fracaso de los logros obtenidos hasta ahora por la medicina moderna, como el trasplante de órganos, la quimioterapia y la cirugía mayor, abocados al fracaso si no se dispone de una antibioterapia eficaz para la prevención y tratamiento de las infecciones asociadas.
- Impacto ecológico, determinado por una dificultad para el control de las infecciones zoonóticas y para la obtención de alimentos sanos y seguros para el consumo humano

Son, por tanto, numerosas las razones que urgen a emprender acciones para combatir la selección y propagación de las resistencias a los antimicrobianos. Existe un alto grado de

evidencia científica de que las intervenciones que pueden realizarse para mejorar el uso de los antimicrobianos reducen la presión antibiótica y contribuyen al control de las resistencias bacterianas (4).

1.3 MONITORIZACIÓN DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

La amplia variabilidad observada en los patrones de uso de diversos medicamentos llevó a la OMS a formar el llamado el *Drug Utilization Research Group* (DURG) en 1969, que marcó las líneas maestras para llevar a cabos los estudios de utilización de medicamentos (14).

1.3.1 ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son aquellos que analizan la prescripción, dispensación e ingesta de medicamentos. Su objetivo es la identificación de los factores que condicionan una mala utilización de los medicamentos para intervenir sobre ellos e intentar solucionar los problemas detectados.

Obtienen la información de fuentes de datos primarias (aquéllas que se recogen *ad hoc* para la realización del estudio, principalmente encuestas a profesionales y a usuarios del sistema sanitario) o secundarias (de registros ya existentes, como la base de datos de facturación elaborada por los Colegios de Farmacéuticos, las historias clínicas, los datos de los distribuidores de farmacia en la industria farmacéutica, la Encuesta Nacional de Salud, etc).

Requieren la utilización de un sistema internacional único de clasificación de los medicamentos, para poder analizar los cambios de consumo a lo largo del tiempo en un país determinado y para poder comparar el consumo entre regiones o países. Las clasificaciones más utilizadas son la anatómico-terapéutica de la EPhMRA (European Pharmaceutical Market Research Association) y la anatómico-terapéutica-química (Anatomical-Therapeutic-Chemical classification system, ATC).

En los EUM se emplea metodología diferente según la finalidad del estudio:

- Cuantitativa: la cuantificación del consumo puede ser abordada desde distintos enfoques:
    - Cuantificación del consumo en valor económico: informan del gasto en el consumo de medicamentos en un sistema sanitario, pero no proporcionan una idea de la cantidad de medicamento vendido o consumido.

- Cuantificación del consumo en unidades vendidas: indican la intensidad de la farmacoterapia. Sin embargo, esta medición presenta problemas derivados de las diferencias en el contenido ponderal de un principio activo en las diferentes marcas comerciales y la variabilidad del contenido a lo largo del tiempo.

  Para superar estas dificultades se definió la dosis diaria definida (DDD). La DDD es la unidad técnica internacional de medida del consumo de medicamentos. Indica la dosis media diaria de mantenimiento de un medicamento utilizado para su principal indicación en adultos. La información sobre el consumo se expresa habitualmente en número de DDD (Nº DDD) y se puede ajustar por cada 1.000 habitantes de la población de una región y día, resultando el término DHD (número de DDD por 1.000 habitantes y día), lo que nos da una idea aproximada del volumen de población tratada diariamente con la dosis habitual de un determinado fármaco, es decir, la prevalencia del consumo. La DHD permite, así, analizar el consumo evolutivo de un fármaco y hacer comparaciones entre regiones/países.

- Cualitativa: pretende caracterizar la calidad del consumo de un medicamento o grupo farmacéutico, en base a datos disponibles sobre eficacia, seguridad, farmacocinética y posibles interacciones.

Existen diversas clasificaciones de EUM según las características de las variables principales del estudio. Algunas de las clasificaciones son:

- Clasificación de Lee y Bergman: es la clasificación más extendida en la literatura internacional. Separa los EUM en dos grandes grupos:
  - EUM cuantitativos.
  - EUM cualitativos: valoran lo apropiado de la utilización de un medicamento relacionando las prescripciones con las indicaciones.
- Clasificación de Laporte-Tognoni, según los objetivos primarios:
  - Estudios de oferta de medicamentos: analizan la cantidad y calidad de la oferta de medicamentos.
  - Estudios cuantitativos de consumo: dan información sobre las ventas, mediante análisis de costes, de unidades vendidas o de Nº DDD.
  - Estudios de hábitos de prescripción médica: estudian la prevalencia de la prescripción de un fármaco y la relacionan con la indicación o la motivación de dicha prescripción.
  - Estudios cualitativos de consumo: analizan la calidad de las prescripciones según el valor intrínseco de los medicamentos más consumidos.
  - Estudios sobre el cumplimiento de la prescripción: comparan el uso real de los medicamentos con la prescripción.

- Encuestas sobre los usuarios: estudian las actitudes y conocimientos de los usuarios sobre los medicamentos

➢ Clasificación en función del vector temporal indicación ➔ fin de tratamiento:

- Estudios cuantitativos de consumo.
- Estudios de prescripción-indicación: parten de la prescripción y valoran el grado de adecuación a la indicación. Detectan la sobreutilización de un fármaco.
- Estudios de indicación-prescripción: analizan los fármacos utilizados en una determinada indicación; permiten valorar la infrautilización y en determinados casos la sobreutilización.
- Estudios sobre esquema terapéutico: describen las características de la utilización práctica de medicamentos que pueden inducir a un aumento del riesgo de reacciones adversas, una disminución de la eficacia o un aumento del coste.
- Estudios de consecuencias prácticas de la utilización de medicamentos: analizan los beneficios, efectos indeseables y costes reales de un tratamiento (14).

1.3.2 CLASIFICACIÓN ATC

La clasificación ATC fue adoptada por la OMS en 1996 como el estándar internacional para la clasificación de los medicamentos en los EUM. Se creó asimismo el "Grupo Internacional de Trabajo de la OMS para la Metodología de Estadísticas de Medicamentos" como grupo de asesoramiento y de apoyo metodológico; corresponde al centro colaborador de la OMS en Oslo la actualización permanente de la clasificación ATC según los criterios establecidos por dicho grupo de trabajo. La clasificación de los medicamentos se realiza según cinco niveles, definidos por un código:

- Nivel 1: se divide en 14 grupos según el lugar anatómico sobre el que actúa un fármaco. Se codifica por una letra (por ejemplo, grupo J: antiinfecciosos para uso sistémico).
- Nivel 2: define el subgrupo terapéutico. Se identifica por un número de dos cifras, que se añade a la letra del nivel anterior (por ejemplo, grupo J01: antibacterianos para uso sistémico)
- Nivel 3: se divide en subgrupos según propiedades terapéuticas o farmacológicas. Se identifica por una letra del alfabeto que se añade al código anterior (por ejemplo, J01F: macrólidos, lincosamidas y estreptograminas).

- Nivel 4: los subgrupos se realizan teniendo en cuenta características terapéuticas, farmacológicas o químicas. Añade una letra al código anterior (por ejemplo, J01FA: macrólidos).
- Nivel 5: representa el principio activo individual o una asociación farmacológica y define el código completo de cada sustancia, formado por un número de dos cifras añadido al código anterior (por ejemplo, J01FA01: eritromicina).

Algunos principios activos, en virtud de sus propiedades terapéuticas, pueden tener más de un código. En la tabla 1 se identifican los grupos del nivel 1 de la clasificación ATC y los subgrupos de nivel 2 del grupo J (antiinfecciosos para uso sistémico). En la tabla 2 se exponen los antimicrobianos nombrados en el estudio, su ubicación en la clasificación ATC y su DDD (en gramos) según la vía de administración (15).

Nivel 1	Descripción nivel 1	Nivel 2	Descripción nivel 2
Grupo A	Tracto alimentario y metabolismo		
Grupo B	Sangre y órganos hematopoyéticos		
Grupo C	Sistema cardiovascular		
Grupo D	Dermatológicos		
Grupo G	Sistema génito-urinario y hormonas sexuales		
Grupo H	Preparados hormonales sistémicos (excluye hormonas sexuales e insulinas)		
Grupo J	Antiinfecciosos de uso sistémico	J01	Antibacterianos de uso sistémico
		J02	Antimicóticos de uso sistémico
		J04	Antimicobacterianos
		J05	Antivirales de uso sistémico
		J06	Inmunoglobulinas y sueros inmunes
		J07	Vacunas
Grupo L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores		
Grupo M	Sistema músculo-esquelético		
Grupo N	Sistema nervioso		
Grupo P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes		
Grupo R	Sistema respiratorio		
Grupo S	Órganos de los sentidos		
Grupo V	Varios		

Tabla 1: Clasificación ATC. Grupos de nivel 1 y subgrupos de nivel 2 del grupo J.

NIVEL 3	NIVEL 4	NIVEL 5	PRINCIPIO ACTIVO	DDD	Vía admon
J01A Tetraciclinas	J01AA: tetraciclinas	J01AA02 J01AA07 J01AA08 J01AA92	Doxiciclina Tetraciclina Minociclina Doxiciclina+enzimas	0,1 g 1 g 0,2 g -	O/P O/P O/P -
J01B Anfenicoles	J01BA: anfenicoles				
J01C β-lactámicos penicilinas	J01CA: penicilinas de amplio espectro	J01CA01 J01CA04 J01CA06 J01CA12	Ampicilina Amoxicilina Bacampicilina Piperacilina	2 g 1 g 1,2 g 14 g	O/P O/P O P
	J01CE: penicilinas sensibles a β-lactamasa	J01CE01 J01CE02 J01CE08 J01CE09 J01CE10 J01CE30	Penicilina (bencilpenicilina) Fenoximetilpenicilina Bencilpenicilina-benzatina Bencilpenicilina-procaína Fenoximetilpenicilina benzatina Penicilinas sensibles en asoc.	3,6 g 2 g 3,6 g 0,6 g 2 g -	P O P P O -
	J01CF: penicilinas resistentes a β-lactamasa	J01CF02 J01CF04	Cloxacilina Oxacilina	2 g 2 g	O/P O/P
	J01CG : inhibidores de β-lactamasa				
	J01CR: combinaciones de penicilinas, incluye inhibidores de la β-lactamasa	J01CR02	Amoxicilina-clavulánico (referidos a amoxicilina)	1 g 3 g	O P
J01D Otros β-lactámicos	J01DB: cefalosporinas de primera generación	J01DB01 J01DB03 J01DB04 J01DB05	Cefalexina Cefalotina Cefazolina Cefadroxilo	2 g 4 g 3 g 2 g	O P P O
	J01DC: cefalosporinas de segunda generación	J01DC02 J01DC04 J01DC06 J01DC10	Cefuroxima Cefaclor Cefonicida Cefprozilo	0,5 g 3 g 1 g 1 g 1 g	O P O P O
	J01DD: cefalosporinas de tercera generación	J01DD01 J01DD02 J01DD04 J01DD08 J01DD13 J01DD14 J01DD16	Cefotaxima Ceftazidima Ceftriaxona Cefixima Cefpodoxima Ceftibuteno Cefditoren	4 g 4 g 2 g 0,4 g 0,4 g 0,4 g 0,4 g	P P P O O O O
	J01DE: cefalosporinas de cuarta generación	J01DE01	Cefepime	2 g	P
	J01DF: monobactámicos	J01DF01	Aztreonam	0,225g 4 g	S. Inh P
	J01DH: derivados de carbapenem	J01DH51	Imipenem	2 g	P
	J01DI: otras cefalosporinas				
J01E Sulfonamidas y trimetoprim	J01EA: trimetoprim y der	J01EA01	Trimetoprim	0,4 g	O/P
	J01EB: sulfonamidas de acción corta				
	J01EC: sulfonamidas de acción intermedia	J01EC02	Sulfadiazina	0,6 g	O
	J01ED: sulfonamidas de acción larga				
	J01EE: combinaciones de sulfonamidas y trimetoprim	J01EE01	Trimetoprim-sulfametoxazol	1,6	O/P
J01F Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	J01FA: macrólidos	J01FA01 J01FA02 J01FA06 J01FA07 J01FA09	Eritromicina (etilsuccinato) Espiramicina Roxitromicina Josamicina Claritromicina	1 g 2 g 3 g 0,3 g 2 g 0,5 g 1 g	O/P O O O O O P

		J01FA10	Azitromicina	0,3 g 0.5 g	O P
		J01FA11	Miocamicina	1,2 g	O
		J01FA15	Telitromicina	0,8 g	O
	J01FF: lincosamidas	J01FF01	Clindamicina	1,2 g 1,8 g	O P
		J01FF02	Lincomicina	1,8 g	O/P
	J01FG: estreptograminas				
J01G Aminoglucósidos	J01GA: estreptomicinas	J01GA01	Estreptomicina	1 g	P
	J01GB: otros aminoglucósidos	J01GB01	Tobramicina	0,112 g 0,3 g 0,24 g	P. inh S. inh P
		J01GB03	Gentamicina	0,24 g	P
		J01GB06	Amikacina	1 g	P
J01M: Quinolonas	J01MA: fluoroquinolonas	J01MA01	Ofloxacino	0,4 g	O/P
		J01MA02	Ciprofloxacino	1 g 0,5 g	O P
		J01MA06	Norfloxacino	0,8 g	O
		J01MA12	Levofloxacino	0,5 g	O/P
		J01MA14	Moxifloxacino	0,4 g	O/P
	J01MB: otras quinolonas	J01MB02	Ácido nalidíxico	4 g	O
J01R Combinaciones	J01RA: combinaciones de antibacterianos	J01RA04	Espiramicina+metronidazol	1,6 g	O/P
J01X Otros	J01XA: glicopépticos antibacterianos	J01XA01	Vancomicina	2 g	P
	J01XB: polimixinas				
	J01XC: esteroides antibacterianos	J01XC01	Ácido fusídico	1,5 g	O/P
	J01XD: derivados imidazólicos	J01XD01	Metronidazol	1,5 g	P
	J01XE: derivados del nitrofurano	J01XE01	(Nitro)furantoína	0,2 g	O
	J01XX: otros antibacterianos	J01XX01	Fosfomicina	3 g 8 g	O P
		J01XX08	Linezolid	1,2 g	O/P
		J01XX09	Daptomicina	0,28 g	P

Tabla 2: Clasificación ATC de los principales antimicrobianos y DDD de cada antimicrobiano para cada vía de administración.
(Admon: administración. Asoc: asociación. Der: derivados. O: oral. P: parenteral. P. Inh: polvo para inhalación. S. Inh: solución inhalada.)

1.4 ESTRATEGIAS DE VIGILANCIA

Una vez reconocida la amenaza de las resistencias bacterianas por parte de múltiples instituciones científicas, sanitarias y políticas de todo el mundo como un grave problema de salud pública se iniciaron múltiples proyectos para diseñar e implantar estrategias dirigidas a controlar el consumo de antimicrobianos y la aparición y extensión de resistencias bacterianas.

1.4.1 SISTEMAS DE VIGILANCIA DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

La monitorización de la prescripción y de los comportamientos relacionados con el consumo de antimicrobianos aporta los datos y los instrumentos necesarios para fundamentar las decisiones terapéuticas y evaluar tanto las consecuencias del uso indebido de los antimicrobianos en la salud pública, como el impacto de las intervenciones relacionadas con la contención de la resistencia. Existen varias organizaciones y proyectos a nivel mundial, europeo y nacional destinadas a monitorizar el consumo de antimicrobianos. Destacan:

- En Estados Unidos:
    - CDC (Centers for Disease prevention and Control).
    - ICARE (Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology).
    - NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance).
- En Europa:
    - ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption). Este proyecto, financiado por la Unión Europea (UE), viene realizando un exhaustivo seguimiento del consumo de antimicrobianos a nivel extra e intrahospitalario en 31 países europeos desde 1997 (16).
    - Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
    - Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).
    - ECDC (European Centre for Disease prevention and Control).
    - ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases).
    - Países Bajos: Proyecto NethMAP (Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands).

- Suecia: Proyecto SWEDRES (Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden).

- En España:
  - "Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos" o en versión abreviada "Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos" (PRAN), auspiciado por del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (4,17).
  - REIPI (Red Española de Investigación en Patologías Infecciosas), liderada por el Instituto Carlos III.
  - SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
  - Andalucía: proyecto PIRASOA (Programa integral de prevención y control de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria y uso apropiado de los Antimicrobianos).
  - Cataluña: proyecto VINCAT (Vigilancia de las Infecciones Nosocomiales en Cataluña).

1.4.2 SISTEMAS DE VIGILANCIA DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

La vigilancia de las resistencias bacterianas a los antimicrobianos es la piedra angular para evaluar la carga que supone y proporcionar la información necesaria para respaldar las estrategias locales, nacionales y mundiales. Dentro de las estrategias destinadas a tal fin, destacan:

- A nivel mundial:
  - International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance (INSPEAR), creada en Estados Unidos en 1998 e impulsada por los CDC.
  - Trans Atlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR), creada en la Cumbre entre la Unión Europea y Estados Unidos del 3 de noviembre de 2009.
  - Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA).
  - Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR), proyecto creado por la Oficina Regional de la OMS para Europa y sus

asociados, con la intención de crear o reforzar los sistemas de vigilancia de las resistencias bacterianas en países con menos recursos.

- Surveillance Network Database (TSN), sistema de vigilancia que recoge diariamente por vía electrónica los datos generados por cada laboratorio participante.
- Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos o proyecto GLASS (acrónimo de Global Antimicrobial Resistance Surveillance System). Ha sido creado recientemente, en mayo de 2015, en la 68ª Asamblea Mundial de la Salud, bajo la necesidad de disponer de una estrategia normalizada de recopilación, análisis e intercambio de datos sobre las resistencias bacterianas a nivel mundial.

- A nivel europeo:
  - European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), creado en 1998 bajo la coordinación del National Institute for Public Health and Environment holandés. Continuó su acción con el nombre European Antimicrobial Resistance Network (EARS-Net), asumiendo el ECDC su administración. Recoge datos de 28 países miembros de la UE y dos países no miembros (Islandia y Noruega). Pretende reducir la resistencia a antimicrobianos mediante la elaboración de bases de datos globales que permitan evaluar y comparar la resistencia bacteriana en aislamientos invasivos de los principales patógenos bacterianos (*Escherichia. coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* species, *S. pneumoniae, S. aureus, Enterococcus faecalis* y *E. faecium*) en los distintos países a lo largo del tiempo. Está financiado por la UE y fue puesto en marcha en paralelo al proyecto ESAC, comentado previamente (18).
  - "Plan de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas". Fue promulgado por el Consejo de la Unión Europea, el Parlamento Europeo y la Comisión Europea tras evidenciar la necesidad de establecer una estrategia común europea para valorar y afrontar el problema de las resistencias a los antimicrobianos. En él se incluyen las acciones consideradas vitales para la lucha contra las resistencias bacterianas, que debían ser abordadas por los Estados miembros de la UE en un periodo de cinco años (2011-2015), y resaltan la necesidad de una perspectiva conjunta, desde el punto de vista de la salud humana y veterinaria, para afrontar este problema.

En España, como en otros países, se han generado varios proyectos de ámbito local, autonómico y nacional para garantizar la vigilancia de las resistencias bacterianas. España participa en el proyecto EARS-Net a través de la sub-red española, formada por varios hospitales (38 hospitales en 2016) coordinados por el Centro Nacional de Microbiología (CNM) del Instituto de Salud Carlos III. Los hospitales participantes envían los informes de sensibilidad antibiótica

de los aislados invasivos de las bacterias previamente mencionadas. Los datos son enviados al ECDC de Estocolmo mediante la aplicación informática TESSy (The European Surveillance System), quien elabora un informe anual con todos los datos de los países europeos participantes (18).

Merece mención especial, por su envergadura y actualidad, el llamado "Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos" diseñado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en base a las recomendaciones europeas. En julio de 2012 se creó el grupo coordinador del Plan, que fue aprobado finalmente por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en sesión plenaria el 11 de junio de 2104. Los objetivos del Plan son:

- Elaborar y aplicar recomendaciones nacionales para el tratamiento de personas y animales con antimicrobianos, que garanticen un uso responsable y racional.
- Limitar el uso de antimicrobianos críticamente importantes.
- Limitar el uso profiláctico de antimicrobianos.
- Promover que los tratamientos se basen en el diagnóstico microbiológico y en la realización de antibiogramas.
- Impulsar y apoyar las redes nacionales de vigilancia y seguimiento de resistencias a los antimicrobianos.
- Promover que los sistemas de vigilancias sean efectivos y que cubran la salud humana y animal.
- Identificar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento de las infecciones bacterianas.
- Fomentar la salud animal mediante la prevención de enfermedades y la mejora de las medidas de higiene.
- Prevenir y controlar las infecciones relacionadas con la atención sanitaria.
- Fomentar la aplicación efectiva de la legislación nacional que impida la dispensación ilegal de agentes antimicrobianos.

El Plan establece dos subgrupos de trabajos para el desarrollo de los aspectos que competen a la salud humana y a la salud animal, que aglutinan a profesionales de más de 20 sociedades, organizaciones colegiales y grupos de trabajo, con el fin de lograr una implicación global y multidisciplinaria. El periodo de vigencia del Plan es de cinco años (2014-2018), con un informe de evaluación al final de cada periodo anual. Para el cumplimiento de los objetivos, el Plan propone seis líneas estratégicas comunes, que se subdividen a su vez en 24 medidas y 84 acciones concretas. Las líneas estratégicas del plan son:

1. Vigilar el consumo de antimicrobianos y las resistencias bacterianas.

2. Controlar las resistencias bacterianas.
3. Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento.
4. Definir las prioridades en materia de investigación.
5. Fomentar la formación e información a los profesionales sanitarios.
6. Promover la comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de los subgrupos de población.

Dentro de la primera línea estratégica, los autores destacan la importancia de la monitorización del consumo de antimicrobianos para conocer la presión que el uso de los mismos ejerce en la aparición de resistencias y proponen como acciones concretas en el ámbito de la salud humana:

- Mejorar la obtención de los datos del consumo de antimicrobianos en la comunidad y especialmente en los hospitales.
- Asegurar la exploración y análisis de los datos a nivel local, regional y nacional y el retorno de la información.
- Potenciar la obtención de los datos de resistencias a antimicrobianos, con un análisis particular de las resistencias en expansión.
- Analizar y explotar dichos datos.
- Cruzar la información de las resistencias a antimicrobianos y las de consumo (4).

1.5 SITUACIÓN ACTUAL

La complementariedad entre los programas ESAC y EARS-Net ha demostrado que la vigilancia integrada de ambos problemas, el consumo de los antimicrobianos y las resistencias bacterianas, es crucial para lograr la contención de estas últimas (4). A continuación, se exponen los datos más relevantes de dichos proyectos a nivel europeo y nacional, para conocer la situación actual de esta problemática.

1.5.1 SITUACIÓN ACTUAL EN EUROPA

1.5.1.1 Consumo de antimicrobianos en Europa

El proyecto ESAC recoge los datos anuales de consumo de antimicrobianos de los diferentes países europeos a través de redes nacionales que incorporan los datos de manera individual a la aplicación informática TESSy, y son publicados de manera conjunta en la página web del ECDC. Los últimos datos expuestos en dicha página web son del año 2016. El consumo se expresa en DHD de los grupos de antimicrobianos desagregados hasta el cuarto nivel de la

clasificación ATC, referidos al global de la población de cada país. Pero las fuentes de datos de los diferentes países aún no están completamente estandarizadas; algunos países notifican el consumo en función de los datos de los antimicrobianos dispensados en las oficinas de farmacia tras la presentación de una receta médica procedente de un servicio de salud, mientras que otros países lo hacen a partir de las ventas totales de antimicrobianos. Los datos del consumo de antimicrobianos en ámbito intrahospitalario no son aportados por todos los países, como ocurre con España. Además, algunos de los países que los aportan, analizan los datos de consumo intra y extrahospitalario de manera individualizada, mientras que otros los exponen de manera conjunta (16,19).

Existen grandes diferencias en el uso de antimicrobianos en Europa, con un claro patrón Norte-Sur, como se puede observar en la figura 1. En 2016 el consumo de antimicrobianos fue 3,5 veces superior en el país con mayor consumo (Grecia, 36,63 DHD) respecto al de menor consumo (Países Bajos, 10,4 DHD). Grecia y Chipre fueron los únicos países europeos que reportaron una tasa de consumo de antimicrobianos superior a 31 DHD (figura 2). España ocupó en 2016 el undécimo lugar en el consumo de antimicrobianos a nivel extrahospitalario (figura 3) (16). En cuanto al consumo en ámbito intrahospitalario, España ocupa el quinto lugar de los países europeos, con una prevalencia de uso de antibióticos (porcentaje de pacientes hospitalizados que recibieron al menos un agente antimicrobiano) en torno al 46%, por encima de la media europea, estimada en 30% (4).

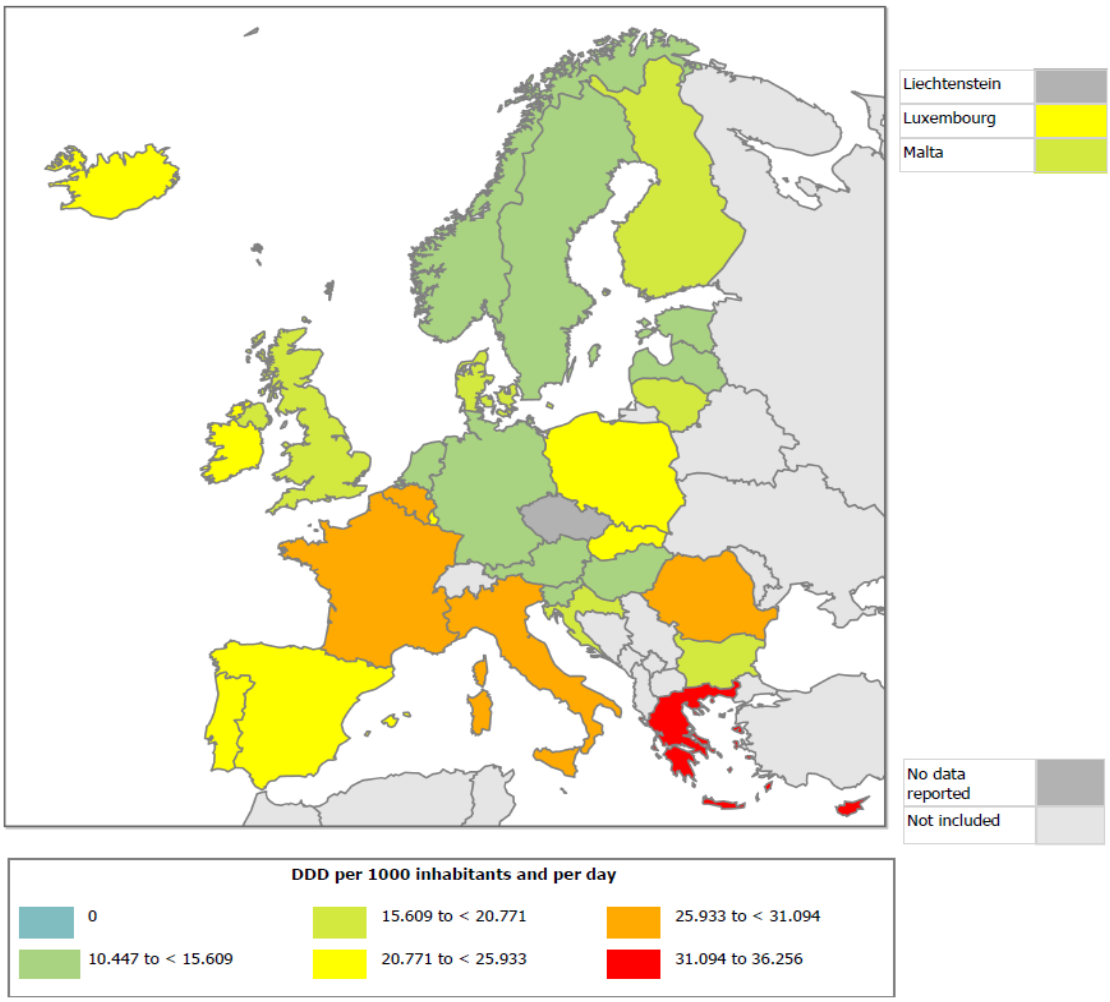

Figura 1: Mapa de Europa. Patrón Norte-Sur del consumo de antimicrobianos (grupo J01 de la clasificación ATC, ámbito extrahospitalario, año 2016). Tomado de (16).

Country	DDD per 1000 inhabitants and per day
Austria	13.3
Belgium	27.5
Bulgaria	19.8
Croatia	20.7
Cyprus*	33.0
Czech Republic	-
Denmark	15.9
Estonia	11.9
Finland	16.5
France	30.3
Germany	14.1
Greece	36.3
Hungary	15.4
Iceland	21.0
Ireland	24.2
Italy	26.9
Latvia	13.2
Liechtenstein	-
Lithuania	16.9
Luxembourg	25.5
Malta	16.4
Netherlands	10.4
Norway	15.2
Poland	24.0
Portugal	21.6
Romania*	29.5
Slovakia	23.6
Slovenia	13.9
Spain	22.2
Sweden	12.0
United Kingdom	19.6

Figura 2: Consumo de antimicrobianos (DHD) en ámbito extrahospitalario en los países de Europa en el año 2016. Tomado de (16).

*: Países que aportan datos conjuntos de consumo intra y extrahospitalario.

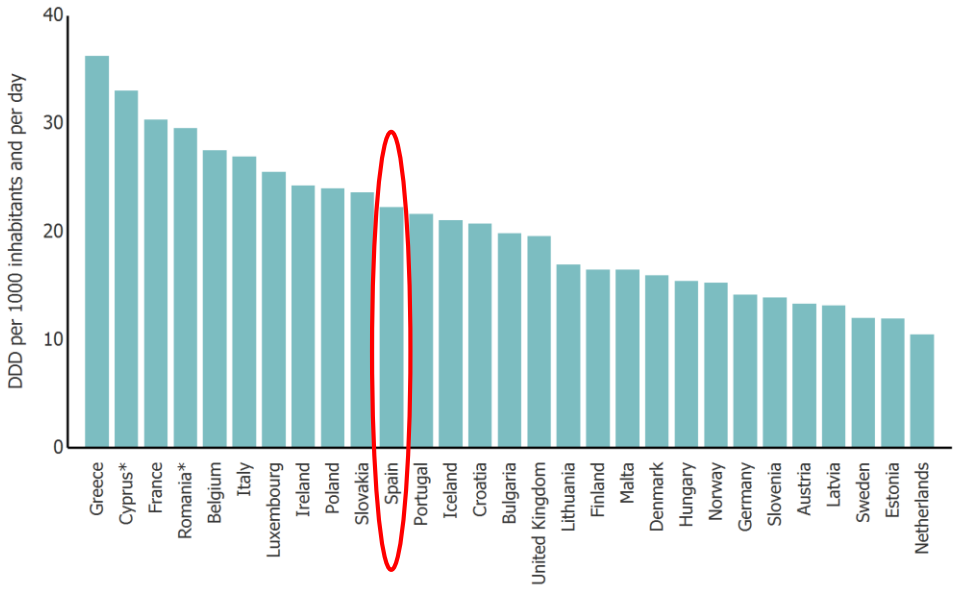

Figura 3: Consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en los países de Europa (ordenados de mayor a menor consumo) en el año 2016. Tomado de (16).
*: Países que aportan datos conjuntos de consumo intra y extrahospitalario.

En la figura 4 se compara el consumo de antimicrobianos en España con los países caracterizados por mayor y menor tasa de consumo. El consumo en Grecia creció exponencialmente alcanzando un máximo de 45,2 DHD en 2008, logrando posteriormente un descenso acusado tras la aplicación de diversas estrategias de control, si bien ha remontado de nuevo en los últimos años. El consumo en los Países Bajos se ha mantenido relativamente estable a lo largo de las décadas.

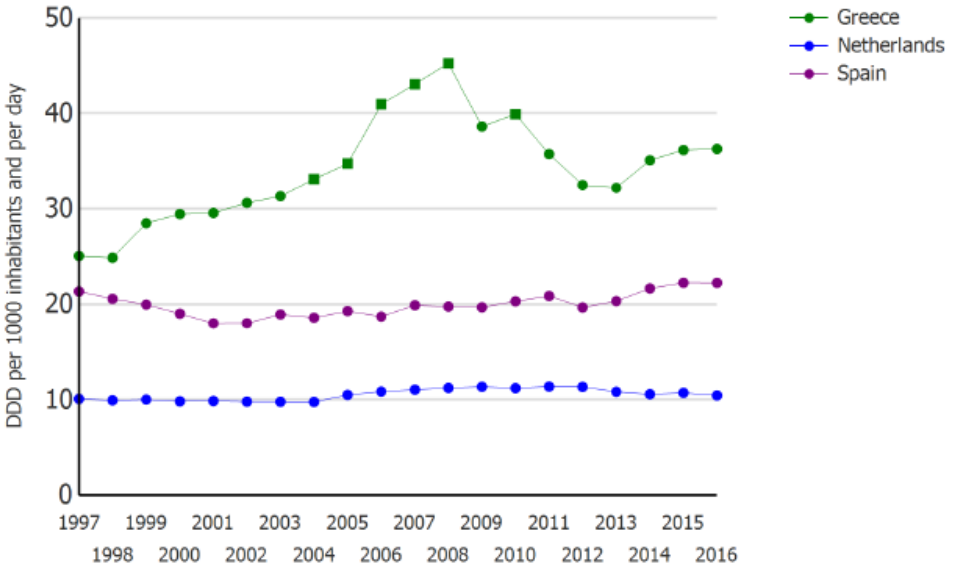

Figura 4: Evolución del consumo de antimicrobianos (DHD) en ámbito extrahospitalario en Grecia, Países Bajos y España (1997-2016). Tomado de (16).

1.5.1.2 Resistencias bacterianas en Europa

El último informe de la red EARS-Net recoge las tasas de resistencias bacterianas de los distintos países europeos durante el periodo 2013-2016. Al igual que ocurre con el proyecto ESAC, la recogida de datos no es totalmente homogénea; la mayoría de los países, pero no todos, utilizan los criterios del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Como se ha observado en años anteriores, persiste una amplia variabilidad de las tasas de resistencia entre los diferentes países, pero, para la mayoría de las combinaciones especie bacteriana - grupo de antimicrobianos, se evidencia un patrón de resistencias Norte – Sur y Este – Oeste. Las tasas más altas se reportan en los países del Sur y Este de Europa. El informe concluye que el problema de la resistencia a los antimicrobianos continúa siendo una amenaza grave para la salud pública de Europa y destaca los siguientes puntos de los gérmenes sometidos a vigilancia:

- *E. coli*: en el periodo 2013-2016 continuó aumentando el porcentaje de cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación, a aminoglucósidos y de cepas con resistencia combinada a los tres grupos de antimicrobianos claves (fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos). El porcentaje de cepas de *E. coli* productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) fue alto en 2016. La resistencia a carbapenems y fluoroquinolonas disminuyó durante el periodo 2013-2016.
- *K. pneumoniae*: de manera global, se observó durante el periodo 2013-2016 un descenso significativo de las tasas de resistencia a los principales antimicrobianos, excepto a los carbapenems. Las tasas de resistencia son aún problemáticas en países del Sur y Este de Europa.
- *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp*:* fueron comunes las resistencias a carbapenems y las resistencias a múltiples antimicrobianos.
- *S. pneumoniae*: las tasas de resistencia fueron relativamente estables en el periodo 2013-2016, pero con una amplia variabilidad entre los diferentes países, que puede ser debida, en parte, a la utilización de diferentes puntos de corte según el sistema de lectura de antibiograma empleado. El porcentaje de cepas no sensibles a macrólidos (rango 0% - 60%) fue superior en la mayoría de países al de cepas no sensibles a penicilina (rango 0,4% - 41,1%).
- *S. aureus:* continuó el descenso de las cepas SARM observado en años previos, pero con un aumento de cepas SARM adquiridas en la comunidad (SARM-AC). Hay una amplia variabilidad en el porcentaje de cepas SARM (1,2% - 50,5%) entre los distintos países y son más frecuentes las resistencias combinadas a varios antimicrobianos en los países con tasas altas de SARM. SARM continúa siendo un problema de salud pública en Europa.
- *Enterococcus* spp: aumento de las tasas de resistencias de *E. faecium* a vancomicina en varios países en el periodo 2013-2016 (20).

En la tabla 3 se exponen las tasas de resistencia en el año 2016 en Europa de las bacterias sometidas a vigilancia por la red EARS-Net. En las figuras 5-8 se exponen cuatro ejemplos del patrón Norte – Sur y Este – Oeste que existe en el problema de las resistencias bacterianas en Europa (20).

	E. coli	***K. pneumoniae***	***P. aeruginosa***	***Acinetobacter* spp**	***S. aureus***	***E. faecalis***	***E. faecium***
Resistencia a, al menos, un grupo	58,6%	34,5%	33,9%	55,4%	19,2%		
Aminopenicilinas	57,4%						
Cefalosporinas 3ª generación	12,4%	25,7%					
Aminoglucósidos	9,8%	19%	10%	35,2%			
Fluoroquinolonas	21%	24,6%	15%	39%			
Carbapenems	<0,1%	6,1%	15%	35,1%			
Colistina	Esporádica	8,5%	<1%	4%			
Ceftazidima			13%				
Piperacilina - tazobactam			16,3%				
Meticilina (SARM)					13,7%		
Resistencia de alto nivel (RAN) a gentamicina						30,5%	
Vancomicina							11,8%

Tabla 3: Tasas de resistencia (%) de las bacterias de especial seguimiento en Europa en 2016 .

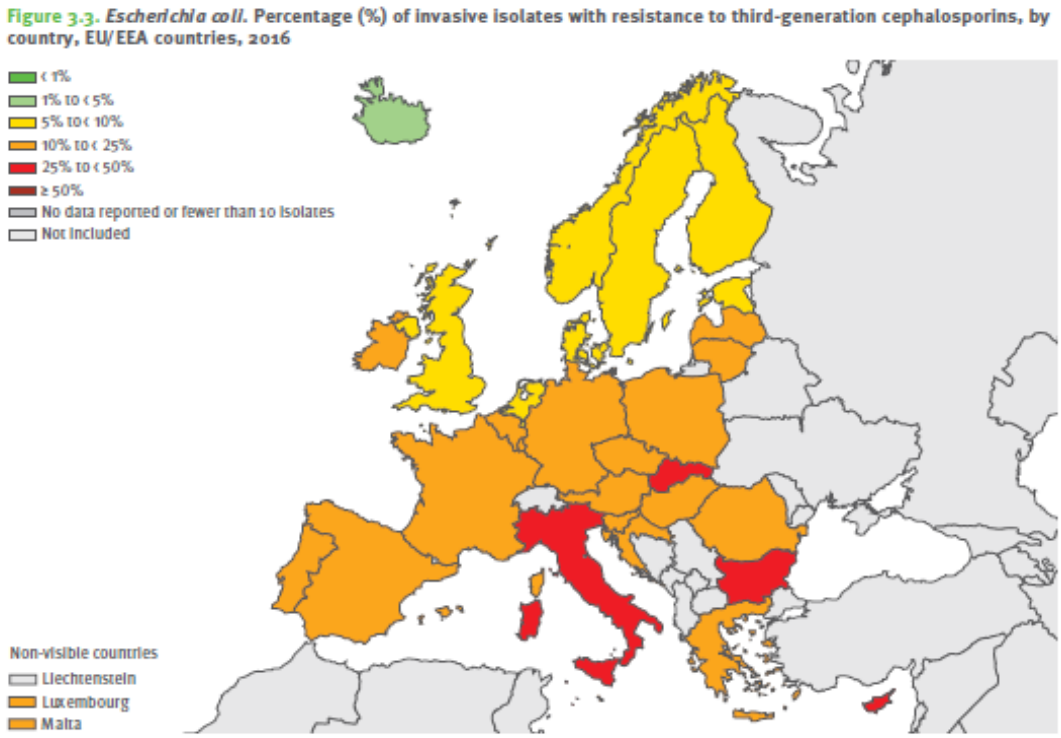

Figura 5: Mapa de Europa con los porcentajes de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación en cada país en 2016. Tomado de (20).

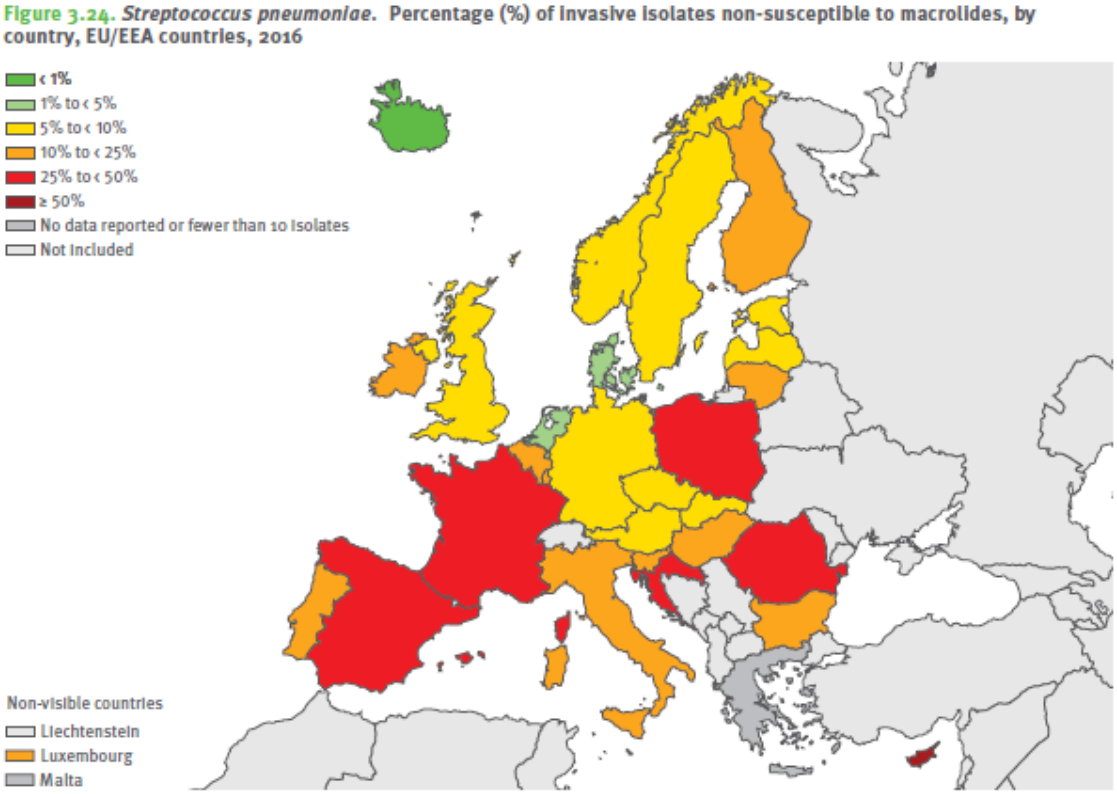

Figura 6: Mapa de Europa con los porcentajes de *S. pneumoniae* no sensibles a macrólidos en cada país en 2016. Tomado de (20).

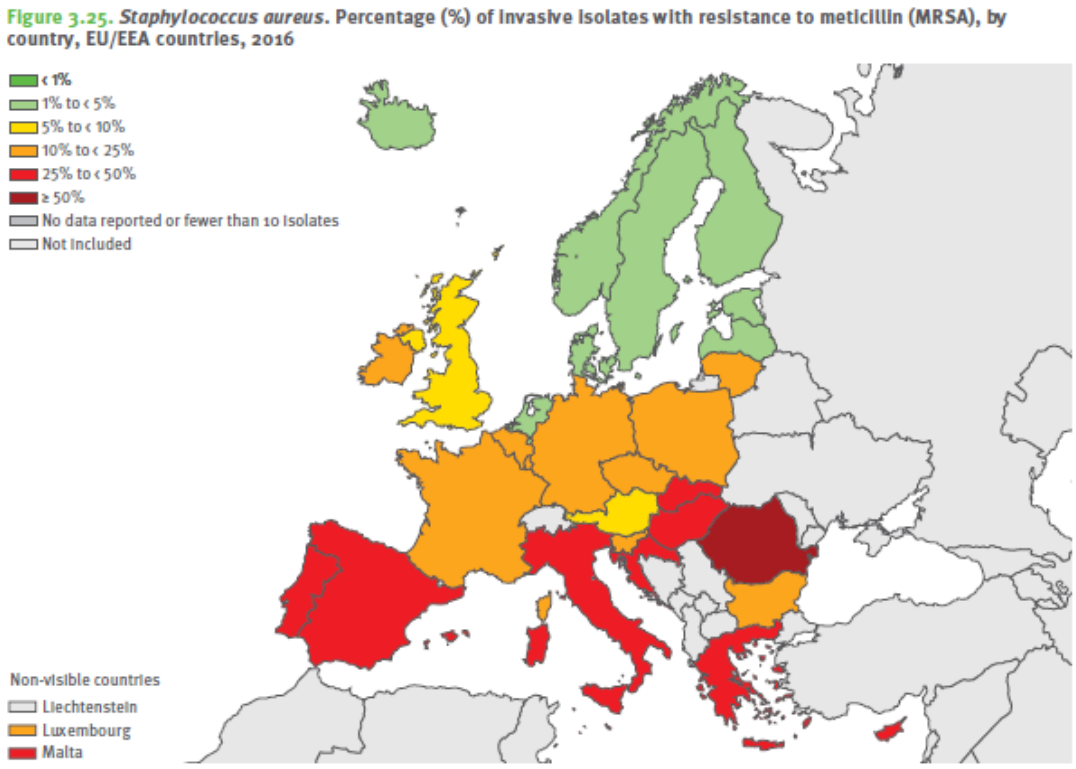

Figura 7: Mapa de Europa con los porcentajes de SARM en cada país en 2016. Tomado de (20).

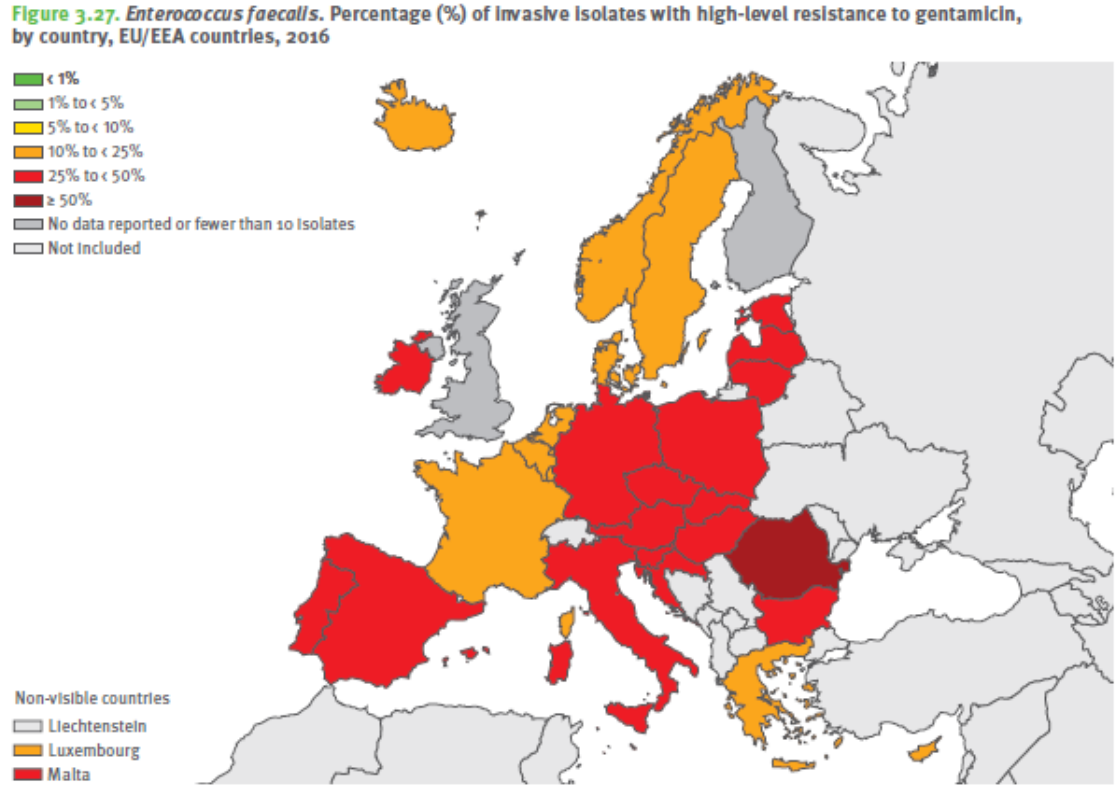

Figura 8: Mapa de Europa con los porcentajes de *E. faecalis* con resistencia de alto nivel a gentamicina en cada país en 2016. Tomado de (20).

1.5.2 SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA

1.5.2.1 Consumo de antimicrobianos en España

Se estima que el 90% del consumo de antimicrobianos en España se produce a nivel extrahospitalario (8). Los primeros datos de consumo nacional de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario datan del periodo 1985-2000: Lázaro *et al* observan un consumo inicial de 21,9 DHD, con un ligero descenso hasta el año 1989 y aumento paulatino posterior hasta un máximo de 23,1 DHD en 1996. Destacan también la existencia de diferencias muy notables entre las diversas Comunidades Autónomas (21).

En el año 2010, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, elabora un informe sobre el uso de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en España con cargo al Sistema Nacional de Salud (SNS) hasta el año 2009, actualizando un informe previo del periodo 1992 - 2006. El informe presenta los datos que son objeto de seguimiento por el proyecto europeo ESAC.

El consumo medio de antimicrobianos en España en ámbito extrahospitalario en el periodo de tiempo 1992-2009 fue de 20,15 DHD, diferenciando tres fases en la evolución: 1) hasta 1996, caracterizada por un aumento del consumo de antimicrobianos, a expensas del aumento del uso de amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino, cefalosporinas y nuevos macrólidos; 2) 1997-2002, fase de uso descendente, que se explica por la disminución del consumo de amoxicilina; 3) a partir de 2002, caracterizada por un ligero repunte del consumo global secundario a la utilización creciente de amoxicilina-clavulánico en presentaciones con mayores dosis por forma farmacéutica y por un descenso de uso de cefalosporinas y macrólidos (figura 9).

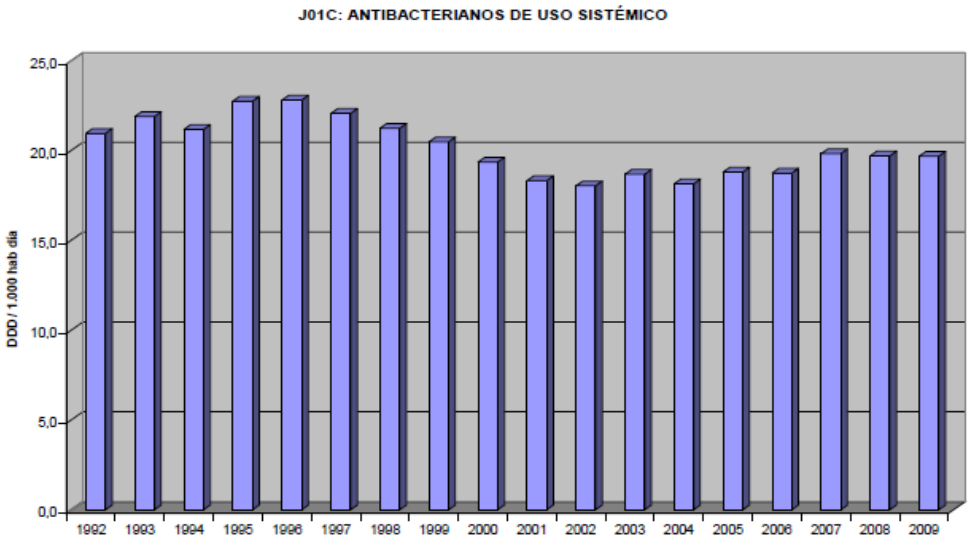

Figura 9: Consumo de antimicrobianos (DHD) en ámbito extrahospitalario en España (periodo 1992-2009). Tomado de (22).

En el análisis evolutivo de los diferentes subgrupos, destaca un descenso del uso de las penicilinas de amplio espectro (fundamentalmente amoxicilina), pasando de representar el 57% de los antimicrobianos consumidos en 1997 a un 35,9% en 2009. Contrasta con el incremento de la utilización de penicilinas con inhibidores de β-lactamasas (principalmente amoxicilina-clavulánico), que aumentó del 39% en 1997 al 61,8% en 2009. La relación de consumo de ambos grupos se invirtió en el año 2001 (figura 10).

El grupo de los macrólidos ha experimentado un ligero descenso de uso global. El consumo de claritromicina aumentó hasta el año 2001, con un descenso relevante posterior. El consumo de azitromicina se incrementó de manera muy marcada hasta 1999, y a partir de 2006. Desde el año 2008, la azitromicina es el macrólido más utilizado en España (figura 11).

El consumo de quinolonas se ha mantenido estable a lo largo del periodo 1992-2009. El consumo de ciprofloxacino engloba aproximadamente el 50% del consumo de fluoroquinolonas. Ha habido un aumento del consumo de levofloxacino y moxifloxacino desde su comercialización en 1998 y 2000, respectivamente. La utilización de norfloxacino ha disminuido durante todo el periodo de estudio, siendo la caída más marcada a partir del año 2000 (figura 12) (22,23).

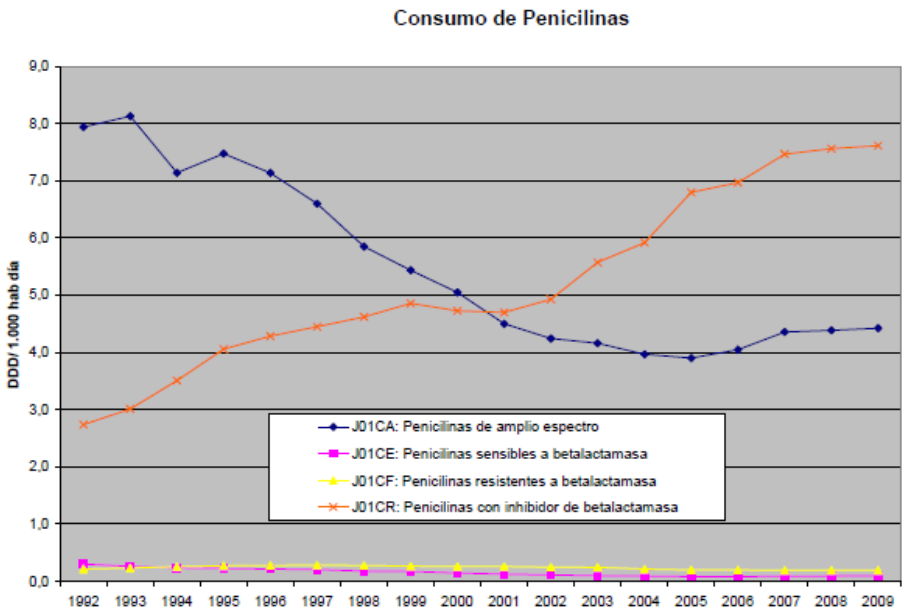

Figura 10: Consumo de penicilinas (DHD) en ámbito extrahospitalario en España (1992-2009). Tomado de (22).

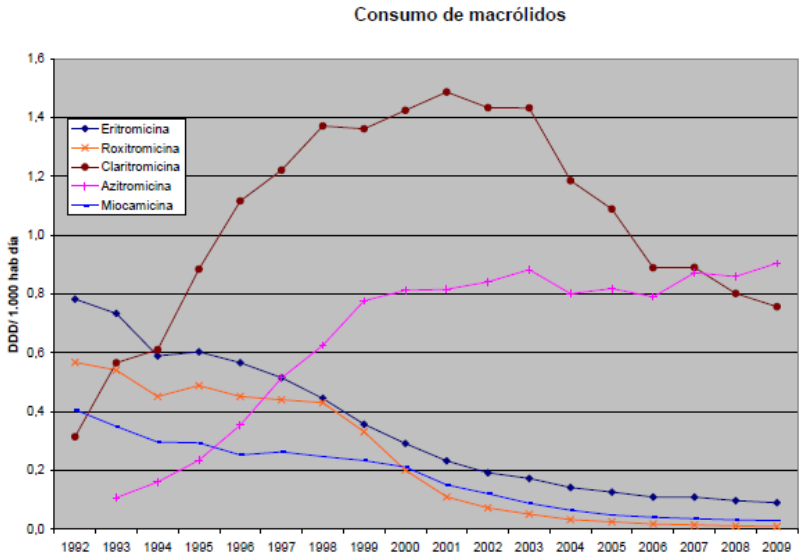

Figura 11: Consumo de macrólidos (DHD) en ámbito extrahospitalario en España (1992-2009). Tomado de (22).

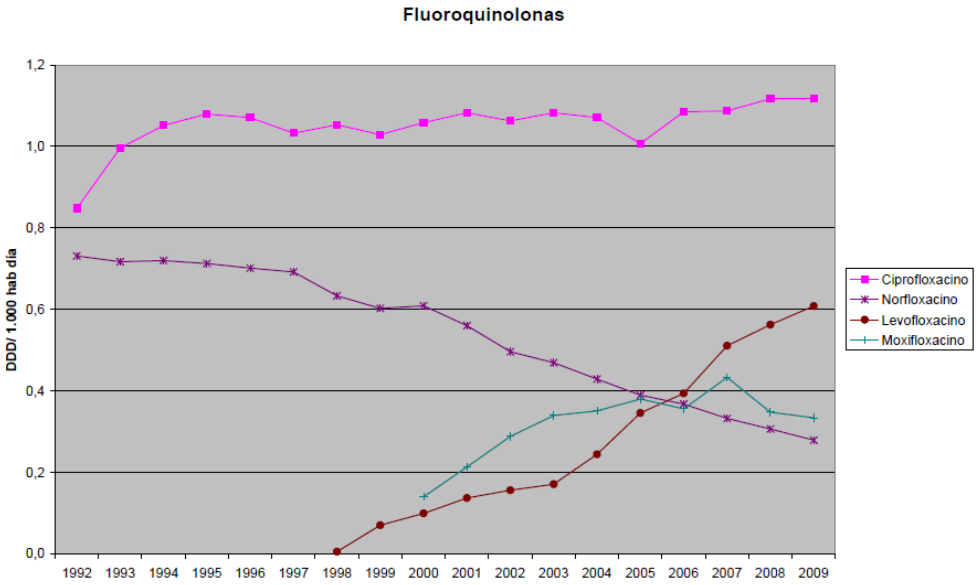

Figura 12: Consumo de fluoroquinolonas (DHD) en ámbito extrahospitalario en España (1992-2009). Tomado de (22).

Desde el proyecto ESAC se alerta del aumento del consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en España desde el año 2009, que ha alcanzado en 2015 y 2016 una tasa de 22,2 DHD, cifra que no se observaba desde mediados de los años 90 (figura 13). En el año 2016, el grupo de antimicrobianos más consumido fue el de los β-lactámicos (14,31 DHD; 64,37%), seguido de las quinolonas (2,35 DHD; 10,57%), macrólidos (2,34 DHD; 10,53%) y cefalosporinas (1,74 DHD; 7,83%), como se observa en la figura 14. La ratio de consumo de penicilinas, cefalosporinas y macrólidos de amplio espectro sobre los de espectro reducido fue del 84,79 (16).

Year	Spain
1997	21.3
1998	20.6
1999	20.0
2000	19.0
2001	18.0
2002	18.0
2003	18.9
2004	18.6
2005	19.3
2006	18.7
2007	19.9
2008	19.8
2009	19.7
2010	20.3
2011	20.9
2012	19.7
2013	20.3
2014	21.6
2015	22.2
2016	22.2

Figura 13: Evolución del consumo de antimicrobianos (DHD) en ámbito extrahospitalario en España (periodo 1997-2016). Tomado de (16).

ATC group J01	Community (primary care sector)	Hospital sector
Beta-lactam antibacterials, penicillins (J01C)	14.31	-
Other beta-lactam antibacterials (J01D)	1.74	-
Tetracyclines (J01A)	0.75	-
Macrolides, lincosamides and streptogramins (J01F)	2.34	-
Quinolone antibacterials (J01M)	2.35	-
Sulfonamides and trimethoprim (J01E)	0.24	-
Other J01 substances	0.50	-
Total	**22.23**	-

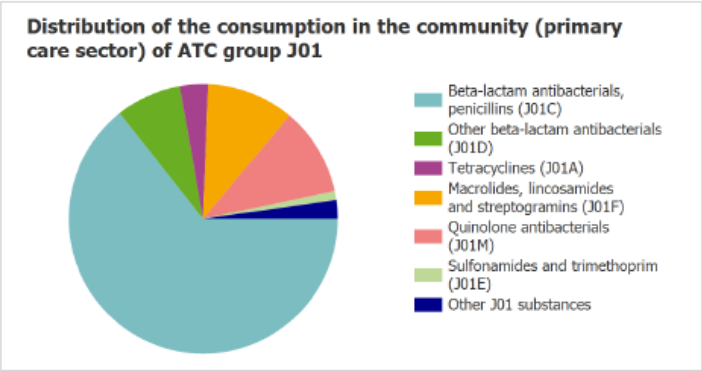

Figura 14. Distribución del consumo de subgrupos de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en España en 2016. Tomado de (16).

El proyecto ESAC-España utiliza como indicadores para expresar el consumo las DHD de los antimicrobianos dispensados en oficinas de farmacia con cargo al SNS y se expresan sobre el total de la población española anual (16). Sin embargo, el PRAN, vigente desde el año 2014, distingue en la construcción de los indicadores de consumo: 1) en el numerador, el tipo de receta (oficial o privada); 2) en el denominador, la población a estudio (población global o población protegida por tarjeta sanitaria del SNS).

Esto puede generar diferencias en los valores medidos. En la tabla 4, se comparan los datos de consumo en ámbito extrahospitalario en España entre los años 2014 (inicio del PRAN) y 2016, referidos a las DHD de los antimicrobianos dispensados a partir de la receta médica oficial con cargo al SNS, sobre el global de la población (datos del ESAC) o sobre la población protegida por tarjeta sanitaria (datos del PRAN) (17).

	Sobre población general (ESAC)	Sobre población protegida por tarjeta del SNS (PRAN)
2014	21,6	22,31
2015	22,2	22,9
2016	22,2	22,29

Tabla 4: Comparación del consumo de antimicrobianos (DHD) en ámbito extrahospitalario en España (2014-2016), referido sobre el total de la población y sobre la población protegida por tarjeta.

1.5.2.2 Resistencias bacterianas en España

Como se observa en los mapas de las figuras 5-8, España es uno de los países europeos con mayores tasas de resistencias bacterianas. En la tabla 5, se recogen las tasas de resistencia de los gérmenes de especial seguimiento entre los años 2013-2016 en España (20). En cada celda se representan cuatro valores, referentes a las tasas de resistencia del 2013 al 2016, y la tendencia a lo largo de este periodo. Las celdas en naranja representan los porcentajes de resistencia de España que están por encima de la media europea, y en azul, los que están por debajo. España presenta tasas de resistencia por encima de la media europea para la mayoría de las bacterias de especial seguimiento. Sólo *K. pneumoniae* y *E. faecium* presentaron tasas por debajo de la media de Europa. Los datos de *S. pneumoniae* no fueron comparados entre los diferentes países, por los sesgos comentados previamente.

	E. coli	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	*Acinetobacter* spp	*S. pneumoniae*	*S. aureus*	*E. faecalis*	*E. faecium*
Aminopenicilinas (% R)	65,1% 64,9% 63,9% 64,1% **NS**							
Cefalosporinas 3ª generación (% R)	13,3% 12,3% 11,6% 15% ↑	19,8% 18% 20,3% 22,3% ↑						
Aminoglucósidos (% R)	15,3% 15,1% 14,7% 14,5% **NS**	15,9% 13,8% 16% 15,5% NS	14,9% 16,5% 16,4% 15,3% **NS**	68,8% 58,8% 49% 50,9% ↓				
Fluoroquinolonas (% R)	34,9% 34% 31,6% 32,8% ↓	21,8% 18,6% 21,6% 22,7% **NS**	22,7% 24,6% 23% 23% **NS**	72,4% 67,1% 64,2% 68,9% **NS**				
Carbapenems (% R)	0,7% 0,1% < 0,1% 0,1% ↓	1,6% 2,3% 2,2% 2,1% **NS**	17,6% 18,5% 22,7% 21,4% ↑	75,8% 65,4% 53,7% 62,3% ↓				
Ceftazidima (% R)			9% 9,6% 10,4% 10,2% **NS**					
Piperacilina tazobactam (% R)			8,6% 7,8% 9,1% 9,4% **NS**					
Penicilina (% no S)					30,1% 27,9% 23,5% 25% ↓			
Macrólidos (% no S)					25,7% 20% 23,5% 25,9% **NS**			
Meticilina (SARM)						22,6% 22,1% 25,3% 25,8% ↑		
Gentamicina (% RAN)							42,6% 38,9% 40% 37,5% **NS**	
Vancomicina (% R)								0,9% 2,4% 2,5% 2,1% **NS**

Tabla 5: Tasas de resistencia (%) de gérmenes de especial seguimiento en España (2013-2016). ↑: aumento significativo. ↓: descenso significativo. NS: cambios evolutivos no significativos. R: resistente; S: sensible

1.5.3 SITUACIÓN ACTUAL EN EL AMBITO PEDIÁTRICO

El desarrollo de los antimicrobianos, la vacunación sistemática y la mejora de las condiciones higiénicas de la población han contribuido a la extraordinaria reducción de la mortalidad infantil, que ha pasado del 50% al 1% en los países desarrollados a lo largo del siglo XX. Las infecciones han dejado de ser la principal causa de muerte en la población infantil, habiéndose sustituido por otras entidades, como los accidentes. Sin embargo, actualmente, los procesos infecciosos representan el 50-75% de las consultas de Pediatría y el principal motivo de absentismo escolar. Además, la incidencia de infecciones en los niños es dos o más veces superior a la de la población adulta (4-8 episodios/año en la población pediátrica, frente a 1-2 episodios/año en los adultos). La mayoría de los procesos infecciosos en niños son producidos por virus. Las principales bacterias que causan infecciones son *E. coli, Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Moraxella catharralis* y *H. influenzae*. Sin embargo, el consumo de antimicrobianos en la población pediátrica es muy elevado. Junto con los enormes logros conseguidos por la antibioterapia en el aumento de la esperanza de vida y la mejora de la calidad de vida de la población infantil, se ha producido un importante desarrollo de las resistencias bacterianas debido al uso inadecuado de los antimicrobianos, sobre todo por la sobreutilización de estos medicamentos en procesos infecciosos de origen vírico, y que tiene como primera consecuencia la reducción de la eficacia terapéutica de algunos tratamientos en situaciones necesarias (9).

Los datos expuestos a continuación nos dan una idea del consumo de este grupo de medicamentos en niños (9,11):

- Dos de cada tres niños reciben antimicrobianos al cabo del año.
- El 5% de la población infantil se encuentra diariamente bajo tratamiento antibiótico.
- La población infantil consume 2,5 veces más antimicrobianos que la población adulta.
- La población infantil representa el 20-25% de la población que está bajo tratamiento antibiótico diariamente.
- En el año 2007, la población pediátrica española consumió alrededor de 13 millones de unidades de antimicrobianos, aproximadamente la cuarta parte del consumo general de antimicrobianos en atención primaria.
- La frecuencia de uso de antimicrobianos es inversamente proporcional a la edad, siendo los niños más pequeños lo que presentan un mayor consumo.
- Se estima que el 70% de los lactantes menores de siete meses han estado expuestos en alguna ocasión a antibióticos.

El problema de las resistencias bacterianas es también muy importante en la población pediátrica y más acusado que en los pacientes adultos. Se ha documentado un 30% más de cepas resistentes en los aislamientos de gérmenes adquiridos en la comunidad procedentes de pediatría respecto a los procedentes de medicina interna. Esta población de manera frecuente no cumplimenta bien los tratamientos, lo que genera niveles subinhibitorios que facilitan la aparición de cepas resistentes, y, a veces, para facilitar la cumplimentación, se prescriben opciones menos adecuadas. La asistencia a guardería es, asimismo, un factor de riesgo asociado a las resistencias bacterianas (8,9).

1.5.4 SITUACIÓN ACTUAL EN EL PRINCIPADO DE ASTURIAS

En el Principado de Asturias existe una Comisión del Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (CURMP), que fue creada en la disposición adicional primera del Decreto 163/2012, de 11 de julio, por el que se estableció la estructura orgánica del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA). La finalidad de la CURMP es impulsar las medidas tendentes a una mejor prescripción y utilización de medicamentos y productos sanitarios, con el objetivo de promover una prestación farmacéutica con criterios de eficacia, efectividad, seguridad, eficiencia y coordinada en los distintos ámbitos de la atención sanitaria del SESPA. Pretende mayores niveles de transparencia en la toma de decisiones, garantizar la equidad en el acceso de los pacientes a los tratamientos y contribuir a la sostenibilidad del Sistema Sanitario Público del Principado de Asturias.

Entre otras funciones, la CURMP se encarga del estudio, análisis y valoración del posicionamiento terapéutico de las propuestas de incorporación de nuevos medicamentos en la Guía Farmacoterapéutica de los centros sanitarios dependientes del SESPA (24). En relación con el consumo de antimicrobianos, desde el año 2002 la CURMP ha estudiado diferentes indicadores de calidad de prescripción, si bien esta monitorización no ha sido continua ni homogénea:

- 2002-2004: % de utilización de antimicrobianos.
- 2005-2006: % de utilización de antimicrobianos de uso recomendado en el medio extrahospitalario.
- 2007: % de utilización de antimicrobianos de uso recomendado en el medio extrahospitalario y razón amoxicilina/amoxicilina-clavulánico.
- 2008: % de utilización de antimicrobianos de uso recomendado en el medio extrahospitalario.
- 2009-2011: no hubo monitorización del consumo de antimicrobianos.

- 2012-2013: tasa de prevalencia de prescripción de antimicrobianos del subgrupo J01 y P01AB (derivados de nitroimidazol).

Respecto a las resistencias bacterianas, no existe en el Principado de Asturias una red que estudie y analice este problema de manera conjunta en nuestra Comunidad Autónoma.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Los cambios en el consumo de los antimicrobianos de uso sistémico en la población pediátrica en los últimos 11 años han generado cambios en la sensibilidad de los principales gérmenes causantes de infecciones bacterianas en la población infantil del Área Sanitaria V del Principado de Asturias.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar la relación entre el consumo de antimicrobianos de uso sistémico en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015 y la evolución de la sensibilidad bacteriana de los principales gérmenes causantes de infecciones bacterianas en la población infantil en dicho periodo de tiempo.

2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir el consumo global de antimicrobianos de uso sistémico en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015.
2. Describir las variaciones temporales y geográficas del consumo de antimicrobianos de uso sistémico en la población pediátrica del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015.
3. Describir el consumo de antimicrobianos de uso sistémico en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015.
4. Describir las variaciones temporales del consumo de antimicrobianos de uso sistémico en la población pediátrica del Área Sanitaria V del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015.
5. Comparar el consumo de antimicrobianos de uso sistémico en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V y del conjunto de la población pediátrica del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015.

6. Describir el consumo de antimicrobianos de uso sistémico en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V del Principado de Asturias entre los años 2011 y 2015.
7. Describir los aislamientos bacterianos más frecuentes en la población pediátrica del Área Sanitaria V del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015.
8. Describir la sensibilidad global y evolutiva a los antimicrobianos de las principales bacterias causantes de enfermedades infecciosas que han sido aisladas en la población pediátrica del Área Sanitaria V del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 JUSTIFICACIÓN DE LA METODOLOGÍA

España es uno de los países de Europa con mayor consumo de antimicrobianos, que alcanzó en ámbito extrahospitalario en el año 2016 la cifra de 22,2 DHD. España se sitúa, asimismo, a la cabeza entre los países europeos en el problema de las resistencias bacterianas, lo que genera consecuencias muy importantes, tanto de aspecto clínico como socioeconómico.

Monitorizar el consumo de antimicrobianos es indispensable para conocer la presión que el uso de los mismos ejerce sobre la aparición de resistencias. Y, en sentido contrario, la resistencia a los antimicrobianos disminuye cuando se relaciona con la supervisión de las prácticas de uso de estos fármacos. Existen evidencias científicas que demuestran que un mejor uso de los antibióticos puede disminuir las tasas de resistencias bacterianas (4).

El profesional médico debe conocer los niveles de resistencias bacterianas, en base a datos científicos, actualizados y referidos al medio del paciente. La concienciación por parte del profesional del problema de las resistencias bacterianas es una medida eficaz para reducir el volumen de las prescripciones de antimicrobianos, así como mejorar la calidad de uso de los mismos, favoreciendo con ello la contención de la resistencia bacteriana.

Existen escasos estudios de consumo de antimicrobianos en la población pediátrica, pero se estima muy elevado. Además, la población infantil presenta tasas de resistencias bacterianas más altas que la población adulta.

Para dar respuesta a dicha necesidad, se planteó la realización de este estudio, que aportará datos sobre el consumo de antimicrobianos en la población pediátrica del Principado de Asturias y permitirá conocer las bacterias aisladas con más frecuencia en la población pediátrica de nuestro entorno y su sensibilidad a los antimicrobianos, aspecto de suma importancia e interés para la práctica clínica diaria para una buena adecuación de los tratamientos antimicrobianos por parte de los pediatras. Este estudio nos aportará datos nuevos como es conocer la relación entre el consumo de antimicrobianos y el cambio en la sensibilidad bacteriana en nuestra población infantil, lo que puede ayudar a aumentar la concienciación de los profesionales médicos en general, y de los pediatras en particular, sobre el problema y a tomar medidas para solventarlo. Puede asimismo facilitar el desarrollo de políticas de formación, información y racionalización en el consumo de estos fármacos para ayudar a contener el abuso y mal uso de antimicrobianos, evitar un gasto sanitario innecesario, mejorar el perfil de utilización y el cumplimiento terapéutico por parte del paciente y, finalmente, y más importante, intentar frenar el problema de las resistencias bacterianas.

3.2 TIPO DE ESTUDIO

Se lleva a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, realizado en dos fases: una primera fase descriptiva (análisis del consumo de antimicrobianos y de la sensibilidad de las principales bacterias aisladas en la población pediátrica del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015) y una fase analítica, donde se estudia la relación entre ambos factores. Se trata, por tanto, de un estudio ecológico con una fase analítica.

3.2.1 CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

En primer lugar, se realiza un análisis del consumo evolutivo de antimicrobianos de uso sistémico en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015, de manera global y por áreas sanitarias. Posteriormente, se analiza el consumo de antimicrobianos en la población pediátrica del Área Sanitaria V, tanto extrahospitalario como intrahospitalario.

3.2.2 SENSIBILIDAD BACTERIANA

Se analiza la evolución de la sensibilidad a los antimicrobianos de las principales bacterias aisladas en la población pediátrica del Área Sanitaria V del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015.

3.2.3 RELACIÓN ENTRE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS Y SENSBILIDAD BACTERIANA

En la fase analítica se estudia la relación entre el consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V entre los años 2005 y 2015 y la evolución de la sensibilidad de las principales bacterias aisladas en dicha población durante el periodo de estudio.

3.3 ÁMBITO DEL ESTUDIO

3.3.1 NIVEL AUTONÓMICO

El Principado de Asturias es una comunidad uniprovincial situada en el norte de España, que ocupa una extensión de 10.602,48 km^2 (25) y cuenta con una población de aproximadamente un millón de habitantes, según datos del padrón municipal (26), si bien desde el año 2009 ha experimentado un descenso progresivo (figura 15).

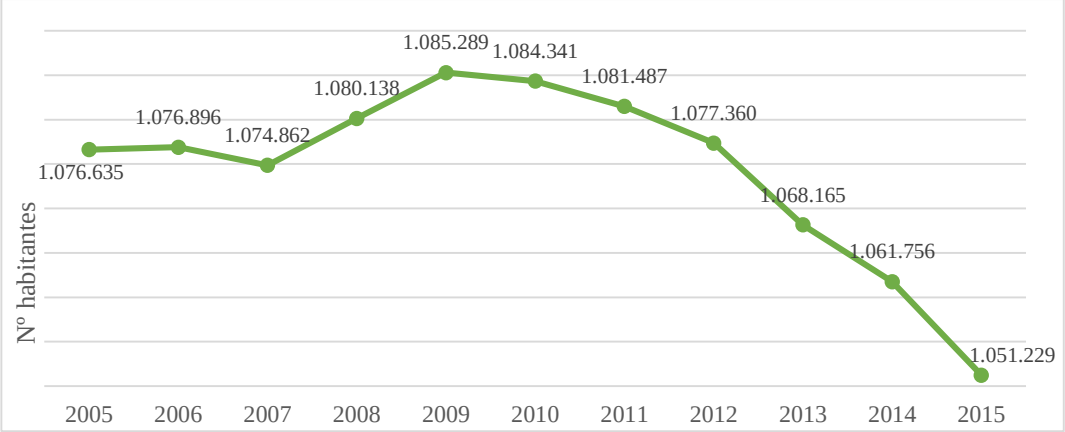

Figura 15: Evolución de la población del Principado de Asturias (2005-2015).

En el año 2015 la población de Asturias era de 1.051.229 habitantes (2,25% del conjunto de la población nacional), siendo el 47,77% varones (26). El 10,97% eran menores de 15 años (115.281 habitantes; de ellos, 31,26% entre 0-4 años, 35,54% entre 5-9 años, 33,2% entre 10-14 años) (27). La pirámide poblacional asturiana (figura 16) muestra una población madura; la tasa bruta de mortalidad (defunciones por mil habitantes) en 2015 fue de 12,15 y la tasa bruta de natalidad (nacimientos por mil habitantes) de 6,18. (26,27).

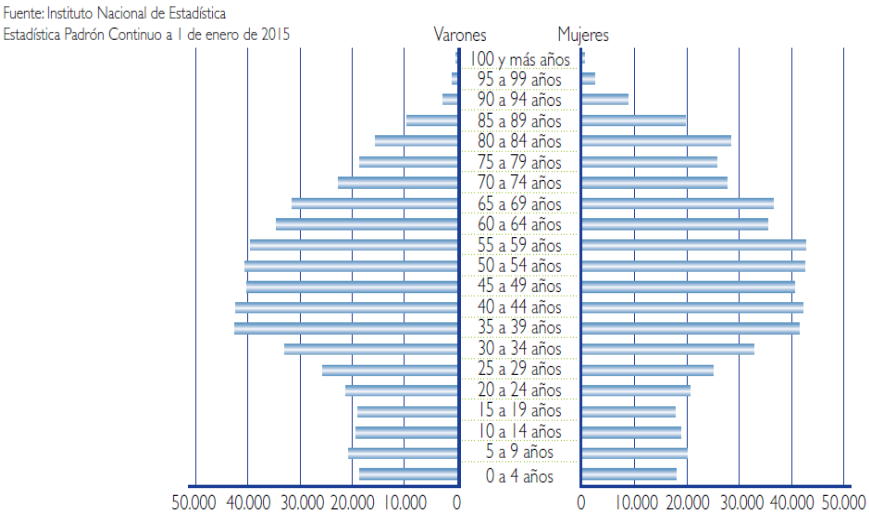

Figura 16: Pirámide de la población asturiana en 2015. Tomado de (27).

La tasa de natalidad ha experimentado también un descenso progresivo desde 2009, más acusado a partir del año 2012 (figura 17) (26).

Figura 17: Evolución de la tasa de natalidad del Principado de Asturias (2005-2015).

En 1992, se estableció en esta Comunidad Autónoma la ley 1/1992, de 2 de julio, del Servicio de Salud del Principado de Asturias, con dos fines: el desarrollo del Estatuto de Autonomía, que incluye, entre otras, las competencias en materia de sanidad e higiene y la adaptación del sistema sanitario al nuevo modelo de sistema de salud implantado en territorio nacional por la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.

Dicha ley 1/1992 crea el Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA) y establece su naturaleza como un Ente de Derecho público dotado de personalidad jurídica propia y plena capacidad de obrar para el cumplimiento de sus fines, adscrito a la Consejería competente en materia sanitaria. Asimismo, regula las Áreas de Salud y las Zonas Básicas de Salud, determina las funciones que, en el marco de los planes y directrices sanitarios, corresponden a los ayuntamientos y define el Plan de Salud como instrumento principal de la planificación sanitaria, en el que se contemplan las líneas directrices y las actividades, programas y recursos del sistema sanitario del Principado de Asturias.

El mapa sanitario de Asturias, fue aprobado por el Decreto 112/1984, de 6 de septiembre, (LPAS 1984\2383). Ha sido modificado en varias ocasiones desde entonces. Actualmente se divide en ocho áreas sanitarias, que constituyen las unidades funcionales y de gestión fundamentales del SESPA:

- Área Sanitaria I (con cabecera en Jarrio)
- Área Sanitaria II (con cabecera en Cangas del Narcea)
- Área Sanitaria III (con cabecera en Avilés)
- Área Sanitaria IV (con cabecera en Oviedo)
- Área Sanitaria V (con cabecera en Gijón)

- Área Sanitaria VI (con cabecera en Arriondas)
- Área Sanitaria VII (con cabecera en Mieres)
- Área Sanitaria VIII (con cabecera en Riaño).

El Servicio de Salud del Principado de Asturias aglutinó en 2015 a una población adscrita a Tarjeta Sanitaria Individual (TSI) de 1.033.813 habitantes, distribuidos en las diferentes áreas sanitarias como puede verse en la figura 18 (27).

Las áreas sanitarias cuentan con una cabecera de área, donde se ubica el centro de referencia para la atención especializada. En cada área existe un hospital de cabecera, excepto en el Área V, en la que existen dos centros (el Hospital de Jove en el Distrito 1 y el Hospital de Cabueñes en el Distrito 2). A su vez, cada área sanitaria posee varias Zonas Básicas de Salud (ZBS), que constituyen las demarcaciones territoriales dentro de las cuales desarrolla su actividad el equipo de atención primaria, en los Centros de Salud (CS) y en los Consultorios Periféricos (CP). Asimismo, existen las denominadas Zonas Especiales de Salud (ZES) que, por singulares condiciones socioeconómicas, demográficas y de comunicaciones, atienden a la población desde los Consultorios Locales, para cumplir la máxima de garantizar la accesibilidad de la totalidad de la población a los servicios sanitarios. En el año 2015 existían en el SESPA, 68 ZBS y 16 ZES (tabla 6) (27).

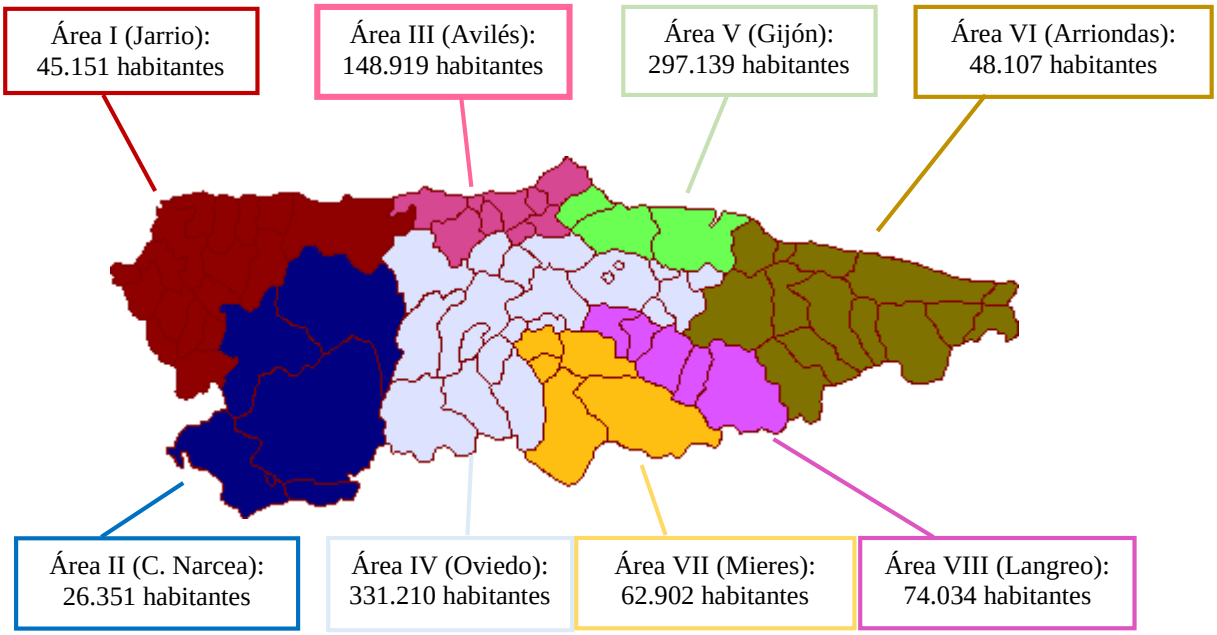

Figura 18: Mapa sanitario del Principado de Asturias y población adscrita a TSI en cada Área Sanitaria en el año 2015.

	ZONAS BÁSICAS DE SALUD	ZONAS ESPECIALES DE SALUD	CENTROS DE SALUD	CONSULTORIOS PERIFÉRICOS	CONSULTORIOS LOCALES
ÁREA I	5	6	5	15	10
ÁREA II	2	3	2	10	6
ÁREA III	10	0	10	15	0
ÁREA IV	19	4	19	30	10
ÁREA V	14	0	15	4	0
ÁREA VI	6	2	6	10	5
ÁREA VII	6	0	6	21	0
ÁREA VIII	6	1	6	10	3
TOTAL	**68**	**16**	**69**	**115**	**34**

Tabla 6: Recursos de atención primaria en el SESPA (2015).

Desde el punto de vista de la atención sanitaria, la edad pediátrica abarca, en el Principado de Asturias, desde el nacimiento hasta el cumplimiento de los 14 años. Supone aproximadamente el 10% del global de la población asturiana. La distribución de la población pediátrica protegida por TSI en cada área sanitaria durante los años 2005-2015 se observa en la tabla 7 (27–37).

	Área I	Área II	Área III	Área IV	Área V	Área VI	Área VII	Área VIII	TOTAL
2005	4.235	2.856	14.517	31.309	27.013	4.418	5.597	6.737	**96.682**
2006	4.166	2.704	14.549	31.670	27.065	4.338	5.452	6.746	**96.690**
2007	4.457	2.615	14.787	32.508	27.593	4.471	5.483	6.786	**98.700**
2008	4.082	2.568	14.862	33.491	28.648	4.562	5.483	6.928	**100.624**
2009	4.134	2.559	15.218	34.532	29.183	4.632	5.542	7.018	**102.818**
2010	4.158	2.504	15.285	35.371	29.493	4.595	5.469	7.114	**103.989**
2011	4.173	2.439	15.459	35.773	31.111	4.641	5.356	7.163	**106.115**
2012	4.196	2.409	15.580	35.978	31.198	4.723	5.360	7.191	**106.635**
2013	4.184	2.327	15.548	36.380	31.489	4.665	5.321	7.070	**106.984**
2014	4.115	2.249	15.497	36.323	31.586	4.558	5.203	6.974	**106.505**
2015	4.043	2.205	15.392	36.016	31.376	4.439	5.039	6.820	**105.330**

Tabla 7: Población pediátrica adscrita a TSI por año y Área Sanitaria (2005-2015).

Dicha población es atendida por profesionales dedicados a la atención primaria (AP) pediátrica en diversos centros de salud repartidos por el conjunto del territorio sanitario asturiano. En el año 2015, un total de 121 profesionales desempeñaba su labor de AP en esta edad, en 17 CS/CP. La distribución de los recursos destinados a la AP pediátrica en el año 2015 en Asturias y los principales indicadores de utilización de dichos recursos se muestran en la tabla 8 (27). Asimismo, cada Área Sanitaria cuenta con un hospital con atención pediátrica especializada (partos y atención perinatal, urgencias, consultas externas y hospitalización).

	CS/CP con AP pediátrica	Nº profesionales AP pediátrica	Nº total de consultas	Presión asistencial	% población atendida	Frecuentación
Área I	5	5	21.163	19,13	78,40	5,14
Área II	2	2	11.243	11,15	66,16	5
Área III	16	19	104.829	20,80	84,05	8,05
Área IV	30	38	190.728	18,55	80,54	5,25
Área V	17	32	167.459	22,33	83,4	5,3
Área VI	5	6	23.549	16,28	-	5,17
Área VII	6	10	36.128	17,14	90,51	6,94
Área VIII	6	9	45.197	19,93	87,75	6,48
TOTAL	**87**	**121**				

Tabla 8: Recursos de AP del SESPA destinados a la población pediátrica en el año 2015 y principales indicadores de utilización.

3.3.2 ÁREA SANITARIA V

El Área Sanitaria V del Principado de Asturias está situada en el centro oriental de la Comunidad Autónoma; engloba a los concejos de Gijón, Carreño y Villaviciosa, lo que supone una superficie de 524,63 km^2. Es un área mayoritariamente urbana. En el año 2015 la población total ascendía a 334.218 habitantes y la población cubierta por TSI a 297.139 habitantes. La tasa bruta de mortalidad fue de 11,68‰ y la tasa bruta de natalidad de 6,38‰ (27).

Los recursos destinados en el año 2015 a AP se repartieron en 14 ZBS, con 15 CS y cuatro CP, para la labor asistencial en horario de mañana de 8.00 a 15.00 horas de lunes a viernes (tabla 9); en estos CS se establecen 13 puntos de atención continuada (PAC) y cinco servicios de urgencias de atención primaria (SUAP). No existen ZES en el Área V. La atención especializada se establece en dos hospitales: Hospital de Cabueñes (con 436 camas en funcionamiento, estancia media de 7,24 días e índice de ocupación del 86,58% en 2015) y Hospital de Jove (201 camas en funcionamiento, estancia media de 7,04 días e índice de ocupación del 79,84% en 2015) (27).

La población pediátrica (0-13 años) protegida por TSI en el Área Sanitaria V entre los años 2005 y 2015 ha ido en aumento desde 27.013 niños en 2005 hasta un máximo de 31.586 en 2014 (figura 19). En el año 2015, la población pediátrica fue de 31.376 niños; la distribución por grupos de edad se muestra en la tabla 10 (27–37).

Zonas Básicas de Salud	Centros de Salud	Consultorios Periféricos
ZBS 5.1 Carreño	Candás	El Empalme
ZBS 5.2 La Calzada	Calzada I Calzada II	
ZBS 5.3 Natahoyo-Tremañes	Natahoyo	Tremañes
ZBS 5.4 Gijón Centro-Cimadevilla	Puerta la Villa	
ZBS 5.5 Perchera	Perchera	
ZBS 5.6 Pumarín	Severo Ochoa	
ZBS 5.7 Contrueces-Vega-La Camocha	Contrueces	Vega-La Camocha
ZBS 5.8 El Llano	El Llano	
ZBS 5.9 El Coto-Ceares-Viesques	El Coto	
ZBS 5.10 La Arena	Zarracina	
ZBS 5.11 Parque-Somió	El Parque-Somió	
ZBS 5.12 Villaviciosa	Villaviciosa	Venta las Ranas
ZBS 5.13 Gijón Laviada	Laviada	
ZBS 5.14 Roces-Montevil	Roces-Montevil	

Tabla 9: Recursos de atención primaria en el Área Sanitaria V.

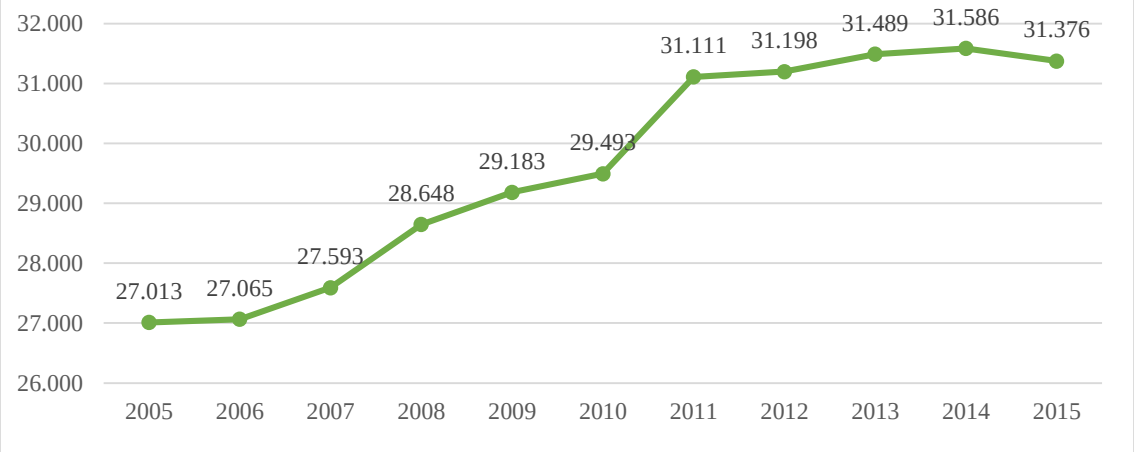

Figura 19: Evolución de la población pediátrica protegida por TSI en el Área Sanitaria V (2005-2015).

Rango de edad	Nº habitantes	% población pediátrica
0-2 años	5.543	17,67%
3-6 años	9.224	29,4%
7-13 años	16.609	52,93%

Tabla 10: Distribución por edad de la población pediátrica protegida por TSI en el Área Sanitaria V en el año 2015.

En el Área Sanitaria V existe un total de 32 pediatras con labor asistencial en AP pediátrica, que desempeñan su labor en horario de mañana de lunes a viernes en los 15 centros de salud y en dos de los consultorios periféricos. El número de niños adscritos a cada CS en el año 2015 se representa en la tabla 11.

ZBS	Centros de Salud	Consultorios Periféricos	Nº pediatras	Población infantil
ZBS 5.1	Candás		1	1.059
ZBS 5.2	Calzada I		2	3.657
	Calzada II		2	
ZBS 5.3	Natahoyo	Tremañes	2	1.935
ZBS 5.4	Puerta la Villa		2	1.985
ZBS 5.5	Perchera		1,5	1.650
ZBS 5.6	Severo Ochoa		3	2.188
ZBS 5.7	Contrueces	Vega-La Camocha	3	2.828
ZBS 5.8	El Llano		3	2.901
ZBS 5.9	El Coto		2	2.888
ZBS 5.10	Zarracina		2	1.516
ZBS 5.11	El Parque-Somió		3	2.998
ZBS 5.12	Villaviciosa		1	1.213
ZBS 5.13	Laviada		2	1.859
ZBS 5.14	Roces-Montevil		2,5	2.909

Tabla 11: Distribución de pediatras de AP y nº niños adscritos a cada ZBS del Área Sanitaria V (enero 2015).

La atención pediátrica especializada en el Área V se lleva a cabo exclusivamente en el Hospital de Cabueñes y se distribuye en varias secciones: Hospitalización de Pediatría (19 camas), Neonatología (15 camas; de ellas, tres están destinadas a cuidados intensivos neonatales y una para ingresos con aislamiento), Consultas Externas y Urgencias Pediátricas. No dispone de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Los datos relativos a la actividad asistencial pediátrica en ámbito hospitalario en el año 2015 se exponen en la tabla 12.

Hospitalización de Pediatría	1.524 ingresos 3.356 días de estancia	Estancia media: 2,2 días Índice de ocupación 80,21%
Partos	1.662 partos	
Neonatología	400 ingresos 2.878 días de estancia	Estancia media: 7,2 días Índice de ocupación: 52,42%
Consultas Externas	6.648 consultas 1.910 primeras visitas 4.738 revisiones	
Urgencias Pediátricas	16.557 urgencias atendidas	

Tabla 12: Actividad asistencial en ámbito hospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V en el año 2015.

3.4 FUENTES DE DATOS E INDICADORES

3.4.1 DATOS DE POBLACIÓN

Los datos de la población a estudio se obtuvieron a partir del Sistema de Información de la Población y Recursos Sanitarios (SIPRES) de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del SESPA, y que son publicados anualmente en las Memorias de Salud (27–37). Se tuvieron en cuenta para el análisis de los datos la población pediátrica (0-13 años) protegida por TSI, en cada año y cada Área Sanitaria (tabla 7).

3.4.2 CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

3.4.2.1 Fuentes de datos

La información del consumo de antimicrobianos a nivel extrahospitalario en la población pediátrica del Principado de Asturias fue obtenida a través de la sección de Farmacia de la Subdirección de Organización de Servicios Sanitarios del SESPA, a partir de la base de datos de facturación mensual de recetas médicas oficiales del SESPA. Son, por tanto, datos de recetas de antimicrobianos prescritos por médicos y dispensados y facturados a través de las oficinas de farmacia del Principado de Asturias.

En dicha base de datos, se recoge información sobre:

- Datos del prescriptor: nombre del prescriptor y número de colegiado.
- Estructura funcional: CIAS (código de identificación de asistencia sanitaria) o CPF (código de prescripción farmacéutica).
- Información relativa al producto: código nacional del producto farmacéutico, nombre comercial, forma de presentación, régimen de la receta, número de envases y precio de venta al público.
- Datos sobre el asegurado de la receta: fecha de nacimiento (o, en su defecto, edad), código de identificación personal autonómico (CIPA).
- Fecha de facturación de la receta.
- Información de localización de la receta (número de receta, grupo de facturación, provincia) y atributos de la receta.
- Información referente a las farmacias.

Se recogieron los datos referentes al número de envases de antimicrobianos de uso sistémico (grupo J01 de la clasificación ATC) dispensados en las oficinas de farmacia del Principado de Asturias a cargo del SESPA entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2015 a partir de recetas oficiales prescritas a pacientes con edad comprendida entre los 0 y 13

años, con independencia del CIAS adscrito a la receta. Los datos fueron desagregados por código nacional del antimicrobiano, por nivel 5 de la clasificación ATC, por Área Sanitaria y por año. Se incluyen, por tanto, las recetas realizadas por pediatras de atención primaria, médicos de familia, odontólogos, médicos responsables de los servicios de atención continuada (en atención primaria y hospitalaria) y médicos y pediatras de atención especializada que hayan realizado recetas a pacientes pediátricos para su dispensación en las oficinas de farmacia.

La información del consumo de antimicrobianos a nivel intrahospitalario fue obtenida tras la solicitud al Servicio de Farmacia del Hospital de Cabueñes de la información relativa al número de envases y/o unidades de las distintas presentaciones de antimicrobianos de uso sistémico (grupo J01 de la clasificación ATC) solicitados entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2015 por los pediatras encargados de las diferentes unidades de atención de la población pediátrica en el Hospital de Cabueñes.

3.4.2.2 Indicadores

Para superar las dificultades derivadas de la medición del consumo de los medicamentos según el gasto o según el número de unidades o envases, se ha definido una unidad técnica de medida de consumo de medicamentos conocida como "dosis diaria definida" (DDD), que presenta como principal ventaja que no depende de la presentación del medicamento estudiado. La DDD se define como "la dosis media diaria de mantenimiento cuando el medicamento se utiliza en adultos en su principal indicación para uso terapéutico". Se expresa en cantidad (preferiblemente peso) de principio activo, es diferente para cada fármaco y diferente si un mismo fármaco se puede utilizar por distintas vías de administración a distintas dosis; se intenta que todos los principios activos con la misma indicación principal sean equipotentes.

La DDD es la unidad técnica internacional de medida recomendada por la OMS para la realización de EUM, por ser independientemente de las variaciones en el precio y en el contenido ponderal de las especialidades farmacéuticas.

La información sobre consumo de medicamentos obtenida se expresa habitualmente como el Nº DDD facturadas o vendidas de cada presentación. En general, el Nº DDD consumidas en un país o en una región se expresa por cada 1.000 habitantes y día (DHD); este parámetro proporciona una idea aproximada del volumen de población tratada diariamente con una dosis habitual de un determinado fármaco, es decir de la prevalencia del consumo del medicamento y elimina la influencia del número de habitantes, lo que nos permite realizar estudios comparativos a lo largo de un periodo de tiempo dentro de un país o comparaciones internacionales (14). Las fórmulas de los indicadores de consumo de antimicrobianos utilizadas en nuestro estudio se expresan a continuación:

$$\text{Nº DDD} = \frac{\text{mg del fármaco consumuido en un año}}{\text{DDD (mg)del fármaco}}$$

Teniendo en cuenta que para el cálculo de los mg consumidos se utiliza la siguiente ecuación:

$$\text{Nº DDD} = \text{nº envases x } \frac{\text{Dosis x Contenido}}{\text{Fracción x DDD}}$$

Ejemplo 1: 7 envases de amoxicilina (250mg/5ml) de 120 ml (DDD amoxicilina = 1000 mg)

$$\text{Nº DDD} = 7\ envases\ x\ \frac{250\ mg\ x\ 120\ ml}{5\ ml\ x\ 1000} = 42\ \text{DDD}$$

Ejemplo 2: 5 envases de amoxicilina 750 mg, 20 comprimidos.

$$\text{Nº DDD} = 5\ envases\ x\ \frac{750\ mg\ x\ 20\ comprimidos}{1\ comprimido\ x\ 1000} = 75\ \text{DDD}$$

$$\text{Nº DDD / 1.000 pacientes / año} = \frac{\text{Nº DDD x 1000}}{\text{Nº habitantes}}$$

$$\text{DHD} = \frac{\text{DDD x 1000}}{\text{Nº habitantes x 365}}$$

$$\%\ \text{DHD} = \frac{\text{DHD de un fármaco}}{\text{DHD totales del grupo terapéutico}}$$

Se utilizaron también los siguientes indicadores de calidad de uso de antimicrobianos definidos por el grupo ESAC (38) y recogidos también en el PRAN (17) (tabla 13):

Indicador de calidad		Explicación	Fórmula
1	J01_DHD	Consumo de antimicrobianos de uso sistémico (grupo J01), expresado en DHD	
2	J01C_DHD	Consumo de β-lactámicos penicilinas (grupo J01C), expresado en DHD	
3	J01D_DHD	Consumo de cefalosporinas (J01D), expresado en DHD	
4	J01F_DHD	Consumo de macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (J01F), expresado en DHD	
5	J01M_DHD	Consumo de quinolonas (J01M), expresado en DHD	
6	J01CE_%	Consumo de penicilinas sensibles a β-lactamasas (grupo J01CE), expresado en porcentaje	$\frac{J01CE\ (DHD)}{J01\ (DHD)} x\ 100$
7	J01CR_%	Consumo de penicilinas combinadas con inhibidores de β-lactamasas (grupo J01CR), expresado en porcentaje	$\frac{J01CR\ (DHD)}{J01\ (DHD)} x\ 100$
8	J01DD+DE_%	Consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (grupos J01DD y J01DE), expresado en porcentaje	$\frac{J01DD + J01DE\ (DHD)}{J01\ (DHD)} x\ 100$
9	J01MA_%	Consumo de fluoroquinolonas (grupo J01MA), expresado en porcentaje	$\frac{J01MA\ (DHD)}{J01\ (DHD)} x\ 100$
10	J01_B/N	Ratio consumo de penicilinas, cefalosporinas y macrólidos de amplio espectro sobre los de espectro reducido.	$\frac{J01CR + J01DC + J01DD + (J01F - J01FA01)}{J01CE + J01DB + J01FA01}$

Tabla 13: Indicadores de calidad de uso de antimicrobianos definidos por el grupo ESAC.

3.4.3 SENSIBILIDAD BACTERIANA

3.4.3.1 Fuentes de datos

La información sobre la sensibilidad bacteriana fue obtenida a través del Servicio de Microbiología del Hospital de Cabueñes. Se solicitaron los datos referentes a la identificación de especie y el antibiograma correspondiente de las bacterias aisladas en las muestras biológicas recibidas (desde atención primaria y desde el hospital) en el laboratorio de Microbiología del Hospital de Cabueñes procedentes de pacientes pediátricos del Área Sanitaria V del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015. Se recogió información sobre:

- Datos de la muestra: tipo de muestra biológica recogida, fecha de recogida, procedencia de la muestra (atención primaria u hospitalaria) y susceptibilidad antimicrobiana del germen aislado a diversos antimicrobianos, mediante los puntos de corte establecidos por el Clinical and Laboratory Standars Institute (CLSI), que son los utilizados por los profesionales del Laboratorio de Microbiología del Hospital de Cabueñes.
- Datos del paciente: edad, sexo, fecha de nacimiento.

3.4.3.2 Indicadores

Para la preparación de los informes de sensibilidad bacteriana, se siguieron las recomendaciones generales del CLSI en su documento "Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data" (informe M39-A4) (39), recogidas también por la SEIMC en su documento "Preparación de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos" (40), que se resumen en la tabla 14.

La interpretación de los antibiogramas se realizó según la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) o, en su defecto, mediante la lectura del halo de inhibición en los métodos de difusión con discos. Se utilizaron los criterios fijados por el CLSI cada año para cada combinación bacteria–antimicrobiano. Se interpretó como sensible (S) o no sensible, incluyendo en esta segunda categoría los valores de resistencia intermedia (I; también denominada sensibilidad disminuida) y de resistencia (R). Posteriormente se realizó una lectura interpretada de los antibiogramas siguiendo las recomendaciones anuales del CLSI y del EUCAST en su documento de revisión "EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing"(41). Los criterios fijados por el CLSI para cada año del periodo de estudio y las normas contempladas en la lectura interpretada de antibiogramas se exponen en el anexo 2 (41–52). Se utilizó como indicador de sensibilidad bacteriana la tasa de sensibilidad:

$$\text{Tasa de sensibilidad} = \frac{\textbf{Nº de microorganismos sensibles}}{\textbf{Nº de microorganismos totales aislados}} \textbf{ x 100}$$

Recomendaciones para la preparación de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos
1. Analizar y presentar el informe con periodicidad mínima anual. 2. Incluir sólo resultados validados*. 3. Incluir, como norma general, sólo especies con ≥ 30 aislados**. 4. Incluir sólo aislados de muestras enviadas para diagnóstico, excluyendo los aislados de los estudios de vigilancia epidemiológica. 5. Eliminar duplicados, incluyendo sólo el primer aislado de una especie por paciente, independientemente del sitio anatómico de recogida o perfil de sensibilidad antibiótica. 6. Incluir sólo los porcentajes de aislados sensibles a los antibióticos estudiados de forma habitual en cada centro, incluidos los que no se han informado al clínico en función del ámbito de petición. Se deben excluir los antibióticos suplementarios probados sólo en los aislados resistentes***. 7. Registrar sólo los valores de sensibilidad (no se recomienda informar del porcentaje de aislados con sensibilidad intermedia salvo en algunos casos). 8. *S. pneumoniae* y cefalosporinas de 3ª generación/penicilina: Informar los valores de sensibilidad y resistencia intermedia según los puntos de corte establecidos para meningitis y para infecciones no meníngeas. 9. *Streptococcus* grupo *viridans* y penicilina: se recomienda también informar las cepas sensibles y las que presentan resistencia intermedia. 10. *S. aureus:* informar la sensibilidad de todos los aislados y de los resistentes a la meticilina. 11. Puede considerarse contabilizar el porcentaje de microorganismos con fenotipos de resistencia de especial relevancia clínica****.
* El informe debe estar basado en los datos finales verificados por el microbiólogo clínico. Si se aplican reglas expertas o lectura interpretada, el informe deberá tener en cuenta este aspecto. ** Eventualmente, pueden incluirse datos de más de un año o agruparse varias especies de un mismo género para alcanzar dicho valor de referencia, dejando constancia de estas situaciones. Alternativamente, puede añadirse una nota en el informe indicando la menor validez estadística de los resultados. ***Si se incluyen los antibióticos suplementarios, debe quedar claramente recogido en el informe acumulado. **** Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o enterobacterias productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Tabla 14: Recomendaciones del CLSI y de la SEIMC para la preparación de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos.

Teniendo en cuenta dichas recomendaciones, se analizaron los antibiogramas de las bacterias con más de 30 aislamientos anuales con fines diagnósticos en la población pediátrica del Área Sanitaria V o de especial relevancia en la edad pediátrica (agrupando los datos de más de un año para alcanzar el límite aconsejado). Solo se consideró el primer aislamiento de cada paciente y año. A continuación, se exponen las bacterias estudiadas, los antimicrobianos analizados en los antibiogramas de cada bacteria y las consideraciones especiales en cada caso:

- *Escherichia coli*: ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de primera generación (cefalotina, cefazolina), de segunda generación (cefuroxima parenteral, en muestras de orina), de tercera generación (cefotaxima, ceftazidima, cefixima) y de cuarta generación (cefepime), aztreonam, imipenem, trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos (tobramicina, gentamicina, amikacina), quinolonas (ciprofloxacino, ácido nalidíxico), furantoína y fosfomicina (ambas en muestras de orina). Determinación del número y porcentaje de cepas productoras de BLEE. Análisis de I y R a imipenem y ciprofloxacino.
- *Streptococcus pyogenes*: tetraciclina, penicilina, eritromicina y clindamicina. Análisis del fenotipo de las cepas resistentes a eritromicina: fenotipos M y fenotipo MLS_B (constitutivo [c-MLSB] o inducible [i-MLSB]).
- *Salmonella* spp: ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima parenteral), de tercera generación (cefotaxima), trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos (tobramicina, gentamicina, amikacina) y quinolonas (ciprofloxacino, ácido nalidíxico). Análisis de I y R a ciprofloxacino.
- *Haemophilus influenzae:* ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima parenteral), de tercera generación (cefotaxima), imipenem, trimetoprim-sulfametoxazol, azitromicina y fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino). Determinación del número y porcentaje de cepas productoras de β-lactamasas, cepas BLPACR (β-lactamasas positivas resistentes a amoxicilina-clavulánico) y cepas BLNAR (β-lactamasas negativas resistentes a ampicilina).
- *Enterococcus faecalis:* tetraciclina, ampicilina, penicilina, eritromicina, ciprofloxacino, vancomicina, furantoína, fosfomicina, linezolid y daptomicina. Análisis de las resistencias de alto nivel (RAN) a gentamicina y estreptomicina.
- *Staphylococcus aureus*: tetraciclina, ampicilina, penicilina, oxacilina, cefalosporinas de primera generación (cefazolina), trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicina, clindamicina, gentamicina, ciprofloxacino, vancomicina y linezolid. Análisis del fenotipo de las cepas resistentes a eritromicina (fenotipo M, fenotipo MLS_B). Determinación del número y porcentaje de cepas resistentes a meticilina (SARM) y su sensibilidad.
- *Streptococcus pneumoniae:* penicilina (separado en penicilina V y penicilina G a partir del año 2008, con puntos de corte para meningitis y no meningitis), amoxicilina-clavulánico,

cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima parenteral), cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, con puntos de corte para meningitis y no meningitis), imipenem, trimetoprim-sulfametoxazol, macrólidos (eritromicina, azitromicina), clindamicina, quinolonas (levofloxacino, moxifloxacino) y vancomicina. Análisis del fenotipo de cepas resistentes a eritromicina (fenotipo M, fenotipo MLS_B). Análisis de I y R a penicilina G y cefotaxima.

3.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

En el análisis del consumo de antimicrobianos:

- Año: 11 años de estudio, período 2005-2015.
- Población: población pediátrica protegida por TSI anual de manera global en el Principado de Asturias y en cada área sanitaria (fuente: memorias de salud del SESPA, datos representados en la tabla 7)
- Área sanitaria: ocho áreas sanitarias
- Nivel 3 de la clasificación ATC: nueve grupos terapéuticos
- Nivel 4 de la clasificación ATC: 19 subgrupos terapéuticos
- Nivel 5 de la clasificación ATC: 47 antimicrobianos
- Nº DDD dispensadas
- DHD dispensadas

En el análisis de la sensibilidad bacteriana:

- Año: 11 años de estudio, período 2005-2015.
- Población: población pediátrica protegida por TSI anual en el Área Sanitaria V (fuente: memorias de salud del SESPA, datos representados en la tabla 7)
- Microorganismo: siete especies
- Mes del aislamiento: enero - diciembre
- Edad del paciente: expresada en años y meses.
- Sexo del paciente
- Tipo de aislamiento
- Procedencia de la muestra: atención primaria, urgencias, pacientes ingresados, consultas externas, otras procedencias.
- Antimicrobianos analizados en el estudio de la sensibilidad: diferente según el microorganismo (expuestos en el apartado 3.4.3.2)
- Sensibilidad aportada en los informes del Laboratorio de Microbiología de la cada pareja bacteria - antimicrobiano analizada: sensible (S), no sensible (I, R)
- Sensibilidad por lectura interpretada de antibiograma: sensible (S), no sensible (I, R).

3.6 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos de consumo se obtuvieron inicialmente de bases de datos de Microsoft Excel, que posteriormente fueron exportadas al programa estadístico SPSS en su versión 23. Los datos crudos de consumo fueron transformados a Nº DDD, DDD por cada 1.000 pacientes pediátricos protegidos por TSI y año (Nº DDD/1.000 pacientes/año) y DDD por cada 1.000 pacientes pediátricos protegidos por TSI y día (DHD). Estos datos crudos fueron posteriormente agrupados (agregados) en los distintos niveles de la clasificación ATC. Asimismo, los datos de sensibilidad bacteriana fueron obtenidos de bases de datos Microsoft Excel y posteriormente añadidos a las diferentes bases de datos creadas de SPSS. La mayor parte del análisis de consumo fue descriptivo, utilizando frecuencias para las variables cualitativas y medias e intervalos de confianza del 95% para las variables cuantitativas. Las variaciones en consumo se calcularon en porcentajes:

$$Variación\ del\ consumo = \frac{(Consumo\ en\ 2015 - Consumo\ en\ 2005)}{Consumo\ en\ 2005}\ x\ 100$$

Las comparaciones entre dos grupos para variables cuantitativas (por ejemplo, consumo en Área Sanitaria V frente a consumo en Principado de Asturias) se realizaron con el test de T-Student y los intervalos de confianza del 95%. Las comparaciones realizadas para variables cuantitativas (por ejemplo, DDD y/o DHD) entre más de dos grupos (distintas áreas sanitarias) se realizaron con análisis de la varianza (ANOVA) y posterior uso del test de Bonferroni para analizar diferencias *post hoc*. Se utilizó la correlación de Spearman para evaluar la relación entre el consumo anual y la tasa de sensibilidad anual, para cada grupo terapéutico, subgrupo y principio activo y cada microorganismo. Se utilizaron gráficas tipo histogramas de frecuencias, diagramas de cajas (mediana y cuartiles), gráficos de redes y gráficas lineales para los análisis temporales de consumo y sensibilidad. En todo el estudio se mantuvo una significación estadística del 5% en el análisis inferencial.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación fue enviado y sometido a aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias (anexo 2) y de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud (anexo 3). Asimismo, el proyecto fue evaluado positivamente en las comisiones de seguimiento del desarrollo de los planes de investigación convocadas durante el tiempo de realización del estudio y realizadas en el mes de junio de 2016, 2017 y 2018. Se han realizado las actividades formativas correspondientes al

programa de doctorado en Ciencias de la Salud (anexo 4). En el estudio se ha guardado la máxima confidencialidad de los datos, sin incluir en ningún caso la identidad de los pacientes.

3.8 ERRORES, SESGOS Y LIMITACIONES

3.8.1 RELATIVOS AL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

En el análisis del consumo de antimicrobianos por la población pediátrica a nivel de atención primaria, debido a la metodología utilizada y descrita previamente, no se incluye:

- El uso de antimicrobianos de uso no sistémico, como pueden ser los preparados tópicos dermatológicos, oftalmológicos o del área otorrinolaringológica que puedan llevar antimicrobianos en su composición.
- Los antimicrobianos prescritos en consultas privadas o a cargo de otras entidades gestoras ajenas al Sistema Nacional de Salud, como son MUFACE, MUGEJU, ISFAS, etc. Sin embargo, la cobertura bajo la provisión de servicio público de salud es alta; se estima del 98,34% en el año 2015 (53), por lo que el estudio nos puede proporcionar una idea bastante aproximada de la situación global en nuestra comunidad.
- Los antimicrobianos adquiridos fuera de las oficinas de farmacia o en las oficinas de farmacia pero sin receta médica oficial (automedicación). Si bien la legislación española impide la dispensación de antimicrobianos en oficinas de farmacia sin la presentación de una receta médica oficial, se estima que aún ocurre en porcentajes en torno al 30% (54).
- Los antimicrobianos prescritos por el médico pero que no fueron dispensados en las oficinas de farmacia o fueron dispensados fuera del Principado de Asturias.
- Las situaciones en las que se haya dispensado un antimicrobiano para un paciente pediátrico, pero no conste su edad en la receta o esté equivocada.
- Información sobre la idoneidad del antimicrobiano indicado y/o la calidad de la prescripción.

En este sentido, es importante aclarar que a lo largo del estudio se utilizan términos como utilización, prescripción y consumo como equivalentes, si bien lo que realmente se mide es la dispensación de antibióticos prescritos con receta médica financiada por el servicio público de salud.

Respecto al grupo de medicamentos analizado, hay que tener en consideración que ciertos antimicrobianos están incluidos a la vez dentro de varios grupos de la clasificación ATC. Por ejemplo, el metronidazol está incluido en el grupo A (medicamentos para el tracto alimentario y

metabolismo), D (medicamentos dermatológicos), G (medicamentos para el sistema génitourinario y hormonas sexuales), J (agentes antiinfecciosos de uso sistémico) y P (antiparasitarios, insecticidas y repelentes). Por lo que el análisis depende del grupo en el que está considerado cada fármaco, teniendo en cuenta que en el estudio se ha analizado el grupo J01 (antimicrobianos para uso sistémico).

En el análisis del consumo de antimicrobianos a nivel intrahospitalario, debido a un cambio en el sistema informático del Servicio de Farmacia del Hospital de Cabueñes, no fue posible recabar la información de dicho consumo en los primeros años del estudio, realizándose éste a partir del 2011.

En lo referente al análisis del Nº DDD y DHD se plantean diversas limitaciones:

- La DDD es una unidad técnica de medida que define "la dosis media diaria de mantenimiento cuando el medicamento se utiliza en adultos en su principal indicación para uso terapéutico". No refleja necesariamente la dosis diaria realmente prescrita o utilizada por el paciente y no refleja el verdadero cumplimiento del tratamiento, por lo que puede haber una sobreestimación o infraestimación del uso real del medicamento.
- Como se ha comentado previamente, la DDD es la dosis de un medicamento en su uso en el paciente adulto. No se dispone de un indicador específico del uso de los medicamentos en la población pediátrica.
- El valor de las DDD no es estático y está sometido a continuas revisiones por el WHO (World Health Organization) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
- Puede existir más de una indicación para un mismo fármaco y hay una amplia variabilidad interindividual en la dosis prescrita para la misma indicación.
- Para la comparación de resultados hay que tener en cuenta el dato de población que se escoja para realizar los cálculos de la DHD (padrón o estimación intercensal, población protegida por TSI…)
- El consumo expresado en DHD puede ser interpretado como la prevalencia de uso de un medicamento cualquier día del año, pero esta aproximación sólo será buena si la DDD seleccionada se corresponde con la prescrita y consumida, y si el consumo no experimenta grandes cambios durante el año.

En términos de calidad, no fue posible recoger información a nivel de meses en las prescripciones de antimicrobianos, por lo que no se analizaron los indicadores de calidad referidos por la ESAC en cuanto a la variabilidad estacional (38).

3.8.2 RELATIVOS AL ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD BACTERIANA

En el estudio, se ha incluido el primer aislamiento de cada paciente obtenido cada año. Con este criterio es posible que no se estén considerando cepas diferentes o cepas que hayan adquirido resistencia durante el tratamiento. Sin embargo, si se consideran todas las muestras diagnósticas de un mismo centro se produce una sobrevaloración de las tasas de resistencia a nivel poblacional, porque suelen hacerse más estudios microbiológicos en pacientes con mala respuesta terapéutica (40). No existe un criterio único que resuelva esta cuestión porque cada criterio aporta una información diferente, por lo que se ha optado por seguir las recomendaciones generales del CLSI (39).

Otra recomendación del CLSI es realizar informes acumulados de antibiogramas de las bacterias con más de 30 aislamientos anuales. En el estudio no hemos analizado dos especies bacterianas en las que previsiblemente se alcanza este número: *Campylobacter jejuni* y *Proteus mirabilis*. Se ha desestimado el análisis de dichas bacterias porque no se realiza antibiograma de forma habitual en los aislamientos pediátricos de la primera bacteria y porque no es una especie con especiales problemas de adquisición de mecanismos de resistencia en el segundo caso. En cambio, se ha decidido analizar los antibiogramas de otras especies con menor número de aislamientos anuales (*S. pneumoniae, S. aureus*) por su la importancia clínica en la edad pediátrica y por la necesidad de monitorización de los cambios evolutivos de la sensibilidad a los antimicrobianos.

Los puntos de corte determinados por el CLSI para la categorización de la susceptibilidad de las distintas bacterias analizadas a varios de los antimicrobianos han variado a lo largo del periodo de estudio, por lo que un mismo valor de CMI puede ser considerado en una categoría distinta según el año. Se realizó la lectura en función de los criterios CLSI de cada año (anexo 1), ya que los dispositivos utilizados en el laboratorio de Microbiología para la lectura de los antibiogramas están adaptados a los criterios vigentes en ese momento.

4. RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

4.1.1 CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA ASTURIANA

4.1.1.1 Análisis global del consumo del grupo J01

El consumo medio de antimicrobianos de uso sistémico en ámbito extrahospitalario en el conjunto de la población pediátrica asturiana a lo largo del periodo de estudio (2005-2015) fue de 7.052,35 Nº DDD/1.000 pacientes/año (IC 95%: 6.705,10 – 7.399,60) o 19,32 DHD (IC 95%: 18,37 – 20,27).

A lo largo del periodo de estudio se observa un aumento del 29,1% en las cifras de consumo de antimicrobianos en el conjunto de la población pediátrica asturiana. La cifra de consumo más baja se encuentra al inicio del estudio, en el año 2005 (16,08 DHD) y la más alta en el año 2014 (20,9 DHD). La evolución del consumo global de antimicrobianos se observa en la figura 20.

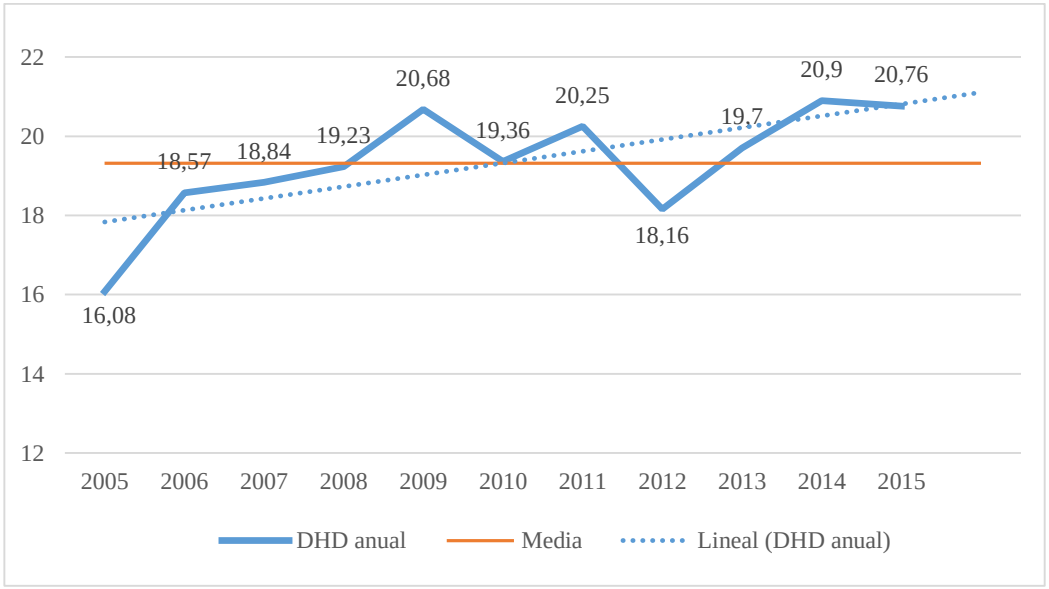

Figura 20: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos de uso sistémico (grupo J01) en la población pediátrica del Principado de Asturias.

En la figura 21 se observan las diferencias en el consumo de antimicrobianos de uso sistémico en cada área sanitaria. El tamaño de cada círculo representa el tamaño poblacional del área sanitaria y la posición en la figura, el consumo medio. El Área III es el área con mayor consumo medio de antimicrobianos en la población pediátrica (26,72 DHD), siendo 1,75 veces

superior al del área con menor consumo (Área IV; 15,29 DHD). Se observa una mayor dispersión de los datos respecto a la media de consumo en las áreas periféricas, especialmente las Áreas VIII, VII y I (figura 22).

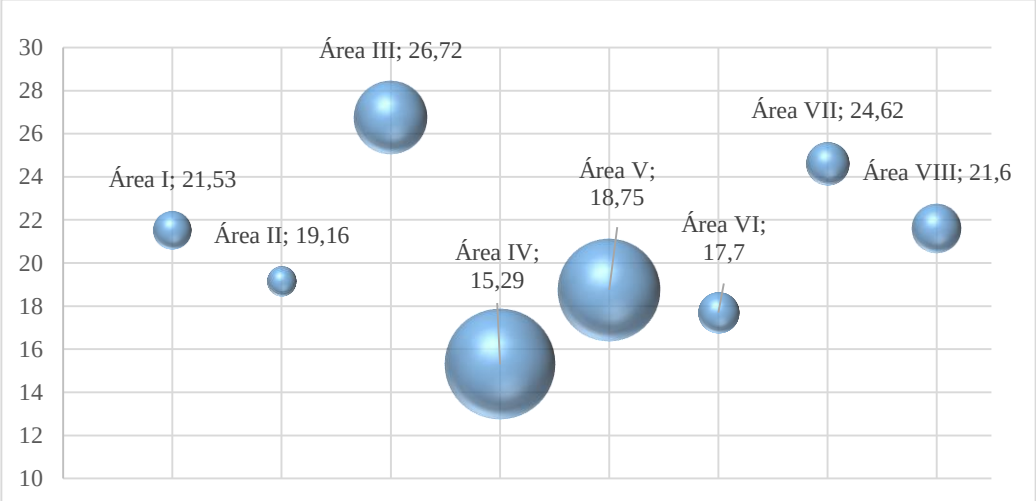

Figura 21: Comparación del consumo medio (DHD) de antimicrobianos (grupo J01) en la población pediátrica de cada área sanitaria, relacionado con el tamaño poblacional del área.

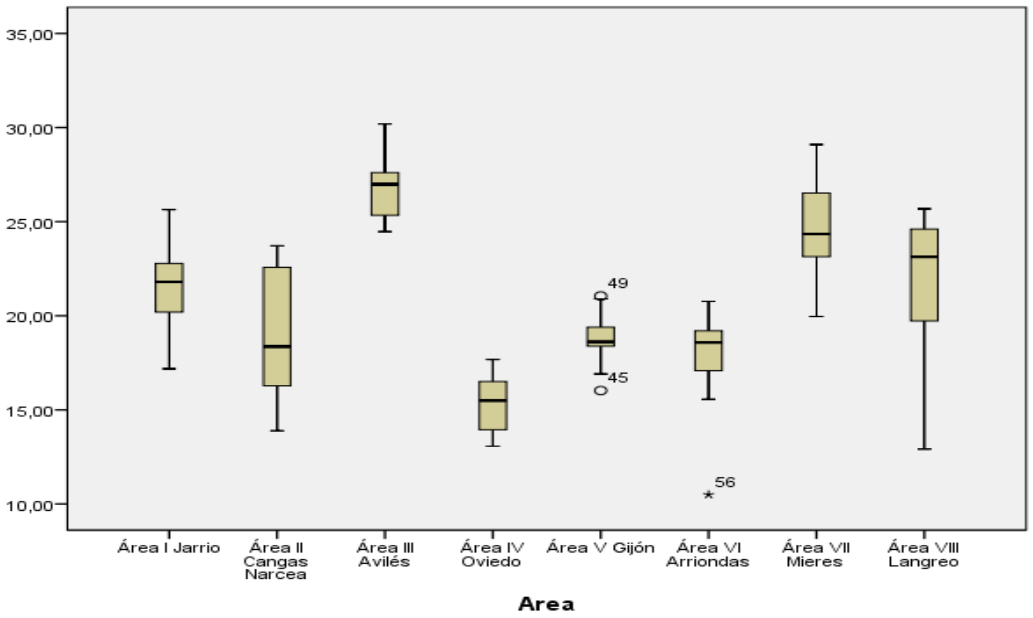

Figura 22: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de antimicrobianos (grupo J01) en la población pediátrica de cada área sanitaria (consumo medio y dispersión respecto a la media).

En la tabla 15 se expone el consumo medio de antimicrobianos de uso sistémico de cada área sanitaria y el intervalo de confianza 95% (IC 95%) correspondiente.

	Área Sanitaria	Consumo (DHD) medio	IC 95%
J01	Área I Jarrio	21,53	20,01 – 23,05
	Área II Cangas Narcea	19,16	16,81 -21,52
	Área III Avilés	26,72	25,58 - 27,87
	Área IV Oviedo	15,29	14,18 - 16,39
	Área V Gijón	18,75	17,75 - 19,75
	Área VI Arriondas	17,70	15,84 - 19,57
	Área VII Mieres	24,62	22,74 - 26,50
	Área VIII Langreo	21,60	18,88 - 24,31

Tabla 15: Comparación del consumo (DHD) de antimicrobianos (grupo J01) en la población pediátrica de cada área sanitaria (consumo medio e intervalos de confianza 95%). Test de Bonferroni: El Área I: se diferencia de las Áreas III, IV y VI.
El Área II: se diferencia de las Áreas III, IV y VII.
El Área III: se diferencia de las Áreas IV, V, VI y VIII.
El Área IV: se diferencia de las Áreas VII y VIII.
El Área V: se diferencia del Área VII.
El Área VI: se diferencia de las Áreas VII y VIII.

La figura 23 refleja el consumo evolutivo de antimicrobianos en cada área sanitaria. En el año 2011, el consumo de antimicrobianos en el Área IV fue de los más bajos del conjunto de los años (13,12 DHD), mientras que en el Área III se alcanzó ese año una cifra 2,3 veces superior: 30,19 DHD, cifra más alta de consumo de antimicrobianos del total de las áreas y los años. El Área III se encuentra a la cabeza del consumo de antimicrobianos todos los años del estudio, excepto en los dos últimos, superada por el Área VII.

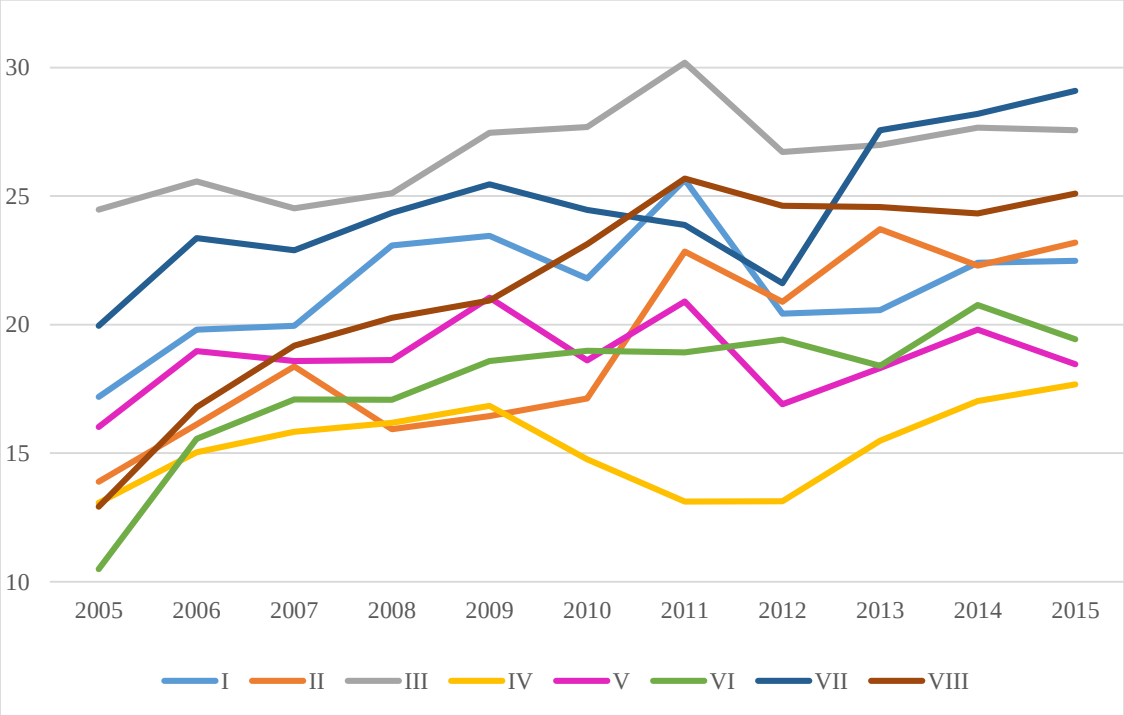

Figura 23: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos (grupo J01) en cada área sanitaria.

De manera general, se observa una tendencia evolutiva ascendente en el consumo de antimicrobianos en la población pediátrica en todas las áreas sanitarias a lo largo del periodo de estudio. El aumento más acusado se observa en las Áreas VI, VII y VIII; en cambio, en las Áreas IV y V la tendencia ascendente es menos acusada, como se puede ver en la figura 24.

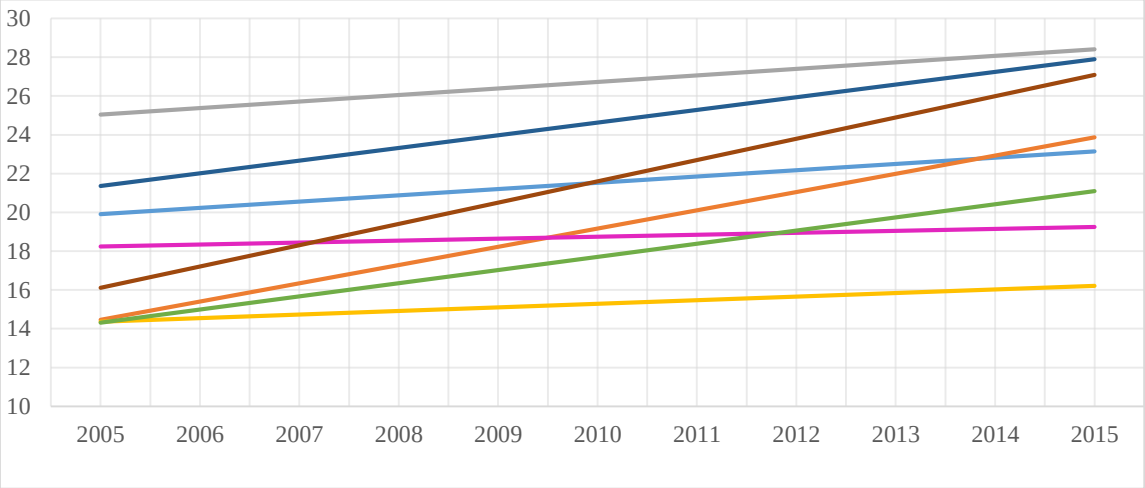

Figura 24: Líneas de tendencia del consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos (grupo J01) en cada área sanitaria.

Evaluando el consumo de antimicrobianos en función de los grupos terapéuticos de la clasificación ATC y comenzando por el nivel 3 (figura 25), cabe destacar que el grupo J01C (β-lactámicos penicilinas) ocupa el primer lugar (15,92 DHD; 82,39%), seguido por el grupo J01F (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas; 1,81 DHD, 9,38%) y del grupo J01D (otros β-lactámicos, 1,36 DHD; 7,03%).

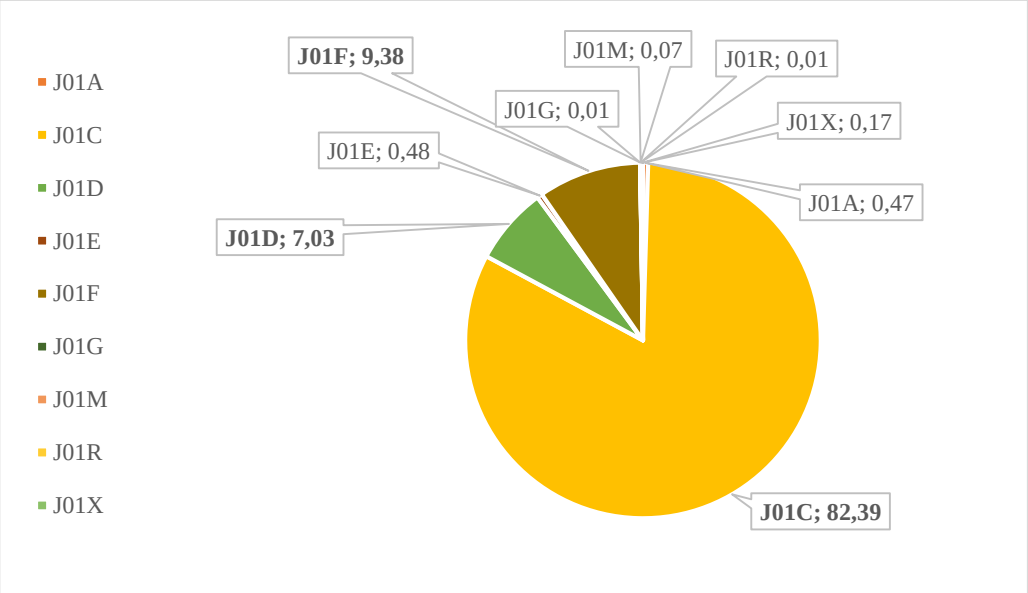

Figura 25: Distribución en el consumo medio (% DHD) de antimicrobianos en la población pediátrica asturiana según grupos terapéuticos del nivel 3.

Teniendo en cuenta el nivel 4 de la clasificación ATC (figura 26), los cinco subgrupos terapéuticos más consumidos fueron J01CR (combinaciones de penicilinas incluyendo inhibidores de las β-lactamasas; 7,78 DHD), J01CA (penicilinas de amplio espectro; 7,61 DHD), J01FA (macrólidos; 1,81 DHD), J01DC (cefalosporinas de segunda generación 0,96 DHD) y J01CE (penicilinas sensibles a β-lactamasas; 0,52 DHD). El consumo de los grupos J01CR y J01CA constituyó el 79,62% del total del consumo de antimicrobianos en la población pediátrica asturiana a lo largo del periodo de estudio.

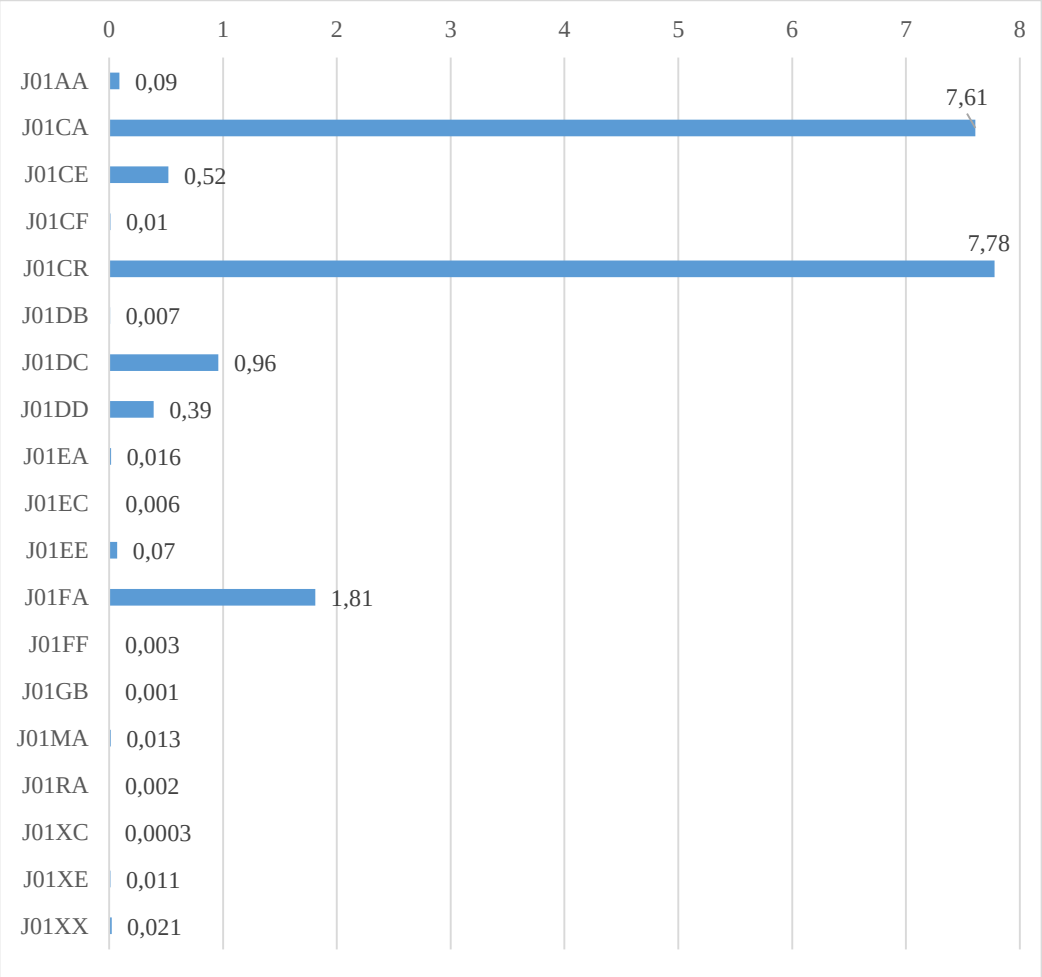

Figura 26: Distribución en el consumo medio (DHD) de antimicrobianos en la población pediátrica asturiana según subgrupos terapéuticos del nivel 4.

4.1.1.2 Análisis del consumo de los principales antimicrobianos

Atendiendo al nivel 5 de la clasificación ATC y, por tanto, a nivel de los antimicrobianos individuales, se analizan a continuación los principios activos más consumidos en el conjunto de la población pediátrica asturiana a lo largo del periodo de estudio (tabla 16, figura 27).

Nivel 5	Antimicrobiano	Nº DDD/1000/año	DHD	% DHD
J01CR02	Amoxicilina-clavulánico	2.839,53	7,78	40,26
J01CA04	Amoxicilina	2.775,14	7,6	39,35
J01FA10	Azitromicina	349,34	0,96	4,95
J01DC02	Cefuroxima	328,99	0,9	4,66
J01FA09	Claritromicina	252,61	0,69	3,58
J01DD08	Cefixima	123,53	0,34	1,75
J01CE02	Fenoximetilpenicilina	112,44	0,31	1,59
J01CE10	Fenoximetilpenicilina-benzatina	78,61	0,22	1,11
J01AA02	Doxiciclina	28,94	0,08	0,41
J01EE01	Trimetoprim-sulfametoxazol	27,06	0,06	0,31

Tabla 16: Consumo medio (nº DDD/1.000 habitantes/año, DHD y % DHD) de los diez antimicrobianos más consumidos por la población pediátrica asturiana

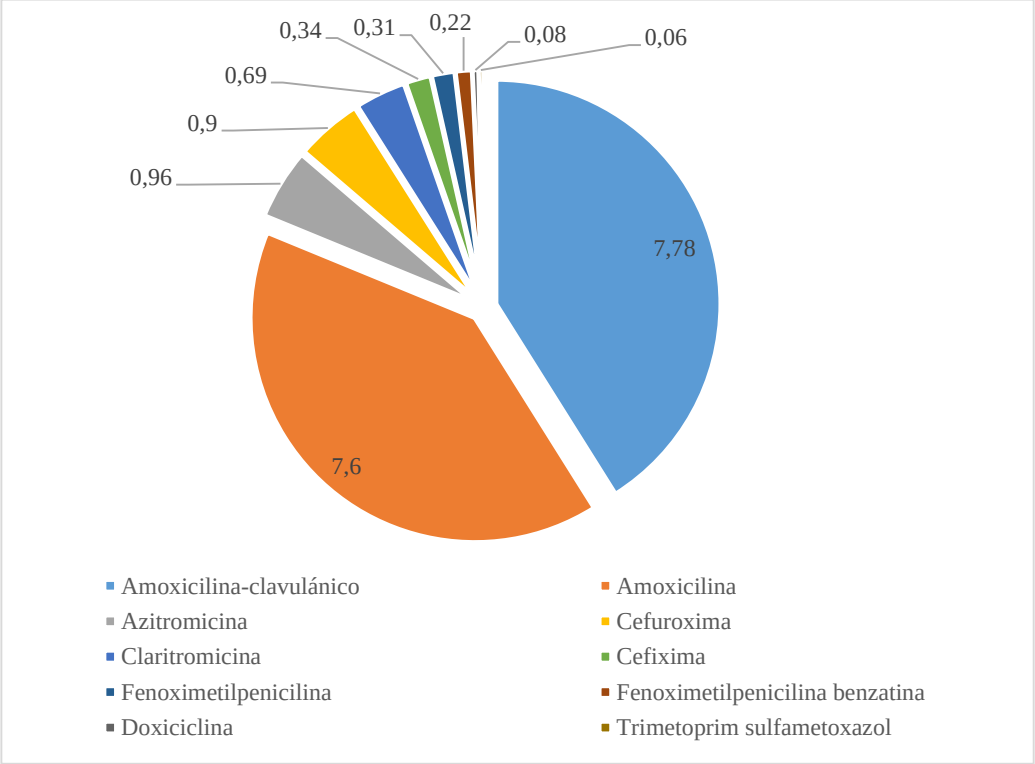

Figura 27: Consumo medio (DHD) de los diez antimicrobianos principales en la población pediátrica asturiana.

El consumo de los cinco primeros (amoxicilina-clavulánico, amoxicilina, azitromicina, cefuroxima y claritromicina) supuso el 92,8% de todo el consumo de antimicrobianos en la población pediátrica asturiana. La tendencia evolutiva del consumo de estos cinco antimicrobianos se expone en la figura 28.

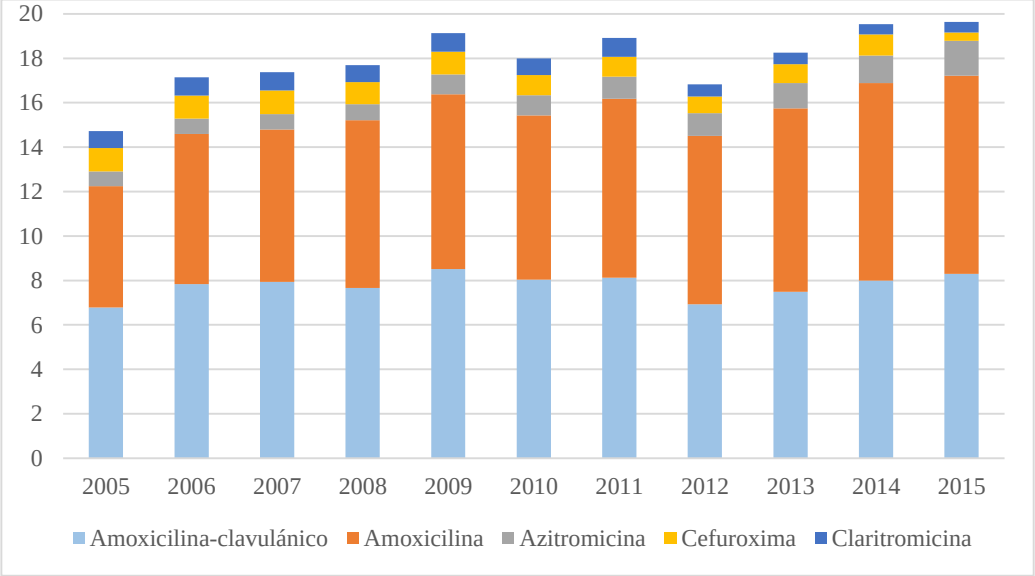

Figura 28: Consumo (DHD) evolutivo de los cinco antimicrobianos principales en la población pediátrica asturiana.

El consumo de amoxicilina-clavulánico y amoxicilina supuso el 79,61% del consumo global de antimicrobianos en la población pediátrica asturiana, lo que enmascara las curvas de consumo del resto de antimicrobianos. El análisis pormenorizado del consumo de estos dos antibióticos se realiza en el apartado 4.1.1.4. En la figura 29 se observa el peso del consumo de los ocho siguientes principios activos más utilizados.

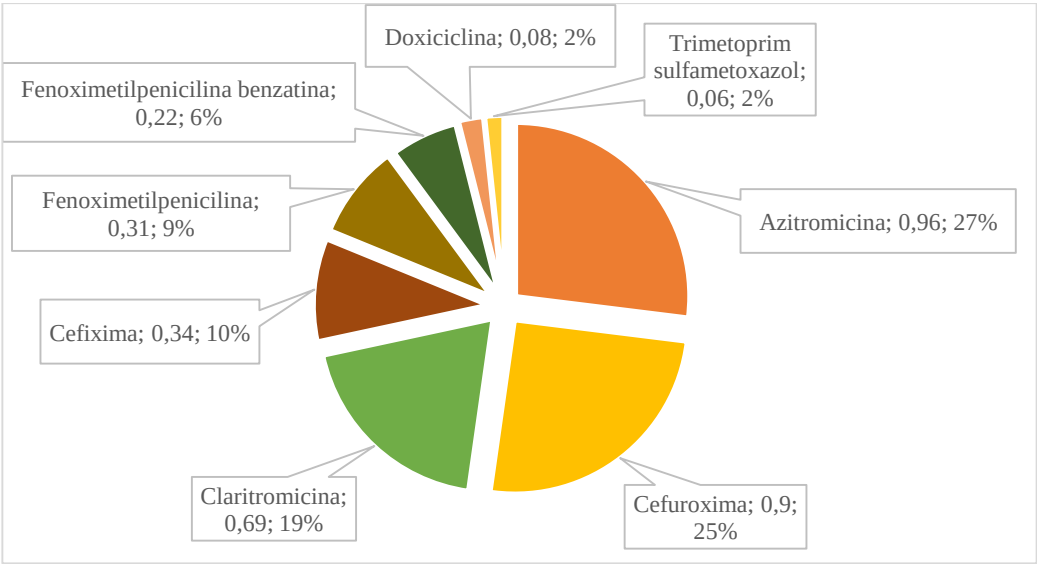

Figura 29: Distribución del consumo (DHD; %DHD) de los principales antimicrobianos en la población pediátrica asturiana, excluyendo amoxicilina y amoxicilina-clavulánico.

A lo largo del periodo de estudio ha habido un aumento del consumo global de azitromicina, fenoximetilpenicilina, fenoximetilpenicilina-benzatina y doxiciclina, y una disminución del consumo global de cefuroxima, claritromicina y cefixima (figura 30). En la figura 31 se observa la variabilidad del consumo de estos ocho antimicrobianos según las áreas sanitarias.

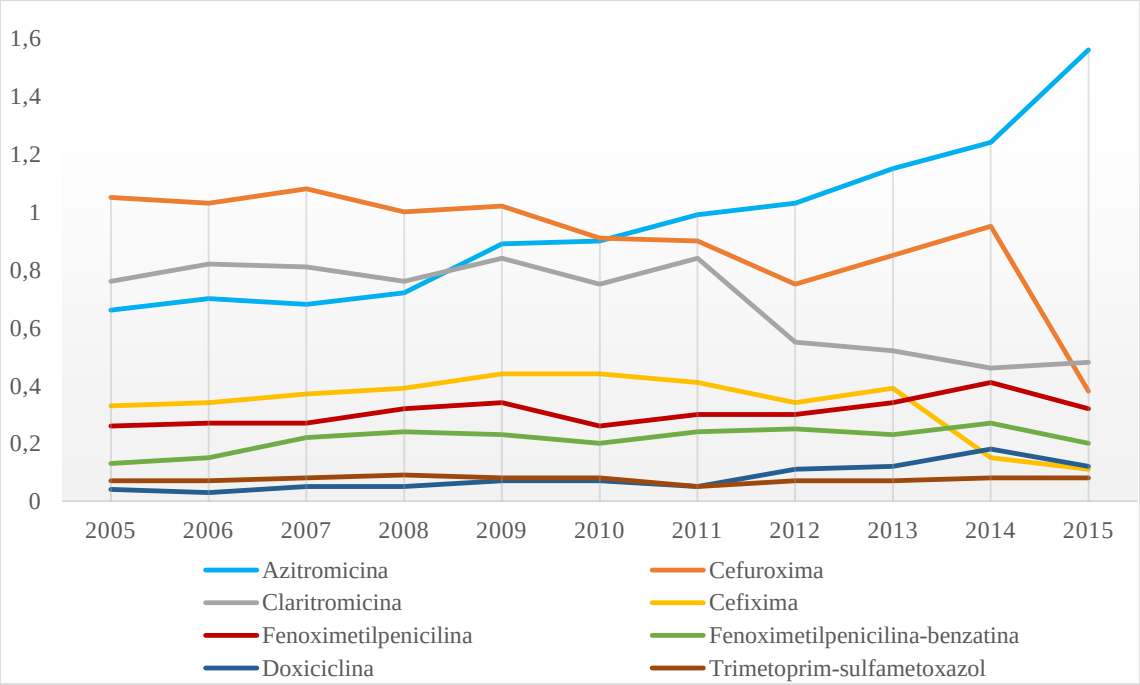

Figura 30: Consumo (DHD) evolutivo de los principales antimicrobianos en la población pediátrica asturiana, excluyendo amoxicilina y amoxicilina-clavulánico.

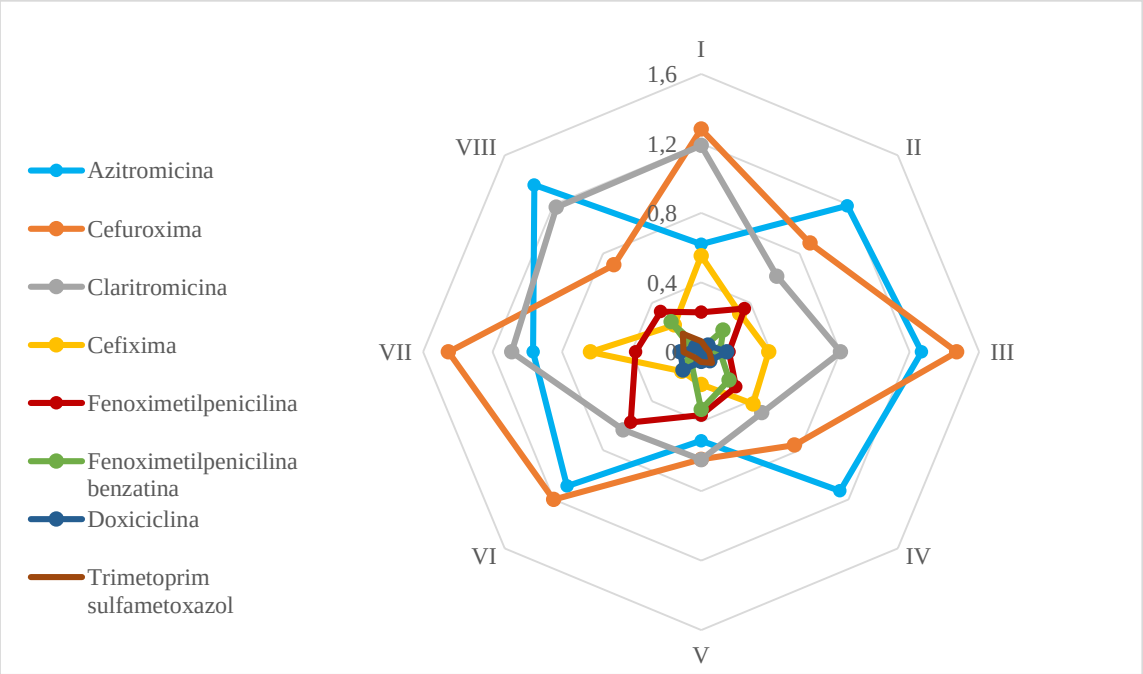

Figura 31: Consumo medio (DHD) de los principales antimicrobianos, excluyendo amoxicilina y amoxicilina-clavulánico, en cada área sanitaria.

4.1.1.3 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01A: tetraciclinas

En el grupo terapéutico J01A solo hay un subgrupo del nivel 4 (J01AA, tetraciclinas), representado por tres antimicrobianos de los que hay constancia de consumo en la población pediátrica del Principado de Asturias durante el periodo de estudio: doxiciclina (J01AA02), minociclina (J01AA08) y doxiciclina con enzimas (J01AA92, revocado desde 2014).

El consumo de tetraciclinas ha sido bajo (consumo medio de 0,091 DHD), pero se detecta un aumento del 110,7% a lo largo del periodo de estudio, con un pico en el año 2014 (0,19 DHD), como se observa en la figura 32. Doxiciclina constituye el noveno antimicrobiano más consumido en la población pediátrica asturiana. El área con mayor consumo es Área VI (0,17 DHD), diez veces superior al del Área I (0,016 DHD), donde se registra el consumo más bajo (figuras 33 y 34).

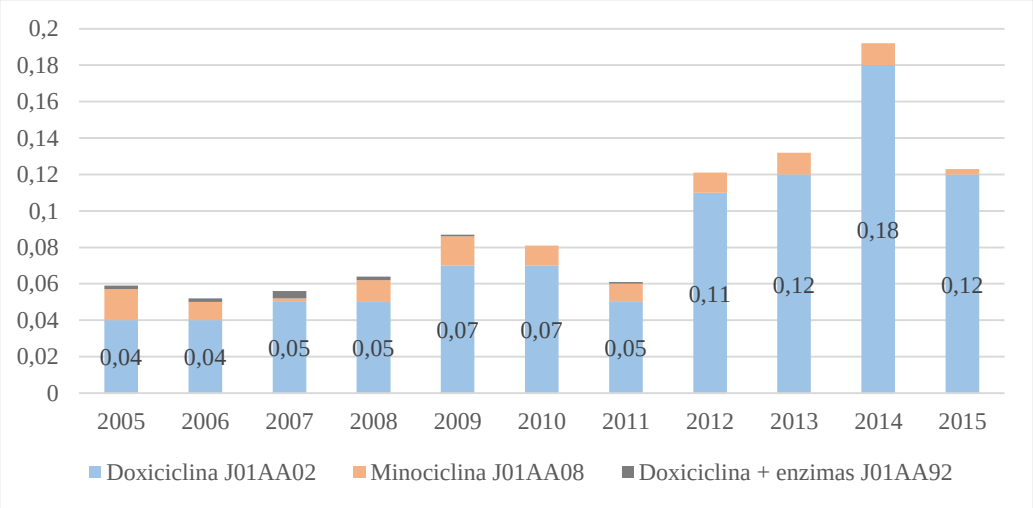

Figura 32: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01A en la población pediátrica asturiana. Se indica numéricamente el consumo de doxiciclina (J01AA02).

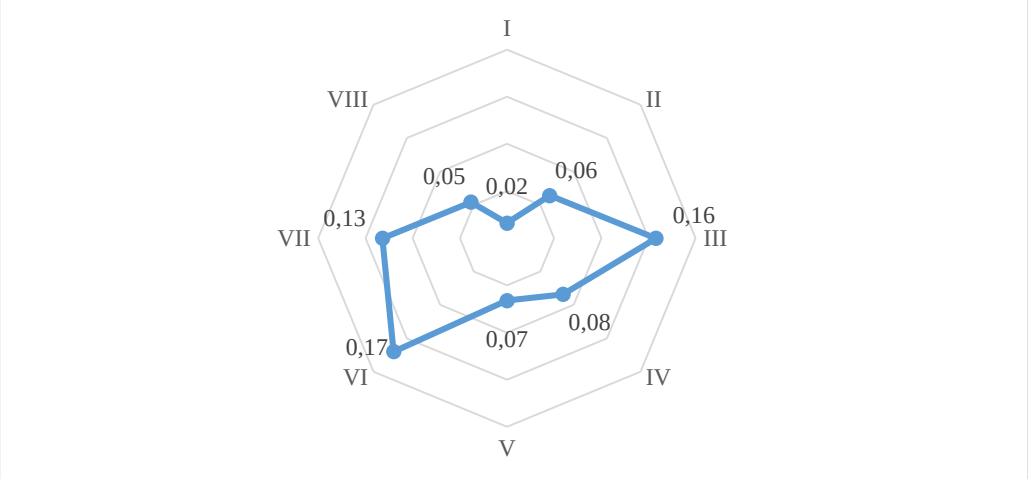

Figura 33: Consumo medio (DHD) de antimicrobianos del grupo J01A en la población pediátrica de cada área sanitaria.

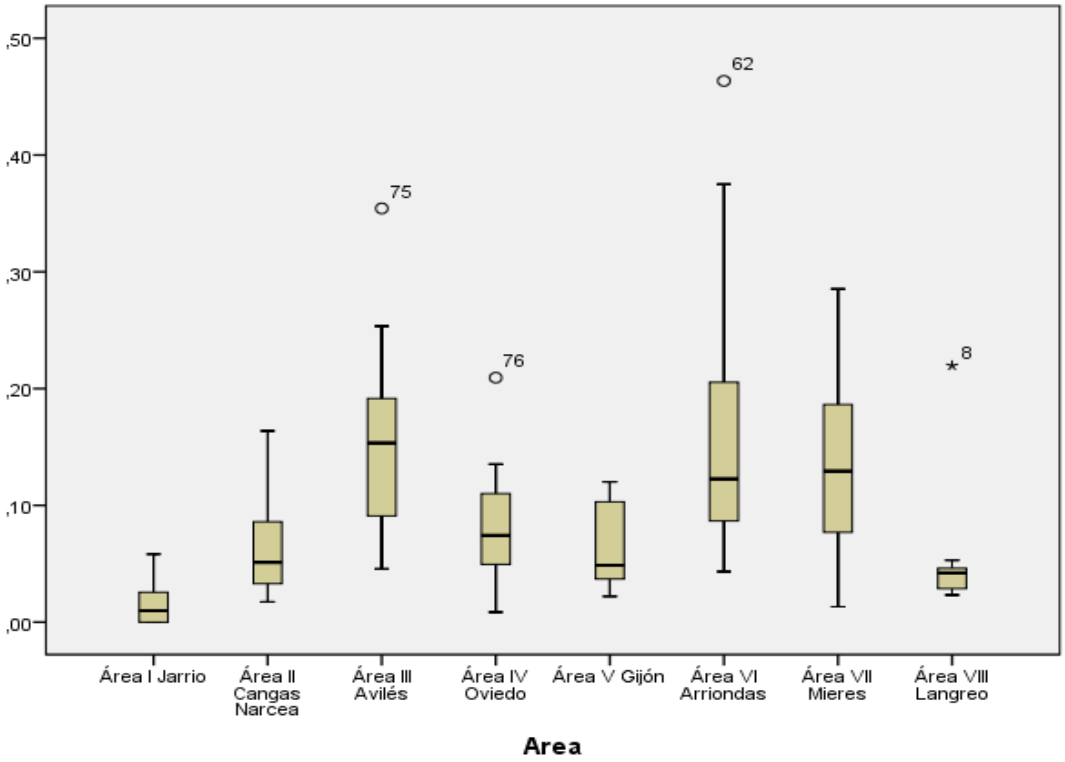

Figura 34: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de antimicrobianos del grupo J01A en la población pediátrica de cada área sanitaria.

4.1.1.4 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01C: β-lactámicos penicilinas

Es el grupo terapéutico más consumido y, por tanto, marca la tendencia global del consumo de antimicrobianos. Ha habido un incremento del 40,4% en el consumo de este grupo a lo largo del periodo de estudio (figura 35).

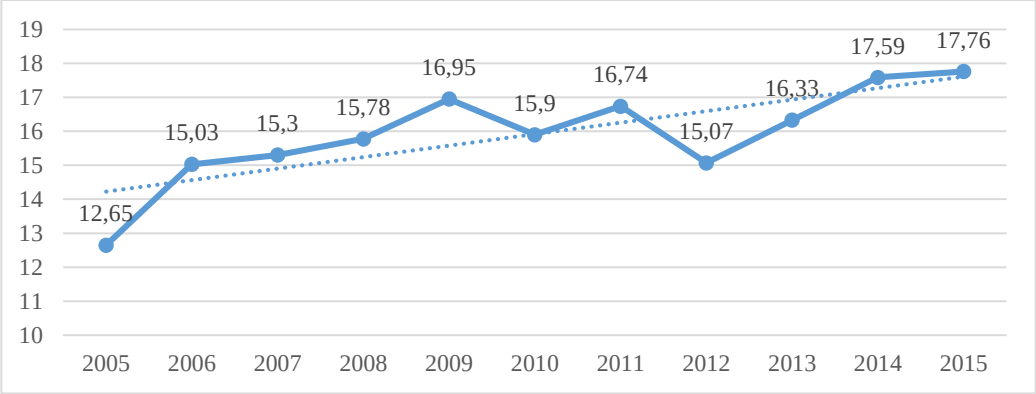

Figura 35: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01C en la población pediátrica asturiana.

Se distinguen cinco subgrupos, de los cuales cuatro tienen representación en el consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario, con la distribución representada en las figuras 36 y 37:

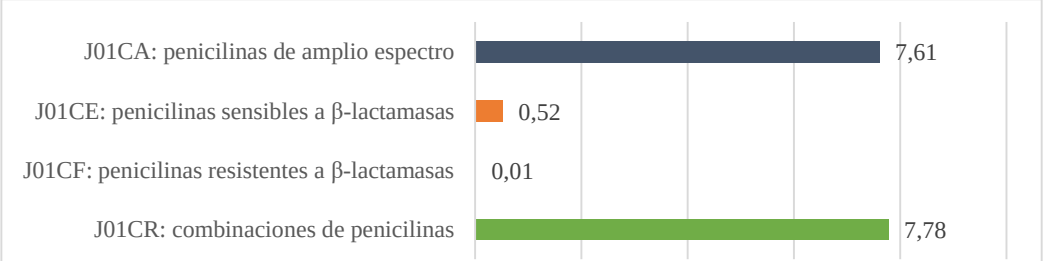

Figura 36: Consumo medio (DHD) de subgrupos terapéuticos del grupo J01C en la población pediátrica asturiana.

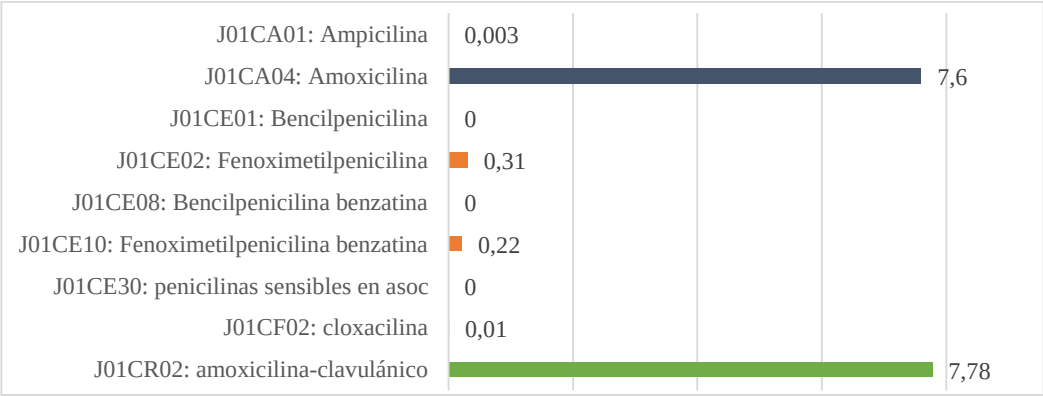

Figura 37: Consumo medio (DHD) de antimicrobianos del grupo J01C en la población pediátrica asturiana.

Amoxicilina (J01CA04) y amoxicilina-clavulánico (J01CR02) son los dos antimicrobianos más consumidos en todas las áreas y en todos los años. El consumo medio de amoxicilina-clavulánico durante el periodo de estudio (7,78 DHD; IC 95% 7,42 – 8,14) ha sido superior al de amoxicilina (7,6 DHD; IC 95% 6,93 – 8,28), si bien esta diferencia no es estadísticamente significativa. Desde el año 2012 esta relación se ha invertido, predominando el consumo de amoxicilina sobre el de la combinación con clavulánico. El consumo de ambos antibióticos ha ido al alza a lo largo del periodo de estudio. El consumo de amoxicilina-clavulánico se ha incrementado en un 22,1% (6,79 DHD en 2005; 8,29 DHD en 2015), mientras que el consumo de amoxicilina lo ha hecho en un 63,6%, desde 5,46 DHD en 2005 hasta 8,93 DHD en 2015 (figura 38).

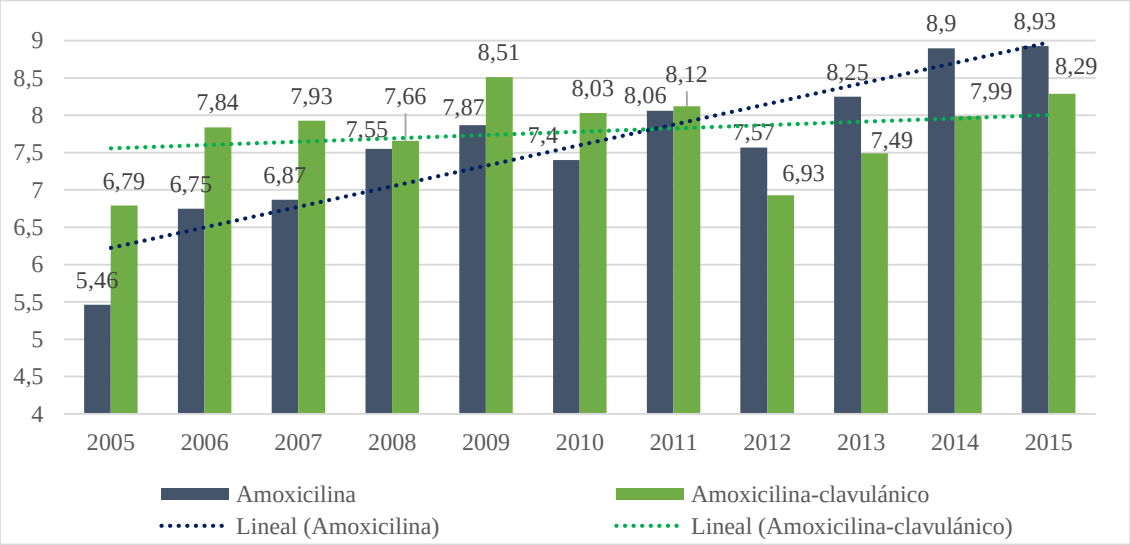

Figura 38: Comparación del consumo (DHD) evolutivo de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico en la población pediátrica asturiana.

A continuación, se compara el consumo de amoxicilina (J01CA04), amoxicilina-clavulánico (J01CR02) y penicilinas sensibles a β-lactamasas (J01CE) en cada área sanitaria (tabla 17, figuras 39-42). Salvo en las áreas V y VII, el consumo de amoxicilina-clavulánico ha sido superior al de amoxicilina, siendo en el Área de Jarrio 2,28 veces superior.

Área Sanitaria	Amoxicilina J01CA04	Amoxicilina-clavulánico J01CR02	Penicilinas sensibles a β-lactamasas, J01CE
I	5,16	11,76	0,24
II	7,30	7,84	0,53
III	10,03	11,96	0,27
IV	5,62	5,81	0,51
V	8,73	7,04	0,70
VI	6,37	7,13	0,66
VII	9,47	9,33	0,42
VIII	8,39	8,61	0,57

Tabla 17: Consumo medio (DHD) de amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y penicilinas sensibles a β-lactamasas en cada área sanitaria.

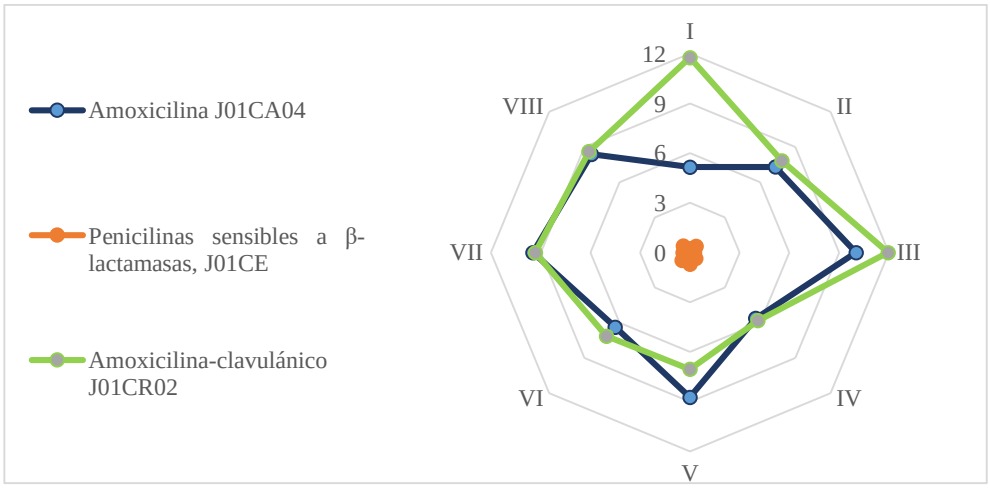

Figura 39: Consumo medio (DHD) de amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y penicilinas sensibles a β-lactamasas en cada área sanitaria.

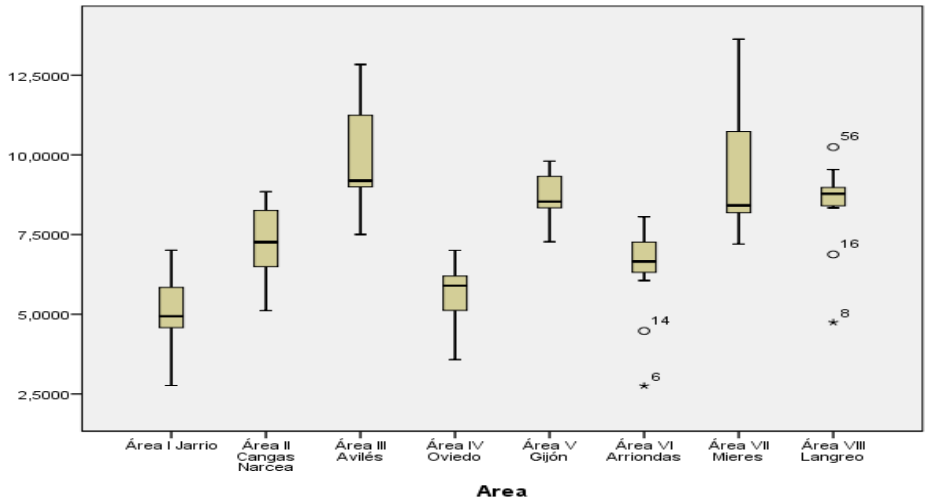

Figura 40: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de amoxicilina en la población pediátrica de cada área sanitaria.

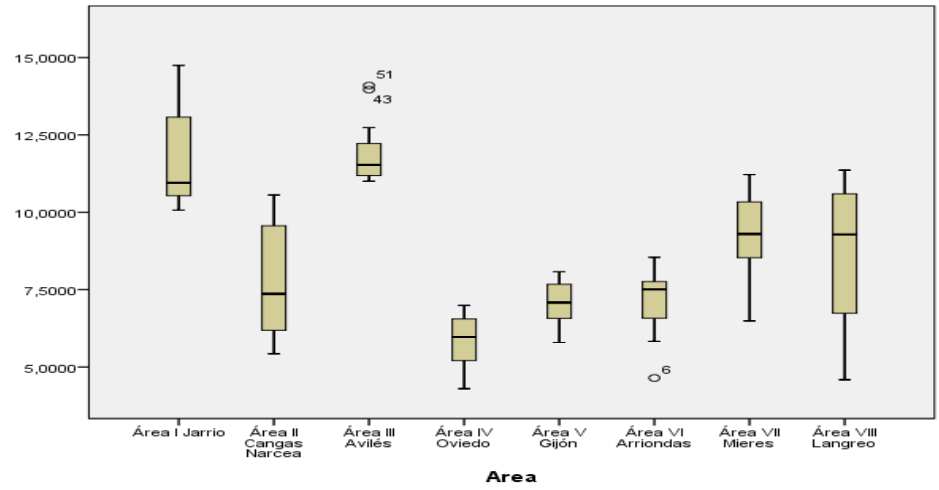

Figura 41: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de amoxicilina-clavulánico en la población pediátrica de cada área sanitaria.

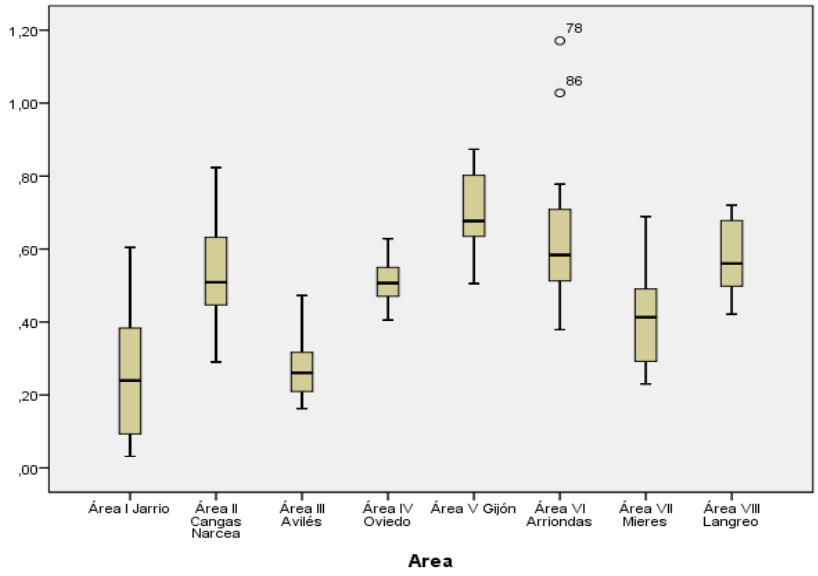

Figura 42: diagrama de cajas del consumo (DHD) de penicilinas sensibles a β-lactamasas (grupo J01CE) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

El consumo de penicilinas sensibles a β-lactamasas (J01CE) es poco cuantioso (consumo medio de 0,52 DHD), pero se observa que sigue una distribución inversa al consumo de los dos antimicrobianos principales del grupo J01C (figuras 43 y 44): es menor en áreas (Área I: 0,24 DHD; Área III: 0,27 DHD; Área VII: 0,42 DHD) donde se alcanza el mayor consumo de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico en conjunto (Área I: 16,92 DHD; Área III: 21,99 DHD; Área VII: 18,8 DHD).

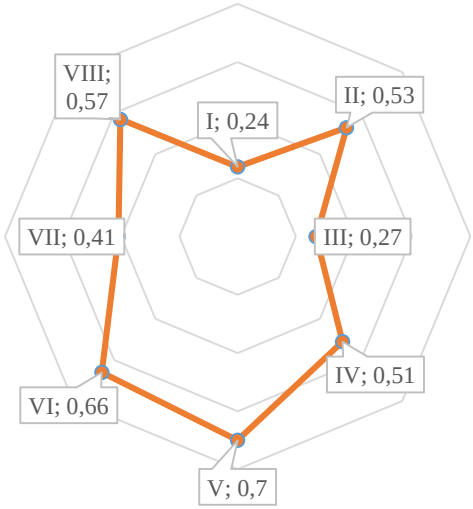

Figura 43: Consumo (DHD) de penicilinas sensibles a β-lactamasas (J01CE) en cada área sanitaria.

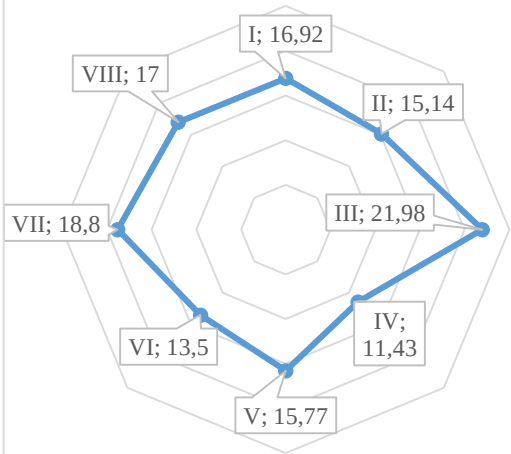

Figura 44: Consumo conjunto (DHD) de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico en cada área sanitaria.

4.1.1.5 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01D: otros β-lactámicos

Es el tercer grupo terapéutico más consumido a lo largo del periodo de estudio (1,36 DHD; 7,03%). Se divide en siete subgrupos del nivel 4, de los cuales tres tienen representación en el consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica asturiana, con la distribución que se muestra en las figuras 45 y 46.

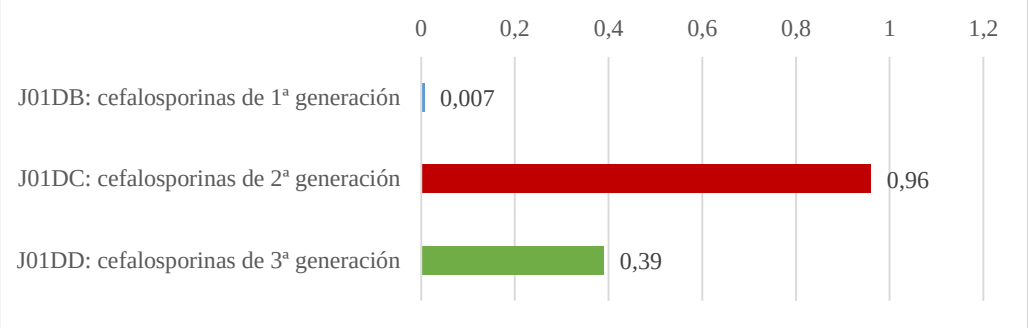

Figura 45: Consumo medio (DHD) de subgrupos terapéuticos del grupo J01D en la población pediátrica asturiana

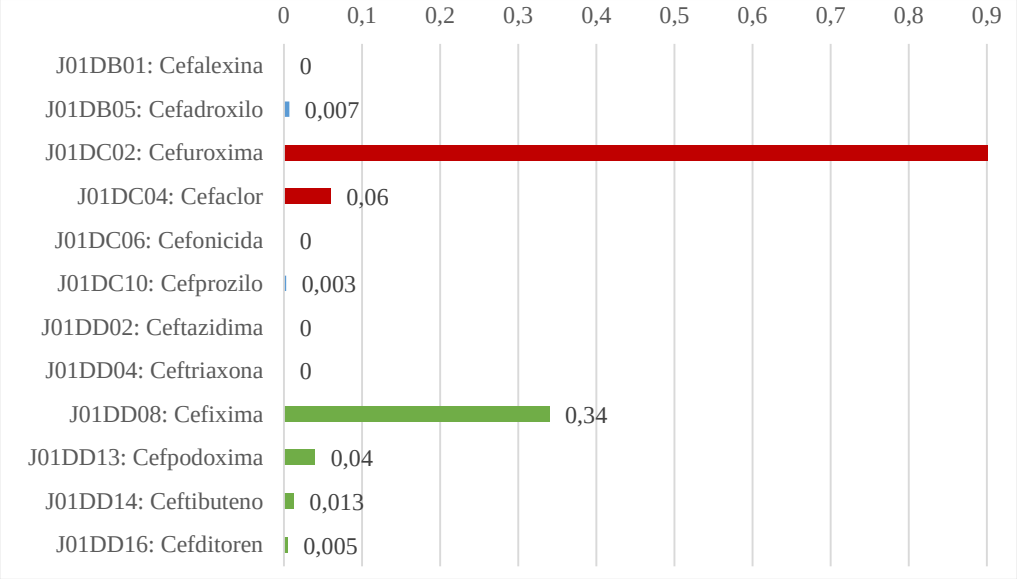

Figura 46: Consumo medio (DHD) de antimicrobianos del grupo J01D en la población pediátrica asturiana

El consumo de cefalosporinas de primera generación (J01DB) ha sido escaso y está representado casi globalmente por cefadroxilo (J01DB05). Para una mejor visualización, se analizan y representan los datos en Nº DDD/1.000 pacientes/año. El consumo se mantiene bastante estable a lo largo de los años del estudio, salvo en el año 2014, que es prácticamente nulo (figura 47). Es predominante en el Área VI (8,81 Nº DDD/1.000 pacientes/año, cifra 9,58 veces superior respecto al área de menor consumo, Jarrio, con 0,92 Nº DDD/1.000 pacientes/año), como se observa en las figuras 48 y 79.

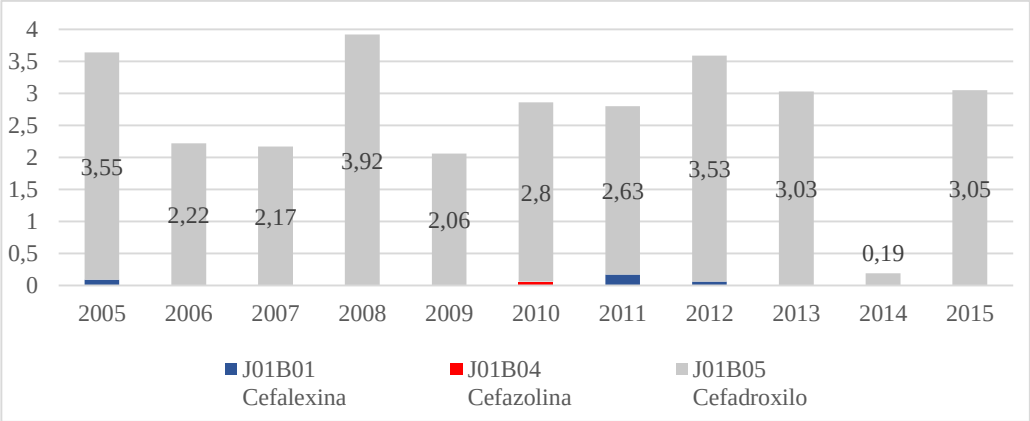

Figura 47: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de cefalosporinas de primera generación (J01DB) en la población pediátrica asturiana. Se indica numéricamente el consumo de cefadroxilo (J01DB05)

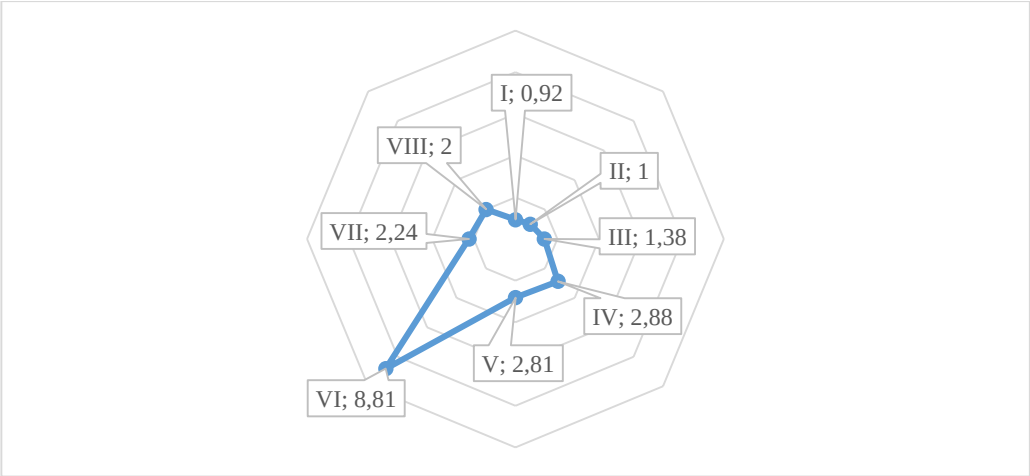

Figura 48: Consumo medio (Nº DDD/1.000 pacientes/año) de cefalosporinas de primera generación (J01DB) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

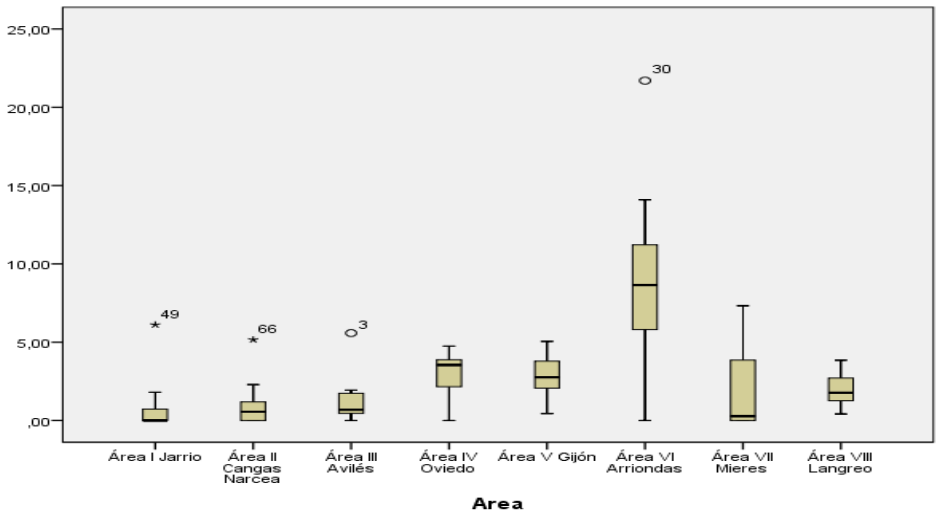

Figura 49: Diagrama de cajas del consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) de cefalosporinas de primera generación (J01DB) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Las cefalosporinas de segunda generación (J01DC) es el subgrupo más consumido del grupo J01D. En concreto, cefuroxima (J01DC02) fue el cuarto antimicrobiano más consumido en el conjunto de la población pediátrica asturiana. Se observa una disminución del 65,8% en consumo de las cefalosporinas de segunda generación a lo largo del periodo de estudio (1,18 DHD en 2005; 0,4 DHD en 2015), siendo la caída más importante en el último año (figura 50). El área con mayor consumo es el Área VII (1,71 DHD), seguida por el Área III (1,55 DHD). El consumo es 2,7 veces superior en el área con mayor consumo respecto al área con menor consumo (Área V, 0,63 DHD), datos representados en las figuras 51 y 52.

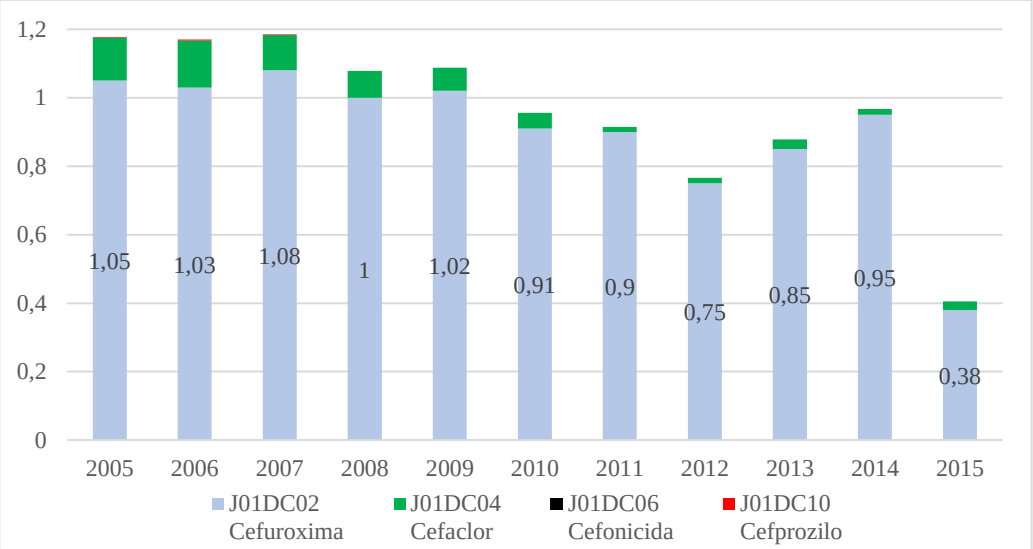

Figura 50: Consumo (DHD) evolutivo de cefalosporinas de segunda generación (J01DC) en la población pediátrica asturiana. Se indica numéricamente el consumo de cefuroxima.

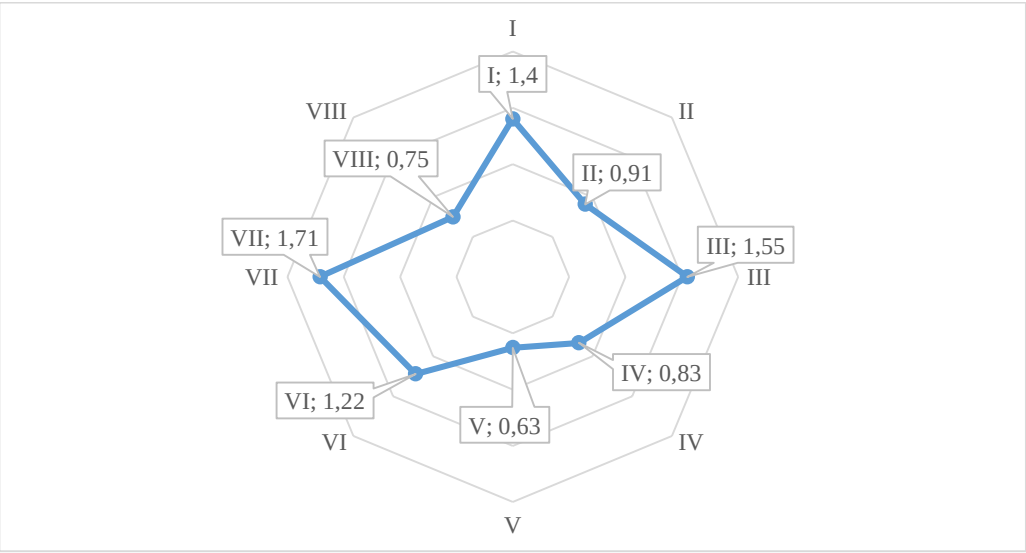

Figura 51: Consumo medio (DHD) de cefalosporinas de segunda generación (J01DC) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

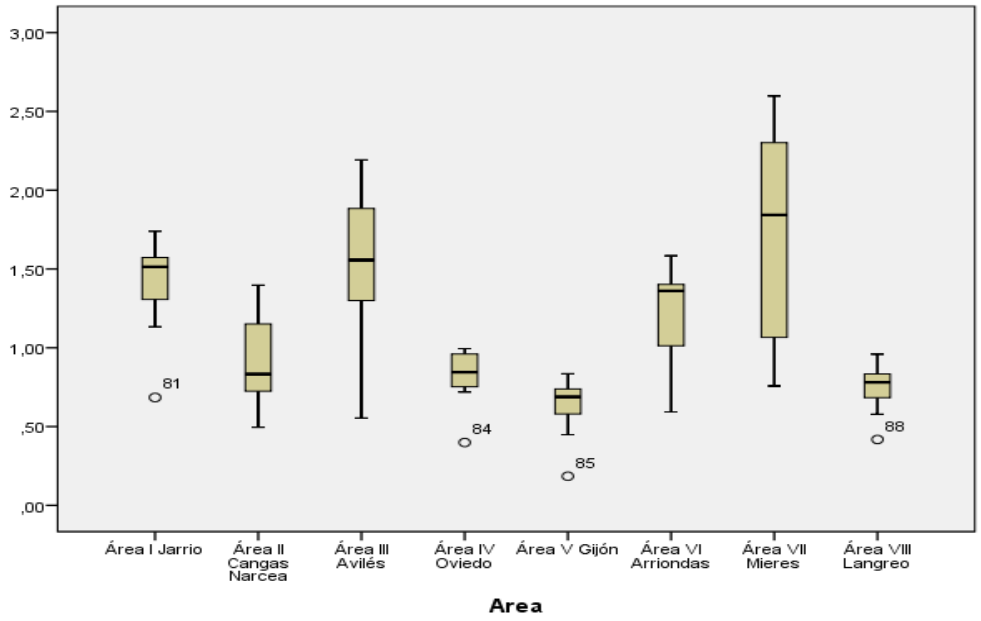

Figura 52: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de cefalosporinas de segunda generación (J01DC) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Las cefalosporinas de tercera generación (J01DD) ocupan el segundo lugar en consumo dentro del grupo J01D. La cefixima fue el sexto antimicrobiano más consumido durante el periodo de estudio. El consumo se ha mantenido estable hasta los dos últimos años (figura 53), con un descenso global del 67,9% (0,42 DHD en 2005; 0,13 DHD en 2015). El área con mayor consumo es el Área VII (0,7 DHD), casi cuatro veces superior al del Área VI (0,18 DHD), como se muestra en las figuras 54 y 55.

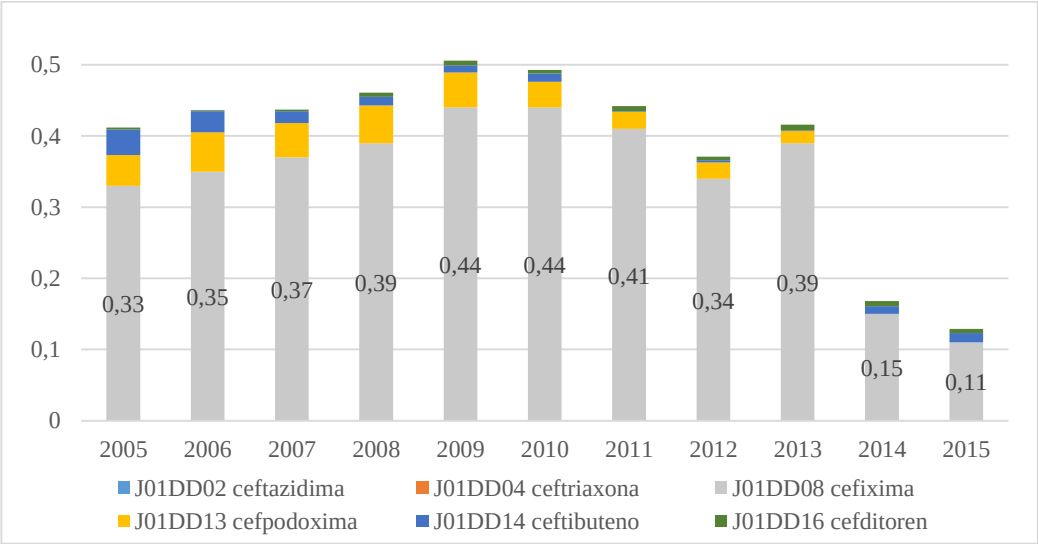

Figura 53: Consumo (DHD) evolutivo de cefalosporinas de tercera generación (J01DD) en la población pediátrica asturiana. Se indica numéricamente el consumo de cefixima (J01DD08).

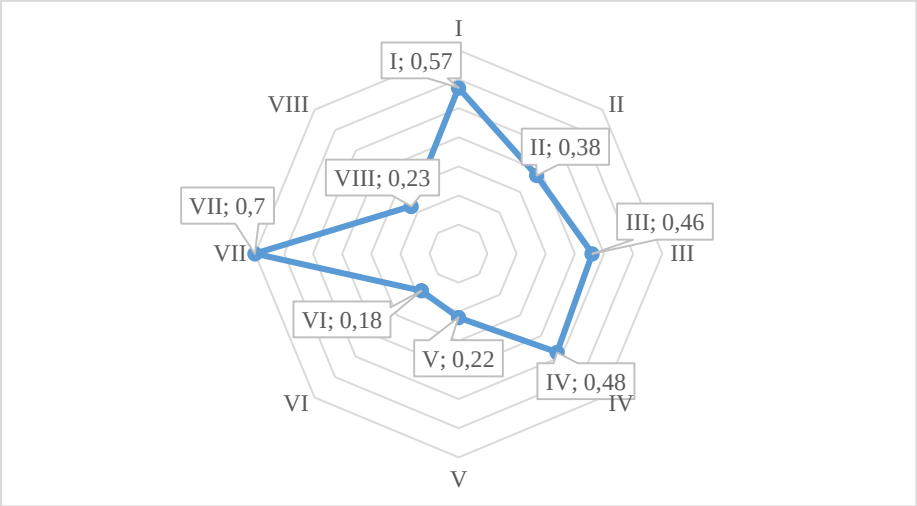

Figura 54: Consumo medio (DHD) de cefalosporinas de tercera generación (J01DD) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

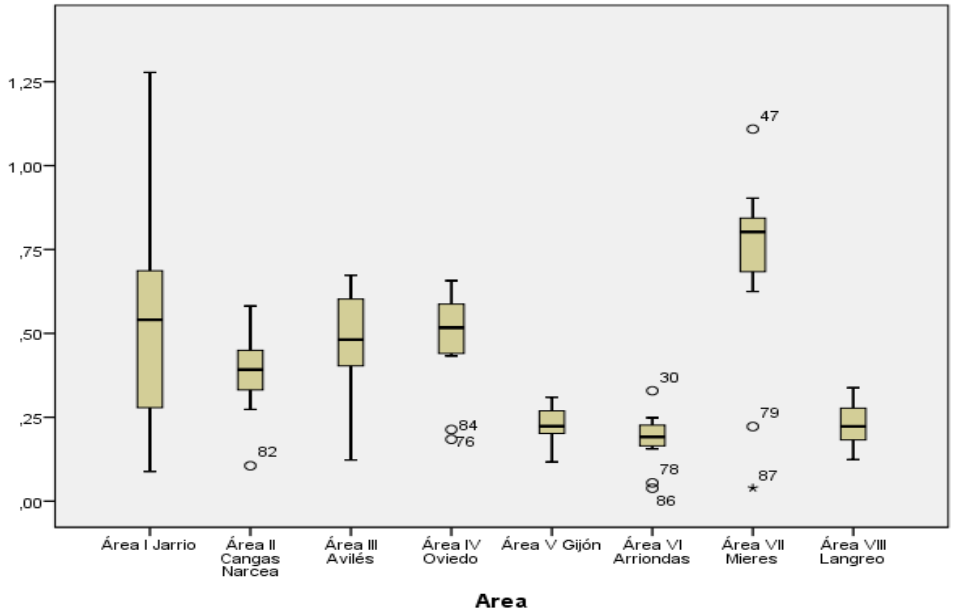

Figura 55: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de cefalosporinas de tercera generación (J01DD) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Comparando el consumo de los dos antimicrobianos más importantes del grupo J01D (cefuroxima J01DC02; cefixima J01DD08), se observa un descenso en el consumo de ambos, especialmente marcado en el último año (figura 56). En todas las áreas el consumo de cefuroxima fue superior al de cefixima, siendo la diferencia más marcada en el Área VI (figura 57).

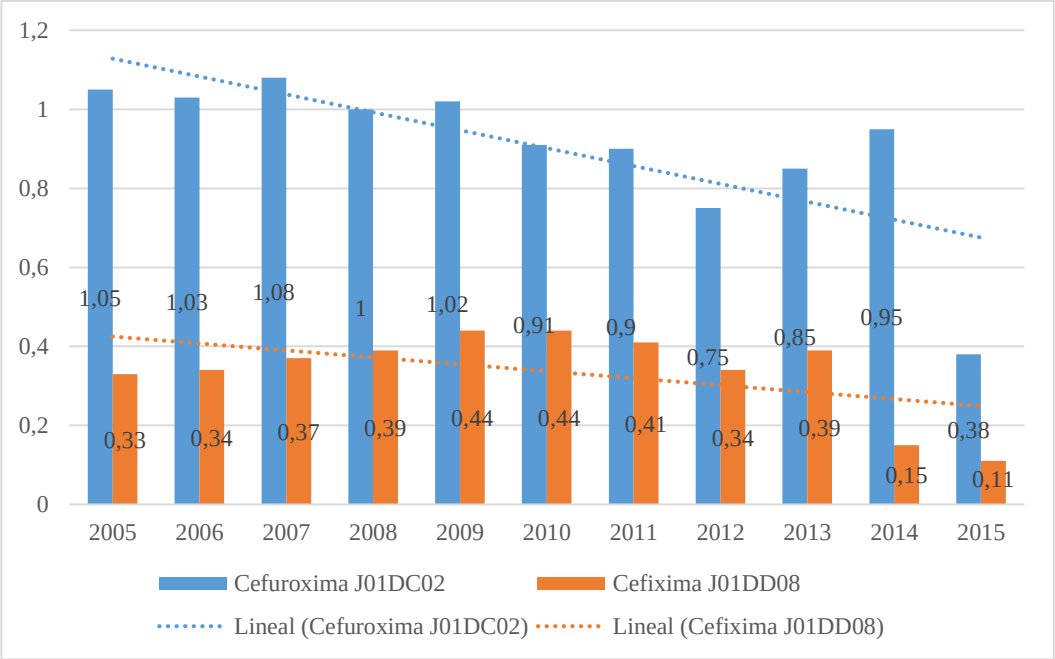

Figura 56: Consumo (DHD) evolutivo de cefuroxima (J01DC02) y cefixima (J01DD08) en la población pediátrica asturiana.

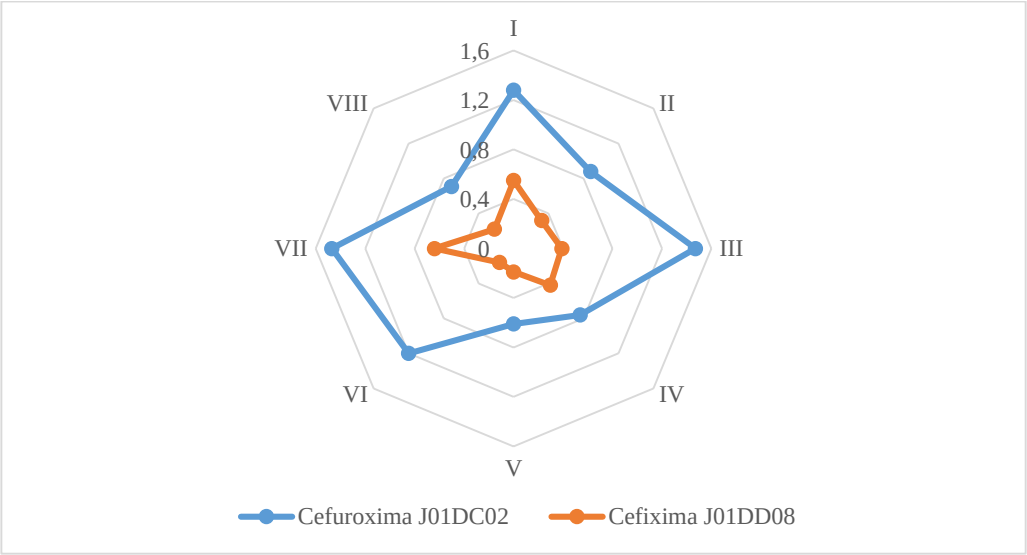

Figura 57: Consumo medio (DHD) de cefuroxima (J01DC02) y cefixima (J01DD08) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

4.1.1.6 Consumo del grupo terapéutico J01E: sulfonamidas y trimetoprim

Se dividen en cinco subgrupos, de los cuales tres tienen representación en el análisis del consumo de antimicrobianos en la población pediátrica asturiana, cada uno con un antimicrobiano: subgrupo J01EA, trimetoprim y derivados (trimetoprim, J01EA01), subgrupo J01EC, sulfonamidas de acción intermedia (sulfadiazina, J01EC02) y subgrupo J01EE, combinaciones (trimetoprim-sulfametoxazol, J01EE01). Representa un grupo con un consumo pequeño, por lo que el análisis se realiza en Nº DDD/1.000 pacientes/año. Predomina el consumo del subgrupo J01EE (figura 58); trimetoprim– sulfametoxazol fue el décimo antimicrobiano más consumido en la edad pediátrica en el periodo de estudio (27,06 Nº DDD/1.000 pacientes/año o 0,07 DHD).

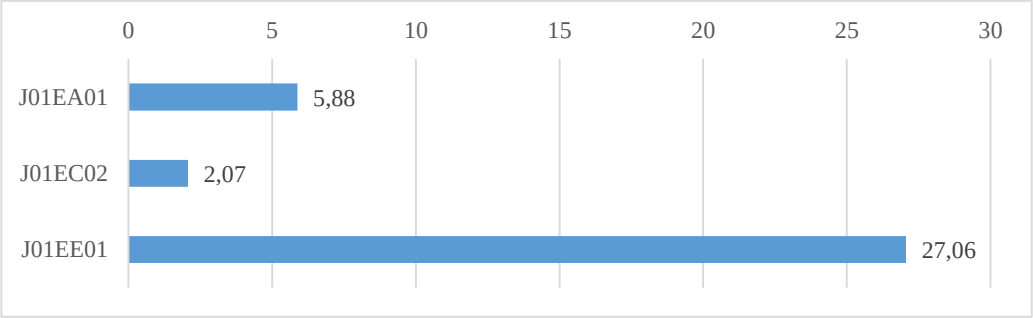

Figura 58: Consumo medio (Nº DDD/1.000 pacientes/año) de subgrupos terapéuticos y antimicrobianos del grupo J01E en la población pediátrica asturiana.

La evolución del consumo del grupo terapéutico J01E se ha mantenido relativamente estable a lo largo del periodo de estudio (figura 59). Predomina en el Área VIII (63,08 Nº DDD/1.000 pacientes/año) y en el Área VII (45,97 Nº DDD/1.000 pacientes/año). En el Área VIII el consumo es 2,6 veces superior respecto al área con menor consumo, el Área V, con 24,55 Nº DDD/1.000 pacientes/año (figuras 60 y 61).

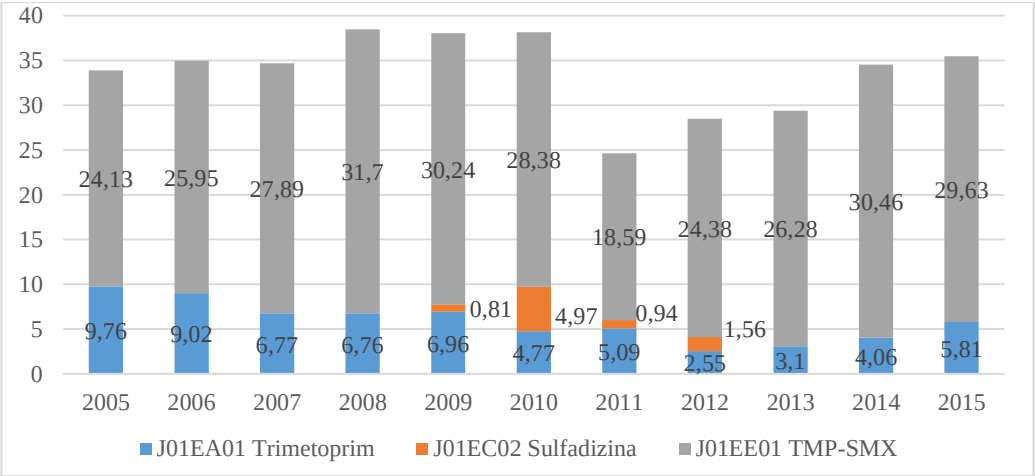

Figura 59: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo del grupo J01E en la población pediátrica asturiana.

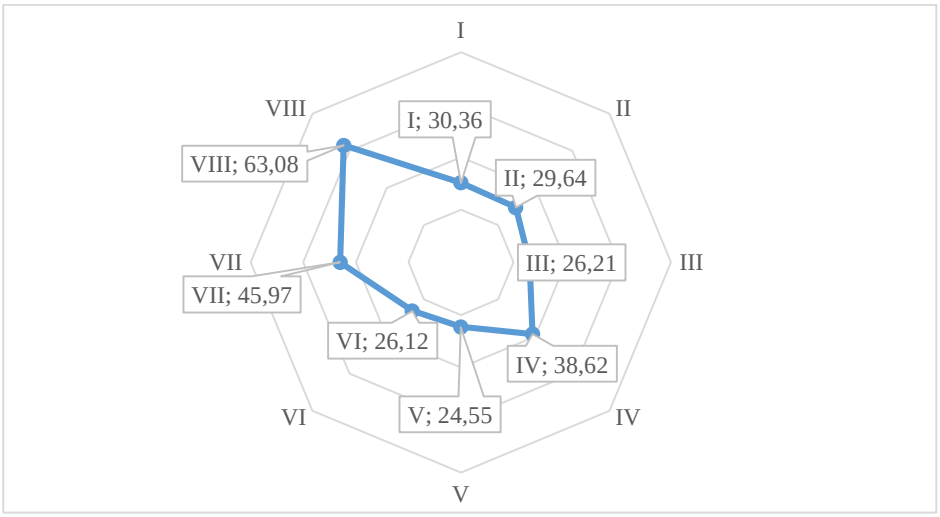

Figura 60: Consumo medio (Nº DDD/1.000 pacientes/año) del grupo J01E en la población pediátrica de cada área sanitaria.

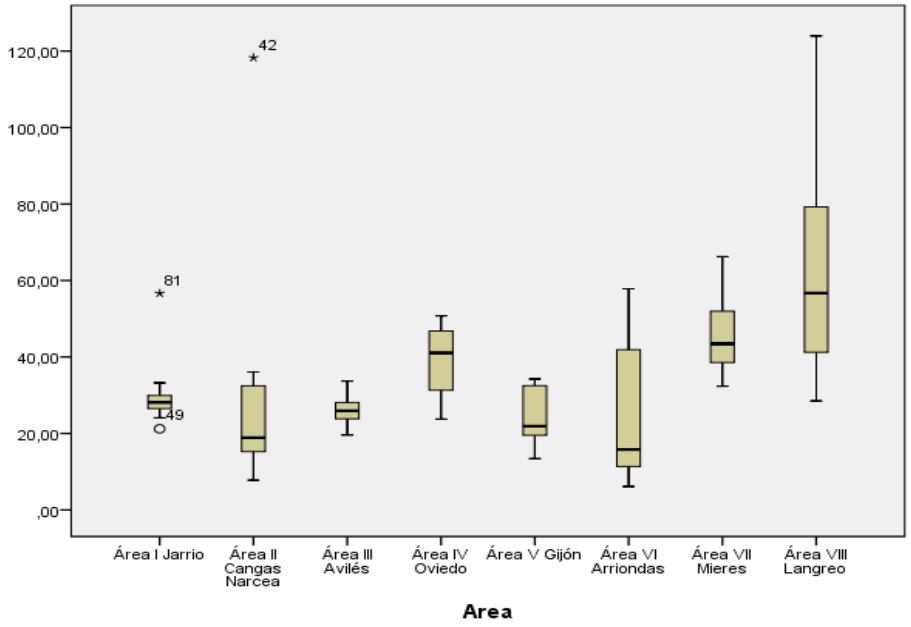

Figura 61: Diagrama de cajas del consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) del grupo J01E en la población pediátrica de cada área sanitaria.

4.1.1.7 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01F: macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

Es el segundo grupo más consumido por la población pediátrica asturiana en el periodo de tiempo 2005-2015 (1,81 DHD; 9,38%). Se compone de tres subgrupos, dos de ellos con fármacos con representación en el consumo en ámbito extrahospitalario en pediatría: J01FA (macrólidos) y J01FF (lincosamidas), distribuidos como se muestra en la figura 62:

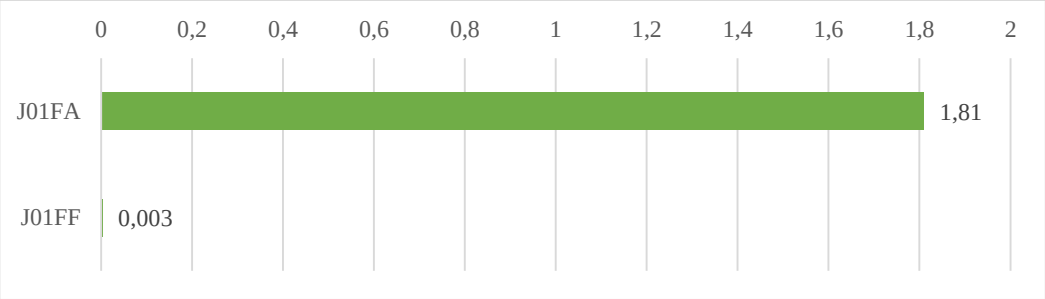

Figura 62: Consumo medio (DHD) de subgrupos terapéuticos del grupo J01F en la población pediátrica asturiana.

Los antimicrobianos de este grupo más consumidos son azitromicina (tercer antimicrobiano más consumido, con un consumo medio de 0,96 DHD) y claritromicina (quinto antimicrobiano más consumido, con un consumo medio de 0,69 DHD) (figura 63).

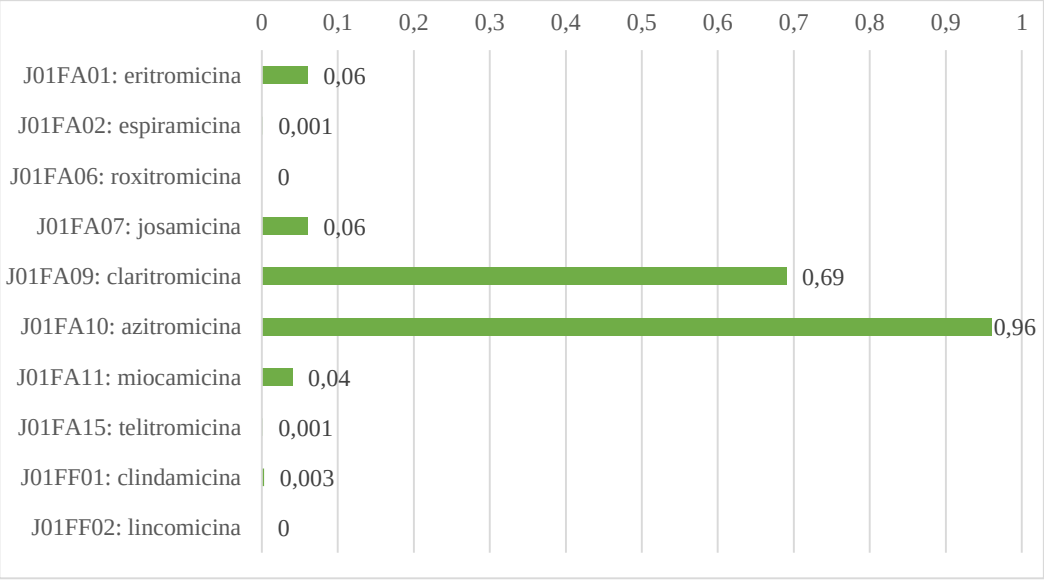

Figura 63: Consumo medio (DHD) de antimicrobianos del grupo J01F en la población pediátrica asturiana

Evolutivamente, se observa un aumento del 31,5% en el consumo de antimicrobianos de este grupo (figura 64), más acusado en el último año del estudio y debido especialmente al incremento en el consumo de azitromicina (figura 65).

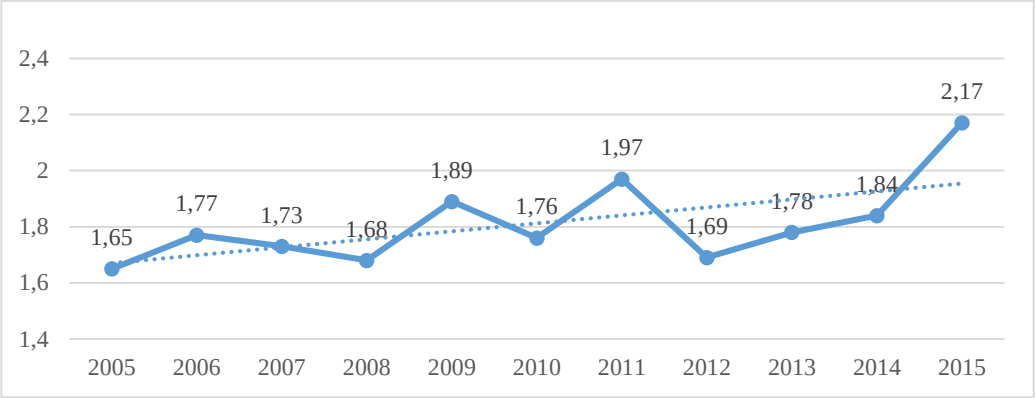

Figura 64: Consumo (DHD) evolutivo del grupo J01F en la población pediátrica asturiana.

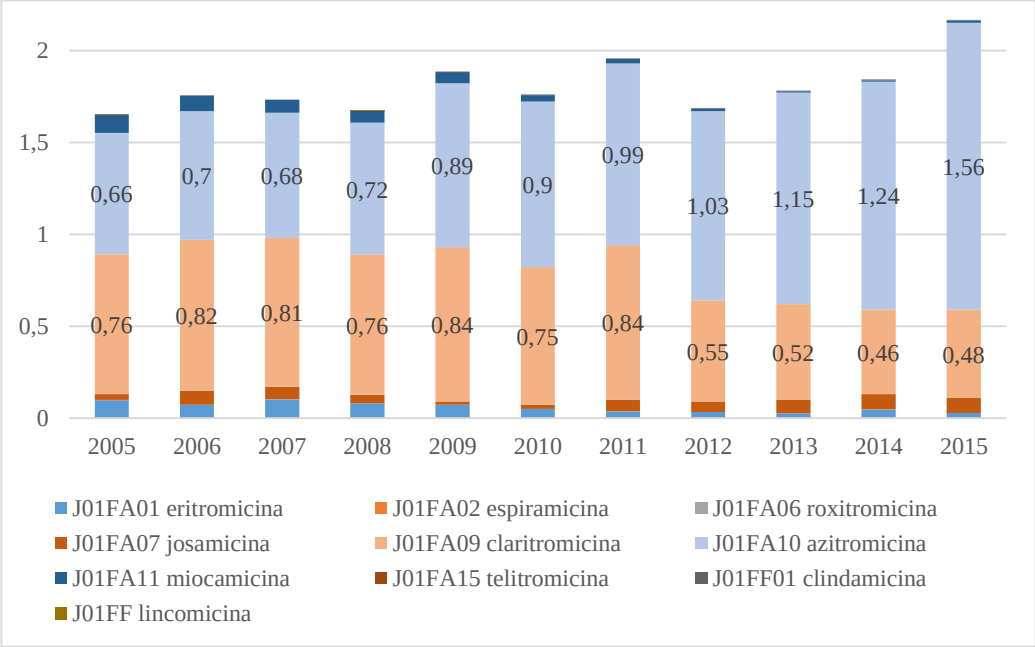

Figura 65: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01F en la población pediátrica asturiana. Se indica numéricamente el consumo de azitromicina y claritromicina.

El Área VIII es donde la población pediátrica consume más antimicrobianos de este grupo (2,73 DHD), seguida por el Área VII (2,63 DHD). El consumo en el Área VIII es 2,18 superior al del Área V (área con menor consumo, 1,25 DHD), datos que se observan en las figuras 66 y 67.

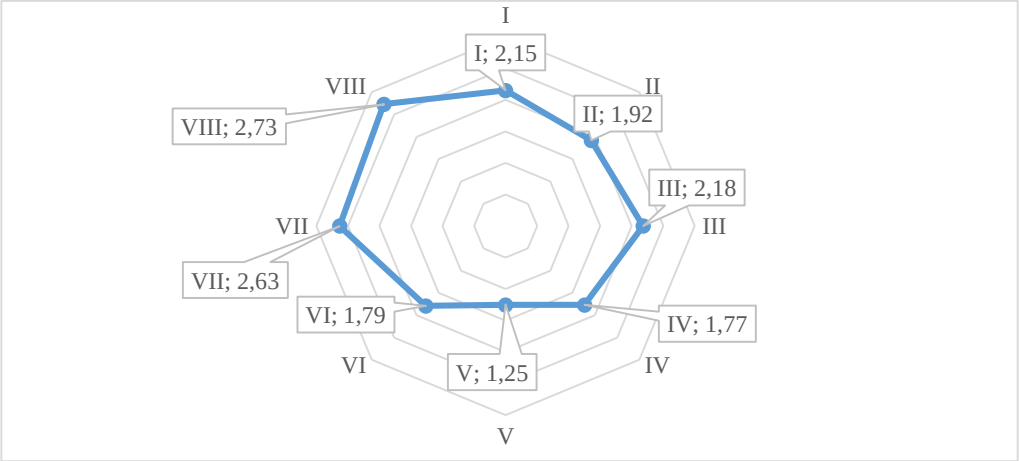

Figura 66: Consumo medio (DHD) del grupo J01F en la población pediátrica de cada área sanitaria.

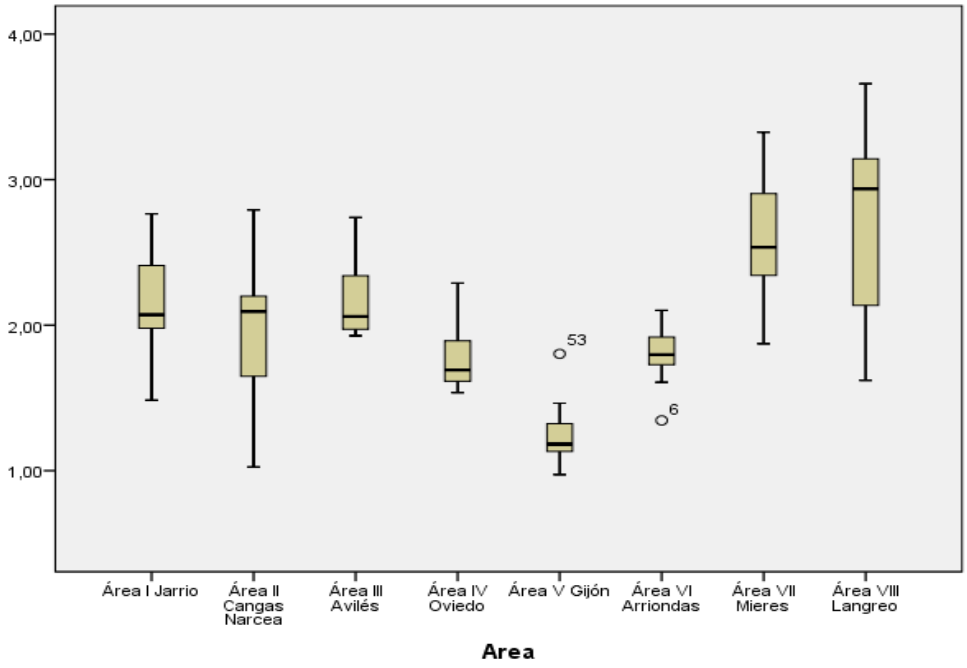

Figura 67: Diagrama de cajas del consumo (DHD) del grupo J01F en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Comparando los dos antimicrobianos más representativos de este grupo, azitromicina (J01FA10) y claritromicina (J01FA09), se puede ver una relación inversa en el consumo evolutivo de ambos fármacos durante el periodo de estudio (figura 68). El consumo de azitromicina en la población pediátrica asturiana ha aumentado de 0,66 DHD en 2005 a 1,56 DHD en 2015, lo que supone un incremento del 136,4%. En cambio, el consumo de claritromicina ha disminuido de 0,76 DHD en 2005 a 0,48 DHD en 2015, lo que representa un descenso del 36,8%. Hasta el año 2008, predominó el consumo de claritromicina sobre el de azitromicina, invirtiéndose esta relación posteriormente. En el año 2015 el consumo de azitromicina fue 3,25 veces superior al de claritromicina.

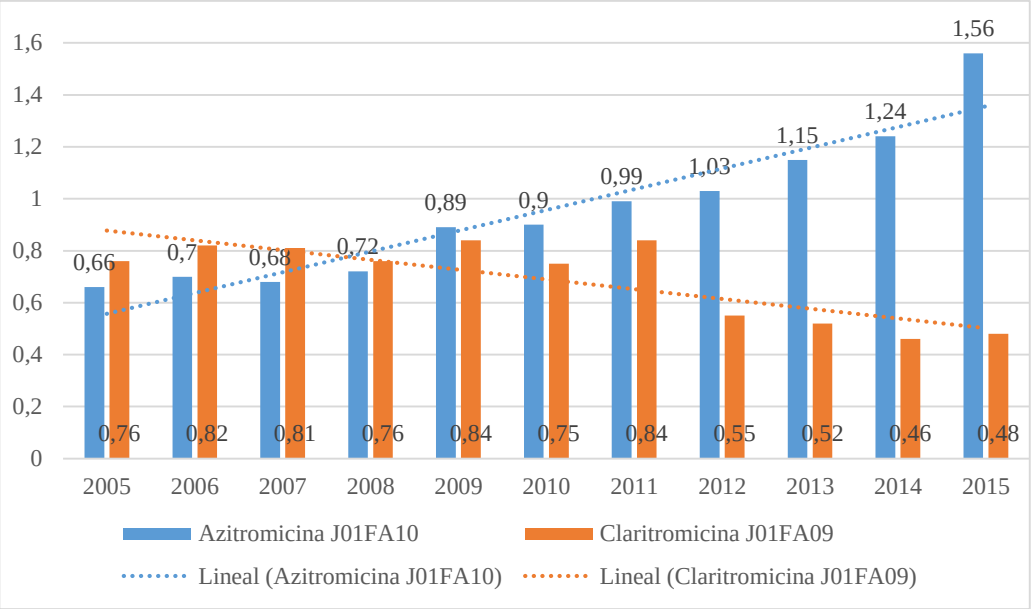

Figura 68: Consumo (DHD) evolutivo de azitromicina (J01FA10) y claritromicina (J01FA09) en la población pediátrica asturiana

La variabilidad del consumo de ambos antimicrobianos por áreas sanitarias se representa en las figuras 69-71 y en la tabla 18. El Área VIII es el área con mayor consumo de azitromicina (1,36 DHD) y con el segundo mayor consumo de claritromicina (1,18 DHD). El Área V es donde se consume menos azitromicina (0,51 DHD) y el área con segundo menor consumo de claritromicina (0,62 DHD). En otras áreas, en cambio, hay diferencias importantes en el consumo de ambos fármacos: en el Área IV el consumo de azitromicina es 2,31 veces superior al de claritromicina y en el Área I el consumo de claritromicina es prácticamente el doble que el de azitromicina.

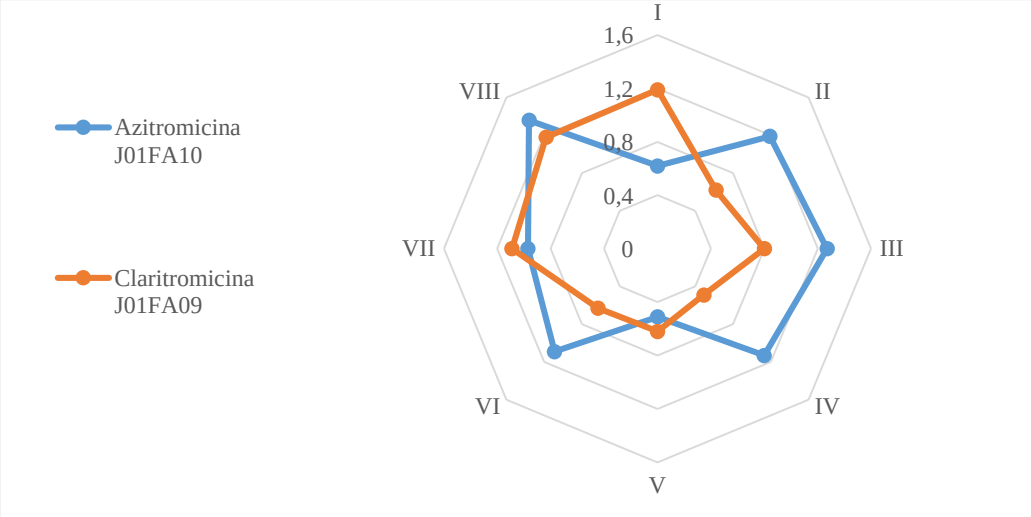

Figura 69: Comparación del consumo medio (DHD) de azitromicina y claritromicina en la población pediátrica de cada área sanitaria.

Área Sanitaria	DHD Azitromicina	DHD Claritromicina
I	0,62	1,19
II	1,19	0,62
III	1,27	0,80
IV	1,13	0,49
V	0,51	0,62
VI	1,09	0,63
VII	0,97	1,09
VIII	1,36	1,18

Tabla 18: Comparación del consumo medio (DHD) de azitromicina y claritromicina en la población pediátrica de cada área sanitaria.

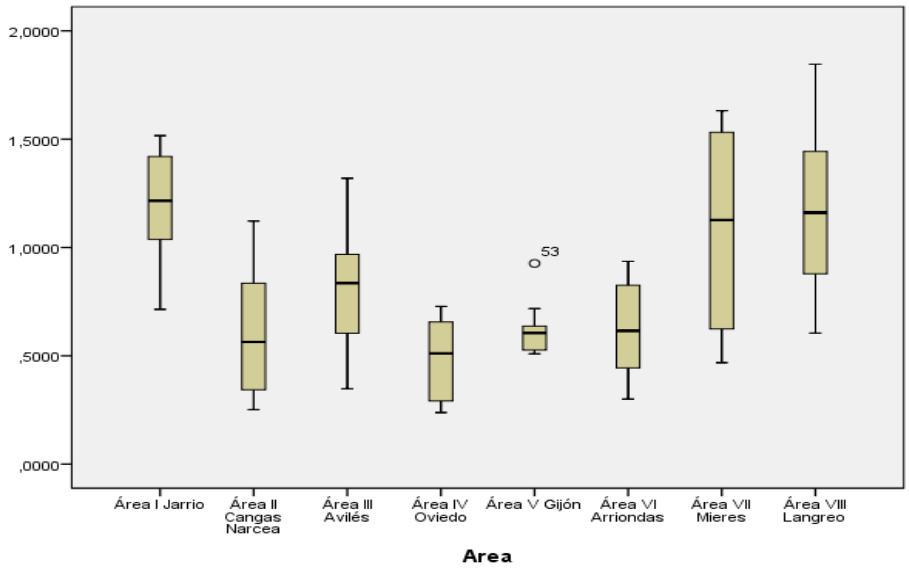

Figura 70: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de claritromicina en la población pediátrica de cada área sanitaria.

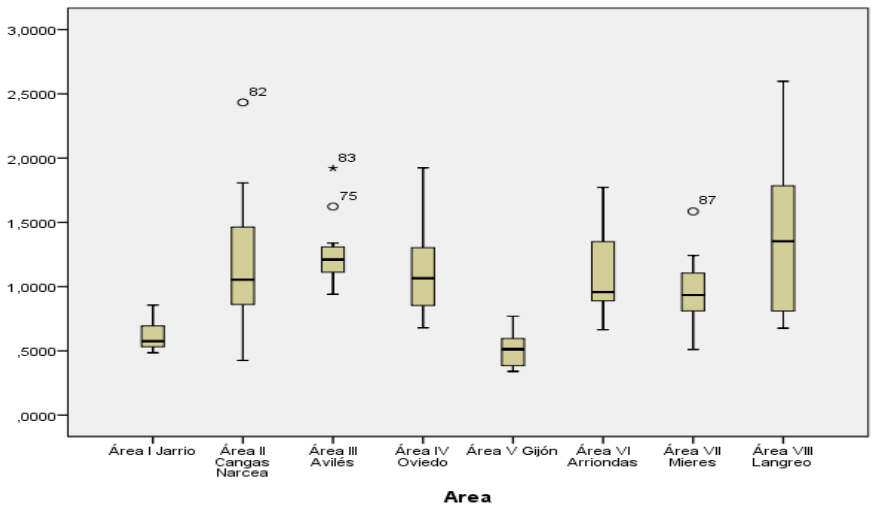

Figura 71: Diagrama de cajas del consumo (DHD) de azitromicina en la población pediátrica de cada área sanitaria.

4.1.1.8 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01G: aminoglucósidos

Se compone de dos subgrupos: J01GA (estreptomicinas, sin representación en el consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario) y J01GB (otros aminoglucósidos), con la representación de tres fármacos: tobramicina, gentamicina, amikacina. El consumo extrahospitalario de este grupo fue mínimo y prácticamente exclusivo de tobramicina durante los años 2012-2014 en el Área I (0,035 DHD). No se considera pertinente el análisis de este grupo en esta sección.

4.1.1.9 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01M: quinolonas

Se compone de dos subgrupos, con representación de uno de ellos en nuestro estudio: J01MA, fluoroquinolonas. Es igualmente un grupo de escaso consumo, por lo que se analiza en Nº DDD/1.000 pacientes/año. Hay constancia del consumo de cinco antimicrobianos, con la distribución que se muestra en la figura 72:

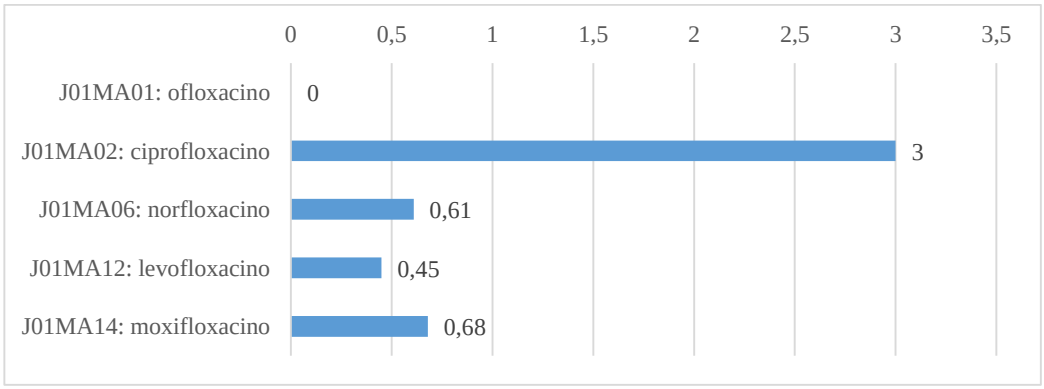

Figura 72: Consumo medio (nº DDD/1000 pacientes/año) de antimicrobianos del grupo J01M en la población pediátrica asturiana.

Si bien el consumo fue escaso, aumentó a lo largo del periodo de estudio, a expensas del consumo de ciprofloxacino, que ha pasado de 1,7 Nº DDD/1.000 pacientes/año en el año 2005 (con una cifra nadir de 0,85 Nº DDD/1.000 pacientes/año en 2006) al consumo más alto de este antimicrobiano (4,93 Nº DDD/1.000 pacientes/año) en el 2015, lo que supone un incremento del 190% (figuras 73 y 74).

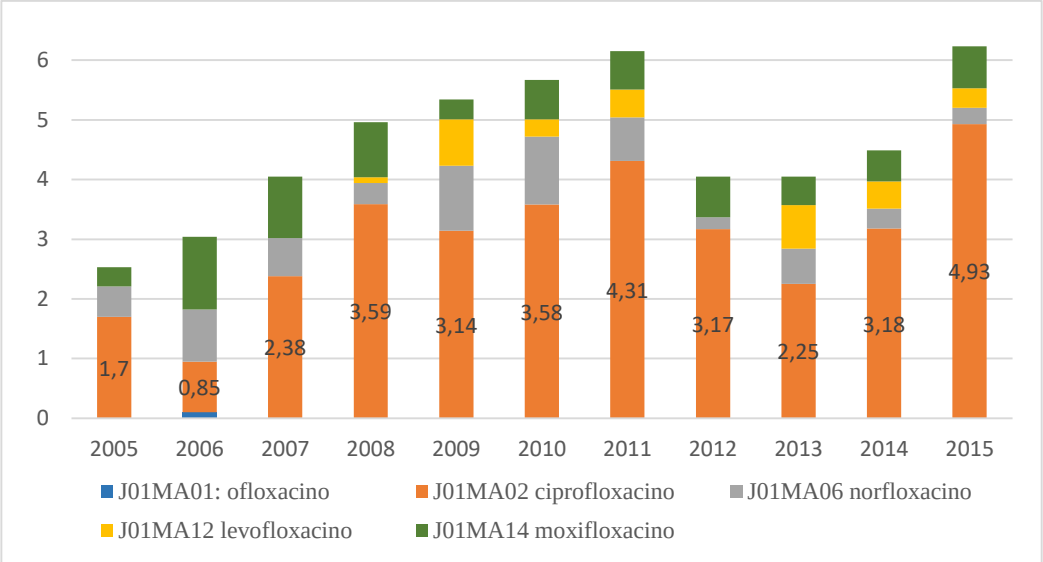

Figura 73: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo del grupo J01M en la población pediátrica asturiana. Se indica numéricamente el consumo de ciprofloxacino (J01MA02)

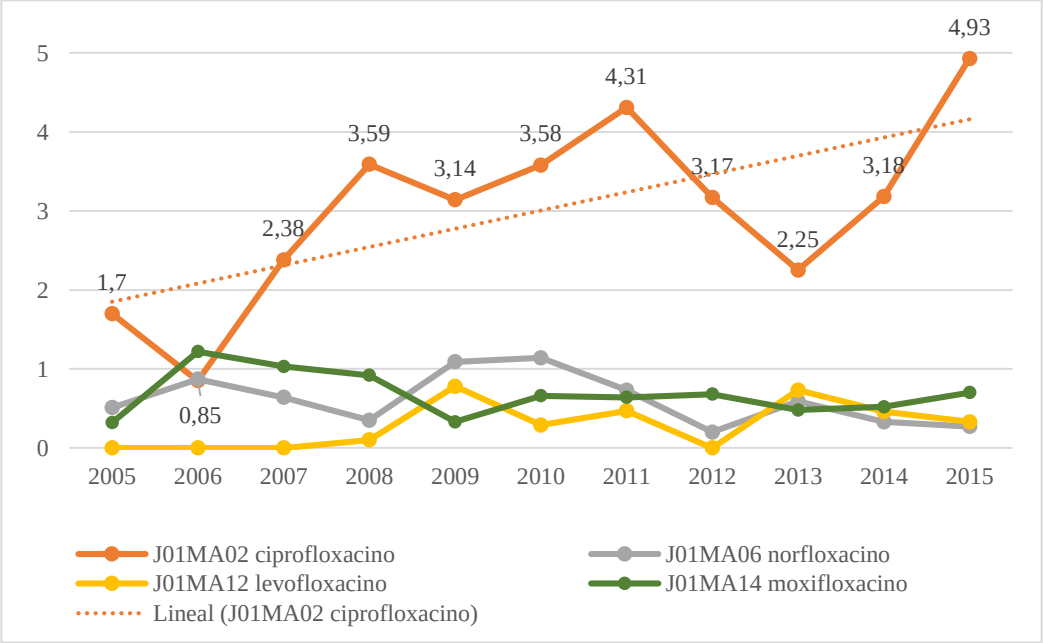

Figura 74: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01M en la población pediátrica asturiana.

El Área I es el área con mayor consumo de quinolonas (14,75 Nº DDD/1.000 pacientes/año), cifra 5,61 veces superior al área con menor consumo, Área V (2,63 Nº DDD/1.000 pacientes/año) (figuras 75 y 76).

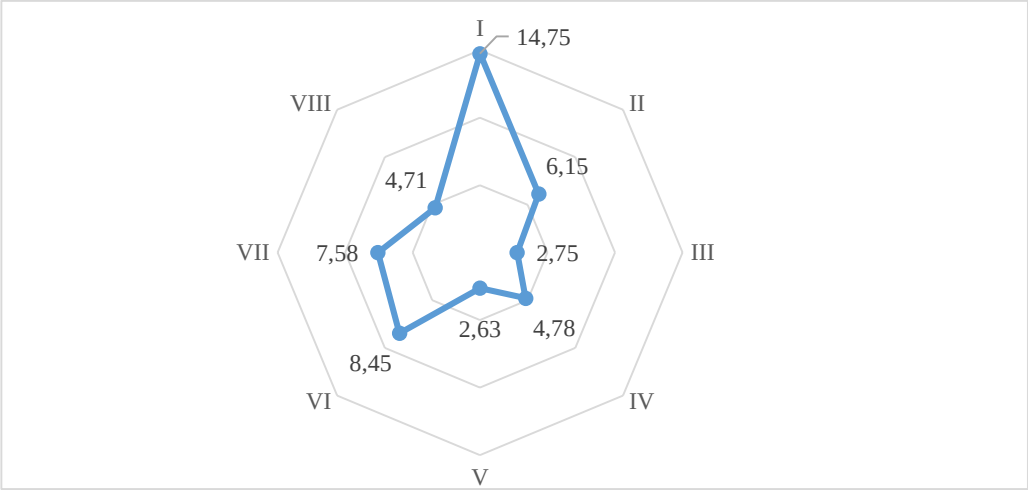

Figura 75: Consumo medio (nº DDD/1000 pacientes/año) del grupo J01M en la población pediátrica de cada área sanitaria.

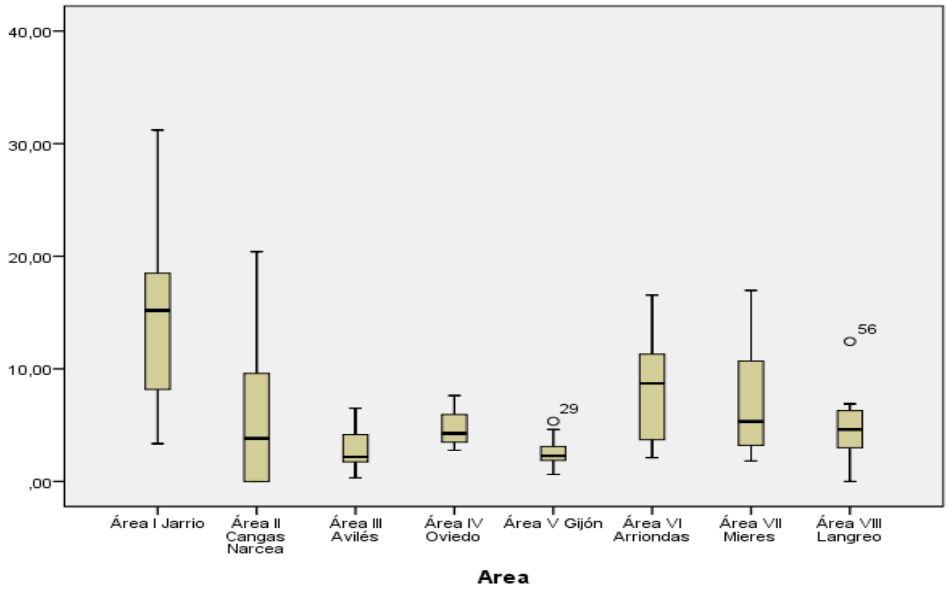

Figura 76: Diagrama de cajas del consumo (nº DDD/1000 pacientes/año) del grupo terapéutico J01M en la población pediátrica de cada área sanitaria.

4.1.1.10 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01R: combinaciones de antibacterianos

Se analiza en Nº DDD/1.000 pacientes/año. Sólo tiene un subgrupo (J01RA) y está representado en el estudio por un antimicrobiano (J01RA04, espiramicina combinado con metronidazol). Ha habido un descenso del 62,1% en el consumo, desde el inicio del estudio (1,24 Nº DDD/1.000 pacientes/año en 2005 hasta 0,47 Nº DDD/1.000 pacientes/año en el 2014). No hubo consumo de este antimicrobiano en ningún área en el año 2015 (figura 77). El consumo en

el Área VIII (1,36 Nº DDD/1.000 pacientes/año) fue 4,25 veces superior al del Área VI (0,32 Nº DDD/1.000 pacientes/año) (figuras 78 y 79).

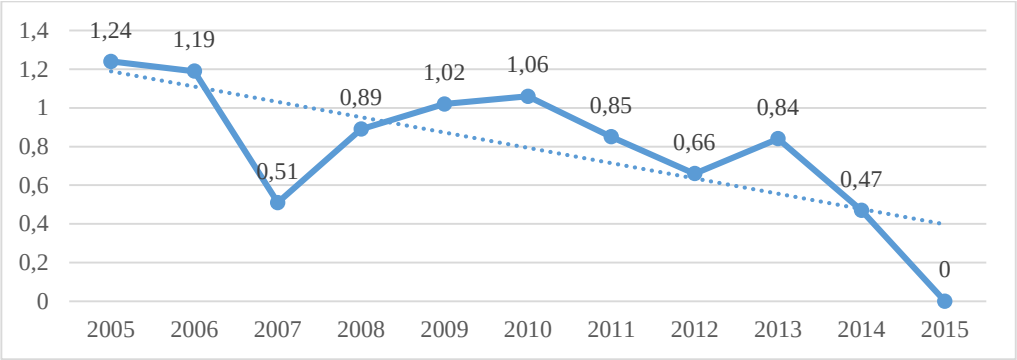

Figura 77: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo del grupo J01R en la población pediátrica asturiana.

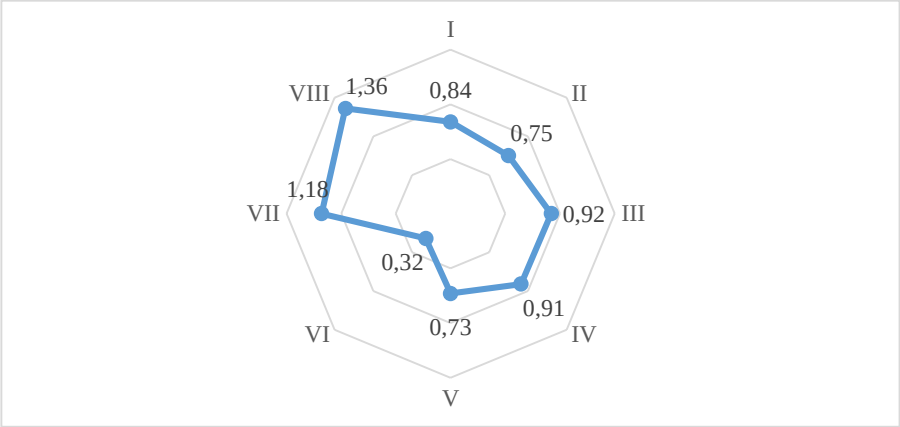

Figura 78: Consumo medio (Nº DDD/1.000 pacientes/año) del grupo J01R en la población pediátrica de cada área sanitaria.

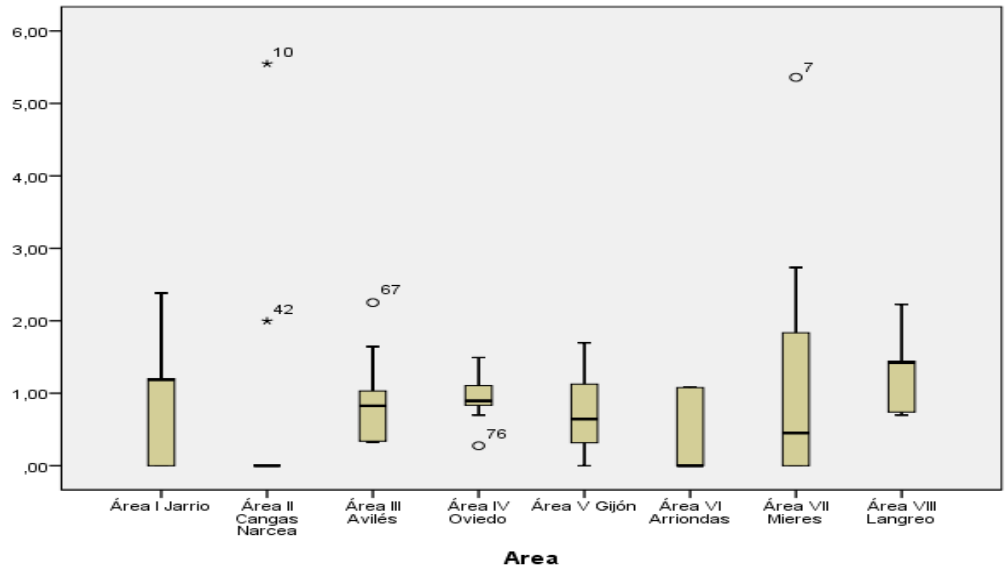

Figura 79: Diagrama de cajas del consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) del grupo terapéutico J01R en la población pediátrica de cada área sanitaria.

4.1.1.11 Grupo terapéutico J01X: otros antibacterianos

Se compone de seis subgrupos del nivel 3. Tres de ellos están representados en el estudio, con sendos antimicrobianos: subgrupo J01XC o esteroides antibacterianos (ácido fusídico, J01XC01), subgrupo J01XE o derivados del nitrofurano (nitrofurantoína, J01XE01) y subgrupo J01XX, otros antibacterianos (fosfomicina, J01XX01). Se analiza en Nº DDD/1.000 pacientes/año. El consumo de ácido fusídico (J01XC01) es escaso y se ha mantenido bastante estable a lo largo del periodo de estudio. El consumo de nitrofurantoína (J01XE01) manifiesta un aumento progresivo desde 2005 (2,25 Nº DDD/1.000 pacientes/año) hasta 2015 (6,47 Nº DDD/1.000 pacientes/año), lo que supone un incremento del 187,6%. El consumo de fosfomicina ha experimentado un incremento del 108,9%, pasando de 5,39 Nº DDD/1.000 pacientes/año en 2005 a 11,26 Nº DDD/1.000 pacientes/año en 2015 (figura 80).

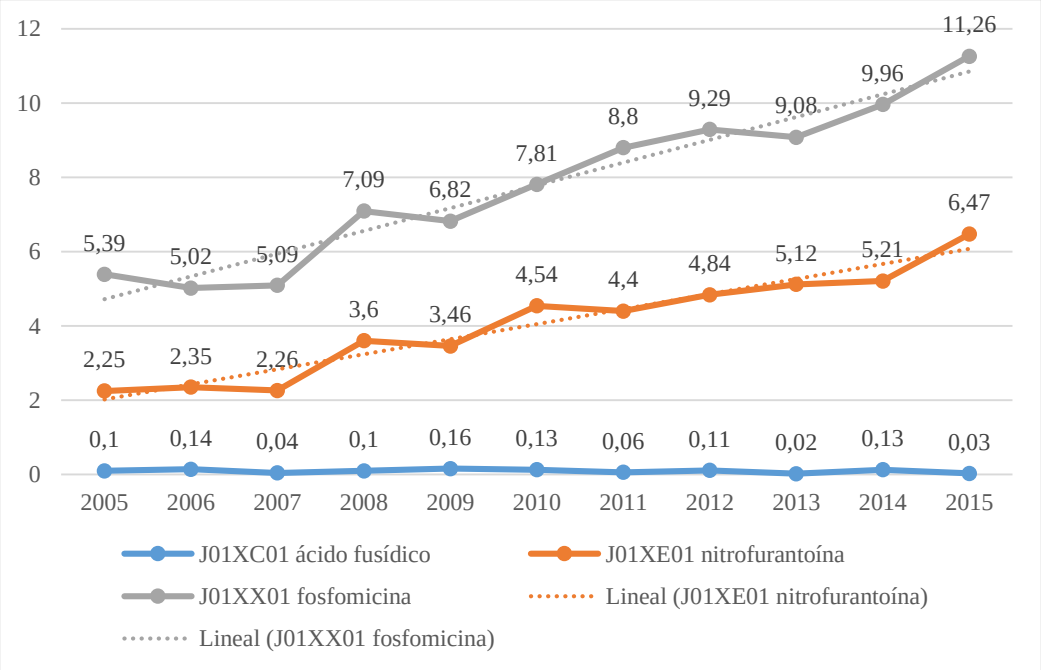

Figura 80: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo del grupo J01X en la población pediátrica asturiana

El patrón de utilización de fosfomicina y nitrofurantoína es variable según el área geográfica (figuras 81 y 82). El Área I presume de un consumo bajo para ambos fármacos (5,10 Nº DDD fosfomicina/1.000 pacientes/año; 6,62 Nº DDD nitrofurantoína/1.000 pacientes/año). El Área II casi triplica ambas cifras (15,53 Nº DDD fosfomicina/1000 pacientes/año; 16,54 Nº DDD nitrofurantoína/1000 pacientes/año). En la mayoría de las áreas predomina el consumo de fosfomicina sobre el de nitrofurantoína. En el Área VII el consumo de fosfomicina (12,87 Nº DDD/1.000 pacientes/año) es 4,15 veces superior al de nitrofurantoína (3,10 Nº DDD/1.000 pacientes/año).

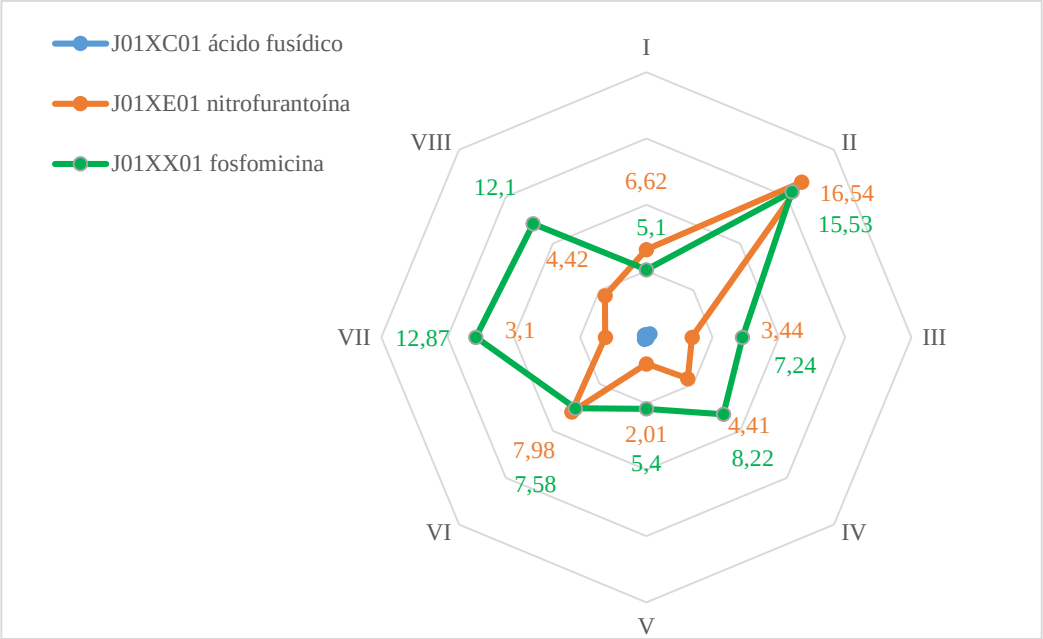

Figura 81: Consumo medio (Nº DDD/1.000 pacientes/año) del grupo J01X en la población pediátrica de cada área sanitaria.

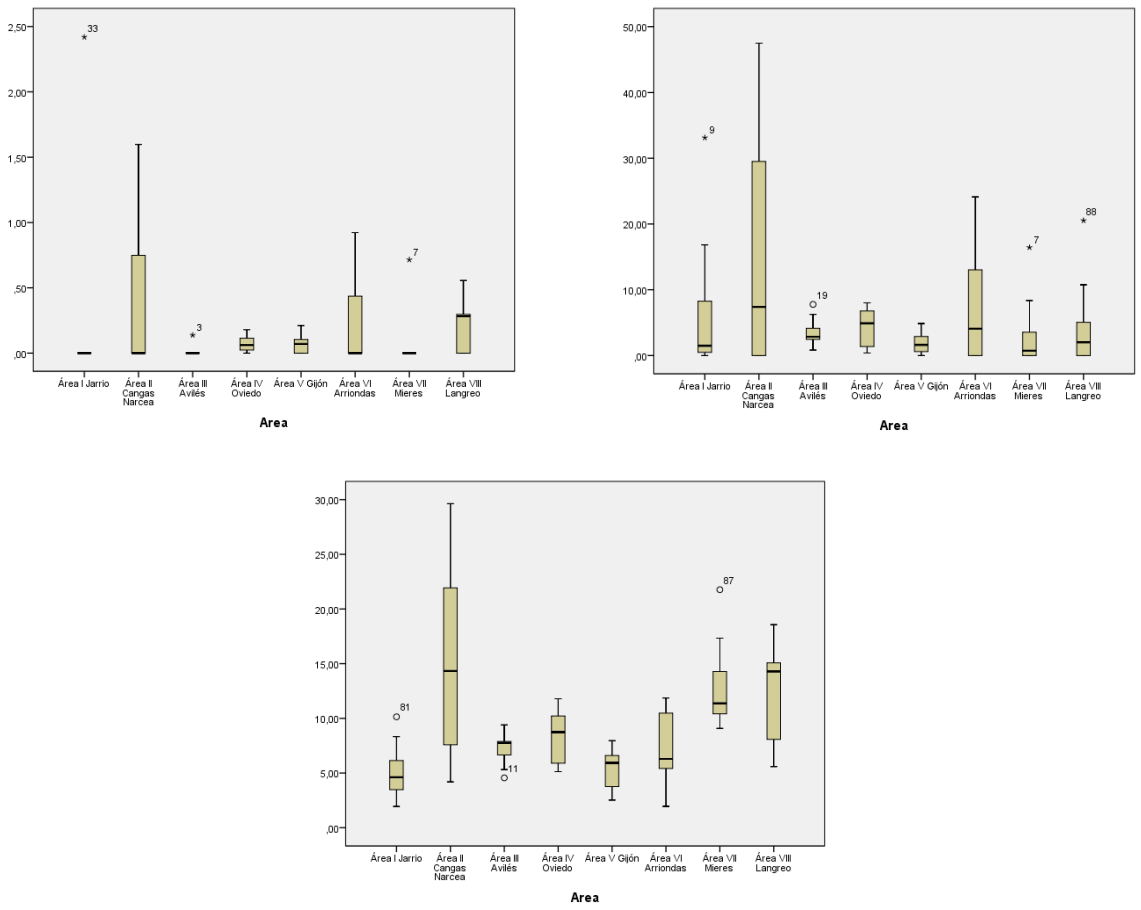

Figura 82: Diagramas de cajas del consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) de ácido fusídico (arriba izquierda), nitrofurantoína (arriba derecha) y fosfomicina (abajo) en la población pediátrica de cada área sanitaria.

4.1.1.12 Indicadores de calidad ESAC del consumo de antimicrobianos.

El grupo ESAC propone el estudio de unos indicadores de calidad que analizan el consumo global de los principales grupos terapéuticos, porcentual de los subgrupos más representativos y la ratio de antimicrobianos de amplio espectro sobre los de espectro reducido.

La figura 83 representa el consumo evolutivo del consumo de los principales grupos terapéuticos: J01C (β-lactámicos penicilinas); J01D (otros β-lactámicos, representados mayoritariamente por las cefalosporinas), J01F (macrólidos en su mayoría) y J01M (quinolonas). El consumo del grupo J01F fue todos los años superior al del grupo J01D; en el año 2005, fue 1,03 veces superior mientras que en el año 2015 fue 4,01 veces superior.

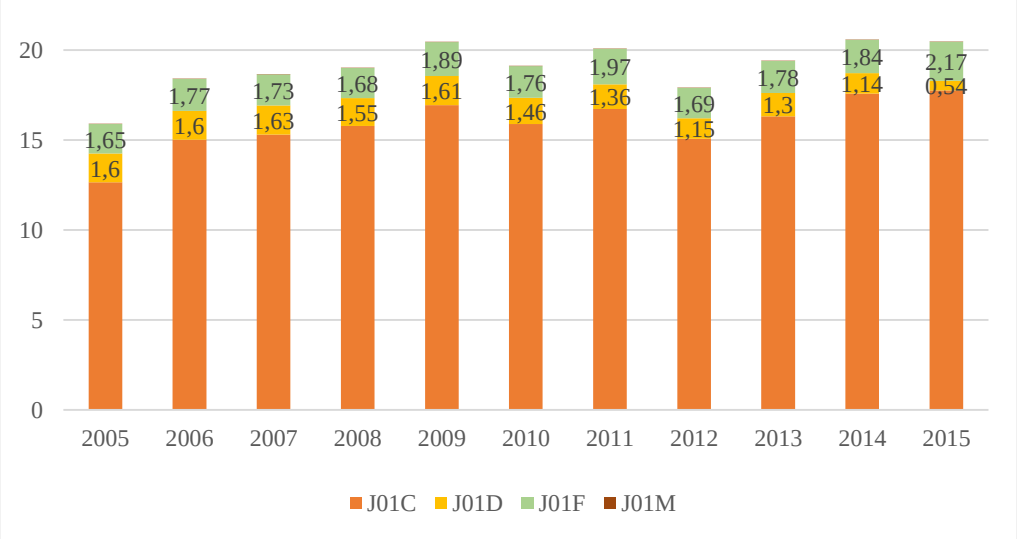

Figura 83: Indicadores de calidad de consumo de antimicrobianos. Consumo evolutivo (DHD) de J01C, J01D, J01F y J01M en la población pediátrica asturiana. Se indica numéricamente el consumo de los grupos J01D y J01F.

En las figuras 84 y 85 se representan los valores porcentuales sobre el consumo global de antimicrobianos de los grupos J01CR, J01CE, J01MA y la suma de J01DD y J01DE. A lo largo del periodo de estudio ha habido una disminución del porcentaje de consumo de las penicilinas asociadas a inhibidores de β-lactamasas (J01CR) desde 42,2% en 2005, situándose debajo del 40% de manera continua desde el año 2012, con un repunte a 39,96% en 2015. El consumo porcentual de penicilinas sensibles a β-lactamasas (J01CE) ha aumentado de 2,43% en 2005 hasta un máximo de 3,27% en 2014. El consumo porcentual de cefalosporinas de tercera y cuarta generación (J01DD+J01DE) ha disminuido de 2,58% en 2005 a 0,64% en 2015. El consumo porcentual de fluoroquinolonas (J01MA) se ha duplicado a lo largo del periodo de estudio. La ratio de consumo de penicilinas, cefalosporinas y macrólidos de amplio espectro sobre los de espectro reducido osciló en torno a 20, con un valor máximo de 22,13 en 2006 y mínimo de 14,92 en 2014 (figura 86).

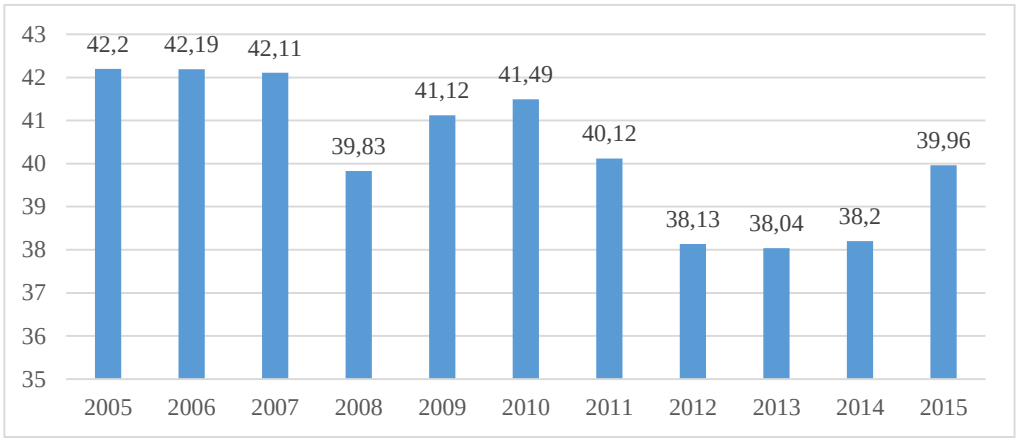

Figura 84: Indicadores de calidad de consumo de antimicrobianos. Evolución del porcentaje de consumo (% DHD) de penicilinas asociadas a inhibidores de β-lactamasas (J01CR) en la población pediátrica asturiana.

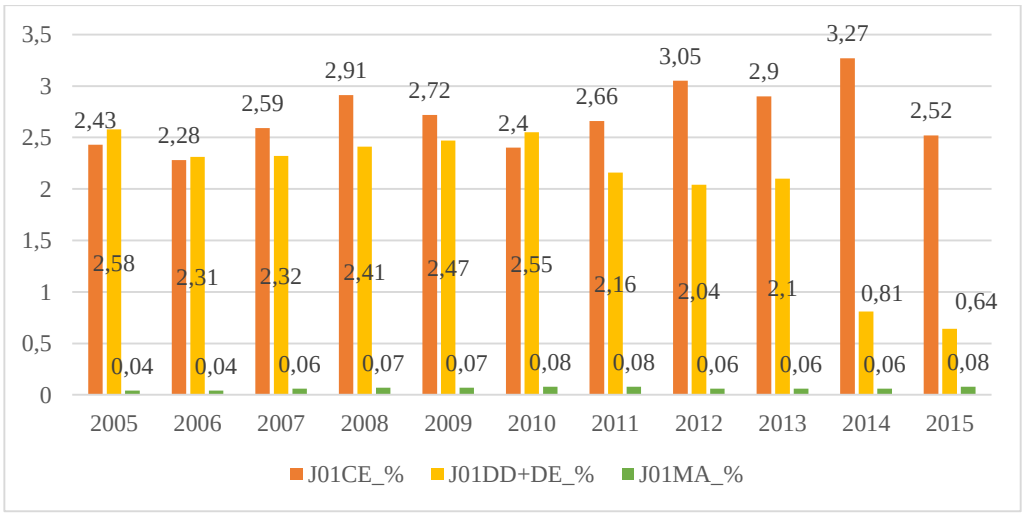

Figura 85: Indicadores de calidad de consumo de antimicrobianos. Comparación evolutiva del porcentaje de consumo (% DHD) de penicilinas sensibles a β-lactamasas (J01CE), cefalosporinas de tercera y cuarta generación (J01DD, J01DE) y fluoroquinolonas (J01MA) en la población pediátrica asturiana.

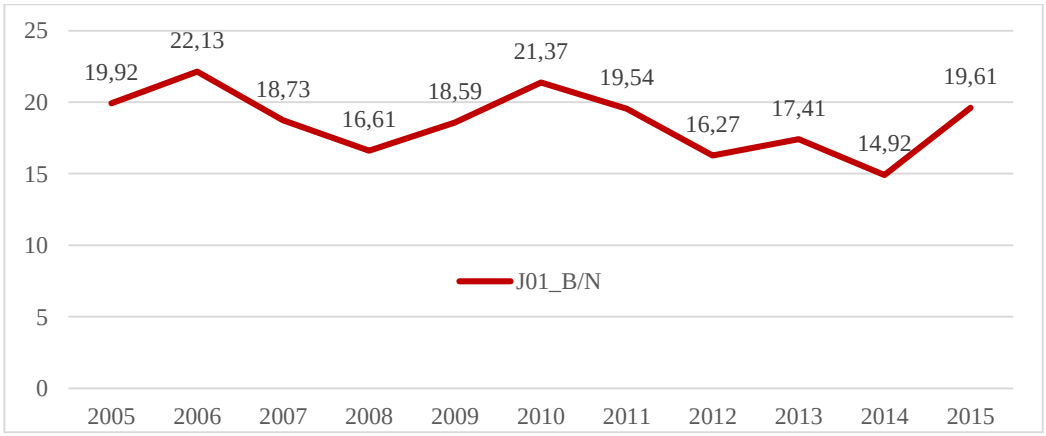

Figura 86: Indicadores de calidad de consumo de antimicrobianos. Evolución de la ratio J01_B/N en la población pediátrica asturiana.

4.1.2 CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL ÁREA SANITARIA V

4.1.2.1 Análisis global del grupo J01

El consumo global de antimicrobianos de uso sistémico (grupo J01) en ámbito extrahospitalario en el Área Sanitaria V en el periodo de tiempo 2005-2015 fue similar al consumo del global de la población pediátrica asturiana. Ha habido un menor consumo los últimos cuatro años del estudio en el Área V respecto a la población pediátrica asturiana, con una diferencia más acusada (2,3 DHD) en el último año (figura 87).

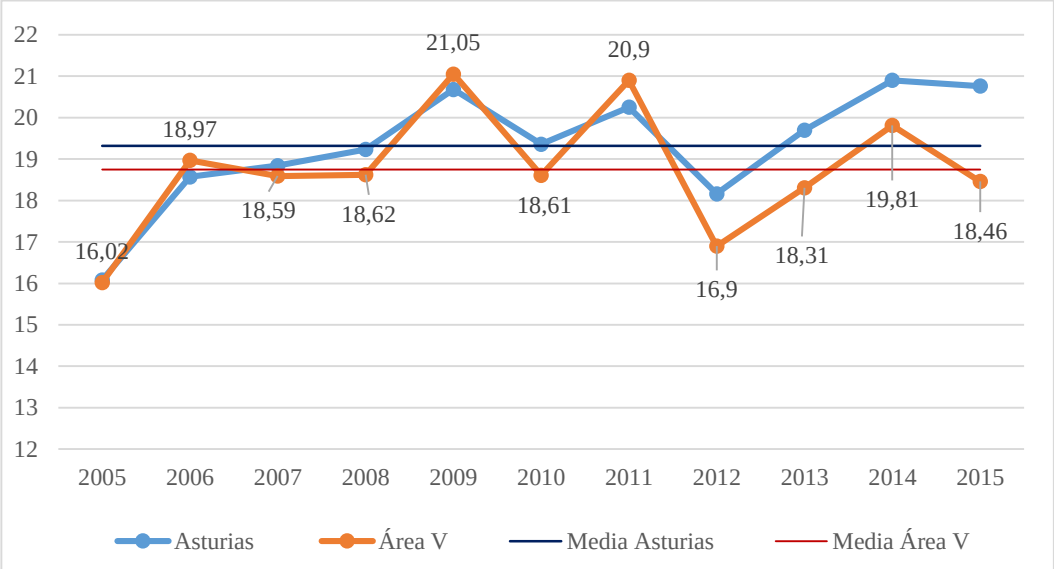

Figura 87: Comparación del consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos (J01) en la población pediátrica de Asturias y del Área V. Se indica numéricamente el consumo en el Área V.

El consumo medio de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V fue de 6.843,54 Nº DDD/ 1.000 pacientes/año (IC 95%: 6.477,85 – 7.209,23) o 18,75 DHD (IC 95%: 17,75 – 19,75). El consumo de antimicrobianos aumentó un 15,2%, de 16,02 DHD en 2005 a 18,46 DHD en 2015. El año con menor consumo de antimicrobianos fue 2005; el año con mayor consumo fue 2009 (21,05 DHD).

4.1.2.2 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01A: tetraciclinas

Ha habido un aumento del 106,1% a lo largo del periodo de estudio (figura 88). En 2014 se alcanzó el mayor consumo (0,12 DHD), si bien no alcanza el pico observado en el conjunto de la población pediátrica asturiana. En los primeros años del estudio hubo un predominio de consumo de minociclina (J01AA08), pasando posteriormente a un consumo predominante y prácticamente exclusivo de doxiciclina (J01AA02; consumo medio 0,06 DHD).

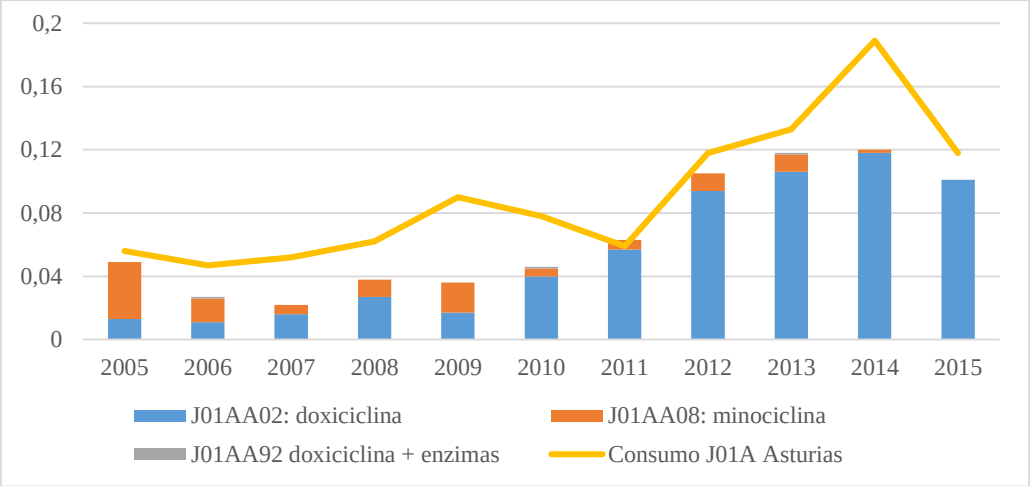

Figura 88: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01A en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

4.1.2.3 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01C: β-lactámicos penicilinas

El consumo de antimicrobianos del grupo J01C en la población pediátrica del Área V ha sido paralelo y superior al de la población pediátrica asturiana, excepto en los años 2012, 2013 y 2015 (figura 89).

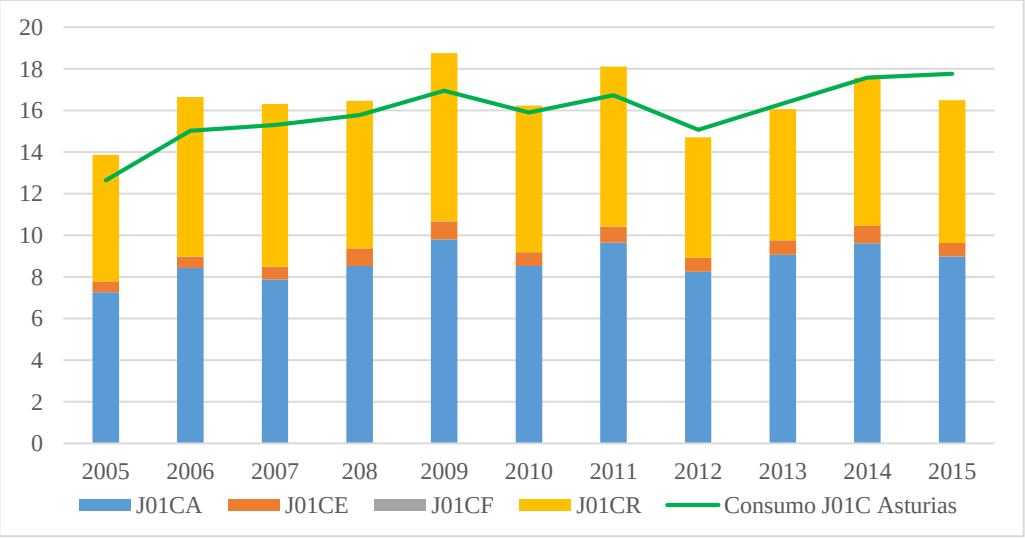

Figura 89: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01C en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

Dentro del Área V, el consumo de amoxicilina fue superior al de amoxicilina-clavulánico todos los años del estudio. En comparación con la población pediátrica asturiana, los pacientes pediátricos del Área V consumieron más amoxicilina y menos amoxicilina-clavulánico todos los años del estudio (figura 90).

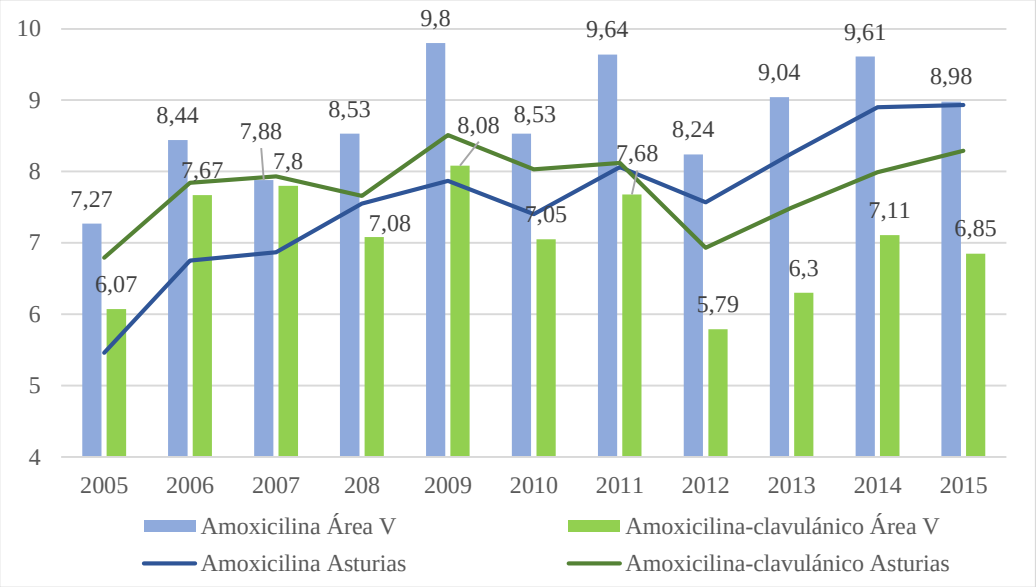

Figura 90: Consumo (DHD) evolutivo de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

4.1.2.4 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01D: otros β-lactámicos

El consumo del grupo J01D en la población pediátrica del Área V fue inferior y paralelo al del conjunto de la población pediátrica asturiana, con un descenso acusado en el último año del estudio (figura 91). El consumo de cefalosporinas de primera generación ha sido escaso (2,81 Nº DDD/1.000 pacientes/año). Las cefalosporinas más consumidas son las de segunda generación (0,63 DHD), seguidas de las cefalosporinas de tercera (0,23 DHD). El consumo de los dos principales antimicrobianos de este grupo (cefuroxima [J01DC02] y cefixima [J01DD08]) en la población pediátrica del Área V ha sido inferior al del conjunto de la población pediátrica asturiana todos los años del estudio y ha seguido la misma tendencia evolutiva (figura 92).

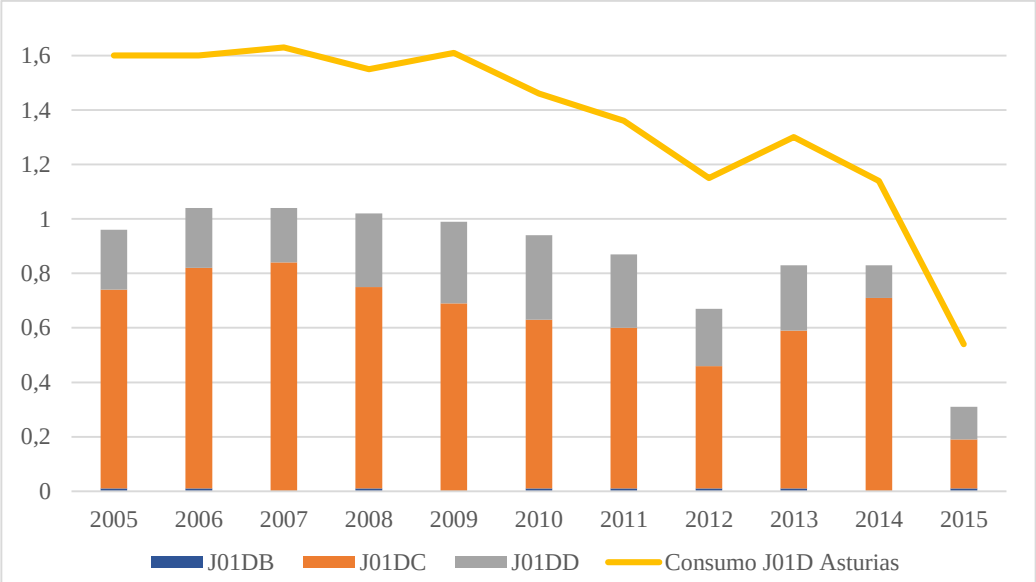

Figura 91: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01D en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

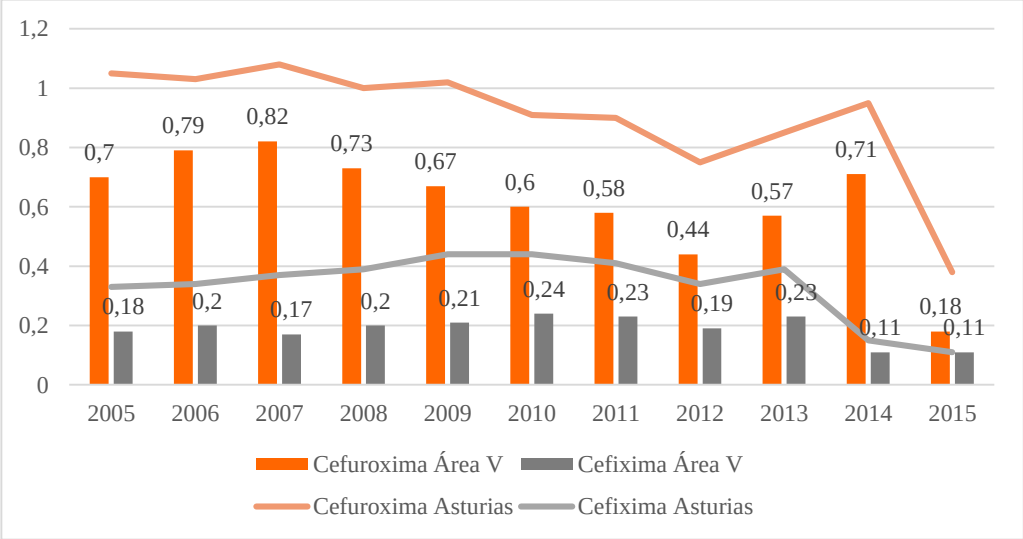

Figura 92: Consumo (DHD) evolutivo de cefuroxima y cefixima en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

4.1.2.5 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01E: sulfonamidas y trimetoprim

El consumo del grupo J01E en la población pediátrica del Área V ha sido inferior y ha experimentado un descenso más acusado (44,3%) que el experimentado en el conjunto de la población pediátrica asturiana (figura 93).

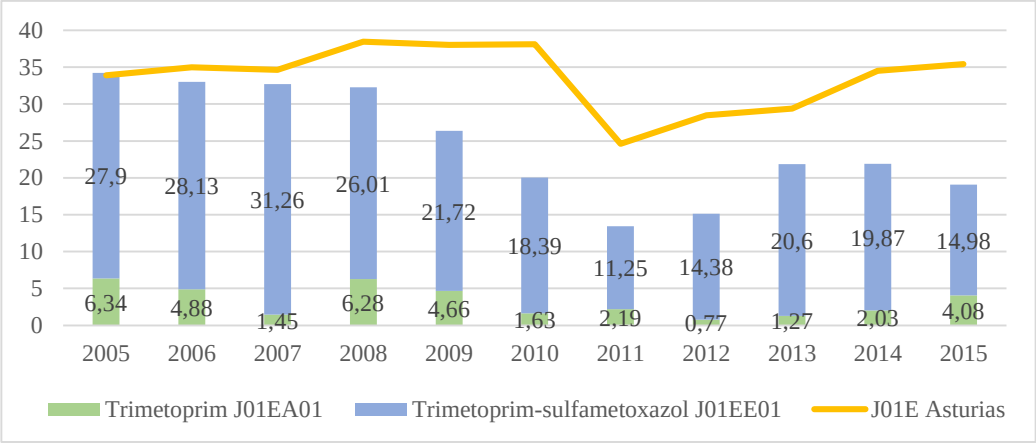

Figura 93: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de J01E en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

4.1.2.6 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01F: macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

El consumo de antimicrobianos del grupo J01F en la población pediátrica del Área V ha sido inferior al de la población pediátrica asturiana todos los años. Ha experimentado un aumento del 41,33% a lo largo del periodo de estudio (figura 94).

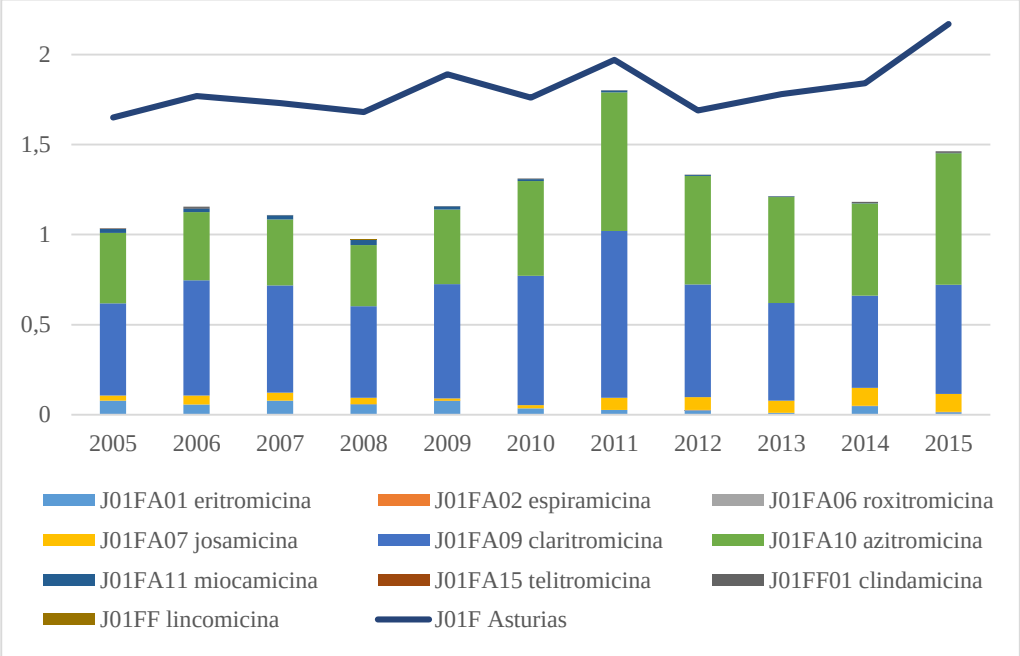

Figura 94: Consumo (DHD) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01F en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana.

El consumo de claritromicina en la población pediátrica del Área V ha sido superior al de azitromicina, salvo en los últimos tres años del periodo de estudio. El consumo de azitromicina aumentó de 0,39 DHD en 2005 a 0,77 DHD en 2011, manteniéndose en cifras estables entre 2012-2015, periodo en el que más aumentó el consumo de azitromicina en el global de la población

pediátrica. En la población pediátrica del Área V, el consumo de claritromicina aumentó en un 19,6% y el de azitromicina en un 87,2% (figura 95).

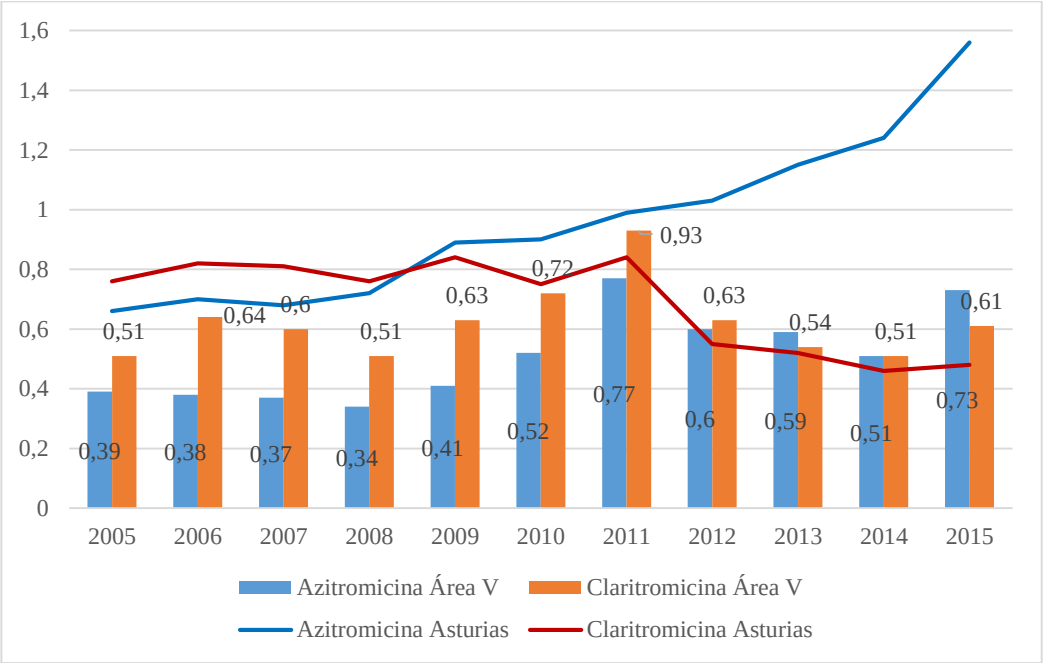

Figura 95: Consumo (DHD) evolutivo de azitromicina y claritromicina en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

4.1.2.7 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01M: quinolonas

El consumo de fluoroquinolonas en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Área V ha sido inferior al del conjunto de la población pediátrica asturiana. Ha experimentado un aumento desde 0,63 Nº DDD/1.000 pacientes/año en 2005 a 4,62 Nº DDD/1.000 pacientes/año en 2015 (incremento del 633,3%), con un pico de consumo de 5,33 Nº DDD/1.000/pacientes/año en 2008, siendo ese año el consumo superior al de la población asturiana (figura 96). La fluoroquinolona más consumida fue el ciprofloxacino (consumo medio de 1,86 Nº DDD/1.000 pacientes/año).

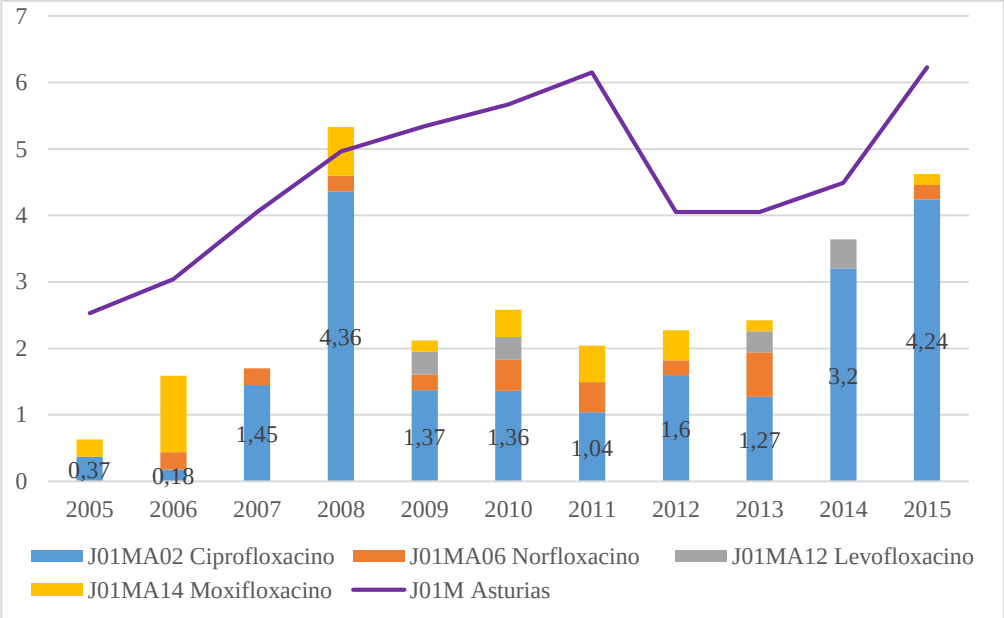

Figura 96: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01M en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana). Se indica numéricamente el consumo de ciprofloxacino

4.1.2.8 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01R: combinaciones de antibacterianos

El consumo de este grupo en la población pediátrica del Área V ha sido escaso y variable, con un descenso acusado en los últimos años del estudio (figura 97).

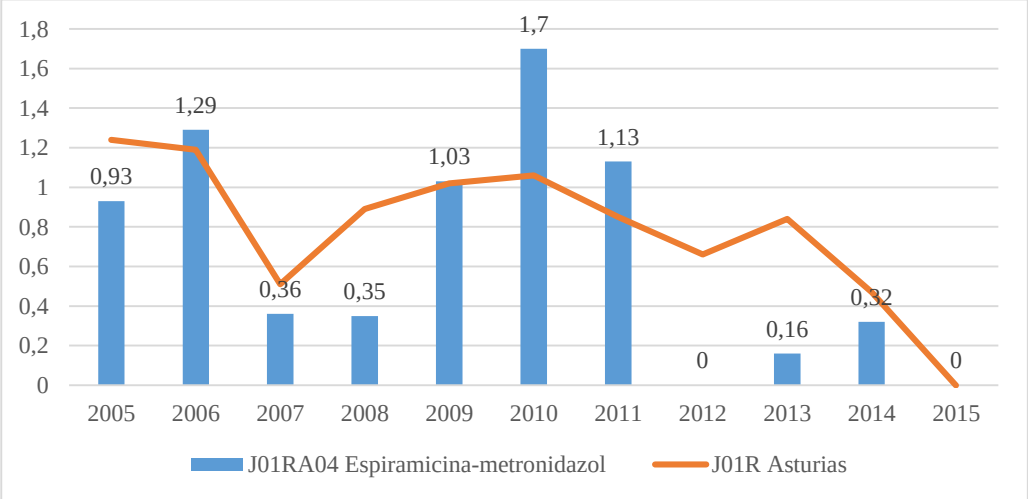

Figura 97: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01R en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana).

4.1.2.9 Análisis del consumo del grupo terapéutico J01X: otros antibacterianos

El consumo de fosfomicina (J01XX01) en la población pediátrica del Área V ha sido inferior al del global de la población pediátrica asturiana, experimentando un incremento desde 2,85 Nº DDD/1000 pacientes/año en 2005 a 7,96 en 2015 (aumento del 179,3%). El consumo de nitrofurantoína (J01XE01) en la población pediátrica del Área V ha sido inestable y menor que el del conjunto de la población pediátrica asturiana. El consumo de ácido fusídico (J01XC01) ha sido muy escaso y similar al del global de la población asturiana (figura 98).

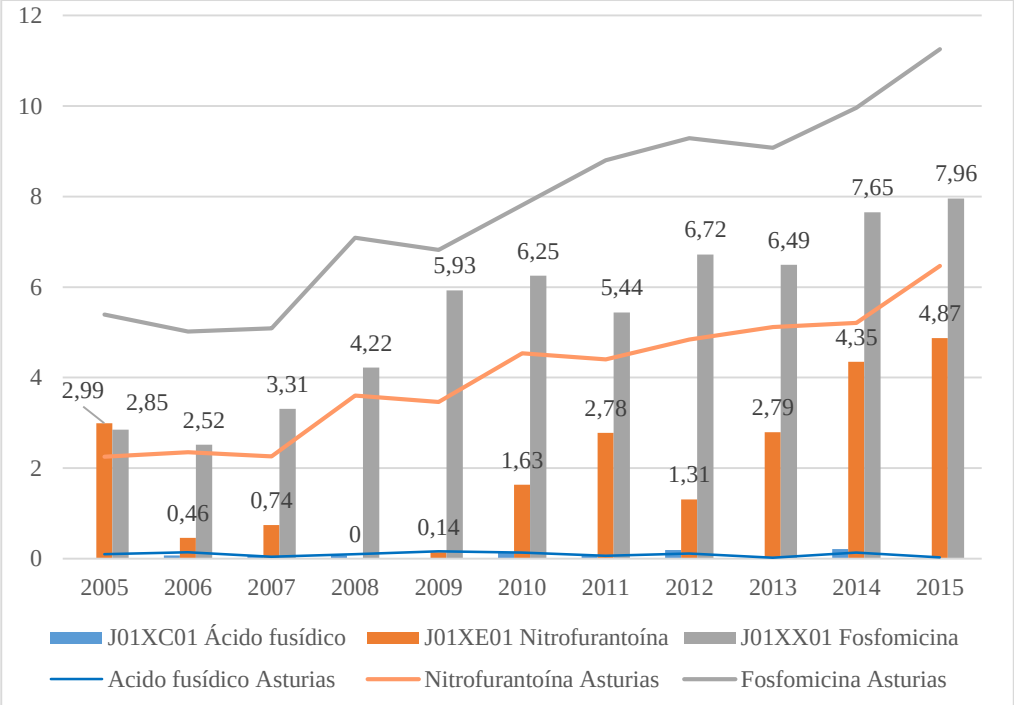

Figura 98: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01X en la población pediátrica del Área V (comparado con el consumo en la población pediátrica asturiana)

4.1.2.10 Indicadores de calidad ESAC de consumo de antimicrobianos.

En la población pediátrica del Área Sanitaria V, el consumo del grupo J01F fue todos los años superior al del grupo J01D, excepto en el año 2008. En el año 2005, fue 1,06 veces superior mientras que en el año 2015 fue 4,71 veces superior (figura 99).

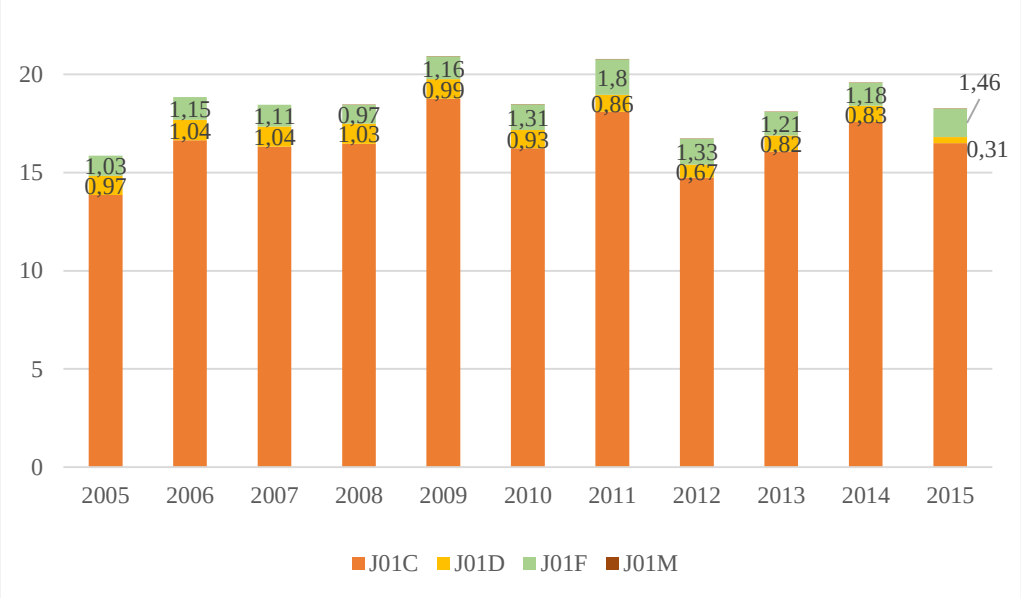

Figura 99: Indicadores de calidad del consumo de antimicrobianos. Consumo evolutivo (DHD) de J01C, J01D, J01F y J01M en la población pediátrica del Área V. Se indica numéricamente el consumo de los grupos J01D y J01F

En las figuras 100 y 101 se representan los indicadores porcentuales sobre el consumo global de antimicrobianos. El porcentaje de consumo de las penicilinas asociadas a inhibidores de β-lactamasas (J01CR) en la población pediátrica del Área V ha sido inferior al del conjunto de la población pediátrica asturiana; solo superó el 40% en el 2007 y en los años 2012 y 2013 bajó a niveles cercanos al 34%. El consumo porcentual de penicilinas sensibles a β-lactamasas (J01CE) en la población pediátrica del Área V ha sido todos los años superior al de la población asturiana y ha aumentado de 3,15% en 2005 hasta 3,52% en 2015. El consumo porcentual de cefalosporinas de tercera y cuarta generación (J01DD+J01DE) ha sido inferior todos los años al del global de la población pediátrica asturiana.

La ratio de consumo de penicilinas, cefalosporinas y macrólidos de amplio espectro sobre los de espectro reducido osciló entre 16,44 (en 2006) y 9,92 (en 2008) y fue todos los años inferior a la ratio de la población pediátrica asturiana, con diferencias en 4,6 y 8 puntos (figura 102).

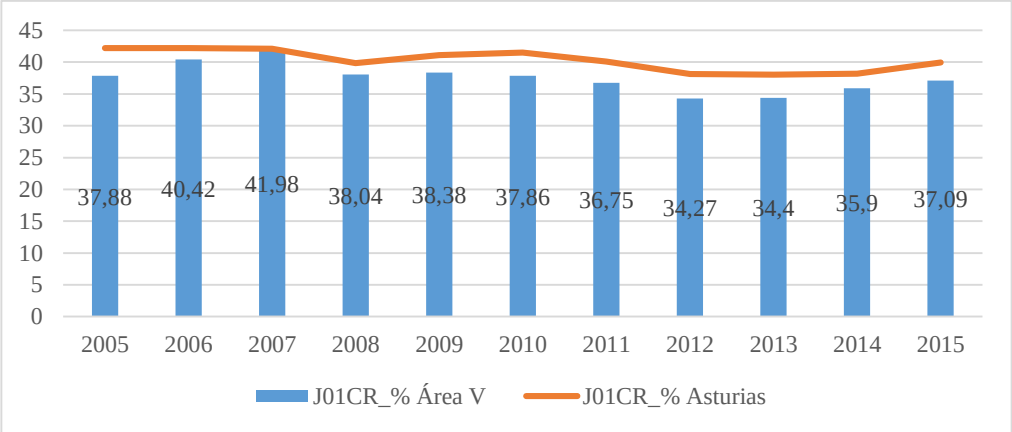

Figura 100: Indicadores de calidad del consumo de antimicrobianos. Evolución del porcentaje de consumo (% DHD) de penicilinas asociadas a inhibidores de β-lactamasas (J01CR) en la población pediátrica del Área V (comparado con la población pediátrica asturiana)

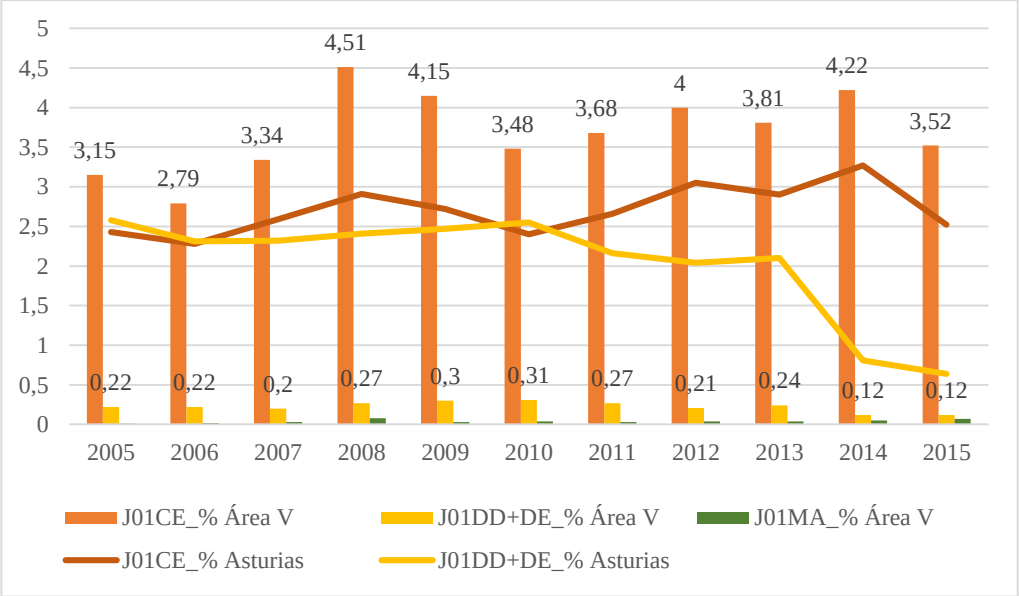

Figura 101: Indicadores de calidad del consumo de antimicrobianos. Comparación evolutiva del porcentaje de consumo (% DHD) de J01CE), J01DD+J01DE y J01MA en la población pediátrica del Área V (comparado con la población pediátrica asturiana).

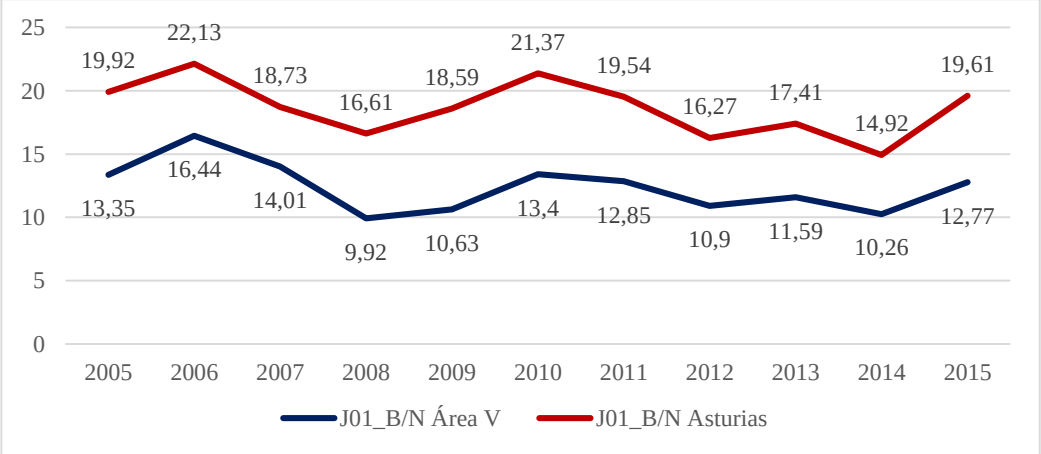

Figura 102: Indicadores de calidad de consumo de antimicrobianos. Evolución de la ratio J01_B/N en la población pediátrica del Área V (comparado con la población pediátrica asturiana).

4.1.2.11 Análisis comparativo del consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario entre la población pediátrica del Área Sanitaria V y la población pediátrica general.

En la tabla 19 se representan las diferencias estadísticamente significativas entre el consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V y el en la población pediátrica asturiana, separados del segundo al quinto nivel de la clasificación ATC.

De manera global, no ha habido diferencias en el consumo global de antimicrobianos de uso sistémico (grupo J01) entre los dos grupos poblacionales a estudio.

No ha habido diferencias en el consumo de tetraciclinas (grupo J01A).

No ha habido diferencias en el consumo global del grupo J01C (β-lactámicos penicilinas), si bien ha habido un mayor consumo de penicilinas sensibles a β-lactamasas (J01CE) en la población pediátrica del Área V (0,7 DHD; IC 95% 0,61 – 0,78) respecto al conjunto de la población pediátrica asturiana (0,52 DHD; IC 95% 0,47 – 0,58). Dentro de este grupo, ha habido un mayor consumo en la población pediátrica del Área V de fenoximetilpenicilina-benzatina (J01CE10), pero un menor consumo de penicilinas sensibles a β-lactamasas en asociación (J01CD30).

La población pediátrica del Área V ha consumido menos antimicrobianos del grupo J01D (otros β-lactámicos; 0,86 DHD, IC 95% 0,72 – 1,01) que el conjunto de la población pediátrica asturiana (consumo medio 1,36 DHD; IC 95% 1,14 – 1,58). No hubo diferencias en el consumo de cefalosporinas de primera generación (J01DB). Las diferencias en este grupo se deben a un menor consumo en la población pediátrica del Área V de cefalosporinas de segunda generación (J01DC), con un consumo medio 0,63 DHD (IC 95% 0,51 – 0,76), y de cefalosporinas de tercera generación (J01DD), con un consumo medio de 0,23 DHD (IC 95% 0,18 – 0,27). El consumo medio de cefalosporinas de segunda y tercera generación en el conjunto de la población pediátrica asturiana fue de 0,96 DHD (IC 95% 0,81 – 1,12) y de 0,39 DHD (IC 95% 0,31 – 0,47) respectivamente. A nivel de antimicrobianos, hubo un menor consumo, estadísticamente significativo, de cefuroxima (J01DC02), cefaclor (J01DC04), cefixima (J01DD08), ceftibuteno (J01DD14) y cefditoren (J0DD16).

Se detecta un menor consumo del grupo J01E (sulfonamidas y trimetoprim) en la población pediátrica del Área V (24,55 Nº DDD/1.000 pacientes/año; IC 95% 19,47 – 29,63) que en la población pediátrica asturiana (33,69 Nº DDD/1.000 pacientes/año; IC 95% 30,61 – 36,76). No ha habido diferencias en el consumo entre ambas poblaciones de los distintos subgrupos y antimicrobianos del grupo J01E.

La población pediátrica del Área V ha consumido menos antimicrobianos del grupo J01F (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas), con un consumo medio de 1,25 DHD (IC 95%

1,09 – 1,4), que el global de la población pediátrica asturiana (1,81 DHD; IC 95% 1,71 – 1,91). Esta diferencia se debe a fármacos del subgrupo J01FA (macrólidos), en concreto a un menor consumo de azitromicina (J01FA10) y miocamicina (J01FA11).

No ha habido diferencias en el consumo de aminoglucósidos (grupo J01G).

La población pediátrica ha consumido menos quinolonas (grupo J01M y subgrupo J01MA) que el conjunto de la población pediátrica asturiana. El consumo medio de quinolonas fue de 2,63 Nº DDD/1.000 pacientes/año (IC 95% 1,71 – 3,56) y de 4,6 Nº DDD/1.000 pacientes/año (IC 95% 3,79 – 5,41) en ambas poblaciones respectivamente. No hubo diferencias en el análisis individual de los antimicrobianos de este grupo.

No ha habido diferencias en el consumo del grupo J01R (combinaciones de antibacterianos).

Ha habido un menor consumo del grupo J01X (otros antibacterianos) en la población pediátrica del Área V (7,48 Nº DDD/1.000 pacientes/año; IC 95% 7,42 – 8,01) que en la población pediátrica asturiana (11,92 DDD/1.000 pacientes/año; IC 95% 9,6 - 14,24). No se detectan diferencias en el análisis por subgrupos ni por antimicrobianos.

Grupo terapéutico / antimicrobiano			Población pediátrica del Principado de Asturias		Población pediátrica del Área Sanitaria V		
			CONSUMO	**IC95%**	**CONSUMO**	**IC 95%**	
Nivel 2	J01	Antimicrobianos de uso sistémico	7.052,349 DDD/1000/año	6.705,096 – 7.399,602	6.843,540 DDD/1000/año	6.477,853 – 7.209,228	NS
			19,322 DHD	18,370 – 20,273	18,749 DHD	17,748 – 19,751	NS
Nivel 3	J01A	Tetraciclinas	33,169 DDD/1000/año	22,328 – 44,009	24,056 DDD/1000/año	14,796 – 33,316	NS
			0,091 DHD	0,061 – 0,121	0,066 DHD	0,041 – 0,091	
	J01C	β-lactámicos penicilinas	5.810 DDD/1000/año	5.457,886 – 6.163,219	6.013,601 DDD/1000/año	5.673,074 – 6.354,127	NS
			15,919 DHD	14,953 – 16,886	16,476 DHD	15,543 – 17,409	
	J01D	Otros β-lactámicos	495,617 DDD/1000/año	415,792 – 575,442	314,730 DDD/1000/año	261,731 – 367,728	<
			1,358 DHD	1,139 – 1,577	0,862 DHD	0,717 – 1,008	
	J01E	Sulfonamidas y trimetoprim	33,685 DDD/1000/año	30,613 – 36,757	24,550 DDD/1000/año	19,470 – 29,631	<
			0,092 DHD	0,084 – 0,101	0,067 DHD	0,053 – 0,081	
	J01F	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	661,482 DDD/1000/año	624,721 – 698,243	455,801 DDD/1000/año	399,398 – 512,203	<
			1,812 DHD	1,712 – 1,913	1,249 DHD	1,094 – 1,403	
	J01G	Aminoglucósidos	0,536 DDD/1000/año	-0,198 – 1,270	0,044 DDD/1000/año	-0,023 – 0,111	NS
			0,002 DHD	-0,001 – 0,004	0,001 DHD	0,000 – 0,003	
	J01M	Quinolonas	4,596 DDD/1000/año	3,786 – 5,406	2,632 DDD/1000/año	1,705 – 3,560	<
			0,013 DHD	0,010 – 0,015	0,007 DHD	0,005 – 0,010	
	J01R	Combinaciones de antibacterianos	0,873 DDD/1000/año	0,682 – 1,063	0,725 DDD/1000/año	0,323 – 1,127	NS
			0,002 DHD	0,002 – 0,003	0,002 DHD	0,001 – 0,003	
	J01X	Otros antibacterianos	11,920 DDD/1000/año	9,601 – 14,238	7,475 DDD/1000/año	7,423 – 8,013	<
			0,033 DHD	0,026 – 0,039	0,021 DHD	0,015 – 0,026	
Nivel 4	J01AA	Tetraciclinas	33,169 DDD/1000/año	22,328 – 44,009	24,056 DDD/1000/año	14,796 – 33,316	NS
			0,091 DHD	0,061 – 0,121	0,066 DHD	0,041 – 0,091	
	J01CA	Penicilinas de amplio espectro	2.776,148 DDD/1000/año	2.530,030 – 3.022,265	3.186,191 DDD/1000/año	2.993,302 – 3.379,080	NS
			7,606 DHD	6,932 – 8,280	8,730 DHD	8,201 – 9,258	
	J01CE	Penicilinas sensibles a β-lactamasas	191,152 DDD/1000/año	171,525 – 210,779	253,707 DDD/1000/año	223,553 – 283,861	>
			0,524 DHD	0,470 – 0,577	0,695 DHD	0,613 – 0,778	
	J01CF	Penicilinas resistentes a β-lactamasas	3,721 DDD/1000/año	3,245 – 4,197	2,819 DDD/1000/año	2,373 – 3,265	NS
			0,010 DHD	0,009 – 0,012	0,008 DHD	0,007 – 0,009	
	J01CR	Combinaciones de penicilinas	2.839,532 DDD/1000/año	2.708,528 – 2.970,536	2,570,884 DDD/1000/año	2.388,092 – 2.753,675	NS
			7,780 DHD	7,421 – 8,138	7,044 DHD	6,543 – 7,544	
	J01DB	Cefalosporinas 1ª generación	2,684 DDD/1000/año	1,990 – 3,378	2,814 DDD/1000/año	1,915 – 3,714	NS
			0,007 DHD	0,005 – 0,008	0,008 DHD	0,005 – 0,010	
	J01DC		351,170 DDD/1000/año	294,844 – 407,495	229,975 DDD/1000/año	184,552 – 275,398	<

		Cefalosporinas 2ª generación	0,962 DHD	0,808 – 1,116	0,630 DHD	0,506 – 0,755	
	J01DD	Cefalosporinas 3ª generación	141,763 DDD/1000/año	111,440 – 172,086	81,941 DDD/1000/año	66,163 – 97,718	<
			0,388 DHD	0,305 – 0,471	0,225 DHD	0,181 – 0,268	
	J01EA	Trimetoprim y derivados	5,877 DDD/1000/año	4,351 – 7,403	3,233 DDD/1000/año	1,846 – 4,620	NS
			0,016 DHD	0,012 – 0,020	0,009 DHD	0,005 – 0,013	
	J01EC	Sulfonamidas de acción intermedia	2,069 DDD/1000/año	-1,051 – 5,188	-	-	-
			0,006 DHD	-0,002 – 0,014	-	-	
	J01EE	Combinaciones de sulfonamidas y trimetoprim	27,056 DDD/1000/año	24,528 – 29,584	21,317 DDD/1000/año	17,008 – 25,626	NS
			0,074 DHD	0,067 – 0,081	0,058 DHD	0,047 – 0,070	
	J01FA	Macrólidos	660,486 DDD/1000/año	623,891 – 697,02	454,490 DDD/1000/año	398,129 – 510,851	<
			1,810 DHD	1,709 – 1,910	1,245 DHD	1,091 – 1,400	
	J01FF	Lincosamidas	0,996 DDD/1000/año	0,684 – 1,307	1,311 DDD/1000/año	0,680 – 1,942	NS
			0,003 DHD	0,002 – 0,004	0,004 DHD	0,002 – 0,005	
	J01GB	Otros aminoglucósidos	0,536 DDD/1000/año	-0,198 – 1,270	0,044 DDD/1000/año	-0,023 – 0,111	NS
			0,001 DHD	-0,001 – 0,004	0,000 DHD	0,000 – 0,000	
	J01MA	Fluoroquinolonas	4,596 DDD/1000/año	3,786 – 5,406	2,632 DDD/1000/año	1,705 – 3,560	<
			0,013 DHD	0,010 – 0,015	0,007 DHD	0,005 – 0,010	
	J01RA	Combinaciones de antibacterianos	0,873 DDD/1000/año	0,682 – 1,063	0,725 DDD/1000/año	0,323 – 1,127	NS
			0,002 DHD	0,002 – 0,003	0,002 DHD	0,001 – 0,003	
	J01XC	Esteroides antibacterianos	0,093 DDD/1000/año	0,061 – 0,126	0,075 DDD/1000/año	0,023 – 0,126	NS
			0,000 DHD	0,000 – 0,000	0,000 DHD	0,000 – 0,000	
	J01XE	Derivados del nitrofurano	4,045 DDD/1000/año	3,114 – 4,976	2,006 DDD/1000/año	0,882 – 3,130	NS
			0,011 DHD	0,009 – 0,014	0,006 DHD	0,002 – 0,009	
	J01XX	Otros antibacterianos	7,781 DDD/1000/año	6,375 – 9,188	5,395 DDD/1000/año	4,120 – 6,671	NS
			0,021 DHD	0,017 – 0,025	0,015 DHD	0,011 – 0,018	
Nivel 5	J01AA02	Doxiciclina	28,938 DDD/1000/año	17,886 – 39,991	19,893 DDD/1000/año	9,525 – 30,262	NS
			0,079 DHD	0,049 – 0,110	0,055 DHD	0,026 – 0,083	
	J01AA08	Minociclina	3,850 DDD/1000/año	2,748 – 4,952	4,066 DDD/1000/año	1,640 – 6,492	NS
			0,011 DHD	0,008 – 0,014	0,011 DHD	0,004 – 0,018	
	J01AA92	Doxiciclina-+enzimas	0,523 DDD/1000/año	0,158 – 0,889	0,133 DDD/1000/año	-0,0.2 – 0,288	NS
			0,001 DHD	0,0000 – 0,002	0,000 DHD	-0,000 – 0,001	
	J01CA01	Ampicilina	0,973 DDD/1000/año	0,146 – 1,801	1,530 DDD/1000/año	-0,090 – 3,150	NS
			0,003 DHD	0,000 – 0,005	0,004 DHD	-0,000 – 0,009	
	J01CA04	Amoxicilina	2.775,144 DDD/1000/año	2.529,339 – 3.020,949	3.184,660 DDD/1000/año	2.992,058 – 3.37,263	NS

			7,603 DHD	6,930 – 8,277	8,725 DHD	8,197 – 9,253	
	J01CE01	Bencilpenicilina	0,006 DDD/1000/año	0,001 – 0,011	-	-	
			0,000 DHD	0,000 – 0,000	-	-	
	J01CE02	Fenoximetilpenicilina	112,441 DDD/1000/año	101,284 – 123,599	132,715 DDD/1000/año	113,990 – 151,440	NS
			0,308 DHD	0,277 – 0,339	0,364 DHD	0,312 – 0,415	
	J01CE08	Bencilpenicilina-benzatina	0,050 DDD/1000/año	0,033 – 0,066	0,022 DDD/1000/año	0,008 – 0,037	NS
			0,000 DHD	0,000 – 0,000	0,000 DHD	0,000 – 0,000	
	J01CE10	Fenoximetilpenicilina-benzatina	78,607 DDD/1000/año	68,580 – 88,634	152,951 DDD/1000/año	100,582 – 141,319	>
			0,215 DHD	0,188 – 0,243	0,331 DHD	0,276 – 0,387	
	J01CE30	Penicilina sensible a β-lactamasas en asociación	0,048 DDD/1000/año	0,040 – 0,056	0,019 DDD/1000/año	0,009 – 0,030	<
			0,000 DHD	0,000 – 0,000	0,000 DHD	0,0000 – 0,000	
	J01CF02	Cloxacilina	3,721 DDD/1000/año	3,245 – 4,197	2,819 DDD/1000/año	2,373 – 3,265	NS
			0,010 DHD	0,009 – 0,012	0,008 DHD	0,007 – 0,009	
	J01CR02	Amoxicilina-clavulánico	2.839,532 DDD/1000/año	2.708,528 – 2.970,536	2.570,884 DDD/1000/año	2.388,092 – 2.753,675	NS
			7,780 DHD	7,421 – 8,138	7,044 DHD	6,543 – 7,544	
	J01DB01	Cefalexina	0,106 DDD/1000/año	-0,037 – 0,250	-	-	
			0,000 DHD	0,000 – 0,001	-	-	
	J01DB05	Cefadroxilo	2,650 DDD/1000/año	1,966 – 3,333	2,814 DDD/1000/año	1,915 – 3,714	NS
			0,007 DHD	0,005 – 0,009	0,008 DHD	0,005 – 0,010	
	J01DC02	Cefuroxima	328,989 DDD/1000/año	280,244 – 377,735	225,606 DDD/1000/año	181,606 – 269,962	<
			0,901 DHD	0,768 – 1,035	0,618 DHD	0,497 – 0,739	
	J01DC04	Cefaclor	21,858 DDD/1000/año	10,729 – 32,987	4,291 DDD/1000/año	1,743 – 6,840	<
			0,060 DHD	0,029 – 0,090	0,012 DHD	0,005 – 0,019	
	J01DC06	Cefonicida	0,093 DDD/1000/año	0,054 – 0,132	0,0947 DDD/1000/año	0,014 – 0,176	NS
			0,000 DHD	0,000 – 0,000	0,000 DHD	0,000 – 0,000	
	J01DC10	Cefprozilo	0,904 DDD/1000/año	0,094 – 1,713	-	-	-
			0,003 DHD	0,000 – 0,005	-	-	
	J01DD02	Ceftazidima	0,019 DDD/1000/año	-0,034 – 0,071	-	-	-
			0,000 DHD	0,000 – 0.000	-	-	
	J01DD04	Ceftriaxona	0,030 DDD/1000/año	0,013 – 0,047	-	-	-
			0,000 DHD	0,000 – 0,000	-	-	
	J01DD08	Cefixima	123,529 DDD/1000/año	96,908 – 150,151	68,539 DDD/1000/año	57,350 – 79,728	<
			0,338 DHD	0,266 – 0,411	0,188 DHD	0,157 – 0,218	
	J01DD13	Cefpodoxima	14,119 DDD/1000/año	10,113 – 18,124	14,507 DDD/1000/año	6,693 – 22,322	NS
			0,039 DHD	0,028 – 0,050	0,040 DHD	0,018 – 0,061	

	J01DD14	Ceftibuteno	4,829 DDD/1000/año	2,147 – 7,511	0,791 DDD/1000/año	0,139 – 1,443	<
			0,013 DHD	0,006 – 0,021	0,002 DHD	0,000 – 0,004	
	J01DD16	Cefditoren	1,823 DDD/1000/año	1,238 – 2,407	0,742 DDD/1000/año	0,275 – 1,208	<
			0,005 DHD	0,003 – 0,007	0,002 DHD	0,001 – 0,003	
	J01EA01	Trimetoprim	5,887 DDD/1000/año	4,351 – 7,403	3,233 DDD/1000/año	1,846 – 4,620	NS
			0,016 DHD	0,012 – 0,020	0,009 DHD	0,005 – 0,013	
	J01EC02	Sulfadiazina	2,069 DDD/1000/año	-1,051 – 5,188	-		-
			0,006 DHD	-0,003 – 0,014	-		
	J01EE01	Trimetoprim-sulfametoxazol	27,056 DDD/1000/año	24,528 – 29,584	21,317 DDD/1000/año	17,008 – 25,626	NS
			0,074 DHD	0,067 – 0,081	0,058 DHD	0,047 – 0,070	
	J01FA01	Eritromicina	21,585 DDD/1000/año	14,856 – 28,314	16,921 DDD/1000/año	10,703 – 23,139	NS
			0,059 DHD	0,041 – 0,078	0,046 DHD	0,029 – 0,063	
	J01FA02	Espiramicina	0,196 DDD/1000/año	0,145 – 0,247	0,194 DDD/1000/año	0,077 – 0,310	NS
			0,001 DHD	0,000 – 0,001	0,000 DHD	0,000 – 0,001	
	J01FA06	Roxitromicina	0,141 DDD/1000/año	0,062 – 0,220	0,019 DDD/1000/año	-0,024 – 0,063	NS
			0,000 DHD	0,000 – 0,001	0,000 DHD	0,000 – 0,000	
	J01FA07	Josamicina	20,571 DDD/1000/año	14,781 – 26,361	19,694 DDD/1000/año	12,257 – 27,131	NS
			0,056 DHD	0,041 – 0,072	0,054 DHD	0,0034 – 0,074	
	J01FA09	Claritromicina	252,607 DDD/1000/año	214,930 – 290,283	226,275 DDD/1000/año	196,560 – 255,989	NS
			0,692 DHD	0,589 – 0,795	0,620 DHD	0,539 – 0,701	
	J01FA10	Azitromicina	349,340 DDD/1000/año	280,847 – 417,834	186,476 DDD/1000/año	149,913 – 223,038	<
			0,957 DHD	0,769 – 1,145	0,511 DHD	0,411 – 0,611	
	J01FA11	Miocamicina	15,795 DDD/1000/año	7,646 – 23,944	4,847 DDD/1000/año	2,447 – 7,247	<
			0,043 DHD	0,021 – 0,066	0,013 DHD	0,007 – 0,020	
	J01FA15	Telitromicina	0,416 DDD/1000/año	-0,107 – 0,938	0,106 DDD/1000/año	-0,088 – 0,299	NS
			0,001 DHD	0,000 – 0,003	0,000 DHD	0,000 – 0,001	
	J01FF01	Clindamicina	0,965 DDD/1000/año	0,646 – 1,285	4,572 DDD/1000/año	0,655 – 1,924	NS
			0,003 DHD	0,002 – 0,004	0,004 DHD	0,002 – 0,005	
	J01FF02	Lincomicina	0,166 DDD/1000/año	-1,088 - 1,421	0,116 DDD/1000/año	-1,363 – 1,596	NS
			0,000 DHD	-0,003 – 0,004	0,000 DHD	-0,003 – 0,004	
	J01GB01	Tobramicina	1,838 DDD/1000/año	-2,049 – 5,726	-		-
			0,005 DHD	-0,006 – 0,016	-		
	J01GB03	Gentamicina	0,042 DDD/1000/año	0,010 – 0,074	0,044 DDD/1000/año	-0,023 – 0,111	NS
			0,000 DHD	0,000 – 0,000	0,000 DHD	0,000 – 0,000	
	J01MA02	Ciprofloxacino	3,007 DDD/1000/año	2,228 – 3,786	1,859 DDD/1000/año	0,897 – 2,820	NS

			0,008 DHD	0,006 – 0,010	0,005 DHD	0,002 – 0,008	
	J01MA06	Norfloxacino	0,609 DDD/1000/año	0,392 – 0,826	0,276 DDD/1000/año	0,144 – 0,408	NS
			0,002 DHD	0,001 – 0,002	0,001 DHD	0,000 – 0,001	
	J01MA12	Levofloxacino	0,451 DDD/1000/año	0,228 – 0,674	0,206 DDD/1000/año	0,024 – 0,388	NS
			0,001 DHD	0,001 – 0,002	0,001 DHD	0,000 – 0,001	
	J01MA14	Moxifloxacino	0,683 DDD/1000/año	0,493 – 0,873	0,366 DDD/1000/año	0,135 – 0,598	NS
			0,002 DHD	0,001 – 0,002	0,001 DHD	0,000 – 0,002	
	J01RA04	Espiramicina+metronidazol	0,873 DDD/1000/año	0,682 – 1,063	0,725 DDD/1000/año	0,323 – 1,127	NS
			0,002 DHD	0,002 – 0,003	0,002 DHD	0,001 – 0,003	
	J01XC01	Ácido fusídico	0,093 DDD/1000/año	0,061 – 0,126	0,075 DDD/1000/año	0,023 – 0,126	NS
			0,000 DHD	0,000 – 0,000	0,000 DHD	0,000 – 0,000	
	J01XE01	Nitrofurantoína	4,045 DDD/1000/año	3,114 – 4,976	2,006 DDD/1000/año	0,882 – 3,129	NS
			0,012 DHD	0,009 – 0,014	0,005 DHD	0,002 – 0,009	
	J01XX01	Fosfomicina	7,781 DDD/1000/año	6,375 – 9,188	5,395 DDD/1000/año	4,120 – 6,671	NS
			0,021 DHD	0,017 – 0,025	0,015 DHD	0,011 – 0,018	

Tabla 19: Análisis comparativo del consumo de antimicrobianos (DHD; Nº DDD/1.000 pacientes/año) en atención primaria entre la población pediátrica del Principado de Asturias y la población pediátrica del Área Sanitaria V. En la columna de la derecha se indica la comparación estadísticamente significativa (NS: no diferencias estadísticamente significativas entre las dos poblaciones a estudio; <: menor consumo en la población pediátrica del Área Sanitaria V respecto a la población pediátrica del Principado de Asturias; >: mayor consumo en la población pediátrica del Área Sanitaria V respecto a la población pediátrica del Principado de Asturias.

4.1.3 CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN ÁMBITO INTRAHOSPITALARIO EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL ÁREA SANITARIA V

4.1.3.1 Análisis global del grupo J01

El consumo de antimicrobianos en la población pediátrica del Área V en ámbito intrahospitalario supuso en los últimos cinco años entre el 1,16 y el 1,63% del consumo global, con unas cifras estables entre 0,21 y 0,3 DHD (tabla 20, figura 103).

	Consumo (DHD) en ámbito extrahospitalario	Consumo (NºDDD/1.000/año) en ámbito intrahospitalario	Consumo (DHD) en ámbito intrahospitalario	DHD totales calculadas	% consumo ámbito intrahospitalario respecto a total.
2011	20,90	89,77	0,246	21,14	**1,16%**
2012	16,90	78,40	0,215	17,12	**1,26%**
2013	18,31	110,46	0,303	18,61	**1,63%**
2014	19,81	86,28	0,236	20,05	**1,18%**
2015	18,46	83,17	0,228	18,69	**1,22%**

Tabla 20: Consumo (DHD) de antimicrobianos (grupo J01) en la población pediátrica del Área Sanitaria V (ámbito extra e intrahospitalario) en los años 2011-2015.

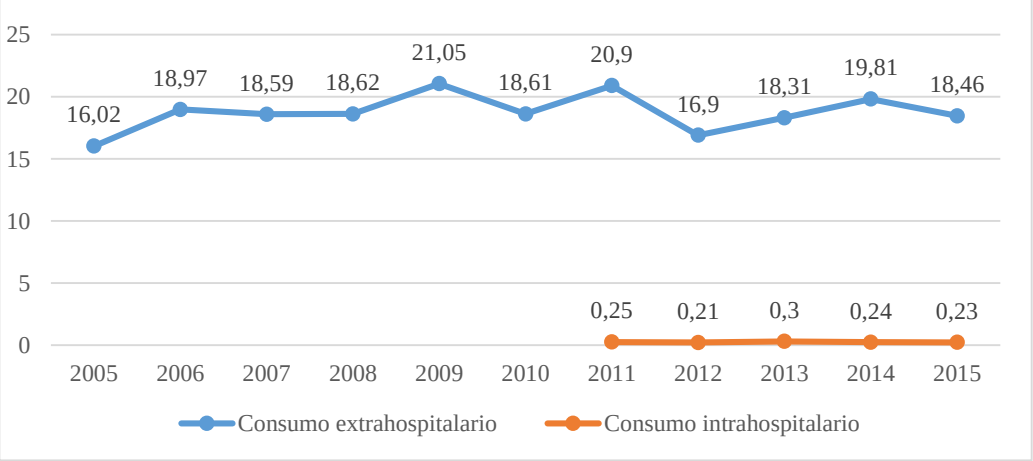

Figura 103: Consumo (DHD) de antimicrobianos (grupo J01) en la población pediátrica del Área Sanitaria V (ámbito extra e intrahospitalario).

4.1.3.2 Análisis por subgrupos del consumo de antimicrobianos a nivel intrahospitalario.

Los datos se expresan en Nº DDD/1.000 pacientes/año, dado el escaso consumo detectado a nivel intrahospitalario. El grupo terapéutico más consumido corresponde al grupo J01C (β-lactámicos penicilinas; consumo medio de 56,6 Nº DDD/1.000 pacientes/año), seguido del grupo J01D (otros β-lactámicos; 19,71 Nº DDD/1.000 pacientes/año) y del J01F (macrólidos,

lincosamidas y estreptograminas; 9,07 Nº DDD/1.000 pacientes/año). En el año 2013 se alcanzó el mayor consumo de antimicrobianos a nivel intrahospitalario (110,47 Nº DDD/1.000 pacientes/año), determinado por un pico de consumo del grupo J01C (figura 104).

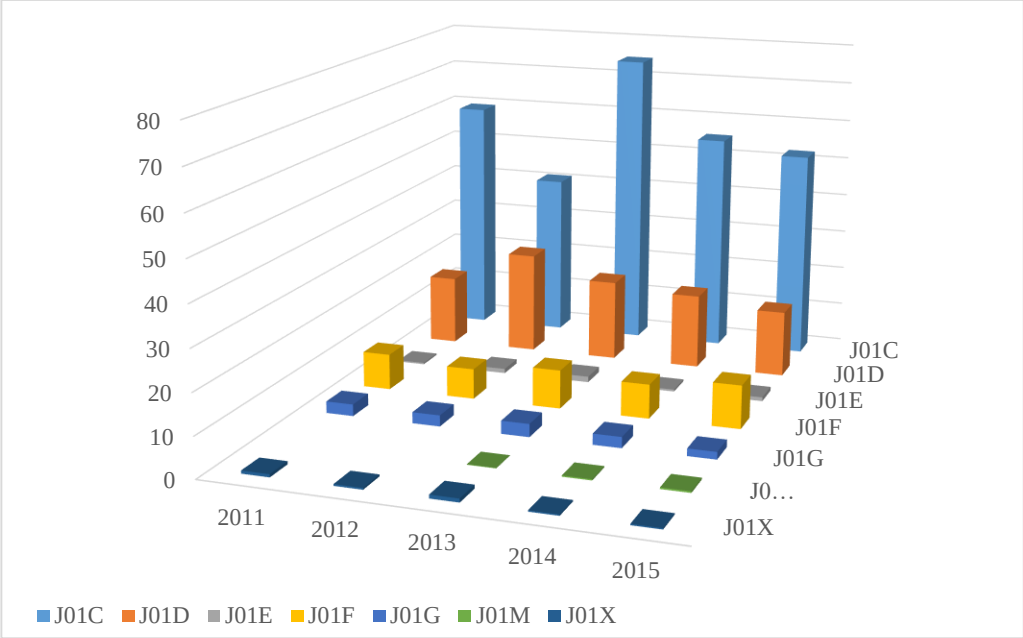

Figura 104: Consumo evolutivo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) de los grupos terapéuticos de antimicrobianos en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

Los antimicrobianos más consumidos dentro del grupo J01C fueron ampicilina (22,96 Nº DDD/1.000 pacientes/año), amoxicilina (18,92 Nº DDD/1.000 pacientes/año) y amoxicilina-clavulánico (12,85 Nº DDD/1.000 pacientes/año). Tanto el consumo de ampicilina como de amoxicilina fue superior al de amoxicilina-clavulánico los cinco años del periodo de estudio. El consumo medio de penicilinas resistentes a β-lactamasas (grupo J01CF, representado por cloxacilina) y de penicilinas sensibles a β-lactamasas (grupo J01CE) fue escaso (figura 105).

El subgrupo terapéutico más consumido del grupo J01D fueron las cefalosporinas de tercera generación (J01DD), con un consumo medio de 15,99 Nº DDD/1.000 pacientes/año. El consumo de carbapenems (J01DH; representado por imipenem) y de monobactámicos (J01DF, aztreonam) fue escaso e inconstante a lo largo de los años. No hubo consumo de cefalosporinas de cuarta generación (figura 106). Cefotaxima (J01DD01) fue la cefalosporina más consumida a lo largo del periodo de estudio, seguida de ceftriaxona (J01DD04) y de cefixima (J01DD08), datos que se observan en la figura 107.

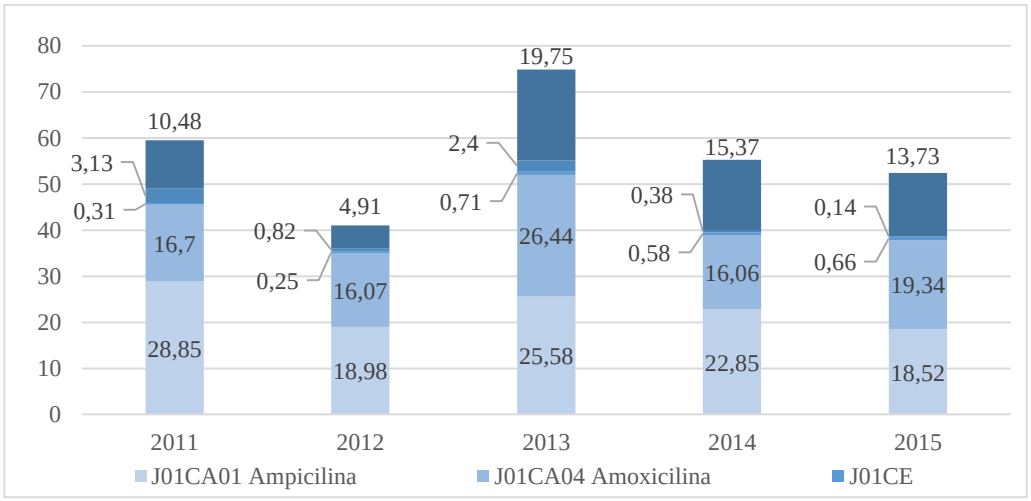

Figura 105: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo del grupo J01C en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

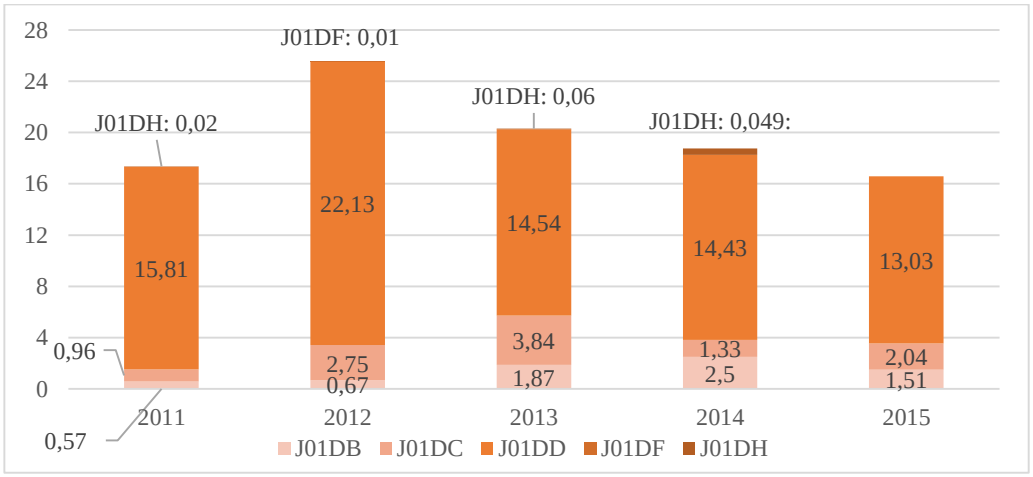

Figura 106: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo del grupo J01D en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

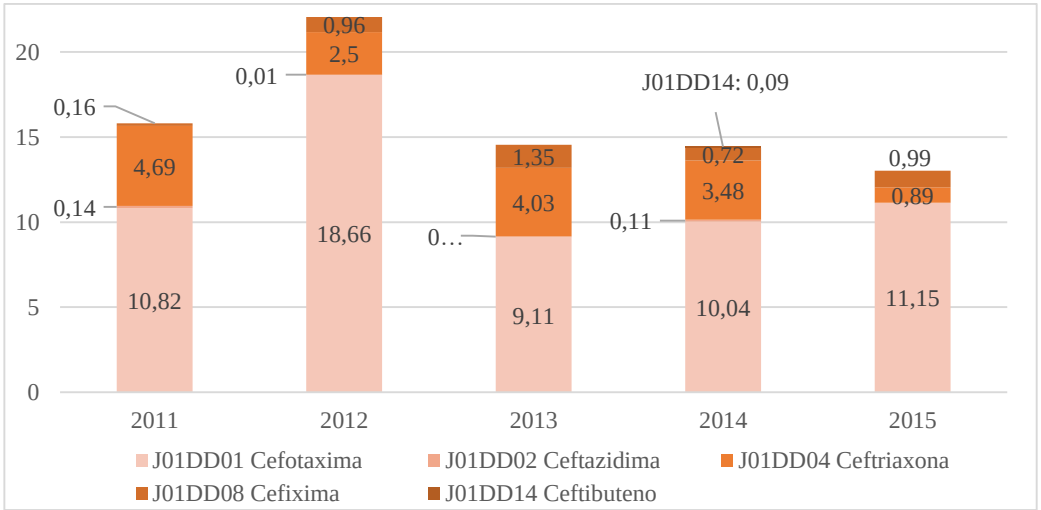

Figura 107: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de cefalosporinas de tercera generación (J01DD) en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

El consumo de antimicrobianos del grupo J01F fue estable. El antimicrobiano más consumido fue claritromicina (J01FA09), seguido de clindamicina (J01FF01). Azitromicina fue el macrólido menos consumido en ámbito intrahospitalario (figura 108)

El consumo de aminoglucósidos (J01G) fue estable y representado mayoritariamente por gentamicina (J01GB03; 2,57 Nº DDD/1.000 pacientes/año) (figura 109).

El consumo de los grupos J01E, J01M y J01X fue escaso durante el periodo de tiempo 2011-2015 (figuras 110 y 111). No hubo consumo intrahospitalario de fluoroquinolonas en los años 2011 y 2012; a lo largo de los tres años siguientes el consumo ha ido en aumento. La fluoroquinolona más consumida fue levofloxacino (J01MA12). Hay registro de consumo de linezolid en los años 2011, 2014 y 2015.

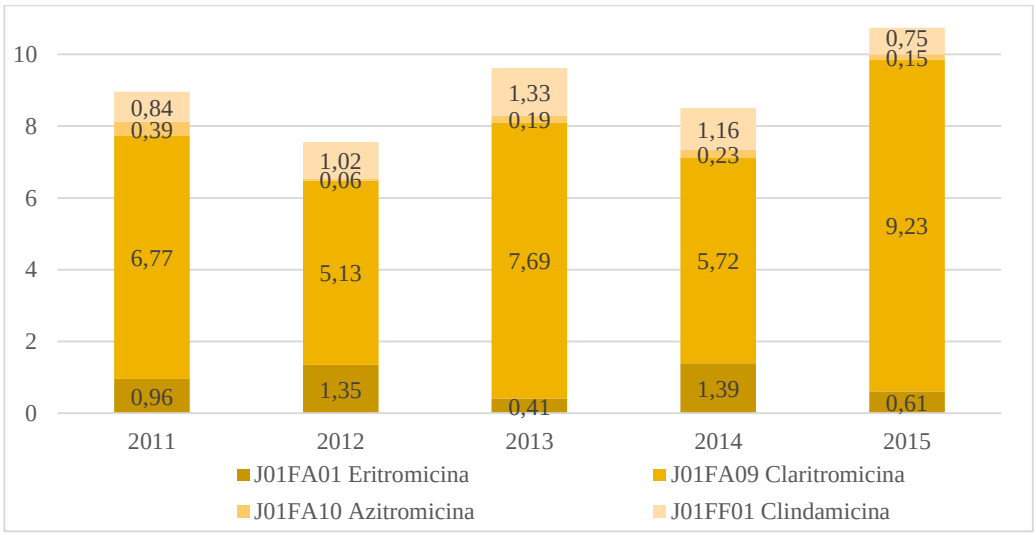

Figura 108: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01F en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

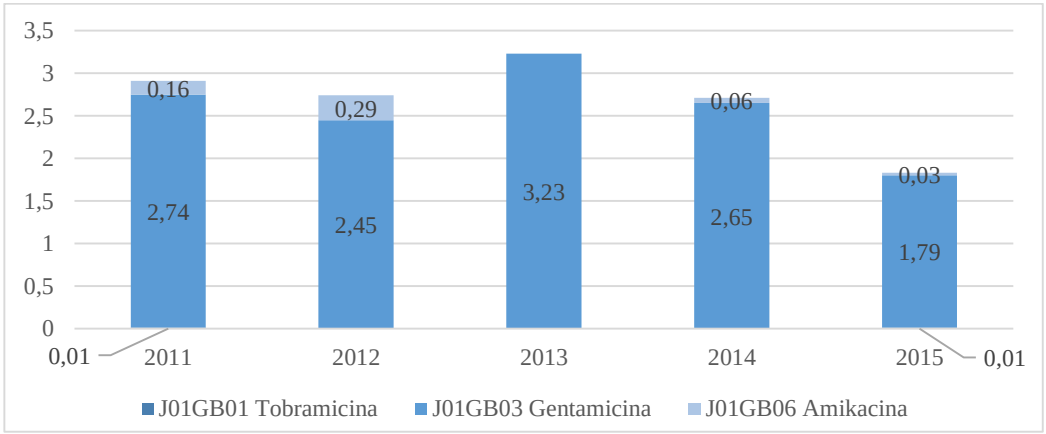

Figura 109: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos del grupo J01G en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

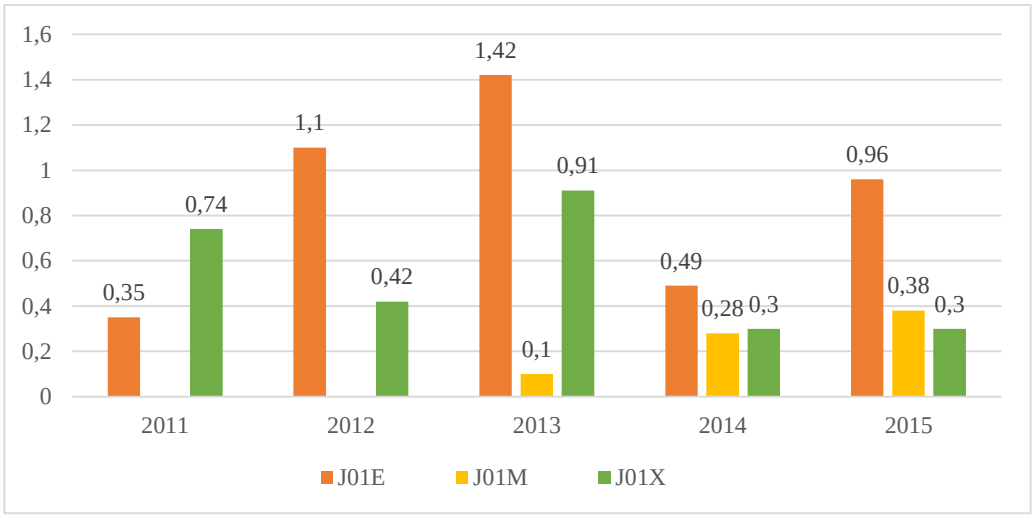

Figura 110: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de los grupos J01E, J01M y J01X en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área V.

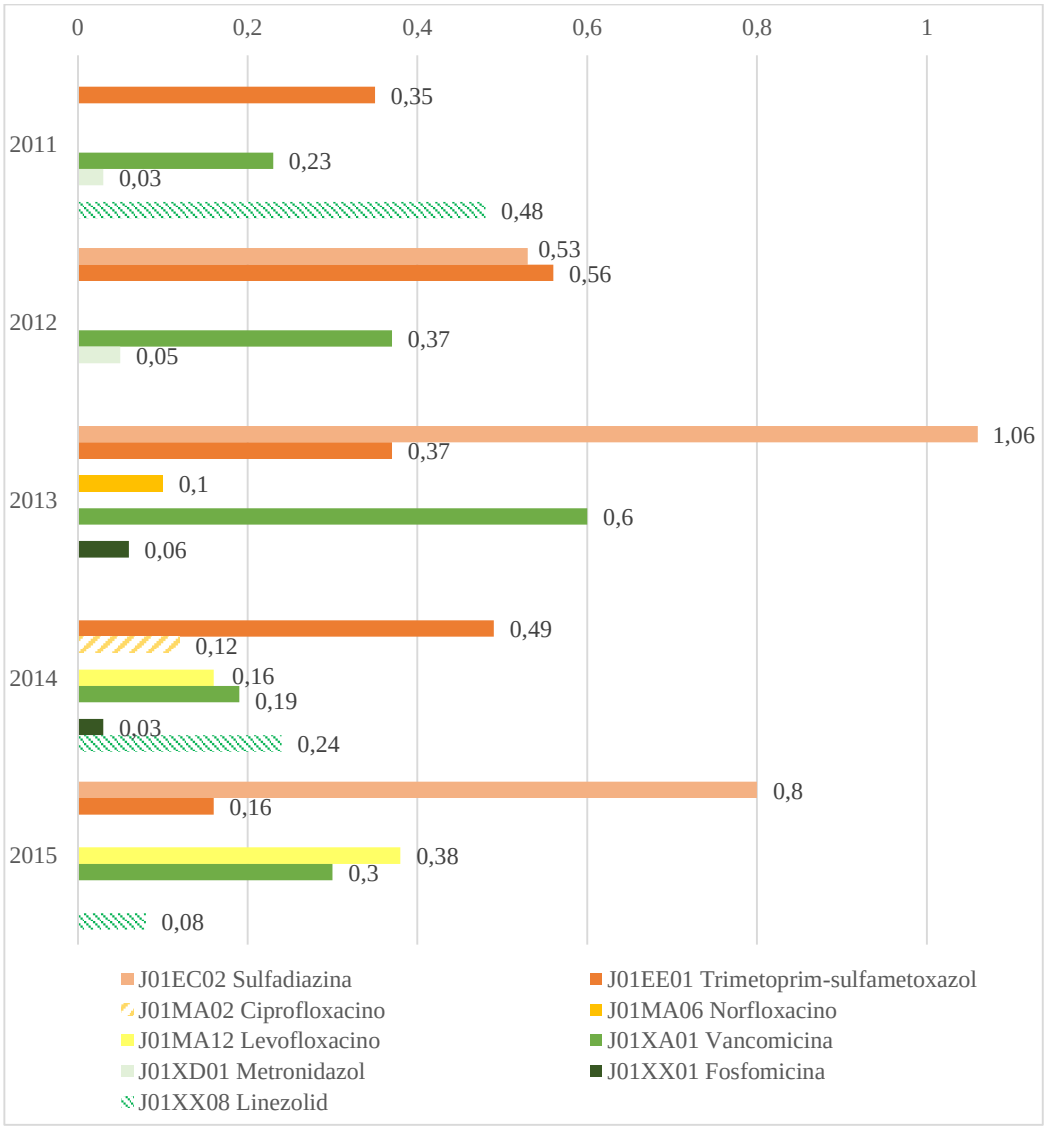

Figura 111: Consumo (Nº DDD/1.000 pacientes/año) evolutivo de antimicrobianos de los grupos J01E, J01M y J01X en ámbito hospitalario en la población pediátrica del Área V.

4.2 ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD DE LOS PRINCIPALES MICROORGANISMOS AISLADOS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN EL ÁREA SANITARIA V

4.2.1 Escherichia coli

Se registraron 3.236 aislamientos de *Escherichia coli* en la población pediátrica del Área Sanitaria V, de los cuales 730 (22,56%) fueron eliminados por no cumplir criterios de inclusión. Se obtuvieron, por tanto, 2.506 aislamientos válidos, con la distribución anual que se muestra en la figura 112.

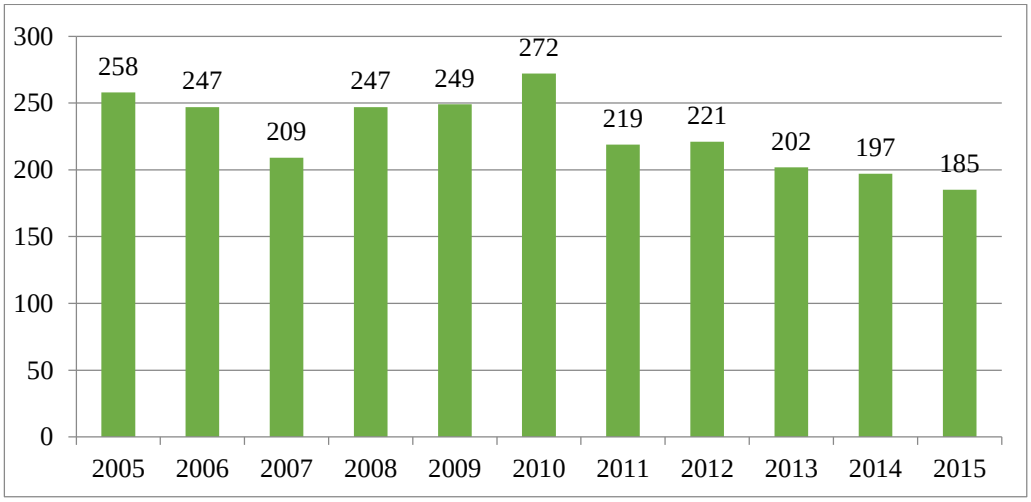

Figura 112: Nº aislamientos anuales de *E. coli* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Enero fue el mes en el que se registró mayor número de aislamientos (10,3%), seguido de octubre y marzo, con 9% (figura 113). La edad media de los pacientes fue de 3,88 años (IC 95% 3,74-4,03) y la mediana se situó en 34 meses. El 35,1% de los aislamientos se recogieron en pacientes menores de un año de edad (figura 114). El 26,7% de los pacientes fueron varones. El 42,5% de los aislamientos procedieron de urgencias y el 37,4% de atención primaria (figura 115). El 94,9% de las muestras fueron cultivos de orina. *E. coli* se aisló en 22 (0,9%) hemocultivos (20 en pacientes menores de un año y 12 en neonatos), en dos muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR; en pacientes de dos y cinco meses de edad) y en tres cultivos de catéteres intravasculares (en tres pacientes de dos a 35 días de vida). Se registró *E. coli* enterohemorrágico (serotipo O157:H7) en seis (0,24%) muestras de heces (figura 116).

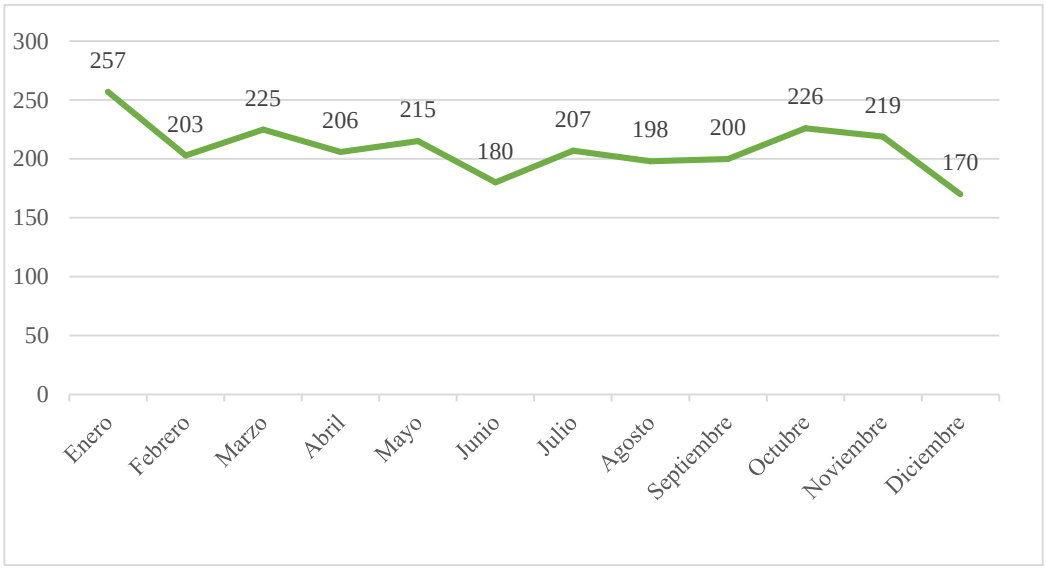

Figura 113: Distribución mensual de los aislamientos de *E. coli* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

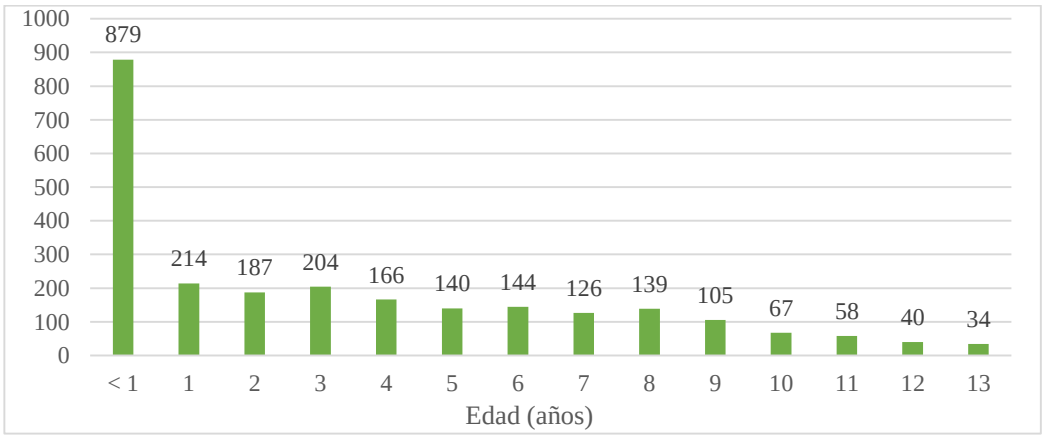

Figura 114: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria V con aislamiento de *E. coli*.

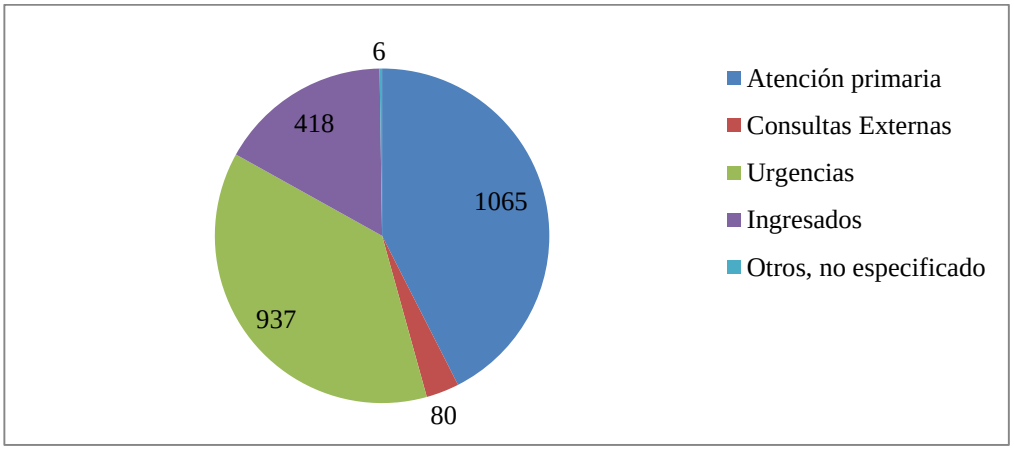

Figura 115: Procedencia de los aislamientos de *E. coli* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

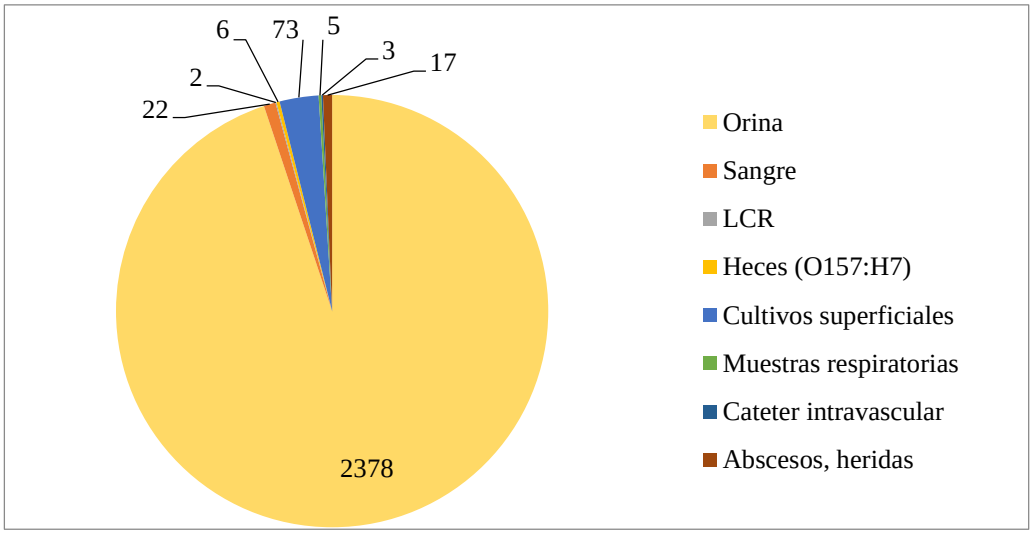

Figura 116: Distribución del tipo de aislamientos de *E. coli* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Se estudió la sensibilidad de *E. coli* en más del 90% de las muestras registradas a ampicilina (41,5% S), amoxicilina-clavulánico (89,7% S), cefazolina (85,3% S), cefuroxima (96,8% S), cefotaxima, ceftazidima (97,8% S a ambos antimicrobianos), cefixima (97,2% S), cefepime (98% S), imipenem (99,9% S), trimetoprim-sulfametoxazol (79,7% S), tobramicina (95,2% S), gentamicina (95,3% S), ciprofloxacino (95% S), ácido nalidíxico (86,3% S), nitrofurantoína (99,4% S) y fosfomicina (99,8% S). Asimismo, se estudió la sensibilidad en aproximadamente la mitad de los aislamientos a cefalotina (43% S), aztreonam (96,1% S) y amikacina (99,3% S).

En la figura 117 se representa los principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *E. coli* frente a diversos antimicrobianos. La sensibilidad a ampicilina y cefalotina (estudiada de rutina desde 2011) se ha mantenido en torno al 40% (con niveles mínimos de 35,9% en 2007 y 37,1% en 2013 respectivamente). *E. coli* ha experimentado un descenso en la sensibilidad a amoxicilina-clavulánico a lo largo del periodo de estudio, pasando de un nivel máximo del 95,1% en 2006 a niveles inferiores al 90% desde el 2010 (85,6% en 2013, 85,9% en el año 2015). Ha habido un aumento de la sensibilidad a cefazolina desde el 79,8% en 2005 hasta 84,9% en 2015 (valor máximo de 89,3% en 2014). El comportamiento de este germen frente a gentamicina y tobramicina ha sido similar para ambos aminoglucósidos, con sensibilidad en torno al 97% al principio del estudio y con una caída a niveles cercanos al 90% en los años 2013 y 2014, con una discreta recuperación en el último año del estudio. Se registró una caída puntual de la sensibilidad a trimetoprim-sulfametoxazol en el año 2007 (70,8%) y una segunda caída, más lenta pero progresiva desde el 2012, llegando al 75,1% en el año 2015.

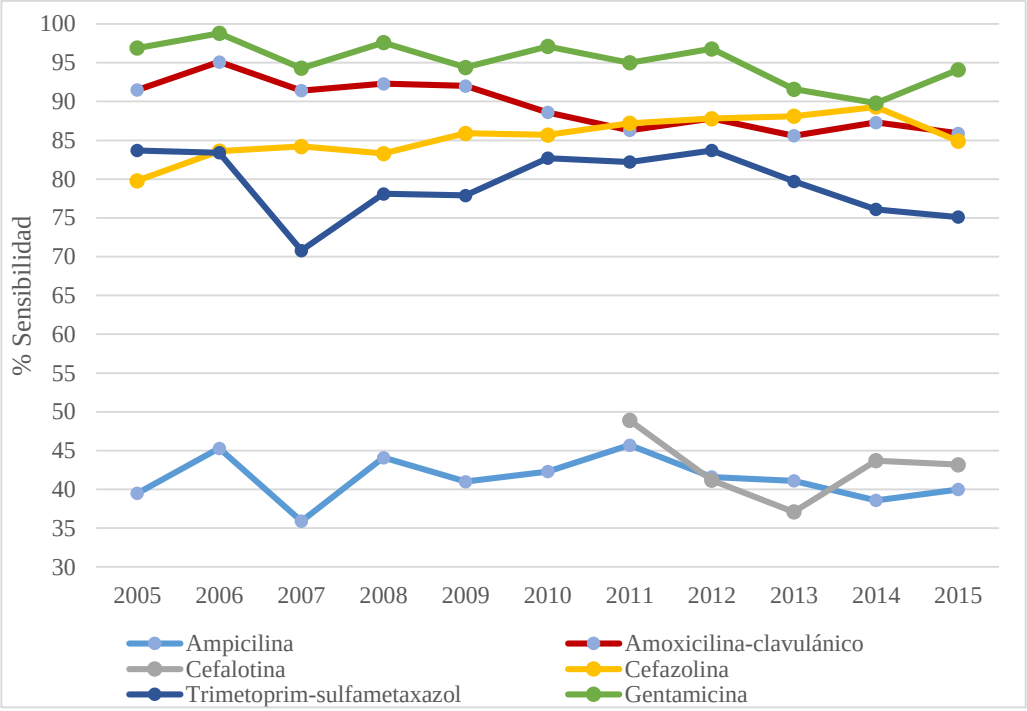

Figura 117: Principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *E. coli* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

En la tabla 21 se exponen todos los datos del análisis del antibiograma de *E. coli*. Se observó una sensibilidad > 95% mantenida a lo largo del periodo de estudio para cefuroxima, cefotaxima, cefixima y cefepime, y niveles mantenidos ≥ 97% para ceftazidima, aztreonam y amikacina (considerando para estos dos últimos principios activos los antibiogramas realizados de rutina hasta el año 2009). La sensibilidad a las quinolonas se ha mantenido en niveles poco variables respecto al valor medio. La sensibilidad máxima a ciprofloxacino fue del 96,8% en 2009 y la mínima del 93,5% en 2015; el valor máximo para ácido nalidíxico fue de 89,7% en 2006 y el mínimo de 83,7% en 2012. Todas las cepas no sensibles a ciprofloxacino presentaron una resistencia de alto nivel, con CMI > 2. La sensibilidad de *E. coli* a nitrofurantoína se mantuvo por encima del 98% y a fosfomicina en valores superiores al 99%.

Se registraron 45 cepas productoras de BLEE (media de 3 cepas anuales o 1,9% del total de las muestras). Todos los años hubo entre dos y siete (en el año 2010) cepas de este tipo o, expresado en porcentajes, entre 0,8 y 3% (en el año 2014) del total de las cepas estudiadas. Se registraron tres cepas no sensibles a imipenem, aisladas todas en muestras de orina (una con resistencia de alto nivel en el año 2006; dos con sensibilidad disminuida, en 2011 y 2014).

Se llevó a cabo un análisis separado de las cepas productoras de BLEE. La edad media de los pacientes fue de 3,87 años (mediana de 46 meses); el 20% de estas cepas se aislaron en menores de un año. El 46,7% de las muestras procedían de atención primaria y el 37,8% de

urgencias. Una cepa se aisló en una muestra de una herida/absceso; el resto, en urinocultivos. La sensibilidad de estas cepas se muestra en la tabla 22.

	Número de cepas estudiadas	% sensibilidad
Ampicilina	45	0%
Amoxicilina-clavulánico	45	62,2%
Cefalotina	44	0%
Cefazolina	45	0%
Cefuroxima	45	0%
Cefotaxima	45	0%
Ceftazidima	45	0%
Cefixima	45	0%
Cefepime	45	0%
Aztreonam	45	0%
Imipenem	45	100%
Trimetoprim-sulfametoxazol	45	48,9%
Tobramicina	45	68,9%
Gentamicina	45	75,6%
Amikacina	27	85,2%
Ciprofloxacino	45	57,8%
Ácido nalidíxico	45	24,4%
Nitrofurantoína	44	100%
Fosfomicina	44	97,7%

Tabla 22: Sensibilidad (% S) de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE.

Asimismo, se llevó a cabo un análisis de las cepas aisladas en muestras de sitios estériles (hemocultivos y muestras de líquido cefalorraquídeo y de punta de catéter vascular). La edad media de los pacientes fue de 4,11 meses (mediana de 25 días). No se detectó producción de BLEE. Los valores de sensibilidad fueron similares al estudio global y se exponen en la tabla 23.

	Número de cepas estudiadas	% sensibilidad
Ampicilina	27	40,7%
Amoxicilina-clavulánico	27	88,9%
Cefalotina	4	50%
Cefazolina	27	88,9%
Cefotaxima	27	100%
Ceftazidima	27	100%
Cefepime	27	100%
Aztreonam	27	100%
Imipenem	27	100%
Trimetoprim-sulfametoxazol	27	85,2%
Tobramicina	27	100%
Gentamicina	27	100%
Amikacina	27	100%
Ciprofloxacino	27	96,3%
Ácido nalidíxico	9	66,7%

Tabla 23: Sensibilidad (% S) de las cepas de *E. coli* aisladas en muestras de sitos estériles.

4.2.2 *Streptococccus pyogenes*

Durante el periodo de estudio, se registraron 1.954 aislamientos de *Streptococcus pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V, de los cuales 160 (8,19%) fueron eliminados por tratarse de aislamientos duplicados en el mismo paciente y año. Se obtuvieron, por tanto, 1.794 aislamientos válidos, con la distribución anual que se muestra en la figura 118. Hubo una tendencia ascendente en el número de aislamientos hasta el año 2008; el 70% se registraron en los cinco primeros años del estudio. Se observa un descenso progresivo posterior hasta alcanzar el nadir en el último año, siendo esta cifra menor a la recomendada de 30 aislamientos anuales, por lo que se agrupa al año anterior para el estudio de sensibilidad.

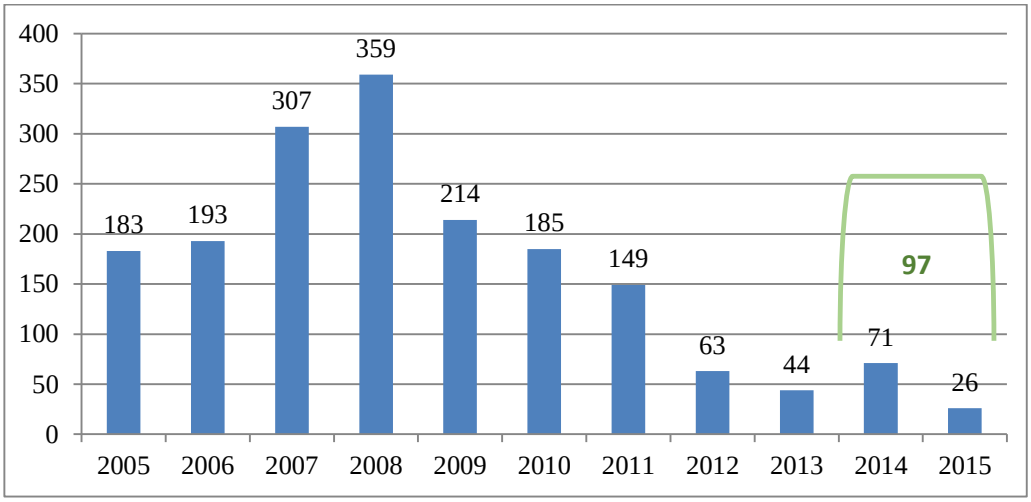

Figura 118: Nº aislamientos anuales de *S. pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Se registró un mayor número de aislamientos entre los meses de febrero y mayo, siendo abril el mes con mayor número de aislamientos de *S. pyogenes* (figura 119). La edad media de los pacientes fue de 6,01 años (IC 95% 5,87-6,14) y la mediana se situó en 63 meses. La distribución de aislamientos por edad se puede ver en la figura 120. El 50,2% de los pacientes fueron varones. La mayor parte de los aislamientos procedieron de urgencias (46,6%) y de atención primaria (46,2%), como se observa en la figura 121. Un total de 1.570 muestras (87,5%) fueron aisladas en exudados faríngeos y cuatro (0,2%) en hemocultivos, tres de ellos en pacientes de 0-3 años. Considerando las muestras no faríngeas, en el grupo de edad de 0-3 años la mayoría de *S. pyogenes* fueron aislados en cultivos superficiales (figuras 122 y 123).

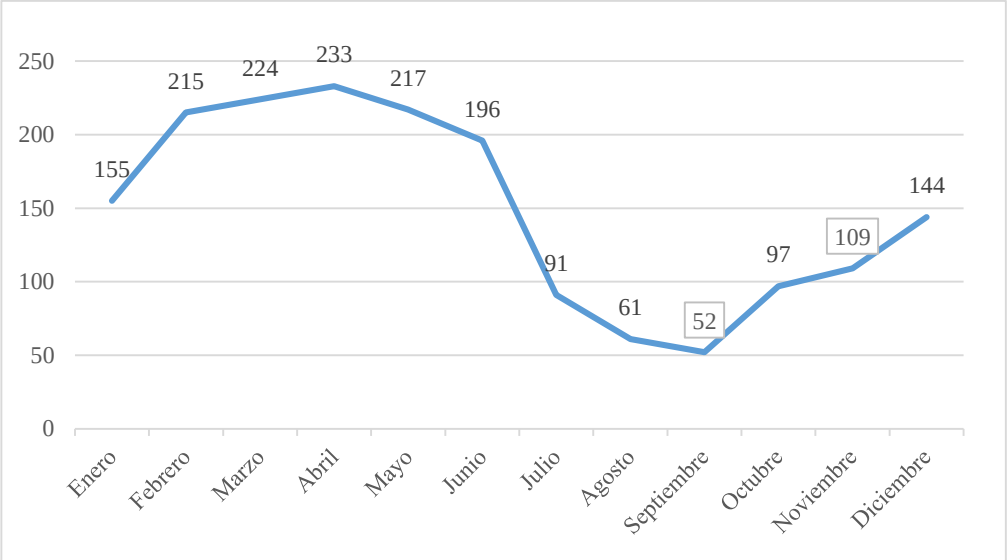

Figura 119: Distribución mensual de los aislamientos de *S. pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

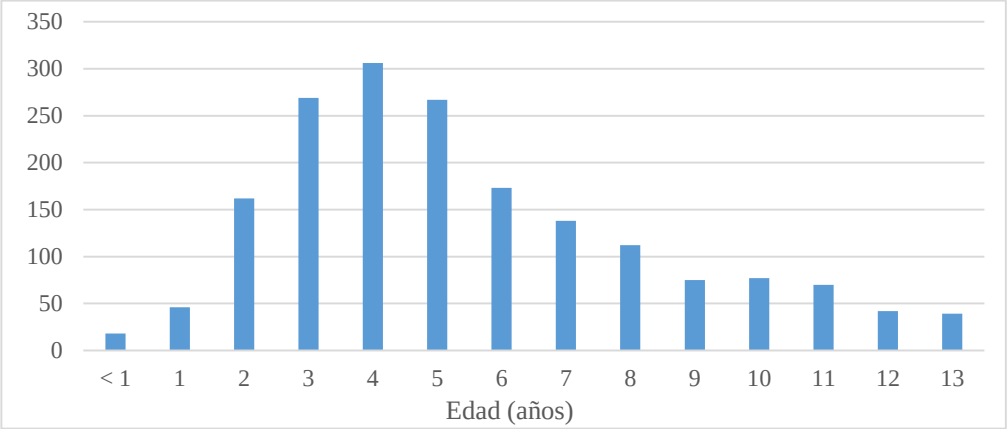

Figura 120: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria V con aislamiento de *S. pyogenes*.

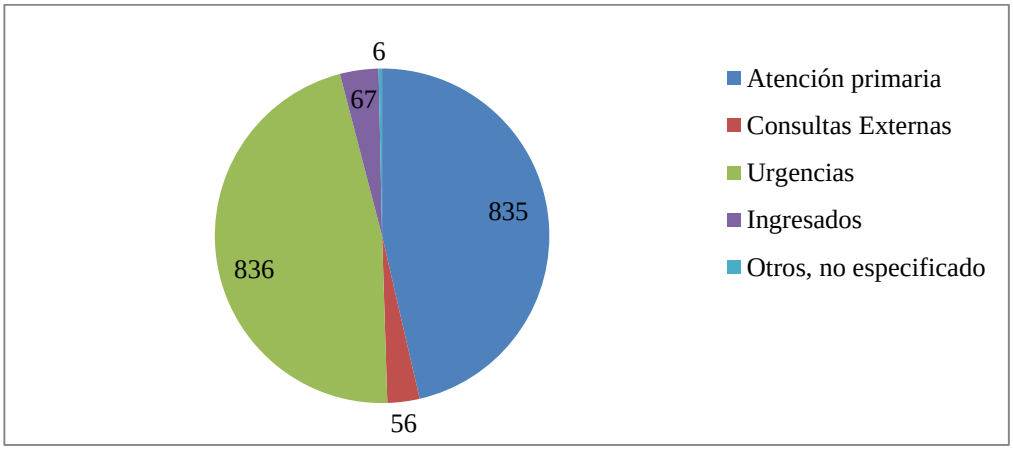

Figura 121: Procedencia de los aislamientos de *S. pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

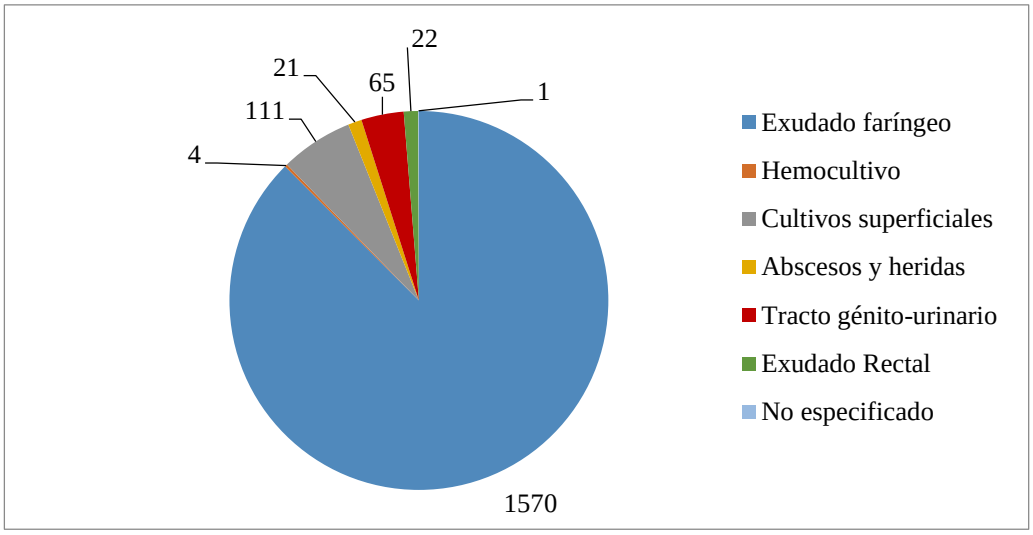

Figura 122: Distribución del tipo de aislamientos de *S. pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

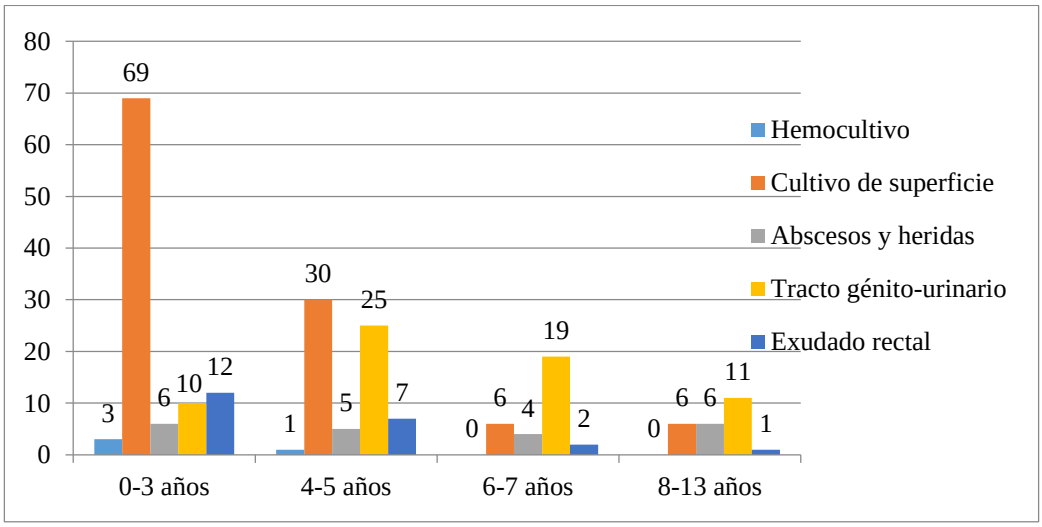

Figura 123: Distribución del tipo de aislamientos no faríngeos de *S. pyogenes* por grupos de edad de la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Se estudió la sensibilidad de *S. pyogenes* a penicilina en 1.789 muestras (todas sensibles), a tetraciclina en 1.769 (92,4% S), a eritromicina en 1.792 (81,7% S) y a clindamicina en 1.788 (95,2% S).

A lo largo del periodo de estudio, ha habido un aumento de la sensibilidad a tetraciclina (pasando del 87,2% en 2005, con la cifra más baja -78,5%- en 2006, al 99% en el periodo 2014-2015) y a clindamicina (86,9% en 2005, 99% en 2014-2015). La sensibilidad de *S. pyogenes* a eritromicina experimenta un cambio notorio a partir del año 2010. Hasta ese año la sensibilidad se situó, salvo en el 2009, por debajo del 80%; en 2011 alcanza el 97,3%, manteniéndose desde entonces en niveles por encima del 93% (figura 124). En las tablas 24 y 25 se representan los

valores anuales de la sensibilidad a los antimicrobianos estudiados. Los cuatro aislamientos en hemocultivos fueron sensibles a todos los antibióticos.

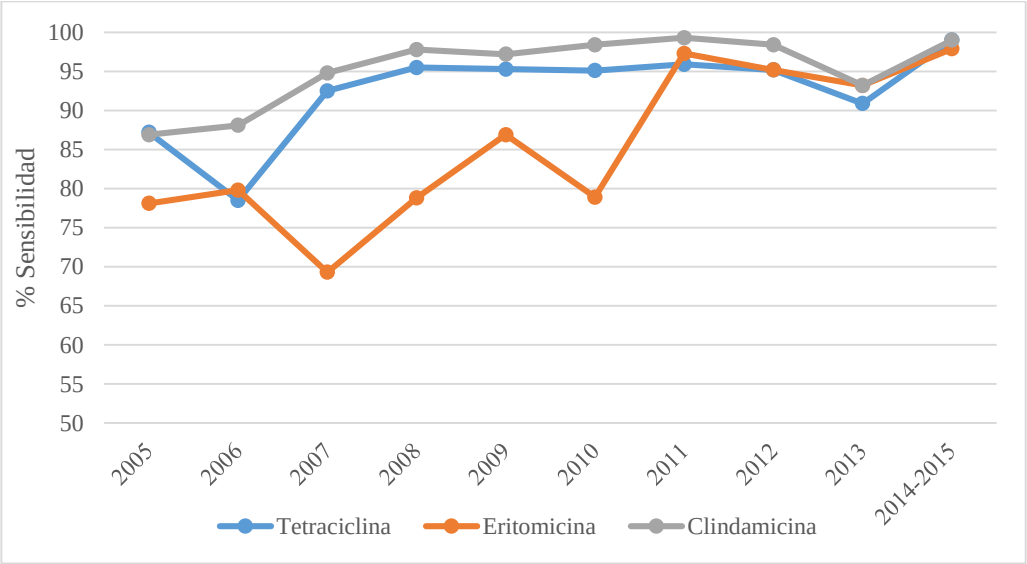

Figura 124: Evolución de la sensibilidad de *S. pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Se analizó el fenotipo de los 326 aislamientos de *S. pyogenes* resistentes a eritromicina (tabla 26, figura 125). La distribución fue: 243 (87,5%) con fenotipo M y 83 (25,5%) con fenotipo MLS_B (60 c-MLS_B, 16 i-MLS_B; en 7 se desconoce el patrón de inducción). Durante los años 2005 y 2006, el porcentaje de cepas con fenotipo MLS_B fue superior al de cepas con fenotipo M. Entre los años 2007 y 2010, más del 75% de las cepas resistentes a macrólidos presentó un fenotipo M. Desde el año 2011, el número de cepas resistentes a macrólidos ha sido muy escaso.

Año	Nº cepas	Cepas resistentes a eritromicina		Fenotipos de cepas resistentes a eritromicina					
				Fenotipo M		c- MLS_B		i- MLS_B	
		Nº	Tasa	Nº	%	Nº	%	Nº	%
2005	183	39	21,4%	18	46,2%	16	41%	4	10,3%
2006	193	39	20,2%	16	41%	18	46,2%	5	12,8%
2007	307	94	30,7%	78	83%	12	12,8%	2	2,1%
2008	359	76	21,2%	68	89,5%	6	7,9%	1	1,3%
2009	214	28	13,1%	22	78,6%	5	17,9%	1	3,6%
2010	185	38	20,5%	36	92,3%	1	2,6%	2	5,1%
2011	149	4	2,7%	3	75%	1	25%	0	0%
2012	63	3	4,8%	2	66,7%	1	33,3%	0	0%
2013	44	3	6,8%	0	0%	0	0%	1	33%
2014	71	1	1,4%	1	100%	0	0%	0	0%
2015	26	1	3,8%	0	0%	0	0%	0	0%

Tabla 26: Aislamiento anuales de *S. pyogenes* en la población pediátrica del Área Sanitaria V, resistencia a eritromicina y distribución de los fenotipos.

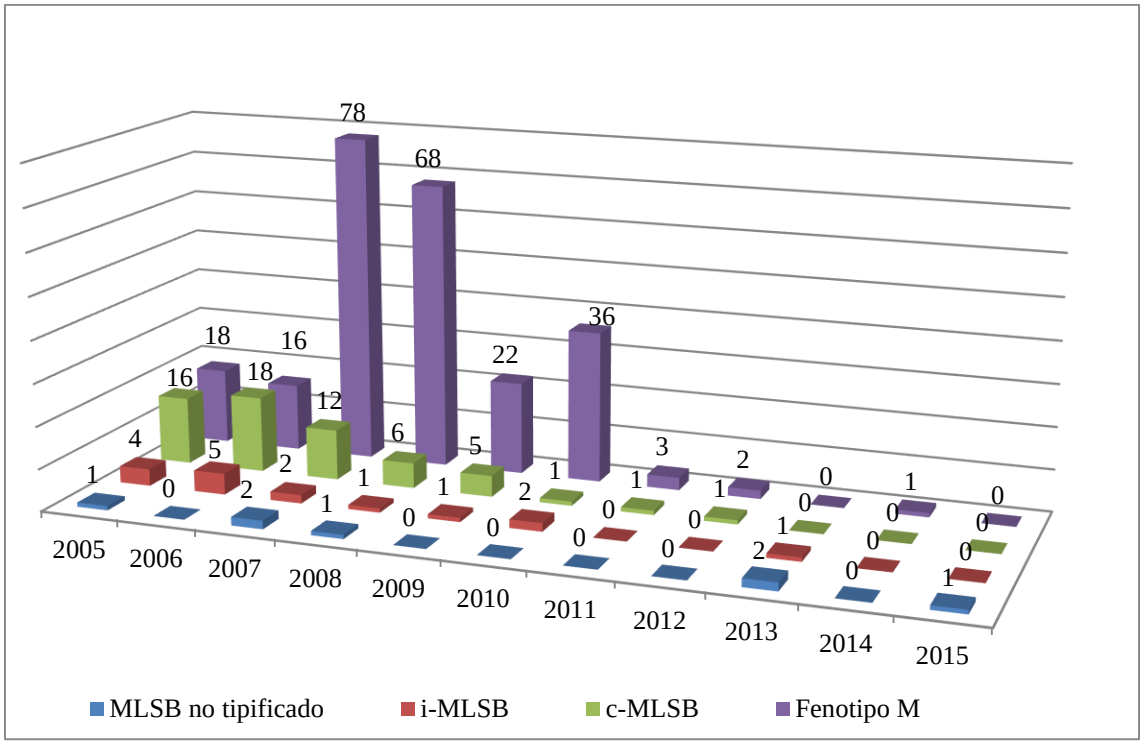

Figura 125: Distribución de los fenotipos de *S. pyogenes* resistentes a eritromicina en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

4.2.3 Salmonella spp.

Se registraron 749 aislamientos de *Salmonella* spp. en la población pediátrica del Área Sanitaria V entre 2005-2015. El 22% (165 aislamientos) fueron eliminados por tratarse de registros duplicados en el mismo paciente y año. Se obtuvieron, por tanto, 584 aislamientos válidos. En el año 2005 se registraron 100 aislamientos de *Salmonella* spp. Desde entonces, el número anual de aislamientos se ha mantenido en torno a los 50 (figura 126).

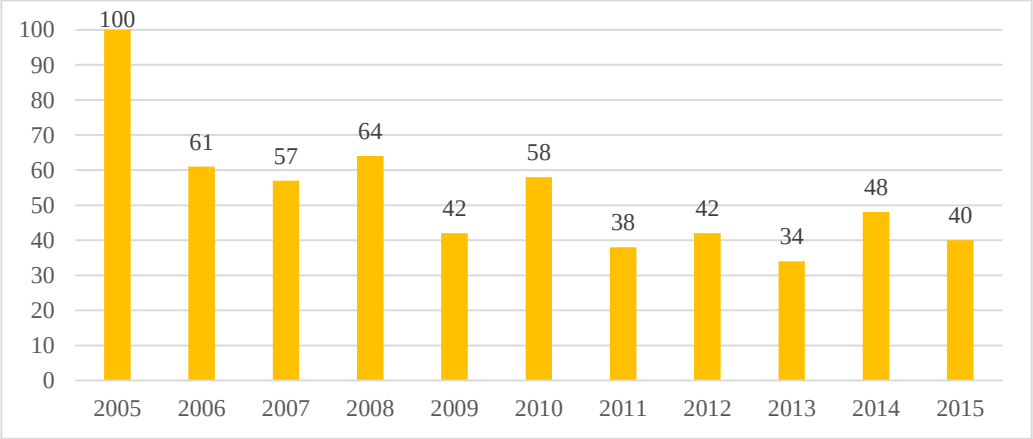

Figura 126: Nº aislamientos anuales de *Salmonella* spp. en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Se registró un mayor número de aislamientos entre los meses de julio y octubre, siendo agosto el mes con mayor número de aislamientos de *Salmonella* spp. (figura 127). La edad media de los pacientes fue de 4,3 años (IC 95% 4,03-4,57) y la mediana se situó en 40 meses. La distribución de aislamientos por edad se representa en la figura 128. El 54,6% de los pacientes fueron varones. La mayor parte de los aislamientos procedieron de atención primaria (46,2%) y de urgencias (43%), como se observa en la figura 129. El 99% (578 aislamientos) procedían de muestras de heces. Se aisló *Salmonella* Enteritidis en el líquido sinovial en un paciente de 7 años. Se registraron tres (0,5%) aislamientos de *Salmonella* en sangre (*Salmonella* Enteritidis en dos pacientes de menores de tres años; *Salmonella* Typhi en un paciente de 7 años).

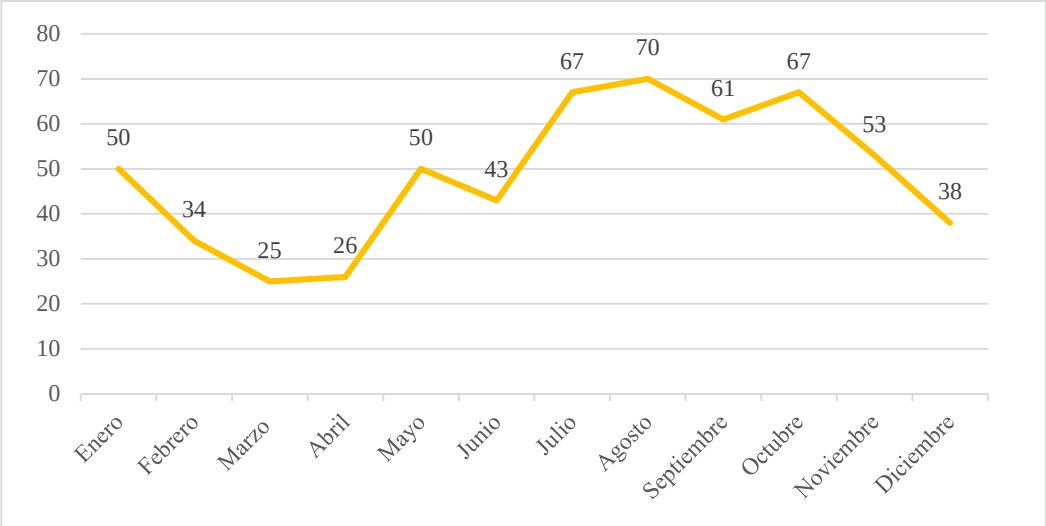

Figura 127: Distribución mensual de los aislamientos de *Salmonella* spp. en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

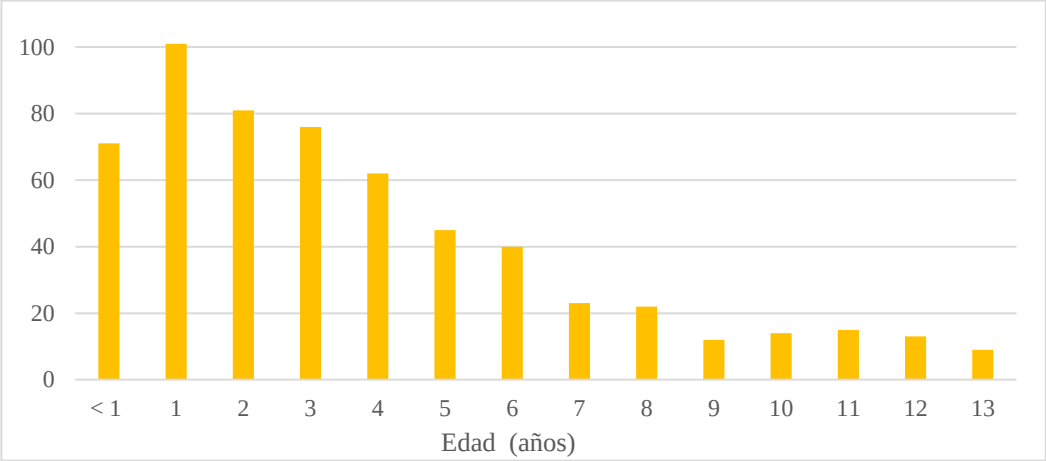

Figura 128: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria con aislamiento de *Salmonella* spp.

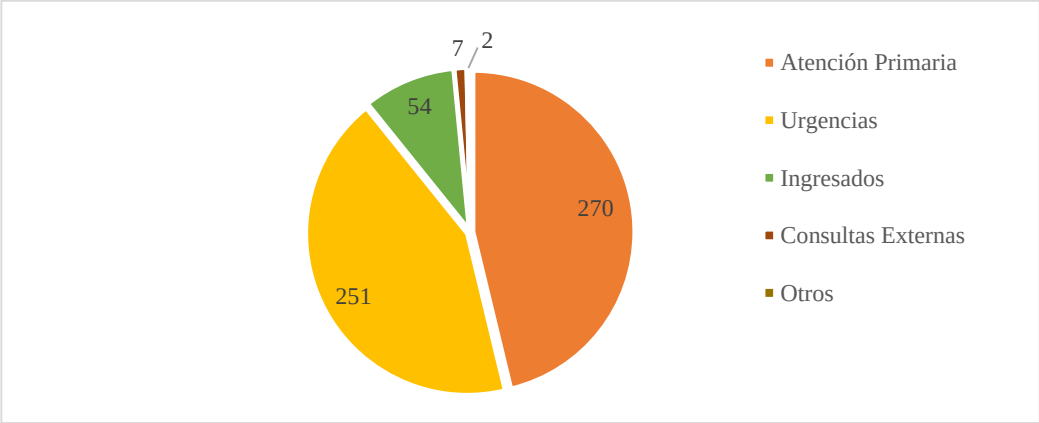

Figura 129: Procedencia de los aislamientos de *Salmonella* spp en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Se testó la sensibilidad de *Salmonella* spp. en más del 95% de las muestras a ampicilina (60,9% S), amoxicilina-clavulánico (88,2% S), cefuroxima parenteral (95,7% S), cefotaxima (99,5% S), trimetoprim-sulfametoxazol (94,3% S), tobramicina (97,3% S), gentamicina (98,2% S), amikacina (98,9% S) y ciprofloxacino (99,6% S). Se estudió la sensibilidad de *Salmonella* spp. a ácido nalidíxico en los dos últimos años del estudio (92,9% S).

A lo largo del periodo de estudio, *Salmonella* spp. ha mantenido niveles de sensibilidad por encima del 95% a cefotaxima, amikacina y ciprofloxacino y niveles superiores al 90% frente a cefuroxima parenteral. En el año 2013, se detectó una caída de manera aislada de la sensibilidad a tobramicina y gentamicina al 87,9%, recuperando el nivel del 100% en los años siguientes (tabla 27). En la figura 130 se exponen los principales cambios evolutivos. La sensibilidad de *Salmonella* spp. a ampicilina fue inferior al 80% durante todo el periodo de estudio, disminuyendo a niveles por debajo del 60% entre los años 2011 y 2014 (15,2% en 2013). Los niveles de sensibilidad de *Salmonella* spp. a amoxicilina-clavulánico se han situado de manera oscilante entre 80-95% durante el periodo de estudio, con una caída al 72,7% en el año 2013. Ese mismo año, disminuyó también de manera aislada la sensibilidad a trimetoprim-sulfametoxazol, situada por encima del 90% el resto de los años.

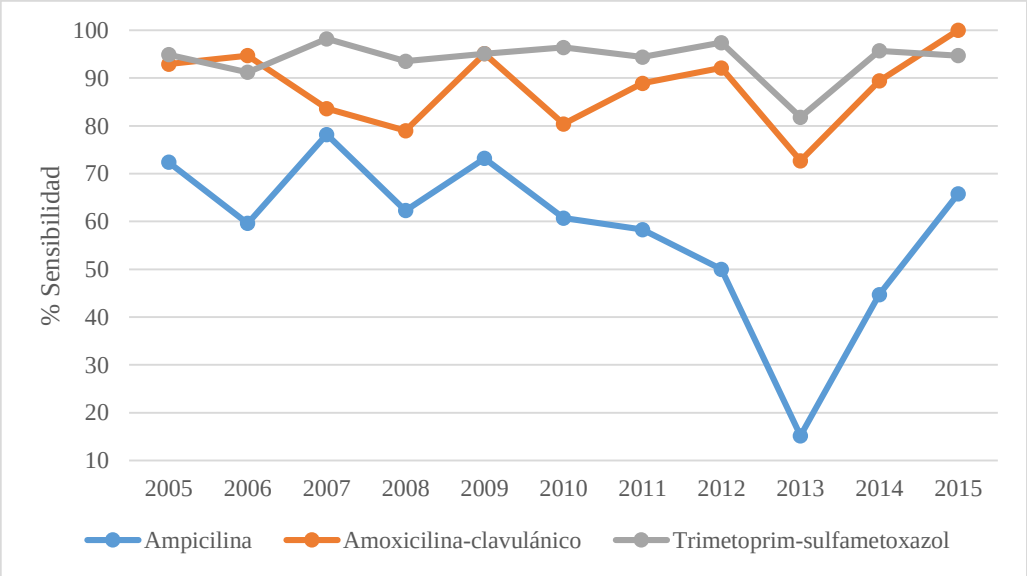

Figura 130: Principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *Salmonella* spp. en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Los aislamientos en sangre y en líquido sinovial fueron sensibles a todos los antimicrobianos estudiados.

A lo largo del periodo de estudio se detectaron dos aislamientos resistentes a cefotaxima (en 2005 y 2013) y uno con sensibilidad intermedia frente a dicho antimicrobiano en 2007; se estudió la producción de BLEE en las dos últimas muestras, resultando negativa en ambas. Estas

tres cepas fueron sensibles al trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos y ciprofloxacino. Se registró una cepa con sensibilidad intermedia a ciprofloxacino en 2015 (resistente a ácido nalidíxico) y otra resistente en 2011.

Durante los tres primeros años del estudio, la serovariedad que se aisló con más frecuencia fue *Salmonella enterica* serovariedad Enteritidis (76% de los aislamientos en 2005). Desde el año 2008, ha habido un predominio de la serovariedad Typhimurium en los aislamientos, alcanzando el 82,4% en el año 2013 (figura 131). En 2015 el porcentaje de los dos serotipos principales fue similar (40% *Salmonella* Enteritidis; 45% *Salmonella* Typhimurium).

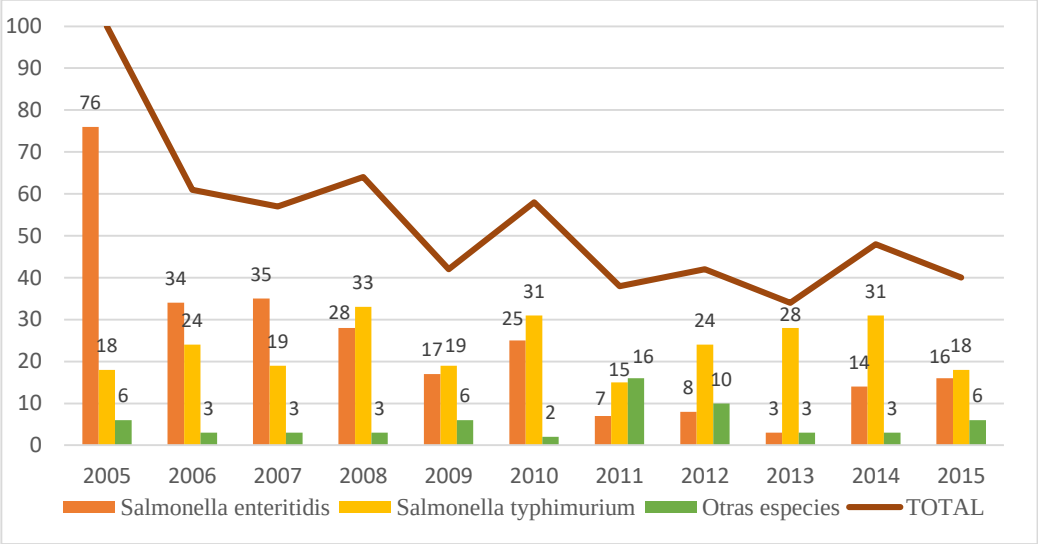

Figura 131: Evolución (nº aislamientos) de las serovariedades de *Salmonella* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

El nivel medio de sensibilidad de *Salmonella* Enteritidis a ampicilina se situó en 90,2% y el de *Salmonella* Typhimurium en un 27%. En la figura 132 se observa la evolución de la sensibilidad frente a ampicilina de ambas especies por separado.

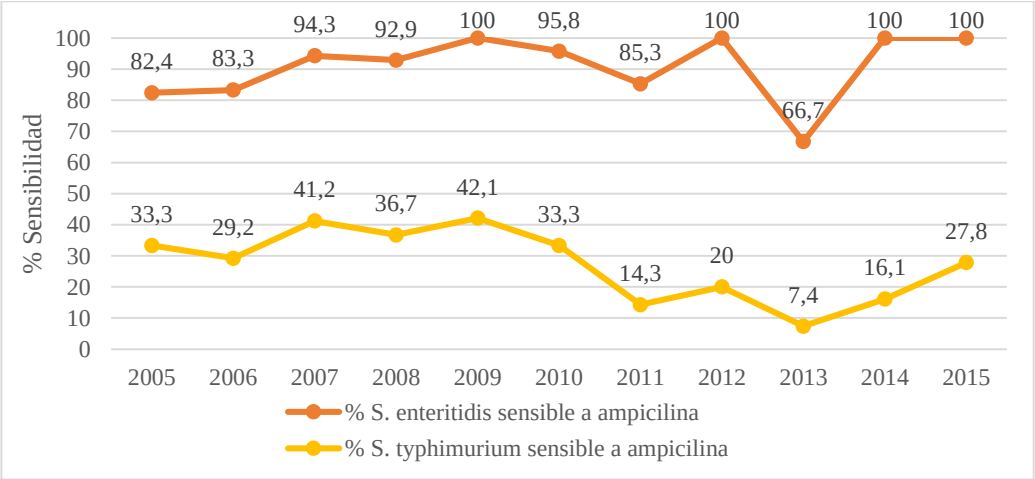

Figura 132: Evolución de la sensibilidad de *S.* Enteritidis y *S.* Typhimurium a ampicilina.

4.2.4 Haemophilus influenzae

Durante el periodo de estudio, se registraron 549 aislamientos de *Haemophilus influenzae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V, de los cuales 52 (9,47%) fueron eliminados por tratarse de aislamientos duplicados en el mismo paciente y año. Se obtuvieron, por tanto, 497 aislamientos válidos, con la distribución anual que se muestra en la figura 133; 2007 fue el año en el que se registraron mayor número de aislamientos de este germen. En 2012 y 2015 no se alcanzó la cifra objetivo de 30 aislamientos/año, por lo que el análisis de sensibilidad antimicrobiana se realiza agrupando estos años al 2013 y 2014 respectivamente.

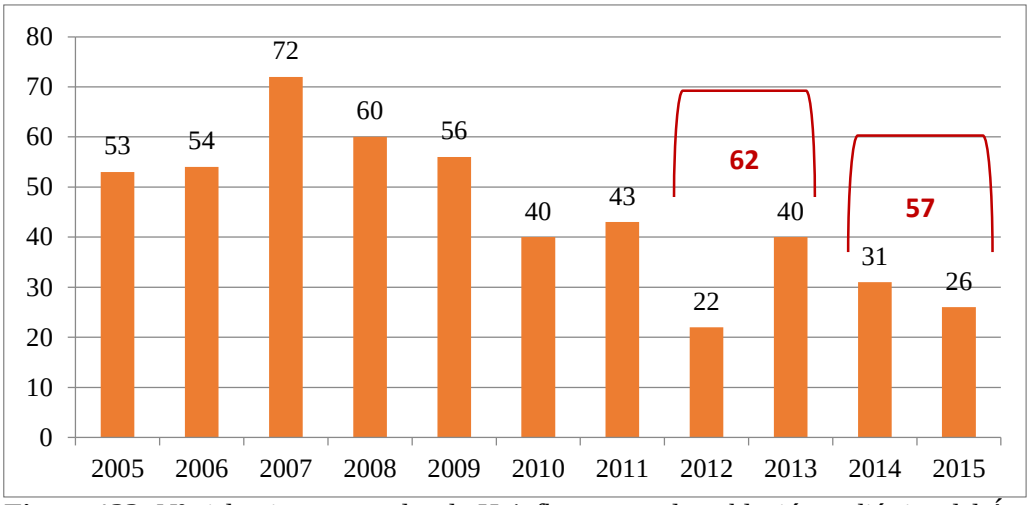

Figura 133: Nº aislamientos anuales de *H. influenzae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Entre los meses de diciembre y marzo se registraron el 55,4% de los aislamientos de *H. influenzae*, siendo marzo el mes con mayor número de aislamientos (figura 134). La edad media de los pacientes fue de 1,77 años (IC 95% 1,58-1,96) y la mediana se situó en 12 meses. La figura 135 representa la elevada concentración de aislamientos en los primeros años de vida; el 74,2% de las muestras se obtuvieron en pacientes menores de dos años de edad. El 52,1% de los pacientes fueron varones. El 37,2% de las muestras se obtuvieron de pacientes ingresados (figura 136). La mayoría de *H. influenzae* se aislaron en muestras de exudados conjuntivales (60,8%) y óticos (24,5%). Se registraron siete (1,4%) hemocultivos positivos para este microorganismo (figura 137): dos en pacientes menores de un año; dos en niños entre 1-2 años (ambos ingresados); tres en niños de 4-6 años. Cinco de los siete hemocultivos positivos provenían de urgencias de pediatría.

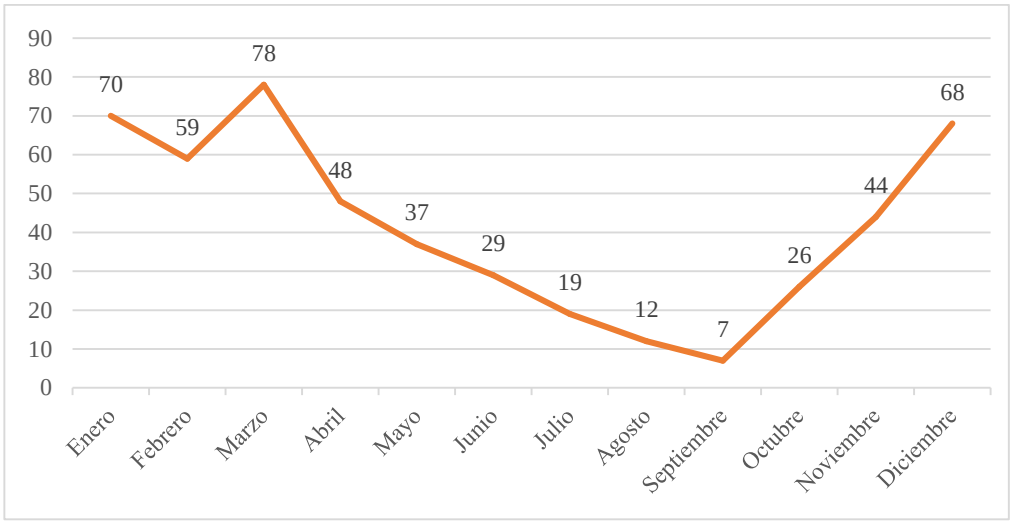

Figura 134: Distribución mensual de los aislamientos de *H. influenzae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

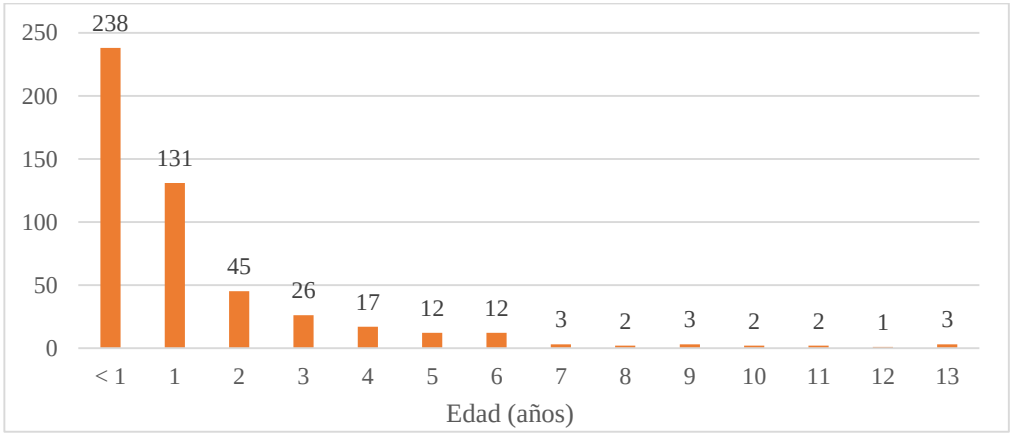

Figura 135: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria V (2005-2015) con aislamiento de *H. influenzae*.

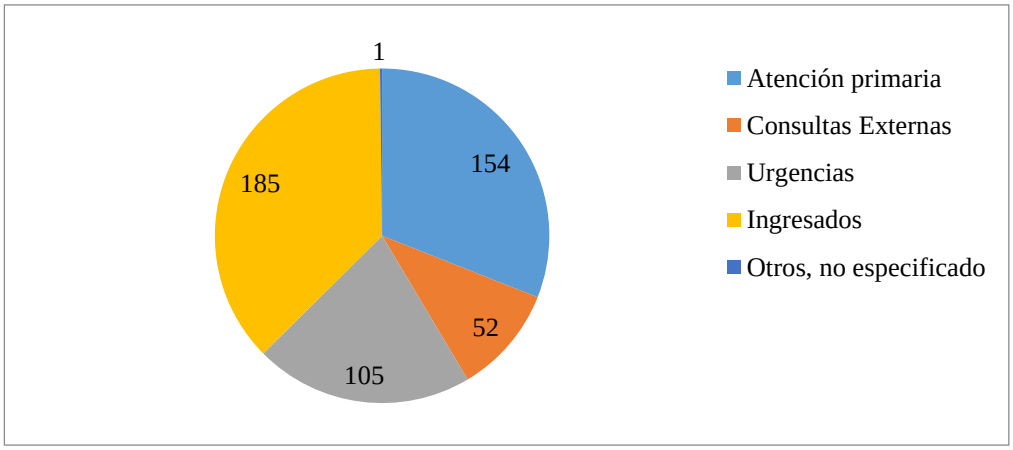

Figura 136: Procedencia de los aislamientos de *H. influenzae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

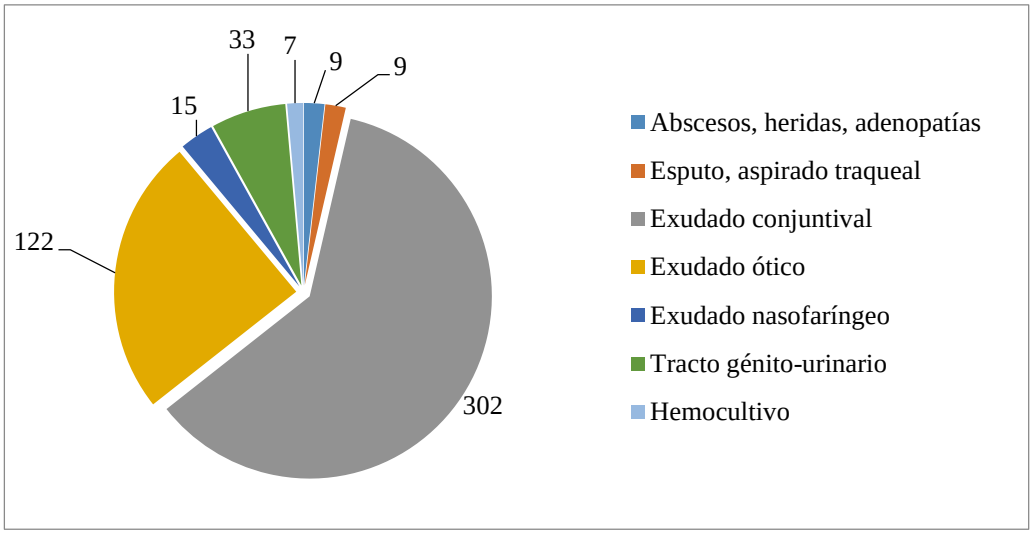

Figura 137: Distribución del tipo de aislamientos de *H. influenzae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

En todas las muestras registradas se estudió la sensibilidad de *H. influenzae* frente a ampicilina (78,7% S), amoxicilina-clavulánico, cefuroxima parenteral (99,2% S para ambos), cefotaxima e imipenem (todos los aislamientos fueron sensibles para los dos antibióticos). Asimismo, también se realizó antibiograma en más del 99% de los aislamientos para trimetoprim-sulfametoxazol (69,6% S), ciprofloxacino (99,8% S), levofloxacino y moxifloxacino (todos sensibles para ambas fluoroquinolonas). Azitromicina se estudió en 437 de las 497 de las muestras (98,6% S). Los valores evolutivos de la sensibilidad a todos los antimicrobianos estudiados se exponen en las tablas 28 y 29.

A lo largo del periodo de estudio, la sensibilidad de *H. influenzae* a ampicilina ha disminuido del 84,9% en 2005 a 73,7% en 2014-2015 (cifra más baja registrada). La sensibilidad a amoxicilina-clavulánico y cefuroxima ha presentado el mismo comportamiento, pasando de 100% entre los años 2005-2011, a 95,2% y 98,2% respectivamente en los dos grupos que corresponden a los últimos cuatro años del estudio. La sensibilidad a azitromicina ha experimentado una evolución similar, con valores del 100% entre 2005-2009, pasando a valores entre 93-98,4% desde entonces. La sensibilidad a trimetoprim-sulfametoxazol ha sido muy oscilante (valor máximo 80,6% en 2007; valor mínimo 58,3% en 2008), pero con tendencia descendente a lo largo del periodo de tiempo estudiado (figura 138). Sólo se registró una cepa resistente a ciprofloxacino, en 2007.

De las siete cepas de *H. influenzae* aisladas en sangre, dos fueros resistentes a ampicilina, una de ellas resistente también a trimetoprim-sulfametoxazol. Fueron sensibles al resto de antimicrobianos.

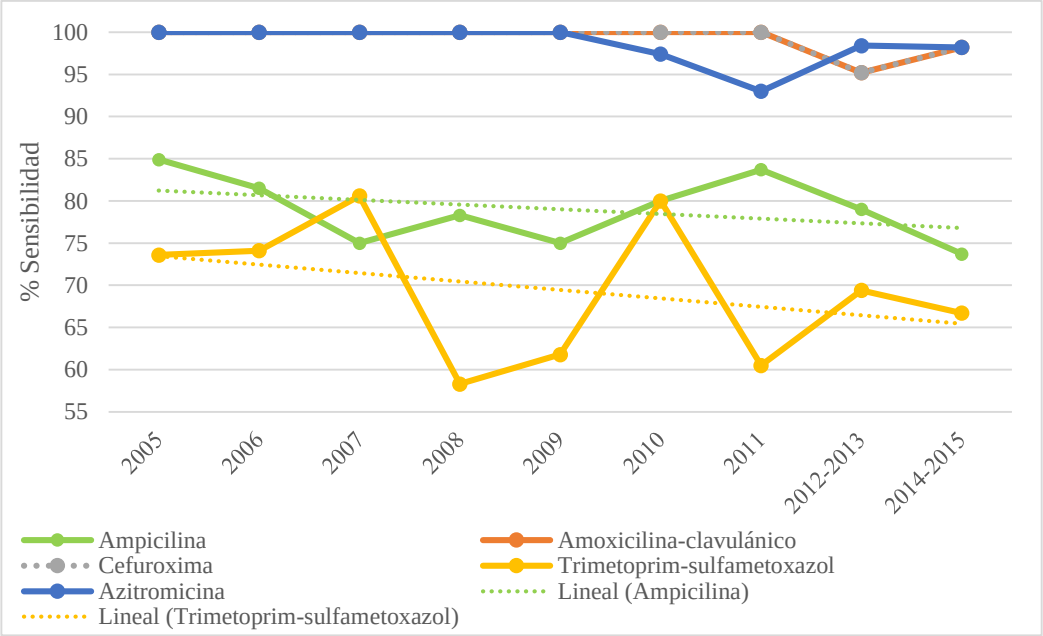

Figura 138: Principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *H. influenzae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Un 20,3% de las cepas aisladas fueron cepas productoras de β-lactamasas; se aisló en el año 2013 una cepa BLPACR (0,2% del total de la muestra). El porcentaje de cepas productoras de β-lactamasas ha oscilado, con una tendencia creciente, pasando del 15,1% en 2005 al 24,6% en los dos últimos años del estudio, como se observa en la tabla 28 (valor mínimo del 14% en 2011; valor máximo del 25% en 2007 y 2009).

Se registraron dos (0,4%) cepas BLNAR, en los años 2012 y 2013 respectivamente.

4.2.5 Enterococcus faecalis

Se registraron 552 aislamientos de *Enterococcus faecalis* en la población pediátrica del Área Sanitaria V, de los cuales 80 (14,49%) asilamientos duplicados fueron eliminados. Se obtuvieron, por tanto, 472 aislamientos válidos, con la distribución anual que se muestra en la figura 139. Los aislamientos del año 2015 se agrupan a los de 2014 para el análisis del antibiograma.

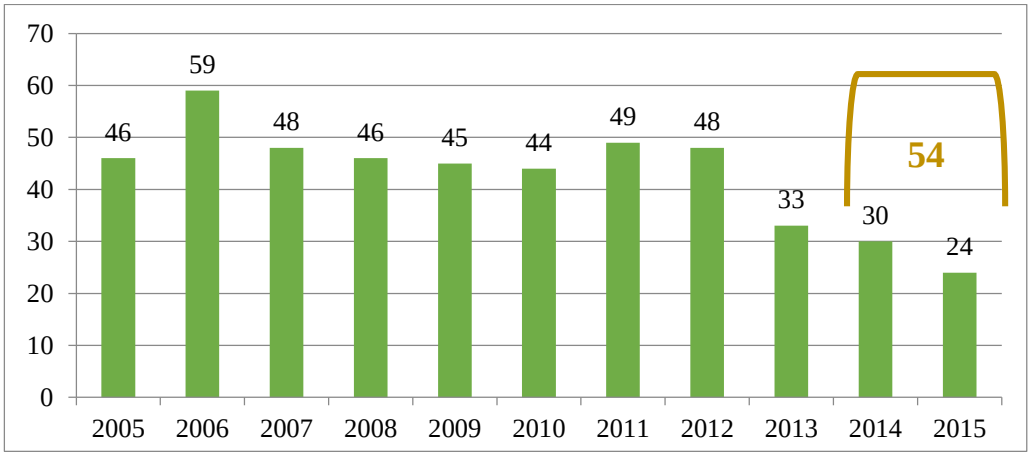

Figura 139: Nº de aislamientos anuales de *E. faecalis* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Enero, marzo, julio y octubre fueron los meses en los que se registraron mayor número de aislamientos (figura 140). La edad media de los pacientes fue de 2,94 años (IC 95% 2,63-3,25) y la mediana se situó en 17 meses. El 44,1% de los aislamientos se recogieron en pacientes menores de un año de edad (figura 141). El 48,9% de los pacientes fueron varones. Más de la mitad de los aislamientos (55,1%) procedieron de atención primaria (figura 142). El 84,3 % de las muestras fueron cultivos de orina. *E. faecalis* se aisló en 13 (2,8%) hemocultivos, en cuatro (0,9%) muestras de líquido cefalorraquídeo y en cinco (1,1%) cultivos de catéteres intravasculares (figura 143).

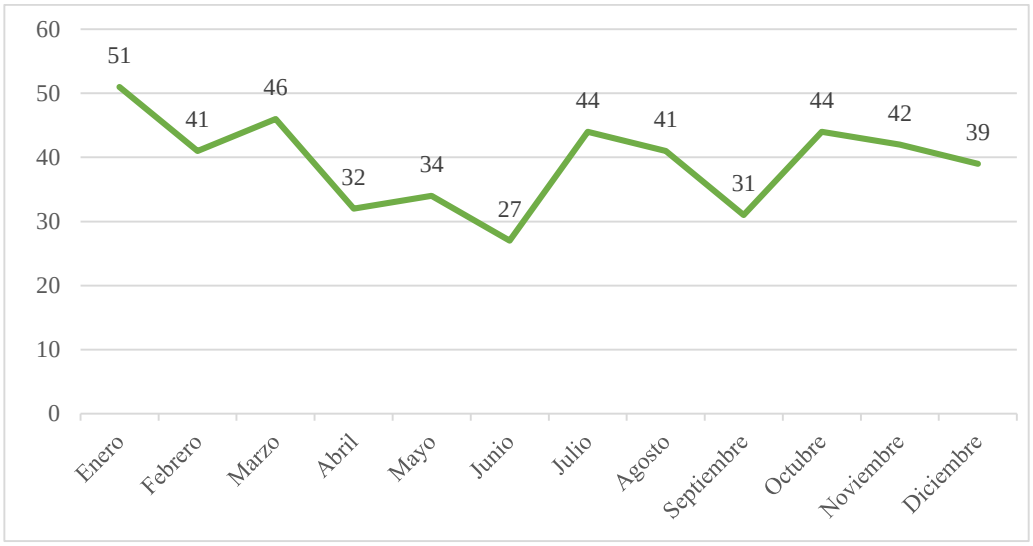

Figura 140: Distribución mensual de los aislamientos de *E, faecalis* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

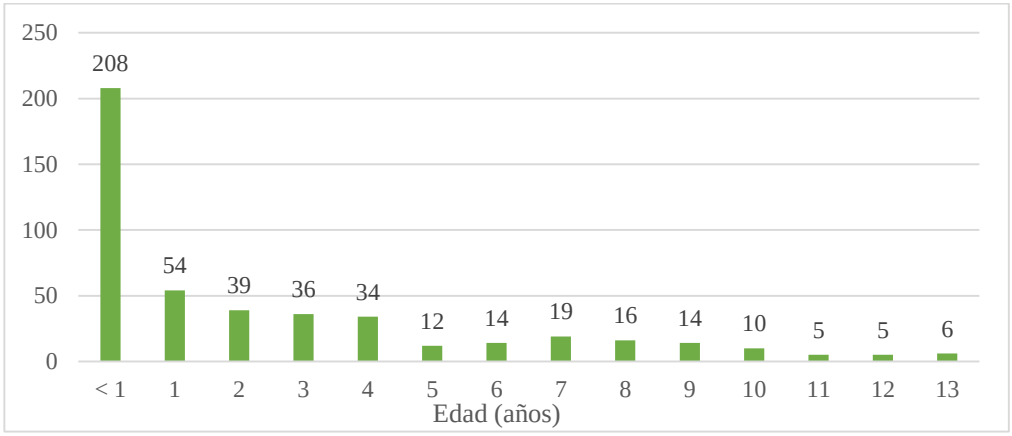

Figura 141: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria V con aislamiento de *E. faecalis*.

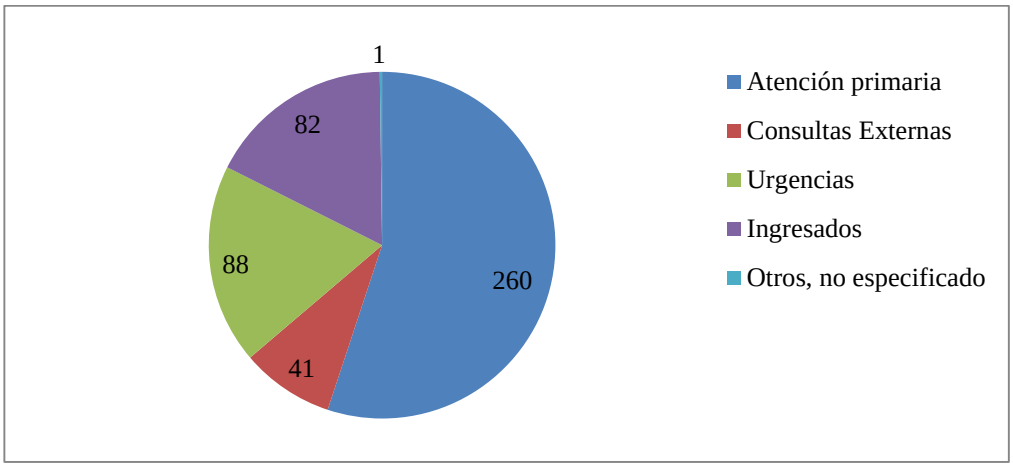

Figura 142: Procedencia de los aislamientos de *E. faecalis* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

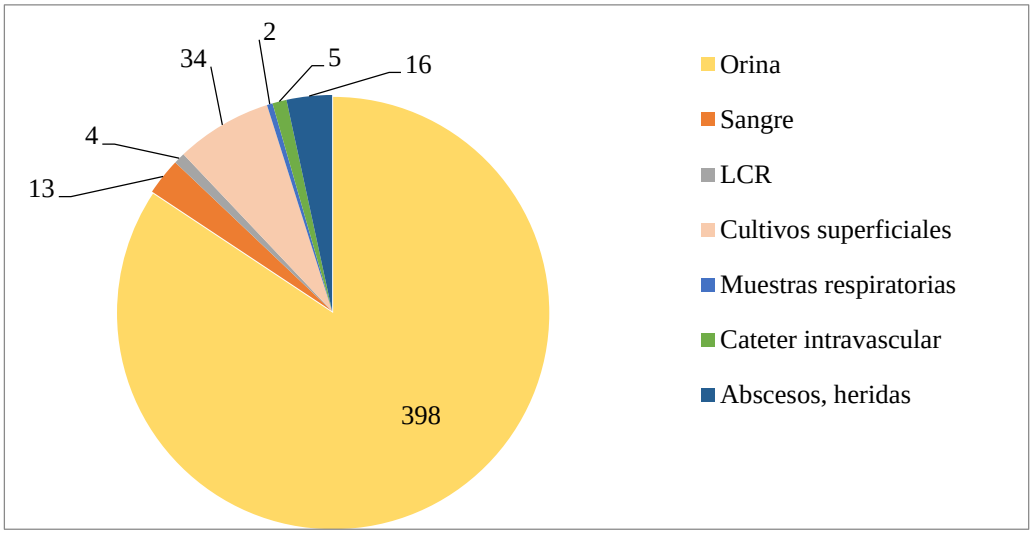

Figura 143: Distribución del tipo de aislamientos de *E. faecalis* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Se estudió la sensibilidad de *E. faecalis* en más del 99% de las muestras registradas a tetraciclina (23,3% S), ampicilina (100% S), penicilina (99,8% S), eritromicina (21,8% S), estreptomicina (28,8% RAN), gentamicina (14,7% RAN), ciprofloxacino (87,6% S), vancomicina (99,8% S), nitrofurantoína (99,4% S) y fosfomicina (98,5% S). Se estudió también la sensibilidad a linezolid a partir del 2006 (98,3% S) y a daptomicina a partir del 2009 (100% S).

En la figura 144 se representan los principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *E. faecalis*. La sensibilidad a tetraciclina ha sido variable (valor más bajo en 2012 de 10,4%; valor más alto en 2008 de 30,4%). El punto de sensibilidad a eritromicina más bajo se sitúa en 2007 (4,2%) con una subida progresiva hasta el 40,9% en 2010 y una caída paulatina hasta 20,8% a final del periodo de estudio. *E. faecalis* ha experimentado un aumento de la sensibilidad a ciprofloxacino (73,3% en 2005; 92,6% en el periodo 2014-2015).

Se detectó una cepa con resistencia de alto nivel (CMI > 16) a vancomicina en 2009. Se registraron a lo largo del periodo de estudio tres cepas resistentes a nitrofurantoína y siete a fosfomicina (seis de ellas en el año 2005). La sensibilidad a linezolid en el año 2006 fue del 90,7%, siendo en el resto de los años superior al 97% (tablas 30 y 31).

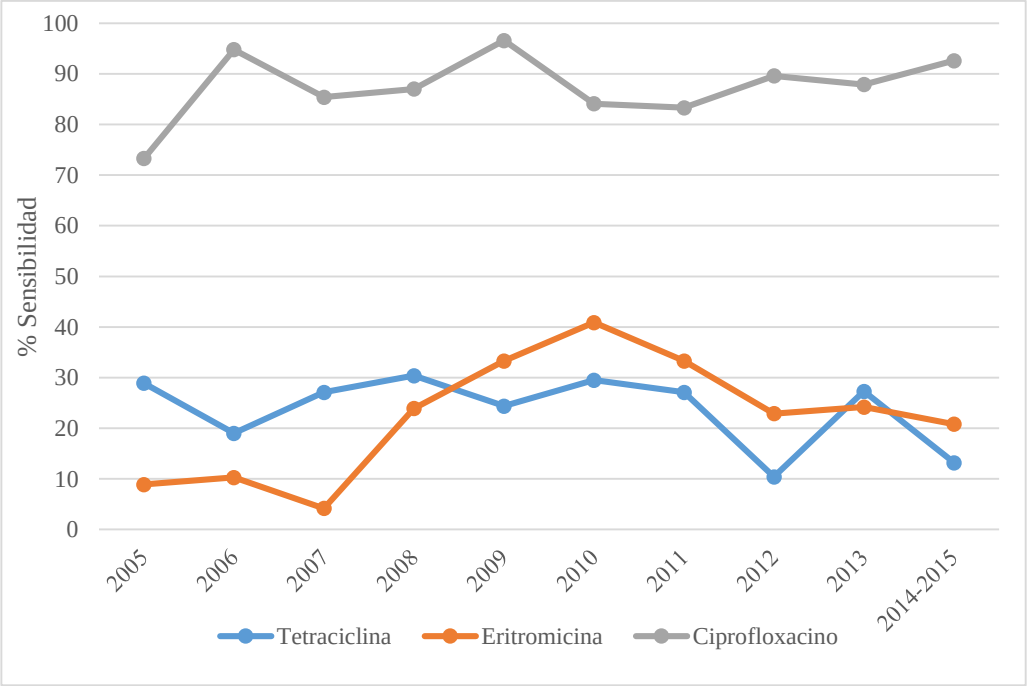

Figura 144: Principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *E. faecalis* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Se estudió el porcentaje de cepas productoras de resistencias a alto nivel (RAN) a estreptomicina (CMI ≥ 1.000 mg/l) y gentamicina (CMI ≥ 500 mg/l), que condicionan la pérdida del efecto sinérgico cuando se utilizan con antimicrobianos activos contra la pared celular bacteriana. Ha habido una disminución del porcentaje de cepas RAN a estreptomicina pasando de 35,6% en 2005 a 13,2% en 2014-2015. Por el contrario, las RAN a gentamicina han aumentado, de manera llamativa en los dos últimos años (33,3% en 2014 y 47,8 en 2015). En el periodo 2014-2015 se observa por primera vez que el porcentaje de cepas RAN a gentamicina superan a las productoras de RAN a estreptomicina, siendo tres veces superior (figura 145).

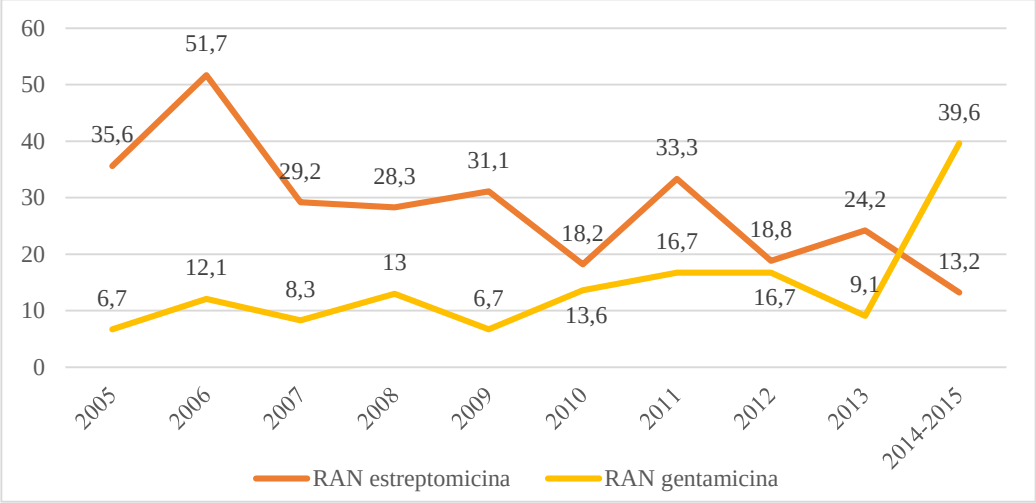

Figura 145: % de cepas de *E. faecalis* RAN a estreptomicina y gentamicina en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Asimismo, se llevó a cabo un análisis de las cepas aisladas en sitios estériles (hemocultivos, muestras de líquido cefalorraquídeo y de punta de catéter vascular). Más del 75% de los pacientes eran neonatos (figura 146). No se aislaron cepas en sitios estériles resistentes a ampicilina, penicilina, vancomicina o daptomicina; una cepa fue resistente a linezolid (tabla 32).

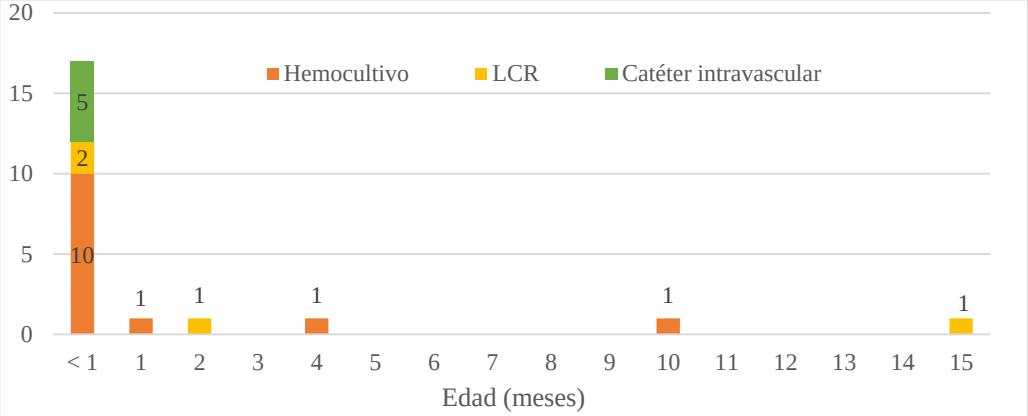

Figura 146: Distribución de la edad (meses) de los pacientes con aislamiento de *E. faecalis* en muestras de sitios estériles.

	Número de cepas estudiadas	% sensibilidad
Tetraciclina	22	9,1%
Ampicilina	22	100%
Penicilina	22	100%
Eritromicina	22	18,2%
Ciprofloxacino	22	90,9%
Vancomicina	22	100%
Nitrofurantoína	22	100%
Fosfomicina	22	100%
Linezolid	20	95%
Daptomicina	8	100%
		% RAN
Estreptomicina	22	27,3%
Gentamicina	22	13,6%

Tabla 32: sensibilidad de las cepas de *E. faecalis* aisladas en muestras de sitios estériles y % de cepas productoras de RAN a aminoglucósidos.

4.2.6 Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus se aisló en 488 muestras recogidas en la población pediátrica del Área Sanitaria V entre los años 2005-2015. De ellas, 60 (12,3%) fueron eliminadas por tratarse de aislamientos duplicados en el mismo paciente y año, restando finalmente 428 aislamientos válidos. En el año 2012, *S. aureus* se aisló en 28 muestras (figura 147), por lo que el análisis de sensibilidad se ha realizado agrupándolo con el año adyacente con el menor número de aislamientos (2011; 33 muestras anuales).

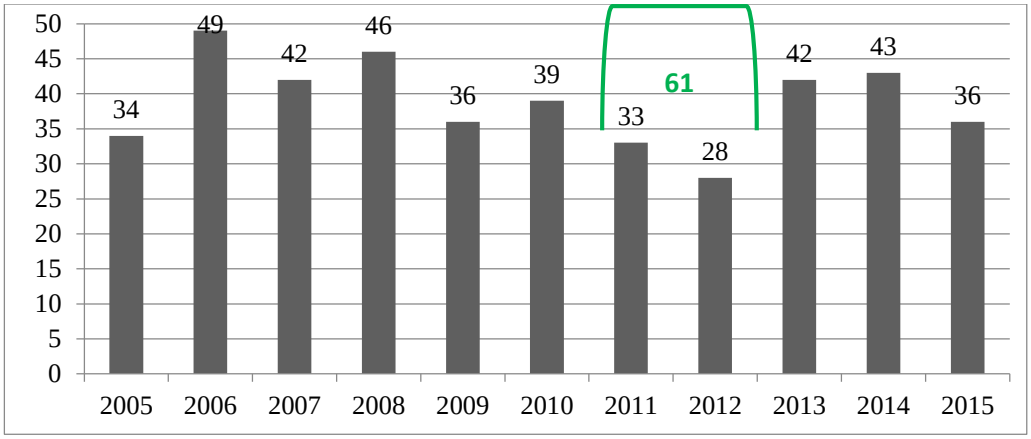

Figura 147: Nº aislamientos anuales de *S. aureus* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Se registró un mayor número de aislamientos entre los meses de julio y septiembre (figura 148). La edad media de los pacientes fue de 4,53 años (IC 95% 4,14-4,93) y la mediana se situó en 43 meses. La distribución de aislamientos por edad se puede ver en la figura 149. El 54,9% de los pacientes fueron varones. El 35,5% de los aislamientos procedieron de atención primaria y el 30,6% de pacientes ingresados (figura 150). *S. aureus* se aisló mayoritariamente en heridas y abscesos (26,1%), en exudados del área otorrinolaringológica (23,1%; incluye exudados óticos, nasales y faríngeos) y en exudados cutáneos (20,6%; incluye exudados de epidermis, rectales y umbilicales), como se observa en la figura 151. *S. aureus* se aisló en 36 hemocultivos (8,4% del total de las muestras; de ellos, 20 fueron en pacientes menores de un año y 10 en neonatos), en una muestra de líquido sinovial (0,2%) en un paciente de cuatro años y en una muestra de catéter vascular (0,2%) en un neonato.

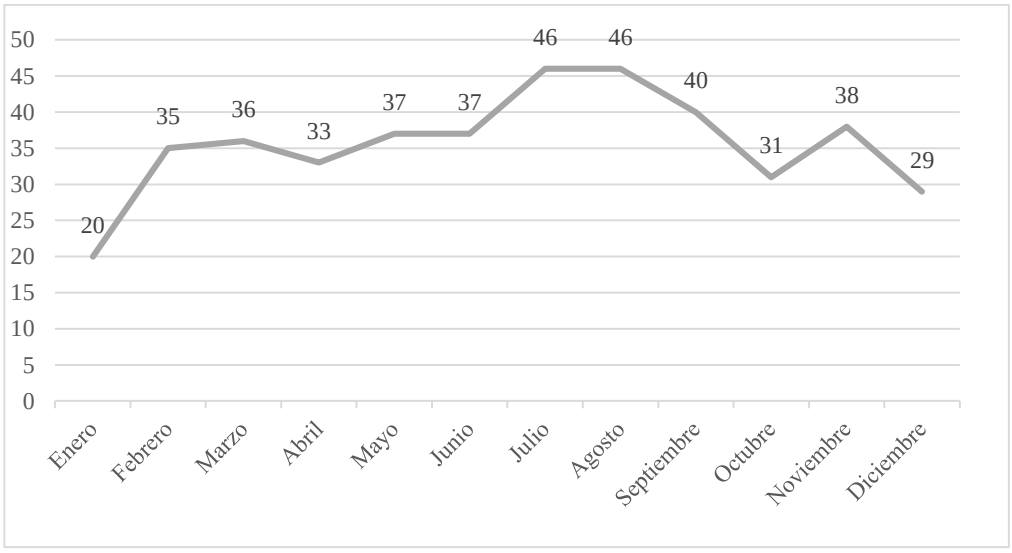

Figura 148: Distribución mensual de los aislamientos de *S. aureus* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

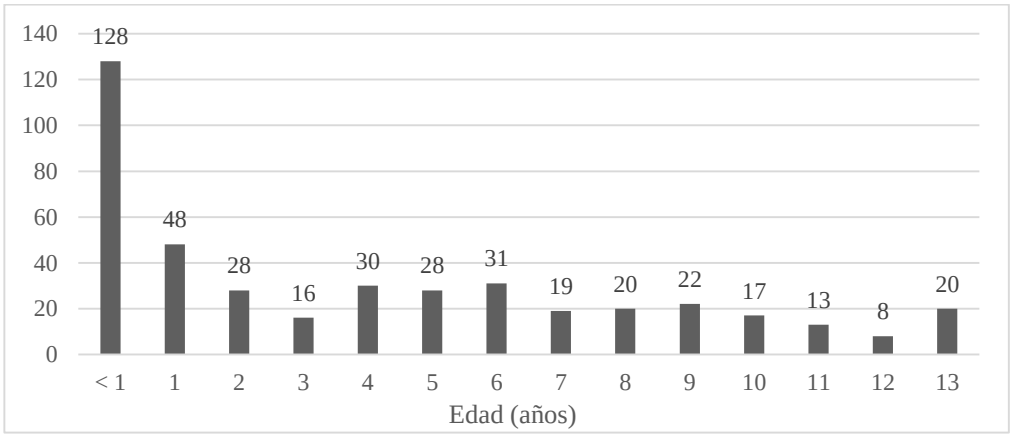

Figura 149: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria V con aislamiento de *S. aureus*.

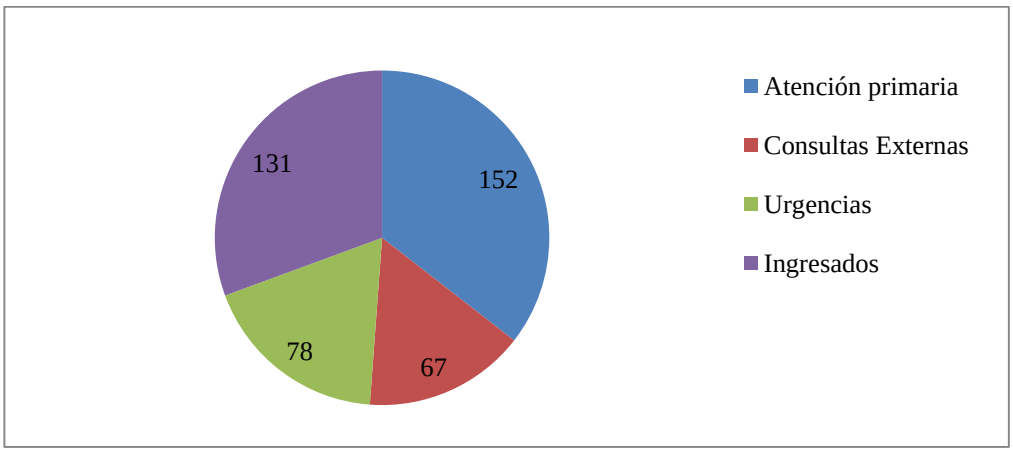

Figura 150: Procedencia de los aislamientos de *S. aureus* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

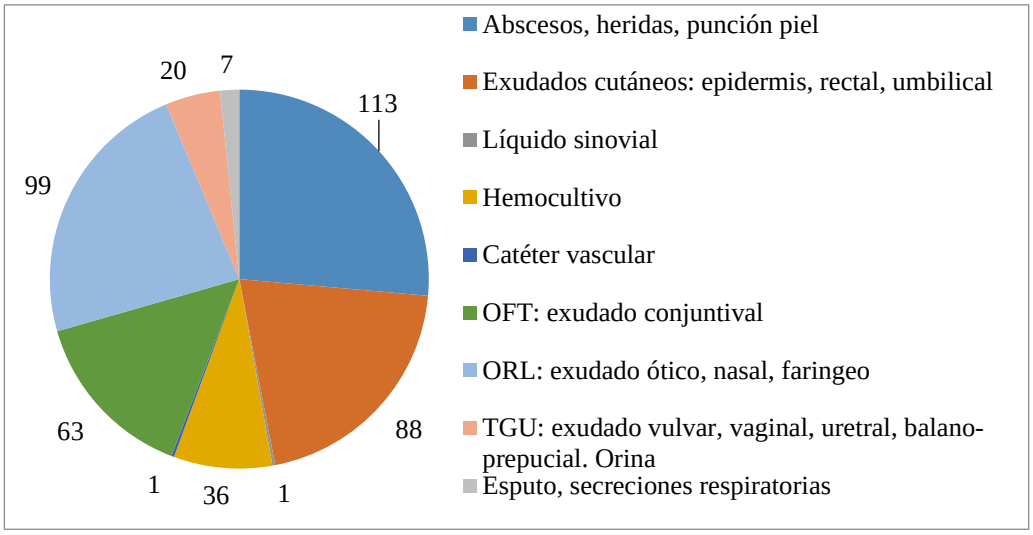

Figura 151: Distribución del tipo de aislamientos de *S. aureus* en la población pediátrica del Área Sanitaria V. OFT: área oftalmológica; ORL: área otorrinolaringológica; TGU: tracto génito-urinario.

Se estudió la sensibilidad de *S. aureus* en más del 98,5% de las muestras a tetraciclina (92,2% S), ampicilina, penicilina (8,5% S a ambos antimicrobianos), oxacilina, cefazolina (91,8% S a ambos), trimetoprim-sulfametoxazol (99,8% S), eritromicina (84,3% S), clindamicina (97,4% S), gentamicina (96,2% S), ciprofloxacino (94,6% S) y vancomicina (98,8% S). Asimismo, se estudió la sensibilidad a linezolid en 392 muestras, hallando un 99% de sensibilidad a dicho antimicrobiano.

Los porcentajes de sensibilidad de *S. aureus* a cada antimicrobiano se exponen en las tablas 33 y 34, y en la figura 152 se representan los cambios más llamativos. La sensibilidad a tetraciclina ha aumentado, desde 88,2% en 2005 al 100% en 2015, pasando por un nadir del 77,8% en 2009. La sensibilidad a oxacilina y a cefazolina ha disminuido sensiblemente desde el 97,1% al principio del estudio hasta 94,4% en 2015, con tres caídas (76,1% en 2008, 87,2% en 2010 y 86% en 2014). La sensibilidad a macrólidos, representado por la eritromicina, ha oscilado entre cifras máximas del 89,7% en 2010 y mínimas del 81,6% en 2006 y 81,4% en 2014. Desde el año 2011, la sensibilidad de *S. aureus* a clindamicina ha disminuido a niveles por debajo del 90%. La sensibilidad a ciprofloxacino ha caído unos siete puntos a lo largo del periodo del estudio (97,1% en 2005, 98% en 2006; 90,7% en 2014, 91,4% en 2015). La sensibilidad a aminoglucósidos, representado por gentamicina, se ha mantenido por encima del 95%, excepto en el año 2008 (89,1%). Se registraron cuatro cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina (en 2006, 2007 y dos cepas en 2013) y una con resistencia de alto nivel en 2008.

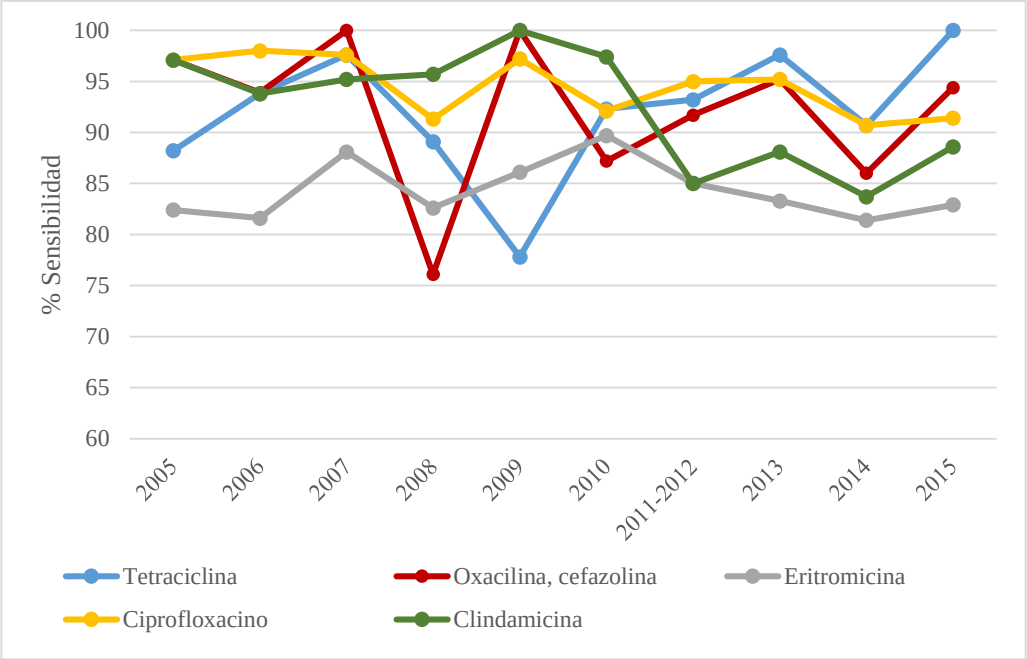

Figura 152: Principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *S. aureus* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Se analizó el fenotipo de los 67 aislamientos de *S. aureus* resistentes a eritromicina (tabla 35). La distribución fue: 35 (52,2%) con fenotipo M, ocho (11,9%) con fenotipo c-MLS_B, 23 (34,3%) con fenotipo i-MLS_B; en una cepa no se estudió la resistencia a clindamicina. Hasta el año 2010, hubo un predominio del fenotipo M, y a partir de entonces, el i-MLSB ha sido el fenotipo mayoritario (figura 153).

Año	Nº cepas	Cepas resistentes a eritromicina		Fenotipos de cepas resistentes a eritromicina					
				Fenotipo M		c- MLSB		i- MLSB	
		Nº	Tasa	Nº	%	Nº	%	Nº	%
2005	34	6	17,6%	5	83,3%	1	16,7%	0	0%
2006	49	9	18,4%	5	55,5%	3	33,3%	0	0%
2007	42	5	11,9%	4	80%	1	20%	0	0%
2008	46	8	17,4%	6	75%	2	25%	0	0%
2009	36	5	13,9%	5	100%	0	0%	0	0%
2010	39	4	10,3%	3	75%	0	0%	1	25%
2011	32	8	25%	1	12,5%	1	12,5%	6	75%
2012	28	1	3,6%	0	0%	0	0%	1	100%
2013	42	7	16,7%	2	28,6%	0	0%	5	71,4%
2014	43	8	18,6%	2	25%	0	0%	6	75%
2015	35	6	17,2%	2	33,3%	0	0%	4	66,7%

Tabla 35: Aislamientos anuales de *S. aureus* en la población pediátrica del Área Sanitaria V, resistencia a eritromicina y distribución de los fenotipos.

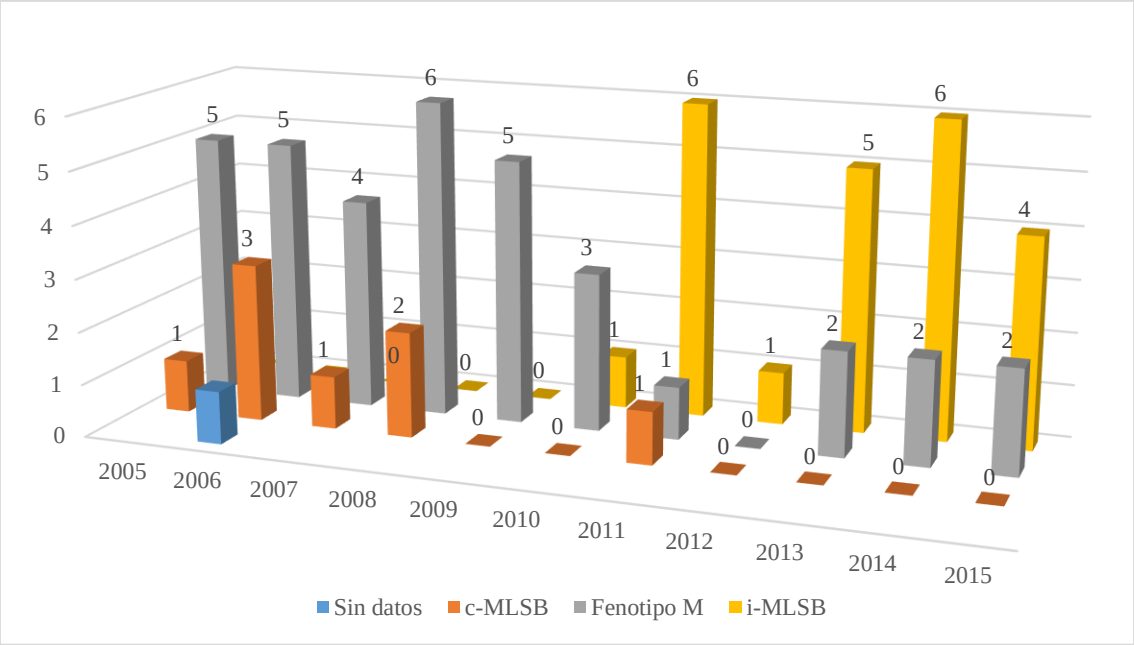

Figura 153: Distribución de los fenotipos de *S. aureus* resistentes a eritromicina en la población pediátrica del Área Sanitaria.

A lo largo del periodo de estudio ha habido un total de 35 (8,2%) cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). La detección de estas cepas fue variable; la tasa más alta se registró en el 2008 (23,9%) (tabla 36). La edad media de los pacientes fue de 4,16 años (IC 95% 2,85-5,47) y la mediana de 37 meses. El 40% de los aislamientos procedieron de atención primaria; seis muestras provenían de urgencias y otras tantas de pacientes ingresados. SARM se aisló mayoritariamente en exudados del área otorrinolaringológica (25,7%), en heridas y abscesos (20%) y en exudados cutáneos (17,1%). Cuatro cepas (11,4%) fueron aisladas en hemocultivos, todas ellas en pacientes ingresados entre 1-47 días de vida. La sensibilidad de las cepas SARM a los antimicrobianos no β-lactámicos fue inferior a la presentada en el análisis global de *S. aureus* (tabla 37). Se registraron 13 cepas SARM resistentes a macrólidos: seis (46,2%) con fenotipo M, cuatro (30,8%) con fenotipo c-MLS_B y tres (23,1%) con fenotipo i-MLS_B.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	total
Nº cepas	34	49	41	46	36	39	32	28	42	43	36	426
Nº SARM	1	3	0	11	0	5	3	2	2	6	2	35
% SARM	2,9%	6,1%	0%	23,9 %	0%	12,8 %	9,4%	7,1%	4,8%	14%	5,6%	8,2%

Tabla 36: Número y porcentaje de cepas SARM en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

	Nº de cepas estudiadas	% sensibilidad
Tetraciclina	35	77,1%
Ampicilina	35	0%
Penicilina	35	0%
Oxacilina	35	0%
Cefazolina	35	0%
Trimetoprim-sulfametoxazol	35	97,1%
Eritromicina	35	62,9%
Clindamicina	35	80%
Gentamicina	35	88,6%
Ciprofloxacino	35	54,9%
Vancomicina	35	97,1%
Linezolid	33	97%

Tabla 37: Sensibilidad de las cepas de *S. aureus* SARM.

Asimismo, se llevó a cabo un análisis de las cepas de *S. aureus* en aislamientos invasivos (hemocultivos, muestras de líquido sinovial y de punta de catéter vascular). La edad media de los pacientes fue de 3,64 años (IC 95% 2,06-5,21) y la mediana de 9 meses. El 55,3% de los pacientes fue menor de un año. En la tabla 38 se representa la sensibilidad de *S. aureus* en estos aislamientos. Hubo cuatro (10,8%) cepas SARM. De las seis cepas resistentes a eritromicina, la mitad presentó un fenotipo M; dos, fenotipos c-MLS_B; y una, fenotipo i-MLS_B. Hubo dos cepas no sensibles a vancomicina (una resistente, la otra con sensibilidad intermedia) y una resistente a linezolid.

	Nº de cepas estudiadas	% sensibilidad
Tetraciclina	37	78,4%
Ampicilina	37	5,4%
Penicilina	37	5,4%
Oxacilina	37	89,2%
Cefazolina	37	89,2%
Trimetoprim-sulfametoxazol	37	100%
Eritromicina	37	83,8%
Clindamicina	37	91,9%
Gentamicina	37	89,2%
Ciprofloxacino	37	97,3%
Vancomicina	37	94,6%
Linezolid	34	97,6%

Tabla 38: sensibilidad de las cepas de *S. aureus* en aislamientos invasivos.

4.2.7 Streptococcus pneumoniae

Durante el periodo de estudio, se registraron 240 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V, de los cuales 16 (6,67%) fueron eliminados por tratarse de aislamientos duplicados en el mismo paciente y año. Se obtuvieron 224 aislamientos válidos. La distribución anual de los aislamientos y los grupos realizados para el análisis de sensibilidad se muestran en la figura 154.

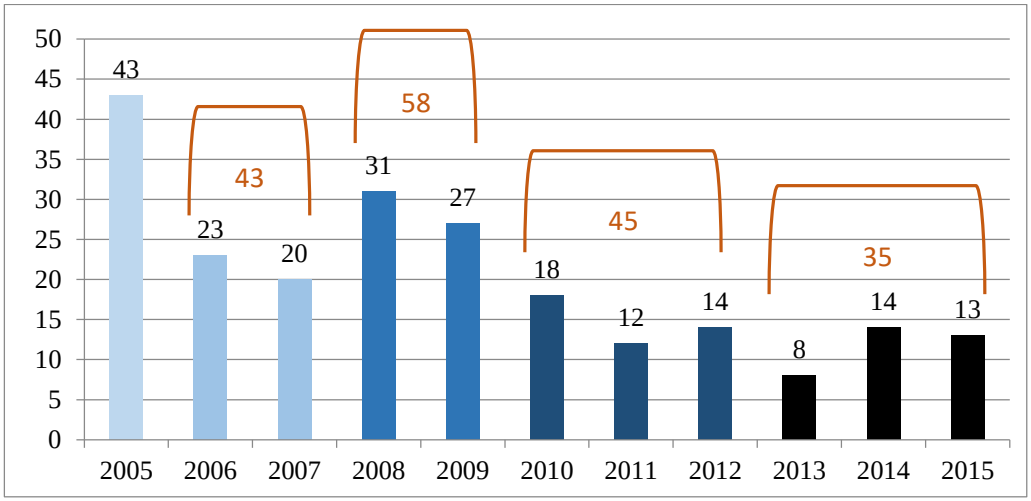

Figura 154: Nº aislamientos anuales de *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Se registró un mayor número de aislamientos entre los meses de diciembre y marzo; marzo fue el mes con mayor número de aislamientos de *S. pneumoniae* (13,4%), como se observa en la figura 155. La edad media de los pacientes fue de 2,04 años (IC 95% 1,74-2,34) y la mediana se situó en 15 meses. El 77,2% de los pacientes tenían menos de 3 años (figura 156). El 42,4% de los pacientes fueron varones. La mayor parte de los aislamientos procedieron de atención primaria (32,1%); el 26,8% procedieron de pacientes ingresados y el 26,3% de urgencias (figura 157). La mayoría (78,6%) de las muestras eran cultivos de exudados superficiales (conjuntivales y óticos). *S. pneumoniae* se aisló en 38 (17%) hemocultivos, en una (0,4%) muestra de líquido cefalorraquídeo y en una (0,4%) muestra de líquido pleural (figura 158).

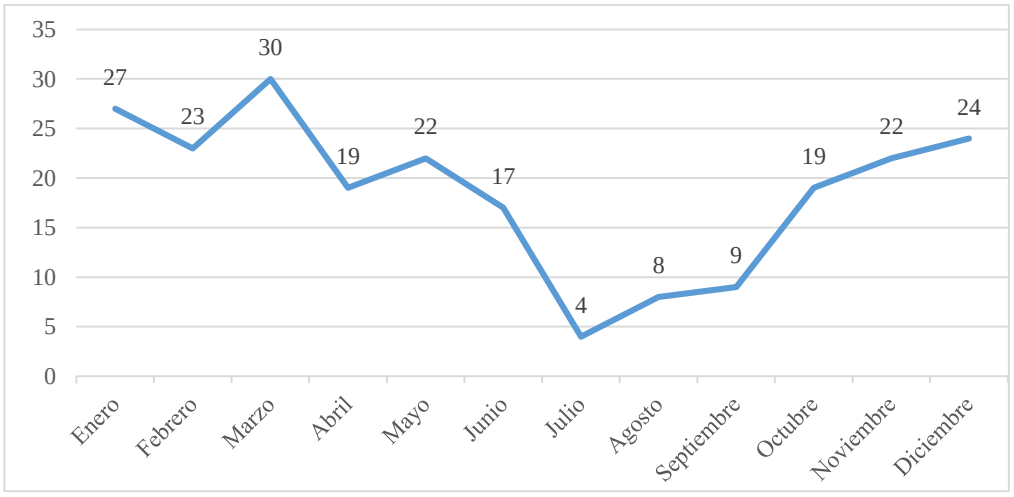

Figura 155: Distribución mensual de los aislamientos de *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

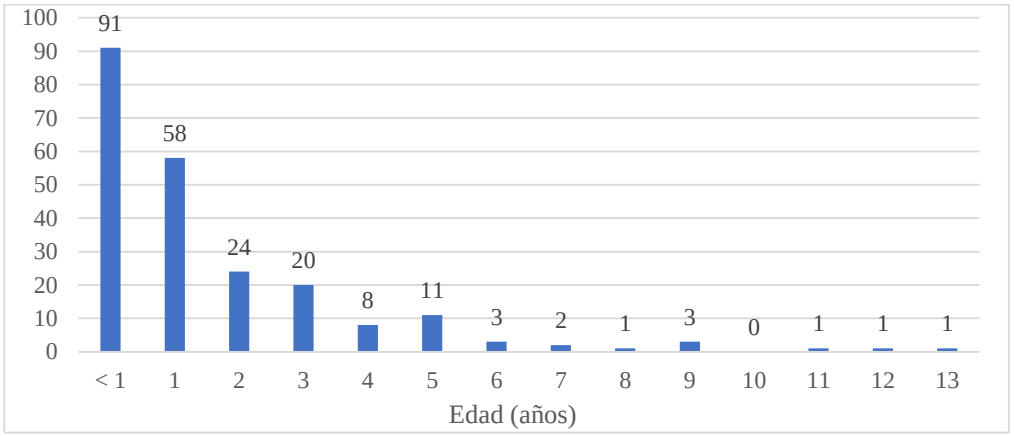

Figura 156: Edad de los pacientes de la población pediátrica del Área Sanitaria V (2005-2015) con aislamiento de *S. pneumoniae*.

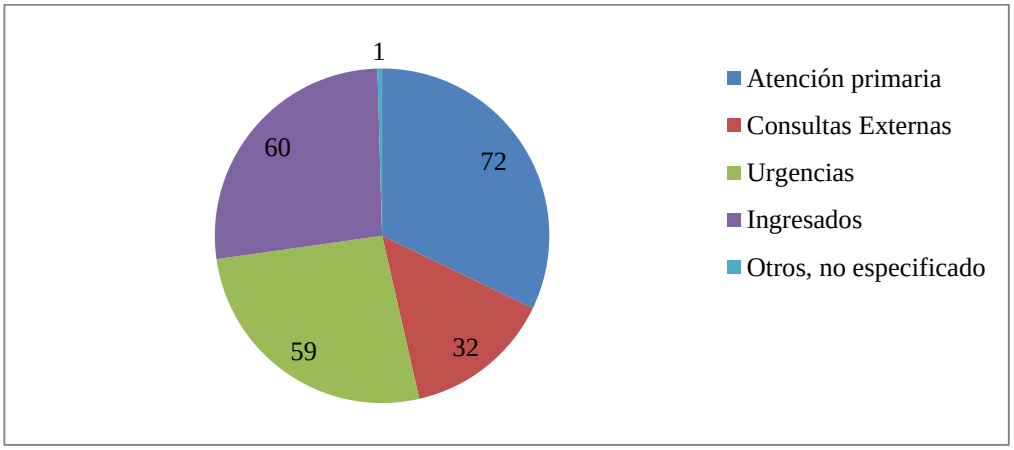

Figura 157: Procedencia de los aislamientos de *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

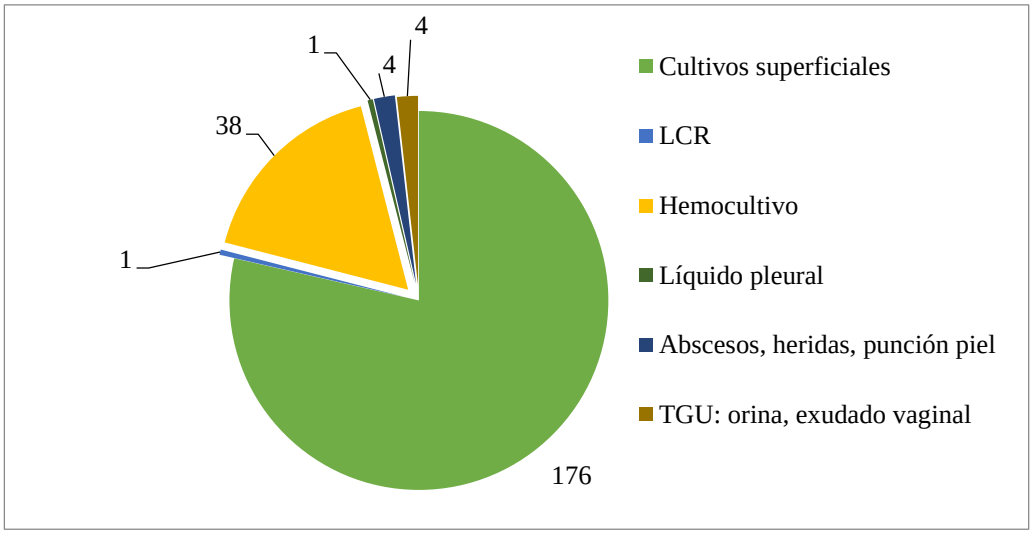

Figura 158: Distribución del tipo de aislamientos de *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V. TGU: tracto génito-urinario.

Se estudió la sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina en todas las muestras; de manera global hasta el año 2007 (53,5% S), y a partir de entonces de manera separada a penicilina oral (52,9% S) y a penicilina parenteral (94,9% S; 3,6% I; 1,5% R). Asimismo, se analizó la sensibilidad de este germen en más del 90% de las muestras a amoxicilina-clavulánico (93% S), cefuroxima (68,6% S), cefotaxima (97,9% S; 0,9% I; 1,2% R), imipenem (86,8% S, 9,9% I; 3,3% R), trimetoprim-sulfametoxazol (66,8% S), macrólidos (eritromicina y azitromicina, 61,2% S), clindamicina (67,4% S), levofloxacino, moxifloxacino y vancomicina (100% S para estos tres últimos antimicrobianos).

Los cambios más importantes en el análisis de los antibiogramas de *S. pneumoniae* se exponen en la figura 159. La sensibilidad a la penicilina G ha disminuido más de un 15%, pasando del 100% en el periodo 2008-2009 al 82,9% en 2013-2015; en el periodo final del estudio se detectó 11,4% I y 5,7% R, siendo en 2014 la primera vez que se detecta resistencia con CMI ≥ 8). La sensibilidad a amoxicilina-clavulánico ha pasado del 97,6% al 79,4% al final del estudio. La sensibilidad a cefotaxima también ha disminuido desde el 95,3% en 2005 (ese año todas las cepas no sensibles presentaron CMI = 2) hasta el 91,4% en el periodo 2013-2015 (todas las cepas no sensibles presentaron CMI ≥ 4). La sensibilidad a imipenem ha sido oscilante, pero en la última fase del estudio, ha sufrido un descenso hasta el 76,5%. La sensibilidad a clindamicina en los periodos centrales del estudio descendió por debajo del 60%.

La sensibilidad a cefuroxima, trimetoprim-sulfametoxazol y macrólidos ha sido oscilante a lo largo del estudio, sin una tendencia definida. Los valores se representan en las tablas 39 y 40. No ha habido cepas resistentes a fluoroquinolonas ni a vancomicina.

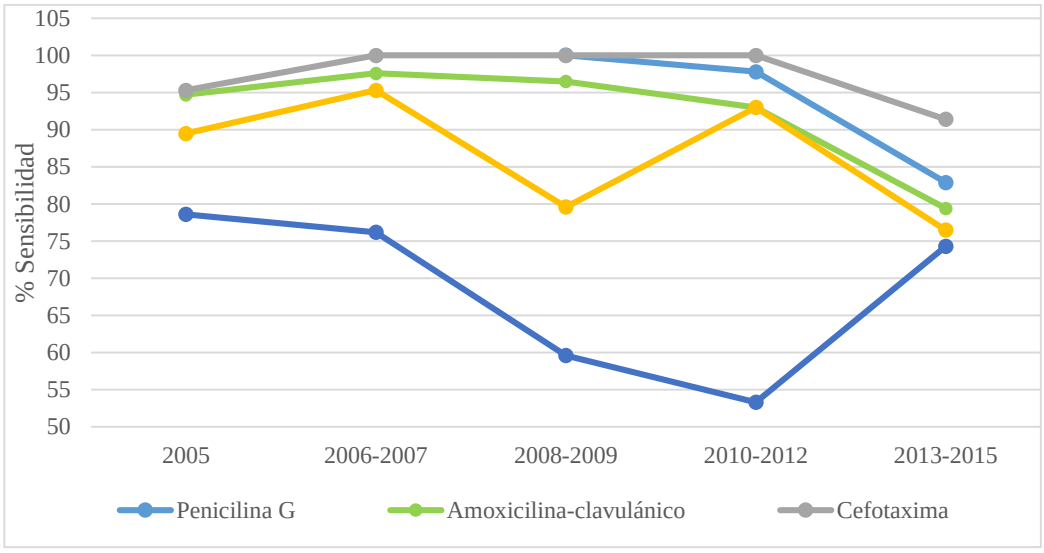

Figura 159: Principales cambios evolutivos de la sensibilidad de *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Se analizó el fenotipo de los 87 aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a eritromicina (tabla 41, figura 160). La distribución fue: 16 (18,4%) con fenotipo M, 70 (80,5%) con fenotipo MLS_B (56 c-MLS_B, cinco con fenotipo i-MLS_B; en nueve se desconoce el patrón de inducción); en una cepa no se testó la sensibilidad a clindamicina. El fenotipo c-MLS_B fue el predominante todos los años, salvo en 2007, 2011 y 2015.

Año	Nº cepas	Cepas no sensibles a eritromicina		Fenotipos de cepas resistentes a eritromicina					
				Fenotipo M		c- MLSB		i- MLSB	
		Nº	Tasa	Nº	%	Nº	%	Nº	%
2005	43	15	34,9%	5	33,3%	9	60%	0	0%
2006	23	9	39,1%	0	0%	8	88,9%	1	11,1%
2007	20	4	20%	3	75%	1	25%	0	0%
2008	31	13	41,9%	2	15,4%	7	53,8%	1	7,7%
2009	27	12	44,4%	1	8,3%	9	74%	0	0%
2010	18	7	38,9%	0	0%	6	85,7%	0	0%
2011	13	9	69,2%	2	22,%	2	22,2%	3	33,3%
2012	14	7	50%	0	0%	7	100%	0	0%
2013	8	4	50%	1	25%	3	75%	0	0%
2014	14	5	35,7%	2	40%	2	40%	0	0%
2015	13	2	15,4%	2	100%	0	0%	0	0%

Tabla 41: Aislamientos anuales de *S. pneumoniae* en la población pediátrica del Área Sanitaria V, resistencia a eritromicina y distribución de los fenotipos.

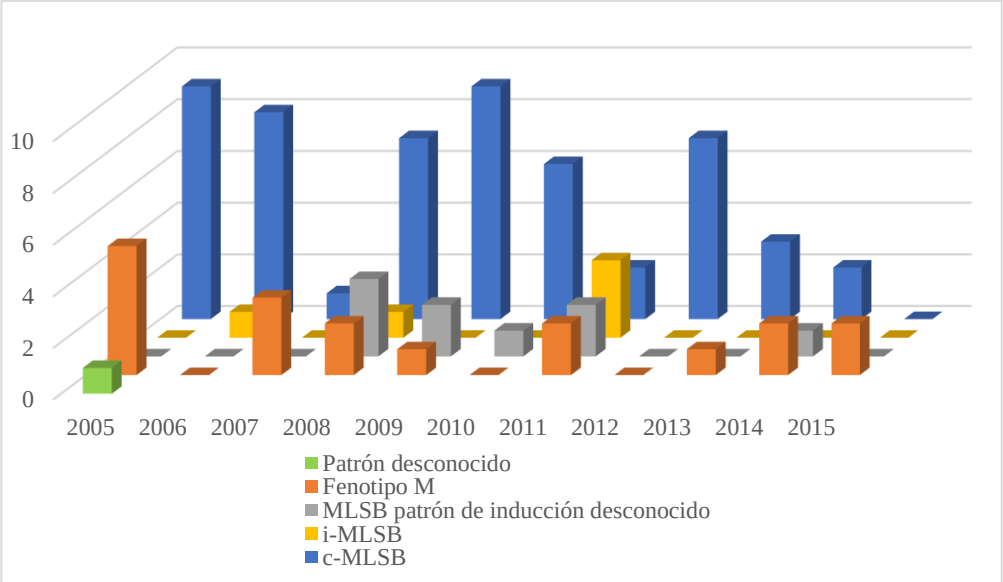

Figura 160: Distribución de los fenotipos de *S. pneumoniae* resistentes a eritromicina en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

S. pneumoniae se aisló en una muestra de líquido cefalorraquídeo en un paciente de 12 años, en una muestra de líquido pleural en un niño de 5 años y en 38 hemocultivos, el 65,8% en el grupo de edad 0-2 años. El 40% de los aislamientos invasivos procedían de pacientes ingresados. La sensibilidad de estas muestras se representa en la tabla 42. El germen aislado en LCR fue sensible a todos los antimicrobianos, considerando los puntos de corte determinados por el CLSI para infecciones meníngeas. Igualmente, el aislamiento en líquido pleural se mostró sensible a todos los antimicrobianos estudiados. Todas las muestras fueron sensibles a penicilina G. Hubo un aislamiento no sensible (I) a cefotaxima. De los 13 aislamientos resistentes a macrólidos, dos fueron del fenotipo M y 10 del fenotipo $MLS_{B.}$

	Nº de cepas estudiadas	% sensibilidad
Penicilina	19	36,8%
Penicilina V	21	66,7%
Penicilina G	21	100%
Amoxicilina-clavulánico	40	95%
Cefuroxima	40	67,5%
Cefotaxima	40	97,5%
Imipenem	40	90%
Trimetoprim-sulfametoxazol	40	67,5%
Eritromicina	40	67,5%
Azitromicina	40	67,5%
Clindamicina	39	74,4%
Levofloxacino	40	100%
Moxifloxacino	40	100%
Vancomicina	40	100%

Tabla 42: Sensibilidad de las cepas de *S. pneumoniae* en aislamientos invasivos.

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Aislamientos (n)	258	247	209	247	249	272	219	221	202	197	185	2506
Ampicilina (n)	258	247	209	247	249	272	219	221	202	197	185	2506
% Sensibilidad	39,5%	45,3%	35,9%	44,1%	41%	42,3%	45,7%	41,6%	41,1%	38,6%	40%	**41,5%**
Amoxicilina-clavulánico (n)	258	247	209	247	249	272	219	221	202	197	185	2506
% Sensibilidad	91,5%	95,1%	91,4%	92,3%	92%	88,6%	86,3%	87,8%	85,6%	87,3%	85,9%	**89,7%**
Cefalotina (n)	4	2	4	5	4	139	219	221	202	197	185	1182
% Sensibilidad	25%	0%	0%	0%	0%	48,9%	48,9%	41,2%	37,1%	43,7%	43,2%	**43%**
Cefazolina (n)	258	244	209	246	249	272	219	221	202	197	185	2502
% Sensibilidad	79,8%	83,6%	84,2%	83,3%	85,9%	85,7%	87,2%	87,8%	88,1%	89,3%	84,9%	**85,3%**
Cefuroxima parenteral (n)	243	236	190	233	238	258	205	216	194	187	178	2378
% Sensibilidad	96,7%	98,3%	96,3%	97%	97,5%	95,7%	96,1%	97,7%	96,4%	96,8%	96,6%	**96,8%**
Cefotaxima (n)	258	244	209	247	249	272	219	221	202	197	185	2503
% Sensibilidad	98,8%	98,8%	98,1%	97,2%	97,6%	96,3%	97,7%	97,7%	97,5%	97%	98,9%	**97,8%**
Ceftazidima (n)	258	244	209	247	249	272	219	221	202	197	185	2503
% Sensibilidad	98,4%	98,8%	98,1%	97,6%	97,2%	97,1%	97,7%	97,7%	98%	97%	98,9%	**97,8%**
Cefixima (n)	243	236	190	233	238	244	195	209	186	176	170	2320
% Sensibilidad	97,5%	99,2%	96,8%	97%	97,1%	95,5%	96,9%	97,6%	97,3%	96%	98,2%	**97,2%**
Cefepime (n)	258	244	209	247	249	272	219	221	202	197	185	2503
% Sensibilidad	98,8%	99,2%	98,1%	97,2%	98,8%	97,1%	97,7%	98,6%	98%	95,9%	97,8%	**98%**
Aztreonam (n)	258	244	209	247	249	146	19	8	12	16	20	1428
% Sensibilidad	98,4%	98,8%	98,1%	97,2%	97,2%	93,8%	73,7%	50%	66,7%	62,5%	90%	**96,1%**
Imipenem (n)	258	244	209	247	249	272	219	221	202	197	185	2503
% Sensibilidad	100%	99,6%	100%	100%	100%	100%	99,5%	100%	100%	99,5%	100%	**99,9%**

TMP-SMX (n)	258	247	209	247	249	272	219	221	202	197	185	2506
% Sensibilidad	83,7%	83,4%	70,8%	78,1%	77,9%	82,7%	82,2%	83,7%	79,7%	76,1%	75,1%	**79,7%**
Tobramicina (n)	258	244	209	247	249	272	219	221	202	197	185	2503
% Sensibilidad	96,5%	98,8%	94,3%	97,2%	94,4%	96,3%	95%	96,8%	91,6%	90,9%	94,1%	**95,2%**
Gentamicina (n)	258	244	209	247	249	272	219	221	202	197	185	2503
% Sensibilidad	96,9%	98,8%	94,3%	97,6%	94,4%	97,1%	95%	96,8%	91,6%	89,8%	94,1%	**95,3%**
Amikacina (n)	258	244	208	247	249	143	17	6	8	12	21	1413
% Sensibilidad	99,6%	100%	100%	99,6%	100%	98,6%	94,1%	83,3%	100%	91,7%	85,7%	**99,3%**
Ciprofloxacino (n)	258	244	209	247	249	272	219	221	202	197	185	2503
% Sensibilidad	94,6%	96,3%	95,2%	96,4%	96,8%	94,1%	93,6%	95%	95%	94,4%	93,5%	**95%**
Ácido nalidíxico (n)	244	234	191	233	239	265	219	221	202	197	185	2430
% Sensibilidad	84,8%	89,3%	87,4%	88,8%	86,6%	88,3%	86,3%	83,7%	84,2%	85,3%	83,8%	**86,3%**
Nitrofurantoína (n muestras orina)	243	236	190	233	238	258	205	216	194	187	167	2368
% Sensibilidad	100%	98,3%	98,9%	99,1%	99,6%	100%	99%	100%	99%	99,5%	99,4%	**99,4%**
Fosfomicina (n)	244	236	190	233	238	258	205	216	194	187	167	2368
% Sensibilidad	99,6%	99,6%	99,5%	100%	100%	99,6%	100%	100%	100%	99,5%	100%	**99,8%**
Producción BLEE(n)	162	244	208	247	249	272	218	221	202	197	185	2405
Nº cepas	3	2	4	6	3	7	5	3	4	6	2	45
% BLEE	1,9%	0,8%	1,9%	2,4%	1,2	2,6%	2,3%	1,4%	2%	3%	1,1%	**1,9%**

Tabla 21: Evolución de la sensibilidad de *E. coli* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014-2015	Total
Aislamientos (n)	183	193	307	359	214	185	149	63	44	97	1794
Penicilina (n)	183	193	304	359	213	185	149	62	44	97	1789
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
Tetraciclina (n)	180	191	295	357	211	185	147	63	44	96	1769
% Sensibilidad	87,2%	78,5%	92,5%	95,5%	95,3%	95,1%	95,9%	95,2%	90,9%	99%	**92,4%**
Eritromicina (n)	183	193	306	359	213	185	149	63	44	97	1792
% Sensibilidad	78,1%	79,8%	69,3%	78,8%	86,9%	78,9%	97,3%	95,2%	93,2%	97,9%	**81,7%**
Clindamicina (n)	183	193	306	358	212	185	148	63	44	96	1788
% Sensibilidad	86,9%	88,1%	94,8%	97,8%	97,2%	98,4%	99,3%	98,4%	93,2%	99%	**95,2%**

Tabla 24: Evolución de la sensibilidad de *S. pyogenes* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V (años agrupados).

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Aislamientos (n)	183	193	307	359	214	185	149	63	44	71	26	1794
Penicilina (n)	183	193	304	359	213	185	149	62	44	71	26	1789
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
Tetraciclina (n)	180	191	295	357	211	185	147	63	44	71	25	1769
% Sensibilidad	87,2%	78,5%	92,5%	95,5%	95,3%	95,1%	95,9%	95,2%	90,9%	100%	96%	**92,4%**
Eritromicina (n)	183	193	306	359	213	185	149	63	44	71	26	1792
% Sensibilidad	78,1%	79,8%	69,3%	78,8%	86,9%	78,9%	97,3%	95,2%	93,2%	98,6%	96,2%	**81,7%**
Clindamicina (n)	183	193	306	358	212	185	148	63	44	70	26	1788
% Sensibilidad	86,9%	88,1%	94,8%	97,8%	97,2%	98,4%	99,3%	98,4%	93,2%	100%	96,2%	**95,2%**

Tabla 25: Evolución de la sensibilidad de *S. pyogenes* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Aislamientos (n)	100	61	57	64	42	58	38	42	34	48	40	584
Ampicilina (n)	98	57	55	61	41	56	36	38	33	47	38	560
% Sensibilidad	72,4%	59,6%	78,2%	62,3%	73,2%	60,7%	58,3%	50%	15,2%	44,7%	65,8%	**60,9%**
Amoxicilina-clavulánico (n)	98	57	55	62	41	56	36	38	33	47	38	561
% Sensibilidad	92,9%	94,7%	83,6%	79%	95,1%	80,4%	88,9%	92,1%	72,7%	89,4%	100%	**88,2%**
Cefuroxima parenteral (n)	98	57	56	62	41	56	36	38	33	47	38	562
% Sensibilidad	93,9%	96,5%	94,6%	95,2%	95,1%	96,4%	94,4%	100%	93,9%	95,7%	100%	**95,7%**
Cefotaxima (n)	98	57	55	62	41	56	36	38	33	47	38	561
% Sensibilidad	99%	100%	98,2%	100%	100%	100%	100%	100%	97%	100%	100%	**99,5%**
TMP-SMX (n)	98	57	55	62	41	56	36	38	33	47	38	561
% Sensibilidad	94,9%	91,2%	98,2%	93,5%	95,1%	96,4%	94,4%	97,4%	81,8%	95,7%	94,7%	**94,3%**
Tobramicina (n)	98	57	56	62	41	56	36	38	33	47	38	562
% Sensibilidad	99%	98,2%	96,4%	96,8%	97,6%	98,2%	94,4%	100%	87,9%	97,9%	100%	**97,3%**
Gentamicina (n)	98	57	56	62	41	56	36	38	33	47	38	562
% Sensibilidad	99%	100%	100%	96,8%	100%	98,2%	94,4%	100%	87,9%	100%	100%	**98,2%**
Amikacina (n)	98	57	56	62	41	56	36	38	33	47	38	562
% Sensibilidad	100%	98,2%	96,4%	100%	97,6%	100%	97,2%	100%	100%	97,9%	100%	**98,9%**
Ciprofloxacino (n)	98	57	55	62	41	56	36	38	33	47	38	561
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	97,2%	100%	100%	100%	97,4%	**99,6%**
Ácido nalidíxico (n)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	47	38	85
% Sensibilidad	-	-	-	-	-	-	-	-	-	93,6%	92,1%	**92,9%**

Tabla 27: Evolución de la sensibilidad de *Salmonella* spp. en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012-2013	2014-2015	Total
Aislamientos (n)	53	54	72	60	56	40	43	62	57	497
Ampicilina (n)	53	54	72	60	56	40	43	62	57	497
% Sensibilidad	84,9%	81,5%	75%	78,3%	75%	80%	83,7%	79%	73,7%	**78,7%**
Amoxicilina-clavulánico (n)	53	54	72	60	56	40	43	62	57	497
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	95,2%	98,2%	**99,2%**
Cefuroxima parenteral (n)	53	54	72	60	56	40	43	62	57	497
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	95,2%	98,2%	**99,2%**
Cefotaxima (n)	53	54	72	60	56	40	43	62	57	497
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
Imipenem (n)	53	54	72	60	56	40	43	62	57	497
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
TMP-SMX (n)	53	54	72	60	55	40	43	62	57	496
% Sensibilidad	73,6%	74,1%	80,6%	58,3%	61,8%	80%	60,5%	69,4%	66,7%	**69,6%**
Azitromicina (n)	46	47	54	47	44	38	43	62	56	437
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	97,4%	93%	98,4%	98,2%	**98,6%**
Ciprofloxacino (n)	53	52	71	60	56	40	42	62	57	493
% Sensibilidad	100%	100%	98,6%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**99,8%**
Levofloxacino (n)	53	52	70	60	56	40	42	62	57	492
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
Moxifloxacino (n)	53	52	70	60	56	40	42	62	57	492
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
Cepas productoras de β-lactamasas (n)	53	54	72	60	56	40	42	62	56	495
Nº cepas	8	9	18	13	14	8	6	11	14	101
%	15,1%	16,7%	25%	21,7%	25%	20%	14%	17,7%	24,6%	**20,3%**

Tabla 28: Evolución de la sensibilidad de *H. influenzae* en aislamientos en la población pediátrica del Área Sanitaria V (años agrupados).

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Aislamientos (n)	53	54	72	60	56	40	43	22	40	31	26	497
Ampicilina (n)	53	54	72	60	56	40	43	22	40	31	26	497
% Sensibilidad	84,9%	81,5%	75%	78,3%	75%	80%	83,7%	77,3%	80%	80,6%	65,4%	**78,7%**
Amoxicilina-clavulánico (n)	53	54	72	60	56	40	43	22	40	31	26	497
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	95,5%	95%	96,8%	100%	**99,2%**
Cefuroxima parenteral (n)	53	54	72	60	56	40	43	22	40	31	26	497
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	95,5%	95%	96,8%	100%	**99,2%**
Cefotaxima (n)	53	54	72	60	56	40	43	22	40	31	26	497
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
Imipenem (n)	53	54	72	60	56	40	43	22	40	31	26	497
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
TMP-SMX (n)	53	54	72	60	55	40	43	22	40	31	26	496
% Sensibilidad	73,6%	74,1%	80,6%	58,3%	61,8%	80%	60,5%	63,6%	72,5%	80,6%	50%	**69,6%**
Azitromicina (n)	46	47	54	47	44	38	43	22	40	31	25	437
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	97,4%	93%	100%	97,5%	96,8%	100%	**98,6%**
Ciprofloxacino (n)	53	52	71	60	56	40	42	22	40	31	26	493
% Sensibilidad	100%	100%	98,6%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**99,8%**
Levofloxacino (n)	53	52	70	60	56	40	42	22	40	31	26	492
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
Moxifloxacino (n)	53	52	70	60	56	40	42	22	40	31	26	492
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**

Tabla 29: Evolución de la sensibilidad de *H. influenzae* en aislamientos en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014-2015	Total
Aislamientos (n)	46	59	48	46	45	44	49	48	33	54	472
Tetraciclina (n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	53	468
% Sensibilidad	28,9%	19%	27,1%	30,4%	24,4%	29,5%	27,1%	10,4%	27,3%	13,2%	**23,3%**
Ampicilina (n)	45	59	48	46	45	44	49	48	33	54	471
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
Penicilina (n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	53	468
% Sensibilidad	100%	98,3%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**99,8%**
Eritromicina (n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	53	468
% Sensibilidad	8,9%	10,3%	4,2%	23,9%	33,3%	40,9%	33,3%	22,9%	24,2%	20,8%	**21,8%**
Estreptomicina	45	58	48	46	45	44	48	48	33	53	468
% RAN	35,6%	51,7%	29,2%	28,3%	31,1%	18,2%	33,3%	18,8%	24,2%	13,2%	**28,8%**
Gentamicina(n)	3	7	4	6	3	6	8	8	3	21	69
% RAN	6,7%	12,1%	8,3%	13%	6,7%	13,6%	16,7%	16,7%	9,1%	39,6%	**14,7%**
Ciprofloxacino (n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	54	469
% Sensibilidad	73,3%	94,8%	85,4%	87%	95,6%	84,1%	83,3%	89,6%	87,9%	92,6%	**87,6%**
Vancomicina (n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	54	469
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	97,8%	100%	100%	100%	100%	100%	**99,8%**
Nitrofurantoína (n)	46	59	48	46	45	44	48	48	33	54	471
% Sensibilidad	97,8%	98,3%	100%	100%	100%	100%	100%	97,9%	100%	100%	**99,4%**
Fosfomicina (n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	53	468
% Sensibilidad	86,7%	100%	97,9%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**98,5%**
Linezolid (n)	6	55	43	41	45	44	48	48	33	53	416
% Sensibilidad	100%	100%	90,7%	97,6%	97,8%	100%	97,9%	100%	100%	100%	**98,3%**
Daptomicina (n)	0	0	0	0	26	44	48	48	33	53	252
% Sensibilidad	-	-	-	-	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**

Tabla 30: Evolución de la sensibilidad de *E. faecalis* en aislamientos en la población pediátrica del Área Sanitaria V (años agrupados).

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Aislamientos (n)	46	59	48	46	45	44	49	48	33	30	25	472
Tetraciclina (n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	30	23	468
% Sensibilidad	28,9%	19%	27,1%	30,4%	24,4%	29,5%	27,1%	10,4%	27,3%	16,7 %	8,7%	**23,3%**
Ampicilina (n)	45	59	48	46	45	44	49	48	33	30	24	471
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
Penicilina (n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	30	23	468
% Sensibilidad	100%	98,3%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**99,8%**
Eritromicina (n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	30	23	468
% Sensibilidad	8,9%	10,3%	4,2%	23,9%	33,3%	40,9%	33,3%	22,9%	24,2%	26,7%	13%	**21,8%**
Estreptomicina	45	58	48	46	45	44	48	48	33	30	23	468
% RAN	35,6%	51,7%	29,2%	28,3%	31,1%	18,2%	33,3%	18,8%	24,2%	10,0%	17,4%	**28,8%**
Gentamicina(n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	30	23	468
% RAN	6,7%	12,1%	8,3%	13%	6,7%	13,6%	16,7%	16,7%	9,1%	33,3%	47,8%	**14,7%**
Ciprofloxacino(n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	30	24	469
% Sensibilidad	73,3%	94,8%	85,4%	87%	95,6%	84,1%	83,3%	89,6%	87,9%	93,3%	91,7%	**87,6%**
Vancomicina (n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	30	24	469
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	97,8%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**99,8%**
Nitrofurantoína(n)	46	59	48	46	45	44	48	48	33	30	24	471
% Sensibilidad	97,8%	98,3%	100%	100%	100%	100%	100%	97,9%	100%	100%	100%	**99,4%**
Fosfomicina (n)	45	58	48	46	45	44	48	48	33	30	23	468
% Sensibilidad	86,7%	100%	97,9%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**98,5%**
Linezolid (n)	6	55	43	41	45	44	48	48	33	30	23	416
% Sensibilidad	100%	100%	90,7%	97,6%	97,8%	100%	97,9%	100%	100%	100%	100%	**98,3%**
Daptomicina (n)	0	0	0	0	26	44	48	48	33	30	23	252
% Sensibilidad	-	-	-	-	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**

Tabla 31: Evolución de la sensibilidad de *E. faecalis* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011-2012	2013	2014	2015	Total
Aislamientos (n)	34	49	42	46	36	39	61	42	43	36	428
Tetraciclina (n)	34	48	41	46	36	39	59	42	43	35	423
% Sensibilidad	88,2%	93,8%	97,6%	89,1%	77,8%	92,3%	93,2%	97,6%	90,7%	100%	**92,2%**
Ampicilina (n)	34	49	42	46	36	38	59	42	43	35	424
% Sensibilidad	2,9%	8,2%	11,9%	2,2%	13,9%	15,8%	6,8%	11,9%	9,3%	2,9%	**8,5%**
Penicilina (n)	34	49	42	46	36	38	59	42	43	35	424
% Sensibilidad	2,9%	8,2%	11,9%	2,2%	13,9%	15,8%	6,8%	11,9%	9,3%	2,9%	**8,5%**
Oxacilina (n)	34	49	41	46	36	39	60	42	43	36	426
% Sensibilidad	97,1%	93,9%	100%	76,1%	100%	87,2%	91,7%	95,2%	86%	94,4%	**91,8%**
Cefazolina (n)	34	49	41	46	36	39	60	42	43	36	426
% Sensibilidad	97,1%	93,9%	100%	76,1%	100%	87,2%	91,7%	95,2%	86%	94,4%	**91,8%**
TMP-SMX (n)	34	48	41	46	36	38	60	42	43	35	423
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	97,4%	100%	100%	100%	100%	**99,8%**
Eritromicina (n)	34	49	42	46	36	39	60	42	43	35	426
% Sensibilidad	82,4%	81,6%	88,1%	82,6%	86,1%	89,7%	85%	83,3%	81,4%	82,9%	**84,3%**
Clindamicina (n)	34	48	42	46	36	39	60	42	43	35	425
% Sensibilidad	97,1%	93,8%	95,2%	95,7%	100%	97,4%	85%	88,1%	83,7%	88,6%	**97,4%**
Gentamicina (n)	34	49	41	46	36	39	59	42	43	36	425
% Sensibilidad	97,1%	95,9%	95,1%	89,1%	100%	94,9%	98,3%	95,2%	97,7%	100%	**96,2%**
Ciprofloxacino (n)	34	49	42	46	36	38	60	42	43	35	425
% Sensibilidad	97,1%	98%	97,6%	91,3%	97,2%	92,1%	95%	95,2%	90,7%	91,4%	**94,**6%
Vancomicina (n)	34	49	41	46	36	38	60	42	43	36	425
% Sensibilidad	100%	98%	95,1%	97,8%	100%	100%	100%	97,6%	100%	100%	**98,8%**
Linezolid (n)	5	46	42	46	36	37	59	42	43	36	392
% Sensibilidad	100%	97,8%	97,6%	97,8%	100%	100%	100%	97,6%	100%	100%	**99%**

Tabla 33: Evolución de la sensibilidad de *S. aureus* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V (años agrupados).

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Aislamientos (n)	34	49	42	46	36	39	33	28	42	43	36	428
Tetraciclina (n)	34	48	41	46	36	39	31	28	42	43	35	423
% Sensibilidad	88,2%	93,8%	97,6%	89,1%	77,8%	92,3%	93,2%	92,9%	97,6%	90,7%	100%	**92,2%**
Ampicilina (n)	34	49	42	46	36	38	31	28	42	43	35	424
% Sensibilidad	2,9%	8,2%	11,9%	2,2%	13,9%	15,8%	6,5%	7,1%	11,9%	9,3%	2,9%	**8,5%**
Penicilina (n)	34	49	42	46	36	38	31	28	42	43	35	424
% Sensibilidad	2,9%	8,2%	11,9%	2,2%	13,9%	15,8%	6,5%	7,1%	11,9%	9,3%	2,9%	**8,5%**
Oxacilina (n)	34	49	41	46	36	39	29	26	42	43	36	426
% Sensibilidad	97,1%	93,9%	100%	76,1%	100%	87,2%	90,6%	92,9%	95,2%	86%	94,4%	**91,8%**
Cefazolina (n)	34	49	41	46	36	39	29	26	42	43	36	426
% Sensibilidad	97,1%	93,9%	100%	76,1%	100%	87,2%	90,6%	92,9%	95,2%	86%	94,4%	**91,8%**
TMP-SMX (n)	34	48	41	46	36	38	32	28	42	43	35	423
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	97,4%	100%	100%	100%	100%	100%	**99,8%**
Eritromicina (n)	34	49	42	46	36	39	24	27	42	43	35	426
% Sensibilidad	82,4%	81,6%	88,1%	82,6%	86,1%	89,7%	75%	96,4%	83,3%	81,4%	82,9%	**84,3%**
Clindamicina (n)	34	48	42	46	36	39	32	28	42	43	35	425
% Sensibilidad	97,1%	93,8%	95,2%	95,7%	100%	97,4%	78,1%	92,9%	88,1%	83,7%	88,6%	**92%**
Gentamicina (n)	34	49	41	46	36	39	31	28	42	43	36	425
% Sensibilidad	97,1%	95,9%	95,1%	89,1%	100%	94,9%	96,8%	100%	95,2%	97,7%	100%	**96,2%**
Ciprofloxacino (n)	34	49	42	46	36	38	32	28	42	43	35	425
% Sensibilidad	97,1%	98%	97,6%	91,3%	97,2%	92,1%	96,9%	92,9%	95,2%	90,7%	91,4%	**94,6%**
Vancomicina (n)	34	49	41	46	36	38	32	28	42	43	36	425
% Sensibilidad	100%	98%	95,1%	97,8%	100%	100%	100%	100%	97,6%	100%	100%	**98,8%**
Linezolid (n)	5	46	42	46	36	37	31	28	42	43	36	392
% Sensibilidad	100%	97,8%	97,6%	97,8%	100%	100%	100%	100%	97,6%	100%	100%	**99%**

Tabla 34: Evolución de la sensibilidad de *S. aureus* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Aislamientos (n)	43	23	20	31	27	18	13	14	8	14	13	224
Penicilina (n)	21	23	20									86
% Sensibilidad	48,8%	39,1%	80%									**53,5%**
Penicilina V (n)				31	27	18	13	14	8	14	13	138
% Sensibilidad				51,6%	48,1%	55,6%	38,5%	64,3%	37,5%	42,9%	84,6%	**52,9%**
Penicilina G (n)				31	27	18	13	14	8	14	13	138
% Sensibilidad				100%	100%	94,4%	100%	100%	75%	71,4%	100%	**94,9%**
% I				0%	0%	5,6%	0%	0%	25%	**14,3%**	0%	**3,6%**
AMC (n)	38	23	19	31	26	18	11	14	8	13	13	214
% Sensibilidad	94,7%	95,7%	100%	96,8%	96,2%	88,9%	100%	92,9%	87,5%	69,2%	84,6%	**93,0%**
Cefuroxima (n)	38	22	20	30	25	17	11	14	8	14	11	210
% Sensibilidad	65,8%	63,6%	90%	63,3%	52%	82,4%	54,5%	85,7%	50%	57,1%	100%	**68,6%**
Cefotaxima (n)	43	23	20	31	27	18	11	14	8	14	13	222
% Sensibilidad	95,3%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	87,5%	85,7%	100%	**97,7%**
% I	4,7%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	**0,9%**
Imipenem (n)	38	23	20	30	24	18	11	14	8	13	13	212
% Sensibilidad	89,5%	91,3%	100%	83,3%	75%	88,9%	100%	92,9%	75%	61,5%	92,3%	**86,8%**
TMP-SMX (n)	43	23	20	31	27	18	12	14	8	14	13	223
% Sensibilidad	55,8%	91,3%	75%	61,3%	59,3%	66,7%	50%	78,6%	75%	57,1%	84,6%	**66,8%**
Eritromicina (n)	43	23	20	31	27	18	13	14	8	14	13	224
% Sensibilidad	65,1%	60,9%	80%	58,1%	55,6%	61,1%	30,8%	50%	50%	64,3%	84,6%	**61,2%**
Azitromicina (n)	43	23	20	31	27	18	13	14	8	14	13	224
% Sensibilidad	65,1%	60,9%	80%	58,1%	55,6%	61,1%	30,8%	50%	50%	64,3%	84,6%	**61,2%**
Clindamicina (n)	42	22	20	30	27	18	13	14	8	14	13	221
% Sensibilidad	78,6%	59,1%	95,0%	60,0%	59,3%	61,1%	46,2%	50%	62,5%	78,6%	76,9%	**67,4%**

Tabla 39: Evolución de la sensibilidad de *S. pneumoniae* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V.

Año	2005	2006-2007	2008-2009	2010-2012	2013-2015	Total
Aislamientos (n)	43	43	58	45	35	224
Penicilina (n)	43	43				86
% Sensibilidad	48,8%	58,1%				**53,5%**
Penicilina V (n)			58	45	35	138
% Sensibilidad			50%	53,3%	57,1%	**52,9%**
Penicilina G (n)			58	45	35	138
% Sensibilidad			100%	97,8%	82,9%	**94,9%**
% I			0%	2,2%	11,4%	**3,6%**
AMC (n)	38	42	57	43	34	214
% Sensibilidad	94,7%	97,6%	96,5%	93%	79,4%	**93%**
Cefuroxima (n)	38	42	55	42	33	210
% Sensibilidad	65,8%	76,2%	58,2%	76,2%	69,7%	**68,6%**
Cefotaxima (n)	43	43	58	43	35	222
% Sensibilidad	95,3%	100%	100%	100%	91,4%	**97,7%**
% I	4,7%	0%	0%	0%	0%	**0,9%**
Imipenem (n)	38	43	54	43	34	212
% Sensibilidad	89,5%	95,3%	79,6%	93%	76,5%	**86,8%**
TMP-SMX (n)	43	43	58	44	35	223
% Sensibilidad	55,8%	83,7%	60,3%	65,9%	71,4%	**66,8%**
Eritromicina (n)	43	43	58	45	35	224
% Sensibilidad	65,1%	69,8%	56,9%	48,9%	68,6%	**61,2%**
Azitromicina (n)	43	43	58	45	35	224
% Sensibilidad	65,1%	69,8%	56,9%	48,9%	68,6%	**61,2%**
Clindamicina (n)	42	42	57	45	35	221
% Sensibilidad	78,6%	76,2%	59,6%	53,3%	74,3%	**67,4%**
Levofloxacino(n)	43	43	57	40	35	218
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
Moxifloxacino (n)	43	43	57	42	35	220
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**
Vancomicina (n)	38	41	56	43	34	212
% Sensibilidad	100%	100%	100%	100%	100%	**100%**

Tabla 40: Evolución de la sensibilidad de *S. pneumoniae* en aislamientos realizados en la población pediátrica del Área Sanitaria V (años agrupados).

4.3 RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO Y LA EVOLUCIÓN DE LA SENSIBILIDAD BACTERIANA EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL ÁREA SANITARIA V.

A continuación, se exponen las relaciones estadísticamente significativas y/o con relevancia clínica halladas entre el consumo de los grupos de antimicrobianos y la sensiblidad de las bacterias estudiadas. Para mejorar la visualización de las relaciones y observar el paralelismo entre consumo y resistencias, en las figuras se expresa el porcentaje de cepas no sensibles (como indicador inverso de la sensibilidad).

Existe una correlación significativa entre el consumo de antimicrobianos del grupo J01D (otros β-lactámicos) y la sensibilidad de *E. coli* a cefalotina (Rho de Spearman -0,695; p = 0,018) y a cefazolina (Rho de Spearman -0,627; p = 0,039). En la figura 161 se observa el paralelismo entre la disminución del consumo del grupo J01D y sus subgrupos y un descenso del número de cepas de *E. coli* no sensibles a cefazolina (20,2% en 2005; 10,7% en 2014).

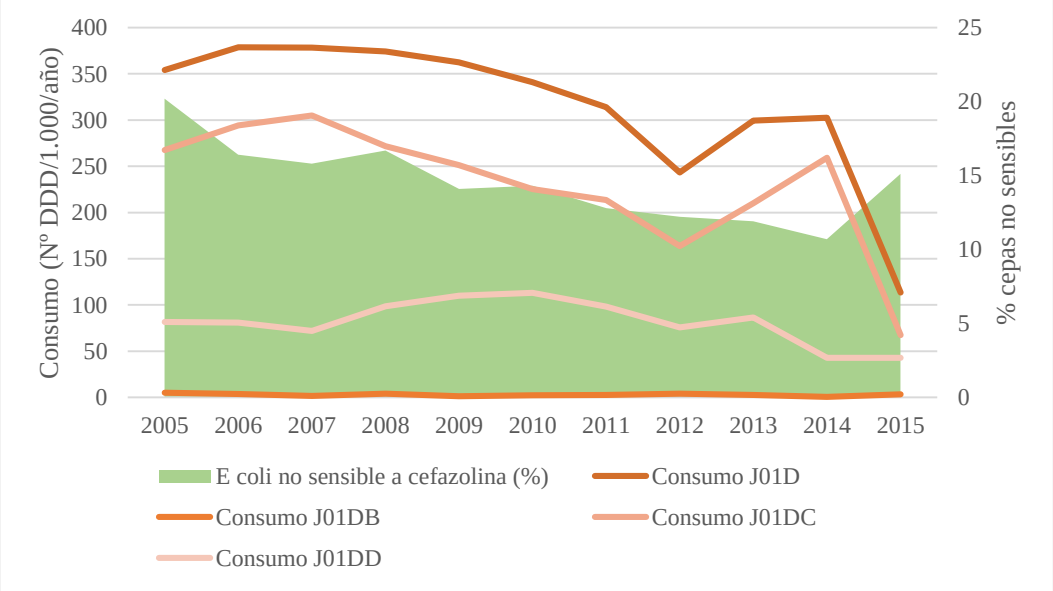

Figura 161: Relación entre el consumo del grupo J01D y subgrupos y la sensibilidad de *E. coli* a cefazolina.

En la figura 162 se observa paralelismo entre la disminución y posterior aumento del consumo del grupo J01E y trimetoprim-sulfametoxazol y la evolución de las cepas de *E. coli* no sensibles a dicho antimicrobiano, si bien no se hallaron diferencias estadísticamente significativas

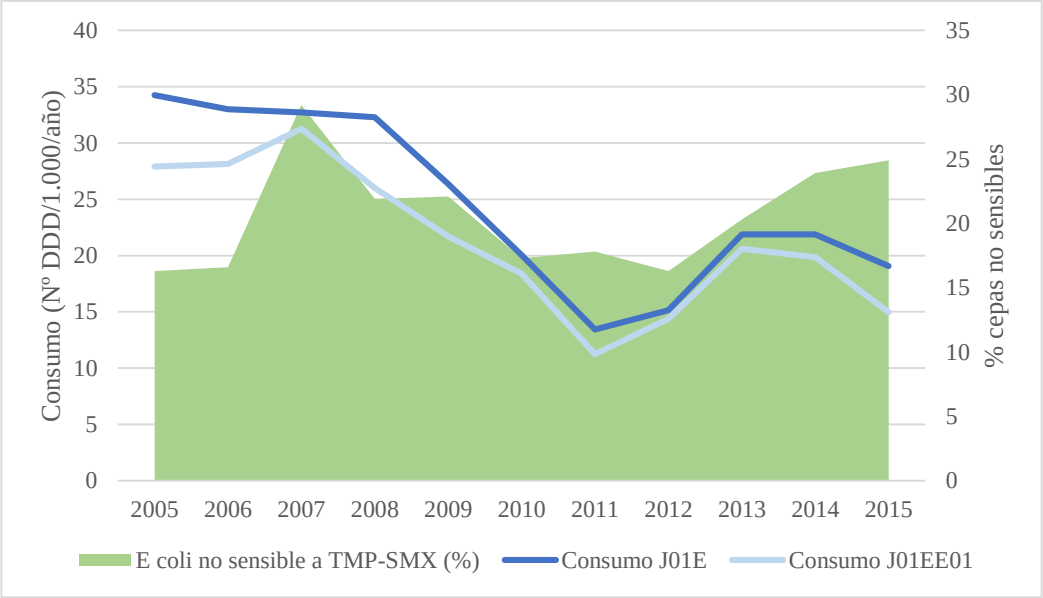

Figura 162: Relación entre el consumo del grupo J01E y trimetoprim-sulfametoxazol (J01EE01) y la sensibilidad de *E. coli* a trimetoprim-sulfametoxazol.

En el estudio de la relación consumo-resistencia de *Salmonella* spp., no se hallaron correlaciones estadísticamente significativas, pero se observa que los años con menor consumo del grupo J01D y de cefalosporinas de segunda generación (J01DC) coinciden con un menor número de aislamientos de cepas de *Salmonella* spp. no sensibles a cefuroxima (figura 163).

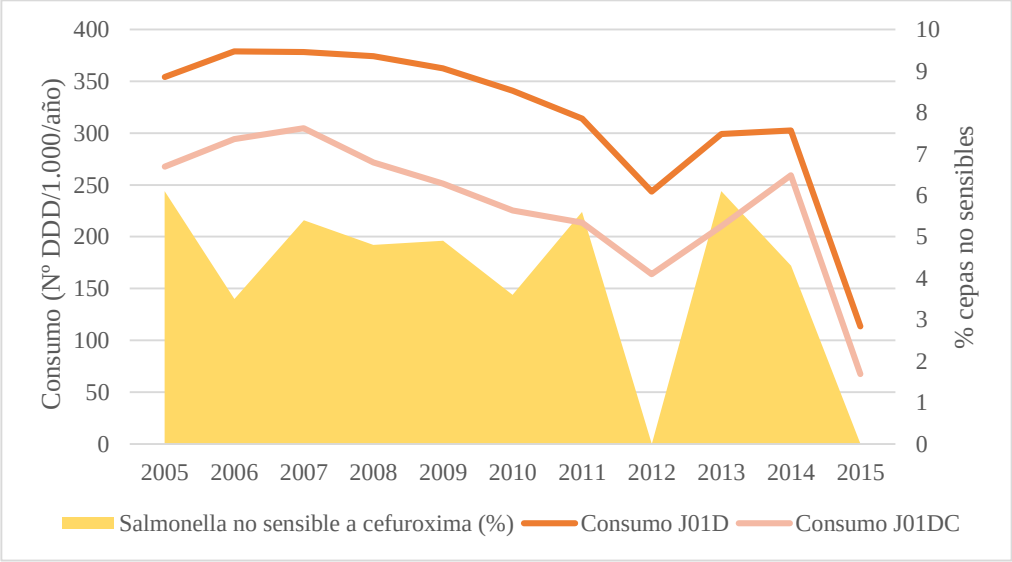

Figura 163: Relación entre el consumo del grupo J01D y J01DC y la sensibilidad de *Salmonella* spp a cefuroxima.

Existe una correlación significativa entre la sensibilidad de *H. influenzae* a azitromicina y el consumo de antimicrobianos macrólidos (J01FA; Rho de Spearman -0,862; p = 0,001) y el consumo de azitromicina (Rho de Spearman -0,829, p = 0,002) (figura 164).

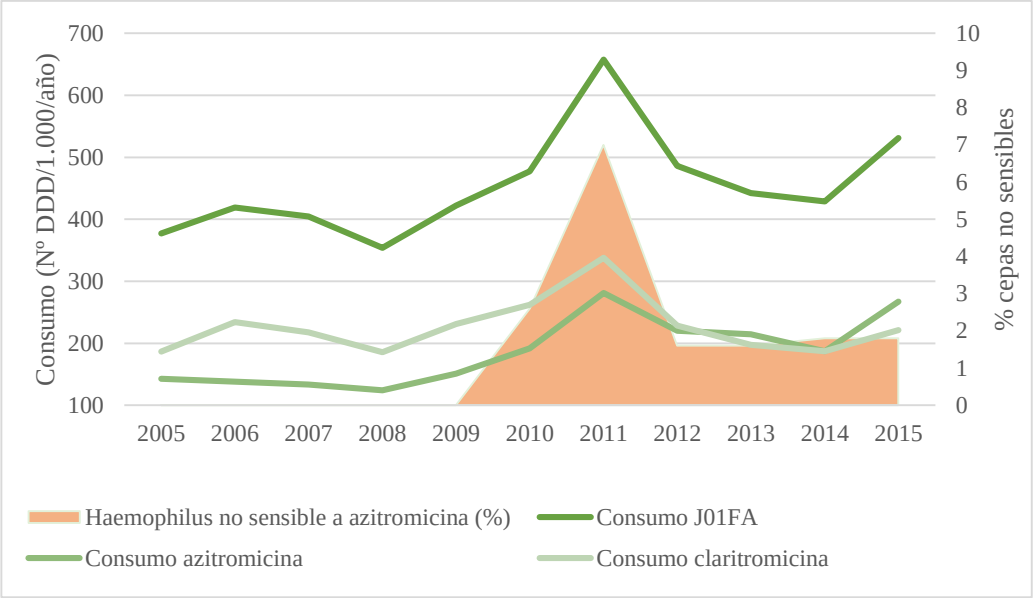

Figura 164: Relación entre el consumo de J01FA y principales principios activos y la sensibilidad de *H. influenzae* a azitromicina.

En el estudio de las correlaciones entre consumo-resistencias *en S. aureus*, se observó una correlación significativa entre la sensibilidad de *S. aureus* a ciprofloxacino y el consumo fluoroquinolonas (J01MA; Rho de Spearman -0,856; p = 0,001) (figura 165). Se observa también que el pico de aumento de consumo del grupo J01FA y los principales macrólidos va seguido de un posterior aumento de cepas de *S. aureus* no sensibles a eritromicina, sin observar una correlación significativa (figura 166).

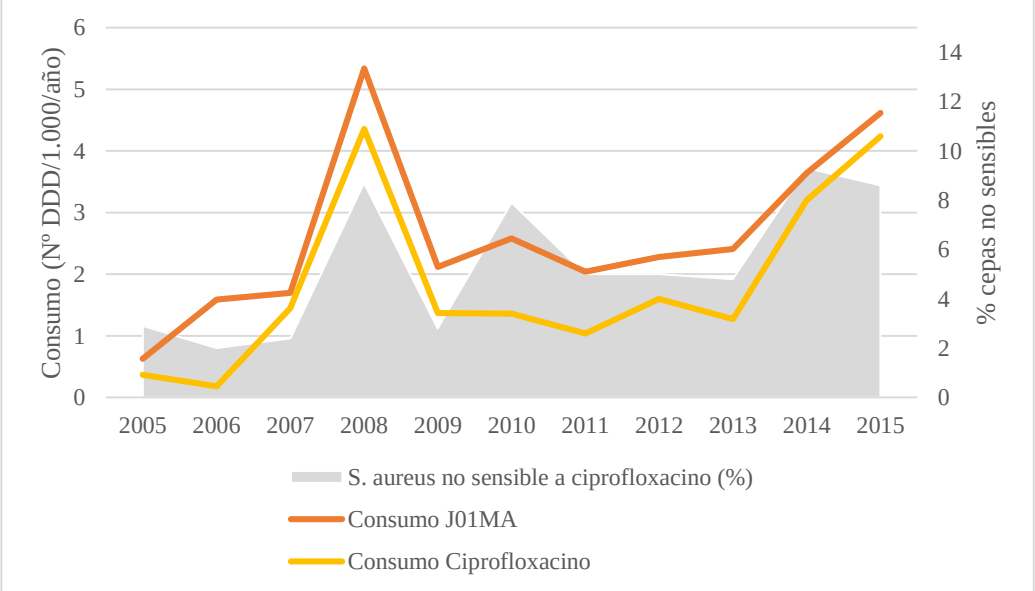

Figura 165: Relación entre el consumo de J01M y ciprofloxacino y la sensibilidad de *S. aureus* a ciprofloxacino.

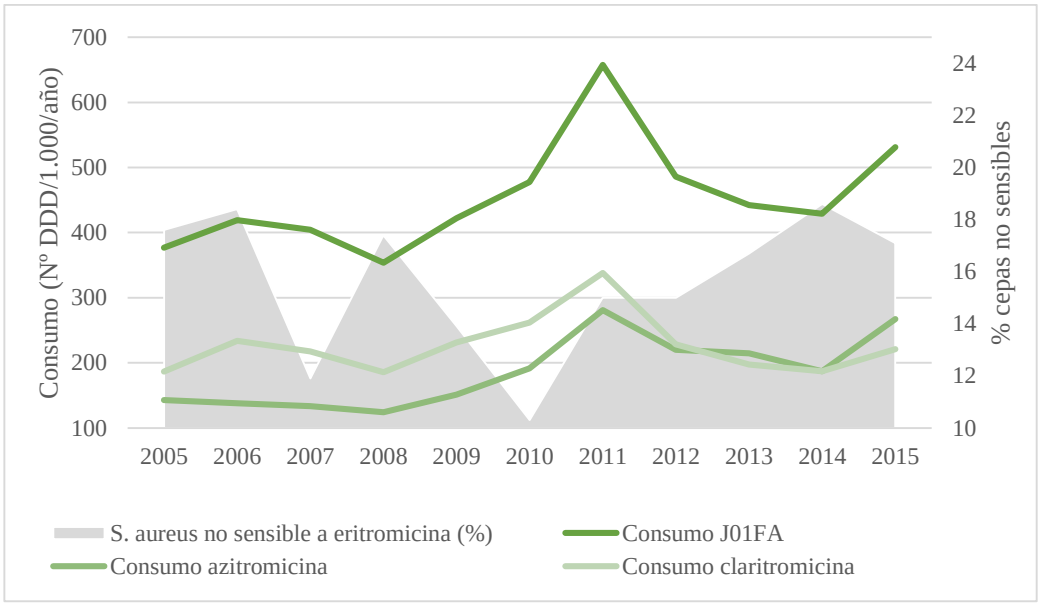

Figura 166: Relación entre el consumo de J01FA y principales principios activos y la sensibilidad de *S. aureus* a eritromicina.

No se observaron correlaciones significativas en el análisis de los grupos y subgrupos terapéuticos de antimicrobianos y la evolución de la sensibilidad de S. *pyogenes, E. faecalis y S. pneumoniae*.

5. DISCUSIÓN

5.1 APORTACIÓN DE NUESTRO ESTUDIO

El presente estudio nos permite conocer el consumo de antimicrobianos en la población pediátrica del Principado de Asturias, así como las bacterias aisladas con más frecuencia en la población pediátrica de nuestro entorno y su sensibilidad a los antimicrobianos.

El conocimiento de ambos aspectos es de suma importancia e interés en la práctica clínica diaria del pediatra. En primer lugar, el conocimiento detallado del consumo de antimicrobianos permite reflexionar sobre los factores determinantes de su prescripción, aplicar estrategias de mejora en la utilización de este grupo de medicamentos, evaluar las políticas educativas dirigidas a profesionales de la salud y a los pacientes, y conocer la presión que su uso ejerce sobre la aparición de resistencias bacterianas.

En segundo lugar, el profesional médico debe conocer los niveles de resistencias bacterianas, en base a datos científicos, actualizados y referidos al medio del paciente para una buena adecuación de los tratamientos antimicrobianos empíricos.

El conocimiento de la realidad de nuestro entorno es el paso previo para la reflexión y concienciación sobre el problema de las resistencias bacterianas, para posteriormente poder establecer líneas de actuación para reducir el volumen de las prescripciones y mejorar el patrón de uso de los antimicrobianos, con el fin último de favorecer la contención de la resistencia bacteriana.

5.2 CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

5.2.1 CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO

El consumo medio de antimicrobianos de uso sistémico en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Principado de Asturias fue de 19,32 DHD, con un aumento del 29,1% a lo largo del periodo de estudio (16,08 DHD en 2005; 20,76 DHD en 2015). Como se ha presentado en la introducción, en el mismo periodo de tiempo el consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en España, experimentó un aumento del 15%, pasando de 19,3 DHD a 22,2 DHD en 2015 (16). Nuestra población ha presentado, por tanto, un consumo algo inferior al del conjunto de la población española, pero con una velocidad de aumento más llamativa. A continuación, analizaremos los aspectos más importantes de este problema, desde los factores que condicionan la prescripción, hasta la variabilidad y el patrón de uso de antimicrobianos.

5.2.1.1 Condicionantes de la prescripción de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario

En la población pediátrica del Área Sanitaria V, más del 98% del consumo de antimicrobianos se produjo a nivel extrahospitalario, cifra aún superior a los datos estimados en el conjunto de la población española, en torno al 90%. El 80% de las prescripciones extrahospitalarias de antimicrobianos se realizan para infecciones respiratorias y pararrespiratorias. En el conjunto de la población, la faringoamigdalitis aguda es en el proceso infeccioso para el que más veces se prescriben antimicrobianos. En la población pediátrica, la principal indicación de antimicrobianos son las infecciones respiratorias altas (casi 60%), seguido de la otitis media aguda (20%) y de las infecciones de las vías respiratorias bajas (55).

La prescripción de un antimicrobiano en atención primaria se realiza la mayoría de las veces de manera empírica; el médico ha de apoyarse en la etiología más probable del cuadro, en la sensibilidad esperada de los patógenos más frecuentemente involucrados en el proceso, en los resultados clínicos previsibles del antimicrobiano, según su eficacia y tolerabilidad, en la comodidad posológica, en la duración y en el coste económico. Ha de tener en cuenta además la edad del paciente, su estado, la comorbilidad asociada, la evolución de la enfermedad y la motivación para el cumplimiento terapéutico (55). En un estudio realizado a nivel nacional a pediatras españoles se observó un cambio en los criterios de elección de la antibioterapia empírica, con una mayor preponderancia de la eficacia terapéutica sobre la tolerabilidad y seguridad del medicamento, respecto a un estudio similar realizado una década antes (9).

Sin embargo, muchos otros factores extrínsecos condicionan el complejo acto de la prescripción de un medicamento, como son la interacción del médico con la administración sanitaria, con la industria farmacéutica y con los pacientes:

- En España, tradicionalmente, la administración sanitaria es vista como un elemento fiscalizador, insensible a los problemas a los que se enfrenta día a día el clínico. La incentivación por una buena calidad de prescripción es poco frecuente y los profesionales se sienten a menudo observados y controlados, lo que crea una situación de desarraigo que es aprovechada indirectamente por la industria farmacéutica (56).
- La influencia de la industria farmacéutica sobre la prescripción no se explica sólo a través de la información que facilita, sino también a través de vínculos personales con los médicos que se refuerzan a menudo con obsequios, lo que provoca un cambio en el comportamiento prescriptor **(56)**. Además, en el ámbito de los antimicrobianos, la industria farmacéutica no ha percibido el problema de las resistencias bacterianas como consecuencia de la excesiva presión de mercado de los antibióticos ya comercializados, sino como un estímulo para la investigación de nuevas moléculas, lo que puede aumentar la presión sobre los profesionales

y sobre la población para un consumo irracional (57). En nuestro estudio, el uso concentrado en determinados años de ciertos antimicrobianos, inhabituales en pediatría (como ofloxacino en 2006 o cefprozilo entre 2005 y 2007) y el predominio de ciertos grupos de antimicrobianos en determinadas áreas (como la prescripción cefalosporinas de primera generación en el Área VI o las de tercera generación en el Área VII) puede explicarse, en parte, a la influencia que ejerce la industria farmacéutica sobre el hábito prescriptor de los pediatras.

- La prescripción se ve condicionada también por la percepción que tiene el médico de las expectativas de sus pacientes; se estima que entre un 10-30% de las prescripciones médicas están inducidas por los usuarios. En la relación médico-paciente influye también la presión asistencial que soporta el clínico, que puede ocasionar la sustitución de un diagnóstico por la prescripción de un medicamento (56). El principal factor asociado a la prescripción de antimicrobianos es la frecuentación en la consulta de atención primaria (58). En un estudio reciente realizado a través de la red de pediatras centinela de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (PAPenRed) se observó que el riesgo de prescripción de antibióticos y de solicitud de pruebas complementarias es el doble entre los pacientes hiperfrecuentadores moderados y el triple entre los hiperfrecuentadores extremos respecto a los no hiperfrecuentadores (59).

5.2.1.2 Situación del consumo de antimicrobianos en España

Como se ha visto previamente, el proyecto ESAC revela que el consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario en España alcanzó en 2016 la cifra de 22,2 DHD, lo que sitúa a nuestro país en una posición media (11ª de 29) en la lista de países europeos participantes. En el año 2016, la distribución del consumo de los principales grupos de antimicrobianos en el conjunto de la población española fue: J01C, 64,4%; J01M, 10,6%; J01F, 10,5%; J01D, 7,8% (16).

De entrada, observamos una diferente distribución de los principales grupos terapéuticos en la población pediátrica asturiana: J01C, 82,4%; J01F, 9,4%; J01D, 7%; J01M, 0,07%. El consumo de β-lactámicos alcanza un porcentaje de consumo 18 puntos superior al observado en la población general española. El consumo de quinolonas es aún escaso en pediatría, y está por detrás del consumo de tetraciclinas, sulfonamidas y otros antibacterianos. El porcentaje de consumo de macrólidos y cefalosporinas es similar al de la población española. El patrón de uso de antimicrobianos se discutirá más a fondo posteriormente, una vez comentados distintos estudios que analizan el consumo de antimicrobianos en distintas regiones de la geografía española.

Castilla y León es la Comunidad Autónoma de España donde más se ha analizado el consumo de antimicrobianos en la población general en los últimos 20 años.

En la provincia de Valladolid, Pastor García *et al* describen un consumo medio de antimicrobianos entre 1996 y 2000 de 22,5 DHD, con una tendencia descendente en el último año en las seis áreas geográficas estudiadas y con una variabilidad de casi 6 DHD entre las áreas de mayor y menor consumo. En todas las áreas el consumo de amoxicilina fue superior al de amoxicilina-clavulánico. Se observó una amplia variabilidad en el análisis del consumo de los macrólidos (60).

Díaz *et al* observan un consumo medio en el conjunto de la población de Zamora de 19,42 DHD, con un descenso a lo largo del periodo de estudio de 20,45 DHD en 1996 a 18,90 DHD en 2005. Destacan un aumento del consumo del grupo de las penicilinas (a expensas de un incremento del 59% en el uso de las penicilinas asociadas a inhibidores de las β-lactamasas) y del 45% del consumo de las fluoroquinolonas. Durante los primeros años del estudio, el consumo de amoxicilina fue superior al de amoxicilina-clavulánico, invirtiéndose esta relación a partir del año 2003 (61).

Ripoll *et al* detectan en la provincia de Ávila un consumo de antimicrobianos de 26,91 DHD en la población general en el año 2005. Destacan una variabilidad de hasta 26,7 DHD entre las distintas Zonas Básicas de Salud y un consumo en zonas rurales más del doble que en las zonas urbanas. Predominó el consumo de amoxicilina-clavulánico sobre el de amoxicilina (62).

En la provincia de Segovia, Pinilla *et al* describen un consumo medio en la población general de 18,06 DHD entre los años 1999-2007, con un aumento importante del consumo de amoxicilina-clavulánico, que supera al de amoxicilina en los últimos años del periodo de estudio (63). Miguélez *et al* observan posteriormente en esta provincia un consumo medio referido exclusivamente a la población adulta de 14,17 DHD entre 2007 y 2011, con una disminución del 3,2% a lo largo del periodo de estudio. El consumo de quinolonas supuso el 10% de las prescripciones. En su estudio, todos los años, el consumo de amoxicilina-clavulánico ya fue superior al de amoxicilina, con una razón media de 1,12 (64).

Observando otras comunidades autónomas, en Cataluña se ha descrito un consumo de antimicrobianos de 18,78 DHD en el año 2007, si bien Catalina Serna *et al* detectaron en la provincia de Lérida un consumo superior, de 23,5 DHD, en la población general ese mismo año, con un predominio del uso de amoxicilina-clavulánico sobre el de amoxicilina. Observaron asimismo, un aumento del consumo entre los años 2002 y 2007 de medicamentos de amplio espectro, especialmente de amoxicilina-clavulánico y quinolonas (65).

Centrándonos en nuestra Comunidad Autónoma, Yañez Gómez analizó el consumo de antimicrobianos en la población adulta del Área Sanitaria IV entre los años 1994-1995. Si bien

no podemos establecer comparaciones de manera global con la situación actual porque se trata de análisis pormenorizado de las DHD consumidas de cada fármaco del grupo J, podemos indicar que el consumo de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico en la población adulta se situaba por entonces en 3,96 y 3,01 DHD, respectivamente (66).

Posteriormente, Iglesias Carbajo *et al* estudiaron el consumo del grupo J01 en el conjunto de la población asturiana en el año 1998. De las 18,58 DHD alcanzadas, el 52,5% fueron prescripciones de β-lactámicos (amoxicilina-clavulánico 4,53 DHD; amoxicilina 4,52 DHD), el 19,9% de macrólidos, el 11,2% de quinolonas y el 7,6% cefalosporinas (especialmente de segunda y tercera generación). Ya alertaban en dicho momento de un alto consumo global de antimicrobianos en nuestra Comunidad y de un uso injustificado de fármacos, por entonces de reciente aparición, como las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de tercera generación (67).

Disponemos de dos estudios realizados más recientemente en el Principado de Asturias. Por un lado, el Dr. Rodríguez Álvarez estudió el consumo de antimicrobianos en atención primaria en el Área Sanitaria III en el periodo 2004-2014. Observó un consumo medio de 20,56 DHD, con un aumento del 26,1% a lo largo del estudio, a expensas de un aumento del consumo de β-lactámicos y quinolonas, que contrasta con un descenso del consumo de macrólidos. El consumo de amoxicilina-clavulánico fue todos los años muy superior al de amoxicilina, más del doble en los últimos años. Destaca una amplia variabilidad según las diferentes Zonas Básicas de Salud, siendo superior en las semi-rurales respecto a las urbanas (68).

La Dra. Sánchez Núñez estudió el consumo de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario y el gasto terapéutico asociado en el conjunto de la población asturiana entre 2006 y 2015. Describe un consumo medio global de 23,39 DHD (20,69 DHD en prescripciones realizadas en atención primaria y 2,96 DHD en las realizadas en atención especializada), con un aumento del 12,6% a lo largo del periodo de estudio. Al igual que en el estudio anterior, el consumo de amoxicilina-clavulánico fue más del doble que el de amoxicilina y el consumo global de antimicrobianos fue mayor en las áreas rurales (53).

5.2.1.3 Situación del consumo de antimicrobianos en pediatría

Un grupo de investigación, liderado por M.E. Vázquez Fernández, ha venido observando el consumo de antimicrobianos en la población pediátrica en la comunidad autónoma de Castilla y León desde inicios del siglo XXI. Observaron un consumo alto de antimicrobianos entre los años 2001 y 2005 (21,21 DHD), con un pico de consumo de 25,05 DHD en 2003, y un aumento de consumo de las penicilinas asociadas a inhibidores de las β-lactamasas (69). Destacan diferencias de consumo de hasta 8,33 DHD entre las distintas áreas sanitarias de Castilla y León,

que siguen un patrón geográfico, con mayor consumo en las áreas situadas al norte de la comunidad. Atribuyen este patrón a la climatología, que podrían provocar una mayor incidencia de procesos infecciosos respiratorios en las áreas del norte (70). En el análisis por tipo de área, observaron que el consumo de antimicrobianos era superior en la zona rural que en la urbana. (71,72). Los autores continuaron el estudio hasta 2010 y destacan un aumento de la prescripción de antimicrobianos hasta 2007, con un descenso progresivo y continuo hasta 2010, alcanzando ese año la cifra más baja de consumo (18 DHD). En esta segunda fase del estudio, se observa un aumento de consumo de penicilinas de amplio espectro, que supera y se aleja progresivamente del de penicilinas asociadas a inhibidores de las β-lactamasas, y un descenso de consumo de cefalosporinas y macrólidos. Concluyen que han apreciado un mejor uso de los antimicrobianos gracias a una mayor concienciación entre los profesionales y los usuarios (72). El consumo de penicilinas asociadas a inhibidores de β-lactamasas implicó el 32,62% del gasto sanitario en antimicrobianos, en cambio el gasto asociado al consumo de penicilinas de amplio espectro fue escaso, pese a ser el grupo más prescrito (73).

Al tratarse de un análisis realizado sobre una población pediátrica extensa y a lo largo de un periodo de estudio de 10 años, podemos establecer comparaciones con nuestro estudio. En primer lugar, si bien en Castilla y León se ha observado un descenso del consumo de antimicrobianos en la población pediátrica desde el año 2007, en nuestra Comunidad Autónoma el consumo, de manera global y en cada área sanitaria, ha mostrado una tendencia ascendente a lo largo del periodo de estudio. En ambas poblaciones se observa un cambio en el patrón de uso de los dos principales antimicrobianos, con un predominio de amoxicilina sobre amoxicilina-clavulánico a partir de 2005 en Castilla y León y más tardío, en 2012, en nuestra población. Nuestra comunidad vecina ha observado una disminución del consumo de cefalosporinas, al igual que nuestra población, y de macrólidos (72). El consumo de macrólidos en la población pediátrica asturiana, en cambio, ha aumentado de manera alarmante.

Existen escasos estudios sobre el consumo de antimicrobianos en niños en nuestra Comunidad Autónoma. La Dra. Suárez ha descrito en el Área Sanitaria V un consumo de 16,15 DHD en patologías respiratorias en el año 2011, si bien hemos de tener en cuenta que su estudio se refiere a las prescripciones asociadas a los códigos CIAS vinculados a las consultas de pediatría de atención primaria. Se prescribieron antibióticos en el 22,9% de los procesos respiratorios (45,5% amoxicilina; 37,8% amoxicilina-clavulánico) (74). El porcentaje de prescripción de antibióticos en patologías respiratorias en la edad pediátrica es aún superior en otras áreas; así alcanza el 34% en Aragón (75).

A raíz de los resultados presentados en nuestro trabajo y de los datos previamente comentados en el global de la población española y en diferentes regiones de la geografía, dedicaremos a comentar en las siguientes líneas dos aspectos que nos han llamado especialmente la atención: los cambios en el patrón de consumo y la variabilidad del consumo de antimicrobianos.

5.2.1.4 Patrón de consumo de los antimicrobianos

En diversos estudios realizados entre los años 1995 y 2005 (60,61), se observa un descenso del consumo de antimicrobianos, similar al presentado en el conjunto de la población española (16,22,23) y que responde al esfuerzo inicial tras percatarse del elevado consumo de antimicrobianos en España cuando se empezaron a realizar estudios de utilización de medicamentos y ser conscientes de la presión que el mal uso de los antibióticos ejerce sobre la aparición de las resistencias bacterianas. Sin embargo, estos esfuerzos iniciales se han visto disuadidos por la fuerza del paso del tiempo y desde entonces se han comunicado estudios en diferentes áreas geográficas que alertan del aumento del consumo de antimicrobianos que alcanzan valores incluso superiores a los documentados a principios de los años 90 (53,62,63,65,68).

Hemos observado en nuestra la población la misma tendencia. El consumo de antimicrobianos en el conjunto de la población pediátrica del Principado de Asturias ha aumentado un 29,1%. Todas las áreas sanitarias reflejan una tendencia evolutiva ascendente, pero es más marcada en las áreas del Este del Principado de Asturias (VI, VII, VIII) y menos en las áreas centrales y con más población pediátrica, IV y V. Es especialmente llamativo el aumento de consumo del Área VIII, que ha pasado de 12,92 DHD en 2005 a 25,1 DHD en 2015 (aumento del 94,3%). El área V presume de ser el área con menor aumento del consumo de antimicrobianos, y aun así es del 15,2%, muy similar al experimentado por el conjunto de la población española en el mismo periodo de tiempo (16).

En nuestro estudio hemos observado un descenso de consumo de antimicrobianos en el conjunto de la población asturiana y en todas las áreas en el año 2012 (salvo en el Área VI, que ocurrió en el 2013). Este comportamiento ya ha sido apreciado por otros autores (53,68) y coincide, curiosamente, con la implantación del Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. A raíz de estos datos, hemos de cuestionarnos sobre el grado de adecuación de las prescripciones de antibióticos en la sospecha de procesos infecciosos de origen bacteriano y la influencia de otros intereses de origen comercial y/o económico.

En los estudios comentados previamente se observa, en general, que a la vez que aumenta el consumo de antibióticos, aumenta la prescripción de antimicrobianos de amplio espectro. Merece un comentario especial la relación que experimenta amoxicilina / amoxicilina-clavulánico, por tratarse de los dos principios activos más prescritos y por observar el mismo comportamiento en distintas áreas geográficas: el aumento del consumo de ambos antimicrobianos, pero si bien, amoxicilina era el antibiótico predominante en los años 90, el aumento ha sido más acusado para amoxicilina-clavulánico, que supera y se distancia progresivamente de amoxicilina desde los primeros años del siglo XXI (22,23,53,60–68). Una nota de prensa de la AEMPS en 2006 sobre el riesgo de hepatotoxicidad con el uso de amoxicilina-clavulánico (76) pudo contener inicialmente y de forma parcial el consumo de este antibiótico, pero ha aumentado de manera vertiginosa en los últimos años y ya alcanza cerca del 60% del total del consumo de antimicrobianos en la población global española (16).

En la población adulta, este comportamiento se puede explicar en parte por el incremento de contribución de las presentaciones con mayor concentración de principio activo. En el año 2000, las presentaciones de amoxicilina-clavulánico de 875 mg (referidos a amoxicilina) representaban más del 22% del total de envases dispensados y no se dispensó ninguna presentación de 1.000 mg. En cambio, en el año 2008, el 36% de los envases dispensados de amoxicilina-clavulánico eran de 875 mg y el 11% de 1.000 mg (77).

En pediatría, hemos observado tanto en nuestra población como en otros estudios (69,70,74), un nuevo cambio en la relación de amoxicilina / amoxicilina-clavulánico, con un predominio del primer antibiótico en los últimos años, lo que parece responder mejor a la epidemiología de las enfermedades infecciosas pediátricas. Sin embargo, el consumo de amoxicilina-clavulánico es aún muy alto (superior al de amoxicilina en el análisis global de los 11 años) teniendo en cuenta que constituye la segunda indicación en la mayoría de las infecciones bacterianas en la edad infantil, habitualmente respiratorias y pararrespiratorias, tras amoxicilina.

El grupo J01F (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas) fue el segundo en frecuencia consumido por la población pediátrica asturiana (1,81 DHD, lo que representa el 9,38% del total de consumo de antimicrobianos). Este grupo está representado mayoritariamente por dos principios activos: claritromicina (J01FA09) y azitromicina (J01FA10). Si bien el consumo de claritromicina en nuestra población ha disminuido en un 36,8%, es especialmente llamativo el aumento del consumo de azitromicina, del 136,4%, más acusado en los últimos cinco años del estudio. El consumo de azitromicina es predominante en el grupo de macrólidos desde el año 2009 y en 2015 llegó a ser 3,25 veces superior al de claritromicina. Este comportamiento ya ha sido documentado en nuestra Comunidad Autónoma (53,68) y en la población española (22,23,77). El liderazgo de la azitromicina es aún más acusado si tenemos en cuenta el menor Nº DDD necesarias por curso de tratamiento (77).

Los macrólidos, además de su acción antibacteriana, pueden presentar cierto efecto antiinflamatorio e inmmunomodulador, explicado por una disminución de la actividad de las células inmunitarias, citoquinas y moléculas de adhesión. En los últimos años se ha estudiado extensamente su papel en diferentes enfermedades de carácter inflamatorio crónico, lo que ha provocado un aumento muy llamativo del consumo de este grupo terapéutico. Sin embargo, a pesar del aparente beneficio clínico que parecen aportar, los resultados publicados hasta la fecha son controvertidos e insuficientes para confirmar o rebatir el uso a largo plazo de estos fármacos (78,79). Además, no podemos olvidar que, como todo medicamento, tienen una serie de efectos adversos, que si bien la mayoría de las veces son leves, frecuentemente molestias gastrointestinales, se han descrito efectos graves e incluso mortales (80). En un reciente informe de febrero de 2018, el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría recuerda el riesgo de arritmias graves asociadas al uso de azitromicina (81).

El grupo J01D (otros β-lactámicos, representados mayoritariamente por las cefalosporinas) fue el tercer grupo más consumido en la población pediátrica asturiana (1,36 DHD); con una aportación del 7,03% en el global de consumo de antimicrobianos. Dentro de este grupo predomina el consumo de cefalosporinas de segunda (J01DC) y tercera generación (J01DD). Se ha observado una disminución del consumo de ambos grupos, de 65,8% y 67,9% respectivamente, más acusada en los últimos años del estudio. Cabe destacar también la disminución llamativa del consumo de cefalosporinas de primera generación en el año 2014. Esto responde al desabastecimiento y problema de suministro de soluciones orales que hubo en España en esos años, que afectó especialmente a las cefalosporinas y que fue notificado por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (82) .

El uso de quinolonas (J01M) en la población española ha aumentado considerablemente en los últimos años (22,23,61,64,65,77) y alcanza ya el segundo lugar en frecuencia de consumo tras los β-lactámicos penicilinas (16). La mayor parte del consumo de quinolonas recae sobre el uso de ciprofloxacino, pero se ha notificado en diversos estudios un aumento llamativo de levofloxacino desde su comercialización en 1998 (53,68,77). En pediatría, tanto lo observado en nuestro análisis, como en otros estudios (69,72) el consumo es aún escaso. En nuestra población ocupa el séptimo lugar en el *ranking* de consumo de grupos terapéuticos (0,07% del consumo global de antimicrobianos). Destaca un descenso en los años 2012-2014, que podría ser explicado nuevamente por implantación del Real Decreto-ley 16/2012. Ciprofloxacino es la fluoroquinolona más usada y hemos de alertar de un aumento del 190% de su consumo a lo largo del periodo de estudio en la población pediátrica asturiana. En el Área Sanitaria V, si bien el consumo ha sido inferior al del conjunto de la población asturiana, el aumento ha sido más llamativo: del 633,3 % para el conjunto de las fluoroquinolonas y superior al 1.000% para el ciprofloxacino en particular.

Respecto al patrón de consumo de otros antimicrobianos, dentro de la escasa aportación que suponen en el consumo global, podemos destacar: 1) un aumento en la población pediátrica asturiana del 110,7% en el consumo de tetraciclinas, que podría corresponder a su uso en la patología del acné; 2) un aumento de consumo de varios principios activos del grupo J01XX (108,9% para fosfomicina; 187,6% para nitrofurantoína), que se puede explicar por una mejor adecuación del tratamiento de las infecciones de orina a la sensibilidad bacteriana hallada en nuestro entorno, pero también a la comodidad de las pautas posológicas, lo que puede provocar un exceso de uso en niños mayores ante síntomas sospechosos y poco específicos sin esperar a la confirmación microbiológica.

Un problema indirectamente relacionado con el consumo de antimicrobianos es el almacenamiento de estos fármacos en los domicilios, que puede deberse a la variabilidad de las pautas según el proceso infeccioso, a que no todos los envases contienen la dosis exacta para un determinado tratamiento, al desconocimiento por parte del profesional de la cantidad de medicamento del envase prescrito, al mal cumplimiento terapéutico y a la automedicación. Mediante una encuesta telefónica de ámbito nacional realizada en 2006 se observó que en el 37% de los hogares españoles existía al menos un envase de antibióticos y el 15% de ellos habían sido obtenidos por automedicación, sin prescripción médica. Con estas cifras se estima en España un gasto en dosis de antibióticos almacenadas y no utilizadas de 16 millones de euros, de los que 12 millones habrían sido financiados por la Administración (83).

5.2.1.5 Variabilidad del consumo de antimicrobianos

Desde los primeros años de la constitución del grupo EARS-Net se viene observando una amplia variabilidad en el consumo de antimicrobianos entre los países del Norte y Sur de Europa. La variabilidad se refleja en el consumo global de antimicrobianos, en la estacionalidad y en el patrón de uso de estos medicamentos. Los países del Sur y Este de Europa presentan un aumento de la prescripción de antimicrobianos superior al 30% en el primer y último cuatrimestre del año, respecto al segundo y tercero, lo que se puede interpretar como una mayor prescripción de antibióticos en los procesos infecciosos virales frecuentes en época hibernal, muchas veces bajo la impresión diagnóstica de una entidad en la que se sospecha una sobreinfección bacteriana. El patrón de uso de los antimicrobianos en los países del Norte de Europa se caracteriza por un mayor consumo de antimicrobianos de espectro reducido, especialmente penicilinas sensibles a β-lactamasas y cefalosporinas de primera generación (19).

Como hemos ido observando previamente, numerosos estudios realizados en España han observado asimismo una amplia variabilidad en el consumo de antimicrobianos, incluso dentro de una misma provincia o área geográfica (60,62,65,70–72).

En nuestro estudio, observamos también una amplia variabilidad entre las ocho áreas sanitarias con una diferencia global de 11,43 DHD entre el área de mayor consumo (Área III; 26,72 DHD) y la de menor consumo (Área IV; 15,29 DHD). En el análisis anual, esta diferencia llegó a ser de 17,07 DHD entre estas dos áreas en el año 2011. Las Áreas I (Jarrio), II (Cangas de Narcea), VII (Mieres) y VIII (Langreo) presentan una mayor dispersión de datos respecto a la media, que se explica porque son áreas periféricas con una menor población pediátrica. Destacamos también la variabilidad entre las distintas áreas sanitarias detectada en el análisis de todos los grupos y subgrupos terapéuticos; por ejemplo, el consumo de tetraciclinas fue 10 veces superior en el área de mayor consumo de este grupo respecto a la de menor consumo. En el análisis comparativo de la variabilidad geográfica en el uso de varios principios activos dentro de un grupo terapéutico podemos destacar: 1) la relación amoxicilina-clavulánico / amoxicilina en el Área I, que es más del doble, comportamiento muy diferente al resto de las áreas; 2) la amplia variabilidad en la relación azitromicina / claritromicina en las diferentes áreas sanitarias; 3) el predominio de uso de nitrofurantoína sobre fosfomicina en las Áreas I, II y VI.

En vista a lo comentado con anterioridad, creemos conveniente analizar más profundamente este aspecto. Se ha intentado explicar esta variabilidad en base a numerosos factores:

- Estructura demográfica de la población. En cuanto al sexo, en la provincia de Lérida, Catalina Serna observó una mayor prescripción de antimicrobianos en las pacientes mujeres en todos los grupos de edad (excepto en la población mayor de 75 años), que puede ser explicada por una mayor asistencia de la población de sexo femenino a las consultas de atención primaria. En referencia a la edad, los mismos autores describen una mayor prevalencia de exposición a antimicrobianos en edades extremas de la vida, especialmente llamativa en los menores de cuatro años (65). En Valladolid, Pastor García observa un patrón de consumo de antimicrobianos relacionado con la estructura demográfica, con mayor consumo de cefalosporinas en áreas con más población pediátrica y mayor consumo de quinolonas en áreas con población envejecida (60).
- Ámbito de la población a estudio, si bien los datos son contradictorios. Ripoll en Ávila y Vázquez en la población pediátrica de Castilla y León y estudios realizados en nuestra Comunidad Autónoma observan que el consumo de antimicrobianos en zonas rurales es superior al de las zonas urbanas (53,62,68,71); en cambio, en la provincia de Valladolid fue superior en las áreas urbanas (60).
- Epidemiología de las infecciones, que explicaría un mayor uso de antimicrobianos en zonas frías. Vázquez observa así un patrón geográfico Norte - Sur en el consumo de antimicrobianos en la población pediátrica de Castilla y León, que atribuyen a la climatología, con mayor

consumo en las áreas del norte, de climatología más fría y con mayor incidencia de procesos infecciosos respiratorios (70).

- Características del médico prescriptor. Miguélez *et al* observaron en su estudio realizado en la población adulta de Segovia diferencias estadísticamente significativas en la prescripción de antimicrobianos en base a la formación del médico prescriptor, siendo menor la prescripción en aquellos con formación MIR, y describen una variabilidad de hasta 40 DHD (64).
- Uso de diferentes indicadores de monitorización de consumo en la realización de los EUM. Por una parte, la mayoría de los estudios obtiene la información de los datos de antimicrobianos dispensados en las oficinas de farmacia a partir de una prescripción médica; otros, en cambio, se refieren a las ventas totales y contemplan también las prescripciones realizadas en consultas privadas y por automedicación. Asimismo, algunos estudios se refieren a las prescripciones realizadas por un código CIAS asociado a las consultas de atención primaria, mientras que otros engloban el conjunto de prescripciones realizadas en ámbito extrahospitalario (tanto en atención primaria como en los servicios de atención continuada y atención urgente). Por otra parte, se observa el uso de diferentes parámetros en el denominador de estos indicadores, la población a estudio. Si bien algunos estudios se refieren a la población global, otros descartan la pediátrica y otros, escasos, se refieren sólo a la población pediátrica. Los datos de población fueron obtenidos en algunos análisis a través del Instituto Nacional de Estadística o de los padrones municipales y se refieren, por tanto, a la población global de un área; otros estudios, en cambio, se refieren sólo a la población protegida por Tarjeta Sanitaria Individual (TSI).

El uso de diferentes criterios dentro de un mismo indicador nos impide realizar comparaciones reales entre los distintos estudios y evolutivas a lo largo de los años. Se debería recomendar la utilización sistemática y uniforme de indicadores de monitorización de consumo. La DHD se revela como un indicador robusto, recomendado por organismos internacionales y nacionales, que permite la realización de series temporales y comparaciones de consumo entre poblaciones siempre y cuando se utilicen en su construcción idénticos parámetros en su numerador y denominador (53).

Aun así, se observa, como hemos comentado, una amplia variabilidad en el consumo de los antimicrobianos dentro de cada estudio analizado y, la mayoría de las veces, dentro de una misma área geográfica. Una amplia variabilidad en un área o en un periodo de tiempo determinado es difícilmente explicable únicamente por la estructura demográfica de la población, por la epidemiología de los procesos infecciosos o por las diferentes tasas de resistencias bacterianas. Sugiere, por tanto, la existencia de otro tipo de variables: variaciones sistemáticas, provocadas

por la diferencia entre médicos en áreas geográficas distintas, y variaciones aleatorias, producidas por las diferencias extremas dentro de cada área. La explicación de estas variaciones viene dada por la percepción individual de los riesgos y beneficios de los tratamientos y por la relación médico-paciente y todos los factores, previamente explicados, que condicionan la prescripción médica. Mejorar la formación, fomentando la actualización continua de los médicos durante todo su ejercicio profesional, difundir la documentación científica existente y el conocimiento de los datos de resistencias locales, ayudarían a hacer de la prescripción un acto más racional basado en evidencias científicas y criterios comunes que apoyarían la toma de decisiones y, por tanto, contribuirían a disminuir la variabilidad de antimicrobianos.

Varios estudios realizados tanto en la población infantil (84,85) como adulta (66), y tanto en ámbito de extrahospitalario (66,84,85) como intrahospitalario (86), han demostrado que el conocimiento de la prescripción propia y la aplicación de intervenciones unilaterales y continuadas en el tiempo logran disminuir la prescripción y mejorar el patrón de uso de los antimicrobianos. Existen diversos tipos de intervenciones, siendo más eficientes aquellas realizadas en medio intrahospitalario, las que proponen una participación activa de los profesionales, las que incluyen varios procesos infecciosos y diversos tipos de estrategias y las que implican a pacientes y profesionales. Sin embargo, algunos autores cuestionan la verdadera utilidad de estas intervenciones, estimando de manera global un éxito limitado, en torno al 10% (87).

Se precisan, por tanto, de otras estrategias complementarias para reducir la inadecuada prescripción de antimicrobianos. Llor y Hernández-Merino apuntan como estrategias eficaces en la atención primaria de pacientes adultos y pediátricos: publicar más artículos pragmáticos con inclusión de pacientes que reflejen las situaciones reales que el médico encuentra en la consulta, la disponibilidad de pruebas de diagnóstico rápido y con capacidad de predicción de la evolución de la enfermedad, promover la prescripción diferida de antimicrobianos, mejorar las habilidades comunicativas con el paciente mediante folletos informativos, insistiendo en la duración media de los síntomas de infecciones virales autolimitadas y explicando los signos de alarma ante un posible deterioro, promover el conocimiento del consumo de antimicrobianos en el entorno para aumentar la concienciación, y el uso de medidas coercitivas para evitar la venta de antibióticos sin receta oficial (88,89).

5.2.1.6 Calidad e idoneidad en el uso de antimicrobianos en ámbito extrahospitalario

En el año 2007, el grupo ESAC propone el estudio de unos criterios para valorar la calidad del consumo de antimicrobianos. Quizás el más llamativo es el criterio J01_B/N, que define la ratio entre consumo de penicilinas, cefalosporinas y macrólidos de amplio espectro sobre los de

espectro reducido. En Europa, se observan grandes diferencias, con valores máximos en 2016 en Italia (índice J01_B/N de 234,17), Bélgica (índice J01_B/N de 110,57) y Grecia (índice J01_B/N de 93,59) y valores mínimos en Noruega (0,17), Finlandia (0,68) y Dinamarca (0,76). España ocupa el cuarto lugar en el *ranking*, con una ratio de 84,79 (16).

En referencia a los criterios de calidad, podemos destacar dos puntos en población pediátrica asturiana:

- Por áreas sanitarias, el consumo de penicilinas sensibles a β-lactamasas (grupo J01CE) sigue una distribución inversa al consumo de los dos principios activos más consumidos (amoxicilina y amoxicilina clavulánico). Así, en las áreas donde hay mayor uso del grupo J01CE hay menor uso global de antimicrobianos, lo que demuestra los esfuerzos de la política antibiótica empleada en estas áreas, con un intento de contención del uso de antimicrobianos y de promover la utilización de los de espectro reducido.

- En el análisis comparativo entre la población pediátrica del Área Sanitaria V y el global de la población pediátrica asturiana, observamos un mayor consumo, estadísticamente significativo, de penicilinas sensibles a β-lactamasas (grupo J01CE) y un menor consumo de cefalosporinas de segunda (J01DC) y tercera generación (J01DD), macrólidos (J01FA) y fluoroquinolonas (J01MA). Además, en el Área Sanitaria V el consumo de amoxicilina fue superior al de amoxicilina-clavulánico todos los años del estudio. El consumo de amoxicilina-clavulánico en el Área V fue todos los años inferior al consumo de este principio activo en el conjunto de la población pediátrica asturiana. Esto demuestra una mejor política de uso de antimicrobianos en pediatría en el Área V respecto al global del Principado de Asturias y queda reflejado en el análisis de los criterios de calidad: el indicador J01_B/N fue en el Área V todos los años inferior al del Principado de Asturias (12,77 y 19,61 respectivamente en el año 2015).

En nuestro estudio, no hemos analizado la idoneidad de los tratamientos antimicrobianos a los procesos infecciosos para los que fueron prescritos. Una encuesta realiza en ámbito nacional en nuestro país destaca un grado de adecuación del 82,1% de los pediatras con menos de cuatro años de formación, que disminuye al 30,3% en aquellos con más de 30 años de ejercicio profesional. Asturias se sitúa en noveno lugar, de 15 comunidades analizadas, en el grado de adecuación de la antibioterapia prescrita (90). En la población pediátrica de nuestra Comunidad Autónoma, se utilizan antimicrobianos de manera inadecuada en el 37% de las patologías respiratorias; según el tipo de antimicrobiano, el 33,5% de las prescripciones de β-lactámicos y el 63% de las de macrólidos son inadecuadas (74). Según el tipo de proceso, el 13,6% de los antimicrobianos prescritos para la otitis media aguda (91) y el 56% de los prescritos para la faringoamigdalitis aguda son inadecuados (92).

5.2.2 CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN ÁMBITO INTRAHOSPITALARIO

El consumo de antimicrobianos en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V entre los años 2011-2015 fue escaso; supuso entre 1,16-1,63% de total del consumo. Los grupos terapéuticos más consumidos fueron J01C (con predominio de amoxicilina y ampicilina sobre amoxicilina-clavulánico) y J01D (con predominio de cefotaxima y ceftriaxona). Hemos de tener en cuenta que el Hospital de Cabueñes carece de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y de la subespecialidad de Oncología Pediátrica, unidades donde habitualmente se concentra el consumo de antimicrobianos en ámbito intrahospitalario.

Un estudio multicéntrico realizado en hospitales pediátricos españoles de tercer nivel detectó una prevalencia de uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados del 49,7%, indicados en el 28,3% con fines profilácticos; además la idoneidad de los tratamientos antimicrobianos sólo alcanzó el 60,9%, siendo las causas más frecuentes de inadecuación la utilización de los antibióticos durante tiempos más prolongados a lo establecido en las recomendaciones y la utilización de antimicrobianos de amplio espectro cuando no eran necesarios (93).

Diferentes sociedades médicas han venido alertando de la necesidad de implementar estrategias para mejorar el consumo de antimicrobianos dentro de los hospitales. El Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla fue de los primeros en crear un programa para la optimización de antimicrobianos y desde entonces, son numerosos los hospitales que han seguido sus pasos (94). En 2012 se crea un documento de consenso entre la SEIMC, la SEFH y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) que define los objetivos de los programas de optimización del uso de los antimicrobianos en los hospitales (PROA) y establece las recomendaciones para su implantación en los hospitales españoles (95).

5.3 SENSIBILIDAD BACTERIANA

5.3.1 E. coli

E. coli es el germen más frecuentemente implicado en las infecciones del tracto urinario en la población infantil; con menor frecuencia puede producir otras infecciones como bacteriemia, sepsis, meningitis e incluso gastroenteritis (*E. coli* enterohemorrágico, cepa O157:H7, con riesgo de producción del síndrome hemolítico-urémico). En nuestra casuística, el 94,9% de los aislamientos se obtuvieron en muestras de orina. La infección del tracto urinario en pediatría es más frecuente en edades tempranas (en nuestra muestra, el 35,1%, de los aislamientos se

obtuvieron en pacientes menores de un año y el 51,1% en menores de tres años) y en el sexo femenino a partir del año de edad (el 73,3% de las muestras analizadas se obtuvieron en niñas) y no guardan un patrón estacional característico.

E. coli está catalogado por el equipo de vigilancia EARS-Net como germen de especial vigilancia por su frecuencia como productor de infecciones invasivas y por su facilidad para la adquisición y propagación de mecanismos de resistencia a los antimicrobianos (18,96).

El equipo EARS-Net España viene alertando del aumento continuado de la resistencia de *E. coli* en nuestro país a la mayoría de antimicrobianos desde el año 2001, si bien es cierto que se observa una cierta estabilización desde 2012 (96,97).

La resistencia a los β-lactámicos viene condicionada por la producción de β-lactamasas; son de especial importancia las β-lactamasas de espectro ampliado (BLEE), que confieren resistencia a todos los antimicrobianos de este grupo terapéutico, excepto a las cefamicinas, a los carbapenems y a las combinaciones con inhibidores de β-lactamasas (98). Las BLEE están codificadas por genes plasmídicos y, por lo tanto, con gran capacidad de diseminación horizontal, y se asocian frecuentemente con otros mecanismos de resistencia produciendo problemas de multirresistencia. MDR-*E. coli* ha alcanzado en España en los últimos años tasas del 8,2% en pacientes ingresados y del 4,5% en pacientes ambulatorios (99,100).

En España, la sensibilidad de *E. coli* a amoxicilina-clavulánico en aislamientos invasivos disminuyó desde 2001 de manera llamativa hasta cifras en torno al 75%, con una estabilización en los últimos cinco años (73,7% en 2016) (96,97). En nuestra población, la sensibilidad es mayor, pero ha ido en descenso; partíamos de una tasa de sensibilidad entre 91-95% en los primeros años del estudio y que ha ido progresivamente disminuyendo hasta cifras cercanas al 85% (85,6% en 2013; 85,9% en 2015), rozando el límite que marca la utilización de un tratamiento empírico.

EARS-Net España alerta especialmente de la pérdida de sensibilidad de *E. coli* a las cefalosporinas de tercera generación. En el caso de la cefotaxima, ha pasado del 98,4% en 2001 a cifras en torno a 86% en los últimos cinco años (85,8% en 2016). La sensibilidad a ceftazidima en 2016 fue del 90,2%. Este problema tiene su origen mayoritariamente en la producción de BLEE, que alcanzó el 12,3% en 2016 (96,97).

Las cepas productoras de BLEE aparecieron primeramente a nivel hospitalario, pero se han extendido y son, a día de hoy, un problema importante también en infecciones adquiridas en la comunidad, sobre todo en infecciones del tracto urinario. Los principales factores de riesgo para su aparición son el uso previo de antimicrobianos, sobre todo cefalosporinas y quinolonas, y las edades avanzadas (101). También se ha observado un aumento de cepas BLEE en pacientes pediátricos, asociadas a grados altos de reflujo vésico-ureteral e infecciones del tracto urinario recurrentes (102).

E. coli en la población pediátrica del Área Sanitaria V ha mantenido niveles de sensibilidad altos, por encima del 95%, a todas las cefalosporinas de tercera generación estudiadas (cefotaxima, cefixima, ceftazidima) y no se ha observado una tendencia al descenso a lo largo del periodo de estudio. La producción de BLEE en nuestra población ha sido escasa, entre 0,8 y 3%, sin evidenciar una tendencia evolutiva a lo largo del periodo de estudio. Las 45 cepas BLEE registradas presentaron una menor sensiblidad, respecto al global de aislamientos de *E. coli*, a amoxicilina-clavulánico, a trimetoprim-sulfametoxazol, a todos los aminoglucósidos y a las quinolonas, mientras que mantuvieron niveles altos para imipenem, fosfomicina y nitrofurantoína.

La resistencia de las enterobacterias a las quinolonas se produce habitualmente por mutaciones en los genes cromosómicos *gyrA* y *parC*, alterando la estructura de las topoisomerasas, diana terapéutica de este grupo de antimicrobianos. Pero también se produce por genes plasmídicos (genes *qnr*), especialmente en cepas productoras de BLEE (103). Se observa en España una caída de la sensibilidad a fluoroquinolonas del 20%, desde valores en torno a 85% para ciprofloxacino a principios de siglo hasta 65,9% en el último año, una de las cifras más bajas de Europa (96,97). En nuestro estudio, la sensiblidad a las quinolonas se ha mantenido relativamente estable respecto al valor medio (95% a ciprofloxacino; 86,3% a ácido nalidíxico).

La sensibilidad de *E. coli* a trimetoprim-sulfametoxazol no ha presentado grandes variaciones en España y se mantiene en torno a 65-70% desde el inicio del programa de vigilancia del equipo EARS-Net (67,8% en 2015, 65,5% en 2016) (96,97). La sensibilidad en nuestra población es más alta (promedio de 79,7%), si bien se observa una caída puntual en el año 2007 hasta el 70,8% y otra más lenta y progresiva desde 83,7% en 2012 hasta 75,1% en 2015.

La sensibilidad a aminoglucósidos en España también ha descendido, pero de manera menos llamativa, en torno al 10% en el caso de gentamicina (87,7% de cepas sensibles en aislamientos invasivos de *E. coli* en 2016) (96,97). Destacamos de nuestro estudio una pérdida de sensibilidad de *E. coli* a gentamicina y tobramicina de más del 7%, desde niveles del 97-99% en los primeros años del estudio a cifras en torno al 90% en 2013 y 2014, si bien ha habido una discreta recuperación en el último año del estudio (94,1% para ambos antimicrobianos).

Observamos, por tanto, con todos los datos anteriormente presentados, que la sensibilidad de *E. coli* en la población pediátrica del Área Sanitaria V, se mantiene aún en niveles superiores a los publicados en España. Otros estudios observan un mejor perfil de sensiblidad de *E. coli* en la población pediátrica respecto a los adultos (104). A raíz de los resultados, podemos establecer dos puntos de alerta. En primer lugar, el descenso de la sensibilidad de *E. coli* a gentamicina y tobramicina en nuestra población, que se acerca mucho a las cifras del conjunto de la población española. En segundo lugar, el descenso de la sensibilidad de dos antimicrobianos utilizados

frecuentemente de manera empírica: amoxicilina-clavulánico en terapia oral y gentamicina en terapia parenteral.

5.3.2 S. pyogenes

El 70% de los aislamientos de *S. pyogenes* en los pacientes pediátricos del Área Sanitaria V del Principado de Asturias se recogieron en los cinco primeros años del estudio (2005-2009). La disminución del número de cultivos solicitados se explica por la extensión del uso del test de diagnóstico rápido (TDR) de estreptococo en los últimos años para el diagnóstico de las faringoamigdalitis estreptocócicas. Tamayo *et al* justifican un descenso del 44% en el diagnóstico de las faringoamigdalitis estreptocócicas por cultivo microbiológico en los últimos años por la utilización de los TDR (105). A pesar de que los TDR estreptocócicos tienen una especificidad muy alta (92-99%) y una sensibilidad en torno al 80-87% (106,107), el patrón oro para el diagnóstico de las faringoamigdalitis estreptocócicas continúa siendo el cultivo microbiológico (108). El TDR estreptocócico es de gran ayuda para el diagnóstico *in situ* de la faringoamigdalitis bacteriana, pero ha ocasionado una disminución importante del número de cultivos solicitados, lo que condiciona la validez de los resultados en los últimos años del estudio. Para solventar este problema se han agrupado los datos de la sensibilidad de los años 2014 y 2015. Los cambios epidemiológicos descritos plantean la necesidad de aumentar la recogida de muestras para cultivo microbiológico, con el fin de conocer con mayor precisión la evolución de la sensibilidad antibiótica y reducir así la posibilidad de fracaso terapéutico.

El 87,5% de los aislamientos procedieron de exudados faríngeos y el 0,2% de hemocultivos (ninguno en otro sitio estéril), lo que supone una incidencia de 1,15 casos de infecciones estreptocócicas invasivas/100.000 niños/año. Desde los años 80, se describe una reemergencia de las infecciones invasivas por *S. pyogenes*; Montes *et al* observan una tasa de 3,1/100.000 pacientes/año en la población pediátrica de Guipúzcoa y Barcelona (109). En un estudio multicéntrico realizado entre quince países europeos hallan porcentajes del 64-67% de exudados faríngeos y 4-6% de hemocultivos u otros sitios estériles entre los aislamientos de *S. pyogenes* (110).

Un promedio de 7,6% de las cepas no mostraron sensibilidad a tetraciclina (sensibilidad mínima del 78,5% en 2006 y máxima del 100% en 2014 y 96% en 2015). Cifras de resistencia similares y fluctuantes entre 3,5% y 25,4% han sido descritas en estudios españoles (109,111,112), si bien en el estudio de Ardanuy *et al* alcanzan el 42,2% (113) .

Existen dos fenotipos principales de resistencia al grupo macrólidos – lincosamidas – estreptograminas en las bacterias Gram positivas: 1) fenotipo M, determinado por un sistema de

expulsión activa del antibiótico, codificado habitualmente por los genes *mef* y *msr*, que confiere una resistencia selectiva a los macrólidos de 14 y 15 átomos, pero no a los de 16 átomos ni a las lincosamidas; 2) fenotipo MLS_B, determinado por la producción de metilasas, que modifican el sitio de unión al antibiótico; está producida mayoritariamente por el gen *ermB* (condiciona generalmente una resistencia constitutiva y de alto nivel a todos los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B; fenotipo c-MLS_B) o por el gen *ermA* (determina habitualmente el fenotipo MLS_B inducible o i-MLS_B, en el que los macrólidos inducen una resistencia al resto de antibióticos del grupo MLS_B) (114) .

Desde la descripción de las primeras cepas de *S. pyogenes* resistentes a la eritromicina se han comunicado tasas de resistencias muy variables en el mundo. En España, hubo un aumento progresivo de las cepas de *S. pyogenes* resistentes a macrólidos desde 1990, llegando a superar el 40% a principios de la primera década del siglo XXI, a expensas de un aumento de cepas con fenotipo MLS_B (111,115–117)(anexo 5). Hemos observado una situación similar en la población pediátrica del Área Sanitaria V de Asturias en los años 2005 y 2006 (55,2% de cepas resistentes con fenotipo MLS_B). Se describe desde entonces en España un descenso progresivo de la resistencia de *S. pyogenes* a eritromicina hasta el momento actual, alcanzando cifras inferiores al 10% (111,116). En nuestra población, se mantuvo una tasa de resistencia alta durante toda la década, alcanzando cifras máximas entre los años 2007-2010 (30,7% en 2007), pero con un claro predominio del fenotipo M. Las tasas de resistencia durante los últimos cinco años del estudio fueron bajas y con una distribución equitativa de los fenotipos.

A escala mundial, estudios realizados en la última década han comunicado resultados muy dispares. Se encuentran tasas de resistencias en Grecia del 42% (54% fenotipo M) (118), en los Países Bajos 0%, en Noruega 1,2%, en Alemania 7,1%, en Francia 14,9% (110), en Italia 10,7% (92% fenotipo M) (119), en países del Este de Europa 16% (25% fenotipo M) (120), en Brasil 15% (todas fenotipo MLS_B) (121), en Líbano 23% (82,9% fenotipo M) (122) o 58,1% en Japón (123).

Seppälä *et al* observaron en Finlandia ya a finales de los años 90 una contención en la resistencia de *S. pyogenes* tras la implantación de políticas estrictas en el control del uso de antimicrobianos, especialmente los macrólidos (124). Diversos autores han observado posteriormente una relación entre ambos factores (61,110,116,123,125).

En nuestro estudio hemos detectado un aumento llamativo del consumo de macrólidos en la edad pediátrica. Sin embargo, la tasa de resistencia a macrólidos ha pasado de cifras en torno al 20% en la primera mitad del periodo de estudio a menos de 7% en los últimos cinco años. Creemos, por tanto, que las fluctuaciones de la sensibilidad de *S. pyogenes* no pueden ser explicadas por el consumo de antimicrobianos. Este sería uno más dentro de un entramado

complejo de factores. En nuestro estudio, como ya hemos indicado, hemos observado cambios importantes en la distribución de los fenotipos de las cepas resistentes, que se mantienen durante varios años. Los cambios de la sensibilidad de este germen podrían estar mejor explicados por las variaciones de los clones circulantes (105,111–113,117), situación que puede verse favorecida por la presión que ejerce el uso de antimicrobianos en una determinada zona (116,119,120).

5.3.3 Salmonella spp

Salmonella spp. es una de las principales causas de gastroenteritis aguda en la población pediátrica en nuestro medio, junto con Campylobacter y Rotavirus. En nuestro estudio, 2005 fue el año en el que se obtuvieron más muestras con crecimiento de *Salmonella*; a partir de entonces, se observa un leve descenso en el número de aislamientos obtenidos, que puede ser explicado por el descenso de la población pediátrica y por una mayor restricción de los criterios para la recogida de muestras de heces en las gastroenteritis agudas infantiles. *Salmonella* spp. es un germen con un predominio estacional en los meses de verano; agosto fue el mes con mayor número de aislamientos positivos para este germen (12%). La mayoría de las muestras se obtuvieron en pacientes menores de cinco años, el 29,5% en menores de dos años. Estos hallazgos de distribución mensual y por edad han sido observados en otros estudios realizados en España (126–128). En nuestro estudio, el 99% de los aislamientos procedían de muestras de heces y el 0,7% de muestras de sitios estériles (tres hemocultivos, un cultivo de líquido sinovial). Otros autores comunican tasas más altas de crecimiento de *Salmonella* spp. en sitios estériles: 1,6% en Castellón (126), 4,6% en Barcelona (128), cercano al 10% en Córdoba (127).

De manera global, hemos detectado una sensibilidad de *Salmonella* spp. a ampicilina del 60,9%, a amoxicilina-clavulánico del 88,2%, a trimetoprim-sulfametoxazol del 94,3% y a ciprofloxacino del 99,6%, cifras similares a las encontradas en otros estudios realizados en España tanto en la población general como pediátrica (126,128). En los últimos años se ha alertado de la detección de BLEE en *Salmonella* spp., si bien los niveles aún son bajos en España, en torno al 0,26% (129). En nuestro estudio se registraron dos cepas resistentes y una con sensibilidad intermedia a cefotaxima, pero no se detectaron cepas productoras de BLEE. Asimismo se ha alertado del aumento de resistencia a quinolonas, que alcanza en España hasta un tercio de los aislamientos (130). Nosotros sólo hemos detectado una cepa resistente y otra con sensibilidad disminuida. Sensibilidad cercana al 100% ha sido documentada por otros autores españoles en la población pediátrica (126,128).

Aunque existen más de 2.500 serovariedades de *Salmonella* spp, en muchos países Enteritidis y Typhimurium son las que con más frecuencia infectan al hombre. *Salmonella* Typhimurium se encuentra sobre todo en ganado porcino y vacuno, mientras que *Salmonella*

Enteritidis se aísla principalmente de aves, huevos y derivados. En 1997 se detectó un aumento significativo de *Salmonella* Typhimurium con un serotipo atípico (determinado por la fórmula antigénica 1,4[5]12:i:-) y con un patrón de resistencias particular, cuya incidencia creció significativamente y llegó a ser uno de los serotipos más importantes a nivel mundial, lo que alarmó a la comunidad científica (131). En España, clásicamente, la serovariedad Enteritidis es la más prevalente (132), pero se viene observando un aumento de los aislamientos de *Salmonella* Typhimurium desde principios de los años 90 (127), si bien sólo se han comunicado prevalencias de esta serovariedad discretamente superiores a las de *Salmonella* Enteritidis en años y en áreas puntuales (126,128,130). Se ha descrito un aumento importante de las resistencias de *Salmonella* serovariedad Typhimurium a ampicilina, cloranfenicol, tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol y de la proporción de cepas multirresistentes (132,133).

Cabe destacar de nuestra casuística un importante cambio de serovariedades encontrado a lo largo del periodo de estudio, con un predominio de *Salmonella* Typhimurium a partir del año 2008 y que llega a alcanzar el 82,4% en 2013. Este cambio de serovariedades explica el cambio de la susceptibilidad a los antimicrobianos hallado en nuestro estudio. El nivel medio de sensibilidad de *Salmonella* Enteritidis a ampicilina se situó en 90,2% y el de *Salmonella* Typhimurium en un 27%. La caída de la sensibilidad de *Salmonella spp*. a ampicilina a un nivel del 15,2% en el año 2013 se explica porque ese año el 82,4% de los aislamientos fueron de la serovariedad Typhimurium, con una sensibilidad a ampicilina del 7,4% dicho año. Este hallazgo puede también explicar la disminución de la sensibilidad a la mayoría de los antimicrobianos en 2013.

Hemos de resaltar también que en el año 2011 la mayoría de los aislamientos correspondieron al grupo “otras especies”, año en el que se detectó un brote de *Salmonella enterica* serotipo Poona (134). Siete de los 16 aislamientos de este grupo fueron del serotipo Poona, si bien muchos otros fueron eliminados al tratarse de cultivos duplicados en el mismo paciente, por persistencia de la sintomatología o por controles microbiológicos realizados para el estudio epidemiológico del brote.

5.3.4 H. influenzae

Desde la introducción de la vacunación sistemática anti-*Haemophilus influenzae* tipo b, ha habido una disminución muy llamativa de las infecciones invasivas producidas por este germen en todo el mundo. Hoy en día, la mayoría de las cepas de *H. influenzae* aisladas son no tipificables y producen infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad (135). En nuestro estudio, se han agrupado los datos de los aislamientos registrados en cuatro de los 11 años para el análisis de la sensibilidad, ya que no se alcanzaba la cifra de 30 aislamientos anuales. La mayoría de las

muestras proceden de exudados conjuntivales y óticos; el 1,4% de hemocultivos. *H. influenzae* afecta principalmente a lactantes pequeños (el 74,2% de las muestras se obtuvieron en pacientes menores de dos años) en los meses de invierno; se observa en la muestra un claro patrón estacional, siendo el número de aislamientos 11 veces superior en marzo que en julio.

La resistencia a los β-lactámicos suele estar determinada por la presencia de β-lactamasas, que puede condicionar también la actividad de ciertas cefalosporinas, pero mantienen la susceptibilidad a las combinaciones con inhibidores de β-lactamasas. Se describen también cepas BLNAR (β-lactamasas negativas, resistentes a ampicilina) generadas por mutaciones en el gen *ftsI* que codifica la PBP3, y cepas BLPACR (β-lactamasas positivas, resistentes a amoxicilina-clavulánico) (98).

Hemos observado en la población pediátrica del Área Sanitaria V una disminución de la sensibilidad de *H. influenzae* a ampicilina a lo largo del periodo de estudio, desde 84,9% en 2005 hasta 73,7% en el periodo 2014-2015, condicionado por un aumento de la producción de β-lactamasas (15,1% en 2005; 24,6% en 2014-2015). Esto es contrario a lo observado por el estudio multicéntrico SAUCE (Susceptibility to the Antimicrobials Used in the Community in España) que analizó la sensibilidad de los principales gérmenes en infecciones respiratorias entre los años 1996 y 2007 en España. Los autores observan un aumento de la sensibilidad a ampicilina, condicionado por un descenso de la prevalencia de cepas productoras de β-lactamasas (25,7% en 1996-1997; 15,7% en 2006-2007) y de las cepas BLNAR (136–139).

En nuestro estudio hemos detectado 0,4% de cepas BLNAR y 0,2% de cepas BLPACR, que explican la caída de la sensibilidad a amoxicilina-clavulánico y a cefuroxima al 95,2% en el periodo 2012-2013. Son valores similares a los encontrados en ámbito nacional en el estudio SAUCE (0,7% y 0,3%, respectivamente) (139). Se describen tasas más altas de β-lactamasas y de cepas BLNAR en la población pediátrica respecto a los adultos (135,139).

Hemos observado que la sensibilidad de *H. influenzae* a azitromicina, que alcanzaba el 100% en nuestra población entre 2005-2009, ha caído desde entonces, situándose la tasa más baja (93%) en el año 2011. Latorre et al describen hasta un 12% de resistencias a macrólidos en la población catalana (135).

Es excepcional la resistencia de *H. influenzae* a cefotaxima, carbapenems y fluoroquinolonas. En nuestra serie, sólo hemos detectado una cepa resistente a ciprofloxacino en el año 2007.

5.3.5 E. faecalis

Enterococcus faecalis es el segundo germen en frecuencia causante de infección del tracto urinario en la población infantil. Afecta especialmente a lactantes pequeños y, por tanto, con una distribución similar entre varones y mujeres; en nuestro estudio el 44,1% de los aislamientos procedieron de pacientes menores de un año. Como en *E. coli*, no se observa un patrón estacional característico y la mayoría de los aislamientos se obtuvieron de muestras de orina.

Los enterococos están catalogados por el equipo de vigilancia EARS-Net como gérmenes especial vigilancia (20). Suponen un reto terapéutico por la dificultad de tratamiento condicionada por su multirresistencia intrínseca (incluyendo resistencia a todas las cefalosporinas), por la adquisición de nuevos genes de resistencia y por su capacidad de diseminación, tanto en medio hospitalario como en la comunidad (140).

En nuestro análisis, *E. faecalis* ha mantenido una sensibilidad a ampicilina del 100% a lo largo del todo el periodo de estudio. En general, la sensibilidad de *E. faecalis* a ampicilina en España es alta, en torno al 98% (140–143).

Hemos de destacar en nuestra población un aumento de las RAN a gentamicina, que alcanzaron tasas del 39,6% en el periodo 2014-2015, situándose por encima del porcentaje de RAN a estreptomicina. En general, en los hospitales españoles la RAN a aminoglucósidos se sitúa en torno al 25-30% (140–142), si bien el grupo EARS-Net comunica tasas ya superiores al 40% en 2013 y 2015 en España (20). García-Vázquez *et al* observan que el 62,9% de los *E. faecalis* aislados en hemocultivos de pacientes adultos ingresados presentan RAN a gentamicina (143).

En la población pediátrica del Área Sanitaria V sólo se detectó una cepa resistente a vancomicina a lo largo de los 11 años del periodo de estudio. A principios del siglo XXI, comenzaron las alertas en diferentes regiones de España sobre la aparición de cepas de *E. faecalis* portadoras del clon *van*A, resistentes a vancomicina (144). Este tipo de resistencia está siendo vigilada en Europa y alcanza ya tasas superiores al 40% en Irlanda y Chipre (20). En España, la resistencia adquirida a vancomicina es aún poco frecuente, entre 0-2,5% (20,140–143), si bien se comunican brotes ocasionales en determinados centros debido a la diseminación de clones de alto riesgo, especialmente en unidades con alta presión antibiótica como son las Unidades de Cuidados Intensivos (140). El estudio español ENVIN (Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva) halló un 1,54% de *E. faecalis* resistentes a vancomicina en 2016 y del 0% en 2017 (145,146).

En el año 2003 se comunica el aislamiento de la primera cepa de *E. faecalis* resistente a linezolid en España (147). La resistencia a linezolid es actualmente en España anecdótica, por debajo del 1-2% (140–143), si bien al igual que en el caso anterior, se comunican brotes

ocasionales en determinados hospitales españoles (148). El estudio ENVIN no detectó cepas resistentes a linezolid en las Unidades de Medicina Intensiva en España en los dos últimos años (145,146). En nuestra casuística, la sensibilidad de *E. faecalis* a linezolid disminuyó al 90,7% de manera puntual en 2007; ese año se detectaron cuatro cepas resistentes. Es una cifra que, viendo los datos nacionales, podría resultar alarmante, pero desconocemos si fueron comprobadas. No hemos hallado cepas resistentes a daptomicina en nuestra población, que son cada vez más frecuentes en España; en 2014 alcanzaron el 3,23% (140).

5.3.6 S. aureus

Hemos detectado mayor número de registros de *S. aureus* en los meses de verano, que concuerda con el predominio de aislamientos en muestras de heridas y abscesos, lo que puede responder a una mayor incidencia de los traumatismos en los meses estivales con el riesgo de sobreinfección de las heridas. *S. aureus* es un frecuente colonizador de la piel en el ser humano y, por tanto, agente etiológico principal de las infecciones de piel y tejidos blandos, pero también es uno de los gérmenes frecuentemente implicados en infecciones del torrente sanguíneo. En nuestra casuística, un 8,4% de los aislamientos de *S. aureus* se realizaron en hemocultivos.

La principal vigilancia que se realiza sobre *S. aureus* es tradicionalmente sobre las cepas resistentes a meticilina (SARM). La resistencia a la meticilina (u oxacilina) se debe a la síntesis de una proteína de unión a la penicilina modificada (PBP-2a), codificada por el gen *mecA*. Las primeras cepas fueron identificadas en los años 60 en ambientes hospitalarios, pero a inicios de los años 90 se empezaron a detectar en la comunidad y en sujetos sin factores de riesgo típicos (SARM adquirido en la comunidad o SARM-AC). Estas cepas, genéticamente diferentes, son causantes de infecciones de piel y tejidos blandos, pero también de infecciones invasivas y fatales, y más frecuentemente en la población pediátrica y en adultos jóvenes, lo que creó una situación de alarma en la comunidad científica. En 2005, se describió un nuevo tipo de cepas SARM asociado a ganado (SARM-AG), causante de infecciones en animales de producción, sobre todo en el cerdo, y en personas en contacto. En 2011, se describe un nuevo gen de resistencia a la meticilina (*mecC*), con un 69% de identidad con *mecA*. En los últimos años, se han detectado cepas resistentes a cefalosporinas de quinta generación (ceftarolina), que sugieren la aparición de nuevos mecanismos de resistencia, no relacionados con mutaciones en el gen *mecA*, y poco frecuentes aún en nuestro medio (114,149,150).

En Europa, en el año 2016, la detección de cepas SARM alcanzó una tasa media del 13,7%, con amplias variaciones entre los diferentes países, entre 1,2% en Países Bajos y 50,5% en Rumanía (25,8% En España) (20). Nuestro país ha experimentado un aumento progresivo de las tasas de SARM hasta 2005, con una cifra máxima del 27,3%; a partir de entonces se logró

contener e incluso reducir estas tasas; pero en los últimos años han vuelto a aumentar en cifras por encima del 25% (96,97). En nuestra casuística, hemos detectado un promedio de 8,2% cepas SARM (10,8% en las muestras obtenidas de sitios estériles), si bien las tasas han sido muy variables a lo largo del periodo de estudio. Así en el año 2008 se registró el máximo número anual de cepas SARM (11 cepas; 23,9%), mientras que no se detectaron cepas SARM los años inmediatamente anterior y posterior.

La resistencia de *S. aureus* al grupo macrólidos – lincosamidas – estreptograminas es frecuente y generalmente mediada por los genes *erm*, que codifican metilasas, lo que confiere resistencia a todos los antimicrobianos de este grupo y determina el fenotipo MLS_B (114). En España, ha habido un descenso de la sensibilidad a los macrólidos y a clindamicina desde el año 2013 (más llamativo en las cepas sensibles a meticilina, SASM); en el año 2016, la sensibilidad de *S. aureus* a eritromicina se situó en el 64,1% y a clindamicina en el 88,6% (96,97). En nuestro estudio, observamos que se mantienen aún niveles de sensibilidad superiores de manera global, del 84,3% a macrólidos y del 97,4% a clindamicina. Recalcamos que las tasas de sensibilidad a eritromicina han sido oscilantes a lo largo del periodo de estudio y que hemos observado una disminución de la sensibilidad a clindamicina, con niveles por debajo del 90% de manera mantenida desde el año 2011. Esto se puede explicar por un cambio de los fenotipos hallados: el fenotipo M fue el predominante hasta el 2010 y el i-MLS_B a partir de entonces.

El equipo EARS-Net español alerta también del aumento de las resistencias a fluoroquinolonas desde el año 2002 en España (sensibilidad de *S. aureus* a ciprofloxacino en 2016 de 72,2%) (96). En la población pediátrica del Área Sanitaria V de Asturias la sensibilidad a ciprofloxacino está aún en límites aceptables (media del 94,6%), si bien ha descendido en más de siete puntos desde el inicio del estudio y se sitúa en los últimos años en torno al 91%.

En los últimos años, se han descrito cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (en inglés, VISA, vancomycin intermediate *S. aureus*) y con alto nivel de resistencia a vancomicina (en inglés, VRSA, vancomycin resistant *S. aureus*). Las primeras pueden surgir durante el tratamiento de un paciente con glucopéptidos; las segundas se deben a la adquisición de un trasposón con el gen *vanA* de los enterococos. Estas cepas son aún poco frecuentes a escala mundial, pero importantes desde el punto de vista clínico, ya que ocurre tanto en cepas SASM como en SARM y anulan a la vancomicina como primera opción terapéutica (114,140). En nuestra casuística, hemos detectado cuatro cepas VISA (0,94%) y una VRSA (0,24%). La resistencia a linezolid es prácticamente anecdótica a nivel mundial (140); en España no se han detectado cepas resistentes en los aislamientos invasivos en el programa de vigilancia EARS-Net en los últimos años (96,97). En nuestra muestra, hemos hallado un 1% de cepas resistentes, pero desconocemos si éstas fueron confirmadas.

Las cepas SARM se caracterizan por ser resistentes a todos los β-lactámicos (salvo cefalosporinas de 5ª generación) y, frecuentemente, presentan también resistencia a otros grupos de antimicrobianos (114,151,152). Las cepas SAMR detectadas en nuestro estudio han mostrado niveles de sensibilidad más bajos para tetraciclina, eritromicina, clindamicina, gentamicina y ciprofloxacino, con diferencias superiores al 10% en todos los casos respecto al global de las cepas de *S. aureus*.

5.3.7 S. pneumoniae

S. pneumoniae es uno de los patógenos que con más frecuencia ocasiona infecciones comunitarias en la edad pediátrica. Hasta una cuarta parte de la población infantil es portadora nasal de este germen (153). A pesar de ello, en nuestro estudio, la mayoría de los años no se ha llegado a la cifra deseable de 30 aislamientos/año, ya que *S. pneumoniae* produce mayoritariamente infecciones en las que es infrecuente la recogida de muestras para estudios microbiológicos, como son la neumonía y la otitis media aguda. Además, hemos observado una disminución de los aislamientos obtenidos a lo largo del periodo de estudio, especialmente a partir del año 2010, que se puede explicar por el papel de las vacunas. Desde inicios del S. XXI, se utilizan en España vacunas antineumocócicas conjugadas en la edad pediátrica, que han ido incorporando progresivamente más serotipos en su composición. En Asturias eran inicialmente de financiación privada, pero se observó un aumento progresivo de la cobertura vacunal. En enero de 2015 fue incluida la vacuna conjugada tridecavalente dentro del calendario oficial de la Comunidad, logrando coberturas superiores al 95%. Diversos estudios españoles han observado que con la protección vacunal frente al neumococo en edad pediátrica se ha conseguido disminuir las tasas de aislamiento de *S. pneumoniae*, el número de ingresos por neumonías adquiridas en la comunidad, la mortalidad por dicha patología (154), la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (155,156), la incidencia de meningitis neumocócica (156), la incidencia de otitis media por *S. pneumoniae* (157), especialmente en edades por debajo de los cinco años.

Como era esperable, la mayoría de los aislamientos se obtuvieron en los meses de invierno, con una clara diferencia respecto al número de aislamientos registrados en los meses estivales, y en pacientes de corta edad; un 77,2% de las muestras provenían de niños menores de tres años.

De manera global, la prevalencia de las resistencias de *S. pneumoniae* ha aumentado, aunque existen diferencias importantes según las regiones geográficas y los serotipos más prevalentes. La evolución de los serotipos y de determinadas resistencias a antimicrobianos ha estado muy ligada a la incorporación de las diferentes vacunas (114). Diversos estudios señalan

que las tasas de resistencias a los diferentes grupos de antimicrobianos son superiores en los serotipos incluidos en las vacunas (153).

Mutaciones en los genes que codifican las PBP provocan la aparición de resistencias a β-lactámicos, de alto o bajo nivel según el tipo de PBP afectada. Estos mecanismos de resistencia suelen producirse por recombinación génica, aunque se han observado casos de diseminación clonal (114). La descripción de la evolución de la susceptibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina G merece una mención pormenorizada por las implicaciones terapéuticas que conlleva. En España, el equipo EARS-Net detalla en su último informe esta evolución en los aislamientos invasivos en los últimos 15 años. Tenemos que aclarar que, con el objeto de poder establecer comparaciones con años previos, el equipo utiliza los puntos de corte clásicos (sensible: CMI ≤ 0,064; sensibilidad intermedia: CMI 0,12 - 1; resistente: CMI ≥ 2). Partiendo de una tasa de sensibilidad en el año 2001 del 60,5%, se observa en España un aumento de la sensibilidad en los primeros años, con una estabilización posterior (sensibilidad en torno a 78% entre 2007-2009). *S. pneumoniae* experimenta un nuevo descenso de la sensibilidad a penicilina G entre 2010-2012 (69% en 2011) y aumento progresivo desde entonces (76,5% en 2015, 75,2% en 2016; todas las resistencias en el último año fueron de alto nivel). En la población pediátrica española, la tasa de sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina G es en general más baja. Durante los años 2007-2009 se lograron cifras similares al conjunto de la población, en torno al 78%, pero desde entonces ha disminuido y se ha distanciado del global de la población, situándose en torno al 60% de manera relativamente estable en los últimos años (61,2% en 2016) (20).

No podemos comparar las cifras absolutas del seguimiento del equipo EARS-Net con nuestra población. En primer lugar, los puntos de corte utilizados son diferentes. En segundo lugar, sólo disponemos datos de sensibilidad a penicilina G a partir del año 2008 y están agrupados en tres periodos de tiempo. Pero sí podemos comparar la evolución en ambos estudios. Al igual que ocurre en España, la sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina G en la población pediátrica del Área Sanitaria V en los últimos años ha disminuido, en más de un 15%, pasando del 100% en el periodo 2008-2009 al 82,9% en 2013-2015. Destacamos también que en el periodo 2013-2015, el 11,4% de los aislados presentaron una resistencia intermedia y el 5,7% una resistencia de alto nivel. En 2014 se detecta resistencia de alto nivel por primera vez en nuestra población.

Hemos observado también una disminución de la sensibilidad a la cefotaxima en nuestra casuística. En 2005 era del 95,3% (todos los aislados no sensibles ese año presentaron una resistencia intermedia), se alcanzó la sensibilidad completa en los años centrales del estudio, pero disminuyó posteriormente, hasta el 91,4% en el periodo 2013-2015; además todas las resistencias en el último periodo fueron de alto nivel. Una vez más, no podemos establecer comparación con los datos del equipo EARS-Net en los aislamientos invasivos españoles porque los puntos de cortes utilizados son distintos.

Sí podemos establecer comparación con el estudio SAUCE, que utiliza los puntos de corte del CLSI empleados en la metodología de nuestro estudio. En el periodo 2006-2007, la sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina G fue de 99,8% y a cefotaxima del 99,6%, valores muy similares a los hallados en nuestro estudio en dichos años. Los autores venían observando un aumento de la sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina, eritromicina y ciprofloxacino desde el inicio del estudio en 1996. Describen también resistencias más altas en las muestras pediátricas respecto a las de adultos para penicilina oral y eritromicina, y más bajas para ciprofloxacino (136–139).

Respecto al grupo macrólidos – lincosamidas – estreptograminas, se ha observado a nivel mundial un aumento de la resistencia a este grupo, que parece coincidir con el de la resistencia a β-lactámicos. En el caso de *S. pneumoniae* está producido mayoritariamente por el gen *erm(B)*, que condiciona la aparición del fenotipo c-MLSB y, por tanto, la resistencia a todos los antimicrobianos de este grupo (114). En el estudio SAUCE, el 80% de las cepas resistentes a macrólidos eran del fenotipo MLS_B, alcanzando el 97% en las muestras pediátricas (139). En nuestro estudio, el fenotipo MLS_B fue el causante del 80,5% de resistencias a macrólidos, lo que condiciona también la disminución de la sensibilidad a la clindamicina a valores por debajo del 60%, hallada en los periodos centrales del estudio.

Las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas suponen también un problema terapéutico de gran importancia en determinadas áreas (114). En España, *S. pneumoniae* mantuvo un nivel de sensibilidad a levofloxacino del 97,6% en 2016 (20). En nuestro estudio, no hemos detectado cepas resistentes a las fluoroquinolonas, como se ha visto en otros estudios en la edad pediátrica (139,153).

Hasta el momento no se han detectado resistencia de *S. pneumoniae* a vancomicina, pero sí se han descrito en varias partes del mundo cepas que presentan tolerancia a dicho antimicrobiano, que se asocian a fallos terapéuticos y se creen que son precursoras de un posible fenotipo de resistencia (114). En nuestra serie *S. pneumoniae* mantuvo una sensibilidad del 100% a lo largo de todo el periodo de estudio.

5.4 RELACIÓN ENTRE CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS Y SENSIBILIDAD BACTERIANA

Desde la implantación de las estrategias de vigilancia del consumo de antimicrobianos y de las resistencias bacterianas en Europa, se ha observado un patrón Norte – Sur de ambos problemas, lo que lleva a pensar una relación causal entre ellos.

Dentro de la colaboración de las redes ESAC y EARS-Net, el análisis transversal realizado en el mismo periodo de tiempo en diferentes países europeos, ha concluido correlaciones positivas entre: las resistencias de *S. pneumoniae* a eritromicina y el consumo de macrólidos, a penicilina y el consumo de penicilinas y cefalosporinas; la resistencia de *S. pyogenes* a eritromicina y el consumo de macrólidos; y la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino y el consumo de quinolonas y a cotrimoxazol y el consumo de dicho fármaco (19).

De la misma manera, comparando áreas en un mismo periodo de tiempo, y teniendo en cuenta los factores genéticos, Goossens ha observado que, en Estados Unidos, con un alto consumo de azitromicina, hay una mayor prevalencia de cepas del género *Streptococcus* resistentes a macrólidos por expresión del gen *mef*(A), que condiciona el fenotipo M. En cambio, en los países del Sur de Europa, con un consumo predominante de claritromicina, hay un predominio de expresión del gen *erm*(B), que determina las cepas c-MLS_B, con resistencia de alto nivel a todos los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (158).

En España, Calvo-Rey *et al* observaron tasas de resistencia de *S. pneumoniae* más altas en las provincias con mayor consumo de antimicrobianos. Destacan el papel de los macrólidos (especialmente los de posología de dosis única diaria, como la azitromicina) como el principal causante del aumento de la resistencia de *S. pneumoniae* a macrólidos y penicilina, seguido del consumo de β-lactámicos (especialmente cefalosporinas) (159). Variables sociodemográficas y climatológicas han sido también relacionadas con la resistencia de *S. pneumoniae* en nuestro país. En aquellas provincias con una mayor tasa de población pediátrica, menor nivel cultural en la población adulta y climatología húmeda, las tasas de resistencia del neumococo a penicilina y eritromicina fueron más altas, debido a un mayor consumo de antimicrobianos. En cambio, en las provincias con una renta per cápita más alta y con mayor número de profesionales médicos el consumo de antibióticos y las resistencias bacterianas fue menores (160).

No se puede negar el papel del aumento del consumo de los antimicrobianos en el problema de las resistencias bacterianas. Sin embargo, no todos los antimicrobianos afectan de la misma manera ni todos los microorganismos se ven afectados por igual. *S. pneumoniae* es de los más proclives a la disminución de la sensibilidad por el consumo de antimicrobianos (19). Los β-lactámicos, a pesar de ser el grupo terapéutico más consumido, son los que realizan menor presión

selectiva sobre la aparición de resistencias bacterianas (159). En términos cuantitativos, el equipo de Bergman observó en Finlandia que un aumento de tan sólo dos DHD en el consumo macrólidos justificaba un aumento significativo de la resistencia de *S. pyogenes* a la eritromicina (161). Se desconoce con exactitud cuál es el tiempo necesario para que un cambio en el consumo de los antimicrobianos tenga consecuencias en la sensibilidad bacteriana. Austin y sus colaboradores explicaron, mediante modelos matemáticos, que la emergencia de un mecanismo de resistencia bacteriana requiere alcanzar un nivel umbral mínimo de consumo de un determinado antimicrobiano, que el tiempo necesario para el desarrollo de la resistencia es mucho más corto que el que se precisa para el que la resistencia disminuya tras disminuir la presión antibiótica, y que una reducción significativa de la resistencia requiere una reducción del mismo calibre del consumo del antimicrobiano (162). Nasrin cuantificó este periodo de tiempo en 6 meses, tras observar que las tasas de resistencia de *S. pneumoniae* en aislamientos de niños portadores nasales eran significativamente menores en aquellos niños que no habían consumido β-lactámicos en los seis meses previos (163).

Hasta ahora hemos hablado de la relación entre el consumo y las resistencias analizando distintas áreas geográficas en un mismo periodo de tiempo. Sin embargo, las correlaciones son más variables cuando se analizan evolutivamente a lo largo de un periodo de tiempo sobre una misma población. En Finlandia, Bergman *et al* observaron una correlación positiva entre el consumo de macrólidos en distintas áreas geográficas y los niveles de resistencia de *S. pyogenes*; sin embargo, esta relación no se mantenía en el análisis evolutivo ejercido sobre la misma población a lo largo de un periodo de tiempo (161). De ahí que se pueda pensar que intervienen muchos otros factores en este complejo problema: mutaciones genéticas que condicionan los mecanismos de resistencia, la propagación de bacterias resistentes, los cambios cíclicos de los serotipos, las fluctuaciones naturales de los cambios de sensibilidad bacteriana, etc.

En nuestro país, Díaz *et al* observaron en Zamora una correlación entre la disminución del consumo de antimicrobianos en general y de β-lactámicos en particular y la disminución de la resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina, y el descenso de consumo de macrólidos y de la resistencia de *S. pyogenes* a dicho grupo terapéutico a lo largo del periodo 1996-2005. (61).

En un área cercana, en Segovia, Miguélez *et al* no observaron correlación entre ambos factores en el estudio evolutivo llevado a cabo entre 2007 y 2011; describen una correlación positiva, aunque no significativa, entre el consumo de cefalosporinas de tercera generación y el número de cepas de *E. coli* productoras de BLEE (64).

En el Principado de Asturias, Rodríguez observó una relación positiva entre el consumo de amoxicilina-clavulánico y la pérdida de sensibilidad de las enterobacterias a dicho antimicrobiano, pero no con el resto de las bacterias y antimicrobianos estudiados (68).

A raíz de los datos presentados y en relación a los observados en nuestro estudio podemos resaltar varias ideas:

- *S. pyogenes* es uno de los gérmenes donde tradicionalmente más se ha relacionado la pérdida de sensiblidad a los macrólidos con el aumento del consumo de este grupo terapéutico. No hemos encontrado dicha relación en la población pediátrica del Área Sanitaria V. Es más, se ha detectado un aumento de consumo de macrólidos, mientras que los fenotipos de *S. pyogenes* resistentes a macrólidos han disminuido. El aumento de consumo de azitromicina no ha estado seguido de un aumento del fenotipo M, portador del gen *mef(*A), como refería Goossens en su estudio (158).
- *S. pneumoniae* es otro de los gérmenes donde también se ha estudiado extensamente esta relación. En nuestra serie sí se ha observado una pérdida de la sensibilidad a penicilina G, amoxicilina-clavulánico y cefotaxima, pero no hemos podido relacionarlo con los cambios de uso de los antimicrobianos. El escaso número de aislamientos de *S. pneumoniae*, que nos obliga a agruparlos en cinco periodos de tiempo para el estudio de la sensibilidad nos dificulta aún más el estudio de estas relaciones.
- *Salmonella* spp., *E. coli* y *H. influenzae* son gérmenes menos nombrados en la literatura en el análisis de estas correlaciones. Sin embargo, hemos observado en nuestro estudio relación, aunque no siempre estadísticamente significativa, entre el consumo de J01D y la sensiblidad de *E. coli* a cefazolina, entre el consumo de trimetoprim-sulfametoxazol y la sensiblidad de *E. coli* a dicho fármaco, entre el consumo de J01D y la sensiblidad de *Salmonella* spp a cefuroxima, y entre el consumo de macrólidos y la sensibilidad de *H. influenzae* a azitromicina. Sin embargo, creemos que 11 años son escasos para establecer conclusiones contundentes y serían precisos más estudios que profundicen en el análisis de tal compleja relación.
- Es llamativo el paralelismo entre el consumo de quinolonas y la detección de cepas de *S. aureus* resistentes a ciprofloxacino y alertamos, teniendo en cuenta el llamativo aumento del consumo de quinolonas en nuestro ámbito de estudio y en la población española, de la repercusión que un aumento continuado del consumo de este grupo terapéutico pueda tener sobre el problema de las resistencias bacterianas.

Correlacionar únicamente el aumento del consumo de antimicrobianos al desarrollo de las resistencias bacterianas es realizar una aproximación simplista a este complejo problema, pero es de suma importancia conocer y controlar la prescripción antibiótica por ser uno de los pocos factores implicados en los que podemos intervenir.

5.5 COMENTARIO FINAL

Quiero terminar con unas palabras textuales de los Dres. Cisneros Herreros y Peñalva Moreno, publicadas recientemente y que no pueden ir más acordes a la idea de este trabajo:

"Los antibióticos son unos fármacos extraordinarios, porque han salvado más vidas que ningún otro grupo de medicamentos, y porque en general consiguen la curación completa de la enfermedad en pocos días. Sin embargo, desconocemos y olvidamos a la par que su impacto ecológico les diferencia del resto de medicamentos. Prescribir, dispensar o realizar mal un tratamiento antibiótico incrementa el riesgo de bacterias resistentes. Es la expresión de una guerra biológica entre las especies bacteriana y humana, que estamos perdiendo porque la velocidad de las bacterias para generar resistencias está siendo superior a la velocidad para inventar nuevos antibióticos. Las bacterias lo han conseguido trabajando en equipo, intercambiando información y aprovechando la globalización para diseminarse. Por el contrario, los humanos hemos acelerado ese proceso biológico, utilizando en exceso los antibióticos, trabajando cada uno por nuestro lado, sin compartir datos y con escasa coordinación. La crisis de los antibióticos es una irresponsabilidad compartida de los profesionales sanitarios (como responsables de una mejora en la prescripción de antibióticos; existe un espacio vacío entre el volumen de nuevos conocimientos en enfermedades infecciosas y el tiempo que los médicos prescriptores dedicamos a la formación continuada; la dispensación de antibióticos por los farmacéuticos es una oportunidad para contribuir a formar al ciudadano en el correcto uso del antibiótico prescrito), de los ciudadanos (como responsables de un buen cumplimiento de la prescripción facultativa, evitando la automedicación y los cambios de dosificación o duración por decisión propia; también responsables al no realizar las medidas higiénicas o las vacunaciones correspondientes, claves para evitar las infecciones), y de los políticos (al no potenciar la ejecución de los planes de lucha contra las resistencias bacterianas, al no coordinar las acciones entre las distintas autonomías y al recortar los presupuesto para investigación). Las dos medidas claves para el tratamiento de esta crisis son la formación, a los ciudadanos y a los profesionales sanitarios, y la investigación" (164).

6. CONCLUSIONES

1. El consumo medio de antimicrobianos de uso sistémico (grupo J01) en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2015 ha sido de 19,32 DHD.
2. El grupo terapéutico J01C (β-lactámicos penicilinas) ha sido el más consumido (82,39%), seguido del grupo J01F (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas, 9,38%) y del grupo J01D (otros β-lactámicos, 7,03%).
3. El 92,8% del consumo global recae en cinco antimicrobianos: amoxicilina-clavulánico, amoxicilina, azitromicina, cefuroxima y claritromicina.
4. Se ha observado un aumento del 29,1% en el consumo de antimicrobianos de uso sistémico en la población pediátrica asturiana a lo largo del periodo 2005-2015, superior al aumento del consumo observado en la población española en dicho periodo de tiempo.
5. Se ha observado variabilidad en el consumo de antimicrobianos entre las ocho áreas sanitarias del Servicio de Salud del Principado de Asturias. El Área III ha sido el área con mayor consumo y el Área IV, la de menor consumo. Todas las áreas han presentado una tendencia evolutiva ascendente en el consumo de antimicrobianos a lo largo del periodo de estudio.
6. El consumo de amoxicilina-clavulánico y amoxicilina ha supuesto cerca del 80% del consumo global de antimicrobianos en la población pediátrica del Principado de Asturias. A lo largo del periodo 2005-2015 ha habido un aumento del consumo de ambos principios activos: del 22,1% para amoxicilina-clavulánico y del 63,6% para amoxicilina. Hasta el año 2011, predominó el consumo de amoxicilina-clavulánico sobre el de amoxicilina, invirtiéndose esta relación a partir de entonces.
7. El consumo del grupo J01F en la población pediátrica del Principado de Asturias ha estado representado mayoritariamente por dos antimicrobianos: azitromicina y claritromicina. A lo largo del periodo de estudio, el consumo de claritromicina ha disminuido un 36,8%, mientras que el de azitromicina ha aumentado un 136,4%. Desde el año 2009, el consumo de azitromicina ha predominado sobre el de claritromicina.
8. El consumo del grupo J01D en la población pediátrica del Principado de Asturias ha estado representado mayoritariamente por cefuroxima y cefixima; el consumo de ambos principios activos ha disminuido a lo largo del periodo de estudio.
9. El consumo de otros grupos terapéuticos en la población pediátrica del Principado de Asturias ha sido escaso pero creciente.
10. El consumo medio de antimicrobianos de uso sistémico en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V entre los años 2005 y 2015 ha sido de 18,75 DHD, discretamente inferior al presentado en el conjunto de la población pediátrica asturiana. Se ha observado un aumento del 15,2% a lo largo del periodo 2005-2015, similar al observado en España.

11. En la población pediátrica del Área Sanitaria V el consumo de amoxicilina ha sido superior al de amoxicilina-clavulánico todos los años del estudio.
12. La población pediátrica del Área Sanitaria V ha consumido de manera estadísticamente significativa respecto al global de la población pediátrica asturiana: más penicilinas sensibles a β-lactamasas y menos cefalosporinas de segunda y tercera generación, macrólidos y fluoroquinolonas. Esto refleja una mayor calidad en el uso de antimicrobianos en el Área Sanitaria V respecto a la población pediátrica asturiana.
13. El consumo de antimicrobianos de uso sistémico en ámbito intrahospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V entre los años 2011 y 2015 ha sido escaso (entre el 1,16 y 1,63% del total de consumo de antimicrobianos) y estable.
14. *Escherichia coli* ha mantenido niveles altos de sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación y a fluoroquinolonas. El 1,9% de las cepas han sido productoras de BLEE. Se ha observado un descenso de sensiblidad a amoxicilina-clavulánico, gentamicina y tobramicina.
15. *Streptococcus pyogenes* ha aumentado la sensibilidad a tetraciclina, clindamicina y macrólidos, con un cambio del fenotipo de las cepas resistentes a eritromicina.
16. Se ha observado un cambio en las serovariedades de *Salmonella* aisladas con mayor frecuencia, con una disminución de los aislamientos de *S.* Enteritidis y un predominio de los aislamientos de *S.* Typhimurium, lo que ha determinado una disminución de la sensibilidad a ampicilina.
17. *Haemophilus influenzae* ha sufrido un descenso de sensiblidad a ampicilina y azitromicina. El 20,3% de las cepas han sido productoras de β-lactamasas.
18. Se ha detectado un aumento de las cepas de *Enterococcus faecalis* con resistencia de alto nivel a gentamicina.
19. Se ha observado un descenso de la sensibilidad de *Staphylococcus aureus* a ciprofloxacino y a clindamicina. El 8,2% de las cepas fueron resistentes a meticilina, con una cifra variable a lo largo del periodo de estudio.
20. *Streptococcus pneumoniae* ha disminuido la sensibilidad a penicilina G, amoxicilina-clavulánico y cefotaxima.
21. En la mayoría de los casos, no se ha podido correlacionar los cambios en la sensibilidad bacteriana con el consumo de los diferentes grupos y subgrupos de antimicrobianos. Sí se ha observado correlación significativa entre: el consumo del grupo J01D y la sensibilidad de *E. coli* a cefazolina; entre el consumo de macrólidos y la sensibilidad de *H. influenzae* a azitromicina; y entre el consumo de fluoroquinolonas y la sensibilidad de *S. aureus* a ciprofloxacino.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Dámaso D, Moreno-López M, Daza RM. Antibióticos y quimioterápicos antibacterianos. Uso clínico. 1ª ed. Madrid: Grutesa; 1984.

2. Barberán J, García-Rodríguez JA, González J, Prieto J. Historia de los antimicrobianos. 1ª ed. Madrid: Scientific Communication Management SL; 2003.

3. Faucy AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas Vol. 2. 17.ª ed. España: The McGraw-Hill Companies; 2009.

4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario; 2014. NIPO 681-14-003-2.

5. World Health Organization. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Ginebra; 2018 [acceso el 2 de mayo de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance.

6. Gómez-Lus R, Gómez-Lus P, Martín C. Bases genéticas y mecanismos bioquímicos de la resistencia bacteriana a los antibióticos. En: Drobnic L, editor. Tratamiento antimicrobiano. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2002. p. 25-37.

7. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.

8. Albañil Ballesteros MR. Resistencias bacterianas y uso prudente de antibióticos. Form Act Pediatr Prim. 2014;7(2):63-66.

9. Baquero F, González J, Martínez D, Olmo V, Orero A, Prieto J. Importancia de la cobertura antimicrobiana y de las resistencias bacterianas en la elección de antibióticos en Pediatría. Rev Esp Quimioter. 2009;22(1):38-47.

10. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. Br Med J. 2010;340(c2096):1-11.

11. Álvez F. Uso racional de antibióticos en las infecciones más comunes de los niños. An Pediatría Contin. 2010;8(5):221-230.

12. Baquero Ubeda JL, Barberán López J, Martínez Hernández D. Estudio crítico del perfil del consumidor español adulto de antibióticos, en base a las Encuestas Nacionales de Salud de 1993, 1995, 1997, 2001 y 2003. Rev Esp Quimioter. 2010;23(3):126-134.

13. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Nota de prensa: Más de 35.000 personas mueren cada año con infecciones causadas por bacterias multirresistentes. SEIMC; 2018.

14. Capella D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. En: Laporte JR y Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993. 67-94.

15. World Health Organization. ATC/DDD Index 2018 [base de datos en Internet]. Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [actualizada el 20 de diciembre de 2017; acceso el 4 de febrero de 2018]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index.

16. European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption database (ESAC-Net) [base de datos en Internet]. Sweden: ECDC [actualizada el 23 de marzo de 2018; acceso el 17 de mayo de 2018]. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database.

17. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Nacional de Resistencia Antibióticos. [base de datos en Internet]. Madrid; PRAN [acceso el 24 de junio de 2018]. Disponible en: http://www.resistenciaantibioticos.es/es.

18. European Center for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [base de datos en Internet]. Sweden: ECDC [acceso el 24 de juino de 2018]. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net.

19. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005;365:579-587.

20. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Sweden: ECDC; 2017.

21. Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, de Abajo Iglesias FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985–2000. Med Clínica. 2002;118(15):561-568.

22. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Uso de antibióticos en España. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2010.

23. Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. Inf Ter Sist Nac Salud. 2006; 30:10-9.

24. Portal de Salud del Principado de Asturias. Comisión de Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios CURMP. [sede web]. Oviedo: Consejería de Sanidad del Gobierno del Principado de Asturias; 2018 [acceso 21 de Mayo de 2018]. Disponible en:

https://www.astursalud.es/categorias/-/categorias/profesionales/01000practica-clinica/05000farmacia/02000comision-de-uso-racional-de-medicamentos-y-productos-sanitarios-curmphttps://www.astursalud.es/categorias/-/categorias/profesionales/01000practica-clinica/05000farmacia/02000comision-de-uso-racional-de-medicamentos-y-productos-sanitarios-curmp.

25. Sociedad Asturiana de Estudios Económicos e Industriales. Sadei [base de datos en Internet]. Oviedo: Sociedad Asturiana de Estudios Económicos e Industriales [actualizada el 10 de mayo de 2017; acceso 23 de Abril de 2018]. Disponible en: http://www.sadei.es.

26. Instituto Nacional de Estadística. INEbase [base de datos en Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística [actualizada el 1 de enero de 2017; acceso 11 de Febrero de 2018]. Disponible en: http://www.ine.es.

27. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Memoria 2015. Oviedo: SESPA; 2016.

28. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Memoria 2005. Oviedo: SESPA; 2006.

29. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Memoria 2006. Oviedo: SESPA; 2007.

30. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Memoria 2007. Oviedo: SESPA; 2008.

31. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Memoria 2008. Oviedo: SESPA; 2009.

32. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Memoria 2009. Oviedo: SESPA; 2010.

33. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Memoria 2010. Oviedo: SESPA; 2011.

34. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Memoria 2011. Oviedo: SESPA; 2012.

35. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Memoria 2012. Oviedo: SESPA; 2013.

36. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Memoria 2013. Oviedo: SESPA; 2014.

37. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Memoria 2014. Oviedo: SESPA; 2015.

38. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJM, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. Qual Saf Health Care. 2007;16(6):440-445.

39. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline - Fourth edition. CLSI document M39-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

40. Calvo Montes J, Canut Blasco A, Martínez-Martínez L, Rodríguez Díaz JC. Preparación de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos. 51. Martínez-Martínez L (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno

R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2014.

41. Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Infect Dis. 2013;19(2):141-160.

42. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S15. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.

43. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S16. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.

44. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. CLSI document M100-S17. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.

45. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

46. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.

47. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. CLSI document M100-S20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

48. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-first Informational Supplement. CLSI document M100-S21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.

49. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second Informational Supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.

50. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third Informational Supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.

51. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

52. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.

53. Sánchez Nuñez ML. Análisis del consumo y gasto de antibacterianos para uso sistémico en el ámbito extrahospitalario en el Principado de Asturias. Periodo 2006-2015 [tesis doctoral]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2018.

54. Campos J, Ferech M, Lázaro E, de Abajo F, Oteo J, Stephens P, et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. J Antimicrob Chemother. 2007;60(3):698-701.

55. Orero A, Navarro A, López S, Ripoll MA, González J, Prieto J. Comportamiento de los médicos de Atención Primaria en el tratamiento de las infecciones comunitarias. Rev Esp Quimioter. 2008;21(1):4-13.

56. Caamaño F, Figueiras A, Gestal-Otero JJ. Condicionantes de la prescripción en atención primaria. Aten Primaria. 2001;27(1):43-48.

57. Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. Aten Primaria. 2003;32(1):42-47.

58. Serna MC, Real J, Ribes E, Marsal JR, Godoy P, Galván L. Determinantes de la prescripción de antibióticos en atención primaria. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(3):193-200.

59. Balaguer Martínez JV, del Castillo Aguas G, Gallego Iborra A. Prescripción de antibióticos y realización de pruebas complementarias en función de la frecuentación y de la fidelización en Atención Primaria. An Pediatr (Barc) 2018; https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.11.011.

60. Pastor García E, Eirós Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis de la variabilidad geográfica del consumo de antibióticos de uso sistémico en la provincia de Valladolid. Med Gen. 2002;45:473-480.

61. Díaz A, Ochoa C, Brezmes MF, López-Urrutia L, Rivas N. Correlación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Zamora. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(3):153-159.

62. Ripoll Lozano MA, Jiménez Arce JI, Pedraza Dueñas A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos en la provincia de Ávila. Rev Esp Quimioterap. 2007;20(1):44-50.

63. Pinilla Sánchez JM, Eirós Bouza JM, Arahuetes Benito F, Vega Quiroga S, Moreno Sánchez E. Consumo de antibióticos en la población general del área de Segovia durante el período 1999 a 2007. Rev Esp Quimioter. 2011;24(2):99-106.

64. Miguélez-Ferreiro S, Moreno-Sánchez E, Gutiérrez-de Antonio M, Hernando-Real S. Prescripción de antibióticos y cambios en las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Segovia (2007-2011). Rev Esp Quimioter. 2014;27(1).

65. Catalina Serna M, Ribes E, Real J, Galván L, Gascó E, Godoy P. Alta exposición a antibióticos en la población y sus diferencias por género y edad. Aten Primaria. 2011;43(5):236-244.

66. Yáñez Gómez P. Grado de utilización de antiinfecciosos de acción sistémica en un área de salud rural de Asturias. Comparación de los años 1994 y 1995. Aten Primaria. 1997;19(5):243-249.

67. Iglesias Carbajo A, Rodríguez Revuelta A, Simó Martínez RM. Análisis del consumo extrahospitalario de antiinfecciosos en Asturias en 1998. Pharm Care Esp. 2000;2:420-430.

68. Rodríguez Álvarez FJ. Investigación farmacoepidemiológica del consumo de antimicrobianos y de la sensibiliad de los microorganismos en Atención Primaria en un Área Sanitaria. Periodo 2004-2014 [tesis doctoral]. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2015.

69. Vázquez Fernández ME, Luquero Alcalde FJ, Pastor García E, Bachiller Luque MR, Vázquez Fernández MJ, Eiros Bouza JM. Análisis del consumo de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante el período 2001 a 2005. An Pediatr (Barc). 2007;67(1):11-17.

70. Vázquez ME, Pastor E, Bachiller MR, Vázquez MJ, Eirós JM. Variabilidad geográfica de la prescripción de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005. Rev Esp Quimioterap. 2006;19(4):342-348.

71. Vázquez Fernández ME, Bachiller Luque MR, Vázquez Fernández MJ, Pastor García E, Eirós Bouza JM. Variabilidad de la prescripción de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005 en el medio urbano o rural. An Pediatr (Barc). 2007;67(2):139-144.

72. Vázquez ME, Eirós JM, Martín F, García S, Bachiller RM, Vázquez MJ. Prescripción de antibióticos a la población pediátrica de Castilla y León en la última década: tendencias, fluctuaciones estacionales y diferencias geográficas. Rev Esp Quimioter. 2012;25(2):139-146.

73. Vázquez Fernández ME, Eiros Bouza JM, Vázquez Fernández MJ, Martín Pelayo F, Bachiller Luque RM, García de la Ribera C. Gasto farmacéutico derivado de la prescripción de antibióticos a la población pediátrica de Castilla y León en los últimos diez años. Rev Pediatr Aten Primaria. 2011;13(52):531-541.

74. Suárez Castañón C. Consumo e idoneidad de las prescripciones para aparato respiratorio en pediatría de atención primaria [tesis doctoral]. Oviedo: Universidad de Oviedo; 2015.

75. Malo S, Bjerrum L, Feja C, Lallana MJ, Poncel A, Rabanaque MJ. Prescripción antibiótica en infecciones respiratorias agudas en atención primaria. An Pediatr (Barc). 2015;82(6):412-416.

76. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa: uso de la asociación Amoxicilina-ácido clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. Madrid: Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano; 2006. Ref 2006/01.

77. Lázaro-Bengoa E, de Abajo Iglesias FJ, López-Navas A, Fernández-Cortizo MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(Supl 4):10-16.

78. Sevilla-Sánchez D, Soy-Muner D, Soler-Porcar N. Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias. Arch Bronconeumol. 2010;46(5):244-254.

79. Moreno K. Macrólidos. Efectos inmunomoduladores y anti-inflamatorios en enfermedades respiratorias. Mecanismos propuestos. Botica Rev Medica Digit. 2015;42.

80. Cobos-Trigueros N, Ateka O, Pitart C, Vila J. Macrólidos y cetólidos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(7):412-418.

81. Asociación Española de Pediatría. Documento técnico: Informe del Comité de Medicamentos de la AEP sobre el riesgo de arritmias graves asociadas al uso de azitromicina. Madrid: Comité de Medicamentos de la AEP; 2018. Report No.: 1/2018.

82. Asociación Española de Pediatría. Documento técnico: informe del Comité de Medicamentos de la AEP sobre el desabastecimiento temporal de cefixima en solución oral. Madrid: Comité de Medicamentos de la AEP; 2014. Report No.: 1/2014.

83. González J, Orero A, Prieto J. Almacenamiento de antibióticos en los hogares españoles. Rev Esp Quimioterap. 2006;19(3):275-285.

84. Albañil Ballesteros MR., Calvo Rey C, Sanz Cuesta T. Variación de la prescripción de antibióticos en atención primaria. An Esp Pediatr. 2002;57(5):420-426.

85. Lalana-Josa P, Laclaustra-Mendizábal B, Aza-Pascual-Salcedo MM, Carcas-de-Benavides C, Lallana-Álvarez MJ, Pina-Gadea MB. ¿Mejora la prescripción antibiótica en

pediatras tras una intervención multidisciplinar? Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(2):78-83.

86. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. Clin Microbiol Infect. 2014;20(1):82-88.

87. Llor C. Utilidad de los programas de intervención para la mejora de la prescripción antibiótica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(2):75-77.

88. Llor C. ¿Puede mejorar el consumo de antimicrobianos en los pacientes ambulatorios de nuestro país? Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(7):409-11.

89. Hernández-Merino A. Uso prudente de antibióticos: propuestas de mejora desde la pediatría comunitaria. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(Supl 4):23-27.

90. Piñeiro Pérez R, Calvo Rey C, Medina Claros AF, Bravo Acuña J, Cabrera García L, Fernández-Llamazares CM, et al. Uso empírico de antibióticos en niños en España. Resultados de una Encuesta Pediátrica Nacional 2012 (Estudio ABES). An Pediatr (Barc). 2013;79(1):32-41.

91. Fernández González N, Herrero-Morín JD, Solís Sánchez G, Suárez Castañón C, Fernández Fernández EM, Calle Miguel L, et al. Variabilidad e idoneidad del tratamiento antimicrobiano de las otitis agudas pediátricas en Asturias. Acta Pediatr Esp. 2013;71(7):e176-e181.

92. Fernández González N, Herrero-Morín JD, Solís Sánchez G, Pérez Méndez C, Molinos Norniella C, Pardo de la Vega R, et al. Variabilidad e idoneidad en el tratamiento antimicrobiano de las faringoamigdalitis agudas pediátricas en Asturias, España. Arch Argent Pediatr. 2012;110(3):207-213.

93. Goycochea-Valdivia WA, Moreno-Ramos F, Paño-Pardo JR, Aracil-Santos FJ, Baquero-Artigao F, del Rosal-Rabes T, et al. Identifying priorities to improve paediatric in-hospital antimicrobial use by cross-sectional evaluation of prevalence and appropriateness of prescription. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35(9):556-562.

94. Cisneros JM, Ortiz-Leyba C, Lepe JA, Obando I, Conde M, Cayuela A, et al. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(Supl 4):28-31.

95. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á., Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(1):22.e1-22.e23.

96. Equipo EARS-Net España. Memoria (2016) de la red de vigilancia EARS-Net Resultados de los hospitales españoles participantes. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2017.

97. Equipo EARS-Net España. Memoria de la red de vigilancia EARS-Net, datos españoles. Años 2014 y 2015. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2016.

98. Cercenado E, Saavedra-Lozano J. El antibiograma (II): fenotipos de resistencia y lectura interpretada. An Pediatr Contin. 2009;7(5):282-287.

99. Morosini MI. The endless increase of antibiotic resistance in Enterobacteriaceae and the activity of new compounds to face the challenge. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35(8):477-479.

100. Arana DM, Rubio M, Alós J-I. Evolution of antibiotic multiresistance in *Escherichia coli* and K*lebsiella pneumoniae* isolates from urinary tract infections: A 12-year analysis (2003–2014). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35(5):293-298.

101. Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Extended-spectrum β-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. Clin Microbiol Infect. 2008;14(Suppl 14):104-110.

102. Hernández Marco R, Guillén Olmos E, Bretón-Martínez JR, Giner Pérez L, Casado Sánchez B, Fujkova J, et al. Infección urinaria febril adquirida en la comunidad por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en niños hospitalizados. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35(5):287-292.

103. Machuca J, Agüero J, Miró E, Conejo MC, Oteo J, Bou G, et al. Prevalencia en España de mecanismos de resistencia a quinolonas en enterobacterias productoras de betalactamasas de clase C adquiridas y/o carbapenemasas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35(8):487-492.

104. Treviño M, Losada I, Fernández-Pérez B, Coira A, Peña-Rodríguez MF, Hervada X. Vigilancia de la sensibilidad a antimicrobianos de *Escherichia coli* productor de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia. Rev Esp Quimioter. 2016;29(2):86-90.

105. Tamayo E, Montes M, García-Arenzana JM, Pérez-Trallero E. *Streptococcus pyogenes emm*-types in northern Spain; population dynamics over a 7-year period. J Infect. 2014;68(1):50-57.

106. Esparza Olcina MJ, García Vera C. ¿Qué utilidad tiene el test rápido de detección del estreptococo en la consulta de Pediatría? Evid Pediatr. 2016;12:3.

107. Ruiz-Aragón J, Rodríguez López R, Molina Linde JM. Evaluación de los métodos rápidos para la detección de *Streptococcus pyogenes*. Revisión sistemática y metaanálisis. An Pediatr (Barc). 2010;72(6):391-402.

108. Piñeiro Pérez R, Hijano Bandera F, Álvez González F, Fernández Landaluce A, Silva Rico JC, Pérez Cánovas C, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. An Pediatr (Barc). 2011;75(5):342.e1-342.e13.

109. Montes M, Ardanuy C, Tamayo E, Domenech A, Liñares J, Pérez-Trallero E. Epidemiological and molecular analysis of *Streptococcus pyogenes* isolates causing invasive disease un Spain (1999-2009): comparison with non-invasive isolates. Eur J Microbiol Infect Dis. 2011;30:1295-1302.

110. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Beekmann SE, Riahi F, Garcia-de-Lomas J, et al. Increasing telithromycin resistance among *Streptococcus pyogenes* in Europe. J Antimicrob Chemother. 2008;61(3):603-611.

111. Montes M, Tamayo E, Mojica C, García-Arenzana JM, Esnal O, Pérez-Trallero E. What causes decreased erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*? Dynamics of four clones in a southern European region from 2005 to 2012. J Antimicrob Chemother. 2014;69(6):1474-1482.

112. Rivera A, Rebollo M, Miró E, Mateo M, Navarro F, Gurguí M, et al. Superantigen gene profile, *emm* type and antibiotic resistance genes among group A streptococcal isolates from Barcelona, Spain. J Med Microbiol. 2006;55(8):1115-1123.

113. Ardanuy C, Domenech A, Rolo D, Calatayud L, Tubau F, Ayats J, et al. Molecular characterization of macrolide- and multidrug-resistant *Streptococcus pyogenes* isolated from adult patients in Barcelona, Spain (1993-2008). J Antimicrob Chemother. 2010;65(4):634-643.

114. Lozano C, Torres C. Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35(Supl 1):2-8.

115. Calle-Miguel L, Pérez-Méndez C, Miguel Martínez M, Lombraña Álvarez E, García-García E, Solís-Sánchez G. Cambios evolutivos en las tasas y fenotipos de resistencia de *Streptococcus pyogenes* en una población pediátrica de Asturias, España (2005-2015). Rev Esp Quimioter. 2017;30(2):90-95.

116. Pérez-Trallero E, Montes M, Orden B, Tamayo E, García-Arenzana JM, Marimón JM. Phenotypic and Genotypic Characterization of *Streptococcus pyogenes* Isolates Displaying the MLS_B Phenotype of Macrolide Resistance in Spain, 1999 to 2005. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(4):1228-1233.

117. Gené A, Ardanuy C, Palacín E, José García-García J. Aumento de la resistencia a macrólidos mediada por metilasas en *Streptococcus pyogenes* en un hospital pediátrico de Barcelona. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24(1):26-28.

118. Syrogiannopoulos G, Grivea I, Fitoussi F, Doit C, Katapodis G, Bingen E, et al. High prevalence of erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Greek children. Pediatr Infect Dis J. 20001;20(9):863-868.

119. Olivieri R, Morandi M, Zanchi A, Tordini G, Pozzi G, De Luca A, et al. Evolution of macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* over 14 years in an area of central Italy. J Med Microbiol. 2015;64(10):1186-1195.

120. Gracia M, Díaz C, Coronel P, Gimeno M, García-Rodas R, Rodríguez-Cerrato V, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* in Central, Eastern, and Baltic European Countries, 2005 to 2006: the cefditoren surveillance program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;64(1):52-56.

121. Arêas GP, Schuab RB, Neves FP, Barros RR. Antimicrobial susceptibility patterns, *emm* type distribution and genetic diversity of *Streptococcus pyogenes* recovered in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109(7):935-939.

122. Karaky NM, Araj GF, Tokajian ST. Molecular characterization of *Streptococcus pyogenes* group A isolates from a tertiary hospital in Lebanon. J Med Microbiol.2014;63:1197-1204.

123. Wajima T, Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Sunaoshi K, Sugita K, et al. Prevalence of Macrolide Resistance Among Group A Streptococci Isolated from Pharyngotonsillitis. Microb Drug Resist. 2014;20(5):431-435.

124. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The Effect of Changes in the Consumption of Macrolide Antibiotics on Erythromycin Resistance in Group A Streptococci in Finland. N Engl J Med. 1997;337(7):441-446.

125. Sakata H. The change of macrolide resistance rates in group A *Streptococcus* isolates from children between 2002 and 2013 in Asahikawa city. J Infect Chemother. 2015;21(5):398-401.

126. Tirado MD, Moreno R, Celades ME, Bellido-Blasco J, Pardo FJ. Evolución de los serotipos, fagotipos y resistencia a antimicrobianos de *Salmonella* sp en el departamento de salud 02 de la provincia de Castellón, España (2000-2006). Rev Chil Infect. 2009;26(6):520-527.

127. Carlos Rodríguez F, Solís Cuesta F, Navarro F, Muñoz J, Tejero R, Ibarra González A, et al. *Salmonella* spp. Serotipos aislados en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba durante un período de 8 años (1993-2000). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20(5):208-211.

128. Juncosa Morros T, Palacín Camacho E, Latorre Otín C. Salmonelosis en un hospital materno-infantil de Barcelona durante diez años (1992-2001). An Pediatr (Barc). 2005;63(5):403-408.

129. Gonzalez-Sanz R, Herrera-León S, de la Fuente M, Arroyo M, Echeita MA. Emergence of extended-spectrum β-lactamases and AmpC-type β-lactamases in human *Salmonella* isolated in Spain from 2001 to 2005. J Antimicrob Chemother. 2009;64(6):1181-1186.

130. Campos MJ, Palomo G, Hormeño L, Herrera-León S, Domínguez L, Vadillo S, et al. Prevalence of quinolone resistance determinants in non-typhoidal *Salmonella* isolates from human origin in Extremadura, Spain. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;79(1):64-69.

131. Echeita Sarrionandia MA, Herrera León S, Simón Baamonde C. Gastroenteritis invasivas, ¿algo nuevo? Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(Supl 3):55-60.

132. Olivera S, Castillo FJ, Llorente MT, Clavel A, Varea M, Seral C, et al. Antimicrobial resistance of clinical strains of *Salmonella* enterica isolated in Zaragoza. Rev Esp Quimioter. 2002;15(2):152-127.

133. Gallardo F, Ruiz J, Marco F, Towner KJR, Vila J. Increase in incidence of resistance to ampicillin, chloramphenicol and trimethoprim in clinical isolates of *Salmonella* serotype Typhimurium with investigation of molecular epidemiology and mechanisms of resistance. J Med Microbiol. 1999;48(4):367-374.

134. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Brote supracomunitario de gastroenteritis por Salmonella Poona en 2010-2011. Bol Epidemiológico Sem [Internet]. 2011;19(3). Disponible en: http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/339/367.

135. Latorre C, Sanfeliu I. *Haemophilus influenzae*: características fenotípicas de las cepas aisladas en 12 hospitales catalanes durante un año. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21(3):126-130.

136. Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L. Antimicrobial Resistance of 1,113 *Streptococcus pneumoniae* Isolates from Patients with Respiratory Tract Infections in Spain: Results of a 1-Year (1996–1997) Multicenter Surveillance Study. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(2):357-359.

137. García-de-Lomas J, García-Rey C, López L, Gimeno C. Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: the SAUCE project. J Antimicrob Chemother. 2002;50(Suppl S2):21-26.

138. Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. Geographical and Ecological Analysis of Resistance, Coresistance, and Coupled Resistance to Antimicrobials in Respiratory Pathogenic Bacteria in Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(5):1965-1972.

139. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial Resistance among Respiratory Pathogens in Spain: Latest Data and Changes over 11 Years (1996-1997 to 2006-2007). Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(7):2953-2959.

140. Cercenado E. Epidemiología de la infección por grampositivos resistentes. Rev Esp Quimioter. 2016;29(Suppl 1):6-9.

141. Causse M, Franco-Álvarez de Luna F, García-Mayorgas A, Rodríguez F, Casal M. Sensibilidad a los antimicrobianos de *Enterococcus faecalis* aislados de pacientes en la provincia de Córdoba (España). Rev Esp Quimioterap. 2006;19(2):140-143.

142. Casal MM, Causse M, Solís F, Rodríguez F, Casal M. Investigación de las resistencias a antimicrobianos en *Enterococcus faecalis*. Rev Esp Quimioter. 2009;22(3):117-119.

143. García-Vázquez E, Albendín H, Hernández-Torres A, Canteras M, Yagüe G, Ruiz J, et al. Estudio de una cohorte de pacientes con bacteriemias por *Enterococcus* spp. Factores de riesgo para resistencia de alto nivel a aminoglicósidos. Rev Esp Quimioter. 2013;26(3):203-2013.

144. Del Campo R, Tenorio C, Zarazaga M, Gómez-Lus R, Baquero F, Torres C. Detection of a single *vanA*-containing *Enterococcus faecalis* clone in hospitals in different regions in Spain. J Antimicrob Chemother. 2001;48(5):746-747.

145. Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (ENVIN-HELICS). Informe 2016. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC); 2017. Disponible en: hws.vhebron.net/envin-helics.

146. Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (ENVIN-HELICS). Informe 2017. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC); 2018. Disponible en: hws.vhebron.net/envin-helics.

147. Sánchez-Gómez J, Fraile-Malmierca E, Valverde-Romero E, Sánchez M, García-Rodríguez J, García-Sánchez J. Linezolid-Resistant *Enterococcus faecalis:* First Report in Spain. J Chemother. 2006;18(4):440-442.

148. Gómez-Gil R, Romero-Gómez MP, García-Arias A, Ubeda MG, Busselo MS, Cisterna R, et al. Nosocomial outbreak of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a tertiary care hospital. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;65(2):175-179.

149. Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26(Supl 13):19-24.

150. Chaves F. Emergencia de infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociadas a la comunidad: ¿debemos dar la alerta? Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(10):672-674.

151. Kaplan SL, Hulten KG, González BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, et al. Three-Year Surveillance of Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Infections in Children. Clin Infect Dis. 2005;40:1785-1791.

152. Li A, Selvarangan R, Ogden R, French B, Yu D. Clindamycin-susceptibility Rates of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Varies by Infection Type in Pediatric Patients: Pediatr Infect Dis J. 2016;35(8):927-928.

153. Alfayate-Miguélez S, Ruiz Gómez J, Sánchez-Solís de Querol M, Guerrero Gómez C, Pérez Simón M, Ortiz Romero MM, et al. Sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* en niños portadores sanos en Murcia (España). An Pediatr (Barc). 2015;83(3):183-190.

154. Jiménez Trujillo I, López de Andres A, Hernandez-Barrera V, Martinez-Huedo MA, de Miguel-Díez J, Jiménez-Garcia R. Decrease in the incidence and in hospital mortality of community-acquired pneumonia among children in Spain (2001–2014). Vaccine. 2017;35(30):3733-3740.

155. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, et al. Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007-2015. PLoS ONE 12(2): e0172222. doi:10.1371/journal.pone.0172222.

156. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2018. [Internet]. Madrid: AEP; 2018 [Acceso el 20 de Jun de 2018]. Disponible en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacaep2018-razones-y-bases.pdf.

157. Pumarola F, Marès J, Losada I, Minguella I, Moraga F, Tarragó D, et al. Microbiology of bacteria causing recurrent acute otitis media (AOM) and AOM treatment failure in young children in Spain: Shifting pathogens in the post-pneumococcal conjugate vaccination era. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013;77(8):1231-1236.

158. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. Clin Microbiol Infect. 2009;15(Suppl. 3):12-15.

159. García-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Ré R. Importance of Local Variations in Antibiotic Consumption and Geographical Differences of Erythromycin and Penicillin Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2002;40(1):159-164.

160. García-Rey C, Fenoll A, Aguilar L, Casal J. Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. J Antimicrob Chemother. 2004;54(2):465-471.

161. Bergman M, Huikko S, Pihlajamaki M, Laippala P, Palva E, Huovinen P, et al. Effect of Macrolide Consumption on Erythromycin Resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001. Clin Infect Dis. 2004;38(9):1251-1256.

162. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. Proc Natl Acad Sci. 1999;96(3):1152-1156.

163. Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, Wilson EJ, Pilotto LS, Douglas RM. Effect of lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. Br Med J. 2002;324:28-30.

164. Cisneros Herreros JM, Peñalva Moreno G. La crisis de los antibióticos: profesionales sanitarios, ciudadanos y políticos, todos somos responsables. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018;36(5):259-261.

8. ANEXOS

Anexo 1: CMI según criterios del CLSI y normas contempladas para la lectura interpretada de antibiogramas

E. coli		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Ampicilina	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8
	I	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32
Amoxicilina-clavulánico	S	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4
	I	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8
	R	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16
Cefalotina	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8
	I	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32
Cefazolina	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 1	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2
	I	16	16	16	16	16	2	4	4	4	4	4
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 4	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8
Cefuroxima parenteral	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8
	I	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32
Cefotaxima	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1
	I	16-32	16-32	16-32	16-32	16-32	2	2	2	2	2	2
	R	>= 64	>= 64	>= 64	>= 64	>= 64	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4
Ceftazidima	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4
	I	16	16	16	16	16	8	8	8	8	8	8
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16
Cefixima	S	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1
	I	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	R	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4
Cefepime	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 2	<= 2
	I	16	16	16	16	16	16	16	16	16	- SDD	- SDD
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>=32	>= 16	>= 16
Aztreonam	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4
	I	16	16	16	16	16	8	8	8	8	8	8
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16
Imipenem	S	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1
	I	8	8	8	8	8	8	2	2	2	2	2
	R	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4
TMP-SMX	S	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	>=8/ 152	>=8/ 152	>=8/ 152	>=8/ 152	>=4/ 76	>=4 /76	>=4/ 76	>=4/ 76	>=4/ 76	>=4/ 76	>=4/ 76
Tobramicina	S	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4
	I	-	-	-	-	8	8	8	8	8	8	8
	R	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16
Gentamicina	S	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4
	I	-	-	-	-	8	8	8	8	8	8	8
	R	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16
Amikacina	S	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16
	I	-	-	-	-	32	32	32	32	32	32	32
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 64	>= 64	>= 64	>= 64	>= 64	>= 64	>= 64
Ciprofloxacino	S	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1
	I	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	R	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4
Ácido nalidíxico	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32
Furantoína	S	<= 32	<= 32	<= 32	<= 32	<= 32	<= 32	<= 32	<= 32	<= 32	<= 32	<= 32
	I	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
	R	>=128	>=128	>=128	>=128	>=128	>=128	>=128	>=128	>=128	>=128	>=128
Fosfomicina	S	<= 64	<= 64	<= 64	<= 64	<= 64	<= 64	<= 64	<= 64	<= 64	<= 64	<= 64
	I	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128
	R	>=256	>=256	>=256		>=256	>=256	>=256	>=256	>=256	>=256	>=256

Consideraciones en los criterios CLSI y recomendaciones EUCAST utilizados para la lectura interpretada de antibiogramas de *Escherichia coli*

β-lactámicos:

- La detección de cepas productoras de BLEE implica resistencia a todos los β-lactámicos (sin inhibidores de β-lactamasas), excepto carbapenems y cefamicinas.
- La interpretación de la sensibilidad a amoxicilina-clavulánico con CMI ≤ 8 en una cepa productora de BLEE:
    - Si es un aislamiento urinario, se interpretará como sensible (S)
    - Si es otro tipo de aislamiento, se interpretará como resistencia intermedia (I).
- SDD cefepime: si CMI 4-8, hay que aumentar la exposición al antimicrobiano (mediante el aumento de dosis y/o disminución de la frecuencia de administración).

Aminoglucósidos:

- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia intermedia o resistencia a tobramicina (I, R), sensibilidad a gentamicina (S) y a amikacina (S): se interpretará como resistencia intermedia a amikacina (I).
- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia intermedia a gentamicina (I) y sensibilidad a otros aminoglucósidos (S): se interpretará como resistencia a gentamicina (R).
- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia intermedia (I) a tobramicina, resistencia a gentamicina (R) y sensibilidad a amikacina (S): se interpretará como resistencia a tobramicina (R).

Quinolonas:

- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia a ciprofloxacino (R): se interpretará como resistencia a todas las fluoroquinolonas (R).
- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia a ácido nalidíxico (R) y resistencia intermedia a ciprofloxacino (I): se interpretará como resistencia a todas las fluoroquinolonas (R).
- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia intermedia a ácido nalidíxico (I) y sensibilidad a ciprofloxacino (S): posibilidad de adquisición de genes plasmídicos que condiciones pérdida de sensibilidad o mecanismos de bombas de expulsión; se propone informar como resistencia intermedia a todas las fluoroquinolonas (I) (sin consenso).
- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia a ácido nalidíxico (R) y sensibilidad a ciprofloxacino (S), es conveniente informar del riesgo de pérdida de sensibilidad a las fluoroquinolonas durante el tratamiento.

S. pyogenes		2005 M100 - S15	2006 M100 -S16	2007 M100 -S17	2008 M100 -S18	2009 M100 -S19	2010 M100 -S20	2011 M100 -S21	2012 M100 -S22	2013 M100 -S23	2014 M100 -S24	2015 M100 -S25
Tetraciclina	S	>= 23	>= 23	>= 23	>= 23	>= 23	>= 23	>= 23	>= 23	>= 23	>= 23	>= 23
	I	19-22	19-22	19-22	19-22	19-22	19-22	19-22	19-22	19-22	19-22	19-22
	R	<= 18	<= 18	<= 18	<= 18	<= 18	<= 18	<= 18	<= 18	<= 18	<= 18	<= 18
Penicilina	S	>= 24	>= 24	>= 24	>= 24	>= 24	>= 24	>= 24	>= 24	>= 24	>= 24	>= 24
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eritromicina	S	>= 21	>= 21	>= 21	>= 21	>= 21	>= 21	>= 21	>= 21	>= 21	>= 21	>= 21
	I	16-20	16-20	16-20	16-20	16-20	16-20	16-20	16-20	16-20	16-20	16-20
	R	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15
Clindamicina	S	>= 19	>= 19	>= 19	>= 19	>= 19	>= 19	>= 19	>= 19	>= 19	>= 19	>= 19
	I	16-18	16-18	16-18	16-18	16-18	16-18	16-18	16-18	16-18	16-18	16-18
	R	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15	<= 15

Consideraciones en los criterios CLSI y recomendaciones EUCAST utilizados para la lectura interpretada de antibiogramas de *Streptococcus pyogenes*.

El estudio de sensibilidad se realiza mediante la técnica de difusión con discos (mm)

β-lactámicos:

- La sensibilidad a penicilina implica sensibilidad a todas las a aminopenicilinas, cefalosporinas y carbapenems.

Macrólidos y clindamicina:

- La susceptibilidad a eritromicina (S, I, R) se reportará con el mismo significado y misma categoría para azitromicina, claritromicina, roxitromicina.
- Si en el estudio de difusión con discos, se detecta una cepa resistente a eritromicina (R) y sensible a clindamicina (S): se realizará el estudio D-test para verificar si la cepa posee un fenotipo i-MLS_B. En tal caso, se pueden informar al clínico de la posibilidad de desarrollo de resistencias durante el tratamiento con clindamicina o interpretarla resistente a clindamicina (opción escogida en el estudio).

Salmonella spp		2005 M100-S15	2006 M100-S16	2007 M100-S17	2008 M100-S18	2009 M100-S19	2010 M100-S20	2011 M100-S21	2012 M100-S22	2013 M100-S23	2014 M100-S24	2015 M100-S25
Ampicilina	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8
	I	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32
Amoxicilina-clavulánico	S	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4	<= 8/4
	I	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8	16/8
	R	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16	>=32/16
Cefuroxima	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8
	I	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32
Cefotaxima	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1
	I	16-32	16-32	16-32	16-32	16-32	2	2	2	2	2	2
	R	>= 64	>= 64	>= 64	>= 64	>= 64	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4
TMP-SMX	S	<= 2/38	<= 2/38	<= 2/38	<= 2/38	<= 2/38	<= 2/38	<= 2/38	<= 2/38	<= 2/38	<= 2/38	<= 2/38
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	>=8/152	>=8/152	>=8/152	>=8/152	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76
Tobramicina	S	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4
	I	-	-	-	-	8	8	8	8	8	8	8
	R	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16
Gentamicina	S	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4
	I	-	-	-	-	8	8	8	8	8	8	8
	R	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16
Amikacina	S	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16
	I	-	-	-	-	32	32	32	32	32	32	32
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 64	>= 64	>= 64	>= 64	>= 64	>= 64	>= 64
Ciprofloxacino	S	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06
	I	2	2	2	2	2	2	2	0.12-0.5	0.12-0.5	0.12-0.5	0.12-0.5
	R	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1
Ácido nalidíxico	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16	<= 16
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32

Consideraciones en los criterios CLSI y recomendaciones EUCAST utilizados para la lectura interpretada de antibiogramas de *Salmonella* spp.

β-lactámicos

- La detección de cepas productoras de BLEE implica resistencia a todos los β-lactámicos (sin inhibidores de β-lactamasas), excepto carbapenems y cefamicinas.
- La interpretación de la sensibilidad a amoxicilina-clavulánico con una CMI ≤ 8 en una cepa productora de BLEE:
    - Si es un aislamiento urinario, se interpretará como sensible (S)
    - Si es otro tipo de aislamiento, se interpretará como resistencia intermedia (I).

Aminoglucósidos:

- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia intermedia o resistencia a tobramicina (R, I), sensibilidad a gentamicina (S) y a amikacina (S): se interpretará como resistencia intermedia a amikacina (I).
- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia intermedia a gentamicina (I) y sensibilidad a otros aminoglucósidos (S): se interpretará como resistencia a gentamicina (R).
- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia intermedia (I) a tobramicina, resistencia a gentamicina (R) y sensibilidad a amikacina (S): se interpretará como resistencia a tobramicina (R).

Quinolonas:

- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia a ciprofloxacino (R): se interpretará como resistencia a todas las fluoroquinolonas (R).
- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia intermedia a ácido nalidíxico (I) y sensibilidad a ciprofloxacino (S): posibilidad de adquisición de genes plasmídicos que condiciones pérdida de sensibilidad o mecanismos de bombas de expulsión; se propone informar como resistencia intermedia a todas las fluoroquinolonas (I) (sin consenso).
- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia a ácido nalidíxico (R) y sensibilidad a ciprofloxacino (S), es conveniente informar del riesgo de pérdida de sensibilidad a las fluoroquinolonas durante el tratamiento.

H. influenzae		2005 M100-S15	2006 M100-S16	2007 M100-S17	2008 M100-S18	2009 M100-S19	2010 M100-S20	2011 M100-S21	2012 M100-S22	2013 M100-S23	2014 M100-S24	2015 M100-S25
Ampicilina	S	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1
	I	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	R	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4
Amoxicilina-clavulánico	S	<= 4/2	<= 4/2	<= 4/2	<= 4/2	<= 4/2	<= 4/2	<= 4/2	<= 4/2	<= 4/2	<= 4/2	<= 4/2
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	>= 4/8	>= 4/8	>= 4/8	>= 4/8	>= 4/8	>= 4/8	>= 4/8	>= 4/8	>= 4/8	>= 4/8	>= 4/8
Cefuroxima parenteral	S	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4
	I	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	R	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16
Cefotaxima	S	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Imipenem	S	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TMP-SMX	S	<= 0.5/9.5	<= 0.5/9.5	<= 0.5/9.5	<= 0.5/9.5	<= 0.5/9.5	<= 0.5/9.5	<= 0.5/9.5	<= 0.5/9.5	<= 0.5/9.5	<= 0.5/9.5	<= 0.5/9.5
	I	1/19-2/38	1/19-2/38	1/19-2/38	1/19-2/38	1/19 – 2/38	1/19 – 2/38	1/19 – 2/38	1/19 – 2/38	1/19-2/38	1/19 – 2/38	1/19 – 2/38
	R	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76	>= 4/76
Azitromicina	S	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacino	S	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Levofloxacino	S	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Moxifloxacino	S	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Consideraciones en los criterios CLSI y recomendaciones EUCAST utilizados para la lectura interpretada de antibiogramas de *Haemophilus influenzae*

β-lactámicos:

- La mayoría de las cepas resistentes a ampicilina y amoxicilina son productoras de β-lactamasas tipo TEM. Es recomendable la utilización de un test directo de β-lactamasas para su rápida detección.
- Existen cepas poco frecuentes no productoras de β-lactamasas pero resistentes a ampicilina (cepas BLNAR). Se han de considerar resistentes a amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam, piperacilina, piperacilina-tazobactam, cefaclor, cefamandol, cefonicid, cefprozil, cefuroxima (aunque in vitro aparezcan sensibles).
- La detección de cepas BLPACR (β-lactamase-positive and amoxycillin-clavulanate resistant) implica resistencia a ampicilina, amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam, piperacilina, piperacilina-tazobactam, cefaclor, cefuroxima.
- Si se detecta una cepa no sensible a cefotaxima, imipenem o fluoroquinolonas ha de confirmarse la identificación del microorganismo y el test de sensibilidad.

Macrólidos:

- La susceptibilidad a azitromicina (S, I, R) se reportará con el mismo significado y misma categoría para claritromicina y roxitromicina.

Quinolonas:

- Si en la técnica de difusión con discos se detecta una cepa resistente a ácido nalidíxico (R), se estudiará la CMI en el estudio de sensibilidad a las fluoroquinolonas.

E. faecalis	2005 M100-S15	2006 M100-S16	2007 M100-S17	2008 M100-S18	2009 M100-S19	2010 M100-S20	2011 M100-S21	2012 M100-S22	2013 M100-S23	2014 M100-S24	2015 M100-S25
Tetraciclina	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4
	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16
Ampicilina	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16
Penicilina	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8	≤8
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16
Eritromicina	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5	≤0,5
	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4
	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8
Estreptomicina RAN											
	>= 1000	>= 1000	>= 1000	>= 1000	>= 1000	>= 1000	>= 1000	>= 1000	>= 1000	>= 1000	>= 1000
Gentamicina RAN											
	>= 500	>= 500	>= 500	>= 500	>= 500	>= 500	>= 500	>= 500	>= 500	>= 500	>= 500
Ciprofloxacino	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4
Vancomicina	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4
	8-16	8-16	8-16	8-16	8-16	8-16	8-16	8-16	8-16	8-16	8-16
	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32
Furantoína	≤32	≤32	≤32	≤32	≤32	≤32	≤32	≤32	≤32	≤32	≤32
	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128
Fosfomicina	≤64	≤64	≤64	≤64	≤64	≤64	≤64	≤64	≤64	≤64	≤64
	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128
	≥256	≥256	≥256	≥256	≥256	≥256	≥256	≥256	≥256	≥256	≥256
Linezolid	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8
Daptomicina	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Consideraciones en los criterios CLSI y recomendaciones EUCAST utilizados para la lectura interpretada de antibiogramas de *Enterococcus faecalis*.

β-lactámicos:

- La sensibilidad a ampicilina no implica sensibilidad a penicilina.

Aminoglucósidos:

- La detección de resistencias de alto nivel (RAN) implica la pérdida del efecto sinérgico cuando se utilizan con antimicrobianos activos contra la pared celular bacteriana.

S. aureus		2005 M100-S15	2006 M100-S16	2007 M100-S17	2008 M100-S18	2009 M100-S19	2010 M100-S20	2011 M100-S21	2012 M100-S22	2013 M100-S23	2014 M100-S24	2015 M100-S25
Tetraciclina	S	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4
	I	-	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	R	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16
Ampicilina	S	<=0.25	<=0.25	<=0.25	<=0.25	<=0.25	<=0.25	<=0.25	<=0.25	-	-	-
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	>= 0.5	>= 0.5	>= 0.5	>= 0.5	>= 0.5	>= 0.5		>= 0.5	-	-	-
Penicilina	S	<=0.12	<=0.12	<=0.12	<=0.12	<=0.12	<=0.12	<=0.12	<=0.12	<=0.12	<=0.12	<=0.12
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	>=0.25	>=0.25	>=0.25	>=0.25	>=0.25	>=0.25	>=0.25	>=0.25	>=0.25	>=0.25	>=0.25
Oxacilina	S	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4
Cefazolina	S	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	<= 8	-	-	-
	I	-	16	16	16	16	16	16	16	-	-	-
	R	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	>= 32	-	-	-
TMP-SMX	S	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38	<=2/38
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	>=8/152	>=8/152	>=4/76	>=4/76	>=4/76	>=4/76	>=4/76	>=4/76	>=4/76	>=4/76	>=4/76
Eritromicina	S	<= 0,5	<= 0,5	<= 0,5	<= 0,5	<= 0,5	<= 0,5	<= 0,5	<= 0,5	<= 0,5	<= 0,5	<= 0,5
	I	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4	1-4
	R	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8
Clindamicina	S	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5
	I	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1-2	1	1
	R	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 2	>= 2
Gentamicina	S	<=4	<=4	<=4	<=4	<=4	<=4	<=4	<=4	<=4	<=4	<=4
	I	-	-	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	R	>=8	>=8	>=16	>=16	>=16	>=16	>=16	>=16	>=16	>=16	>=16
Ciprofloxacino	S	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1
	I	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	R	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4
Vancomicina	S	<= 4	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2
	I	-	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8
	R	-	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16	>= 16
Linezolid	S	<=4	<=4	<=4	<=4	<=4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4	<= 4
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8

Consideraciones en los criterios CLSI y recomendaciones EUCAST utilizados para la lectura interpretada de antibiogramas de *Staphylococcus aureus*.

Tetraciclinas:

- Si los valores de CMI de una cepa indican sensibilidad a tetraciclina (S): se interpretará sensible a doxiciclina (S) y minociclina (S).

β-lactámicos:

- Si los valores de CMI de una cepa indican sensibilidad (S) a penicilina, es recomendable la realización de un test de detección de β-lactamasas. Si se confirma la detección de β-lactamasas, se interpretará resistente (R) a las penicilinas sensibles a las β-lactamasas.
- *S. aureus* sensible a oxacilina (o cefoxitina) se consideran sensible a: combinaciones de β-lactámicos con inhibidores de β-lactamasas, cefems orales (cefaclor, cefdinir, cefpodoxima, cefuroxima axetilo…), cefems parenterales, incluyendo cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación (cefamandol, cefazolina, cefepime, cefonicid, cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalotina…) y carbapenems.
- *S. aureus* resistente a oxacilina o resistente a meticilina (SARM) se considera resistente a todos los β-lactámicos (exceptuando las nuevas cefalosporinas con actividad anti-SARM). Por lo tanto, la susceptibilidad a los β-lactámicos se puede deducir testando sólo penicilina, cefoxitina u oxacilina.

Macrólidos y clindamicina:

- La susceptibilidad a eritromicina (S, I, R) se reportará con el mismo significado y misma categoría para azitromicina, claritromicina, roxitromicina.
- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia a eritromicina (R) y sensibilidad a clindamicina (S): se realizará el estudio D-test para verificar si la cepa posee un fenotipo i-MLS_B. En tal caso, se pueden informar al clínico de la posibilidad de desarrollo de resistencias durante el tratamiento con clindamicina o interpretarla resistente a clindamicina (opción escogida en el estudio).

Otros antimicrobianos:

- Ha de testarse la sensibilidad a vancomicina en todos los aislamientos y confirmarse en caso de detectar una cepa con CIM ≥ 8.

S. pneumoniae		2005 M100-S15	2006 M100-S16	2007 M100-S17	2008 M100-S18	2009 M100-S19	2010 M100-S20	2011 M100-S21	2012 M100-S22	2013 M100-S23	2014 M100-S24	2015 M100-S25
Penicilina	S	<=0.06	<=0.06	<=0.06								
	I	0.12-1	0.12-1	0.12-1								
	R	>=2	>=2	>=2								
Penicilina parenteral (no meningitis)	S				<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2
	I				4	4	4	4	4	4	4	4
	R				>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8
Penicilina parenteral (meningitis)	S				<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06
	I				-	-	-	-	-	-	-	-
	R				>= 0.12	>= 0.12	>= 0.12	>= 0.12	>= 0.12	>= 0.12	>= 0.12	>= 0.12
Penicilina V	S				<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06	<= 0.06
	I				0.12-1	0.12-1	0.12-1	0.12-1	0.12-1	0.12-1	0.12-1	0.12-1
	R				>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2
Amoxicilina-clavulánico	S	<= 2/1	<= 2/1	<= 2/1	<= 2/1	<= 2/1	<= 2/1	<= 2/1	<= 2/1	<= 2/1	<= 2/1	<= 2/1
	I	4/2	4/2	4/2	4/2	4/2	4/2	4/2	4/2	4/2	4/2	4/2
	R	>= 8/4	>= 8/4	>= 8/4	>= 8/4	>= 8/4	>= 8/4	>= 8/4	>= 8/4	>= 8/4	>= 8/4	>= 8/4
Cefuroxima	S	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5
	I	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	R	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2
Cefotaxima (no meningitis)	S	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1
	I	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	R	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4
Cefotaxima (meningitis)	S	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5
	I	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	R	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2
Imipenem	S	<= 0.12	<= 0.12	<= 0.12	<= 0.12	<= 0.12	<= 0.12	<= 0.12	<= 0.12	<= 0.12	<= 0.12	<= 0.12
	I	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-0.5	0.25-0.5
	R	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1
TMP-SMX	S	<=0.5/9.5	<=0.5/9.5	<=0.5/9.5	<=0.5/9.5	<=0.5/9.5	<=0.5/9.5	<=0.5/9.5	<=0.5/9.5	<=0.5/9.5	<=0.5/9.5	<=0.5/9.5
	I	1/19-2/38	1/19-2/38	1/19-2/38	1/19-2/38	1/19-2/38	1/19-2/38	1/19-2/38	1/19-2/38	1/19-2/38	1/19-2/38	1/19-2/38
	R	>=4/76	>=4/76	>=4/76	>=4/76	>=4 76	>=4/76	>=4/76	>=4/76	>=4/76	>=4/76	>=4/76
Eritromicina	S	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25
	I	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	R	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1
Azitromicina	S	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5	<= 0.5
	I	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	R	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2	>= 2
Clindamicina	S	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25	<= 0.25
	I	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	R	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1	>= 1
Levofloxacino	S	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2	<= 2
	I	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	R	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8	>= 8
Moxifloxacino	S	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1
	I	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	R	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4	>= 4
Vancomicina	S	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1	<= 1
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Consideraciones en los criterios CLSI y recomendaciones EUCAST utilizados para la lectura interpretada de antibiogramas de *Streptococcus pneumoniae*.

Macrólidos y clindamicina:

- La susceptibilidad a eritromicina (S, I, R) se reportará con el mismo significado y misma categoría para azitromicina, claritromicina, roxitromicina.
- Si los valores de CMI de una cepa indican resistencia a eritromicina (R) y sensibilidad a clindamicina (S): se realizará el estudio D-test para verificar si la cepa posee un fenotipo i-MLS_B. En tal caso, se pueden informar al clínico de la posibilidad de desarrollo de resistencias durante el tratamiento con clindamicina o interpretarla resistente a clindamicina (opción escogida en el estudio).

Otros antimicrobianos:

- Ha de testarse la sensibilidad a vancomicina en todos los aislamientos y confirmarse en caso de detectar una cepa con CIM ≥ 8.

Fluoroquinolonas

- Las cepas sensibles (S) a levofloxacino son previsiblemente sensibles (S) a moxifloxacino. Pero si es sensible a moxifloxacino, no se puede asumir que sea sensible a levofloxacino.

Otros antimicrobianos:

- Ha de testarse la sensibilidad a vancomicina en todos los aislamientos y confirmarse en caso de detectar una cepa resistente (R).

Anexo 2: Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias.

SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias
C/ Celestino Villamil s/n
33006.-Oviedo
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28
e-mail: ceicr_asturias@hca.es

Área Sanitaria

Oviedo, 22 de Octubre de 2015

El Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº 133/15, titulado:" CORRELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTIBÓTICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA Y A NIVEL HOSPITALARIO EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL ÁREA SANITARIA V Y LA EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS EN DICHA POBLACIÓN ENTRE LOS AÑOS 2003 Y 2014. Investigadora Principal Dra. Laura Calle Miguel S. Pediatria Área Sanitaria V del Principado de Asturias .

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Eduardo Arnáez Moral
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias

SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN D... PRINCIPADO DE ASTUR...

Anexo 3: Autorización de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

Vicerrectorado de Internacionalización y Postgrado
Universidad de Oviedo

RESOLUCIÓN DE ADMISIÓN DEL PLAN DE INVESTIGACIÓN

Año Académico:2015/2016

1.- Datos personales del autor/a del Plan de Investigación		
Apellidos: Calle Miguel	Nombre: Laura	
DNI:	Teléfono:	Correo electrónico:
2.- Datos académicos		
Programa de Doctorado cursado: Ciencias de la Salud		
3. Título de la Tesis Doctoral		
Correlación entre el consumo de antibióticos en atención primaria y a nivel hospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V y la evolución de la sensibilidad bacteriana entre los años 2005 y 2015.	Inglés: Correlation between the antibiotics consumption in primary care and to hospitable level in the paediatric population of the Sanitary Area V and the evolution of the bacterial sensibility between the year 2005 and 2015.	
Línea de Investigación: Investigación en Enfermedades Pediátricas		
3.- Datos del Director:		
D. Gonzalo Solís Sánchez	DNI:	
Universidad: Universidad de Oviedo		
Departamento: Medicina		
Tutor: D. Fernando Santos Rodríguez	DNI:	
Universidad: Universidad de Oviedo		
Departamento: Medicina		
RESOLUCIÓN		
La Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, en su reunión del 15 de Marzo de 2016, acordó **ADMITIR el Plan de Investigación** y remitirlo a la Comisión de Doctorado para su incorporación en el expediente del doctorando e inclusión en la base de datos de Tesis Doctorales Inscritas en la Universidad de Oviedo. Se adjunta informe.		

Oviedo, a 16 de Marzo de 2016
Presidente de la Comisión Académica del Programa de Doctorado

Fdo. Radhamés Hernández Mejía
SRA. DÑA. DIRECTORA DEL CENTRO INTERNACIONAL DE POSTGRADO.-

Nota: El Órgano responsable del Programa de Doctorado se quedará con una copia de este documento, enviando un original al interesado y otro al Centro Internacional de Postgrado.

FOR-MAT-VOA-046

Vicerrectorado de Internacionalización y Postgrado
Universidad de Oviedo

VALORACIÓN PLAN DE INVESTIGACIÓN
CURSO ACADÉMICO 2015/2016

La Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud VALORA y formula el presente INFORME sobre el Plan de Investigación titulado: "Correlación entre el consumo de antibióticos en atención primaria y a nivel hospitalario en la población pediátrica del Área Sanitaria V y la evolución de la sensibilidad bacteriana entre los años 2005 y 2015" elaborado por la Doctoranda Dª Laura Calle Miguel.

VALORACIÓN
■ POSITIVA
☐ NEGATIVA

INFORME (señale, si procede, los complementos de formación que debe realizar)
El Plan de Investigación arriba citado cumple todos los requisitos exigidos en el Reglamento de los estudios de doctorado de 17 de junio de 2013 de la Universidad de Oviedo.

FOR-MAT-VOA-053

Oviedo, a 16 de Marzo de 2016

Presidente de la Comisión Académica del Programa de Doctorado

Fdo.: Dr. Radhamés Hernández Mejía

SRA. DIRECTORA DEL CENTRO INTERNACIONAL DE POSTGRADO

Anexo 4: Programa de actividades formativas correspondientes al programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

Vicerrectorado de Internacionalización y Postgrado
Universidad de Oviedo

Documento de actividades

DATOS DEL DOCTORANDO

Programa de Doctorado
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud. Aprobación del Plan de Investigación en Marzo 2016.
Apellidos y nombre del doctorando/a
Calle Miguel, Laura

ACTIVIDADES FORMATIVAS ESPECÍFICAS
(indicando lugar, fecha y, en su caso, calificación obtenida)

- Licenciatura en Medicina. Universidad de Oviedo. 2002-2008
- Máster en Investigación en Medicina. Universidad de Oviedo. 2009-2011
- Especialidad en Pediatría y Áreas Específicas. Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón. 2009-2013
- Interés por el campo de la Infectología Pediátrica, durante el periodo de formación especializada y durante mi experiencia profesional como especialista en Pediatría. 2009-2018
- Miembro de la European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID).
- Jornadas de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Oviedo, 19 y 20 de Abril de 2012 (2,1 créditos)
- Curso Universitario de Infectología Pediátrica Básica. Editorial Médica Panamericana, avalado por la Sociedad Española Infectología Pediátrica (50 horas lectivas). Curso 2012-2013
- Jornadas de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Oviedo, 3 y 4 Febrero de 2017

ACTIVIDADES FORMATIVAS TRANSVERSALES

1. Curso LOS ESTUDIOS DE DOCTORADO. 5 horas lectivas. 29 de febrero de 2016
2. Curso BASES DE DATOS Y GESTORES DE REFERENCIA. 20 horas lectivas. 27 de abril de 2016
3. Curso ESTADÍSTICA PARA LA INVESTIGACIÓN. NIVEL BÁSICO I. 20 horas lectivas. Junio 2016
4. Curso ESTADÍSTICA PARA LA INVESTIGACIÓN. NIVEL BÁSICO II. 20 horas lectivas. Junio 2016

ESTANCIAS EN OTROS CENTROS
(indicar fechas y actividad realizada)

C/ Principado 3, 1ª planta
33007 Oviedo

T. +34 985 10 30 38 / 985 10 40 00
F. +34 985 10 40 33

- Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Febrero-Marzo de 2013

AYUDAS Y BECAS

(Indicar organismo, objeto de la financiación y periodo)

No

PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS Y SEMINARIOS

(Indicar fecha, lugar, tipo de participación y, en su caso, título del trabajo)

- Asistencia y participación en el 33rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), celebrado en Leipzig (Alemania) del 12 al 16 de Mayo de 2015. Presentación del trabajo tipo póster "Salmonella infection in Northern Spain: variation of the strains isolated and their antimicrobial susceptibility over an 11-year period".

-Asistencia y participación en el VIII Congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, celebrado en Valencia del 3 al 5 de marzo de 2016 (actividad acreditada con 3 créditos de formación continuada). Presentación del trabajo tipo póster "Evolución de la resistencia de Streptococcus pyogenes en la población pediátrica en un Área Sanitaria de Asturias".

- Asistencia y participación en el 34th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), celebrado en Brighton (Reino Unido) del 10 al 14 de Mayo de 2016. Presentación del trabajo tipo póster "Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli in a pediatric population in Northern Spain over an 11-year period"

-Asistencia en el 35th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), celebrado en Madrid del 23 al 27 de Mayo de 2017.

PUBLICACIONES

(Indicar las referencias completas de las publicaciones citadas)

Cambios evolutivos en las tasas y fenotipos de resistencia de Streptococcus pyogenes en una población pediátrica de Asturias, España (2005-2015). Rev Esp Quimioter 2017;30(2): 90-95

Vicerrectorado de Internacionalización y Postgrado
Universidad de Oviedo

(Lugar) y (fecha)

Gijón, a 29 de Junio de 2018

El/La Doctorando/a:	El/La tutor/a:	El Director/es:
Fdo: J. Calle Miguel	Fdo: F. Santos Rodríguez	Fdo: Dr. G. Solís

C/ Principado s. nº planta
33007 Oviedo

T. +34 985 10 39 58 / 985 10 40 80
F. +34 985 10 40 33

Anexo 5: Publicación "Cambios evolutivos en las tasas y fenotipos de resistencia de *Streptococcus pyogenes* en una población pediátrica de Asturias, España (2005-2015)" en la Revista Española de Quimioterapia.

Original

Laura Calle-Miguel
Carlos Pérez-Méndez
María Dolores Miguel-Martínez
Emma Lombraña-Álvarez
Elisa García-García
Gonzalo Solís-Sánchez

Cambios evolutivos en las tasas y fenotipos de resistencia de *Streptococcus pyogenes* en una población pediátrica de Asturias, España (2005-2015)

Servicios de Pediatría y Microbiología. Área Sanitaria V del Principado de Asturias

RESUMEN

Introducción. *Streptococcus pyogenes* es uno de los principales microorganismos causantes de infecciones bacterianas en la edad pediátrica. El objetivo es analizar la evolución de las tasas y fenotipos de resistencia de *S. pyogenes* en una población pediátrica en el Norte de España en los últimos 11 años.

Material y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de los aislamientos de *S. pyogenes* en muestras de pacientes pediátricos recogidas entre 2005 y 2015 en el Área Sanitaria V del Principado de Asturias (España). Se compararon las tasas de resistencia bacteriana entre los periodos 2005-2009 y 2010-2015 y se analizó la evolución de los fenotipos de los aislamientos resistentes.

Resultados. Se registraron 1.794 aislamientos (70% en el periodo 2005-2009). El 87,5% procedían de muestras de exudado faríngeo y el 0,2% de hemocultivos. Se observó una disminución de las tasas de resistencia a tetraciclina (8,8% a 4,3%, p=0,02), eritromicina (22% a 9,3%, p<0,01) y clindamicina (6% a 1,7%, p<0,01) entre los dos periodos de tiempo. La detección de *S. pyogenes* resistentes a eritromicina con fenotipo MLS_B fue disminuyendo de manera progresiva a lo largo del periodo de estudio.

Conclusiones. Se ha observado una importante disminución de las tasas de resistencia a eritromicina y clindamicina a lo largo del periodo de estudio y un cambio en la distribución de los fenotipos de los aislamientos resistentes.

Palabras clave: *Streptococcus pyogenes*, resistencia, eritromicina, fenotipo, pediatría.

Correspondencia:
Laura Calle-Miguel
Servicio de Pediatría, Hospital de Cabueñes
Dirección postal:
C/ Los Prados, 395, CP 33394 Gijón, Asturias
E-mail: lcallemiguel@gmail.com

Resistance rates and phenotypic characterization of *Streptococcus pyogenes* in a paediatric population in Northern Spain (2005-2015)

ABSTRACT

Background. *Streptococcus pyogenes* is a significant cause of bacterial infections in children. The aim of the study is to analyse resistance rates and phenotypes of *S. pyogenes* isolates in a paediatric population in Northern Spain over the last 11 years.

Methods. Descriptive retrospective study of *S. pyogenes* isolates from paediatric patients between 2005 and 2015 in a region of Asturias (Spain). Resistance rates and changes in erythromycin resistance phenotypes in two time periods (2005-2009 and 2010-2015) were studied.

Results. A total of 1,794 *S. pyogenes* isolates were registered (70% from 2005 to 2009). 87.5% were obtained from pharyngeal swabs and 0.2% from blood cultures. Resistance rates to tetracycline (8.8% to 4.3%, p=0.02), erythromycin (22% to 9.3%, p<0.01) and clindamycin (6% to 1.7%, p<0.01) decreased between the two study periods. A reduction in erythromycin-resistant isolates with the MLS_B phenotype was observed.

Conclusions. A decrease in *S. pyogenes* resistance rates to erythromycin and clindamycin and a change in the erythromycin resistance phenotype were observed along the study period.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*, resistance, erythromycin, phenotype, paediatrics.

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pyogenes es el principal agente etiológico bacteriano de la faringoamigdalitis aguda; también puede causar infecciones de piel y tejidos blandos y, menos frecuentemente, infecciones invasivas graves. Hasta la fecha no se ha descrito ninguna cepa de *S. pyogenes* con resistencia o sensibilidad disminuida a penicilina. Los macrólidos y las lincosamidas constituyen una alternativa en pacientes alérgicos, con tasas de resistencia variables[1-4].

Existen diversos fenotipos de resistencia a macrólidos en *S. pyogenes*: 1) fenotipo M, determinado por un sistema de expulsión activa del antibiótico, codificado habitualmente por el gen *mef(A)*, que confiere una resistencia selectiva a los macrólidos de 14 y 15 átomos, pero no a los de 16 átomos ni a las lincosamidas; 2) fenotipo MLS_B, determinado por la producción de metilasas que modifican el sitio de unión al antibiótico; está producida por el gen *ermB* (condiciona generalmente una resistencia constitutiva y de alto nivel a todos los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B; fenotipo c-MLS_B) o por el gen *ermA* subclase *TR* (determina habitualmente el fenotipo MLS_B inducible o i-MLS_B, en el que los macrólidos inducen una resistencia al resto de antibióticos del grupo MLS_B)[1,2,5].

Se han comunicado tasas de resistencia de *S. pyogenes* a macrólidos muy variables en el mundo. En España, la primera descripción de un aislamiento resistente a la eritromicina tuvo lugar a finales de la década de 1980[6]. Las últimas guías españolas apuntan a aproximadamente un 25% de resistencias a los macrólidos de 14 y 15 átomos[4] y entre 2-8% a los de 16 átomos[7].

Es importante conocer la sensibilidad y los mecanismos de resistencia prevalentes de *S. pyogenes* en cada área y su repercusión en la actividad de los macrólidos. El objetivo de este estudio es analizar la evolución de las tasas de resistencia de *S. pyogenes* y de los fenotipos de resistencia en la población pediátrica de un Área Sanitaria del Principado de Asturias en los últimos 11 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

El ámbito de estudio es el Área Sanitaria V del Principado de Asturias, que atiende a una población de 301.255 habitantes, de los cuales 31.586 pertenecen a la edad pediátrica (datos del 2014)[8]. Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo a partir del análisis de los aislamientos de *S. pyogenes* en muestras de pacientes pediátricos (0-13 años) registrados en el Laboratorio de Microbiología del Hospital de Cabueñes (único hospital público del área con laboratorio de Microbiología) entre el 1 de Enero de 2005 y el 31 de Diciembre de 2015.

La identificación bacteriana se realizó mediante la determinación de la sensibilidad a bacitracina 0,04 unidades (BBL™Taxo™Discs, BD, New Jersey, USA) y trimetoprim-sulfametoxazol en los aislamientos de estreptococos β-hemolíticos. Los resistentes a bacitracina se confirmaron mediante la determinación del serogrupo A (Pastorex Strep Kits®, BIO-RAD, California, USA) y con la identificación fenotípica a través del sistema Api® 20 STREP (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). La determinación de la sensibilidad antibiótica se realizó por el método de difusión con discos. Se estudiaron los siguientes antibióticos: penicilina, tetraciclina, eritromicina y clindamicina. La interpretación de los resultados se realizó según los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)[9]. Como medio de cultivo se utilizó agar Müeller-Hinton suplementado con el 5% de sangre de cordero y la incubación se realizó a 35-37ºC durante 20-24 h en atmósfera aerobia con 5% de CO_2. La caracterización fenotípica de los aislamientos resistentes a eritromicina se hizo mediante la técnica del doble disco descrita por Seppala[10].

Se incluyó un aislamiento por paciente y año. Se consideró infección invasiva el aislamiento de *S. pyogenes* en sangre u otro medio estéril. Se excluyeron los valores intermedios de sensibilidad. Se dividió el tiempo de estudio en dos periodos (2005-2009 y 2010-2015).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 22.0. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test de chi-cuadrado, considerando significativo un valor de $p<0,05$.

RESULTADOS

Entre los años 2005 y 2015 se registraron en el Hospital de Cabueñes 1.954 aislamientos de *S. pyogenes* procedentes de la población pediátrica del Área Sanitaria V del Principado de Asturias, de las que se excluyeron 160 (8,2%) duplicados. Se incluyeron en el estudio 1.794 aislamientos de *S. pyogenes* (1.256 en el periodo 2005-2009). El número de aislamientos en cada año del periodo de estudio puede observarse en la figura 1.

La edad media de los pacientes fue de 71,5 meses (IC 95% 1,2-141,3 meses) y la mediana se situó en 63 meses; un 50,2%

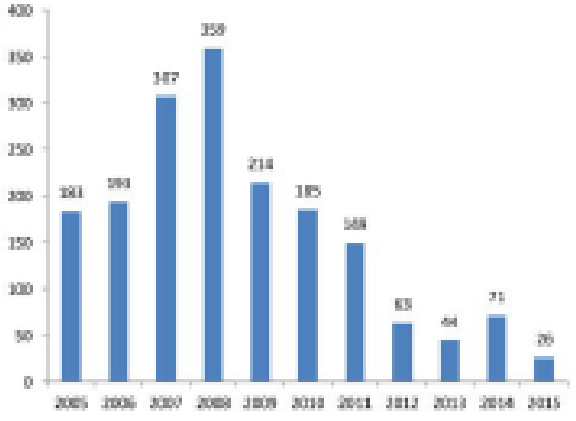

Figura 1 Número de aislamientos anuales de *S. pyogenes* en el periodo 2005-2015

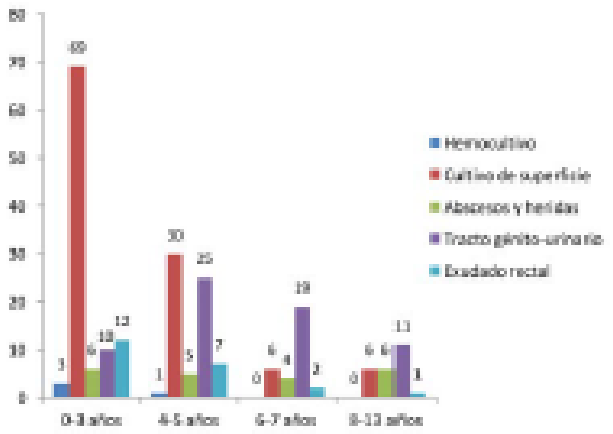

Figura 2 Distribución de tipos de muestras no faríngeas por grupos de edad

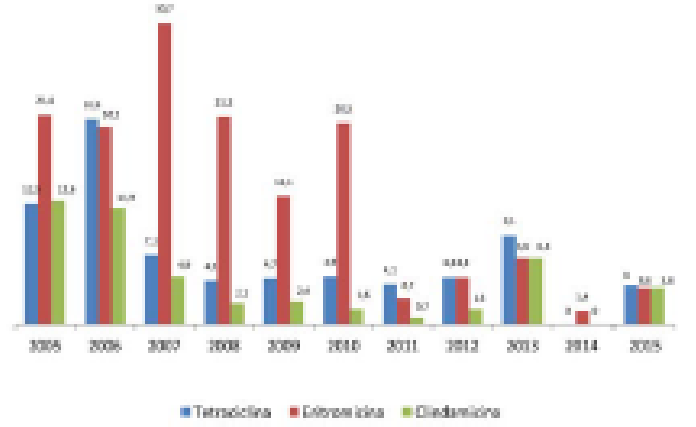

Figura 3 Evolución anual de las tasas de resistencia (%) de *S. pyogenes*

fueron varones. La mayor parte de las muestras procedieron de Urgencias (46,8%) y de Atención Primaria (46,5%). Un total de 1.570 (87,5%) fueron aisladas en exudados faríngeos y sólo cuatro (0,2%) en hemocultivos, tres de ellos en pacientes de 0-3 años (figura 2).

Se estudió la resistencia de *S. pyogenes* a penicilina en 1.789 muestras (ninguna resistente), a tetraciclina en 1.769 (7,5% resistentes), a eritromicina en 1.792 (18,2% resistentes) y a clindamicina en 1.788 (4,7% resistentes). La figura 3 muestra la evolución de las tasas de resistencia de *S. pyogenes* a lo largo del periodo de estudio. Se observa un descenso significativo de la resistencia media de *S. pyogenes* a tetraciclina (8,8% a 4,3%, p=0,02), eritromicina (22% a 9,3%, p<0,01) y clindamicina (8% a 1,7%, p<0,01 entre los dos periodos estudiados. Los cuatro aislamientos de *S. pyogenes* en hemocultivos fueron sensibles a todos los antibióticos.

La distribución de los fenotipos de los 326 aislamientos resistentes a eritromicina fue: 243 (87,5%) con fenotipo M y 83 (25,5%) con fenotipo MLS_B (60 c-MLS_B, 16 i-MLS_B; en 7 se desconoce el patrón de inducción). A lo largo del periodo de estudio se han observado cambios en la distribución de los fenotipos de resistencia a macrólidos, como puede observarse en la tabla 1.

Sesenta y tres aislamientos (3,5%) presentaron resistencia a tetraciclina y eritromicina (4,6% en el periodo 2005-2009; 1,1% en el periodo 2010-2015, p<0,001). De ellas, cuatro correspondían al fenotipo M y el resto al fenotipo MLS_B (43 c-MLS_B, 13 i-MLS_B). No se observaron diferencias significativas en las tasas de resistencia y el fenotipo de resistencia en función de los grupos de edad, la procedencia del paciente y el tipo de muestra (faríngea/no faríngea).

DISCUSIÓN

El 70% de los aislamientos de *S. pyogenes* en los pacientes pediátricos del Área Sanitaria V del Principado de Asturias se recogieron en el primer periodo de tiempo (2005-2009). La disminución del número de cultivos solicitados se explica por la extensión del uso del test de diagnóstico rápido (TDR) de estreptococo en los últimos años para el diagnóstico de las faringoamigdalitis estreptocócicas. Tamayo et al. justifican un descenso del 44% en el diagnóstico de las faringoamigdalitis estreptocócicas por cultivo microbiológico en los últimos años por la utilización de los TDR[11]. A pesar de que los TDR estreptocócicos tienen una especificidad muy alta (92-99%) y una sensibilidad en torno al 80-87%[12,13], el patrón oro para el diagnóstico de las faringoamigdalitis estreptocócicas continúa siendo el cultivo microbiológico[14].

El 87,5% de los aislamientos proceden de exudados faríngeos. Cifras en torno al 80% se describen en otros estudios de ámbito nacional sobre la población pediátrica y adulta[4,11,14,15]. En un estudio multicéntrico realizado entre quince países europeos hallan porcentajes del 64-67% de exudados faríngeos y 4-6% de hemocultivos u otros sitios estériles entre los aislamientos de *S. pyogenes*[17]. Desde los años 80, se describe una reemergencia de las infecciones invasivas por *S. pyogenes*[18]. A lo largo de los 11 años de nuestro estudio se aislaron cuatro (0,2%) aislamientos en hemocultivos (ninguna en otro sitio estéril), lo que supone una incidencia de 1,15 casos de infecciones estreptocócicas invasivas/100.000 niños/año, cifra inferior a la hallada por Montes *et al* (3,1 casos/100.000 pacientes/año) en la población pediátrica de Guipúzcoa y Barcelona[19].

Un promedio de 7,5% de los aislamientos fueron resistentes a tetraciclina (máximo de 20,9% en 2006 y mínimos de 0%

Tabla 1 **Aislamientos anuales de *S. pyogenes*, resistencia a eritromicina y distribución de los fenotipos.**

Año	Número de cepas	Aislamientos resistentes a eritromicina		Fenotipos de aislamientos resistentes a eritromicina					
				Fenotipo M		c- MLS_B		i- MLS_B	
		n	%	n	%	n	%	n	%
2005	180	39	21,4	18	46,2	16	41,0	4	10,3
2006	160	39	20,2	16	41,0	18	46,2	5	12,8
2007	307	94	30,7	78	83,0	12	12,8	2	2,1
2008	359	76	21,2	68	89,5	6	7,9	1	1,3
2009	214	28	13,1	22	78,6	5	17,9	1	3,6
2010	186	38	20,5	36	92,3	1	2,6	2	5,1
2011	148	4	2,7	3	75,0	1	25,0	0	0,0
2012	63	3	4,8	2	66,7	1	33,3	0	0,0
2013	44	3	6,8	0	0,0	0	0	1	33,0
2014	71	1	1,4	1	100	0	0	0	0,0
2015	26	1	3,8	0	0,0	0	0	0	0,0

en 2014 y 4% en 2015). Cifras similares y fluctuantes entre 3,5% y 25,4% han sido descritas en estudios españoles[19,30,31]. Sin embargo, Ardanuy et al. observaron tasas del 42,2%[20].

Desde la descripción de las primeras cepas resistentes a la eritromicina se han comunicado tasas de resistencias muy variables en el mundo. En la tabla 2 se comparan las tasas de resistencia a eritromicina y la distribución de los fenotipos hallados en diversos estudios españoles en los últimos 25 años. Se observa un aumento progresivo de las resistencias de *S. pyogenes* a macrólidos desde 1990, llegando a superar el 40% a principios de la primera década del siglo XXI, a expensas de un aumento del fenotipo MLS_B[21,19,32]. Hemos observado una situación similar en el Principado de Asturias en los años 2005 y 2006 (56,5% de aislados con fenotipo MLS_B). Se describe desde entonces en España un descenso progresivo de la resistencia de *S. pyogenes* a eritromicina hasta el momento actual, alcanzando cifras inferiores al 10%[19,21]. En nuestra población, se mantuvo una tasa de resistencia alta durante toda la década, alcanzando cifras máximas entre los años 2007-2010 (30,7% en 2007), con un claro predominio del fenotipo M. Las tasas de resistencia durante los últimos cinco años del estudio fueron bajas, con una distribución equitativa de los fenotipos.

A escala mundial, estudios realizados en la última década han comunicado resultados muy dispares. Se encuentran tasas de resistencias en Grecia del 42% (54% fenotipo M)[33], en los Países Bajos 0%, en Noruega 1,2%, en Alemania 7,1%, en Francia 14,9%[17], en Italia 10,7% (92% fenotipo M)[34], en países del Este de Europa 16% (25% fenotipo M)[35], en Brasil 15% (todas fenotipo MLS_B)[36], en Líbano 23% (82,9% fenotipo M)[37] o 58,1% en Japón[38].

Seppälä et al. observaron en Finlandia una contención en la resistencia de *S. pyogenes* tras la implantación de políticas estrictas en el control del uso de antibióticos[39]. Diversos autores han observado posteriormente una relación entre ambos factores[17,21,28,30,31]. Las fluctuaciones de los niveles de resistencia pueden ser explicados por las variaciones de los clones circulantes[17,19,30,31], situación que puede verse favorecida por la presión que ejerce el uso de antibióticos en una determinada zona[5,21,34,35].

No se encontraron diferencias entre la edad de los pacientes y las tasas de resistencias de *S. pyogenes*, situación descrita por otros autores en el ámbito nacional[19,20], si bien Montes et al. describen niveles de resistencias más altos en pacientes adultos[19].

El 3,5% de los aislamientos presentaron resistencia a eritromicina y tetraciclina (93,7% portadoras del fenotipo MLS_B), con una diferencia significativa entre los dos períodos de estudio. Rivera *et al.* describen en Barcelona un 11,9% de co-resistencias (100% fenotipo MLS_B)[19], mientras que Montes et al. un 1,7% en Guipuzcoa[19].

Este estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, no se determinó la incidencia real de las infecciones por *S. pyogenes*, sino sólo de las confirmadas por cultivo. El TDR estreptocócico es de gran ayuda para el diagnóstico *in situ* de la faringoamigdalitis bacteriana, pero ha ocasionado una disminución importante del número de cultivos solicitados, lo que puede condicionar la validez de los resultados del estudio. Los cambios epidemiológicos descritos plantean la necesidad de aumentar la recogida de muestras para cultivo microbiológico, con el fin de conocer con mayor precisión la evolución de la sensibilidad antibiótica y reducir así la posibilidad de fracaso terapéutico. No se realizaron estudios de caracterización genotípica. A día de hoy han sido descritos más de 200 genotipos emm. La distribución de los tipos emm varía cada año y algunos se comportan en picos epidémicos con importantes variaciones cada 4-5 años[11]. Algunos autores no han podido demostrar correlación entre el genotipo emm y la producción de resistencias a eritromicina[18]. Tampoco se llevó a cabo una detección de genes de resistencia. Se ha observado que no hay relación universal entre la caracterización genética y el fenotipo demostrado en el antibiograma[19,20,33,34]. Mediante el presente estudio queremos destacar los cambios evolutivos de la resistencia y fenotipos de *S. pyogenes* hallados por lectura interpretada del antibiograma, considerando que este tipo de estudios tienen mayor relevancia en la práctica clínica diaria del pediatra. Es importante conocer el consumo de antibióticos en la edad pediátrica de nuestro Área Sanitaria, como posible factor relacionado con la extensión de las resistencias.

La enorme variabilidad temporal y geográfica en la distri-

Tabla 2 Comparación de tasas de resistencias de *S. pyogenes* y fenotipos de resistencia en estudios españoles

Periodo de estudio	Lugar de estudio	Número de cepas	Tipo de pacientes	Tipo de muestra	Tasa de resistencia a eritromicina	% fenotipo M*	c-MLS$_B$ / I-MLS$_B$*	Ref
1993-2008	Barcelona	541	A	Todos los aislamientos	18,3% 1993-1994: 0% 2003-2004: 35,7% 2007-2008: 7,1%	37,4%	40,4% / 2,2%	Ardanuy et al[20]
1996-2003	Barcelona	480	P	Todos los aislamientos	29,8% 1996-2001: 27,4% 2002-2003: 35,8%	72,7% 1996-2001:68,4% 2002-2003:40,8%	23,1% / 4,2% 1996-2001: 9,6% / 1,7% 2002-2003: 49% / 10,2%	Oteré et al[21]
1998	Multicéntrico nacional	486	P + A	Todos los aislamientos	23,5%	96,6%	3,5% / 0,9%	Alós et al[22]
1998-2009	Guipúzcoa y Barcelona	243	P + A	Infecciones invasivas	17,0% Máx 2002: 44,4% Mín 2009: 7,7%	53%	-	Montes et al[24]
1998-2003	Barcelona	126	P + A	Infecciones invasivas	27,8% Mín 1998: 16,6% Máx 2003: 38,8%	48,6%	42,8% / 8,6%	Rivera et al[28]
1998-2005	Guipúzcoa y Madrid	17.232	P + A	Todos los aislamientos	21,3% Máx 2003: 28,9%	1998: 88% 2004-2005: 50%	-	Pérez-Trallero et al[27]
2000 2001	Palencia	117 105	P + A	Todos los aislamientos	28,2% 41,0%	88,8% 94,3%	 1,7% / 0%	Álvarez et al[4]
2005-2012	Guipúzcoa	12.346	P + A	Todos los aislamientos	7% Máx 2006: 11,7% Mín 2012: 2,8%	58,9%	38,0% / 2,5%	Montes et al[42]
2005-2015	Principado de Asturias	1.764	P	Todos los aislamientos	18,2% 2005-2009: 27% 2010-2015: 9,3%	74,8% 2005-2009: 73,7% 2010-2015: 82,4%	16,3% / 4,5% 2005-2009: 20,7% /4,7% 2010-2015: 5,8% / 5,9%	

A: población adulta; P: población pediátrica; Ref: referencia bibliográfica; *: sobre el total de las cepas resistentes a eritromicina

bución de cepas de *S. pyogenes* resistente a macrólidos justifica la realización de estudios similares para conocer la dinámica poblacional de este microorganismo y adaptar las recomendaciones terapéuticas a la situación de cada zona.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aracil B, Alós JI. Streptococcus pyogenes resistente a los macrólidos. Control de calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, SEIMC.[Acceso 6 de Abril de 2016]. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionessistematicas/bacteriologia/fenotm.pdf
2. American Academy of Pediatrics. [Group A Streptococcal Infections]. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009: 616-28.
3. Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. Enf Infecc Microbiol Clin. 2010; 28: 541-53.
4. Álvarez E, García MA. Resistencia a antimicrobianos en Streptococcus pyogenes en el área de salud de Palencia. Bol Pediat. 2002; 42: 141-2.
5. Munoz JL, García-Saenz JA, Alonso MA, Gutiérrez MN, García-Rodríguez JA. Resistencia a los macrólidos en *Streptococcus pyogenes*. Rev Esp Quimioter 1998; 11: 198-204.
6. Streptococcus pyogenes (betahemolítico del grupo A de colonia

grande). In: Mensa J, Gatell JM, Garcia-Sanchez JE, Letang E, Lopez-Sune E, Marco F, editores. Guia de terapeutica antimicrobiana 2014. Barcelona: Antares; 2014. p.422–3.

7. Rodrigo C. Uso de los antimicrobianos en la poblacion pediatrica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28: 310–20.

8. Memoria 2014 Servicio de Salud del Principado de Asturias. [Acceso: 12 Abril 2016]. Disponible en https://www.asturias.es/portal/site/sastursalud.

9. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

10. Seppala H, Nissinen A, Yu Q, Huovinen P. Three different phenotypes of erythromycin-resistant Streptococcus pyogenes in Finland. J Antimicrob Chemother. 1993; 32: 885–91.

11. Tamayo E, Montes M, Garcia-Arenzana JM, Perez-Trallero E. Streptococcus pyogenes emm-types in Northern Spain: population dynamics over a 7-year period. J Infect 2014; 68: 58–67.

12. Esparza MJ, Garcia C. ¿Que utilidad tiene el test rapido de deteccion del estreptococo en la consulta de Pediatria? Evid Pediatr. 2016; 12: 3.

13. Ruiz-Aragon J, Rodriguez R, Molina JM. Evaluacion de los metodos rapidos para la deteccion de Streptococcus pyogenes. Revision sistematica y metaanalisis. An Pediatr (Barc). 2010; 72: 391–402.

14. Pineiro R, Hijano F, Alvez F, Fernandez A, Silva JC, Perez C, et al. Documento de consenso sobre el diagnostico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. An Pediatr (Barc). 2011; 75: 342.e1–342.e12.

15. Alos JI, Aracil B, Oteo J, Torres C, Gomez-Garces JL and the Spanish group for the study of infection in the primary health care setting. High prevalence of erythromycin-resistant and miocamycin-susceptible (M phenotype) Streptococcus pyogenes: results of a multicenter study performed in 1998 in Spain. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 805–9.

16. Montes M, Tamayo E, Mojica C, Garcia-Arenzana JM, Esnal O, Perez-Trallero E. What causes decreased erythromycin resistance in Streptococcus pyogenes? Dynamics of four clones in a southern European region from 2006 to 2012. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1474–82.

17. Richter SS, Heilmann K, Dohrn CL, Beekmann SE, Riahi F, Garcia-de-Lomas J, et al. Increasing telithromycin resistance among Streptococcus pyogenes in Europe. J Antimicrob Chemother. 2008; 61: 603–11.

18. Montes M, Ardanuy C, Tamayo E, Domenech A, Linares J, Perez-Trallero E. Epidemiological and molecular analysis of Streptococcus pyogenes isolates causing invasive disease un Spain (1998–2006): comparison with non-invasive isolates. Eur J Microbiol Infect Dis. 2011; 30: 1295–302.

19. Rivera A, Rebollo M, Miro E, Molteo M, Navarro F, Gurgui M, et al. Superantigen gene profile, emm type and antibiotic resistance genes among group A streptococcal isolates from Barcelona, Spain. J Med Microbiol 2006; 55: 1115–23.

20. Ardanuy C, Domenech A, Rolo D, Calatayud L, Tubau F, Ayats J, et al. Molecular characterization of macrolide- and multidrug-resistant Streptococcus pyogenes isolated from adult patients in Barcelona, Spain (1993–2008). J Antimicrob Chemother 2010; 65: 634–43.

21. Perez-Trallero E, Montes M, Orden B, Tamayo E, Garcia-Arenzana JM, Marimon JM. Phenotypic and genotypic characterization of Streptococcus pyogenes isolates displaying the MLS_B phenotype of macrolide resistance in Spain, 1999 to 2005. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51: 1228–33.

22. Gene A, Ardanuy C, Palacin E, Garcia-Garcia JJ. Aumento de la resistencia a macrolidos mediada por metilasas en Streptococcus pyogenes en un hospital pediatrico de Barcelona. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 26–8.

23. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Ritousi F, Doit C, Katopodis G, Bingen E, et al. High prevalence of erythromycin resistance of Streptococcus pyogenes in Greek children. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20: 863–8.

24. Oliveri R, Morandi M, Zanchi A, Tordini G, Pozzi G, De Luca A, et al. Evolution of macrolide resistance in Streptococcus pyogenes over 14 years in an area of central Italy. J Med Microbiol. 2015; 64: 1186–95.

25. Gracia M, Diaz C, Coronel P, Elmero M, Garcia-Rodas R, Rodriguez-Cerrato V, et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pyogenes in Central, Eastern and Baltic European Countries, 2005 to 2006: the cefditoren surveillance program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009; 64: 52–58.

26. Areas GP, Schuab R, Neves F, Barros R. Antimicrobial susceptibility patterns, emm-type distribution and genetic diversity of Streptococcus pyogenes recovered in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014; 109: 935–9.

27. Karaky NM, Araj GF, Tokajian ST. Molecular characterization of Streptococcus pyogenes group A isolates from a tertiary hospital in Lebanon. J Med Microbiol. 2014; 63: 1197–204.

28. Wajima T, Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Sunakoshi K, Sugita K, et al. Prevalence of macrolide resistance among group A Streptococci isolated from pharyngotonsillitis. Microb Drug Resist. 2014; 20: 431–35.

29. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A Streptococci in Finland. N Engl J Med. 1997; 337: 441–6.

30. Sakata H. The change of macrolide resistance rates in group A Streptococcus isolates from children between 2002 and 2013 in Asahikawa city. J Infect Chemother. 2015; 21: 398–401.

31. Diaz A, Ochoa C, Brezmes MF, Lopez-Urrutia L, Rivas N. Correlacion entre la prescripcion de antibioticos y el descenso de las resistencias a antimicrobianos en el area de salud de Zamora. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27: 153–59.