

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y ECOLOGÍA

VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN
PEDIATRÍA Y SU RELACIÓN CON EL USO DE
ANTIBIÓTICOS POR MEDIO DEL ANÁLISIS DE SERIES
TEMPORALES

JOSÉ RAFAEL BRETÓN MARTÍNEZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2004

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 16 de Setembre de 2004 davant un tribunal format per:

- D. Juan Brines Solanes
- D. Manuel Crespo Hernández
- D. Ferrán Martínez Navarro
- D. Miguel Gobernado Serrano
- D. José Miguel Nogueira Coito

Va ser dirigida per:

D. José María López Lozano

D. Roberto Hernández Marco

D^a. Concepción Gimeno Cardona

©Copyright: Servei de Publicacions
José Rafael Bretón Martínez

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6088-5

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y ECOLOGÍA**



**VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA
EN PEDIATRÍA Y SU RELACIÓN CON
EL USO DE ANTIBIÓTICOS POR MEDIO DEL
ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES**

TESIS DOCTORAL

José Rafael Bretón Martínez

Valencia, 2004

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de Tesis José María López Lozano auténtico espíritu investigador sin el cual esta tesis no existiría, Roberto Hernández Marco de quien nació la idea de esta tesis y a quien debo mi formación como pediatra y Concepción Gimeno Cardona por su estímulo fundamental para la realización de esta tesis.

A Miguel Gobernado, María Santos y al Servicio de Microbiología Clínica del Hospital La Fe por sus esfuerzos para formarme en Microbiología y por su aprecio.

A Fernando Goberna porque llevado por su intuición, hizo posible el Proyecto ViResiST en sus comienzos.

A los miembros de los equipos de los hospitales que participan en el Proyecto ViResiST por haber contribuido con sus datos a que esta tesis tome forma (Hospital de la Vega Baja, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital General de Elche, Hospital General de Castellón, Aberdeen Royal Infirmary, Academisch Ziekenhuis de Rotterdam y Hospital Dr. Peset).

A José Miguel Nogueira, Juan José Camarena y al Servicio de Microbiología Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset, participantes del Proyecto ViResiST que han seguido de cerca el nacimiento y desarrollo de esta tesis y han realizado un gran esfuerzo desinteresado para poder disponer de datos actualizados al máximo de nuestro hospital.

A Ferrán Ballester, Santiago Pérez Hoyos y el equipo de profesores de la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES) que me proporcionaron la formación necesaria para que esta tesis saliera adelante. Especialmente a Santiago por su paciencia, siempre atento a mis dudas.

A mis compañeros pediatras, enfermeras y auxiliares del Servicio de Pediatría del Hospital Dr. Peset, que me enseñan constantemente a ser pediatra, por su aprecio, su paciencia y su ayuda. Especialmente a aquellos que han vivido como propios los progresos que ha ido realizando esta tesis.

*A mis padres, el mejor regalo de este mundo,
a mi hermana, por su ayuda siempre,
a Javi, valiente, un abrazo muy fuerte ...*

ÍNDICE

ÍNDICE.....	7
I. INTRODUCCIÓN	15
I.1. LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS EN PEDIATRÍA.....	17
I.2. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS.....	23
I.3 ANÁLISIS DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS	27
I.3.1. Análisis descriptivos.....	27
I.3.2. Análisis de Series Temporales.....	28
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	33
II.1. HIPÓTESIS	35
II.2. OBJETIVOS.....	35
II.2.1. Objetivo general	35
II.2.2. Objetivos específicos.....	35
III. MATERIAL Y MÉTODOS	37
III.1. DISEÑO	39
III.2. DATOS	39
III.2.1. Datos procedentes de los Servicios de Microbiología	39
III.2.2. Datos de Uso de Antimicrobianos	39
III.3. ÁMBITO DE ESTUDIO.	40
III.4. POBLACION DE ESTUDIO.	43
III.5. PERIODO DE ESTUDIO.....	43
III.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS	47
III.6.1. Análisis descriptivo.....	47
III.6.2. Análisis de Series Temporales	50
III.7. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES	51
III.7.1. Análisis univariante.....	52
III.7.2. Ajuste de función de transferencia.....	55
IV. RESULTADOS	59
IV.1. ORGANIZACIÓN DE LOS RESULTADOS	61
IV.2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LA RESISTENCIA MICROBIANA POR ESPECIE, GÉNERO O GRUPO DE MICROORGANISMOS.....	62
IV.2.1. Resistencia en estreptococos β -hemolíticos del grupo A (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	

.....	62
IV.2.2. Resistencia en estreptococos β -hemolíticos del grupo B (<i>Streptococcus agalactiae</i>)	62
.....	63
IV.2.3. Resistencia en estreptococos del grupo <i>viridans</i>	63
IV.2.4. Resistencia en <i>Streptococcus pneumoniae</i>	64
IV.2.5. Resistencia en <i>Enterococcus faecalis</i>	65
IV.2.6. Resistencia en <i>Staphylococcus aureus</i>	66
IV.2.7. Resistencia en estafilococos coagulasa negativo	67
IV.2.8. Resistencia en bacilos gramnegativos.....	68
IV.3. DESCRIPCIÓN DE LA RESISTENCIA MICROBIANA POR ÁMBITOS DE ESTUDIO.	72
IV.3.1. Descripción por ámbitos de estudio.....	72
IV.3.2. Comparación de la resistencia entre aislados hospitalarios y ambulatorios	72
IV.4. ANÁLISIS DE LA TENDENCIA DE LAS RESISTENCIAS	74
IV.4.1. Hospital de la Vega Baja	74
IV.4.2. Hospital Dr. Peset	75
IV.4.3. Hospital Clínico	75
IV.4.4. Hospital General de Elche	76
IV.4.5. Hospital General de Castellón	76
IV.4.6. Academic Hospital de Rotterdam	76
IV.4.7. Aberdeen Royal Infirmary Hospital	77
IV.5. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS.....	77
IV.6. ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES	79
IV.7. ANÁLISIS POR FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA DE LAS DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS DE SENSIBILIDAD ENTRE AISLADOS HOSPITALARIOS Y AMBULATORIOS.....	81
IV.7.1. Hospital Clínico	81
IV.7.2. Hospital General de Castellón	82
V. DISCUSIÓN	83
V.1. DISCUSIÓN DE LA RESISTENCIA MICROBIANA OBSERVADA POR ESPECIE, GÉNERO O GRUPO DE MICROORGANISMOS	86
V.1.1. Resistencia en estreptococos β -hemolíticos del grupo A (<i>Streptococcus pyogenes</i>).	86

V.1.2. Resistencia en estreptococos β -hemolíticos del grupo B (<i>Streptococcus agalactiae</i>).	90
V.1.3. Resistencia en estreptococos del grupo viridans	93
V.1.4. Resistencia en <i>Streptococcus pneumoniae</i>	96
V.1.5. Resistencia en <i>Enterococcus faecalis</i>	102
V.1.6. Resistencia en <i>Staphylococcus aureus</i>	106
V.1.7. Resistencia en estafilococos coagulasa negativo (SCN)	113
V.1.8. Resistencia en bacilos gramnegativos	114
V.2. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS	132
V.3. TENDENCIA DE LAS RESISTENCIAS	138
V.3.1. Hospital de la Vega Baja	139
V.3.2. Hospital de Dr. Peset	139
V.3.3. Hospital Clínico	140
V.3.4. Hospital General de Elche	141
V.3.5. Hospital General Castellón	141
V.3.6. Aberdeen Royal Infirmary	142
V.3.7. Academic Hospital de Rotterdam	142
V.4. ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES	142
V.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	148
V.6. APLICACIONES TERAPÉUTICAS A LA ANTIBIOTERAPIA	154
V.6.1. Infecciones urinarias.	155
V.6.2. Infecciones respiratorias.	158
V.6.3. Meningitis por <i>S. pneumoniae</i>	164
V.6.4. Infección osteoarticular aguda	167
V.6.5. Piodermitis	169
V.7. CONSIDERACIONES FINALES	172
VI. CONCLUSIONES	175
VII. BIBLIOGRAFÍA	180
VIII. TABLAS	201
Tabla 1. Número de aislados analizados durante el periodo de estudio en cada hospital.	203
Tabla 2. Distribución de la procedencia de los aislados según el tipo de muestra	204
Tabla 3. Porcentaje de <i>Streptococcus pyogenes</i> con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	205
Tabla 4. Porcentaje de <i>Streptococcus agalactiae</i> con resistencia o sensibilidad intermedia a	

diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	207
Tabla 5. Porcentaje de estreptococos del grupo <i>viridans</i> con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	210
Tabla 6. Porcentaje de <i>Streptococcus pneumoniae</i> con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	213
Tabla 7. Porcentaje de <i>Enterococcus faecalis</i> con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	216
Tabla 8. Porcentaje de <i>Staphylococcus aureus</i> con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	219
Tabla 9. Porcentaje de estafilococos coagulasa negativo con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	222
Tabla 10. Porcentaje de bacilos gramnegativos con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	225
Tabla 11. Porcentaje de <i>Escherichia coli</i> con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	228
Tabla 12. Porcentaje de <i>Klebsiella pneumoniae</i> con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	231
Tabla 13. Porcentaje del género <i>Proteus</i> con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	234
Tabla 14. Porcentaje del género <i>Salmonella</i> con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	237
Tabla 15. Porcentaje del género <i>Campylobacter</i> con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	240
Tabla 16. Porcentaje de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio	243
Tabla 17. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario del Hospital de la Vega Baja.....	246
Tabla 18. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria del Hospital Dr. Peset	249
Tabla 19. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria del Hospital Clínico	252
Tabla 20. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario del Hospital General de Elche.....	255
Tabla 21. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes	

antimicrobianos en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria del Hospital General de Castellón.....	258
Tabla 22. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria del Academic Hospital de Rotterdam.....	261
Tabla 23. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito de Atención Primaria del Aberdeen Royal Infirmary Hospital....	264
Tabla 24. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria en el Hospital Dr. Peset.....	267
Tabla 25. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria en el Hospital Clínico	270
Tabla 26. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria en el Hospital General de Castellón.....	273
Tabla 27. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria en el Academic Hospital de Rotterdam.....	276
Tabla 28. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2001 en el Hospital de la Vega Baja.....	279
Tabla 29. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1998 y 2003 en el Hospital Dr. Peset...	282
Tabla 30. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1997-8 y 2001 en el Hospital Clínico ..	285
Tabla 31. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2001 en el Hospital General de Elche	288
Tabla 32. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2000 en el Hospital General de Castellón	291
Tabla 33. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2000 en el Academic Hospital de	

Rotterdam	294
Tabla 34. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2001 en el Aberdeen Royal Infirmary Hospital	297
Tabla 35. Evolución en el empleo de antimicrobianos a nivel de Atención Primaria entre los años 1996 y 2000 en los diferentes ámbitos de estudio	300
Tabla 36. Tendencia y porcentaje en el que se modificó el empleo de antimicrobianos a nivel de Atención Primaria entre los años 1996 y 2000 en los diferentes ámbitos de estudio....	301
Tabla 37. Tabla y gráfico comparativos del consumo de antimicrobianos a nivel de Atención Primaria en cada uno de los ámbitos de estudio en el año 2000.....	302
Tabla 38. Funciones de transferencia obtenidas en el Hospital de la Vega Baja.....	304
Tabla 39. Funciones de transferencia obtenidas en el Hospital Dr. Peset.....	305
Tabla 40. Funciones de transferencia obtenidas en el Hospital Clínico	306
Tabla 41. Funciones de transferencia obtenidas en el Hospital General de Elche.....	307
Tabla 42. Funciones de transferencia obtenidas en el Hospital General de Castellón.....	308
Tabla 43. Funciones de transferencia obtenidas en el Aberdeen Royal Infirmary Hospital	310
IX. ANEXOS.....	313
ANEXO 1. METODOLOGÍA DEL ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES	315
1. Modelación clásica.....	316
2. El enfoque estocástico.....	318
ANEXO 2. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE TRES EJEMPLOS DE AJUSTE DE MODELOS DE ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES.....	345
1. Relación de la resistencia de <i>E. coli</i> frente a cefuroxima en población pediátrica con el empleo de cefalosporinas de segunda generación en población general.....	347
2. Relación de la resistencia del género <i>Campylobacter</i> a eritromicina en población pediátrica con el consumo de macrólidos en población general	361
3. Relación de la resistencia de bacilos coliformes frente a cefazolina en población pediátrica con el empleo de cefalosporinas de primera generación en población general.....	373
ANEXO 3. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS.....	389

I. INTRODUCCIÓN

I.1. LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS EN PEDIATRÍA

El descubrimiento de los antimicrobianos y su aplicación en la práctica médica ha sido uno de los principales avances en la historia de la medicina (Oteo y Campos, 2003). En la década de los años cuarenta los antimicrobianos fueron apareciendo poco a poco, y la penicilina fue el primer agente antimicrobiano de la historia para uso clínico (Prieto y Calvo, 2002).

Sin embargo, la aparición de resistencias bacterianas a los antimicrobianos es una consecuencia ineludible de su uso (Ruiz, 2002). El optimismo inicial al comienzo de la era antibiótica a mediados de la década de 1940, se vio atenuado por la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina. En las siguientes décadas se descubrieron numerosos agentes antimicrobianos; pero tras períodos de tiempo variables surgieron aislados resistentes. Estas resistencias al principio aparecieron en el medio hospitalario donde la presión antibiótica es mayor y donde es más fácil el contacto con otros pacientes entre los que se pueden producir contaminaciones cruzadas (Swartz, 1997).

La asociación entre el uso masivo de antimicrobianos y la aparición de resistencias es una evidencia de la posibilidad de selección de resistencias con su empleo (Swartz, 1997) (Pfaller *et al*, 1998) (Oteo *et al*, 2002). La capacidad de multiplicación de las bacterias, su concentración alta en muchos ambientes y los procesos genéticos determinan la adquisición de resistencias (Gobernado, 2003). La resistencia a los antimicrobianos se puede desarrollar a partir de mutaciones cromosómicas, adquisición de plásmidos de resistencia o transposones y fenómenos de transformación. Muchos de los genes que codifican las resistencias se encontraban en la naturaleza antes de la aparición de los antimicrobianos y se han seleccionado con su uso, cuando éstos han eliminado a los competidores más sensibles. Estos genes se sitúan junto a otros determinantes altamente conservados por las bacterias a lo largo del tiempo permitiendo su adaptación y supervivencia a las nuevas condiciones ambientales. Un ejemplo conocido de este fenómeno se produjo en Japón, donde el incremento en el uso de macrólidos, durante la década de los años setenta provocó que

el 60% de las cepas de estreptococo del grupo A se hicieran resistentes a estos antimicrobianos (Ruiz, 2002) (Swartz, 1997).

En Pediatría las enfermedades infecciosas ocupan un lugar preferente, debido a su alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial y porque constituyen cerca de la mitad de las sospechas diagnósticas en las consultas pediátricas. Los aspectos que influyen en la selección de un tratamiento antimicrobiano son, entre otros, 1) el coste económico; 2) la cumplimentación, que a su vez depende de la duración del tratamiento, la frecuencia de dosificación, los efectos secundarios y el sabor si se administra por vía oral, 3) consideraciones farmacocinéticas como la alta biodisponibilidad y absorción intestinal rápida si se administra por vía oral, buena penetración tisular y vida media larga y 4) consideraciones farmacodinámicas como son la seguridad del fármaco, que tenga poca capacidad de selección de resistencias, que tenga actividad bactericida y que tenga actividad intrínseca frente al microorganismo causal de la infección (Darmstadt, 1997) (Drobnic, 1999). En relación con este último aspecto, son muchos los microorganismos implicados en enfermedades infecciosas pediátricas cuyo perfil de sensibilidad interesa conocer.

Streptococcus pneumoniae sigue siendo la causa más importante de neumonía, sinusitis y otitis media bacterianas adquiridas en la comunidad (Garau, 2002), la segunda causa de meningitis bacteriana en la infancia y la causa más frecuente de bacteriemia oculta (Pérez Méndez *et al*, 2002). La mayoría de las infecciones neumocócicas se producen en niños menores de 2 años de edad. En niños de este grupo etario se ha descrito una incidencia anual de enfermedad neumocócica invasora de 93/100.000 niños en un estudio reciente realizado en el País Vasco y Navarra (Bernaola *et al*, 2002) y de 174/100.000 niños en otro realizado en Gijón (Pérez Méndez *et al*, 2002). En la Comunidad Valenciana se documentaron un total de 127 casos de enfermedad invasora por *S. pneumoniae* en niños entre 1 mes y 14 años entre 1996 y el año 2000. El 57% de los casos correspondieron a niños menores de 2 años (Brines *et al*, 2002). La mortalidad de la enfermedad neumocócica es mayor en los casos de bacteriemia, meningitis y en pacientes con enfermedades de base que condicionan una respuesta inmunológica inadecuada, como anemia falciforme, enfermedad de Hodgkin, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, síndrome nefrótico, disfunción esplénica, o aquellos que han sufrido esplenectomía o transplante de órganos, entre otros. La

diseminación de aislados con pérdida de sensibilidad a la penicilina y β -lactámicos en general, y a macrólidos ha supuesto una mayor complejidad en el tratamiento de estas infecciones y mayor riesgo de fallo terapéutico.

Streptococcus pyogenes es la causa más frecuente de faringitis bacteriana, y también produce cuadros de piodermitis (impétigo, erisipela, celulitis), escarlatina y con menos frecuencia enfermedades invasoras como sepsis, fascitis necrotizante, síndrome de *shock* tóxico (Alós *et al*, 2000) y complicaciones no supurativas como la fiebre reumática o glomerulonefritis aguda (Cantón *et al*, 2002). Aunque no existen aislados con resistencia a β -lactámicos el amplio uso que se ha hecho de los macrólidos ha contribuido a la aparición de resistencias (García de Lomas *et al*, 1999).

Staphylococcus aureus es un patógeno ubicuo, polivalente como causa de infección y una causa importante de infecciones, tanto de adquisición en la comunidad, como en el ámbito hospitalario (Diekema *et al*, 2001). Las principales infecciones que produce son de la piel y partes blandas, artritis, osteomielitis, neumonía, infecciones neonatales, bacteriemias con o sin foco e infecciones en las que están involucradas sus toxinas como intoxicaciones alimentarias, enterocolitis, síndrome de la piel escaldada y síndrome del *shock* tóxico (Gobernado, 2002) (Cantón *et al*, 2002). Se ha producido un incremento importante en la prevalencia de *S. aureus* meticilín-resistente que con frecuencia se asocia a resistencia a múltiples antimicrobianos (Trzcinski *et al*, 2000) (Arias *et al*, 2003) adquirida por medio de plásmidos y transposones (Cantón *et al*, 2002).

Los estreptococos del grupo B (SGB) son microorganismos comensales del tracto genital y gastrointestinal (de Azavedo *et al*, 2001). Cerca del 25% de las mujeres embarazadas son portadoras asintomáticas de SGB (Lin *et al*, 2000) y es uno de los microorganismos implicados con más frecuencia en las infecciones neonatales y puerperales (Grupo de Hospitales Castrillo, 2002) (De Mouy *et al*, 2001) (Murdoch y Reller, 2001). Los niños adquieren la infección por este microorganismo intraútero por vía ascendente a través de las membranas rotas o intactas o bien durante el proceso del parto. La profilaxis antibiótica intraparto se ha mostrado eficaz en la prevención de la colonización neonatal y de la sepsis precoz por este microorganismo (Smaill, 2003) (Andrews *et al*, 2000) (Morales *et al*, 1999). La penicilina G o la ampicilina son los

tratamientos de elección en la profilaxis antibiótica intraparto para la prevención de la enfermedad perinatal por SGB (Arpin *et al*, 1999) (Betriu *et al*, 2003) (de Azavedo *et al*, 2001). La eritromicina y la clindamicina son el tratamiento alternativo de las mujeres a las que no se puede administrar penicilina (Culebras *et al*, 2002) (Lin *et al*, 2000) (De Mouy *et al*, 2001) (Morales *et al*, 1999). En estos microorganismos preocupa la comunicación ocasional de aislados con pérdida de sensibilidad a la penicilina, y con más frecuencia a macrólidos y clindamicina por su uso potencial como alternativas en la profilaxis de la infección perinatal (Andrews *et al*, 2000) (Gobernado, 2003).

Los enterococos forman parte de la flora normal del tracto gastrointestinal (Zeana *et al*, 2001). Los enterococos se asocian a infecciones del tracto urinario, intraabdominales, de heridas, bacteriemias, y con menos frecuencia a meningitis (Graham *et al*, 2002) (Zhanel *et al*, 2001). Considerados inicialmente como microorganismos comensales poco patógenos, los enterococos se han convertido también en una causa importante de infección nosocomial (Portillo *et al*, 2000). *E. faecalis* es la especie aislada con más frecuencia seguida de *E. faecium*. Este último se suele aislar sobre todo en pacientes hospitalizados y tiene un perfil de multiresistencia a diferentes antimicrobianos (Henwood *et al*, 2000). En este género interesa especialmente la evolución de la resistencia a penicilina, amoxicilina y glicopéptidos.

Los estreptococos del grupo *viridans* forman parte de la flora comensal del tracto respiratorio superior (Doern *et al*, 1996) (Ono *et al*, 2000) (Wisplinhoff *et al*, 1999) y gastrointestinal en humanos (Rodríguez-Avial *et al* 2001). Las principales especies que comprende este grupo son *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. milleri* (que incluye *S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius*) y *S. sanguis* (Doern *et al*, 1996). Estos microorganismos suelen estar asociados a un espectro relativamente estrecho de infecciones en humanos como endocarditis bacteriana subaguda, especialmente en válvulas previamente dañadas, sepsis en pacientes neutropénicos producidas sobre todo por *S. mitis*, *S. oralis* y *S. sanguis* (Ono *et al*, 2000) (Doern *et al*, 1996) (Rodríguez-Avial *et al* 2001) e infecciones piógenas intratorácicas o intraabdominales (Alcaide *et al*, 1995) relacionadas con *S. milleri*. La endocarditis suele producirse por diseminación hematógena a partir de la cavidad oral en el contexto de caries dentales y manipulaciones quirúrgicas dentales o del área otorrinolaringológica (Doern *et al*, 1996). De igual manera, la flora orofaríngea y gastrointestinal, (junto con los

dispositivos intravasculares) suele ser la fuente de infección en pacientes neutropénicos debido a la mucositis en relación con tratamientos de quimioterapia y tratamientos antimicrobianos de quimioprofilaxis (Wisplinhoff *et al*, 1999). De ahí que las recomendaciones de quimioprofilaxis en pacientes con alteraciones valvulares que se someten a procedimientos quirúrgicos dentales y que el tratamiento empírico de fiebre en el paciente neutropénico deba incluir agentes activos frente a este grupo de microorganismos (Doern *et al*, 1996) por lo que interesa conocer el estado de resistencias a β -lactámicos, macrólidos y tetraciclinas.

Los estafilococos coagulasa negativo (SCN) tradicionalmente se han considerado como patógenos de baja virulencia. Sin embargo, los SCN multirresistentes constituyen un problema creciente, especialmente en el tratamiento de pacientes críticos en las unidades de cuidados intensivos (de Neeling *et al*, 1998) y como agentes productores de endocarditis sobre válvula protésica (Proctor, 2000).

Entre los bacilos gramnegativos *Escherichia coli* es la causa más frecuente de infección urinaria (Kahlmeter, 2000), la segunda causa de sepsis neonatal y una causa importante de infección en inmunodeprimidos (Luján-Zilbermann y Patrick, 2004). Tiene una capacidad relativamente importante de desarrollar resistencias a betalactámicos y otros antimicrobianos (Oteo *et al*, 2002). *E. coli* y otras enterobacterias se han hecho menos sensibles a antimicrobianos de uso común como la ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, sulfamidas, trimetoprim, cotrimoxazol y fluorquinolonas. Este hecho obliga a reevaluar los tratamientos de primera elección de las infecciones urinarias y otras infecciones causadas por este microorganismo.

K. pneumoniae también tiene un papel destacado como uropatógeno y como agente productor de infección nosocomial (Asensio *et al*, 2000). Es un patógeno oportunista que produce bacteriemia, sepsis, infecciones del sistema nervioso central, infecciones respiratorias, intraabdominales e infecciones de herida quirúrgica tanto en pacientes hospitalarios como de la comunidad.

Dentro del género *Proteus* las dos especies fundamentales con papel patógeno son *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris*. *P. mirabilis* es con frecuencia, la segunda causa de infección del tracto urinario en niños y tiene una alta prevalencia en la flora

periuretral de niño varón. El género *Proteus* tiene actividad ureasa en la orina elevando el pH y favoreciendo la formación de cálculos de estruvita. Estos cálculos actúan como cuerpos extraños dificultando la erradicación del microorganismo y favoreciendo la aparición de infecciones urinarias recidivantes, complicadas y con mala respuesta al tratamiento. *P. mirabilis* también es causa de otitis media crónica supurada. Se han comunicado casos de absceso hepático o esplénico y osteomielitis en pacientes con anemia falciforme producidos por estos microorganismos. Con relativa frecuencia producen infecciones en recién nacidos e inmunodeprimidos con cuadros de sepsis neonatal precoz y tardía, meningitis, absceso cerebral, onfalitis y neumonía entre otros.

Los aislados de *E. coli*, *K. pneumoniae* y del género *Proteus* pueden ser capaces de producir betalactamasas, tanto cromosómicas como plasmídicas de espectro ampliado y extendido, volviéndose resistentes a muchos de los antimicrobianos conocidos incluyendo cefalosporinas de tercera y cuarta generación, aunque no a las carbapenemas (Gobernado, 2003).

En España *Salmonella enterica* suele ser la causa más frecuente de diarrea de origen bacteriano (López de Goicoechea *et al*, 2001). Los serotipos más frecuentes suelen ser *S. enteritidis* y *S. typhimurium*. Los serotipos *typhi*, *paratyphi* A y *paratyphi* B causan los cuadros de fiebre entérica frecuentes en Asia, África, Centro y Sudamérica (Parry, 2001) y que ocasionalmente se diagnostican en nuestro medio. La gastroenteritis por *Salmonella enterica* habitualmente no requiere tratamiento antimicrobiano en pacientes inmunocompetentes (Sirvent *et al*, 2002) ya que algunos estudios han demostrado que éste puede prolongar el estado de portador y favorecer la aparición de resistencias (Olivera *et al*, 2002) (Galán *et al*, 1996). El tratamiento antimicrobiano de las infecciones por *Salmonella* spp. queda limitado a los casos de fiebre entérica, infecciones invasoras como bacteriemia, formas focales extraintestinales (Sirvent *et al*, 2002) como osteomielitis y meningitis, y las gastroenteritis en recién nacidos, niños con enfermedad inflamatoria intestinal, drepanocitosis o inmunodeprimidos (neoplasias, transplante de órganos, SIDA) en los que estos cuadros pueden ser más graves y con mayor porcentaje de bacteriemias e infecciones extraintestinales. En estas situaciones, la necesidad de tratamiento antimicrobiano puede verse dificultada por la aparición de resistencias. Desde hace años se observa un aumento de la resistencia de *Salmonella enterica* de forma paralela al aumento del consumo antimicrobiano en animales

(Threlfall *et al*, 2003). Con frecuencia, los aislados de *Salmonella*, sobre todo *S. enteritidis* y *S. typhimurium*, muestran resistencia a ampicilina, cotrimoxazol y ocasionalmente a cefalosporinas de tercera generación (Díez Dorado *et al*, 2004).

Entre los aislados multirresistentes hospitalarios hay que incluir especies del género *Pseudomonas*. *P. aeruginosa* es un bacilo gramnegativo no fermentador, ampliamente distribuido en la naturaleza que forma parte de la microbiota normal del hombre. Durante los últimos 50 años ha mostrado su potencia como patógeno humano, principalmente en pacientes con fibrosis quística (Hoiby *et al*, 1996) y pacientes con graves enfermedades de base y tratamiento antimicrobiano previo (Bouza *et al*, 2003) (Vila y Marco, 2002). *P. aeruginosa* presenta resistencia intrínseca a muchos antimicrobianos (Martínez Suárez *et al*, 2003), así que hay pocos que sean activos frente a este microorganismo (Vila y Marco, 2002).

Los microorganismos referidos son algunos de los patógenos más frecuentes en la edad pediátrica. Se hace necesario disponer de datos actualizados y de buena calidad de los patrones locales de resistencia de estos microorganismos. El objetivo es doble; por un lado poder diseñar recomendaciones locales para el tratamiento antimicrobiano empírico, y por otro, poner en marcha, en los casos en que sea necesario, medidas de intervención eficaces en la política antibiótica (Pérez-Trallero *et al*, 2001).

I.2. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

La vigilancia epidemiológica es una de las principales armas para el control de las resistencias. El conocimiento detallado de este problema debe ser el primer paso para la toma de decisiones que ayuden a su contención. En caso de que se identifiquen tasas elevadas de resistencia, las medidas deben tomarse lo más precozmente posible, antes de que la resistencia se extienda entre la población bacteriana generando una situación de endemia (Oteo y Campos, 2003). Lo habitual es que el desarrollo de la resistencia sea progresivo, evolucionando desde niveles bajos hasta intermedios y altos. Una vez instaurada, es casi imposible hacerla desaparecer, aunque sí puede conseguirse una disminución de su prevalencia. Sin embargo, es importante subrayar que el tiempo

necesario para lograr esta disminución es notablemente más largo que el tiempo que la resistencia tardó en emerger bajo las condiciones de presión selectiva, probablemente por la escasa reversibilidad de los factores genéticos y ambientales que la han generado (Ruiz, 2002).

El establecimiento de estudios multicéntricos y de sistemas de vigilancia es, por tanto, la principal herramienta de la que se dispone para detectar la aparición y diseminación de la resistencia a antimicrobianos (Oteo y Campos, 2003) (Kahlmeter, 2000). En los últimos años la vigilancia de las resistencias bacterianas se ha realizado a través de diferentes programas. El programa SENTRY se inició en 1997 para monitorizar la distribución de los microorganismos patógenos y de las resistencias bacterianas tanto de las infecciones de la comunidad, como en el ámbito hospitalario en Estados Unidos, Canadá, Sudamérica y Europa (Pfaller *et al.*, 1998). El EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) es una red internacional formada por sistemas de vigilancia en diferentes países, encargada de monitorizar desde 1998 la resistencia microbiana de patógenos (Bronzwaer *et al.*, 2002) (Oteo *et al.*, 2002).

El programa PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) fue diseñado para estudiar la sensibilidad de microorganismos patógenos aislados de pacientes con infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad durante los años 1999-2000. Otros programas incluyen el HELICS (Europe Link for Infection Control through Surveillance), el programa de Monitorización de Resistencias de la WHO (WHONET), el Grupo Europeo de Infecciones Nosocomiales y el Proyecto Alexander para el estudio de patógenos de infecciones de vías respiratorias inferiores. El proyecto ECO-SENS es un estudio multicéntrico realizado en 16 países europeos y Canadá que investiga la prevalencia y sensibilidad microbiana de los uropatógenos aislados en infecciones urinarias de la comunidad en mujeres (Kahlmeter, 2000).

En Estados Unidos existen el NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance), el SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance) y el ICARE (Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology). El proyecto ICARE proporciona datos sobre la prevalencia de resistencia microbiana y el

uso de antimicrobianos en unidades de cuidados intensivos de varios hospitales de Estados Unidos participantes en el NNIS (Fridkin *et al*, 1999).

En nuestro país, los estudios SAUCE (Sensibilidad de los Antimicrobianos Utilizados en la Comunidad en España), iniciados en 1996 han tenido como objetivo conocer de forma continuada la sensibilidad de las bacterias que producen infecciones (García de Lomas *et al*, 2002). El Proyecto EPINE ha estudiado la evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles entre los años 1990 y 1999. El Grupo de Hospitales Castrillo reúne 28 hospitales de nuestro país, de los que se obtienen datos para el análisis de la incidencia, causas, factores de riesgo y evolución de los procesos infecciosos neonatales (Grupo de Hospitales Castrillo, 2002).

Se han realizado muchos estudios para investigar la relación entre el uso de antimicrobianos y las resistencias bacterianas. Bronzwaer *et al* en 2002 utilizaron técnicas de análisis de regresión lineal para valorar la relación entre el porcentaje de *Streptococcus pneumoniae* invasores con sensibilidad intermedia o resistentes a la penicilina y el empleo de betalactámicos y macrólidos en población ambulatoria en el contexto del proyecto EARSS. Fridkin *et al* en 1999, dentro del proyecto ICARE, observaron que el mayor empleo de algunas familias de antimicrobianos en unidades de cuidados intensivos coincidía con un porcentaje mayor de microorganismos resistentes a esos antimicrobianos en comparación con otras zonas del hospital y con pacientes ambulatorios. Goettsch *et al* en 2000 relacionaron por regresión lineal el porcentaje de aislados de *E. coli* procedentes de muestras urinarias con resistencia a norfloxacin con el empleo de este antimicrobiano expresado en dosis diaria definida ajustada por caso de infección urinaria. Steinke *et al* en 1999 utilizaron un diseño de casos-control para estudiar la diferente exposición a factores de riesgo, entre ellos, el tratamiento previo con trimetoprim, en individuos con muestras urinarias en las que se aislaron bacilos gramnegativos resistentes a este antimicrobiano. Se observó que el tratamiento con trimetoprim en los 6 meses previos se asociaba de forma significativa al aislamiento de bacilos gramnegativos resistentes a este antimicrobiano. Friedrich *et al* en 1999 también utilizaron técnicas de regresión lineal para relacionar el porcentaje de resistencia de bacilos gramnegativos aerobios con el uso de antimicrobianos expresado en gramos/paciente-día en el ámbito hospitalario. Granizo *et al* en 2000 utilizaron el coeficiente de correlación de Spearman y análisis de regresión lineal múltiple para

investigar la relación entre la resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina y eritromicina con el consumo de β -lactámicos y macrólidos. Encontraron una correlación significativa entre la resistencia de alto nivel a penicilina y el consumo de β -lactámicos, entre la resistencia a eritromicina y el consumo global de macrólidos, así como una alta correlación entre la resistencia de alto nivel a penicilina y la resistencia a eritromicina.

En 1996, la Comisión de Infecciones del Hospital de la Vega Baja decidió a propuesta del Dr. José María López Lozano poner en marcha un programa específico de vigilancia de resistencias bacterianas llamado proyecto ViResiST (www.viresist.org). Este programa tiene, entre otros objetivos, utilizar técnicas ARIMA de Análisis de Series Temporales para el análisis y predicción de resistencias bacterianas (López-Lozano *et al*, 2000) (Monnet *et al*, 2001).

Esta tesis se enmarca en la línea de investigación que sobre la vigilancia de la resistencia bacteriana y su relación con el uso de antimicrobianos, mediante técnicas de Análisis de Series Temporales, se inició con el Proyecto ViResiST (López-Lozano, 2002).

El Proyecto ViResiST en que se basa esta tesis ha contado con las siguientes ayudas a la investigación y premios:

- Λ Ayuda para proyecto de Investigación FIS (97/1297) del Fondo de Investigación Sanitaria del M^o de Sanidad y Consumo (1997-1999).
- Λ Ayuda para Proyecto Coordinado de Investigación FIS 00/0002 del Fondo de Investigación Sanitaria del M^o de Sanidad y Consumo (2000-2002).
- Λ II Premio Nutriben de Investigación Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría.

La resistencia a antimicrobianos es una realidad preocupante y el conocimiento del que disponemos en Pediatría es muy escaso. Se plantea por tanto, la realización de un estudio dirigido a conocer la situación local de las resistencias bacterianas en Pediatría en cada zona de nuestro entorno y al estudio de la correlación de los datos de resistencia con el consumo de antimicrobianos.

I.3 ANÁLISIS DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

I.3.1. Análisis descriptivos

El abordaje que se ha hecho clásicamente del problema de las resistencias, ha pasado por una descripción de los porcentajes de resistencias frente a ciertos antimicrobianos.

Muchos de estos trabajos consisten, bien en estudios *in vitro* de resistencia, bien en cortes transversales de situaciones en las que se compara el uso de cierto antimicrobiano con el aislamiento (expresado en porcentajes) de cepas de cierto microorganismo resistente a un antimicrobiano.

Al tratarse de cortes transversales, estos estudios no recogen adecuadamente el carácter dinámico de la evolución de las resistencias. Con este tipo de estudios podemos conocer, en el mejor de los casos, el estado reciente de las resistencias y compararlo con la situación hace unos años, pero no podemos hacernos una idea exacta de la velocidad de cambio de los porcentajes de resistencia a lo largo del tiempo. Además, con frecuencia son estudios realizados lejos de nuestro ámbito de trabajo y reflejan situaciones que pueden ser muy diferentes de las nuestras. La aplicación de este conocimiento adquirido en otros ámbitos, puede conducir a decisiones terapéuticas erróneas.

Por tanto, son deseables procedimientos de análisis que, en nuestro ámbito de trabajo, recojan la evolución de la resistencia a lo largo de períodos prolongados de tiempo a través de las pequeñas variaciones que se producen en intervalos cortos de tiempo (porcentajes de resistencias mensuales, trimestrales...) y permitan predecir el estado actual de las resistencias y su comportamiento en el futuro inmediato.

I.3.2. Análisis de Series Temporales

Una serie temporal es una colección ordenada de datos recogidos en intervalos de tiempo cortos e iguales. El Análisis de Series Temporales son un grupo de técnicas cuyo objetivo es ajustar un modelo matemático a una serie temporal con el propósito de describir sus características, estudiar los posibles factores que influyen en ella y predecir su comportamiento futuro en base a la evolución histórica de sus valores (Monnet *et al*, 2001). En este sentido, la sucesión ordenada en el tiempo de los porcentajes mensuales de resistencia bacteriana a un antimicrobiano constituye una serie temporal y puede ser analizada y modelizada mediante técnicas de Análisis de Series Temporales (Monnet *et al*, 1998) (López-Lozano *et al*, 2000) (Monnet *et al*, 2001).

Para el tratamiento de las series temporales discretas se han creado diversos procedimientos. En 1976 Box y Jenkins (Box y Jenkins, 1976) propusieron un método para la construcción de los modelos autorregresivos integrados de media móvil (ARIMA) de Análisis de Series Temporales (Monnet *et al*, 2001). Este método destaca por la precisión de sus resultados, relativa sencillez y porque se encuentra implementado en muchos paquetes estadísticos de ordenador personal.

Tradicionalmente las series temporales se han utilizado para hacer predicciones en el campo de la Economía. En los últimos años se ha puesto en evidencia su interés en el campo sanitario, sobre todo en Epidemiología, con el objeto de modelizar series epidemiológicas, realizar predicciones y encontrar relaciones entre las series de incidencia de una enfermedad y las de factores de riesgo para la misma.

García-Aparicio y Marrón utilizaron el Análisis de Series Temporales en el campo de la gestión sanitaria para conocer la previsión de la demanda de asistencia en el Servicio de Urgencias de un hospital con el fin de ajustar la planificación de recursos sanitarios (García-Aparicio y Marrón, 1990).

Martínez-Schnell y Zaidi en 1989 utilizaron modelos ARIMA para la caracterización de accidentes mortales en Estados Unidos y pusieron en evidencia su relación con algunos factores de riesgo, así como el efecto beneficioso de medidas de

intervención, como la reducción en el límite máximo de velocidad en el caso de los accidentes con vehículos a motor.

Helfenstein *et al* en 1991 estudiaron por medio de análisis de intervención el aumento en el número de síntomas respiratorios en niños tras un accidente con contaminación ambiental ocurrido en las proximidades de Basilea.

Montero *et al* en 1997 construyeron modelos de Box-Jenkins para mostrar la influencia de variables atmosféricas (frío y calor) en la mortalidad por enfermedades respiratorias y cardiovasculares en mayores de 65 años en la Comunidad de Madrid. Estos mismos autores estudiaron la asociación entre contaminación atmosférica y mortalidad diaria en el municipio de Madrid (Díaz Jiménez *et al*, 1998). Encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la mortalidad por causas orgánicas y las concentraciones de partículas totales en suspensión y de dióxido de azufre, cuantificaron este efecto y definieron los períodos de tiempo en los que estos contaminantes tardaban en producir su efecto en la mortalidad.

Los métodos de Análisis de Series Temporales también se han utilizado para modelizar la incidencia de enfermedades infecciosas y utilizar los resultados en los programas de salud pública. Ríos *et al* en 1996 utilizaron las técnicas de Box y Jenkins para el estudio de la incidencia de la fiebre tifoidea en España. Obtuvieron una expresión matemática que permitía hacer predicciones del número de casos mensuales, y propusieron su utilidad en la vigilancia epidemiológica, ya que una incidencia de la enfermedad superior a la prevista, expresaría un fallo de las medidas de control.

Moreno *et al* en 2000 pusieron de manifiesto una asociación entre enfermedad meningocócica y gripe por medio de técnicas de Box-Jenkins. Encontraron que la enfermedad gripal precedía en 3 semanas a los brotes de enfermedad meningocócica, y sugirieron la utilidad de informar a los responsables de atención directa a colectivos o poblaciones de riesgo, de la posibilidad de la aparición de enfermedad meningocócica consecutivamente a un brote o epidemia gripal .

Choi y Thacker en 1981 utilizaron la metodología ARIMA de Box-Jenkins para el pronóstico de la mortalidad esperada por gripe y neumonía en Estados Unidos. Este

procedimiento resultaba ser más exacto que el utilizado hasta entonces por los CDC (Center for Disease Control). El exceso de mortalidad por neumonía y gripe sobre la esperada definiría una epidemia de gripe (Choi y Thacker, 1981).

En lo referente al estudio de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, hasta el año 1996 no se encuentran referencias al empleo de modelos estocásticos de Análisis de Series Temporales en este campo. El empleo de la metodología de modelos ARIMA con fines descriptivos y sobre todo predictivos, de la resistencia bacteriana como se hace en el proyecto ViResiST, resultó por tanto novedosa (López-Lozano, 2002).

De manera análoga a lo expuesto anteriormente en los ejemplos de la literatura, las técnicas de Análisis de Series Temporales aplicadas al estudio de las resistencias bacterianas en Pediatría pueden tener las siguientes utilidades:

1. *Ayuda a la terapia antimicrobiana empírica:* El ajuste de series temporales permite, de forma individualizada para cada lugar, predecir el comportamiento antibacteriano de un microorganismo, estableciendo la probabilidad de resistencia esperada a un antimicrobiano, con un riesgo de error conocido. Esta capacidad de efectuar predicciones permite guiar la terapia empírica adaptada a la realidad local.
2. *Estudio de la relación entre uso de antimicrobianos y resistencia:* Si aceptamos que la resistencia bacteriana es un fenómeno que puede cambiar con el tiempo, y que uno de los factores que puede influir en estos cambios es el uso de antimicrobianos, que a su vez cambia con el tiempo, es posible estudiar el efecto que la serie temporal de uso de antimicrobianos tiene en la serie temporal de resistencias bacterianas. El tipo de modelización ARIMA que estudia el efecto que una variable cambiante en el tiempo (uso de antimicrobianos) tiene sobre otra variable (resistencia), a su vez cambiante en el tiempo se llama ajuste de Función de Transferencia. Este análisis permite identificar este efecto, cuantificarlo y estimar el intervalo de tiempo que debe pasar para que los cambios en la variable uso de antimicrobianos tengan su repercusión en la de los porcentajes de resistencia (López Lozano *et al*, 2000) (Monnet *et al*, 1998) (Monnet *et al*, 2001).

3. *Vigilancia epidemiológica de la evolución de la resistencia a lo largo del tiempo:*
La capacidad de hacer predicciones permite contrastar el comportamiento estimado con el real, de forma que si el nivel de resistencia aumenta por encima del límite superior del intervalo de confianza de la predicción, habría que adoptar medidas de intervención (ej. sobre el consumo de antimicrobianos) con el fin de intentar controlar el aumento de la resistencia.

4. *Análisis de intervención:* para evaluar la modificación que un factor externo (ej. restricción en el uso de antimicrobianos, implementación de medidas de control de la infección nosocomial) puede tener en la serie de resistencias bacterianas.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II.1. HIPÓTESIS

1. Los porcentajes de resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos varían con el tiempo.
2. Existe asociación entre el uso de antimicrobianos y la aparición de resistencias bacterianas.
3. El comportamiento de la resistencia a lo largo del tiempo y su relación con el uso de antimicrobianos es susceptible de análisis con técnicas de Series Temporales.

II.2. OBJETIVOS

II.2.1. Objetivo general

Conocer la situación local, individualizada por zonas en nuestro entorno, de las resistencias de bacterias aisladas de infecciones pediátricas y su relación con el consumo de antimicrobianos.

II.2.2. Objetivos específicos

1. Describir en población pediátrica la evolución a lo largo del tiempo de los porcentajes de resistencia a antimicrobianos de los microorganismos que constituyen las causas más frecuentes de infección, en el ámbito de cinco hospitales de la Comunidad Valenciana y su comparación con los datos de dos hospitales europeos.
2. Caracterización por Análisis de Series Temporales (modelación ARIMA) del comportamiento de las resistencias bacterianas cuando esto sea posible.
3. Establecer la relación de la serie temporal de resistencia a antimicrobianos con la serie temporal de uso de antimicrobianos en población general por medio de ajuste de funciones de transferencia.

4. Identificar aquellas situaciones en que sea necesario implementar medidas para el control de las resistencias.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. DISEÑO

Se trata de un estudio ecológico temporal exploratorio y analítico que consta de un análisis descriptivo y un Análisis de Series Temporales por metodología ARIMA y ajuste de función de transferencia según el método de Box-Jenkins.

III.2. DATOS

III.2.1. Datos procedentes de los Servicios de Microbiología

Las bases de datos proporcionadas por el Proyecto ViResiST son bases de datos Microsoft Access. Se dispone de una base de datos por cada ámbito de estudio. Cada una de ellas está estructurada en los siguientes campos: año, mes, especie o género bacteriano, grupo microbiano (ej. cocos en racimos, bacilos gramnegativos...), antimicrobiano estudiado, tipo de muestra, servicio de origen (se analizaron las de origen pediátrico), número mensual de aislados totales de esa especie o género, número mensual de aislados resistentes o con sensibilidad intermedia y porcentaje que representan (número de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia/número de aislados estudiados x 100).

III.2.2. Datos de Uso de Antimicrobianos

Los datos de uso de antimicrobianos, son calculados, a partir de las bases de datos por el programa ViResiST y expresados según el ámbito en:

- Λ Dosis Diaria Definida (DDD) por 1.000 habitantes-día en el ámbito de Atención Primaria.
- Λ Dosis Diaria Definida (DDD) por 1.000 pacientes-día en el ámbito hospitalario.

La dosis diaria definida o DDD es la dosis media diaria de mantenimiento para la indicación clínica principal de un fármaco en pacientes adultos. Para su cálculo se utilizan las dosis diarias definidas por el WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. La DDD es una medida que permite comparar el uso de antimicrobianos

realizado en momentos o en zonas geográficas diferentes (Bronzwaer *et al*, 2002) (Ruiz Bremón *et al*, 2000).

El Proyecto ViResiST obtiene los datos de empleo de antimicrobianos de Atención Primaria a través de los servicios centrales de la Consellería de Sanidad de la Generalitat Valenciana, que proporciona el número de recetas de los antimicrobianos dispensados en todas las farmacias del área con la fecha, el código de especialidad farmacéutica y localidad. Por medio de un programa especialmente diseñado se calcula el número equivalente de Dosis Diaria Definida (DDD) por 1.000 habitantes y día. Al objeto de calcular el uso de antimicrobianos por habitantes se ha utilizado el Padrón Municipal de Habitantes y correcciones del censo de los años 1991, 1996 y 2001.

Los servicios de Farmacia Hospitalaria proporcionan los datos de empleo hospitalario. A partir de cada envase de antimicrobiano utilizado en el hospital se obtiene la fecha, código de especialidad farmacéutica y servicio receptor y de forma análoga se calcula el número equivalente de Dosis Diaria Definida (DDD) por 1.000 pacientes-día.

III.3. ÁMBITO DE ESTUDIO.

El análisis se realizó en el ámbito de siete Áreas de Salud y/o hospitales que participan en el Proyecto ViResiST. Cinco son de la Comunidad Valenciana y dos son europeos a efectos de realizar comparaciones. Los ámbitos que se incluyeron en el estudio son:

- Λ El Hospital de la Vega Baja (Orihuela), que es un Hospital General de 400 camas (útiles 340) con las especialidades médico-quirúrgicas habituales, UCI y Pediatría con unidades de Neonatología y hospitalización de lactantes, preescolares y escolares. Está situado en el Área 20 de Salud de la Comunidad Valenciana. Atiende a una población de 250.000 habitantes. Sólo se han estudiado las muestras de procedencia hospitalaria sin que se haya podido incluir las de Atención Primaria.

- Λ Área 9 de Salud de la Comunidad Valenciana: con una población de 350.000 habitantes, dividida en 16 Zonas de Salud. En ella se encuentra el Hospital Dr. Peset de Valencia, que es un Hospital General de 550 camas con las especialidades médico-quirúrgicas habituales, UCI y Pediatría (dotada de unidad de Neonatología y hospitalización de lactantes, preescolares y escolares).

- Λ Área 4 de Salud de la Comunidad Valenciana: con una población de 280.000 habitantes, dividida en 16 Zonas de Salud. En ella se encuentra el Hospital Clínico Universitario de Valencia, que es un Hospital General de 550 camas dotado de las especialidades médico-quirúrgicas habituales, UCI y Pediatría (con unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Neonatología, Cuidados Intensivos Pediátricos, Onco-Hematología, hospitalización de lactantes, preescolares, escolares y Cirugía Pediátrica).

- Λ El Hospital General de Elche, que es un Hospital General de 400 camas dotado de las especialidades médico-quirúrgicas habituales, UCI y Pediatría (con unidades de Neonatología, Cuidados Intensivos Neonatales y hospitalización de lactantes, preescolares, escolares) situado en el Área 19 de Salud de la Comunidad Valenciana. Atiende a una población de 260.000 habitantes. También en este caso sólo se han estudiado las muestras de procedencia hospitalaria sin que se haya podido incluir las procedentes de Atención Primaria.

- Λ Área 2 de Salud de la Comunidad Valenciana: con una población de 350.000 habitantes, dividida en 26 Zonas de Salud. En ella se encuentra el Hospital General de Castellón, que es un Hospital General de 650 camas dotado de las especialidades médico-quirúrgicas habituales, UCI y Pediatría (con unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Neonatología, Cuidados Intensivos Pediátricos, hospitalización de lactantes, preescolares, escolares y Cirugía Pediátrica).

- Λ El área de Atención Primaria del Aberdeen Royal Infirmary Hospital (que es un hospital médico-quirúrgico de 1.200 camas) situado en Aberdeen, en la Región Grampiana de Escocia. Se trata de una Región Sanitaria con 550.000 habitantes en la cual existen 8 LHCC (Local Health Care Co-operatives) que son estructuras de Atención Primaria.

- Λ Academic Hospital de Rotterdam. Hospital Universitario de Rotterdam (Holanda) de 1.200 camas con todas las especialidades médico-quirúrgicas con su Área de Atención Primaria.

La población pediátrica estimada en cada uno de estos ámbitos se refleja en la siguiente tabla:

Población infantil (0-14 años) atendida en cada uno de los ámbitos de estudio.

<i>Ámbito de estudio</i>	<i>Población pediátrica</i>
<i>H. de la Vega Baja</i>	38.437
<i>H. Dr. Peset</i>	42.212
<i>H. Clínico</i>	47.007
<i>H. General de Elche</i>	40.093
<i>H. General de Castellón</i>	60.767
<i>Academic Hospital de Rotterdam</i>	Dato no disponible
<i>Aberdeen Royal Infirmary Hospital</i>	Dato no disponible

III.4. POBLACION DE ESTUDIO.

Son los aislados bacterianos obtenidos a partir de muestras clínicas de origen pediátrico procedentes de los ámbitos descritos en el apartado anterior.

Las especies bacterianas, géneros y grupos de microorganismos objeto de estudio son los siguientes:

<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bacilos gramnegativos
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Proteus</i> spp.
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Salmonella</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Campylobacter</i> spp.
Estafilococos coagulasa negativo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

En el caso del Área 2 de Salud de la Comunidad Valenciana (Hospital General de Castellón) no se dispone de datos para el análisis de *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Campylobacter* spp.

Con el análisis de los datos del Academic Hospital de Rotterdam ha ocurrido lo mismo para *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae*.

Para el área de Atención Primaria del Aberdeen Royal Infirmary Hospital los datos sobre *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* se encuentran agrupados bajo el epígrafe bacilos gramnegativos coliformes sin que se haya podido realizar un análisis individualizado de estas especies, aunque sí para *Proteus* spp.

III.5. PERIODO DE ESTUDIO.

El periodo de estudio es variable para cada hospital según el momento en que cada uno de ellos incorporan sus datos al proyecto ViResiST. También hay pequeñas variaciones dentro de cada hospital para cada especie, género o grupo de microorganismos.

Hospital de la Vega Baja:

Λ Datos de Microbiología de origen hospitalario: desde 1991 hasta 2002.

- Λ Datos de Uso Hospitalario de antimicrobianos en Pediatría: desde 1996 hasta 2002.
- Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en Pediatría: no se dispone de ellos
- Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en población general: desde 1991 hasta 2.000
- Λ Datos demográficos:
 - Estancias hospitalarias desde 1991
 - Población, por zonas de salud, censos de 1991, 1996 y 2001 con estimaciones intercensales y correcciones estacionales.

Área 9 de Salud de la Comunidad Valenciana (Hospital Dr. Peset):

- Λ Datos de Microbiología de origen hospitalario y Atención Primaria desde 1998 hasta 2003.
- Λ Datos de Uso Hospitalario de antimicrobianos en Pediatría: no se dispone de ellos
- Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en Pediatría: no se dispone de ellos
- Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en población general: desde 1996 hasta 2.001
- Λ Datos demográficos:
 - Estancias hospitalarias desde 1998
 - Población, por zonas de salud, censos de 1996 y 2001 con estimaciones intercensales y correcciones estacionales.

Área 4 de Salud de la Comunidad Valenciana (Hospital Clínico Universitario de Valencia).

- Λ Datos de Microbiología de origen hospitalario y Atención Primaria: desde 1997 hasta 2001
- Λ Datos de Uso Hospitalario de antimicrobianos en Pediatría: desde 1995 hasta 2001
- Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en Pediatría: no se dispone de ellos.

Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en población general: desde 1996 hasta 2.001

Λ Datos demográficos:

Estancias hospitalarias desde 1991

Población, por zonas de salud, censos de 1991, 1996 y 2001 con estimaciones intercensales y correcciones estacionales.

Hospital General de Elche.

Λ Datos de Microbiología de origen hospitalario: desde 1991 hasta 2001.

Λ Datos de Uso Hospitalario de antimicrobianos en Pediatría: desde 1996 hasta 2001

Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en Pediatría: no se dispone de ellos.

Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en población general: desde enero de 1996 hasta diciembre de 2.001

Λ Datos demográficos:

Estancias hospitalarias desde 1991

Población, por zonas de salud, censos de 1991, 1996 y 2001 con estimaciones intercensales y correcciones estacionales.

Área 2 de Salud de la Comunidad Valenciana (Hospital General de Castellón):

Λ Datos de Microbiología de origen hospitalario y Atención Primaria: desde 1992 hasta 2000

Λ Datos de Uso Hospitalario de antimicrobianos en Pediatría: no se dispone de ellos

Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en Pediatría: no se dispone de ellos.

Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en población general: desde 1996 hasta 2.001

Λ Datos demográficos:

Estancias hospitalarias desde 1991

Población, por zonas de salud, censos de 1991 y 1996 con estimaciones intercensales y correcciones estacionales.

El área de Atención Primaria del Aberdeen Royal Infirmary Hospital

- Λ Datos de Microbiología de Atención Primaria: desde 1996 hasta 2002
- Λ Datos de Uso Hospitalario de antimicrobianos en Pediatría: no se dispone de ellos
- Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en Pediatría: no se dispone de ellos.
- Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en población general: desde 1996 hasta 2.001
- Λ Datos demográficos:
 - Estancias hospitalarias desde 1995
 - Población.

Academic Hospital de Rotterdam

- Λ Datos de Microbiología de origen hospitalario y de Atención Primaria: desde 1996 hasta 2001.
- Λ Datos de Uso Hospitalario de antimicrobianos en Pediatría: no se dispone de ellos
- Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en Pediatría: no se dispone de ellos.
- Λ Datos de Uso Extrahospitalario de antimicrobianos en población general: no se dispone de ellos
- Λ Datos demográficos:
 - Estancias hospitalarias desde 1999
 - Población.

III.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis de los datos realizado incluye un análisis descriptivo y un Análisis de Series Temporales.

III.6.1. Análisis descriptivo

III.6.1.1. Análisis descriptivo del total de aislados

Se obtuvo el total de aislados analizados durante todo el periodo de estudio para cada especie, género o grupo de microorganismos en cada uno de los ámbitos.

III.6.1.2. Análisis descriptivo de la resistencia

Para cada combinación de especie, género o grupo de microorganismos y antimicrobiano de interés, se ha calculado en cada uno de los ámbitos comentados anteriormente, el porcentaje de aislados resistentes o con sensibilidad intermedia con su intervalo de confianza al 95%. Para realizar este cálculo se ha utilizado el conjunto de aislados en los tres últimos años de los que se dispone de datos. El motivo es disponer de un volumen de aislados que permita ganar precisión en el cálculo de los porcentajes de pérdida de sensibilidad.

Con estos porcentajes y su intervalo de confianza se construyeron tablas comparativas de:

- Λ Porcentajes de aislados resistentes o con sensibilidad intermedia agrupados por especie, género o grupo de microorganismos.
- Λ Porcentajes de aislados resistentes o con sensibilidad intermedia agrupados por ámbito de estudio.
- Λ Porcentajes de aislados resistentes o con sensibilidad intermedia reunidos por su origen hospitalario o ambulatorio para *E. faecalis*, *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativo, bacilos gramnegativos y *P. aeruginosa* en cada ámbito de estudio.

Se realizó un análisis de la tendencia de las resistencias estudiando si se apreciaban cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a los antimicrobianos entre los años 1996 y 2001 para el H. de la Vega Baja, H. General de Elche y para el Aberdeen Royal Infirmary Hospital, entre 1997-8 y 2001 para el H. Clínico, entre 1996 y 2000 para el H. General de Castellón y el Academic Hospital de Rotterdam y entre 1998 y 2003 para el H. Dr. Peset. La razón de que se estudien períodos diferentes es debida a la diferente distribución de los períodos de los que se dispone de datos en los distintos ámbitos.

El análisis descriptivo se realizó a partir de las bases de datos Microsoft Access del proyecto ViResiST por medio de las consultas apropiadas. Para realizar las consultas se utilizaron como criterios: 1) la procedencia pediátrica de los aislados, 2) el microorganismo o grupos de microorganismos objeto de estudio, 3) los antimicrobianos considerados de interés, y 4) se distinguió entre aislados de procedencia hospitalaria o ambulatoria, a efectos de realizar comparaciones, para *E. faecalis*, *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos, bacilos gramnegativos y *P. aeruginosa* en los ámbitos en los que se pudo realizar el análisis por separado (H. Dr. Peset, H. Clínico, H. General de Castellón y Academic Hospital de Rotterdam).

Los resultados de las consultas se exportaron al programa Microsoft Excel para realizar parte de su tratamiento estadístico. Para el cálculo de proporciones de resistencia con sus intervalos de confianza al 95% se utilizó la prueba binomial exacta. Para la comparación de los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia entre diferentes años o en ámbitos diferentes se utilizó la prueba de χ^2 con la corrección de Yates cuando fue necesario. La hipótesis nula fue rechazada para valores de $p < 0,05$. Para el cálculo de proporciones de resistencia con sus intervalos de confianza y para la prueba de χ^2 se utilizó el módulo EpiTable del programa estadístico Epiinfo (v. 6.04).

Hay que señalar que, dentro de un mismo ámbito, el número de aislados estudiados de un mismo género, especie o grupo de microorganismos para cada uno de los antimicrobianos de interés no siempre es el mismo. Es decir, hay antimicrobianos para los que se estudia un número mayor de aislados, y otros para los que el número de microorganismos estudiados es menor. Así, por ejemplo para *Escherichia coli* no se

suele estudiar el mismo número de aislados para ampicilina que para nitrofurantoína. Este hecho puede estar relacionado con rutinas de laboratorio en las que, para los aislados *E. coli* procedentes de muestras de orina, se estudia su sensibilidad a nitrofurantoína y a ampicilina, mientras que para los aislados de *E. coli* procedentes de todo tipo de muestras, se estudia su sensibilidad a ampicilina. La nitrofurantoína, por ser un antiséptico urinario, se reserva para el estudio de aislados de origen urinario. La *n* de las tablas de los resultados hace referencia al número total de aislados del que se dispone de datos, que no tiene por qué coincidir necesariamente con el número de aislados estudiados para cada antimicrobiano.

En las tablas de porcentajes de resistencia agrupados por especie, género o grupo de microorganismo, o por ámbito, las celdas se colorearon con un fondo de color verde para aquellas combinaciones de microorganismo-antimicrobiano en las que el porcentaje de pérdida de sensibilidad fue menor o igual al 10%, de color amarillo si este porcentaje fue mayor de 10% y menor o igual al 20%, y de color rojo si fue mayor del 20%. Se hizo así para favorecer la interpretación visual de las tablas.

En las tablas en las que se compara la resistencia entre aislados hospitalarios y ambulatorios se colorearon en amarillo las celdas en las que las diferencias en los porcentajes de resistencia resultaron significativas.

III.6.1.3. Análisis descriptivo del consumo de antimicrobianos

Las familias de antimicrobianos cuyo consumo se analizó fueron las siguientes: penicilinas sensibles a penicilinasas, penicilinas de amplio espectro, penicilinas resistentes a penicilinasas, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de primera generación, cefalosporinas de segunda generación, cefalosporinas de tercera generación, macrólidos, lincosamidas, fluorquinolonas, fosfomicina, combinaciones de sulfamidas y tetraciclinas.

Se obtuvo el promedio de consumo de los antimicrobianos o familias de antimicrobianos de interés en Atención Primaria expresado en DDD/1.000 pacientes-día para los años de los que se disponía de datos en los ámbitos en los que la información

sobre uso de antimicrobianos estuvo disponible (que son todos menos el Academic Hospital de Rotterdam).

Estos datos se utilizaron para comparar el consumo en el año 1996 con el consumo en el año 2000 para las familias de antimicrobianos en los diferentes ámbitos y se calculó el porcentaje de aumento o descenso de consumo. También se realizaron comparaciones de uso entre los distintos ámbitos.

III.6.2. Análisis de Series Temporales

Para cada combinación de especie, género o grupo de microorganismos y antimicrobiano se realizó (cuando fue posible por la existencia de coeficientes de autocorrelación significativos) el Análisis de Series Temporales univariante de la secuencia de porcentajes mensuales de resistencia. Este análisis consistió en la caracterización de la serie por modelización ARIMA. La expresión matemática de este análisis univariante, explica el comportamiento de los porcentajes de resistencia, a partir de sus valores previos y permite predecir en cada momento el valor de ese porcentaje. Para esta expresión matemática se obtuvieron los estadísticos de ajuste que miden la diferencia entre el comportamiento estimado y el comportamiento real de la serie.

A continuación, y de forma análoga se realizó el Análisis de Series Temporales de la serie de uso de antimicrobiano. Por último se intentó establecer la relación de la serie de resistencia con la serie de uso antimicrobianos en población general por medio del ajuste de función de transferencia. Este análisis de regresión dinámica informa de la existencia o no de una relación significativa entre las series de resistencia y de uso de antimicrobiano. Si existe, se obtiene una nueva expresión matemática para explicar el comportamiento de la serie de resistencia que suele incluir un parámetro referido al uso previo de antimicrobiano y otro relativo al comportamiento previo de los valores de resistencia. Para esta expresión matemática también se obtienen los estadísticos de ajuste y se comparan con los del análisis anterior univariante.

En el ámbito hospitalario se intentó identificar funciones de transferencia que pudieran relacionar el comportamiento de la resistencia frente al uso hospitalario de antimicrobianos cuando se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de resistencia de aislados hospitalarios y ambulatorios.

El Análisis de Series Temporales se realizó igual que antes, a partir de las bases de datos Microsoft Access del proyecto ViResiST por medio de las consultas apropiadas que se exportaron al programa SPSS 11.0 para Windows (con licencia de la Universidad de Valencia) para su tratamiento.

III.7. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES

Como se ha comentado previamente, una serie temporal es una sucesión ordenada en el tiempo de los valores de una variable. Estas variables pueden ser, por ejemplo, la incidencia de una enfermedad, los tiempos de espera para recibir atención, los niveles de consumo de un fármaco, las concentraciones de contaminantes atmosféricos, los gastos sanitarios etc.

Por lo tanto, las series temporales son muestras semanales, mensuales o anuales de los valores de una variable y tienen otra característica: entre los valores de la variable aparece cierto grado de correlación. La correlación significa que los valores que toma la variable a lo largo del tiempo dependen de los valores previos, es decir no son independientes entre sí.

El interés de realizar el Análisis de Series Temporales de tales datos se suele asociar a los siguientes objetivos:

- Λ valorar el comportamiento de la variable en el pasado, es decir, su tendencia creciente, decreciente, regularidades en el tiempo...
- Λ el pronóstico o predicción de su comportamiento más probable en el futuro
- Λ describir la relación de la variable a estudio con otra u otras variables relacionadas.

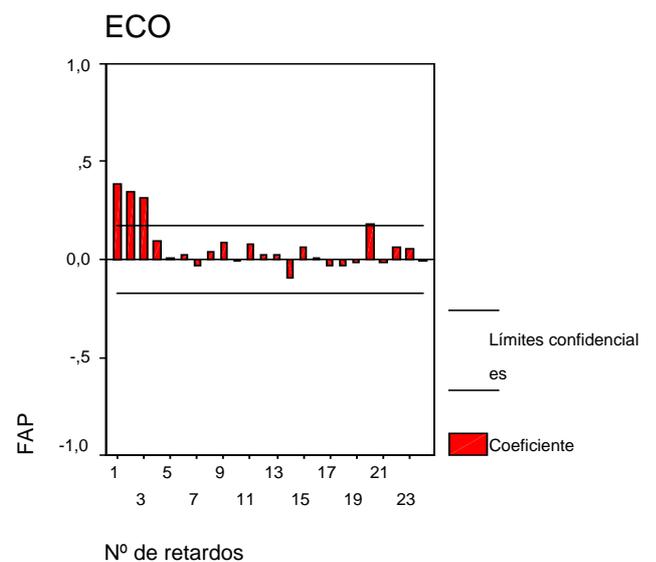
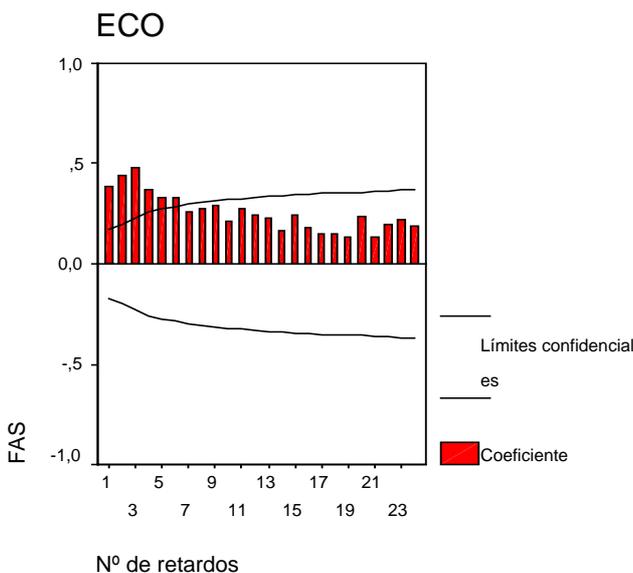
III.7.1. Análisis univariante

El tratamiento de una serie temporal debe comenzar siempre con la **exploración visual de su gráfico**. Este primer paso sirve además para detectar los posibles valores anómalos o aberrantes de la variable contenidos en la serie. Estos valores, una vez identificados son sustituidos por los estimados más probables de forma empírica o por cálculo.

El siguiente paso que hay que realizar es **comprobar si una secuencia de datos es una serie temporal** o no. Existen varios procedimientos para realizarlo. Todos se fundamentan en el siguiente razonamiento: si una secuencia es una serie temporal, entre sus valores debe existir determinado grado de correlación. Al lapso de tiempo que hay entre los valores entre los que existe correlación se le conoce como "retardo".

Las pruebas que se utilizan para valorar la existencia de autocorrelación son **las funciones de autocorrelación simple y parcial**. Si estas funciones proporcionan coeficientes de autocorrelación significativos, la secuencia de datos es una serie temporal y puede ser analizada.

A continuación se representa un ejemplo de función de autocorrelación simple (FAS) y parcial (FAP).



Estos gráficos se han obtenido solicitando al ordenador las funciones de autocorrelación simple y parcial para 24 retardos, sobre una secuencia temporal de 130 valores de porcentajes mensuales de resistencia o sensibilidad intermedia de *Escherichia coli* frente al ciprofloxacino en el Hospital de la Vega Baja. Cada barra representa el valor tomado por los coeficientes de autocorrelación simple y parcial para el retardo correspondiente, desde 1 hasta 24. El retardo del coeficiente se identifica en el eje horizontal. Obsérvese como el rango de valores del coeficiente va de -1 a 1, sobre el eje vertical. La línea continua alrededor del valor 0 del coeficiente enlaza los extremos del intervalo de no diferencia significativa a 0 para cada retardo. Para considerar a un coeficiente como significativamente diferente de 0, su valor debe rebasar los límites de ese intervalo.

Para esta secuencia podemos notar cómo aparece correlación directa entre los valores observados de la variable y los valores observados en ella misma hasta 6 meses antes en la FAS, y hasta 3 meses en la FAP. Basta con la aparición de autocorrelación de la variable, al menos en un retardo cualquiera, para considerar la secuencia temporal como correlacionada, pudiendo así pasar la secuencia de datos a la categoría de serie temporal.

En el Análisis de Series Temporales el valor que toma la variable en un momento dado se puede relacionar con:

1. *Los valores pasados de la variable.* Esta relación se expresa en el modelo matemático como el componente autorregresivo (AR). Hace referencia a la influencia de los valores tomados por la variable en el pasado reciente, sobre el valor de la variable en el momento considerado.
2. *Los “ruidos” en los valores recientes de la variable.* Se expresan en el modelo como medias móviles (MA). Estas medias móviles representan la influencia del componente aleatorio de los valores tomados por la variable en el pasado reciente, sobre el valor de la variable en el momento considerado.

El valor tomado por la variable en cada lapso de tiempo viene dado por la composición de estos dos tipos de influencia descritos antes: el autorregresivo (AR) y el de media móvil (MA). Estos dos componentes conforman los modelos ARMA o ARIMA.

En un modelo ARIMA, para una serie concreta, no siempre están presentes los dos tipos de influencias. Dependiendo de las características de la serie, en el modelo figurarán uno u otro componente, autorregresivo o de media móvil, con mayor o menor cantidad de valores o ruidos pasados.

A continuación se procede a la **identificación** del modelo que mejor representa el comportamiento de la variable. En esta etapa se trata de especificar qué modelo lineal (AR, MA y/o mixto ARIMA) se ajusta mejor al proceso que dió lugar a los datos de que disponemos.

Los instrumentos fundamentales para esta etapa vuelven a ser las funciones de autocorrelación simple y parcial (FAS y FAP). La forma que toman los coeficientes de autocorrelación significativos en la FAS y FAP permiten especificar qué modelo ARIMA, con cuántos componentes autorregresivos o de media móvil se ajustaría mejor a la serie.

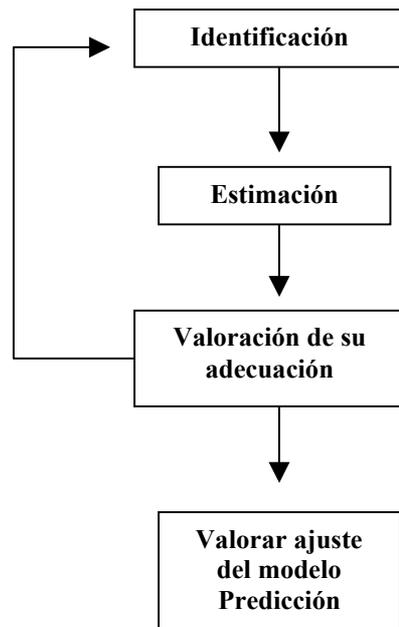
Una vez identificado el modelo tentativo para una serie, el paquete de ordenador se encarga de la **estimación** de los parámetros del componente autorregresivo y/o de media móvil de ese modelo. Tras la estimación del modelo tentativo se procede a la **valoración de su adecuación**. El modelo quedará validado si cumple algunas condiciones. Los parámetros deben tener significación estadística, deben ser diferentes de la unidad y no deberemos haber dejado de estimar ningún parámetro significativo.

Al construir un modelo ARIMA, además de las estimaciones de los parámetros, el programa SPSS proporciona el valor de diversos estadísticos que nos permiten **valorar el ajuste del modelo** a la serie. Para cada serie se obtienen, entre otros, los siguientes estadísticos:

El *error absoluto medio* que es la media aritmética de la suma de las diferencias absolutas entre los valores de la serie y valores obtenidos con el modelo. Cuanto menor sea, más adecuado es el modelo.

El *porcentaje de error absoluto medio*. Es el error absoluto medio expresado en porcentaje. Tiene la misma finalidad que el anterior. Cuanto menor sea, más adecuado es el modelo. Su calculo precisa que no hayan valores igual a 0 en la secuencia de datos.

El siguiente esquema representa los pasos que se siguen en la búsqueda del mejor modelo que representa la serie estudiada.



III.7.2. Ajuste de función de transferencia

En los modelos ARIMA univariantes se pretende encontrar una función que explique el comportamiento de una serie (por ejemplo, porcentajes mensuales de resistencia de un microorganismo a un antimicrobiano) según los valores y ruidos anteriores.

Puede ocurrir que exista otra serie temporal (por ejemplo, el empleo mensual de antimicrobianos) cuyos valores influyan sobre los valores de otra serie (porcentajes mensuales de resistencia).

La función de correlación cruzada nos muestra la existencia de correlación, entre la serie condicionante (empleo mensual de antimicrobiano) y la serie efecto

(porcentajes mensuales de resistencia). Además esta función nos indica el retardo para el cual tiene lugar esa correlación.

Con esta información se puede encontrar un modelo matemático que establece la relación entre la serie de porcentajes mensuales de resistencia y el o los valores retardados de la serie de empleo mensual de antimicrobiano. A esta función se la denomina “**función de transferencia**”.

El análisis de la función de transferencia de Box-Jenkins tiene una serie de etapas: 1) se identifica un modelo ARIMA adecuado para la serie de empleo de antimicrobianos según el esquema del análisis univariante, 2) después se aplica el modelo obtenido anteriormente a la serie de resistencias, 3) con la función de correlación cruzada entre los residuos de los dos modelos se identifica el retardo adecuado en la serie de empleo de antimicrobianos que deben ser introducido, 4) se introduce el valor retardado del empleo de antimicrobianos en la función de transferencia y 5) se estiman los parámetros del componente autorregresivo o de media móvil de los valores previos de los porcentajes de resistencia que se deben incorporar al modelo.

Igual que en el análisis univariante, tras la estimación del modelo tentativo se procede a la valoración de su adecuación. El modelo quedará validado si cumple algunas condiciones. Entre ellas, los parámetros deben tener significación estadística, deben ser diferentes de la unidad y no deberemos haber dejado de estimar ningún parámetro significativo que no haya quedado incluido en el modelo.

Si el modelo queda validado obtenemos finalmente una expresión del tipo:

$$\%R_t = 2,08 (U_{t-6}) + 0,26 (\%R_{t-1}) + 0,34 (\%R_{t-9})$$

Esta expresión hace referencia al comportamiento del porcentaje mensual de resistencia o sensibilidad intermedia de aislados pediátricos de *Escherichia coli* a cefuroxima en el H. General de Elche donde:

$\%R_t$ es el porcentaje mensual de resistencia o sensibilidad intermedia de *E. coli* a cefuroxima el mes t

$\%R_{t-1}$ es el porcentaje mensual de resistencia o sensibilidad intermedia de *E. coli* a cefuroxima el mes t-1 (es decir, el mes anterior)

$\%R_{t-9}$ es el porcentaje mensual de resistencia o sensibilidad intermedia de *E. coli* a cefuroxima el mes t-9 (nueve meses antes)

U_{t-6} es el empleo que se hizo el mes t-6 (seis meses antes) de cefalosporinas de segunda generación expresado en Dosis Diaria Definida/1.000 habitantes-día en población general en el ámbito de Atención Primaria

El modelo matemático indica que:

La resistencia observada en un mes dado, depende de la resistencia el mes anterior y nueve meses antes.

Hay una relación significativa entre la resistencia de *E. coli* a cefuroxima y el empleo de cefalosporinas de segunda generación en población general 6 meses antes.

La magnitud del impacto de empleo de cefalosporinas de segunda generación se puede estimar en 2,08%. Es decir, que por cada incremento en 1 DDD/1.000 habitantes-día en el consumo de antimicrobiano que se haga un mes, se producirá un incremento en el porcentaje de resistencia de *E. coli* en un 2,08%. Ese incremento de la resistencia se producirá tras un lapso de tiempo de 6 meses.

Se ha realizado una descripción más rigurosa del método de Análisis de Series Temporales en el **Anexo 1**. En el **Anexo 2** se describen de forma detallada tres ejemplos del análisis realizado, que se han considerado pertinentes para la comprensión del método empleado en la presente memoria.

IV. RESULTADOS

IV.1. ORGANIZACIÓN DE LOS RESULTADOS

El total de aislados analizados durante todo el periodo de estudio para cada especie, género o grupo de microorganismos en cada uno de los ámbitos se expone en la Tabla 1.

La Tabla 2 hace referencia la distribución de la procedencia de los aislados según el tipo de muestra.

Los porcentajes de aislados resistentes o con sensibilidad intermedia de los tres últimos años organizados por especie, género o grupo de microorganismos se recogen en las Tablas 3 a 16.

Los porcentajes de aislados resistentes o con sensibilidad intermedia de los tres últimos años reunidos por ámbito de estudio se exponen en las Tablas 17 a 23.

Los porcentajes de aislados resistentes o con sensibilidad intermedia de *E. faecalis*, *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativo, bacilos gramnegativos y *P. aeruginosa* según su origen hospitalario o ambulatorio se muestran en las Tablas 24 a 27.

El análisis de la tendencia de las resistencias por ámbitos de estudio se recoge en las Tablas 28 a 34.

El análisis del consumo de antimicrobianos se resume en las Tablas 35 a 37.

Las Tablas 38 a 43 recogen las combinaciones de microorganismo-antimicrobiano para las que se encontraron funciones de transferencia en cada ámbito de estudio.

IV.2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LA RESISTENCIA MICROBIANA POR ESPECIE, GÉNERO O GRUPO DE MICROORGANISMOS.

A continuación se exponen los resultados del análisis de la resistencia microbiana de los aislados de los tres últimos años desglosado por especie, género o grupo de microorganismos.

IV.2.1. Resistencia en estreptococos β -hemolíticos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*)

El porcentaje de *S. pyogenes* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 3**.

El bajo número de aislados del Hospital de la Vega Baja no permite obtener conclusiones sobre los datos de sensibilidad de los tres últimos años del estudio. En el H. Dr. Peset sólo se consigue un acumulado suficiente de aislados para concluir datos sobre la sensibilidad a la **eritromicina**, con un 20% de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia. En el H. Clínico este porcentaje es del 34%, en el H. General de Elche de 11,7% y en Aberdeen del 3,3%. El porcentaje de sensibilidad a la **clindamicina** es del 96% o mayor en los tres hospitales de los que se dispone del dato. No se encontraron aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a la **fosfomicina** ni en el Hospital de la Vega Baja, ni en el H. Dr. Peset, aunque el bajo número de aislados no permite proporcionar resultados; el porcentaje de sensibilidad a la fosfomicina fue del 96% en el H. Clínico y del 87% en el H. General de Elche. Sólo se pudo estudiar la resistencia a tetraciclina en dos hospitales (H. General de Elche y Aberdeen). No se identificó ningún aislado resistente en Elche, y en Aberdeen el porcentaje de sensibilidad fue del 95%.

IV.2.2. Resistencia en estreptococos β -hemolíticos del grupo B (*Streptococcus agalactiae*)

El porcentaje de *S. agalactiae* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 4**.

No se identificaron aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a **penicilina** en cuatro de los cinco hospitales de los que se dispone de datos (H. de la Vega Baja, H. Dr. Peset, H. General de Elche, Aberdeen) y sí en el Hospital Clínico con un porcentaje de pérdida de sensibilidad del 8,6% (3 aislados de un total de 40).

No se dispuso de un número suficiente de aislados para obtener porcentajes fiables de resistencia o sensibilidad intermedia a macrólidos y clindamicina, salvo en el H. Clínico y en Aberdeen. En el H. Clínico el porcentaje de sensibilidad a la **eritromicina** fue del 70%; mientras que en Aberdeen del 92%. La sensibilidad a **clindamicina** en el H. Clínico fue del 73% (muy parecido al porcentaje del 70% de sensibilidad a la eritromicina) y en Aberdeen fue del 98%. La sensibilidad a la **fosfomicina** fue del 87% o mayor en los hospitales de la C.V. y mayor o igual del 95% a la **rifampicina**.

IV.2.3. Resistencia en estreptococos del grupo *viridans*

El porcentaje de estreptococos del grupo *viridans* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 5**.

El porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia a la **penicilina** es aproximadamente del 40% para los hospitales de la Comunidad Valenciana (C.V.), salvo para el H. Clínico en el que se sitúa en torno al 23%. En Rotterdam este porcentaje es casi del 50%, mientras que en Aberdeen no llega al 1%.

Para las **cefalosporinas de primera a tercera generación** los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia se sitúan entre el 3-20%, salvo para el H. General

de Castellón donde este porcentaje es del 40%. El betalactámico que se mostró más activo fue el **imipenem** con porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia entre el 0-23%.

Respecto a la **eritromicina** estos porcentajes oscilan mucho entre el 15-50% y la **clindamicina** tiene un comportamiento similar. Aberdeen tiene porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia del 7,5% para la eritromicina y del 4,2% para la clindamicina. La actividad del **ciprofloxacino** y **cotrimoxazol** fue baja.

IV.2.4. Resistencia en *Streptococcus pneumoniae*

El porcentaje de *S. pneumoniae* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 6**.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia a **penicilina** que oscilan entre el 70% en el Hospital de la Vega Baja y el 27% del Hospital Dr. Peset. Para el resto de hospitales de la C.V. los porcentajes de pérdida de sensibilidad oscilan entre el 45-60%. Son llamativos los porcentajes tan bajos de resistencia en Escocia y Holanda (3,7% y 1,9% respectivamente).

La resistencia a la **amoxicilina** es menor que a la penicilina (16-55%), aunque no pudo ser evaluada en todos los casos. El porcentaje de pérdida de sensibilidad a la **cefuroxima** oscila mucho entre el 0,0% del Hospital Dr. Peset y del Aberdeen Royal Infirmary Hospital y el 58,8% del Hospital General de Elche, aunque no disponemos de datos del Hospital Clínico ni del Hospital General de Castellón. No se identifican aislados resistentes a **cefotaxima** ni en el Hospital de la Vega Baja ni en el Hospital Dr. Peset. Se identificaron aislados con resistencia o sensibilidad intermedia en el 18,5% en el Hospital General de Elche.

En cuanto a la **eritromicina**, los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia oscilan entre el 40,4% del Hospital General de Elche y el 61,7% del Hospital Clínico.

La resistencia de *S. pneumoniae* a **ciprofloxacino** muestra en nuestro estudio resultados muy variables entre el 0,0% del Hospital de la Vega Baja pasando por el 10,5% del Hospital Dr. Peset hasta el 61,8% del Hospital General de Elche.

IV.2.5. Resistencia en *Enterococcus faecalis*

El porcentaje de *E. faecalis* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 7**.

La **penicilina** y **amoxicilina** mostraron una excelente actividad frente a *E. faecalis* con porcentajes de sensibilidad del 97% o mayores. En el Hospital Clínico este porcentaje fue del 70%, inferior al del resto de los hospitales.

Como se puede observar el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a la **eritromicina** es muy alto 59-100% (Rotterdam 44%). La eritromicina y **tetraciclina** mostraron una actividad muy baja. La **nitrofurantoína** tuvo una actividad excelente con porcentajes de sensibilidad del 98% o mayores. Frente a la **fosfomicina** el 94% al menos de los aislados fueron sensibles, salvo en el H. Clínico donde este porcentaje sólo fue del 70%.

En lo referente a los glicopéptidos cinco de los siete hospitales comunican ocasionalmente algún aislado con pérdida de sensibilidad a la **vancomicina**, lo que hace que el porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia sea del 1% o menor salvo en el H. de la Vega Baja con un 4%. Sin embargo, se ha podido saber que este porcentaje del 4% se trata de un error del sistema informático en la interpretación de los datos de CMI introducidos y no se corresponde con la realidad, por lo que no se ha incluido en las tablas. Por problemas técnicos no se dispone de datos del H. Clínico. La actividad de la **teicoplanina** fue similar a la de la vancomicina.

IV.2.6. Resistencia en *Staphylococcus aureus*

El porcentaje de *S. aureus* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 8**.

Prácticamente en todos los hospitales en torno al 90% o más de los aislamientos fueron resistentes a **penicilina**. La resistencia a **metecilina** fue menor del 4%, salvo para el Hospital Clínico que alcanza casi el 20%. La sensibilidad a la **amoxicilina-clavulánico** y **cefalosporinas de primera generación** fue en general mayor del 96% (salvo como es lógico, en el H. Clínico por el mayor porcentaje de resistencia a la metecilina).

En lo referente a la **eritromicina** la sensibilidad de *S. aureus* en los hospitales de la C.V es en general muy discreta (65%)., salvo en el H. General de Elche (87%) donde es más parecida a las de Aberdeen (85%); Rotterdam muestra las cifras más altas (94%). La actividad del **ciprofloxacino** oscila entre el 90-97%, salvo en Aberdeen donde es del 37,3%. La sensibilidad a la **clindamicina** es mayor o igual al 90% (salvo en Aberdeen 85%).

La actividad del **cotrimoxazol** fue buena, con porcentajes de sensibilidad mayores del 96%, salvo en el H. Clínico donde fue del 83% (no disponemos de datos de los hospitales europeos). La **rifampicina** mostró una actividad excelente; se detectó resistencia a la rifampicina en porcentajes menores del 6,4%. Frente a la **gentamicina** el 96% de los aislados fueron sensibles, salvo en el H. Clínico donde este porcentaje fue del 90%. El porcentaje de sensibilidad a **tetraciclina** fue del 92% o mayor en los hospitales de la C.V. y Aberdeen, y algo menor en Rotterdam (87%). La sensibilidad a la **fosfomicina** fue mayor o igual al 92%. En lo referente a datos de sensibilidad al ácido fusídico, sólo disponemos de datos de los hospitales europeos con porcentajes de sensibilidad del 96% en Rotterdam y del 88% en Aberdeen.

Todos los aislados fueron sensibles a **vancomicina** salvo en el H. General de Castellón que comunica 5 aislados de 492 y en Rotterdam que comunica 4 de 3.456 con pérdida de sensibilidad a la vancomicina. En lo referente a la **teicoplanina** sólo en el H. General de Castellón se comunican 11 aislados de 426 con pérdida de sensibilidad

siendo el resto de aislados sensibles en los otros 3 hospitales de los que se dispone de datos (H. de la Vega Baja, H. Dr. Peset y H. General de Elche).

IV.2.7. Resistencia en estafilococos coagulasa negativo

El porcentaje de estafilococos coagulasa negativo (SCN) con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 9**.

La resistencia a **penicilina** es en general, mayor del 90%. La proporción de resistencia a **metilicina** en los hospitales de la C.V. oscila entre el 30 y 68%. En Rotterdam es más elevada (75%) y sustancialmente menor en Aberdeen (8%).

La sensibilidad a la **rifampicina** es del 91% o mayor en los hospitales de la C.V. y del 75% en Rotterdam. En hospitales de la C.V. la sensibilidad a la **tetraciclina** oscila entre el 50-75%. La actividad de la **gentamicina** es muy variable (97% sensibilidad en Aberdeen, 91-92% H. Dr. Peset y H. General de Elche, y en torno al 50% en el H. General de Castellón y Rotterdam).

La pérdida de sensibilidad a la **eritromicina** es alta, oscilando entre el 70-80% en los hospitales de la C.V. y el 50% en Rotterdam. La **clindamicina** se muestra más activa, con porcentajes de pérdida de sensibilidad entre el 13% (H. Dr. Peset) y 40% (Rotterdam).

No se identificaron aislados resistentes a **fosfomicina** en el H. Dr. Peset, aunque los porcentajes de sensibilidad oscilan entre el 70-90% en el resto de hospitales de la C.V. El **ciprofloxacino** fue activo frente al 80-93% con los porcentajes más bajos de resistencia o sensibilidad intermedia en el H. Dr. Peset y Aberdeen (7-9%). El **cotrimoxazol** muestra una actividad que oscila mucho entre el 96% de aislados sensibles en el H. Dr. Peset y el 58% del H. Clínico.

En lo referente a los **glicopéptidos** el H. Dr. Peset comunica 1 aislado de 152 con pérdida de sensibilidad a la vancomicina, el H. Clínico 4 de 504, el H. General de

Castellón 15 de 1.604 y Rotterdam 3 de 1.528 para todo el periodo de estudio. Para la teicoplanina sólo se dispone de datos de los hospitales de la C.V. De ellos sólo el H. General de Castellón comunica 104 de 1.346 aislados con pérdida de sensibilidad, en todo el periodo de estudio.

IV.2.8. Resistencia en bacilos gramnegativos

El porcentaje de bacilos gramnegativos con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 10**.

Los antimicrobianos más activos fueron los **aminoglucósidos**, (especialmente la amikacina) y entre los betalactámicos las **cefalosporinas de tercera generación** (especialmente la ceftazidima), **piperacilina-tazobactam**, **imipenem** y **aztreonam**. La **fosfomicina** mostró buena actividad con porcentajes de sensibilidad en los diferentes ámbitos de al menos el 10%. En los hospitales de la C.V. los porcentajes de resistencia a los diferentes antimicrobianos fueron los siguientes: **amoxicilina** (57,6-66,9%), **amoxicilina-clavulánico** (11,1-31,1%), las **cefalosporinas de primera** (25%) y **segunda generación** (8,4-28,5%), **cotrimoxazol** (22,8-36,5%) y **nitrofurantoína** (19,8-41,7%).

IV.2.8.1. Resistencia en *Escherichia coli*

El porcentaje de *E. coli* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 11**.

La mayor parte (66-71%) de los aislados en los hospitales de la C.V. mostraron resistencia o sensibilidad intermedia a **ampicilina**. Este porcentaje fue algo menor en Rotterdam (50%). Entre el 80 y 90% de los aislados fueron sensibles a **amoxicilina-clavulánico** y entre el 85 y 90% fueron sensibles a **cefalosporinas de 1ª generación** (salvo en el H. Clínico donde este porcentaje fue sólo del 50%). Más del 97% fueron sensibles a **cefotaxima** y **ceftazidima**. De las penicilinas, **piperacilina-tazobactam** fue la más activa con porcentajes de sensibilidad mayores del 90% y en general en torno al 95%. Prácticamente todos los aislados fueron sensibles al **imipenem** (> 99%) y al

aztreonam (>97-98%). De forma parecida, los **aminoglucósidos** fueron activos, con algunas diferencias, frente al menos el 91-95% de los aislados. Entre los aminoglucósidos, la amikacina parece ser el más activo. La sensibilidad al **cotrimoxazol** osciló entre el 65 y 75%. Tanto la **nitrofurantoína** como la **fosfomicina** mostraron una actividad muy favorable (mayor del 94 y 98% de aislados sensibles respectivamente). El porcentaje de aislados sensibles al **ciprofloxacino** fue al menos del 93-94%.

IV.2.8.2. Resistencia en *Klebsiella pneumoniae*

El porcentaje de *K. pneumoniae* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 12**.

Entre el 90-100% de los aislados mostraron resistencia o sensibilidad intermedia a la **amoxicilina**. La sensibilidad a la **amoxicilina-clavulánico** fue igual o mayor al 85% (salvo en el H. Clínico donde fue del 70%), para las **cefalosporinas de primera generación** osciló entre el 75-90% y para las de **segunda generación** entre el 70-97%. La pérdida de sensibilidad a **cefalosporinas de tercera generación** se produjo entre el 0-10% de los aislados. La sensibilidad a **aminoglucósidos** fue en general mayor del 90%. La sensibilidad al **cotrimoxazol** fue al menos del 85% y a la **fosfomicina** como mínimo del 80%. La actividad de la **nitrofurantoína** es bastante discreta oscilando entre el 40-80%. El **ciprofloxacino** tuvo una actividad del 98%.

IV.2.8.3. Resistencia en género *Proteus*

El porcentaje del género *Proteus* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 13**.

Entre el 28 y 64% de los aislados mostraron resistencia o sensibilidad intermedia a la **amoxicilina** en hospitales de la C.V. Entre los antimicrobianos de administración oral la **amoxicilina-clavulánico** se muestra en este estudio como el más activo, siendo algo superior a la **cefuroxima**. La **piperacilina-tazobactam**, de forma análoga a la

amoxicilina-clavulánico, mostró una actividad excelente al tratarse de una asociación a inhibidor de betalactamasa. La actividad de las **cefalosporinas de primera generación** fue bastante discreta. En cambio, la pérdida de sensibilidad a **cefalosporinas de tercera generación** fue muy poco frecuente. Entre los **aminoglucósidos** la amikacina fue el más activo. Este grupo de microorganismos se mostró, como es conocido, resistente de forma constante a la **nitrofurantoína**.

Aberdeen mantiene cifras muy bajas de resistencia, incluyendo a la amoxicilina para la que apenas es de un 8,5%. La única excepción es la menor actividad del cotrimoxazol con pérdida de sensibilidad próxima a un 40%. Rotterdam ocupa una situación intermedia entre Aberdeen y los hospitales de la C.V., pero en cualquier caso con resistencias en general más bajas para los diferentes grupos de antimicrobianos.

IV.2.8.4. Resistencia en género *Salmonella*

El porcentaje del género *Salmonella* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 14**.

Los porcentajes de sensibilidad a **ampicilina/amoxicilina** oscilaron entre el 50-65% en los hospitales de la C.V. y fueron significativamente mayores en Aberdeen (90%) y Rotterdam (96%). Frente a **amoxicilina-clavulánico** el porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia en los hospitales de la C.V. fue de alrededor del 10% (salvo para el Hospital Clínico que fue del 32%). La resistencia a amoxicilina-clavulánico fue casi nula en los hospitales europeos.

Prácticamente todos los aislados fueron sensibles a **cefotaxima**. La resistencia a **ciprofloxacino** fue casi inexistente en todos los hospitales. La actividad de los **aminoglucósidos** fue excelente sin apenas resistencias salvo en el H. General de Castellón donde los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia a gentamicina y tobramicina oscilaron entre el 6-7%. La actividad de la **fosfomicina** sólo se ha podido determinar en dos hospitales (H. General de Elche y H. General de Castellón) con porcentajes de sensibilidad del 99%. Para el **cotrimoxazol** el porcentaje de sensibilidad fue del 85-95% en todos los hospitales.

IV.2.8.5. Resistencia en género *Campylobacter*

El porcentaje del género *Campylobacter* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 15**.

Respecto al **ciprofloxacino** los porcentajes de pérdida de sensibilidad oscilan entre el 80 y 90% en los hospitales de la C.V., siendo del 34% en Rotterdam y del 9% en Aberdeen.

La pérdida de sensibilidad a **eritromicina** oscila entre el 0 y 5% tanto en los hospitales españoles como en los europeos, salvo en el caso del Hospital Clínico en el que el porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia es del 17%.

En dos hospitales de los que disponemos de datos, la actividad de la **amoxicilina-clavulánico** es buena, al igual que la de la **gentamicina**. Las **cefalosporinas de primera generación** muestran, en los dos hospitales de los que se dispone del dato, de resistencias casi del 100%. La **tetraciclina**, en cambio tiene una actividad baja (datos de tres hospitales). La resistencia a la **amoxicilina** en Aberdeen es del 66,6% y la **fosfomicina**, en el único hospital que fue estudiada (H. de la Vega Baja) no mostró resistencia.

IV.2.8.6. Resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*

El porcentaje del *P. aeruginosa* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio se expone en la **Tabla 16**.

Los antimicrobianos betalactámicos más activos son **piperacilina-tazobactam**, **piperacilina**, **imipenem**, **ceftazidima**, y **aztreonam**. Los **aminoglucósidos** muestran bajos porcentajes de resistencia; la amikacina y tobramicina tienen menos resistencias que la gentamicina. El **ciprofloxacino** muestra una buena actividad frente a *P. aeruginosa*, aunque es menor en el Hospital de Elche (80% sensibilidad) y en los hospitales europeos (Rotterdam 84%, Aberdeen 68%).

IV.3. DESCRIPCIÓN DE LA RESISTENCIA MICROBIANA POR ÁMBITOS DE ESTUDIO.

IV.3.1. Descripción por ámbitos de estudio

La descripción de los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia de los microorganismos por especie, género o grupo de microorganismos en cada uno de los ámbitos se refleja en las **Tablas 17 a 23**.

IV.3.2. Comparación de la resistencia entre aislados hospitalarios y ambulatorios

La comparación de la resistencia entre aislados de origen hospitalario y el de Atención Primaria en cada uno de los ámbitos de estudio para *E. faecalis*, *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativo, bacilos gramnegativos y *P. aeruginosa* queda reflejada en las **Tablas 24 a 27**. Estas comparaciones se realizaron para el H. Dr. Peset (sólo bacilos gramnegativos), el H. Clínico, el H. General de Castellón y el Academic Hospital de Rotterdam pues son los únicos para los que se dispone de datos diferenciados para aislados de origen hospitalario y de Atención Primaria. Para el H. de la Vega Baja y el H. General de Elche sólo disponemos de datos hospitalarios y en el Aberdeen Royal Infirmary todos los aislados son de procedencia ambulatoria. Los recuadros en amarillo se refieren a aquellas situaciones en las que se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de aislados hospitalarios y de Atención Primaria.

IV.3.2.1. *Enterococcus faecalis*

Para *E. faecalis* el análisis por separado de los aislados de origen hospitalario y de Atención Primaria muestra en Rotterdam un porcentaje mucho mayor de pérdida de sensibilidad a la eritromicina (39,9%) entre los aislados de Atención Primaria frente a los hospitalarios. En el H. Clínico y en el H. General de Castellón no se encuentran diferencias en el perfil de sensibilidad frente a diferentes antimicrobianos.

IV.3.2.2. *Staphylococcus aureus*

Para *S. aureus* este análisis no proporcionó en el H. General de Castellón ni en Rotterdam diferencias significativas en el perfil de sensibilidad de este microorganismo a diferentes antimicrobianos. En el H. Clínico hay mayor pérdida de sensibilidad a eritromicina y fosfomicina entre los aislados de Atención Primaria que en los hospitalarios y la resistencia a la meticilina fue mayor entre aislados de origen hospitalario (20,4%) frente a los ambulatorios (16,7%) aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

IV.3.2.3. Estafilococos coagulasa negativo

En el H. General de Castellón se encuentran diferencias significativas en el ámbito hospitalario para la resistencia a meticilina, lógicamente para amoxicilina-clavulánico y cefazolina, y para ciprofloxacino, gentamicina, clindamicina y tetraciclina. En el H. Clínico las diferencias se encuentran en la mayor proporción de resistencia a meticilina, y por tanto a amoxicilina-clavulánico y marginalmente a la cefazolina ($p=0,09$) entre los aislados hospitalarios frente a los ambulatorios. En Rotterdam a nivel hospitalario hay mayor proporción de aislados meticilín-resistentes y con resistencia a eritromicina, clindamicina y gentamicina.

IV.3.2.4. Bacilos gramnegativos

El análisis por separado de las muestras de origen hospitalario y ambulatorio proporciona en Rotterdam diferencias significativas en los porcentajes de pérdida de sensibilidad, frente a la mayoría de antimicrobianos estudiados. Estas diferencias se producen a favor de mayores porcentajes de resistencia entre los aislados hospitalarios frente a todos los antimicrobianos, salvo para la amikacina. El análisis en el H. Clínico también muestra más resistencias entre aislados hospitalarios comparados con los ambulatorios frente a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, tobramicina, gentamicina, fosfomicina, nitrofurantoína y cotrimoxazol. Sin embargo, hay más resistencia entre los aislados ambulatorios frente a piperacilina y ciprofloxacino. En el H. General de Castellón el análisis comparado de las resistencias

también proporciona mayores porcentajes de resistencia para los aislados hospitalarios frente a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, piperacilina-tazobactam, aztreonam, cefazolina, cefuroxima, ceftazidima y fosfomicina. En el H. Dr. Peset las diferencias se limitan a un mayor porcentaje de aislados hospitalarios con pérdida de sensibilidad a amoxicilina.

IV.3.2.4.1. *Pseudomonas aeruginosa*

En el H. Clínico no hay diferencias significativas en el comportamiento de *P. aeruginosa* entre aislados hospitalarios y ambulatorios. En el H. General de Castellón se encuentra de forma marginalmente significativa un mayor porcentaje en el ámbito hospitalario de aislados con pérdida de sensibilidad a aztreonam. En Rotterdam el porcentaje de aislados con pérdida de sensibilidad al imipenem es mayor en pacientes ambulatorios (13,9%) que en el ámbito hospitalario (1,8%), hecho que será comentado en la discusión.

IV.4. ANÁLISIS DE LA TENDENCIA DE LAS RESISTENCIAS

Las situaciones en las que se apreciaron cambios estadísticamente significativos en los porcentajes de resistencia a lo largo de los períodos de estudio en cada uno de los ámbitos se reflejan en las **Tablas 28 a 34**. Para las celdas que aparecen en vacío, no se produjeron cambios significativos.

IV.4.1. Hospital de la Vega Baja

En el Hospital de la Vega Baja la pérdida de sensibilidad del grupo de bacilos gramnegativos a amoxicilina, piperacilina, piperacilina-tazobactam, imipenem y aztreonam es significativamente menor en el año 2001 frente a 1996, aunque no está claro que se esté produciendo un descenso sostenido de las resistencias y podría tratarse de una evolución en “dientes de sierra”. Para *Salmonella*, el descenso en la resistencia a

amoxicilina y piperacilina, aunque también sigue una evolución oscilante parece ser más firme.

IV.4.2. Hospital Dr. Peset

Entre 1998 y 2003 en el Hospital Dr. Peset se produce un descenso sostenido de las resistencias del grupo de bacilos gramnegativos a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, fosfomicina, gentamicina, imipenem y cotrimoxazol. La resistencia a cefazolina también desciende, aunque no de forma tan clara y sólo en el último año de estudio. Por otro lado, aumenta de forma clara la resistencia de bacilos gramnegativos a ciprofloxacino. En *E. coli* disminuye la resistencia a cefazolina, aunque como en el caso anterior sólo en el último año y aumenta la resistencia a ciprofloxacino.

IV.4.3. Hospital Clínico

Entre 1997-8 y 2001 se produce un aumento en la resistencia de *S. pyogenes* a eritromicina. En *S. pneumoniae* disminuye la resistencia a cotrimoxazol. Para *S. aureus* aumenta de forma clara la resistencia a meticilina y lógicamente a amoxicilina-clavulánico y cefalotina. Entre el grupo de bacilos gramnegativos disminuye la resistencia a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, gentamicina, tobramicina, nitrofurantoína y cotrimoxazol. En cambio para los bacilos gramnegativos aumenta la resistencia a piperacilina-tazobactam en el último año de estudio tras una periodo de comportamiento estable, la resistencia a cefotaxima y aumenta de forma lenta pero sostenida la resistencia a imipenem aunque manteniéndose en porcentajes muy bajos. Para *E. coli* aumenta la resistencia a cefotaxima en el último año y disminuye a gentamicina y nitrofurantoína. Para el género *Proteus* disminuye la resistencia a amoxicilina pero con una evolución oscilante de la resistencia en dientes de sierra por lo que hay que esperar a los años siguientes a ver si se consolida una tendencia descendente de la resistencia; también disminuye la resistencia a cefuroxima y a cotrimoxazol. En el género *Salmonella* disminuye la resistencia a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y cotrimoxazol.

IV.4.4. Hospital General de Elche

Entre 1996 y 2001 la situación de las resistencias parece bastante estable y sólo disminuye la resistencia de bacilos gramnegativos a amoxicilina-clavulánico, a amikacina y fosfomicina mientras que aumenta a tobramicina.

IV.4.5. Hospital General de Castellón

En el Hospital General de Castellón entre 1996 y 2000 disminuye la resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina. Para los estafilococos coagulasa negativo disminuye la resistencia a fosfomicina y clindamicina y aumenta a cotrimoxazol. En el grupo de bacilos gramnegativos disminuye la resistencia a aztreonam, cefazolina, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima y cotrimoxazol. En *E. coli* disminuye la resistencia a aztreonam y de forma marginalmente significativa a cefazolina. En el género *Salmonella* disminuye la resistencia a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, piperacilina, cefazolina, cefuroxima y cotrimoxazol. Para los aislamientos de *P. aeruginosa* disminuye la resistencia a piperacilina.

IV.4.6. Academic Hospital de Rotterdam

Entre 1996 y 2000 en Rotterdam se aprecia un aumento de la resistencia de *S. viridans* a penicilina y amoxicilina; un aumento de la resistencia de *S. aureus* a meticilina, clindamicina y eritromicina; un aumento de la resistencia de *E. coli* a amoxicilina, piperacilina y ciprofloxacino con un descenso de la resistencia a nitrofurantoína; un aumento de la resistencia de los estafilococos coagulasa negativo a clindamicina y ciprofloxacino, aunque desciende la resistencia a rifampicina y finalmente aumenta la resistencia de *P. aeruginosa* a piperacilina, piperacilina-tazobactam, imipenem, ceftazidima, ciprofloxacino, amikacina, tobramicina

IV.4.7. Aberdeen Royal Infirmary Hospital

Entre 1996 y 2001 en Aberdeen se aprecia un descenso sostenido con cambios significativos en el porcentaje de pérdida de sensibilidad de bacilos gramnegativos a ampicilina, cefazolina, nitrofurantoína y gentamicina. En cambio aumenta la pérdida de sensibilidad a ciprofloxacino.

IV.5. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

En las **Tablas 35 y 36** se recoge el consumo de antimicrobianos en población global de Atención Primaria en los años 1996 y 2000 en los diferentes ámbitos de estudio de los que se dispone de datos así como el porcentaje en el que se modifica dicho consumo entre esos años (no hay datos del Academic Hospital de Rotterdam). En la **Tabla 37** se recoge el consumo de antimicrobianos en el ámbito de Atención Primaria en cada uno de los ámbitos de estudio en el año 2000. El gráfico situado a continuación ayuda a la interpretación visual de los resultados.

Como se puede apreciar, en los hospitales de la C.V. se produjo entre los años 1996 y 2000 un descenso en el consumo de penicilinas sensibles a penicilinas (en una proporción del 25-43% según hospitales), penicilinas de amplio espectro (40-54%), cefalosporinas de primera (29-71%) y tercera generación (4-35%), cotrimoxazol (52-60%) y tetraciclinas (29-40%). Por otro lado, aumentó el consumo de amoxicilina-clavulánico (7-60%) y de macrólidos (aunque, en general, de forma discreta entre un 3-9%). El consumo de lincosamidas y fluorquinolonas permaneció más o menos estable. Entre los años 1996 y 2000 el H. de la Vega Baja y H. Dr. Peset redujeron su consumo global de antimicrobianos en un 17%, el H. Clínico en un 15%, el H. General de Elche y H. General de Castellón en un 13%. El H. Clínico fue el hospital con mayor consumo de antimicrobianos, en los años 1996 y 2000; concretamente en el año 2000 fue entre un 15-25% mayor que el resto de hospitales de la C.V., entre los que las diferencias son menores.

En el año 2000 los antimicrobianos más utilizados en la población general de la C.V. fueron amoxicilina-clavulánico (22,7%), las penicilinas de amplio espectro

(22,3%) y los macrólidos (20,0%), y como se puede apreciar, en una proporción muy parecida entre ellos; después las fluorquinolonas (11,3%) y cefalosporinas de segunda (9,9%) y tercera generación (7,6%).

En Aberdeen se produjo un descenso general del consumo de todos los grupos de antimicrobianos, salvo de penicilinas resistentes a penicilinasas (que aumenta un 26%) y en el consumo de penicilinas de amplio espectro, lincosamidas, y sulfamidas que permanecieron estables. El patrón de empleo de antimicrobianos es diferente al de los hospitales de la C.V.. Los antimicrobianos más utilizados son las tetraciclinas, penicilinas de amplio espectro y después, con un consumo algo menor, los macrólidos. Destaca el escaso empleo de amoxicilina-clavulánico (4-5 veces menor), cefalosporinas de segunda generación (25 veces menor) y tercera generación (10 veces menor). En cambio recurren más al empleo de penicilinas sensibles a penicilinasas y de penicilinas resistentes a penicilinasas, muy poco utilizadas en nuestro entorno. También utilizan más combinaciones de sulfamidas (2-3 veces más) y tetraciclinas (5-10 veces más).

IV.6. ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES

Se pudieron modelizar un total de 251 series temporales entre 976 secuencias de datos de resistencia y de uso de antimicrobianos, lo que representa el 26% del total. Las series temporales modelizadas se distribuyeron de la siguiente forma:

Hospital	Series de resistencia	Series de uso de antimicrobianos	Total
H. de la Vega Baja	7	12	19
H. Dr. Peset	18	13	31
H. Clínico	33	12	45
H. General de Elche	25	13	38
H. General de Castellón	38	12	50
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	20	12	32
Academic Hospital Rotterdam	36	0	36
<i>Total</i>	177	74	251

Se han identificado 60 funciones de transferencia (FT) en las que se ha encontrado una relación significativa entre el porcentaje de pérdida de sensibilidad y uso de antimicrobiano. La siguiente tabla muestra la distribución de las funciones de transferencia y los porcentajes que representan respecto al total de posibles relaciones estudiadas.

Hospital	FT	Relaciones estudiadas	Porcentaje
H. de la Vega Baja	2	171	1,2%
H. Dr. Peset	11	156	7,1%
H. Clínico	11	152	7,2%
H. General de Elche	11	183	6,0%
H. General de Castellón	12	150	8,0%
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	13	90	13,3%
<i>Total</i>	60	902	6,7%

En el Academic Hospital de Rotterdam no se pudieron estudiar las FT ya que no disponemos de datos de consumo de antimicrobianos.

La siguiente tabla representa el número de funciones de transferencia ajustadas por microorganismo o grupo de microorganismos.

Microorganismo	Número de FT
<i>S. pyogenes</i>	0
<i>S. agalactiae</i>	0
<i>S. viridans</i>	3
<i>S. pneumoniae</i>	2
<i>E. faecalis</i>	0
<i>S. aureus</i>	5
Estafilococos coagulasa Ø	2
Bacilos gramnegativos	14
Bacilos coliformes	6
<i>E. coli</i>	13
<i>K. pneumoniae</i>	1
<i>Proteus</i> spp.	5
<i>Salmonella</i> spp.	7
<i>Campylobacter</i> spp.	1
<i>P. aeruginosa</i>	1

Las funciones de transferencia encontradas en cada uno de los ámbitos con su expresión matemática, la especificación del retardo significativo para el uso de antimicrobiano y lo estadísticos de bondad de ajuste (error absoluto medio y porcentaje de error absoluto medio) quedan reflejados en las **Tablas 38 a 43**.

IV.7. ANÁLISIS POR FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA DE LAS DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS DE SENSIBILIDAD ENTRE AISLADOS HOSPITALARIOS Y AMBULATORIOS

Se intentó relacionar la mayor frecuencia de resistencias en el ámbito hospitalario con el consumo hospitalario de antimicrobianos (tanto a nivel pediátrico como a nivel de población general) en el H. Clínico y H. General de Castellón. En estos dos hospitales se encontraron con frecuencia diferencias significativas entre la sensibilidad de aislados de origen hospitalario y ambulatorio. Para Rotterdam no se dispone de datos de consumo antimicrobiano. En el H. Dr. Peset sólo se encontró diferencias en la sensibilidad a ampicilina de los bacilos gramnegativos, pero no se pudo relacionar con el consumo hospitalario de ampicilina o amoxicilina.

IV.7.1. Hospital Clínico

En el H. Clínico se estudió la posible relación entre la elevada proporción de *S. aureus* con resistencia a meticilina con el consumo hospitalario de amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generación tanto en el ámbito de población pediátrica como en población global, pero no se pudo obtener ninguna función de transferencia que la objetivara. Tampoco se ha podido establecer ninguna relación de este tipo para los aislados de estafilococos coagulasa negativo meticilín-resistentes.

No se pudo relacionar la mayor resistencia en el ámbito hospitalario de los bacilos gramnegativos a cefuroxima con el consumo hospitalario pediátrico de cefalosporinas de segunda generación, ni de amoxicilina-clavulánico. Tampoco se pudo relacionar la mayor resistencia a amoxicilina-clavulánico con el empleo hospitalario en pediatría de amoxicilina-clavulánico ni de cefalosporinas de segunda generación, ni la mayor resistencia a cefalosporinas de tercera generación con el consumo hospitalario en el ámbito pediátrico ni en población global de cefalosporinas de segunda, tercera generación o carbapenemas. Tampoco se pudo relacionar la mayor resistencia de aislados hospitalarios a gentamicina o tobramicina con el empleo de estos

antimicrobianos o del global de aminoglucósidos. La mayor resistencia de *P. aeruginosa* (aunque no estadísticamente significativa) a piperacilina sí se pudo relacionar con el empleo de piperacilina-tazobactam en población hospitalaria global.

IV.7.2. Hospital General de Castellón

En el H. General de Castellón la resistencia a meticilina entre los aislados hospitalarios de estafilococos coagulasa negativo tuvo una tendencia creciente entre los años 1992 (49%) y 2000 (73%). Aunque el empleo hospitalario en población global (adultos y niños) de cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación tuvo una tendencia decreciente, aumentó el consumo de amoxicilina-clavulánico, carbapenemas y combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas. A pesar de ello, no se consiguió demostrar una relación por función de transferencia entre la tendencia de la resistencia a meticilina y el consumo creciente de estos antimicrobianos. Otros antimicrobianos como los aminoglucósidos por su tendencia decreciente de uso es poco probable que seleccionaran resistencias crecientes a meticilina.

En cuanto a los bacilos gramnegativos, se consiguió relacionar la resistencia de aislados hospitalarios a cefuroxima con el empleo hospitalario de cefalosporinas de segunda generación y con el empleo de aminoglucósidos en población global. También se pudo relacionar la resistencia de los bacilos gramnegativos a amoxicilina-clavulánico con el consumo hospitalario de carbapenemas y de combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas en población global, aunque con un parámetro muy pequeño para el consumo de estos antimicrobianos.

V. DISCUSIÓN

Los antimicrobianos han salvado innumerables vidas y han transformado la práctica de la medicina desde el primer florecimiento de la quimioterapia antimicrobiana en los años 30 y 40 del siglo XX. Sin embargo, el desarrollo de las resistencias bacterianas, como consecuencia del uso importante y creciente de estos agentes en medicina, veterinaria y en la industria alimentaria, se ha convertido en uno de los problemas más importantes en Salud Pública (Kahlmeter, 2000). La resistencia a los antimicrobianos, aunque no es un problema reciente, sí es preocupante en la actualidad debido a su acumulación y aceleración, mientras que el número de nuevos fármacos, vacunas y otras tecnologías para combatirla no han aumentado suficientemente.

Desde la aparición de la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos, no es factible la total erradicación de la resistencia y el objetivo estratégico debe ser de contención, por el que se reduzca al mínimo la aparición y la diseminación de los microorganismos resistentes y se realce al máximo el empleo eficaz de los antimicrobianos.

El empleo inapropiado de antimicrobianos es una causa importante de los elevados costes terapéuticos, de efectos secundarios evitables y de resistencia a los antimicrobianos (Seppälä *et al*, 1997). La sensibilidad bacteriana a los antimicrobianos se relaciona de modo inverso con su consumo. La presión selectiva que los antimicrobianos ejercen sobre los patógenos es un agente favorecedor de la aparición y posterior diseminación de los mecanismos de resistencia (Pfaller *et al*, 1998) (Martínez Suárez *et al*, 2003). Hay muchos datos que sugieren que la selección cuidadosa de los antimicrobianos es un factor importante para evitar el desarrollo de las resistencias. El uso adecuado preserva la población microbiana de forma que las bacterias sensibles a los antimicrobianos proporcionan un contrapeso para competir con los aislados resistentes (Ziglam y Finch, 2001) (Rodrigo Gonzalo de Liria, 2002).

Un aspecto importante en el uso adecuado de los antimicrobianos es el conocimiento del estado de las resistencias bacterianas. A continuación se discuten los resultados de los datos de resistencia por los grupos de bacterias estudiados.

V.1. DISCUSIÓN DE LA RESISTENCIA MICROBIANA OBSERVADA POR ESPECIE, GÉNERO O GRUPO DE MICROORGANISMOS

V.1.1. Resistencia en estreptococos β -hemolíticos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*).

Como es sabido, no se tiene noticias del aislamiento de estreptococos del grupo A resistentes a **penicilina** a partir de muestras clínicas (Macris *et al*, 1998) (Orden *et al*, 1998) (Kaplan, 1997) (García de Lomas *et al*, 1999) (Cantón *et al*, 2002) y aunque raramente se han descrito fenómenos de tolerancia, parece haber consenso sobre el hecho de que no tienen relevancia clínica (Kaplan, 1997). Los estudios *in vitro* muestran como la penicilina es el betalactámico más activo frente a *S. pyogenes* (Cantón *et al*, 2002). Por ello, la penicilina es el antimicrobiano de primera elección para el tratamiento de las infecciones producidas por este microorganismo (Alós *et al*, 2000) (Seppälä *et al*, 1997) (Orden *et al*, 1998).

En pacientes con alergia a la penicilina conocida o sospechada, se suele evitar el empleo de penicilina y otros betalactámicos. En estos casos los **macrólidos** son la alternativa habitual a la penicilina en el tratamiento empírico de las faringoamigdalitis y otras infecciones no graves producidas por *S. pyogenes* (Orden *et al*, 1998) (García de Lomas *et al*, 1999) (Alós *et al*, 2000) (Cantón *et al*, 2002). En España, más del 15% de todos los casos de faringitis –no sólo estreptocócicas- se tratan con macrólidos (Alós *et al*, 2000). Por ello la resistencia de *S. pyogenes* a los macrólidos constituye un problema importante en el tratamiento de las infecciones estreptocócicas. Hasta principios de los años 90 el porcentaje de resistencia de *S. pyogenes* a la eritromicina era bajo, pero diferentes estudios han mostrado que la prevalencia de la resistencia ha aumentado. En lo que se refiere a otros países el estudio PROTEKT evidenció que las tasas de resistencia a la eritromicina son particularmente altas en Polonia (41,7%), Hong-Kong (28%), Italia (24,5%), Portugal (23,8%) y España (21,2%). Los países con menores resistencias son Australia (4%), Turquía (1,9%), Suecia (4%), Suiza (2,6%), países de Sudamérica y Norteamérica e inexistente en Indonesia, Austria, Bélgica, Holanda y Reino Unido (Cantón *et al*, 2002).

Los mecanismos de resistencia a los macrólidos consisten en una bomba de eflujo codificada por el gen *mef*, o bien en una modificación de la diana de la subunidad 23S del ribosoma mediada por una metilasa y codificada por el gen *erm* (Alós *et al*, 2000) (Cantón *et al*, 2002). Este último mecanismo confiere resistencia frente a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B, corresponde al fenotipo MLS_B y se puede expresar de forma constitutiva o inducible. La bomba de eflujo expulsa selectivamente los macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono (eritromicina, claritromicina, azitromicina), pero no los de 16 átomos de carbono (josamicina, midecamicina, rokitamicina) ni a las lincosamidas y corresponde al fenotipo M (Alós *et al*, 2000).

En nuestro estudio los datos de sensibilidad a la eritromicina oscilan, en general, un 10% por encima y por debajo del porcentaje de sensibilidad del 80% comunicado por el estudio SAUCE II (García de Lomas *et al*, 2002). En el estudio publicado por Gómez-Lus *et al* en 1999 el porcentaje de resistencia a eritromicina de 11 hospitales españoles fue del 26,7%. Estos datos sugieren que en los hospitales de nuestro entorno la resistencia o sensibilidad intermedia es moderada-alta y contrasta con el 3,3% de Aberdeen.

La resistencia de estreptococo del grupo A a la eritromicina en un área se relaciona con el consumo de macrólidos en esa zona (Seppälä *et al*, 1997). En Aberdeen se puede comprobar cómo el consumo de macrólidos disminuyó desde el año 1996 de 3 DDD por 1.000 habitantes-día a 2,5 en el 2001. El porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia osciló a lo largo de este periodo en torno a un 3%. Para ese periodo en los hospitales valencianos se aprecia, a diferencia de Aberdeen, un aumento en el consumo de macrólidos de 3-4 DDD por 1.000 habitantes-día en 1996 a cifras de 4,3-5,3 en el año 2001. Con ello, en hospitales valencianos el consumo de macrólidos en población general se sitúa en el doble de Aberdeen en el año 2001. En Aberdeen, el elevado porcentaje de sensibilidad parece claramente relacionado con el menor consumo de macrólidos y su tendencia descendente. En Finlandia tras una significativa reducción en el uso de macrólidos en pacientes ambulatorios, se consiguió un descenso importante en los aislados de *S. pyogenes* resistentes a eritromicina (Seppälä *et al*, 1997). Es probable que un uso más razonable de macrólidos en nuestro ámbito pueda

ayudar a contener la diseminación de las resistencias como se ha visto en otros países (Alós *et al*, 2000).

Lo lógico es que el fenotipo predominante sea el M, como se ha demostrado en estudios en los que se ha comprobado que alrededor del 90-95% de los aislados resistentes a eritromicina exhiben este fenotipo, seguido de lejos por los fenotipos MLS_B constitutivo (6%) e inducible (1%) (García de Lomas *et al*, 1999) (García de Lomas *et al*, 2002) (Orden *et al*, 1998). En este aspecto, *S. pyogenes* se comporta de forma diferente a *S. pneumoniae* y *S. agalactiae* en los que predomina el fenotipo MLS_B constitutivo. Esto hace que la resistencia de *S. pyogenes* a eritromicina se correlacione bien con la resistencia a algunos macrólidos como la azitromicina, claritromicina y roxitromicina (Prieto y Calvo, 2002) y que la clindamicina y los macrólidos de 16 átomos de carbono, entre ellos midecamicina y josamicina, expresen una actividad muy superior a la que tiene la eritromicina (Prieto y Calvo, 2002). En nuestro estudio los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia a la clindamicina (cuando se dispone del dato) oscilan entre 0,0 y 3,6% y resultan mucho menores que los de la eritromicina, al igual que en otros trabajos (Cantón *et al*, 2002), lo que sugiere el predominio del fenotipo M entre nuestros aislados.

Hay estudios que han mostrado un mayor porcentaje de resistencia a macrólidos en niños frente a los adultos debido probablemente a una mayor presión selectiva por el mayor consumo de antimicrobianos en este grupo etario (Orden *et al*, 1998). La prevalencia de resistencia a macrólidos puede obligar a vigilar, en caso de que se utilice esta alternativa, los resultados de los estudios de sensibilidad de los aislados. En los pacientes alérgicos a la penicilina, cuando éstos no respondan al tratamiento con macrólidos, por existir resistencia a ellos, o en infecciones graves la alternativa a utilizar puede ser la clindamicina debido al menor porcentaje de resistencias.

Se ha señalado la posibilidad de que la resistencia de *S. pyogenes* frente a los macrólidos pueda ser un indicador de resistencia en el área geográfica de *S. pneumoniae* frente a estos mismos antimicrobianos y a la inversa (Pérez-Trallero *et al*, 2001). De hecho, Gómez-Lus *et al* en 1999 encontraron una elevada correlación entre la resistencia a eritromicina en los dos grupos de microorganismos. En la Comunidad Valenciana los porcentajes de resistencia a eritromicina de *S. pyogenes* en el H. Dr.

Peset, H. Clínico, H. General de Elche, son 20,0, 33,8, 11,7% respectivamente (no hay datos del H. General de Castellón) y los porcentajes para *S. pneumoniae* son 41,9, 61,7 y 40,4%. En Aberdeen, en cambio, se dan los porcentajes más bajos de pérdida de sensibilidad tanto para *S. pneumoniae* (5,3%) como para *S. pyogenes* (3,3%). La asociación entre resistencias producidas por diferentes mecanismos genéticos hace pensar en la existencia de causas externas para ello, como la correlación ecológica debida al consumo elevado de antimicrobianos en la población valenciana.

No se ha podido evaluar la resistencia de *S. pyogenes* a **ciprofloxacino** en seis de los siete centros estudiados. En la literatura se ha señalado la relación entre la resistencia a ciprofloxacino con la resistencia a eritromicina, incluso en niños, a los que no se administra quinolonas. En el Hospital General de Elche la resistencia o sensibilidad intermedia a ciprofloxacino es de 3,2% frente al 11,7% a eritromicina. En el resto de hospitales, por falta de datos, no hemos podido estudiar esta correlación.

La resistencia a **tetraciclina** oscila entre un 4-10% en estudios realizados en España y otros países occidentales (Orden *et al*, 1998). Su uso escaso en Pediatría y en población general podría justificar el que no se identificaran aislados resistentes entre 31 aislados en el H. General de Elche entre 1996 y 1998 (último año del que se dispone de datos sobre sensibilidad a tetraciclinas en el este hospital). No se dispone de datos de otros hospitales de la C.V.

En el estudio de Morosini *et al* en 2003 realizado con 412 aislados de 17 hospitales españoles, el 96,1% fueron sensibles a la **telitromicina** y el 99,5% a la **quinupristina-dalfopristina**. La quinupristina-dalfopristina es una mezcla semisintética de dos estreptograminas A y B de administración parenteral que se unen en dos sitios diferentes en el ribosoma bacteriano y es activa frente a diferentes microorganismos grampositivos multirresistentes (Arias *et al*, 2003) (Gray *et al*, 2000). Este antimicrobiano se mantiene activo frente a casi el 100% de aislamientos a pesar de la presencia de genes de resistencia a macrólidos. La telitromicina es el primer miembro de una nueva familia de antimicrobianos, los ketólidos. Es una modificación de la eritromicina A y su indicación principal es la infección de vías respiratorias (Buxbaum *et al*, 2003). En el estudio de Morosini *et al* la telitromicina se mostró refractaria a los mecanismos de resistencia a macrólidos de *S. pyogenes* con una actividad similar a la

clindamicina (debido esto último a la baja frecuencia del fenotipo MLS_B constitutivo). Por tanto, puede ser un tratamiento a considerar en situaciones en que no se puedan utilizar betalactámicos y las tasas de resistencia a macrólidos sean muy elevadas.

V.1.2. Resistencia en estreptococos β-hemolíticos del grupo B (*Streptococcus agalactiae*).

Históricamente parece haber poca información sobre la sensibilidad microbiana entre aislados de estreptococos del grupo B. Debido a la morbilidad y mortalidad asociada a las infecciones por este microorganismo, es necesario vigilar su perfil de sensibilidad a los antimicrobianos (Kaplan, 1997).

En nuestro estudio sólo una pequeña proporción de los aislados se obtuvo a partir de muestras que corresponden a enfermedad invasora (sangre, líquido cefalorraquídeo), y el resto a partir de orina o infecciones de partes blandas y otras muestras probablemente relacionadas con colonización (tracto gastrointestinal o genitourinario).

Nuestros resultados muestran que prácticamente todos los aislados son sensibles a la **penicilina**. Sólo se encontraron 3 de 40 aislados con pérdida de sensibilidad a la penicilina en el H. Clínico sin que se hayan identificado en ningún otro hospital. En la mayoría de los estudios la penicilina sigue siendo activa de forma constante frente a *S. agalactiae*. Sin embargo se han comunicado, aunque con muy poca frecuencia, aislados con pérdida de sensibilidad a la penicilina (de Azavedo *et al*, 2001) (Hsue *et al*, 2001). También se ha descrito fenómenos de tolerancia asociados a fracasos terapéuticos en pacientes correctamente tratados. Esta tolerancia se relaciona con cocientes elevados concentración mínima inhibitoria / concentración mínima bactericida. En estos casos la penicilina podría comportarse como bacteriostática y no como bactericida sin conseguir erradicar la infección. Aunque no se puede descartar algún error de transcripción en los datos del H. Clínico, la comunicación de aislados con pérdida de sensibilidad a penicilina es un fenómeno que debe ser revisado y vigilado.

En SGB la resistencia a **macrólidos** es producida por la presencia de genes *erm* que codifican metilasas que modifican la diana ribosómica o bien está mediada por un mecanismo de bombas de eflujo (De Mouy *et al*, 2001) (Culebras *et al*, 2002) (de Azavedo *et al*, 2001). La modificación ribosómica por metilasas fue el primer mecanismo descrito y confiere resistencia a eritromicina y resistencia constitutiva o inducible a lincosamidas y estreptograminas del grupo B (fenotipo MLS_B constitutivo o inducible) (Arpin *et al*, 1999) (de Azavedo *et al*, 2001). El mecanismo de bombas de eflujo es mediado por una proteína de membrana codificada por el gen *mef(A)* (fenotipo M) y confiere resistencia frente a macrólidos de 14-15 átomos de carbono, mientras que lincosamidas, estreptograminas y macrólidos de 16 átomos de carbono mantienen actividad (Culebras *et al*, 2002) (Arpin *et al*, 1999) (De Mouy *et al*, 2001). El fenotipo predominante de resistencia en SGB es el MLS_B, y dentro de este el constitutivo (Betriu *et al*, 2003) (de Azavedo *et al*, 2001) (Hsue *et al*, 2001), a diferencia de lo que ocurre con el estreptococo del grupo A en el que predomina el fenotipo M.

En estudios previos realizados en diferentes países se han documentado porcentajes de resistencia a macrólidos entre el 15-25% y se ha alertado sobre su tendencia creciente (De Mouy *et al*, 2001) (Betriu *et al*, 2003) (Morales *et al*, 1999) (Murdoch y Reller, 2001) probablemente relacionada con el incremento en el consumo de antimicrobianos (Arpin *et al*, 1999). En un estudio reciente realizado en Madrid se observó un incremento de la resistencia a la eritromicina de un 5,6% en 1995-1996 al 18% en 1999 (Betriu *et al*, 2003). Este mismo grupo estudió los mecanismos de resistencia y encontró que el 54% de los aislados mostraron el fenotipo MLS_B constitutivo, el 37% el inducible y el 9% el fenotipo M (Culebras *et al*, 2002). En este estudio se comprobó que la resistencia de *S. agalactiae* a eritromicina se relacionaba con la presencia de los genes *erm(B)* y *erm(A)*. La frecuencia del fenotipo MLS_B constitutivo hace que el aumento de la resistencia a eritromicina se acompañe de un incremento en paralelo de la resistencia a la **clindamicina** (Betriu *et al*, 2003). La baja prevalencia del fenotipo M entre los aislados resistentes a la eritromicina en nuestro entorno (a diferencia de lo que ocurre con *S. pyogenes*) hace que ni la clindamicina, ni los macrólidos de 16 átomos de carbono sean alternativas seguras a la eritromicina (Betriu *et al*, 2003). Sin embargo, el porcentaje de resistencia a la clindamicina habitualmente es menor que a la eritromicina y por ello hay autores que concluyen que la clindamicina puede ser una alternativa mejor que la eritromicina en pacientes

alérgicos a la penicilina (Andrews *et al*, 2000) (Morales *et al*, 1999). La distribución de los fenotipos hace muy poco probable encontrar aislados sensibles a la eritromicina y resistentes a la clindamicina (Betriu *et al*, 2003), aunque posible. Se ha descrito la resistencia exclusiva a la clindamicina (Murdoch y Reller, 2001) relacionada con el gen *linB* que codificaría un enzima inactivadora de lincosamidas (de Azavedo *et al*, 2001).

En nuestros hospitales, salvo en el H. Clínico, el escaso número de aislados no permite proporcionar datos de resistencia fiables para eritromicina y clindamicina con los aislados de los tres últimos años. Los datos de pérdida de sensibilidad a eritromicina (30,3%) y clindamicina (27,3%) en este hospital hacen preocupante su posible empleo como alternativa en las infecciones por *S. agalactiae* (Hsue *et al*, 2001) (Andrews *et al*, 2000). Es preciso vigilar esta resistencia y recomendable que la profilaxis en madres con problemas de alergia a penicilina sea guiada por la mejor alternativa que ofrezca el antibiograma (Betriu *et al*, 2003). Se ha propuesto que se estudie la sensibilidad a eritromicina, clindamicina y cefalotina de forma rutinaria en todos los aislados de SGB, y especialmente en pacientes con alergia a la penicilina. En estas pacientes se debería realizar una evaluación cuidadosa de las características de la reacción alérgica, porque en el 70% de los casos no se encuentran complicaciones importantes. Las cefalosporinas de primera generación tienen una actividad eficaz frente a los aislados de SGB resistentes a eritromicina o clindamicina y puede ser una alternativa razonable en aquellos pacientes con antecedentes dudosos de alergia a la penicilina (Morales *et al*, 1999).

En relación con el mecanismo de resistencia a macrólidos la correspondencia entre los porcentajes de pérdida de sensibilidad a eritromicina y clindamicina en el H. Clínico sugiere el predominio del MLS_B constitutivo. Aunque la telitromicina ha mostrado una actividad excelente frente a aislados de *S. agalactiae* con fenotipo MLS_B constitutivo (Betriu *et al*, 2003) hay pocos estudios al respecto.

En Aberdeen, en cambio, donde el consumo de macrólidos en Atención Primaria es menor que en los hospitales valencianos y con una tendencia descendente, la pérdida de sensibilidad a eritromicina fue sólo del 8,2% y a clindamicina del 2,0% y a su vez, mucho menor que la documentada en estudios previos (Culebras *et al*, 2002) (Lin *et al*, 2000) (Andrews *et al*, 2000) (de Azavedo *et al*, 2001) (Hsue *et al*, 2001).

Los genes determinantes de resistencia a la **tetraciclina** codifican o bombas de expulsión o proteínas ribosómicas que confieren protección frente a la acción de la tetraciclina y con frecuencia se encuentran ligados a los genes de resistencia a la eritromicina (Culebras *et al*, 2002). En bacterias grampositivas el gen de resistencia a la tetraciclina más frecuente es el *tet(M)* y puede ser transferido por vía conjugativa por transposones (de Azavedo *et al*, 2001). En nuestro estudio, prácticamente todos los aislados estudiados mostraron resistencia o sensibilidad intermedia a la tetraciclina, lo que coincide con los elevados porcentajes de resistencia de otros estudios (Culebras *et al*, 2002) (De Mouy *et al*, 2001) (Betriu *et al*, 2003) (de Azavedo *et al*, 2001). Sin embargo, las razones para este hecho no están claras puesto que las tetraciclinas no se usan profilácticamente o terapéuticamente en mujeres embarazadas o en población pediátrica (de Azavedo *et al*, 2001).

V.1.3. Resistencia en estreptococos del grupo *viridans*

En el pasado los estreptococos del grupo *viridans* eran casi uniformemente sensibles a los antimicrobianos betalactámicos, macrólidos y tetraciclinas (Wisplinhoff *et al*, 1999) (Doern *et al*, 1996) (Alcaide *et al*, 1995). Sin embargo, en 1962 se comunicó el aislamiento de aislados resistentes a la **penicilina** a partir de la flora gingival de pacientes que recibían penicilina como profilaxis de la fiebre reumática. En 1978 se identificaron aislados resistentes a penicilina en la flora orofaríngea de niños sudafricanos, de forma paralela a la aparición de aislados de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina. La resistencia a la penicilina entre los aislados clínicos se ha comunicado cada vez con más frecuencia (Alcaide *et al*, 1995) (Rodríguez-Avial *et al* 2001).

En España la prevalencia de neumococos y estreptococos del grupo *viridans* resistentes a penicilina es una de las más elevadas. La resistencia a penicilina en estreptococos del grupo *viridans*, es debida igual que en neumococo, a alteraciones en las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) que muestran menor afinidad por este antimicrobiano. Estas formas alteradas de PBPs parecen estar relacionadas con mutaciones y la transferencia de estos genes entre estreptococos del grupo *viridans* y neumococos (Alcaide *et al*, 1995). De hecho, los estreptococos resistentes a penicilina de la cavidad oral se consideran la reserva genética de la resistencia a betalactámicos en

S. pneumoniae (Wisplinhoff *et al*, 1999). Estos mecanismos junto con la presión antibiótica pueden justificar la aparición y diseminación de la resistencia a la penicilina entre los estreptococos del grupo *viridans* (Alcaide *et al*, 1995).

Los estreptococos del grupo *milleri* (*S. intermedius*, *S. constellatus* y *S. anginosus*) constituyen un grupo de microorganismos con especial tropismo por producir infecciones piógenas intratorácicas e intraabdominales y de la cavidad oral entre otras (Bantar *et al*, 1996). Los estudios de este grupo de estreptococos demuestran que, en general, siguen siendo muy sensibles a penicilina, ampicilina y cefalosporinas de tercera generación, aunque se ha alertado del incremento de la resistencia a la clindamicina, así como de la pérdida de sensibilidad a la penicilina en algún estudio (Tracy *et al*, 2001).

Los resultados de este estudio muestran altas tasas de resistencia o sensibilidad intermedia a la penicilina (en torno al 40%) en los estreptococos del grupo *viridans* en los hospitales valencianos. Estos porcentajes son parecidos a los de otros estudios en población general (Luh *et al*, 2000) (Rodríguez-Avial *et al* 2001), aunque los hay que comunican tasas de resistencia a penicilina de tan sólo el 2% con un porcentaje de sensibilidad intermedia del 22% (Wisplinhoff *et al*, 1999). La resistencia a la penicilina conlleva una pérdida de sensibilidad a otros betalactámicos (Rodríguez-Avial *et al* 2001) como también se aprecia en nuestro estudio. Por tanto, las aminopenicilinas y cefalosporinas orales podrían tener un papel limitado en la profilaxis de las manipulaciones dentales en pacientes con riesgo de desarrollar una endocarditis, lo que supone una situación que debe ser vigilada. Algo parecido ocurre con los tratamientos en pacientes neutropénicos, en los que se utilizan más las cefalosporinas de tercera generación o el imipenem. Sin embargo, a pesar de los elevados porcentajes de pérdida de sensibilidad a la penicilina, la cefotaxima tiene (salvo en el H. General de Castellón) porcentajes de sensibilidad entre el 80-90% de forma similar a otros estudios (Luh *et al*, 2000). Como ya se ha descrito, el imipenem se ha mostrado como el agente más activo frente a este grupo de microorganismos (Alcaide *et al*, 1995).

La incidencia de aislados resistentes a penicilina se ha asociado a la administración previa de antimicrobianos betalactámicos en pacientes con neutropenia. Estos regímenes profilácticos en pacientes con leucemia aguda han hecho descender la

bacteriemia por estreptococo, pero elevan el porcentaje de resistencias a penicilina del 0 al 83%.

Estas reflexiones sobre la pérdida de sensibilidad también son válidas en general para eritromicina, cotrimoxazol y tetraciclina. En el pasado, la eritromicina y la clindamicina mostraban buena actividad, pero estudios recientes han señalado que la resistencia a macrólidos podría ser un problema en este grupo de estreptococos (Rodríguez-Avial *et al*, 2001). Los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia a **eritromicina** en los hospitales valencianos oscilan entre el 33-52% y son parecidos a los de Rotterdam (38%). La resistencia se sitúa en un trabajo español en el 49% (Rodríguez-Avial *et al*, 2001) y en otros entre el 17-32% (Ono *et al*, 2000) (Wisplinhoff *et al*, 1999). Para explicarla se ha identificado tanto genes *erm* que codifican el fenotipo MLS_B como el gen *mef* que codifica una bomba de expulsión sin un predominio claro de un mecanismo sobre el otro. En nuestro estudio se aprecia una buena correlación entre la resistencia a eritromicina y clindamicina, lo que apunta a la posibilidad del predominio del fenotipo MLS_B entre nuestros aislados. Las homologías de los genes *erm* encontradas en *S. oralis* y *S. mitis* con los encontrados en *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus agalactiae* sugieren la posible transmisión de genes de resistencia a macrólidos entre estreptococos de la cavidad oral y otros estreptococos más virulentos (Ono *et al*, 2000). Se ha llamado la atención en publicaciones previas sobre el hecho de que los porcentajes de resistencia a eritromicina son significativamente más altos entre los aislados resistentes a la penicilina que entre los sensibles a pesar de ser mecanismos de acción no relacionados (Rodríguez-Avial *et al*, 2001).

Como siempre Aberdeen, muestra los mayores porcentajes de sensibilidad tanto a betalactámicos como a macrólidos en *S. viridans*, de manera similar a lo que ocurre con *S. pneumoniae*, en relación probablemente con el menor consumo de antimicrobianos en aquel ámbito.

Los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia a **cotrimoxazol** entre los hospitales valencianos son muy variables (16-57%) de forma parecida a lo que ocurre con los porcentajes de resistencia en la literatura (16-76%) (Doern *et al*, 1996). La actividad de **ciprofloxacino** fue baja al igual que la de **tetraciclina**. Estudios previos indican que los estreptococos del grupo *viridans* y *S. pneumoniae* comparten los

mismos mecanismos de resistencia al ciprofloxacino (Rodríguez-Avial *et al*, 2001). Se ha comunicado la asociación de la resistencia a eritromicina mediada por el gen *erm*(B) y la resistencia a la tetraciclina mediada por *tetM* al ir asociados en el mismo transposón.

Los porcentajes de resistencia encontrados indican la necesidad de realizar un antibiograma cuando los aislados de estreptococos del grupo *viridans* sean clínicamente significativos. La frecuente asociación entre resistencia a macrólidos y resistencia a penicilina sugiere su limitado valor como profilaxis en pacientes con riesgo de septicemia por estos microorganismos (Rodríguez-Avial *et al*, 2001). Son microorganismos sensibles a vancomicina, pero los porcentajes de resistencia mostrados por nuestros aislados para el resto de antimicrobianos sugiere la necesidad de buscar nuevas opciones terapéuticas.

V.1.4. Resistencia en *Streptococcus pneumoniae*

Es preocupante que España sea uno de los países donde la resistencia del neumococo a betalactámicos alcanza las cifras más elevadas (Picazo *et al*, 2002). Su resistencia a la penicilina se ha incrementado en los últimos 15 años, desde menos del 1% hasta un porcentaje que varía del 20 al 60% lo que hace que España, junto con Francia y Hungría, se encuentra a la cabeza de Europa en este tipo de resistencia (Casán Martínez *et al*, 2003).

La resistencia a la **penicilina**, en general es un proceso progresivo, con la aparición de mutaciones genéticas sucesivas que producen incrementos graduales en la resistencia. La presión antibiótica selectiva ejercida por los antimicrobianos es casi con seguridad el principal factor responsable del desarrollo de resistencias. Una vez han aparecido, esas mutaciones son estables y pueden diseminarse en ausencia de exposición a antimicrobianos (Friedland, 1994).

Hay una importante variación geográfica en la incidencia de la resistencia a penicilina, incluso entre diferentes ciudades de un mismo país. En el estudio SENTRY la pérdida de sensibilidad a la penicilina fue del 45% en aislados de hemocultivos en

Estados Unidos y del 30,5% en Canadá (Pfaller *et al*, 1998). La prevalencia de aislados resistentes a penicilina se elevó en el Reino Unido entre 1989 y 1997 desde 0,3 al 7,5% llegando al año 1999 al 9% (Ziglam y Finch, 2001) (Henwood *et al*, 2000). En otras partes de Europa la resistencia a la penicilina varía entre menos del 1% en Finlandia a más del 50% en España.

Los datos del estudio EARSS realizado entre los años 1998-99 mostraban que la proporción de aislados de hemocultivos con sensibilidad intermedia o resistentes sigue un gradiente norte-sur, de forma que es mayor en los países del sur de Europa que en los del norte (Bronzwaer *et al*, 2002). Los autores concluyen que una posible explicación podría ser la diferencia en el uso de antimicrobianos que tiende a ser mayor en los países del sur de Europa. De hecho, como se ha comentado en la introducción, estos autores encontraron una relación lineal fuerte y estadísticamente significativa entre el porcentaje de aislados invasores con pérdida de sensibilidad a penicilina y el uso en población general de betalactámicos y macrólidos (Bronzwaer *et al*, 2002). Los aislados de *S. pneumoniae* con mayor resistencia se producen en países en los que se prescriben muchos tratamientos antimicrobianos (Granizo *et al*, 2000) y el cumplimiento de los pacientes es bajo (Ziglam y Finch, 2001). Los tratamientos en los que se utilizan dosis bajas y con duraciones prolongadas con betalactámicos aumentan el riesgo de selección de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina (Baquero *et al*, 2002). En cambio, los tratamientos cortos con dosis altas de amoxicilina reducen las tasas de portadores y minimizan el impacto del tratamiento antimicrobiano sobre la diseminación de la resistencia (Baquero *et al*, 2002).

La mayoría de los aislados resistentes a la penicilina en Europa, Estados Unidos, Sudamérica y Asia derivan de tres clones dominantes (serotipos 23F, 6B, 19A) que, según se cree, se han originado en España (Gómez-Lus *et al*, 1998) y Francia. Lamentablemente, los aislados de neumococos resistentes a la penicilina son con frecuencia igualmente resistentes a antimicrobianos no betalactámicos.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia a penicilina muy variables, entre el 70% (IC 34,8-93,3) en el Hospital de la Vega Baja y el 27,3% (IC 13,3-45,5) del Hospital Dr. Peset. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que en el H. de la Vega Baja el número de aislados objeto de

estudio fue muy pequeño, lo que explica el intervalo de confianza tan amplio y la poca precisión de la estimación. Además, no hay diferencias en el consumo de antimicrobianos β -lactámicos en población general, que puedan justificar las diferencias observadas entre estos dos hospitales. Por ello, el dato del H. de la Vega Baja, debe ser interpretado con cautela. Para el resto de hospitales valencianos los porcentajes de sensibilidad son parecidos a los comunicados en el estudio SAUCE II (37,2%) en población pediátrica (García de Lomas *et al*, 2002). Son llamativos los porcentajes tan bajos de resistencia en Escocia y Holanda (3,7% y 1,9% respectivamente).

La sensibilidad a la **amoxicilina** es mayor que a la penicilina, próxima al 88,4% del estudio SAUCE II para los aislados de origen pediátrico en los hospitales Dr. Peset y Clínico y bastante menor en el H. General de Elche.

El porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia a la **cefuroxima** oscila mucho, entre el 0,0% (IC 0,0-11,6) del H. Dr. Peset y del Aberdeen Royal Infirmary Hospital y el 58,8% (IC 44,2-72,4) del H. General de Elche, aunque no disponemos de datos del H. Clínico ni del H. General de Castellón. Los datos pediátricos comunicados en el estudio SAUCE II se refieren a porcentajes de sensibilidad del 51,6%.

No se identificaron aislados resistentes a **cefotaxima** ni en el H. de la Vega Baja ni en el H. Dr. Peset, aunque sí en el H. General de Elche (18,5%). Estos porcentajes resultan bastante menores que los recogidos en el estudio SAUCE II, con un 31,5% de aislados pediátricos con pérdida de sensibilidad a cefotaxima. El dato del H. General de Elche se corresponde con un porcentaje muy alto de pérdida de sensibilidad a cefuroxima del 58,8%. No parecen haber diferencias importantes en el consumo de betalactámicos en población general respecto a otros hospitales, que pueda justificar esta situación.

De los datos de nuestro estudio se concluye que entre los betalactámicos, los agentes más activos son la amoxicilina, cefuroxima, cefotaxima e imipenem. En la evaluación de los resultados puede parecer que la cefuroxima pueda tener una actividad similar o mejor que la amoxicilina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los intervalos de confianza de los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia son amplios debido a los pequeños tamaños muestrales. Es factible que en un estudio de

sensibilidad *in vitro* que proporcione la CMI₉₀ la amoxicilina probablemente tendría mejor actividad, como se ha demostrado en la literatura (Pérez-Trallero *et al*, 2001). De hecho, la pérdida de sensibilidad a la penicilina es un buen marcador de menor sensibilidad a macrólidos y cefalosporinas y no tanto de pérdida de sensibilidad a la amoxicilina.

Del análisis de los datos no se puede deducir que las muestras procedentes de vías respiratorias superiores muestren menor sensibilidad a la penicilina o amoxicilina que las procedentes de sangre, a diferencia de otros estudios en los que los aislados invasores parecen tener perfiles de sensibilidad más favorables (Pérez-Trallero *et al*, 2001).

Como ya se ha comentado, el incremento de la resistencia en neumococo a la penicilina se ha correlacionado con el uso masivo de betalactámicos. De hecho, aunque el consumo de penicilinas sensibles a penicilinasas, penicilinas de amplio espectro, y cefalosporinas de primera y tercera generación ha disminuido en los hospitales valencianos, el consumo de amoxicilina clavulánico ha aumentado entre 3-4,5 DDD/1.000 habitantes-día en 1996, según hospitales, hasta 4,5-6,5 en 2001, en contraste con las DDD mucho menores y con una tendencia decreciente en Aberdeen donde se ha pasado de 1,8 en 1996 a 1,1 en 2001. Con las cefalosporinas de segunda generación el consumo en los hospitales valencianos ha aumentado o permanecido estable (con 1,9-2,6/1.000 habitantes-día en 1996 y 2,4-2,7 en 2001) y contrasta con el empleo en Aberdeen de 0,2 en 1996 y de 0,1 en 2001.

En cuanto a la **eritromicina**, los primeros neumococos resistentes en España aparecieron en 1979, con una incidencia menor al 1%, aumentó al 5,5% en 1988 y en 1997 era del 17% (Ruiz Bremón *et al*, 2000). La resistencia a eritromicina se ha acelerado en la última década. La pérdida de este grupo de antimicrobianos en el tratamiento de las infecciones bacterianas respiratorias de la comunidad reduce de manera considerable las alternativas terapéuticas, especialmente en niños (Garau, 2002), en los que no se pueden utilizar las nuevas quinolonas.

En nuestro estudio los porcentajes de sensibilidad a eritromicina oscilan entre el 40-60% en los hospitales valencianos. Estas cifras están lejos del 94% de sensibilidad

que se encuentra en Aberdeen y Rotterdam y de los porcentajes de otros países como Reino Unido (92%) (Henwood *et al*, 2000). En España, el fenotipo más frecuente de resistencia de *S. pneumoniae* a macrólidos es el MLS_B constitutivo (99,6%) (Gómez-Lus *et al*, 1999) asociado por lo general (aunque existen excepciones) a los genes *erm*(B) (Torres, 2002). En el estudio SAUCE II, en el que se ha analizado una amplia serie de aislados de *S. pneumoniae* de toda España, el 35% de los aislados fueron resistentes a eritromicina. De ellos, el porcentaje de aislados con fenotipo MLS_B constitutivo de resistencia fue del 93,7%, con fenotipo MLS_B inducible el 0,6% y sólo el 5,6% de estos aislados resistentes expresaron el fenotipo M (Torres, 2002). El estudio de Gómez-Lus *et al* en 1999 obtuvo un porcentaje muy parecido de resistencia (34,1%).

La resistencia de *S. pneumoniae* frente a la eritromicina implica, prácticamente siempre, resistencia a todos los macrólidos de grupo, ya que la actividad de la claritromicina o azitromicina también se afecta (Prieto y Calvo, 2002). Entre nuestros aislados la buena correlación entre los porcentajes de pérdida de sensibilidad a eritromicina y clindamicina es consistente con el predominio del fenotipo MLS_B constitutivo. En Estados Unidos, la situación es diferente, ya que en ese país, un porcentaje relativamente elevado de aislados de *S. pneumoniae* resistentes a eritromicina presenta el fenotipo de resistencia M (Torres, 2002).

En estudios previos se ha podido comprobar la fuerte correlación entre la resistencia de alto nivel a la penicilina y la resistencia a la eritromicina (Baquero *et al*, 2002) (Granizo *et al*, 2000). Estos autores encontraron una correlación entre la resistencia a eritromicina con el consumo global de macrólidos y entre la resistencia de alto nivel a penicilina con el consumo global de betalactámicos. La relación entre la resistencia a eritromicina y el consumo de macrólidos sería debida fundamentalmente al consumo de macrólidos de administración dos veces al día como la claritromicina.

La prevalencia de resistencia de alto nivel a penicilina se relacionaba bien con el consumo de cefalosporinas orales, aunque no encontraron relación entre el consumo de aminopenicilinas, penicilinas sensibles a penicilinasas o cefalosporinas con los niveles intermedios de resistencia a penicilina. Esta mayor capacidad de las cefalosporinas orales de seleccionar resistencia de alto nivel probablemente se relaciona con las características farmacodinámicas de estos antimicrobianos y las concentraciones que

llegan a alcanzar. El uso de macrólidos selecciona tanto resistencia a macrólidos como resistencia de alto nivel a la penicilina y al revés, el consumo global de betalactámicos tiene una buena correlación con la resistencia a eritromicina (Baquero *et al*, 2002) (Granizo *et al*, 2000). Este hecho probablemente sea debido a fenómenos de coselección de resistencias. Los modelos multivariantes utilizados muestran, que para niveles de consumo similares, los macrólidos seleccionaban resistencia a eritromicina 5 veces más y resistencia a betalactámicos 3 veces más, que el uso de betalactámicos (Baquero *et al*, 2002). Parece que el empleo de dosis altas de amoxicilina selecciona menos resistencia a penicilina y eritromicina. También se ha evidenciado que el aumento de la CMI a penicilina no repercute igual en todos los antimicrobianos, y que lo hace mucho más en las cefalosporinas orales y macrólidos que en las aminopenicilinas, que se ven afectadas mucho menos (Prieto y Calvo, 2002).

Son llamativas las cifras de resistencia de *S. pneumoniae* al **ciprofloxacino** en el H. General de Elche. Esto es así a pesar de que la quinolonas no son antimicrobianos indicados en la edad infantil. Ello sugiere la posible circulación de aislados resistentes desde adultos portadores a población infantil (Prieto y Calvo, 2002) sin que se pueda apreciar en este caso una relación entre consumo y resistencia, ya que en Elche el consumo de fluorquinolonas no es más elevado que en el resto de los hospitales valencianos. En el estudio de Pérez Trallero *et al* en 2001 del proyecto SAUCE I, la resistencia al ciprofloxacino (CMI ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$) se asoció de manera significativa ($p < 0,05$) con la resistencia a macrólidos tanto en *S. pyogenes* como en *S. pneumoniae* y con la pérdida de sensibilidad a penicilina en *S. pneumoniae*.

El aumento en los niveles de resistencia a los betalactámicos y macrólidos se relaciona con un aumento de la resistencia a otras clases de antimicrobianos como los **tetraciclinas** y el **cotrimoxazol**. La presencia, cada vez más notoria de aislados multirresistentes, indica, entre otras razones la importancia de la coselección: la utilización de cualquiera de estos antimicrobianos es capaz de seleccionar aislados multirresistentes (Garau, 2002). Los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia a la tetraciclina en los dos hospitales valencianos en los que se dispone de datos, oscilan entre el 30 y 50% y contrasta con el 3% de los hospitales europeos. La resistencia a macrólidos y tetraciclinas en *S. pneumoniae* se ha relacionado fundamentalmente con la presencia de un transposón conjugativo que codifica el gen *erm(B)* junto con el *tet(M)*

(Culebras *et al*, 2002) lo que hace lógico que si la resistencia a macrólidos es frecuente, también lo sea la resistencia a tetraciclina como ocurre en nuestro entorno.

En este estudio no se dispone de datos sobre la sensibilidad a la telitromicina y al linezolid. Sin embargo, Bingen *et al* (2003) estudiaron en Francia la sensibilidad *in vitro* frente a **telitromicina** de 186 aislados de neumococos con pérdida de sensibilidad a la penicilina de procedencia pediátrica. El 89% de estos aislados fueron resistentes a eritromicina y azitromicina mientras que la telitromicina mostró una actividad excelente con una CMI₉₀ de 0,25 µg/ml a pesar de la presencia del gen *erm*(B) de resistencia a macrólidos. Dobay *et al* (2003) estudiaron en Hungría 304 aislamientos de neumococos de los cuales, el 39% mostraron resistencia a penicilina y el 43% a eritromicina. Sin embargo el 100% de los aislados fueron sensibles a telitromicina. Reinert *et al* (2003) estudiaron 333 neumococos en Alemania. Encontraron una tasa de resistencia a eritromicina del 17% y no hubo ningún aislado resistente a telitromicina. Por tanto, en situaciones en que no se pueda utilizar amoxicilina u otros β-lactámicos y las tasa de resistencia a macrólidos sea muy elevada, como ocurre en nuestro entorno, la telitromicina puede ser una alternativa a considerar. Este antimicrobiano también es activo frente a *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* que son causas especialmente frecuentes de neumonía en el grupo de edad de 5 a 15 años. En el estudio de Dobay *et al* el 100% de los aislados fueron sensibles al **linezolid**.

V.1.5. Resistencia en *Enterococcus faecalis*.

Los enterococos son intrínsecamente resistentes a varios antimicrobianos y poseen la capacidad de adquirir resistencias a través del intercambio de material genético (Zeana *et al*, 2001) (Portillo *et al*, 2000). La aparición de aislados multirresistentes, especialmente entre *E. faecium*, con resistencia incluso a la vancomicina ha hecho muy difícil en ocasiones el tratamiento de estas infecciones (Portillo *et al*, 2000) (Zeana *et al*, 2001) (Henwood *et al*, 2000).

Las CMIs de los enterococos para la penicilina G, ampicilina, amoxicilina, piperacilina e imipenem son 10-100 veces mayores que frente a los estreptococos: este

aumento de la resistencia de los enterococos se ha relacionado con la presencia de proteínas fijadoras de penicilina (PBPs) con afinidad disminuida frente a los β -lactámicos (Leclercq, 1997). Además, incluso los β -lactámicos que son activos no son bactericidas frente a la mayoría de aislados. La resistencia frente a las cefalosporinas aún es más elevada y convierte a estos antimicrobianos en ineficaces *in vivo* (Leclercq, 1997).

La **ampicilina** tiene generalmente mayor actividad intrínseca que la penicilina, observándose con frecuencia CMI de una o dos diluciones menores que para la penicilina (Torres, 2002). La actividad de la penicilina y ampicilina *in vitro* parece que predice adecuadamente la del imipenem (Weinstein, 2001). En nuestro estudio la penicilina y amoxicilina muestran una actividad excelente frente a este microorganismo en casi todos los ámbitos y por ello, estos antimicrobianos se pueden seguir considerando como tratamientos de elección. En el H. Clínico el porcentaje de pérdida de sensibilidad a amoxicilina es del 29,5% sin que se puedan apreciar diferencias significativas entre el comportamiento de aislados de origen ambulatorio y hospitalario y sin que este comportamiento diferencial frente a otros hospitales se pueda relacionar con un consumo más elevado de penicilinas o amoxicilina-clavulánico en población general a nivel ambulatorio. Este hecho puede obligar a vigilar especialmente los resultados del antibiograma para este microorganismo, sobre todo en casos de infecciones graves como endocarditis, meningitis y sepsis. Sin embargo, el mayor porcentaje de pérdida de sensibilidad que se aprecia en el H. Clínico, puede derivar del hecho de que estos datos se han obtenido por el método de disco-difusión. La determinación de las CMI de estos aislados no parece confirmar estos porcentajes de pérdida de sensibilidad.

La actividad de la **eritromicina** es muy baja tanto en hospitales valencianos como europeos. En *Enterococcus* spp. con alto nivel de resistencia a macrólidos de 14, 15 y 16 átomos de carbono y estreptograminas del grupo B se ha identificado el gen *ermB* (Portillo *et al*, 2000) que codifica el fenotipo MLS_B como el más frecuentemente relacionado (Torres, 2002), aunque en ocasiones se han identificado los genes *ermA* y *ermC*. El gen *ermB* se ha relacionado con la resistencia a macrólidos en diferentes bacterias grampositivas como *Enterococcus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. aureus* (Portillo *et al*, 2000). También se ha descrito la presencia de genes *mef* relacionados con

bombas de eflujo en estudios realizados en Estados Unidos, sin embargo, Portillo *et al* no consiguieron demostrar su presencia en *Enterococcus* aislados en un hospital de nuestro país (Portillo *et al*, 2000) siendo en general un mecanismo raro (Torres, 2002).

La resistencia intrínseca de *E. faecalis* a clindamicina también es de ayuda en la identificación bacteriana. *E. faecalis* también es resistente a estreptograminas del grupo A (Leclercq, 1997). En Rotterdam la mayor resistencia a eritromicina de los aislados ambulatorios (39,9%) frente a los hospitalarios (1,1%) probablemente se relacione con el mayor uso de macrólidos en Atención Primaria que en el ámbito hospitalario. Ni en el H. Clínico ni en el H. General de Castellón se aprecian diferencias entre los aislados hospitalarios y los de origen ambulatorio.

La resistencia de bajo grado a los **aminoglucósidos** es también una propiedad intrínseca de los enterococos por transporte deficiente del aminoglucósido al interior de la bacteria (Leclercq, 1997) (Torres, 2002). La resistencia adquirida a aminoglucósidos se produce fundamentalmente por modificación enzimática mediada por plásmidos (Torres, 2002) (Leclercq, 1997). Como en bacterias gramnegativas, los enzimas modificantes de aminoglucósidos catalizan tres tipos diferentes de reacciones: N-acetiltransferasas (acetilación de grupos amino), O-fosfotransferasas (fosforilación de grupos hidroxilo), O-Nucleotidiltransferasas (nucleotidilación de grupos hidroxilo) (Leclercq, 1997). Mientras que las infecciones urinarias no complicadas y de partes blandas se pueden tratar con monoterapia con agentes activos frente a la pared bacteriana, la terapia de combinación con un aminoglucósido está recomendada en infecciones graves como endocarditis, meningitis o sepsis (English y Shenep, 2004). En nuestro estudio no se comunican los datos de resistencia a gentamicina al no disponer en algunos hospitales de ellos y no tener la seguridad en otros de que los datos comunicados correspondan a estudios para resistencia de alto nivel.

La resistencia adquirida a **vancomicina** se detectó por primera vez en 1989 (Torres, 2002). Se pueden distinguir diferentes fenotipos de resistencia a los glicopéptidos. El fenotipo VanA viene definido por la resistencia inducible de alto nivel frente a la vancomicina (CMI \geq 64 mg/L) y teicoplanina (CMI \geq 16 mg/L), y es el más frecuente entre los aislado clínicos resistentes a vancomicina (Zhanel *et al*, 2001) (Torres, 2002) (Gray *et al*, 2000). Este tipo de resistencia es mediado por plásmidos

transferibles (Leclercq, 1997). Los otros fenotipos (VanB, Van C, Van D, Van E y Van G) se caracterizan por conferir bajos niveles de resistencia a la vancomicina (en algunos casos se encuentran en el rango de sensibilidad) y sensibilidad a la teicoplanina (Leclercq, 1997).

En el ámbito hospitalario la colonización e infección por enterococos resistentes a la vancomicina se ha asociado a la hospitalización prolongada, exposición a cefalosporinas, vancomicina y anaerobicidas (Zeana *et al*, 2001) y es mucho más frecuente entre aislados de *E. faecium* (Graham *et al*, 2002) (Weinstein, 2001). Sin embargo, en nuestro estudio los glicopéptidos mantienen en general una buena actividad. El ámbito con mayor consumo hospitalario global de vancomicina es el H. Clínico, pero por problemas técnicos no se ha podido disponer de datos de resistencia a glicopéptidos. Es posible que algunos de aislados identificados como *E. faecalis* pudieran corresponder a *Leuconostoc*, que como es sabido, es un coco grampositivo resistente a vancomicina.

Hay que destacar la excelente actividad de la **nitrofurantoína** como ya se ha demostrado en otros estudios, incluso frente a aislados resistentes a vancomicina (Zhanel *et al*, 2001). Conviene recordar que este antimicrobiano se ha utilizado con éxito en infecciones urinarias por enterococos con resistencia a vancomicina o multirresistencia (Zhanel *et al*, 2001).

En caso de enterococos multirresistentes hay que considerar otras alternativas como el linezolid y la quinupristina-dalfopristina. Los estudios *in vitro* han mostrado que el **linezolid** tiene una actividad muy elevada frente a cocos grampositivos multirresistentes como los enterococos resistentes a vancomicina (Zeana *et al*, 2001) (Graham *et al*, 2002) (Betriu *et al*, 2000) (Arias *et al*, 2003). En el Reino Unido no se encontraron aislados de enterococos resistentes al linezolid (Henwood *et al*, 2000). Se ha utilizado con éxito en el tratamiento de meningitis por *E. faecium* resistente a vancomicina en adultos (Zeana *et al*, 2001) y niños (Graham *et al*, 2002). La **quinupristina-dalfopristina**, no incluida en nuestro estudio, tiene una buena actividad *in vitro* frente a *E. faecium*, aunque es pobre frente a *E. faecalis* (Zhanel *et al*, 2001) (Gray *et al*, 2000) y se ha utilizado en niños en el tratamiento de infecciones graves por

E. faecium resistente a vancomicina como sepsis y peritonitis, con buenos resultados (Gray *et al*, 2000).

V.1.6. Resistencia en *Staphylococcus aureus*

La resistencia a la **meticilina** fue comunicada por primera vez a comienzos de los años 60, y su incidencia, se ha incrementado a lo largo del tiempo especialmente entre aislados nosocomiales (Diekema *et al*, 2001). Está mediada por el gen *mecA* que codifica una proteína fijadora de penicilina PBP2a, que tiene una baja afinidad por todos los betalactámicos (Cantón *et al*, 2002). Su incidencia en población general varía mucho según los países. Es especialmente alta en Hong-Kong (73,8%), Japón (71,6%), Taiwan (61,1%) y en general, en los países del Pacífico (Diekema *et al*, 2001). Entre los países europeos destacan Portugal (54,4%), Italia (50,5%), y Grecia (34,4%) (Diekema *et al*, 2001). Esta proporción es sustancialmente menor en Canadá (5,7%) (Pfaller *et al*, 1998) (Diekema *et al*, 2001), Suiza (1,8%) y Holanda (2%) (Diekema *et al*, 2001).

En nuestro estudio las tasas de resistencia a metilina (0-4%) afortunadamente están, salvo para el H. Clínico (20%), lejos del 24-26% comunicadas en dos estudios realizados en población general en nuestro país (Picazo *et al*, 2002) (Cobo Martínez *et al*, 2002). De forma parecida al estudio SENTRY (Diekema *et al*, 2001) la proporción encontrada en Rotterdam es menor del 2%, y en Aberdeen apenas un 0,3%. En el H. Clínico no se encuentran diferencias significativas entre el porcentaje de resistencia a metilina en el ámbito hospitalario (20,4%) y el de Atención Primaria (16,7%), aunque en este último el porcentaje es menor. El estudio de la posible relación de la resistencia a metilina con el consumo ambulatorio de amoxicilina-clavulánico y el hospitalario de amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generación tanto en población pediátrica como en población global no ha proporcionado ninguna función de transferencia que la objective. El escaso número de aislamientos que entraron en el estudio en los años 1997 y 1998 no permiten definir bien cuando aparece el problema de los aislados de *S. aureus* resistente a metilina (MRSA). Sin embargo, parece que es a partir de 1999 cuando se aprecia un incremento progresivo de los MRSA que pasan de ser un 6,7% (IC 1,4-18,3%) en este año a un 32,9% (IC 22,8- 43,4) en 2001.

En el estudio de Frank *et al* en 1999, se identificaron como factores de riesgo en niños para la adquisición nosocomial de MRSA la cirugía y el ser portadores de dispositivos como catéteres (intravasculares, intracraneales, urinarios) o traqueostomías. Sin embargo, los aislados de MRSA de la comunidad se daban con mucha frecuencia en niños sanos sin factores de riesgo, probablemente a partir de colonizaciones adquiridas en la comunidad, en colegios o guarderías. Otros autores tampoco han encontrado diferencias significativas en la exposición a factores de riesgo (administración de antimicrobianos, ingresos hospitalarios, asistencia a guarderías, convivientes en el domicilio que trabajan en instituciones sanitarias, dispositivos intravasculares, catéteres urinarios o enfermedades de base crónicas) entre niños con infecciones por MRSA adquiridas en la comunidad y niños con infecciones por aislados sensibles a meticilina (Fergie y Purcell, 2001) (Hussain *et al*, 2000) y es muy probable que en el ámbito del H. Clínico pase lo mismo.

Algunos autores han comunicado que la bacteriemia asociada a MRSA se asocia a una mortalidad atribuible significativamente mayor que la debida a *S. aureus* sensible a meticilina, mientras otros no encuentran esa diferencia. En cualquier caso, la proporción de resistencia a la meticilina observada en el H. Clínico hace aconsejable que en este ámbito se investigue la frecuencia, espectro y evolución de las infecciones de la comunidad producidas por MRSA en niños. Aunque en este estudio no se ha podido objetivar una relación desde el punto de vista matemático entre consumo de antimicrobianos y resistencia a meticilina, es probable que la política antibiótica en población general ambulatoria tenga que ser revisada. También sería interesante realizar estudios de biología molecular para conocer la distribución clonal de los MRSA y la relación o no de los aislados de la comunidad con los nosocomiales.

Los aislados de MRSA pueden tener el problema adicional de ser multirresistentes a antimicrobianos como los macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos y quinolonas (Gobernado, 2002), sobre todo si son de origen hospitalario. Sin embargo, en el H. Clínico donde se observa la mayor proporción de resistencia a meticilina, los aislados no son especialmente más resistentes a eritromicina, clindamicina, rifampicina o ciprofloxacino que en otros ámbitos (aunque sí a cotrimoxazol y gentamicina). Esto coincide con lo comunicado previamente por otros autores (Frank *et al*, 2002) (Fergie y Purcell, 2001) (Hussain *et al*, 2000) en relación

con la prevalencia en población pediátrica de aislados de MRSA de la comunidad con menor proporción de multirresistencia de lo esperable.

En caso de infección por MRSA y dependiendo del cuadro clínico y de su gravedad hay que valorar qué tratamiento antimicrobiano se debe administrar a un niño considerando opciones como la vancomicina, cotrimoxazol, clindamicina, tetraciclina o eritromicina en base a los datos del antibiograma del aislado.

La frecuencia relativa estos aislados en la comunidad (uno de cada seis) puede sugerir la necesidad de un cambio en el tratamiento de primera elección en niños con infecciones graves para asegurar una cobertura adecuada teniendo en cuenta que los β -lactámicos no son eficaces frente a los aislados de MRSA. En niños sépticos, gravemente enfermos en los que se desee proporcionar tratamiento frente a *S. aureus*, se debería incluir vancomicina o clindamicina (además de una cefalosporina de tercera generación). Aunque es probable que muchos aislados de MRSA sean sensibles a la clindamicina, la vancomicina puede ser una alternativa más segura al proporcionar mejor cobertura frente a *S. aureus* (Hussain *et al*, 2000) y cubrir a todos los neumococos con pérdida de sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación que entrarían también en el diagnóstico diferencial del niño con un cuadro séptico grave.

Como se comprueba en nuestro estudio, la **rifampicina** es un potente fármaco antiestafilocócico, pero el rápido desarrollo de resistencia *in vivo* hace que su uso se recomiende junto con otro fármaco antiestafilocócico (Viudes *et al*, 2002). Los **aminoglucósidos** son potentes agentes bactericidas que inhiben la síntesis de proteínas por su unión a la subunidad 30. La gentamicina y la tobramicina son los más activos y se suelen emplear en asociación con un betalactámico o un glucopéptido, sobre todo en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica debido a que estos fármacos actúan sinérgicamente. El principal mecanismo de resistencia es la inactivación por la acción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos. La tendencia referida por los estudios a lo largo del tiempo es a un aumento en el porcentaje de resistencia y que éste es mayor en los países del sur de Europa frente a los del norte (Schmitz *et al*, 1999). Se ha descrito que el mayor porcentaje de *S. aureus* resistente a gentamicina se da entre los aislados de MRSA (de Neeling *et al*, 1998), y que las variaciones geográficas en la resistencia a la gentamicina reflejan las variaciones en la distribución de MRSA

(Schmitz *et al*, 1999). En nuestro estudio la gentamicina mostró, en general un bajo porcentaje de resistencias, en consonancia con la baja tasa de MRSA. El mayor porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia a gentamicina se dió en el H. Clínico (10,2%) en el que también se encontró el mayor porcentaje de resistencia a meticilina (19,5%) como ya se ha comentado.

En lo referente a la **eritromicina** el fenotipo de resistencia a macrólidos más frecuente en el género *Staphylococcus* es el MLS_B inducible, y en algunas ocasiones el constitutivo (Torres, 2002). El fenotipo MLS_B en *Staphylococcus* está relacionado con la expresión del gen *ermA*. Otros mecanismos, como el fenotipo M, son más raros (Torres, 2002). Las cifras valencianas de sensibilidad (70-75%) son bastante menores que las de Rotterdam (94%) y Aberdeen (85%). Aunque no disponemos de datos del consumo de antimicrobianos en Rotterdam, el consumo de macrólidos en hospitales valencianos es claramente mayor al de Aberdeen, y mientras aquí tiene una tendencia descendente, en los hospitales valencianos crece. Como se ha demostrado en estudios previos, el uso de eritromicina incrementa el porcentaje de microorganismos resistentes a este antimicrobiano. El menor porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia del Hospital General de Elche (13%) frente a los otros hospitales valencianos (30-35%) no se puede explicar por un consumo claramente menor de macrólidos en Atención Primaria. Nuestras cifras de resistencia son algo menores que las comunicadas en un estudio reciente realizado en población general en nuestro país (41,2%) (Cobo Martínez *et al*, 2002). En el estudio SENTRY se observó cómo en países europeos el porcentaje de resistencia a eritromicina entre aislados sensibles a meticilina fue del 22,4% y entre los meticilín-resistentes del 92,7% (Diekema *et al*, 2001). En el Reino Unido el porcentaje de resistencia para aislados sensibles a meticilina era sólo del 8,2% y del 94,7% para las meticilín-resistentes (Henwood *et al*, 2000). Sin embargo, en el H. Clínico donde el porcentaje de resistencia a meticilina es el más alto, la resistencia a eritromicina no es significativamente mayor que en otros hospitales con menor resistencia a meticilina.

La **clindamicina** se muestra mucho más activa que la eritromicina con porcentajes de sensibilidad mayores o iguales al 90%, en contraste con la eritromicina. Es posible que este dato sea fruto del fenotipo predominante MLS_B inducible en el que la eritromicina induce la expresión del mecanismo de resistencia. Para identificarlo se

coloca un disco de eritromicina a 1 cm del disco de clindamicina observándose la formación de una escotadura en el halo de la clindamicina. Si esto no se realiza y se estudia la sensibilidad de *S. aureus* a macrólidos de 16 átomos de carbono, clindamicina y estreptograminas en ausencia del disco de eritromicina, estos aislados se muestran aparentemente sensibles a clindamicina. La presencia de este fenotipo de resistencia a la clindamicina inducible por la eritromicina *in vitro*, sugiere que durante el tratamiento con clindamicina pueden aparecer mutaciones que den lugar a la aparición de resistencias y fracaso terapéutico con más facilidad, aunque no se use eritromicina. Este fenotipo se ha asociado al gen *ermC* (Frank *et al*, 2002) y algunos autores consideran que estos aislados deberían informarse como resistentes (Torres, 2000).

La clindamicina puede ser una buena opción en el tratamiento de aislados de MRSA meticilín-resistentes en ámbitos donde son más frecuentes como el H. Clínico en el que el porcentaje de sensibilidad a la clindamicina es del 90%. Sin embargo, en los aislados que se muestren resistentes a eritromicina y aparentemente sensibles a clindamicina, es preciso estudiar si se trata de un fenotipo de resistencia inducible a la clindamicina, por la posibilidad de emergencia de aislados resistentes y fracaso terapéutico durante el tratamiento con este antimicrobiano (Frank *et al*, 2002) (Hussain *et al*, 2000). Si el estudio no se hiciera, habría que utilizar la clindamicina con precaución o incluso podría ser aconsejable no usarla.

El **cotrimoxazol** es un antimicrobiano al que estos microorganismos se muestran sensibles en más del 97% de los casos salvo en el H. Clínico en el que este porcentaje es del 83% y se ha utilizado con éxito en el tratamiento de MRSA sensibles a este antimicrobiano (Frank *et al*, 2002) especialmente si se trata de una infección superficial y no grave (Frank *et al*, 1999). Su eficacia en el tratamiento de infecciones invasoras por MRSA no parece bien documentada (Kaplan *et al*, 2003).

En *Staphylococcus* spp. se han identificado dos mecanismos de resistencia a **tetraciclinas**: 1) una bomba de eflujo, resultado de la adquisición de los genes *tetK* y *tetL* localizados en plásmidos y 2) protección de los ribosomas mediada por genes *tetM* o *tetO* localizados en plásmidos o transposones (Trzcinski *et al*, 2000). En los aislados de *S. aureus* con el gen *tetK* sólo se ha descrito resistencia a tetraciclina, pero con sensibilidad a minociclina. El gen *tetM* confiere resistencia a todos los antimicrobianos

del grupo incluyendo tetraciclina y minociclina. La mayoría de los aislados que presentan el gen *tetM* son positivas también para el gen *tetK*. No se ha informado de la existencia de aislados de *S. aureus* portadoras del gen *tetO* (Trzcinski *et al*, 2000). La resistencia a tetraciclinas es más frecuente entre aislados de MRSA. La baja prevalencia de resistencia a meticilina explicaría los elevados porcentajes de sensibilidad a tetraciclinas en los hospitales de la C.V (mayor o igual al 92%). En Rotterdam, este porcentaje es menor (87%) aunque no se relaciona con una mayor prevalencia de resistencia a meticilina en comparación con los otros hospitales

La procedencia pediátrica de los aislados (junto con el bajo porcentaje de MRSA) puede justificar las bajas tasas de resistencia al **ciprofloxacino**, dado que los niños están sometidos a menor presión selectiva con quinolonas. Hay estudios que comprueban que los aislados de *S. aureus* sensibles a meticilina son en su mayoría sensibles al ciprofloxacino. Llama la atención las tasas de resistencia en Aberdeen crecientes a lo largo de los años, y que, en este caso, no se pueden relacionar con el consumo de fluorquinolonas en población general en la que tiene una tendencia descendente.

Los **glicopéptidos** (vancomicina y teicoplanina) se han considerado los tratamientos de elección de los estafilococos multirresistentes (Diekema *et al*, 2001). La actividad de la teicoplanina es similar a la de la vancomicina como se puede apreciar en nuestro estudio. En el H. General de Castellón y en Rotterdam se comunican aislados con pérdida de sensibilidad a la vancomicina (4 de 492 en Castellón y 4 de 3.456 en Rotterdam). Hay que considerar seriamente la posibilidad de errores de transcripción de los datos comunicados por estos hospitales. Aunque algunos autores han encontrado aislados de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a los glicopéptidos, todos los aislados procedentes del estudio SENTRY, excepto uno, fueron sensibles a la vancomicina (Diekema *et al*, 2001). La primera cepa con sensibilidad intermedia a los glicopéptidos fue detectada en Japón aislada en 1996 del exudado de una herida infectada de un niño sometido a cirugía cardíaca y con una CMI a vancomicina de 8 µg/ml (sensibilidad intermedia). El primer caso de infección humana producida por *S. aureus* resistente a vancomicina se publicó en julio de 2002 en el MMWR en un enfermo de Michigan Estados Unidos a partir de un orificio de salida de un catéter de diálisis en un enfermo de 40 años diabético con insuficiencia renal crónica y enfermedad vascular periférica.

La rareza de estos aislados obliga a insistir en los reparos que generan las pérdidas de sensibilidad a glicopéptidos comunicadas por los hospitales referidos, sobre todo en el caso del H. General de Castellón.

Varios estudios han sugerido que la mayoría de los aislados de *S. aureus* son sensibles al **ácido fusídico**. En los datos de hospitales europeos se aprecia que la mayoría de los aislados son sensibles a este antimicrobiano. Según Shanson el riesgo de aparición de resistencia a este antimicrobiano es escaso cuando se emplea en el tratamiento de infecciones agudas, situación en la que el tratamiento es de corta duración; sin embargo la aparición de resistencias es frecuente en las infecciones crónicas. Hay autores que recomiendan el uso de ácido fusídico junto con otro antimicrobiano para evitar la selección de aislados resistentes. En nuestro estudio solo disponemos de datos de sensibilidad al ácido fusídico para Rotterdam y Aberdeen con un 96% y 88% respectivamente de aislados sensibles.

Se puede concluir que amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de primera generación, rifampicina, cotrimoxazol, gentamicina, fosfomicina y clindamicina (incluso la tetraciclina) mantienen buena actividad frente a este microorganismo. Entre las nuevas alternativas terapéuticas la **quinupristina-dalfopristina** se ha mostrado igualmente activa frente a *S. aureus* con porcentajes de sensibilidad del 98,2% en el estudio SENTRY. Sin embargo, ha de administrarse por vía intravenosa por un catéter central (Kaplan *et al*, 2003).

En lo relativo al **linezolid** no se encontraron aislados de *S. aureus* resistentes en el estudio PROTEKT. En el estudio SENTRY la actividad del linezolid frente a aislados de *S. aureus* tanto sensibles como resistentes a meticilina fue excelente (Diekema *et al*, 2001). En el Reino Unido Henwood *et al* en 2000 no encontraron aislados de estafilococos resistentes a este antimicrobiano. El linezolid ha sido utilizado en niños con infecciones de tratamiento hospitalario (infección cutánea complicada, bacteriemia, neumonía nosocomial) producidas por MRSA con buenos resultados y tiene la ventaja de que puede administrarse además de por vía intravenosa, por vía oral con una biodisponibilidad del 100% (Kaplan *et al*, 2003).

La sensibilidad a **telitromicina** en el estudio PROTEKT fue del 80% (Cantón *et al*, 2002) y aunque la resistencia entre aislados sensibles a meticilina era rara, entre aislados meticilín-resistentes más del 80% eran resistentes.

V.1.7. Resistencia en estafilococos coagulasa negativo (SCN)

Comparados con *S. aureus* los SCN suelen ser resistentes a un mayor número de antimicrobianos (de Neeling *et al*, 1998). En lo relativo a la resistencia a la **meticilina**, en la literatura se hace referencia de forma constante al incremento importante que se ha producido en la prevalencia de SCN meticilín-resistentes asociados a resistencia a múltiples antimicrobianos (Cantón *et al*, 2002). Sin embargo, las diferencias geográficas encontradas entre diferentes países para la proporción de *S. aureus* meticilín-resistentes, no se encuentran para los SCN entre los que la resistencia a meticilina es un dato constante y en general mayor del 70% en muchos países.

La proporción de resistencia a la meticilina en los hospitales valencianos es menor (30-55%) y llamativamente baja en Aberdeen (8,2%). Se encontraron diferencias significativas en la resistencia a meticilina entre aislados hospitalarios y ambulatorios en el H. Clínico, H. General de Castellón, y en Rotterdam. En estos dos últimos asociada a una mayor resistencia entre los aislados hospitalarios a otros antimicrobianos como clindamicina, gentamicina, eritromicina o tetraciclina.

En nuestro estudio se aprecia que la resistencia a la **gentamicina** es más elevada que en *S. aureus* como se ha descrito previamente (Schmitz *et al*, 1999). También se ha referido que las diferencias en el porcentaje de resistencia a aminoglucósidos no es tan marcado entre aislados sensibles y resistentes a meticilina como en *S. aureus* (Schmitz *et al*, 1999). En nuestros resultados, cuando hay diferencias significativas en las resistencia a meticilina entre aislados hospitalarios y ambulatorios, se encuentran diferencias en la sensibilidad a gentamicina en el H. General de Castellón y en Rotterdam, aunque no en el H. Clínico.

Como es lógico los antimicrobianos que se han mostrado más activos son la vancomicina, teicoplanina y rifampicina. La **rifampicina** utilizada en solitario da origen

a la rápida aparición de resistencia (Brandt *et al*, 1995) por lo que se ha utilizado en combinación en regímenes de tratamiento de endocarditis infecciosa sobre válvula protésica (Proctor, 2000), de la derivación neuroquirúrgica infectada como causa de meningitis o ventriculitis y de otros dispositivos protésicos. La resistencia a meticilina, junto a la mostrada frente a eritromicina, clindamicina y tetraciclina, hace que al margen de los glicopéptidos, los nuevos antimicrobianos como **quinupristina-dalfopristina** y **linezolid** puedan convertirse en alternativas excelentes para el tratamiento. En algunos estudios estos antimicrobianos han sido activos frente a todos los aislados de estafilococos coagulasa negativo (Picazo *et al*, 2002). Al igual que con *S. aureus*, el linezolid ha sido utilizado en niños con infecciones por SCN metilín-resistentes con una eficacia clínica y bacteriológica similar a la vancomicina (Kaplan *et al*, 2003).

De forma similar a lo ocurrido con *S. aureus*, se han descrito aislados de estafilococos coagulasa negativo con sensibilidad disminuida a los **glicopéptidos** (Diekema *et al*, 2001) (Henwood *et al*, 2000). En el estudio SENTRY no se identificó ninguno con sensibilidad disminuida a la vancomicina, aunque sí con sensibilidad disminuida a la teicoplanina (Diekema *et al*, 2001). En el Reino Unido sí se han encontrado aislados con sensibilidad disminuida a la vancomicina con tasas de resistencia a la teicoplanina de hasta un 26%. La teicoplanina, en general, se muestra menos activa que la vancomicina en este grupo de microorganismos. Como se ha señalado en el apartado de resultados, cuatro de los hospitales de este estudio ocasionalmente comunican aislados con pérdida de sensibilidad a la vancomicina y el H. General de Castellón comunica un número elevado de aislados con pérdida de sensibilidad a la teicoplanina. No se puede excluir la posibilidad de que se trate de errores de transcripción. En cualquier caso, son datos que deben ser revisados.

V.1.8. Resistencia en bacilos gramnegativos

En el análisis del perfil de resistencias destaca la elevada pérdida de sensibilidad a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de primera y segunda generación, cotrimoxazol y nitrofurantoína. La fosfomicina se mostró como una alternativa a tener en cuenta por su buena actividad en determinadas circunstancias como alergia a betalactámicos. La pérdida de sensibilidad de cotrimoxazol y

nitrofurantoína plantea recelos sobre su eficacia en el tratamiento de las infecciones urinarias. Sin embargo, las elevadas concentraciones alcanzadas en la orina mantienen su eficacia en la profilaxis de la infección urinaria en lactantes y niños con reflujo u otras uropatías.

Aberdeen se mostró de nuevo como el ámbito con menores porcentajes de resistencia en relación con el bajo consumo de antimicrobianos y por tratarse de muestras de procedencia ambulatoria. En cambio Rotterdam muestra los porcentajes más elevados de pérdida de sensibilidad a imipenem (6,4%), aztreonam (31,0%), piperacilina-tazobactam (10,4%), ceftazidima (11,0%), amikacina (4,4%) y tobramicina (16,4%). Este hecho se puede justificar porque las muestras de origen hospitalario son cuatro veces más que las de origen ambulatorio. Entre los hospitales valencianos destaca el H. Clínico por los elevados porcentajes de resistencia frente a cefalosporinas de segunda y tercera generación probablemente en relación con el elevado uso de cefalosporinas orales de tercera generación, aunque no pudimos encontrar ninguna función de transferencia que objetivara este hecho.

En Rotterdam, dado el gran número de aislados de bacilos gramnegativos para el análisis, es fácil encontrar diferencias significativas en los porcentajes de pérdida de sensibilidad, entre aislados hospitalarios y de procedencia comunitaria aunque sean a veces pequeñas. Estas diferencias se producen a favor de los mayores porcentajes de resistencia entre los aislados hospitalarios frente a todos los antimicrobianos, salvo para la amikacina. En el H. Clínico llama la atención el mayor porcentaje de resistencias entre los aislados ambulatorios frente a piperacilina y ciprofloxacino. Es posible que el mayor uso de fluorquinolonas en el ámbito ambulatorio seleccione con más facilidad resistencias entre aislados de Atención Primaria que en los del hospital. La mayor resistencia a piperacilina entre los aislados ambulatorios puede ser debido a que buena parte de ellos sean de *E. coli*, *Klebsiella* o *Proteus* resistentes a ampicilina y piperacilina por producción de betalactamasas, mientras que buena parte de los aislados hospitalarios podrían ser *P. aeruginosa* sensibles a esta penicilina antipseudomónica.

La mayor prevalencia de resistencias frente a betalactámicos en el ámbito hospitalario se explica lógicamente por ser éste un entorno con un uso amplio de antimicrobianos lo que favorece la aparición de resistencias. La mayor resistencia en

hospitales a nitrofurantoína o cotrimoxazol se explica por la implicación entre los aislados hospitalarios de microorganismos como *P. aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* etc. frente a los que estos antimicrobianos tiene habitualmente poca actividad. La mayor resistencia frente a la fosfomicina se relacionaría probablemente con la frecuencia con que aislados de especies de *Pseudomonas* o *Acinetobacter* se muestran resistentes a este antimicrobiano, y no con su empleo, que suele ser poco frecuente.

V.1.8.1. Resistencia en *Escherichia coli*

De forma natural *E. coli* presenta un fenotipo sensible a todos los betalactámicos. *E. coli* es portadora de una betalactamasa cromosómica no inducible de clase C (AmpC) (Bush *et al*, 1995) que en su forma natural o salvaje se expresa a un nivel muy bajo, y no confiere resistencia de relevancia clínica. La hiperproducción de esta betalactamasa, confiere resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, las asociaciones con inhibidores, cefalosporinas de primera generación, cefamicinas y en función del grado de hiperproducción, también puede afectar a cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos, mientras que las cefalosporinas de cuarta generación y las carbapenemas se mantienen activas.

Lo más frecuente es que *E. coli* exprese penicilinasas plasmídicas de tipo TEM-1, TEM-2 y SHV-1 responsables de resistencia a aminopenicilinas y carboxipenicilinas y de sensibilidad disminuida o intermedia a ureidopenicilinas. La hiperproducción de esta enzima conllevaría resistencia a cefalosporinas de primera y segunda generación (excepto cefamicinas como la cefoxitina) y con frecuencia sensibilidad disminuida a amoxicilina-clavulánico.

Con mucha menos frecuencia *E. coli* expresa betalactamasas resistentes a los inhibidores llamadas IRT (*inhibitor resistant TEM mutans*), que se caracterizan por conferir resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y son insensibles a la acción de inhibidores de betalactamasas, pero no tienen acción hidrolítica sobre el resto de betalactámicos.

También raramente *E. coli* es portador de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Estas BLEE son betalactamasas plasmídicas derivadas de betalactamasas clásicas (TEM-1, TEM-2 y SHV-1) y se caracterizan por inactivar la práctica totalidad de cefalosporinas a excepción de las cefamicinas, manteniéndose la sensibilidad a los inhibidores de betalactamasas y carbapenemas (Navarro *et al*, 2002). En los aislados que se considere que pueden ser portadores de una BLEE se puede realizar una prueba de difusión en placa con discos de amoxicilina-ácido clavulánico, ceftazidima, aztreonam y cefotaxima observándose un efecto de sinergia positivo entre amoxicilina-clavulánico y cefotaxima y/o ceftazidima y/o aztreonam.

Se sospecharía la existencia de aislados productores de penicilinasas ante aquellos que muestren resistencia a la ampicilina y piperacilina y sensibilidad conservada a amoxicilina-clavulánico y al resto de cefalosporinas; de aislados hiperproductores de penicilinasas ante aislados con resistencia a ampicilina, piperacilina y cefalotina y resistencia o sensibilidad disminuida a la amoxicilina-clavulánico, y en algunos casos, sensibilidad disminuida o resistencia a la cefuroxima; de aislados IRT ante los que muestran resistencia a la ampicilina, piperacilina y amoxicilina-clavulánico con sensibilidad conservada al resto de cefalosporinas estudiadas; de aislados AmpC ante aquellos con resistencia a ampicilina, piperacilina y el resto de cefalosporinas estudiadas. Por último se sospecharía la existencia de una BLEE ante aislados con sensibilidad disminuida a la cefuroxima y cefotaxima y con sensibilidad conservada a la cefoxitina.

Patrones de sospecha de betalactamasas según el fenotipo observado.

	AMP	PIP	AMC	CEP	FOX	CXA	CTX
Penicilinasas	R	r	S	S	S	S	S
Hiperproducción de penicilinasas	R	R	r/R	R	S	R/R	S
IRT	R	R	R	S	S	S	S
AmpC	R	R	R	R	R	R	r/R
BLEE	R	R	S	R	S	R	R

AMP: ampicilina; PIP: piperacilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; CEP: cefalotina; FOX: cefoxitina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; R: resistente; r: sensibilidad disminuida; S: sensible

Como en otras enterobacterias la resistencia a aminoglucósidos depende fundamentalmente de inactivación enzimática por la acción de tres tipos de enzimas: acetiltransferasas, fosfotransferasas y nucleotidiltransferasas. La resistencia a

fluorquinolonas depende de mutaciones en los genes de la ADN-girasa y topoisomerasa IV, alteraciones de las porinas que impiden su penetración y la presencia de bombas de achique que expulsan el antimicrobiano al exterior, de forma que estos mecanismos se pueden combinar entre sí (Navarro *et al*, 2002). El mecanismo más relevante de resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol es la presencia de plásmidos codificadores de dihidrofolato reductasa diferentes de la natural y que escapan a la acción del antimicrobiano, aunque también hay mecanismos por sobreproducción de la enzima o por disminución de la permeabilidad a la entrada del antimicrobiano (Alonso y Abad, 2003).

Los resultados de nuestro estudio muestran que sólo uno de cada tres aislados es sensible a la **ampicilina** en los hospitales valencianos. La resistencia a la ampicilina probablemente está mediada por la producción de betalactamasas plasmídicas, lo que hace que muchos de los aislados permanezcan sensibles a los inhibidores de betalactamasas (amoxicilina-clavulánico). Éste constituye el fenotipo de resistencia más habitual (Alonso y Abad, 2003). Se ha comunicado que en el medio extrahospitalario la proporción de *E. coli* resistentes a ampicilina es mayor en los niños que en los adultos probablemente por el uso más difundido de betalactámicos en este grupo de edad (Martínez Suárez *et al*, 2003).

La actividad de las **cefalosporinas de primera generación** es parecida a la de la amoxicilina-clavulánico (sensibilidad en general del 80-90%) y mejora con las cefalosporinas de segunda y tercera generación. La pérdida de sensibilidad a amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas de primera generación probablemente se relacione fundamentalmente con la producción o hiperproducción de penicilinasas. La menor actividad de amoxicilina-clavulánico en el H. Clínico se podría relacionar con el empleo del sistema Sensititre de determinación de sensibilidad en aislados de muestras urinarias que proporciona un porcentaje de aislados resistentes mayor del real.

Se observa un 1-3% de pérdida de sensibilidad a **cefalosporinas de tercera generación**, aunque no podemos asegurar qué proporción de estas correspondería a la producción de betalactamasas de tipo AmpC o de espectro extendido (BLEE). En nuestro país se ha descrito en población general una incidencia de aislados de *E. coli* productores de BLEE del 0,5% (Hernández *et al*, 2003) y de producción de

betalactamasas de tipo AmpC del 0,7% (Alonso y Abad, 2003). En nuestro estudio parece que la relevancia de estos mecanismos de resistencia es baja en niños, al menos de momento.

Los datos de sensibilidad en los hospitales valencianos son parecidos a los obtenidos en población general en el ámbito nacional con aislados invasores recogidos en el proyecto EARSS (Oteo *et al*, 2002). Sin embargo, respecto a otros países europeos, España y Portugal tienen los mayores porcentajes de resistencia a ampicilina y a cotrimoxazol. En el estudio multicéntrico ECO-SENS se mostró como España y Portugal, en conjunto, tienen porcentajes de resistencia a ampicilina y cotrimoxazol del 54% y 35% respectivamente, mientras que los países escandinavos tienen un 17% y un 12% (Kahlmeter, 2000).

La resistencia al **ciprofloxacino** en *E. coli* es mucho menor en niños que la observada en el estudio VIRA (24%) (Picazo *et al*, 2002) y en el proyecto EARSS (17,2%) (Oteo *et al*, 2002), probablemente por el uso prácticamente nulo de fluorquinolonas en niños. Este hecho sugiere la escasa circulación de aislados de *E. coli* resistentes a fluorquinolonas de adultos a niños.

Ateniéndonos a un criterio estrictamente bacteriológico, las mayores resistencias se observan para la ampicilina y cotrimoxazol. La sensibilidad a las cefalosporinas de segunda y tercera generación, aminoglucósidos, fosfomicina y la nitrofurantoína se mantiene alta. Las cefalosporinas de primera generación y la amoxicilina-clavulánico tienen un comportamiento algo inferior, aunque considerando las concentraciones elevadas que alcanzan en orina, probablemente siguen siendo buenas opciones en el tratamiento de la infección urinaria en el niño.

Hay que destacar cómo la **fosfomicina** y **nitrofurantoína** muestran tasas muy elevadas de sensibilidad en nuestro entorno, igual que en el resto de países europeos. Probablemente porque aunque estos antimicrobianos se utilizan desde hace años, se usan poco, no suelen ser emplearse en el ámbito hospitalario, no se utilizan como promotores de crecimiento en la industria ganadera, ni guardan similitud con otras familias de antimicrobianos, de forma que no seleccionan resistencias frente a otros antimicrobianos usados en infecciones más graves (Kahlmeter, 2000).

V.1.8.2. Resistencia en *Klebsiella pneumoniae*.

De su perfil de sensibilidad destaca su resistencia intrínseca a las aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina) y carboxipenicilinas (ticarcilina) y sensibilidad disminuida o intermedia a ureidopenicilinas (piperacilina) debida a la presencia de betalactamasas cromosómicas constitutivas (SHV-1 o LEN) sensibles a la acción del ácido clavulánico. Se suelen mantener sensibles a cefalosporinas, monobactámicos (aztreonam), carbapenemas (imipenem) y a las asociaciones con inhibidores de betalactamasa (amoxicilina-clavulánico) (Navarro *et al*, 2002).

De acuerdo con este fenotipo de resistencia natural, el 90-100% de los aislados de este estudio mostraron resistencia o sensibilidad intermedia a la **amoxicilina** y la pérdida de sensibilidad a la **piperacilina** se observó en el 35-100% de los aislados. La hiperproducción de la betalactamasa cromosómica puede conllevar resistencia a cefalosporinas de primera y segunda generación (excepto cefoxitina) y sensibilidad disminuida a amoxicilina clavulánico. La pérdida de sensibilidad a **amoxicilina-clavulánico** y **cefalosporinas de primera y segunda generación** se observó en porcentajes variables entre el 0-30%. Sin embargo, es posible que algunos de estos aislados no correspondan a *K. pneumoniae* y sí a otros géneros como *Enterobacter* o *Serratia* al utilizarse en algunos ámbitos como el H. Clínico baterías bioquímicas cortas en aislados procedentes de muestras urinarias.

La resistencia de esta especie a **cefalosporinas de tercera generación** se debe fundamentalmente, aunque no de forma exclusiva, a la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). En nuestro país se han descrito en población general una incidencia de aislados de *K. pneumoniae* productores de BLEE del 2,7% de los aislados (Hernández *et al*, 2003). A diferencia de *E. coli*, más del 90% de los aislados de *K. pneumoniae* BLEE (+) son de muestras intrahospitalarias, lo que hace que éste siga siendo un problema básicamente hospitalario y que los servicios donde se aíslan con más frecuencia son las UCIs, tanto de adultos como pediátricas (Hernández *et al*, 2003) (Asensio *et al*, 2000). Los factores asociados a la infección o colonización por aislados de *K. pneumoniae* BLEE (+) son la gravedad del cuadro clínico, las edades extremas, el uso abusivo de antimicrobianos como cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos, y la realización de procedimientos quirúrgicos o invasores. Además

de las BLEE *Klebsiella* spp. puede ser expresar betalactamasas plasmídicas parecidas a las AmpC que no son inhibidas por el ácido clavulánico ni por otros inhibidores de betalactamasas. En nuestro estudio la sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación y aztreonam fue en general > 90%, aunque lógicamente no podemos precisar cuales son los mecanismos de pérdida de sensibilidad.

Patrones de resistencia en *Klebsiella pneumoniae*.

Fenotipo	AMP	AMC	PIP	C1G	FOX	CXA	C3G;M	C4G	CARB
<i>Natural (BL clase A)</i>	R	S	r	S/r	S	S	S	S	S
<i>Hiperproducción BL clase A</i>	R	S/R	R	R	S	r	S/r	S	S
<i>BLEE</i>	R	S	R	R	S	R	S/R	S/R	S

AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; C1G: cefalosporinas 1ª generación; FOX: cefoxitina; CXA: cefuroxima; C3G: cefalosporinas 3ª generación; M: monobactámicos; C4G: cefalosporinas 4ª generación; CARB: carbapenemas; BL: Betalactamasa; BLEE: Betalactamasa de espectro extendido; R: resistente; r: sensibilidad disminuida; S: sensible

Con referencia al resto de antimicrobianos, los **aminoglucósidos** mantienen una buena actividad (mayor del 90%) y entre ellos la amikacina parece la más activa. El escaso uso de **ciprofloxacino** en niños probablemente explique la actividad tan alta que mantiene (mayor del 98%) y lo mismo ocurre con la **fosfomicina**, con una actividad del 80-90%. El **cotrimoxazol** tiene un porcentaje de aislados sensibles mayor o igual del 85% y la **nitrofurantóina** tiene aquí una actividad escasa.

V.1.8.3. Resistencia en género *Proteus*

El tratamiento de las infecciones por *Proteus* spp. puede ser difícil debido al problema de las resistencias microbianas. Muchos aislados de *P. mirabilis* son sensibles a la ampicilina y cefazolina, pero en ocasiones hay resistencias a estos antimicrobianos mediadas por betalactamasas plasmídicas (Navarro *et al*, 2002).

P. vulgaris y *P. penneri* de forma natural son portadores de una betalactamasa cromosómica inducible de clase A con actividad cefalosporinasa que, en general, les confiere resistencia a aminopenicilinas, cefalosporinas de primera generación, carboxipenicilinas, y cefuroxima, manteniéndose sensibles a cefoxitina y a las asociaciones con inhibidores de betalactamasas, por lo que a estas enzimas se las conoce como cefuroximasas. La adquisición de penicilinasas plasmídicas puede asociar además

la pérdida de sensibilidad a carboxipenicilinas y ureidopenicilinas. Más raramente la hiperproducción de esta betalactamasa de clase A puede conferir resistencia a cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos (Navarro *et al*, 2002)..

Patrones de resistencia en *Proteus* spp.

Fenotipo	AMP	AMC	PIP	C1G	FOX	CXA	C3G;M	C4G	CARB	TET	NIT
<i>P. mirabilis</i>											
<i>Natural</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R
<i>Penicilinasa</i>	R	S	R	R	S	S	S	S	S	R	R
<i>P. vulgaris</i>											
<i>Natural (BL clase A)</i>	R	S	S	R	S	R	S	S	S	R	R
<i>BL clase A + Penicilinasa</i>	R	S	R	R	S	R	S	S	S	R	R
<i>Hiperproducción BL clase A</i>	R	S	R	R	S	R	R	S	S	R	R

AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; C1G: cefalosporinas 1ª generación; FOX: ceftioxitina; CXA: cefuroxima; C3G: cefalosporinas 3ª generación; M: monobactámicos; C4G: cefalosporinas 4ª generación; CARB: carbapenemas; TET: tetraciclinas; NIT: nitrofurantoína; BL: Betalactamasa; R: resistente; S: sensible

Por tanto, *P. mirabilis* suele ser sensible a **ampicilina** y *P. vulgaris* resistente. El género *Proteus* presenta además una resistencia natural a la **nitrofurantoína** y a la colistina. *P. mirabilis* es resistente de forma natural a la **tetraciclina**. Las **quinolonas** suelen ser activas, y los aminoglucósidos pueden tener una actividad variable.

En el tratamiento de las infecciones por este microorganismo hay que tener en cuenta la buena actividad en general en este estudio de la **amoxicilina-clavulánico**, entre los antimicrobianos de administración oral, algo superior a la **cefuroxima**. Ello probablemente es debido a las cefuroximasas de *P. vulgaris* frente a las que los inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, tazobactam) son estables. De todas formas, la actividad de la cefuroxima es elevada, mayor del 90% (salvo en el H. Clínico), lo que hace suponer la baja frecuencia de aislamiento de *P. vulgaris* productores de cefuroximasa. Es probable que la expresión por el género *Proteus* preferentemente de betalactamasas plasmídicas y en menor medida de cefuroximasas haga que la actividad de las **cefalosporinas de primera generación** sea bastante discreta es este estudio. La pérdida de sensibilidad a **cefalosporinas de tercera generación** fue muy poco frecuente lo que hace suponer que la escasa incidencia de hiperproducción de betalactamasas de clase A que confiera resistencia a estos antimicrobianos. Como viene siendo frecuente, la **amikacina** fue el aminoglucósido

más activo. La nula actividad de la **nitrofurantoína** debe hacer sospechar ante una recaída en niños que lleven profilaxis de infección urinaria con este antimicrobiano que se trate de una infección por microorganismos del género *Proteus*.

V.1.8.4. Resistencia en género *Salmonella*

Como se puede apreciar en la **Tabla 1**, el género *Salmonella* se aísla con más frecuencia que *Campylobacter* en los hospitales de la C.V., lo que sugiere que probablemente sea la causa más frecuente de diarrea bacteriana en nuestro entorno.

En España hay publicaciones que constatan el aumento de resistencia en *Salmonella enterica* (Galán *et al*, 1996) de forma paralela al aumento del consumo de antimicrobianos en animales (Threlfall *et al*, 2003). La resistencia a la **ampicilina** se debe a procesos de transferencia genética y generalmente en relación a la presencia de las betalactamasas TEM-1 y PSE-1 y en menor proporción OXA-1 (Sirvent *et al*, 2002). Son betalactamasas plasmídicas que se inhiben por el ácido clavulánico. Los porcentajes de sensibilidad a ampicilina en hospitales valencianos son a veces similares a los de otros estudios realizados en nuestro país (López de Goicoechea *et al*, 2001) y a veces menores (Sirvent *et al*, 2002). La tendencia en los hospitales valencianos parece a la estabilización de los valores de resistencia o a su descenso. De todas formas, los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia a ampicilina (35-50%) en nuestros hospitales son el doble que los de Aberdeen y cerca de 5-6 veces mayores que los de Rotterdam. La elevada tasa de resistencia a la ampicilina en nuestros hospitales ha obligado a sustituir dicho fármaco por otros más efectivos en el tratamiento de la salmonelosis (Galán *et al*, 1996).

A partir de 1988 se comunicaron aislados de *Salmonella no typhi* portadores de betalactamasas de espectro ampliado en África, Sudamérica, Oriente Medio, Europa del Este, Sudeste asiático, Rusia, Turquía, Grecia y Estados Unidos (Parry, 2001). Esta resistencia resulta de la producción de betalactamasas de las clases A o C de Ambler. Las betalactamasas de clase A son betalactamasas de espectro extendido (oxiiminobetalactamasas) que confieren resistencia a cefotaxima, ceftazidima o aztreonam pero no hidrolizan las cefamicinas (cefexitina) y pueden ser inactivadas por

el ácido clavulánico o inhibidores similares (Pessoa-Silva *et al*, 2002). Los enzimas de clase C, las betalactamasas AmpC, son cefalosporinasas que no son inhibidas por el ácido clavulánico. Su expresión a un nivel elevado proporciona resistencia a aminopenicilinas, cefalosporinas de primera generación, cefamicinas y cefalosporinas de segunda y tercera generación, mientras que las cefalosporinas de cuarta generación como la cefepima o cefpiroma presentan una menor tasa de hidrólisis por estas enzimas y no se afectan las carbapenemas (Parry, 2001). De forma anecdótica se ha descrito un aislamiento que no sólo producía betalactamasas, sino que carecía de la porina OmpF, lo que les confería resistencia al imipenem (Armand-Lefevre *et al*, 2003).

Los casos de infección invasora por aislados de *Salmonella* que exhiben multiresistencia incluyendo resistencia a **cefalosporinas de tercera generación** en niños se asocian a altas tasas de mortalidad (Pessoa-Silva *et al*, 2002) (Armand-Lefevre *et al*, 2003). De todas formas, afortunadamente, la incidencia de resistencia a cefalosporinas de amplio espectro en *Salmonella* es baja. En el estudio europeo de vigilancia de resistencias en *Salmonella* (Enter-net) realizado en el año 2000 sobre 27.000 aislados, sólo el 0,6% fueron resistentes a cefotaxima (Threlfall *et al*, 2003). La resistencia a cefotaxima en los hospitales de nuestro estudio es prácticamente anecdótica. Con ello, las cefalosporinas de tercera generación se han convertido en el tratamiento de elección en las infecciones sistémicas por *Salmonella enterica*.

La resistencia a las **quinolonas** es mediada por mutaciones en los genes de la ADN-girasa, mutaciones que afectan a las porinas que impiden la penetración del antimicrobiano; y/o la presencia de bombas de achique que expulsan el antimicrobiano al exterior. La resistencia a las quinolonas parece ser fruto de varios escalones en cada uno de los cuales se produce una nueva mutación. Las mutaciones puntuales del gen *gyrA* confieren resistencia al ácido nalidíxico y resistencia de bajo nivel a las fluorquinolonas. Aunque se informan como sensibles en las pruebas de disco-difusión, estos microorganismos pueden tener CMI's a las fluorquinolonas 10 veces mayores que los aislados completamente sensibles y ello puede provocar que estos microorganismos no respondan al tratamiento (Parry, 2001). En el estudio europeo de vigilancia de resistencias en *Salmonella* antes citado, se encontró resistencia de bajo nivel en el 13% de *S. typhimurium*, 8% de *S. enteritidis*, 53% de *S. virchow* y 57% de *S. hadar* (Threlfall *et al*, 2003). En este estudio, la infección con aislados con algún nivel de resistencia a

quinolonas se asoció a viajes al sur de Europa y Asia o con el consumo de pollos importados de estos países (Threlfall *et al*, 2003). Hay pocos informes sobre aislados de *Salmonella* con resistencia completa a quinolonas y suelen estar caracterizados por dos o más mutaciones puntuales en el gen *gyrA* y mutaciones adicionales de forma variable en *gyrB* de la ADN-girasa, *parC* de la topoisomerasa IV o alteraciones en las porina OmpF (Parry, 2001).

La resistencia a **ciprofloxacino** y **aminoglucósidos** es muy poco frecuente entre nuestros aislados, al igual que en otros estudios (Sirvent *et al*, 2002) (Olivera *et al*, 2002). El **cotrimoxazol** ha sido tradicionalmente un fármaco con gran actividad frente a *S. enterica*, con unos niveles de pérdida de sensibilidad en torno al 5-17% en nuestro estudio. En otros trabajos se han comunicado porcentajes de resistencia que oscilan entre el 11-35%. La **fosfomicina**, en los dos hospitales de los que se dispone de datos, tiene una actividad excelente de forma parecida a lo ya comprobado también en otros estudios (Olivera *et al*, 2002) (Sirvent *et al*, 2002) y habría que considerarla como una alternativa a tener en cuenta en circunstancias en que estuviera indicado el tratamiento antimicrobiano.

V.1.8.5. Resistencia en género *Campylobacter*

La gastroenteritis causada por las especies termofílicas de *Campylobacter* (*C. jejuni* y *C. coli*) suele ser un proceso leve o moderado y autolimitado (Tajada *et al*, 1996). El tratamiento fundamental de la diarrea por *Campylobacter* se basa en la rehidratación y corrección hidroelectrolítica. La necesidad de utilizar tratamiento antimicrobiano en infecciones no complicadas es objeto de debate. Hay estudios que no muestran beneficio claro del empleo de eritromicina si se administra tardíamente en el curso de la enfermedad, aunque parece que disminuye la excreción del microorganismo. Su empleo debería considerarse en pacientes con diarrea sanguinolenta, fiebre, deterioro progresivo, un elevado número de deposiciones o en inmunodeprimidos.

Campylobacter jejuni y *C. coli* suele ser resistentes de forma intrínseca a la penicilina G y cefalosporinas de primera y segunda generación debido fundamentalmente a la baja afinidad de estos antimicrobianos por la PBPs presentes en

estos microorganismos. También se pueden encontrar otros mecanismos de resistencia como la producción β -lactamasas o la menor capacidad de difusión de los antimicrobianos a través de las porinas de la membrana externa. La presencia de estas β -lactamasas no parece proporcionar un mecanismo de resistencia tan eficiente como pueda ocurrir con los estafilococos o las enterobacterias debido a razones relacionadas con la estructura de estas enzimas o a su síntesis en cantidades bajas. Así, es frecuente que aislados productores de betalactamasas detectables por la prueba del disco de nitrocefina se mantengan sensibles a la ampicilina (Sáenz *et al*, 2000).

Los antimicrobianos que difunden mejor a través de las porinas son imipenem, ampicilina, amoxicilina y cefpiroma. La piperacilina tiene una abultada cadena lateral que pueden explicar su pobre penetración y los porcentajes elevados de resistencia. La cefepima muestra una estructura similar a la cefpiroma, lo que podría explicar su buena actividad comparada con la cefotaxima debido a su mejor penetración. El imipenem muestra una excelente actividad *in vitro* (Tajada *et al*, 1996)

En este estudio sólo disponemos de datos de sensibilidad a la **amoxicilina** en Aberdeen con un 67% de pérdida de sensibilidad. Para las **cefalosporinas de primera generación** la resistencia es casi del 100% en los hospitales de la Vega Baja y General de Elche, lo que está en la línea de lo publicado previamente.

La **eritromicina** es el tratamiento de elección. *Campylobacter* muestra poca tendencia a seleccionar resistencias, aunque se ha documentado en países con el uso indiscriminado de este antimicrobiano. El mecanismo de resistencia a macrólidos no se conoce bien. Podría estar implicada una bomba de eflujo. Se ha intentado identificar genes *erm* por técnicas de biología molecular en aislados resistentes sin conseguirlo (Sáenz *et al*, 2000).

La tasa de resistencia de *Campylobacter* al **ciprofloxacino** es alta, lo que concuerda con la elevada proporción de resistencia a quinolonas de otros estudios realizados en España en pacientes pediátricos (García-Campo *et al*, 2003). De sobra es conocido el espectacular incremento de la resistencia a las quinolonas durante la década de los 90 en relación con el empleo de fluorquinolonas como el enrofloxacin en aves de corral, lo que puede haber incrementado el reservorio de aislados de *Campylobacter*

resistentes. De hecho, no se ha podido encontrar ninguna función de transferencia que relacione la resistencia al ciprofloxacino con el consumo de fluorquinolonas en población general en los hospitales valencianos. Los antecedentes del extenso consumo de enrofloxacin en pollos y la transmisión por el consumo de este alimento a niños pueden explicar la aparición de aislados resistentes en niños o en pacientes que nunca han tomado quinolonas. Es posible que *Campylobacter* tenga cierto nivel de resistencia intrínseca que podría ser debida a la presencia de una bomba de eflujo. Una mutación en el gen *gyrA* o *parC* podría conducir a la resistencia de alto nivel (Sáenz *et al*, 2000).

Es destacable la baja tasa de resistencia del Aberdeen Royal Infirmary Hospital (8,8%), donde es posible que el empleo de quinolonas es veterinaria haya sido mucho menor.

La baja tasa de resistencia a **eritromicina** o **claritromicina** confirma lo encontrado en otros estudios que hacen que los macrólidos sean considerados el tratamiento de elección. Los datos de Aberdeen y Rotterdam son similares a los nuestros. Llama la atención la tasa de resistencia o sensibilidad intermedia del Hospital Clínico que alcanza el 17%. Para este hospital se pudo encontrar una función de transferencia que relacionaba el porcentaje de resistencia de *Campylobacter* spp. a eritromicina con el consumo de macrólidos en población general con un periodo de inducción de 10 meses. Al comparar entre hospitales, el consumo de macrólidos es algo mayor en el Hospital Clínico que en el resto. Parece preciso monitorizar, especialmente en el H. Clínico la actividad de los macrólidos frente a este microorganismo.

La **amoxicilina-clavulánico** ha presentado una excelente actividad (datos de dos hospitales), con ausencia de resistencia en el H. de la Vega Baja. La buena actividad de este antimicrobiano se ha observado frecuentemente en estudios previos (García-Campo *et al*, 2003) y es debida a la inhibición de la β -lactamasa por el ácido clavulánico.

La alta resistencia que se encuentra a la **tetraciclina** es parecida a la ya documentada en otros trabajos (Gaudreau y Gilbert, 2003) y confirma la baja actividad de este antimicrobiano frente a *Campylobacter* spp. en nuestro medio. La resistencia a tetraciclina se ha relacionado con resistencia a **kanamicina** mediada por plásmidos.

La **gentamicina** también presenta buena actividad igual que en otros estudios (Sáenz *et al*, 2000). La resistencia a gentamicina se ha relacionado con el empleo en veterinaria de apramicina, un aminoglucósido relacionado estructuralmente con la gentamicina y que puede seleccionar aislados productores de acetiltransferasas que modifican ambos aminoglucósidos.

Por tanto, *Campylobacter* spp. presenta, en general una buena sensibilidad a los macrólidos, considerados como tratamiento de elección y a amoxicilina-clavulánico que puede ser una alternativa al tratamiento, en el caso de que esté indicado. Las tetraciclinas se usan poco en niños y las quinolonas en general, no deben utilizarse por lo que las elevadas tasas de resistencia a estos antimicrobianos no tienen relevancia clínica en Pediatría.

V.1.8.6. Resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*

Es muy probable que una buena parte de los aislados recogidos en nuestro estudio no responda al estereotipo de pacientes con enfermedades de base en los que este patógeno produce algunos de los cuadros más agresivos, ya que proceden de hospitales no muy grandes sin unidades de máximo riesgo, o si existen son de pequeño tamaño. En ellos el origen preferente de las muestras suele ser la orina, las vías respiratorias altas y los abscesos, exudados y heridas. Por otro lado, en el Hospital Clínico, en Aberdeen y Rotterdam las muestras más frecuentes proceden de vías respiratorias bajas, probablemente en relación con niños con bronconeumopatías crónicas, especialmente fibrosis quística. Ello hace que los resultados en conjunto ofrezcan una perspectiva global tanto de aislados procedentes de procesos infecciosos comunes (otitis externa, infecciones urinarias) como de pacientes críticos o con enfermedades de base. Estos orígenes de los aislados se corresponden con los de otros trabajos (Bouza *et al*, 1999).

P. aeruginosa es un microorganismo con una extraordinaria capacidad para adquirir nuevos mecanismos de resistencia, por lo general mediante mutaciones (Bouza *et al*, 1999). La resistencia de *P. aeruginosa* a los betalactámicos depende de la producción de betalactamasas cromosómicas, de betalactamasas plasmídicas, de

alteraciones de la permeabilidad (pérdida de la porina OprD, relacionada con la resistencia a carbapenemas), y de bombas de expulsión activa, en especial MexAB-OprM. En los aislados resistentes a aminoglucósidos, la principal causa es la hiperproducción de enzimas inactivantes aunque puede estar implicada la bomba de expulsión MexXY-OprM. La resistencia a quinolonas se relaciona con alteraciones de las topoisomerasas, alteraciones de las porinas y bombas de expulsión activa (Bonfiglio *et al*, 1998) (Vila y Marco, 2002). Los patrones de multirresistencia a diferentes antimicrobianos se relacionan con alteraciones de la permeabilidad o bombas de eflujo para múltiples antimicrobianos.

Los antimicrobianos activos frente a *P. aeruginosa* incluyen las penicilinas y cefalosporinas con actividad anti-*Pseudomonas*, carbapenémicos, aminoglucósidos y fluorquinolonas (Picazo *et al*, 2002). Los aislados de procedencia hospitalaria suelen mostrar preferentemente patrones de multirresistencia con resistencia incluso a ceftazidima o imipenem. Los de procedencia ambulatoria suelen ser más sensibles, excepto para el ciprofloxacino por el empleo generalizado de esta fluorquinolona en población general.

En este estudio la **ceftazidima** mostró una actividad equiparable o discretamente inferior a la de piperacilina-tazobactam. Parece que la adición de tazobactam a la piperacilina mejora en algunas ocasiones sólo de forma discreta la actividad del antimicrobiano. De los betalactámicos con actividad anti-*Pseudomonas* el **aztreonam** es el que presenta comparativamente peor actividad, lo que coincide con lo apreciado en el estudio de Bouza *et al* en 1999. En Rotterdam se ha detectado un porcentaje mucho más elevado de resistencia a **imipenem** que a **piperacilina-tazobactam**. La mejor actividad de la piperacilina o piperacilina-tazobactam comparada con el imipenem frente a *P. aeruginosa* también se ha observado en otros estudios (Troillet *et al*, 1997) (Bouza *et al*, 1999) (Bonfiglio *et al*, 1998).

En Rotterdam el porcentaje de aislados con pérdida de sensibilidad al **imipenem** es sorprendentemente mayor en pacientes ambulatorios que en el ámbito hospitalario. Este mayor porcentaje se produce a expensas de aislados de muestras procedentes de vías respiratorias bajas en estos pacientes. La resistencia al imipenem puede derivar de dos mecanismos: i) la interacción de betalactamasas cromosómicas desreprimidas con la

disminución de la permeabilidad de la membrana por la pérdida de la porina OprD2 y ii) mucho más raro, la expresión de metaloenzimas de codificación plasmídica capaces de hidrolizar con mucha eficiencia las carbapenemas. En el estudio de Troillet *et al*, en 1997 se identificó la administración previa de este antimicrobiano como un factor de riesgo de primer orden para la detección de aislados resistentes. Es probable que los aislados de Rotterdam resistentes a imipenem procedan de pacientes con características especiales, como puedan ser niños con fibrosis quística, que hayan recibido tratamientos previos con este antimicrobiano por infección pulmonar y hayan seleccionado estos aislados, aunque este hecho no está confirmado.

En estudios previos se ha referido la mejor actividad del **meropenem** comparado con el imipenem frente a *P. aeruginosa* (Bonfiglio *et al*, 1998) (Bouza *et al*, 1999). Es posible que ello sea debido a su menor capacidad de inducción de β -lactamasas, a su mayor estabilidad frente a β -lactamasas, a la mayor afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina 2 y 3 y a su mejor difusión a través de la membrana externa. Es un antimicrobiano del que en nuestro estudio disponemos de pocos datos de sensibilidad. En el H. Dr. Peset, donde se ha estudiado de forma más constante la sensibilidad de *P. aeruginosa* a meropenem en los últimos 6 años, sólo se ha encontrado 1 aislado de 73 con pérdida de sensibilidad al meropenem (1,4%) frente a 6 de 114 con pérdida de sensibilidad al imipenem (5,3%). Este hecho, junto a su menor tendencia a producir convulsiones, se debe tener en cuenta si se decide utilizar una carbapenema en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa*.

Los **aminoglucósidos** siguen mostrándose eficaces con porcentajes de resistencia inferiores a los de otros estudios en niños (Martínez Suárez *et al*, 2003). De los aminoglucósidos el menos activo es la gentamicina. La amikacina y tobramicina muestran una actividad similar.

En este estudio se aprecian mayores porcentajes de sensibilidad al **ciprofloxacino** que en población general (probablemente por el menor uso de fluorquinolonas en niños) (Bouza *et al*, 2003). En el H. General de Elche se observa un porcentaje más alto de resistencia al ciprofloxacino que en otros hospitales. Sin embargo, el número de aislamientos a partir del cual se ha obtenido el dato es muy bajo y como se puede apreciar, el intervalo de confianza muy amplio, con lo que este

porcentaje se ha de interpretar con precaución. En Aberdeen el porcentaje de resistencia al ciprofloxacino aún es mayor para un consumo en Atención Primaria de fluorquinolonas que es el menor de todos los ámbitos de estudio. El mayor número de aislados y la mayor contribución a la resistencia se produce a partir de aislados procedentes de vías respiratorias bajas. Al igual que en Rotterdam es probable que estos aislados procedan de pacientes con fibrosis quística en los que se ha podido utilizar el ciprofloxacino por vía oral como tratamiento de infección o colonización pulmonar y que hayan seleccionado resistencias.

Llaman la atención los porcentajes más elevados de resistencia en el Hospital de Rotterdam, probablemente por tratarse de un hospital grande (1.200 camas). Hay trabajos que han asociado el mayor tamaño del hospital con una mayor resistencia, ya que proporcionalmente los hospitales pequeños procesan más muestras de origen comunitario y mayor número de aislados que pueden representar una colonización.

En el H. Clínico y H. General de Castellón no se encuentran diferencias significativas en la resistencia entre aislados hospitalarios y ambulatorios. En el H. General de Castellón se encuentra mayor pérdida de sensibilidad a nivel hospitalario para la gentamicina y de forma marginalmente significativa para aztreonam y ceftazidima. En cambio, la resistencia a amikacina parece mayor en el ámbito ambulatorio y es a expensas de aislados de muestras de vías respiratorias bajas. En Rotterdam no se encuentran diferencias en el perfil de sensibilidad, salvo para el imipenem como ya se ha comentado.

V.2. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

El uso generalizado de antimicrobianos parece ser un factor decisivo en la aparición de resistencias bacterianas. Es un fenómeno que por su importancia trasciende el ámbito estrictamente científico llegando a ser objeto de un dictamen del Comité Económico y Social de la UE: “La resistencia a los antimicrobianos como amenaza para la salud pública” (Albañil *et al*, 2002). Como es sabido, las infecciones causadas por bacterias resistentes se asocian a mayor morbilidad, mortalidad y costes de tratamiento que las causadas por bacterias sensibles.

El consumo de antimicrobianos se ha disparado de forma exponencial en las últimas décadas (Ruiz Contreras, 2002). En su conjunto, el consumo de antimicrobianos representa en torno al 10% del mercado farmacéutico de prescripción, son los productos de mayor consumo tras los analgésicos y de mayor gasto tras los antihipertensivos. En líneas generales puede decirse que las infecciones de vías respiratorias altas suponen la mayor parte del consumo de antimicrobianos y son tratadas con amoxicilina sola o asociada a ácido clavulánico, macrólidos o cefalosporinas. El Análisis de Series Temporales aplicado al consumo de antimicrobianos pone de manifiesto la marcada estacionalidad en los meses de invierno en relación con este tipo de infecciones. Algunos autores han relacionado variaciones interanuales en el consumo de antimicrobianos con la mayor prevalencia de gripe.

El consumo de antimicrobianos prácticamente se duplica si, además del uso clínico, tenemos en cuenta el empleo que se hace de estos productos en veterinaria y agricultura. El amplio uso de diferentes antimicrobianos que se ha hecho en veterinaria, fundamentalmente como promotores del crecimiento, y entre ellos las fluorquinolonas como el enrofloxacino, puede haber facilitado la emergencia de resistencias potencialmente patógenas para el hombre. Esto representa un riesgo mayor para aquellos agentes que producen zoonosis con elevada frecuencia, como sucede con *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp. en nuestro medio (Olivera *et al*, 2002).

El problema clínico surge cuando los aislados susceptibles son eliminados por el antimicrobiano, permitiendo que la población de aislados resistentes llegue a ser predominante (Ruiz Contreras, 2002) (Baquero *et al*, 2002). Una vez instaurada, no es

posible hacerla desaparecer con ninguna medida, aunque sí puede conseguirse una disminución de su prevalencia (Seppälä *et al*, 1997). Sin embargo, aunque las resistencias bacterianas pueden aumentar muy rápidamente, el ritmo de descenso cuando se reduce el consumo de antimicrobianos puede ser mucho más lento (Oteo *et al*, 2002) (Baquero *et al*, 2002). De hecho en España, igual que en los ámbitos de la Comunidad Valenciana de este estudio, el consumo de penicilinas de amplio espectro y de cotrimoxazol ha descendido en los últimos años y en cambio, los porcentajes de resistencia de *E. coli* a estos antimicrobianos siguen siendo elevados. Pueden haber varias explicaciones para este fenómeno. Por un lado está la posibilidad de resistencia a diferentes clases de antimicrobianos y la coselección con el uso de uno sólo de ellos, lo que hace que la reducción de la presión antibiótica, pueda tener un efecto más lento. Por otro lado hay que tener en cuenta el posible papel de la flora comensal como reservorio de los mecanismos moleculares de resistencia y los intercambios con especies patógenas (Oteo *et al*, 2002).

Desde hace años, España es uno de los países que presenta una mayor prevalencia de microorganismos resistentes a numerosos antimicrobianos de uso común, especialmente entre patógenos causantes de infecciones en la comunidad: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y *Salmonella* spp. (Ruiz Bremón *et al*, 2000) (Pastor García *et al*, 2002). En el estudio de Cars *et al* realizado en 2001, España aparece tras Francia, como la segunda nación de la Unión Europea con mayor consumo de antimicrobianos a nivel ambulatorio. El consumo expresado en DDD/1.000 habitantes-día en países como Holanda y Dinamarca es la cuarta y tercera parte respectivamente del español. Es llamativo que los países del área mediterránea tengan un mayor nivel de consumo de antimicrobianos que los países nórdicos y centroeuropeos y presenten un patrón de uso claramente diferenciado. Desde el punto de vista epidemiológico no parece existir una justificación para esta situación (Granizo *et al*, 2000) (Lázaro Bengoa *et al*, 2002) ya que la incidencia de enfermedades infecciosas en nuestro país no tiene una magnitud tal que haga comprensible este consumo.

Las razones que se han relacionado con este mayor consumo son carencias en habilidades diagnósticas de los médicos, la presión asistencial, la presión de los padres (las recetas de complacencia pueden suponer un 10% del total), la medicina defensiva y

la actividad de *marketing* de la industria farmacéutica (Pastor García *et al*, 2002) (Casaní Martínez *et al*, 2003) (Ochoa *et al*, 2001) para el empleo de nuevos antimicrobianos que sin ofrecer ventajas claras sobre otros fármacos, son mucho más caros (Ruiz Bremón *et al*, 2000) y tienen espectros inapropiadamente amplios. España es probablemente además, uno de los países con mayor tasa de automedicación, en relación con el almacenamiento de antimicrobianos debido al incumplimiento de los tratamientos prescritos y a las presentaciones de los mismos. Otros factores que pueden influir en el consumo de antimicrobianos son factores culturales como la demanda precoz de tratamiento ante las primeras manifestaciones clínicas de procesos infecciosos, factores sociológicos como el tamaño de la población infantil y su asistencia a guarderías, y en determinados momentos factores epidemiológicos como la incidencia de gripe variable de unos países a otros (Baquero *et al*, 2002).

Se estima que en los países desarrollados entre el 20 y 50% del consumo de antimicrobianos tanto hospitalario como ambulatorio es inapropiado (Ruiz Contreras, 2002). Un estudio realizado en las salas de Urgencias de 11 hospitales españoles ha demostrado que el 37% de las prescripciones de antimicrobianos en infecciones respiratorias son inapropiadas (Ochoa *et al*, 2001). La patología infecciosa, fundamentalmente respiratoria, es responsable de un número importante de consultas atendidas en Pediatría, tanto en Atención Primaria como en servicios de urgencia y, aunque mayoritariamente producida por enfermedad viral constituye una potencial fuente de prescripción de antimicrobianos (Albañil *et al*, 2002). La administración repetida de antimicrobianos a los niños portadores asintomáticos de neumococos, puede contribuir a seleccionar aislados de estos microorganismos con sensibilidad disminuida contribuyendo a las altas tasas de resistencias en nuestro país. De hecho, el uso de un betalactámico en los 30 días previos aumenta tres veces el riesgo de colonización por aislados de neumococos resistentes a penicilina. Es llamativo que estas prescripciones incorrectas se llevan a cabo a pesar de que hay una clara evidencia de la falta de eficacia de los antimicrobianos en estas infecciones y de que se haya alertado de estas prácticas (Ruiz Contreras, 2002) (Rosenstein *et al*, 1998) (O'Brien *et al*, 1998) (Dowell *et al*, 1998) (Schwartz *et al*, 1998).

Los esfuerzos dirigidos a disminuir el uso inapropiado de antimicrobianos deben ir orientados tanto a pacientes como a médicos. Es preciso que los pediatras comenten

con los padres las indicaciones correctas del uso de antimicrobianos en infecciones respiratorias o de otro tipo y que los pediatras mejoren sus habilidades diagnósticas y conozcan las indicaciones específicas del uso de antimicrobianos (Bauchner y Philipp, 1998).

Las recomendaciones para reducir el consumo de antimicrobianos pueden ser muy efectivas, como se logró en Finlandia con la campaña para disminuir el consumo de macrólidos tras identificarse el problema de la resistencia creciente del estreptococo del grupo A a macrólidos. Se consiguió que el porcentaje de resistencia de *S. pyogenes* a la eritromicina descendiera del 16,5% al 9% (Seppälä *et al*, 1997). En nuestro país Albañil Ballesteros *et al* realizaron un estudio en el que compararon la prescripción de antimicrobianos en una consulta de Pediatría de Atención Primaria en dos períodos de tiempo (años 1997 y 2000). Valoraron los cambios producidos en la misma tras presentar los datos de evaluación de calidad de prescripción correspondientes a cada pediatra prescriptor y realizar un análisis crítico de éstos. Constataron una clara mejoría del patrón de prescripción tras la intervención efectuada. Estos hechos demuestran que informar a los médicos de la proporción de resistencia de los patógenos de la comunidad y sobre el uso adecuado de antimicrobianos es muy importante en la lucha contra las resistencias bacterianas (Seppälä *et al*, 1997).

No debemos olvidar el mundo de los animales relacionado con el hombre y sus alimentos. Es preciso estudiar las fuentes de los patógenos, su diversidad y resistencias, y recordar la necesidad de eliminar en los animales el consumo de antimicrobianos capaces de generar resistencias con repercusión en las infecciones humanas como glucopéptidos, estreptograminas, tetraciclinas y quinolonas (Gobernado, 2003).

En nuestro análisis se aprecia una tendencia al descenso en el consumo de antimicrobianos en población general en el ámbito de Atención Primaria de las diferentes zonas de estudio de la Comunidad Valenciana. Este descenso también se produjo en otras comunidades autónomas como se describió en un estudio publicado recientemente (Lázaro Bengoa *et al*, 2002). En nuestros hospitales disminuyó el consumo de penicilinas sensibles a penicilinasasa en un porcentaje del 29-43% según hospitales, penicilinas de amplio espectro (40-54%), cefalosporinas de primera (29-71%) y tercera generación (4-35%), cotrimoxazol (46-60%) y tetraciclinas (29-40%).

Sin embargo, aumentó el de amoxicilina clavulánico (7-60%) y el de macrólidos, aunque éste último de forma más discreta (3-9%). Esta tendencia a la baja en el consumo de antimicrobianos se explica por el fuerte descenso en el empleo de penicilinas de amplio espectro, no compensado por un incremento suficientemente elevado de amoxicilina-clavulánico.

En el año 2000 los antimicrobianos más consumidos fueron las penicilinas de amplio espectro, amoxicilina-clavulánico y macrólidos en una proporción muy similar. Estos antimicrobianos acumularon el 65% aproximadamente del consumo total. La tendencia general de las cefalosporinas es al descenso (primera y tercera generación) o a la estabilidad de su uso (segunda generación). Destaca el discretísimo papel que ahora ocupan el cotrimoxazol y las tetraciclinas cuyo consumo descendió un tercio y un sexto respectivamente entre los años 1996 y 2000 como se ha evidenciado en otros estudios (Pastor García *et al*, 2001).

Otros antimicrobianos como las penicilinas sensibles y resistentes a penicilinas, lincosamidas y fosfomicina representan porcentajes poco significativos respecto al total del consumo en todos los años estudiados. Es probable que las penicilinas sensibles y resistentes a penicilinas, se vean desplazadas de sus indicaciones potenciales por otros principios activos más cómodos de administrar y con espectro más amplio. La fosfomicina tiene en el ámbito ambulatorio unas indicaciones muy concretas y probablemente poca actividad de *marketing*. En cuanto a las tetraciclinas, es fácil que sus indicaciones terapéuticas estrictas sean en este momento lo que fundamentalmente determina su uso en población general, ya que son productos con bajo margen comercial y con resistencias frecuentes entre los patógenos ambulatorios, salvo quizás *S. aureus*.

Las variaciones en el patrón de uso de los antimicrobianos entre los hospitales valencianos no son muy importantes existiendo bastante uniformidad. En general, la contribución de cada grupo terapéutico es muy similar en los diferentes hospitales. El ámbito de Atención Primaria del Hospital Clínico es el que tiene mayor consumo global de antimicrobianos y en concreto de cefalosporinas de segunda y tercera generación y de fluorquinolonas. El consumo de cefalosporinas de tercera generación en este ámbito es cuatro veces mayor que el del resto de los hospitales valencianos. Este mayor empleo de cefalosporinas de tercera generación en el ámbito ambulatorio justifica en buena

parte las diferencias en consumo global de antimicrobianos encontradas con otros hospitales y es un hecho que debería ser motivo de estudio. Es probable que la comodidad de la posología de miembros de este grupo como la cefixima y el *marketing* de los laboratorios farmacéuticos lleven al uso de esta categoría de antimicrobianos más allá de lo que supuestamente serían sus indicaciones (Pastor García *et al*, 2001).

En Aberdeen el descenso en el consumo de antimicrobianos se produce en prácticamente todos los grupos de antimicrobianos de uso más frecuente. A pesar de que en el año 1996 el consumo general de antimicrobianos era menor que en los hospitales valencianos, el descenso en proporción que se había producido en el año 2000 es parecido al de los hospitales valencianos (14%). Mientras el consumo de amoxicilina-clavulánico y macrólidos aumenta en nuestra zona, en Aberdeen, con un consumo en 1996 un 20% menor que el nuestro, aún disminuye más. Con ello en el año 2000 el consumo total de antimicrobianos en los hospitales valencianos fue un 35-80% mayor que el de Aberdeen.

Otro aspecto interesante son las diferencias en el uso de antimicrobianos entre los hospitales valencianos y Aberdeen, que probablemente no se explica por una distribución diferente de las enfermedades infecciosas. En Aberdeen el antimicrobiano más utilizado en población general son las tetraciclinas seguidas de las penicilinas de amplio espectro y macrólidos. Entre estos tres grupos de antimicrobianos reúnen el 65% del consumo total de antimicrobianos. Sin embargo destaca el escaso uso que se hace en Aberdeen de amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de 2ª y 3ª generación y el uso más frecuente de tetraciclinas. En este ámbito patógenos ambulatorios como *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *S. pyogenes* se mantienen muy sensibles a la tetraciclina en población general (94,5%, 95% y 84,5%) (datos obtenidos del programa ViResiST), lo que probablemente contribuya a su amplio uso en población global ambulatoria.

El descenso generalizado en el consumo de antimicrobianos, tiene con toda probabilidad su origen en la mayor sensibilización de los médicos respecto a las resistencias microbianas y su relación con el uso irracional de antimicrobianos (Lázaro Bengoa *et al*, 2002). Este descenso sin embargo, había sido precedido por un ascenso en el consumo de antimicrobianos entre los años 1987 y 1995 a nivel nacional con un

incremento medio anual de 0,45 DDD/1.000-habitantes-día que se siguió de una estabilización posterior entre 1995 y 1996 (Ruiz Bremón *et al*, 2000).

A mediados de la década de los 90 se produjeron importantes campañas desde las Administraciones Sanitarias para frenar el peligroso aumento de la resistencia a los antimicrobianos (Lázaro Bengoa *et al*, 2002). Tras esta medida se produjo el descenso del consumo de antimicrobianos a partir de 1996 a nivel nacional (Lázaro Bengoa *et al*, 2002) que comparten nuestros hospitales. Sin embargo, en el año 2.000 entre 18 y 24 de cada mil individuos se encontraban diariamente bajo tratamiento antimicrobiano en las áreas de estudio de nuestra Comunidad, lo que aún las sitúa entre las de consumo más elevado en Europa, sobre todo si se comparan con el Reino Unido o los países nórdicos (Bronzwaer *et al*, 2002).

A pesar de que el consumo global de antimicrobianos en nuestra zona desciende, hay que destacar que se produce un aumento en el consumo de amoxicilina-clavulánico y en menor medida de macrólidos. Sería deseable que la tendencia general descendente se mantuviera y afectara a estos subgrupos de antimicrobianos hasta alcanzar los niveles medios de la Unión Europea (Cars *et al*, 2001).

V.3. TENDENCIA DE LAS RESISTENCIAS

Los datos del Proyecto ViResiST permiten conocer la evolución a lo largo del tiempo de las resistencias bacterianas. Traemos a este epígrafe comentarios referidos a cada ámbito de estudio intentando relacionar la evolución histórica de las resistencias con los cambios producidos en el consumo de antimicrobianos y los resultados obtenidos con el Análisis de Series Temporales.

V.3.1. Hospital de la Vega Baja

En el H. de la Vega Baja disminuyen las resistencias del grupo de bacilos gramnegativos a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, piperacilina, piperacilina-tazobactam y aztreonam. También disminuye la resistencia de *Salmonella* spp. a amoxicilina y piperacilina. Este hecho coincide con el descenso del empleo de penicilinas sensibles a penicilinasas, de amplio espectro, penicilinas resistentes a penicilinasas, así como de cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación. En el Análisis de Series Temporales se encontró relación significativa a través de una función de transferencia (FT) entre la resistencia de *Salmonella* a amoxicilina y el empleo de penicilinas de amplio espectro 12 meses antes. El consumo de amoxicilina-clavulánico aumentó un 22%, pero el incremento es comparativamente mucho menor que el descenso en el consumo del resto de betalactámicos. Aumenta la resistencia de estafilococos coagulasa negativo al ciprofloxacino frente a un consumo más o menos estable y en cambio, aumenta la resistencia a cotrimoxazol y tetraciclinas a pesar del descenso en su uso.

V.3.2. Hospital de Dr. Peset

En el H. Dr. Peset entre 1998 y 2003 también disminuyen las resistencias de los bacilos gramnegativos a amoxicilina (FT), amoxicilina-clavulánico, imipenem, cefazolina, cefuroxima, cefotaxima, gentamicina, fosfomicina y cotrimoxazol, aunque aumenta al ciprofloxacino (FT).

Para *E. coli* disminuye la resistencia a cefazolina (FT) y aumenta al ciprofloxacino. En *Campylobacter* spp. disminuye la resistencia amoxicilina-clavulánico. Entre 1996 y 2000 (no se dispone de datos entre 2000 y 2003) había descendido el consumo de penicilinas sensibles a penicilinasas, penicilinas de amplio espectro y cefalosporinas de primera y tercera generación. Eso podría justificar el descenso de las resistencias en bacilos gramnegativos a betalactámicos y en *E. coli* y *Campylobacter* spp. frente a amoxicilina-clavulánico, aunque el consumo de amoxicilina-clavulánico aumenta discretamente (7%) y el de cefalosporinas de segunda generación permanece estable. El empleo de fluorquinolonas aumenta justificando

probablemente la mayor resistencia de bacilos gramnegativos y *E. coli* al ciprofloxacino. El empleo de cotrimoxazol disminuye y se relaciona con la menor resistencia de los bacilos gramnegativos a este antimicrobiano.

V.3.3. Hospital Clínico

En el H. Clínico, a pesar del descenso o empleo estable de diferentes betalactámicos el porcentaje de aislados de *S. pneumoniae* con pérdida de sensibilidad a penicilina y amoxicilina aumenta (aunque no alcanza significación estadística). La resistencia a meticilina también aumenta en *S. aureus*.

El comportamiento de los bacilos gramnegativos frente a betalactámicos es variable, disminuyendo las resistencias a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico y cefuroxima, posiblemente en relación con el descenso generalizado de empleo de betalactámicos, aunque aumentan las resistencias a piperacilina-tazobactam, imipenem y cefotaxima. En el Análisis de Series Temporales la evolución de la resistencia a piperacilina-tazobactam se pudo relacionar con el empleo ambulatorio de amoxicilina-clavulánico, pero no se pudo relacionar el incremento en la resistencia a cefotaxima con el empleo ambulatorio de cefalosporinas de tercera generación. Las resistencias a amoxicilina disminuyen en *Salmonella* y *Proteus* y también se encontró relación (FT) entre la evolución de la resistencia de *K. pneumoniae*, *Proteus* y *Salmonella* a amoxicilina con el empleo de penicilinas de amplio espectro y amoxicilina clavulánico.

La resistencia de bacilos gramnegativos y *E. coli* a nitrofurantoína disminuye y también mejoran las resistencias a cotrimoxazol de los bacilos gramnegativos, *E. coli*, *Proteus*, *Salmonella* y *S. pneumoniae*, aunque no se encontró ninguna relación significativa con el descenso en el uso de cotrimoxazol en el Análisis de Series Temporales. Aumenta de forma significativa la resistencia de *Campylobacter* spp. a macrólidos y se encontró una función de transferencia que la relacionaba con el empleo de macrólidos 10 meses antes. La resistencia de *S. pyogenes* también aumenta y posiblemente en relación con el consumo de macrólidos a un nivel elevado (el mayor de todos los hospitales en el año 2000).

V.3.4. Hospital General de Elche

En el H. General de Elche disminuyó la resistencia de los bacilos gramnegativos a amoxicilina-clavulánico a pesar del incremento de su uso; también disminuyó a la fosfomicina a pesar del incremento en su uso y aumentó a cefazolina a pesar del menor uso de cefalosporinas de primera generación. Aumentó también la resistencia de *E. faecalis* a fluorquinolonas a pesar del descenso en su uso. Como se puede apreciar no siempre los incrementos o descensos significativos en los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia se relacionan de forma directa con aumentos o descensos del uso de antimicrobianos. Esto sugiere que las modificaciones en los porcentajes de resistencia son un fenómeno complejo no únicamente relacionado con los cambios en el uso de antimicrobianos. Es un hecho que se ha apreciado en otros estudios y que sugiere la implicación de otros factores, como la influencia del uso de otros antimicrobianos, el uso de antimicrobianos en veterinaria o el predominio ecológico de clones con mayor capacidad de adquirir o transmitir determinantes de resistencia.

V.3.5. Hospital General Castellón

En el H. General de Castellón disminuye el porcentaje de *S. pneumoniae* con pérdida de sensibilidad a penicilina coincidiendo con un descenso generalizado o estabilización en el uso de betalactámicos (salvo la amoxicilina-clavulánico que aumenta un 25% y no compensa el descenso en el resto). Fruto también de este comportamiento en el uso de betalactámicos probablemente sea el descenso en las resistencias de los bacilos gramnegativos a aztreonam, y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación. De forma paralela disminuyen las resistencias de *Salmonella* a amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, piperacilina, cefazolina y cefuroxima y las de *E. coli* a aztreonam y cefazolina. El importante descenso en el uso de cotrimoxazol explica el descenso de la resistencia de los bacilos gramnegativos y específicamente de *Salmonella* a cotrimoxazol, aunque aumentan para los estafilococos coagulasa negativo.

V.3.6. Aberdeen Royal Infirmary

En el Aberdeen Royal Infirmary disminuyen las resistencias de los bacilos gramnegativos a ampicilina, cefazolina y cefotaxima con el descenso general de uso de betalactámicos. Aunque el empleo de fluorquinolonas disminuye y se encuentra a un nivel bajo (0,60 DDD/1.000 habitantes-día) en comparación con los hospitales valencianos, las resistencias de los bacilos gramnegativos al ciprofloxacino aumentan.

V.3.7. Academic Hospital de Rotterdam

En el Academic Hospital de Rotterdam aumentan la resistencias de *S. viridans* a penicilina y amoxicilina, de *S. aureus* a meticilina, eritromicina, clindamicina y ciprofloxacino (probablemente por selección de aislados multirresistentes), de *E. coli* a penicilinas de amplio espectro (amoxicilina y piperacilina), y de *P. aeruginosa* a piperacilina, piperacilina-tazobactam, ceftazidima, imipenem, ciprofloxacino, tobramicina y amikacina. No disponemos de datos de empleo de antimicrobianos con que poder relacionar estos cambios de sensibilidad microbiana.

V.4. ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES

El número de series temporales modelizadas (251) representa un porcentaje relativamente bajo (26%) del total de secuencias de datos de resistencia y de uso de antimicrobianos estudiadas (976). Ello se relaciona en buena medida con el pequeño número mensual de aislados con el que se ha trabajado en muchos casos. Para las secuencias de uso de antimicrobianos casi siempre se pudo identificar un modelo de serie temporal. Se consiguió modelizar un mayor número de series temporales de resistencia entre los hospitales más grandes que aportan un mayor número de aislados. Probablemente los períodos largos de estudio también favorecen la construcción de series temporales. De hecho, para el Análisis de Series Temporales se considera ideal disponer de un mínimo de 60 observaciones, lo que representa 5 años de datos mensuales (Monnet *et al*, 2001).

Se identificaron un total de 60 funciones de transferencia. Como se puede apreciar, el número de funciones de transferencia encontradas representa un porcentaje pequeño del total de relaciones microorganismo-antimicrobiano estudiadas (6,7%). Esas 60 funciones de transferencia se identificaron a su vez en el 34% de los casos (177) en que se pudo modelizar series de resistencia. Los retardos para el uso de antimicrobiano para los que se encontró una relación significativa con la resistencia oscilaron entre 0 y 12 meses.

La siguiente tabla muestra la distribución de los retardos significativos para el uso de antimicrobiano.

Mes	0 m	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m	7 m	8 m	9 m	10 m	11 m	12 m
Nº de FT	7	5	9	10	8	4	2	7	3	1	-	2	4

Prácticamente el 70% de los retardos se identifican para los 0-5 meses anteriores en el uso de antimicrobianos. El retardo en 12 meses se identifica para el empleo de amoxicilina, ampicilina o amoxicilina-clavulánico que son antimicrobianos con fuerte empleo estacional en los meses de invierno, coincidiendo con infecciones respiratorias. En estos casos el componente estacional de empleo es tan fuerte que ejerce una influencia identificable incluso 12 meses después. En tres casos se encontró una relación de la resistencia para 2 retardos diferentes en el uso del mismo antimicrobiano, uno de los cuales es siempre 0 meses (uso simultáneo) y el otro 3, 4 o 7 meses.

En ocasiones se ha apreciado cómo la evolución de la resistencia a un antimicrobiano está influido por el empleo de antimicrobianos diferentes, pero con frecuencia de la misma familia. Así, se ha encontrado relación entre la resistencia de bacilos gramnegativos a aztreonam con el empleo de cefalosporinas orales de segunda y tercera generación. Las cefalosporinas de primera generación seleccionan resistencias frente a cefalosporinas de tercera generación. El uso de cefalosporinas orales de segunda generación influye en la aparición de resistencias a cefalosporinas de tercera generación y a amoxicilina-clavulánico. El empleo de amoxicilina-clavulánico selecciona resistencias frente a cefalosporinas de primera generación y frente a amoxicilina. Estas relaciones son lógicas por la similitud estructural y en espectro de acción de estos antimicrobianos.

Sin embargo, es un hecho reconocido que múltiples antimicrobianos pueden estar relacionados con cambios en la sensibilidad a otros fármacos (Friedrich *et al*, 1999). Hay estudios que han encontrado cómo el uso de aminoglucósidos en el ámbito hospitalario es un buen predictor de la resistencia de *P. aeruginosa* a imipenem o ceftazidima. En este trabajo se ha encontrado que la resistencia de bacilos gramnegativos a cefuroxima en el ámbito hospitalario en el H. General de Castellón estaba relacionada con el empleo de aminoglucósidos para un retardo de un mes, con unos estadísticos de bondad de ajuste un poco peores que los que se obtienen si utilizamos el empleo de cefalosporinas de segunda generación, pero con una relación significativa.

De esas 60 funciones de transferencia, en 45 de ellas (75%) la incorporación del uso de antimicrobianos en el modelo de regresión mejoró los estadísticos de bondad de ajuste frente al tratamiento univariante. Es decir, la incorporación del uso de antimicrobianos proporcionaba un modelo matemático con menos error que el modelo univariante, en el que los valores de resistencia son sólo referidos a sus valores previos sin incluir el empleo de antimicrobiano.

Hubo 15 situaciones en que la función de transferencia no mejoraba el ajuste del modelo univariante. Este hecho fue especialmente frecuente en el H. Dr. Peset en el que en 6 de 10 casos, la función de transferencia no era mejor. En 8 de estas 15 situaciones la parte aleatoria de la función de transferencia no estaba autocorrelacionada, y no se identificaba un término autorregresivo o de media móvil en relación con los valores previos de resistencia, aparte del uso de antimicrobiano, que completara la ecuación. Es decir, se trataba de expresiones del tipo:

$$\%R_t = 3,09 (U_{t-4}) \quad \text{ó} \quad \%R_t = -8,22 + 4,75 (U_{t-11})$$

que sólo relacionaba el comportamiento de la resistencia con el uso de antimicrobianos. Este tipo de ecuaciones explicaban peor ($p = 0,04$) el comportamiento de la serie frente a los modelos univariantes que los modelos del tipo:

$$\%R_t = 3,52 (U_{t-5}) + 0,30 (\%R_{t-2}) + 0,47 (\%R_{t-3})$$

en los que se incluyen referencias a los valores previos de resistencia.

En dos ocasiones el parámetro de uso de antimicrobiano tuvo un valor negativo en la ecuación. Ocurrió con el uso de cotrimoxazol en el H. General de Elche para explicar el comportamiento de la resistencia de los bacilos gramnegativos y de *E. coli*. En estos casos los correlogramas cruzados de los errores proporcionaron un coeficiente significativamente diferente de 0 y con valor negativo para retardos de 8 y 7 meses respectivamente. Estos coeficientes informaban de la dependencia significativa, pero inversa de los valores de resistencia a los valores del uso de antimicrobiano debido a la tendencia descendente del consumo de este antimicrobiano.

El abordaje para el análisis de las resistencias y su asociación con el uso de antimicrobianos tiene de novedoso el haber utilizado una metodología no empleada con anterioridad para este fin fuera del proyecto ViResiST, utilizando datos procedentes de diferentes Áreas de Salud a lo largo de períodos de tiempo, a veces muy prolongados. Se han podido elaborar algunos modelos que permiten relacionar los porcentajes de resistencia con el uso previo de antimicrobianos en los meses recientes. Este análisis permite corroborar el empleo fuertemente estacional de algunos grupos de antimicrobianos como los β -lactámicos y los macrólidos y como no sólo el uso reciente sino a veces el estacional pesa en los porcentajes mensuales de resistencia (ej. relación de la resistencia de *Salmonella* spp. frente a amoxicilina, con el consumo de penicilinas de amplio espectro en el Hospital de la Vega Baja).

El modelo matemático utilizado muestra que, con cierta frecuencia se identifica un retardo entre el incremento en el empleo de antimicrobiano y el aumento en el nivel de resistencia. Este retardo hace referencia al tiempo que el uso de antimicrobianos tarda en producir su impacto en el porcentaje de resistencias. Como hemos visto, en la mayoría de las ocasiones variaciones en el uso de antimicrobianos influyen a corto plazo, en el intervalo de meses, en el comportamiento de las resistencias. El empleo de datos anuales de resistencia o de uso de antimicrobianos, como se ha realizado en otros estudios, podría no captar esta influencia a corto plazo. Aunque se podrían utilizar porcentajes semanales de resistencia y así reunir un mayor número de observaciones, el empleo de porcentajes mensuales permite acumular observaciones con un número suficiente de aislados en cada intervalo para poder elaborar los modelos matemáticos de

series temporales (Monnet *et al*, 2001). El empleo de porcentajes semanales no permitiría en muchas ocasiones reunir aislados suficientes.

Un aspecto a tener en cuenta en el estudio de la influencia de los antimicrobianos en la evolución de las resistencias es la diferente capacidad de los antimicrobianos de seleccionar resistencias. Así por ejemplo, para *S. pneumoniae*, la amoxicilina tiene poca capacidad de seleccionar aislados con CMI's elevadas a penicilina, en comparación con otros antimicrobianos como las cefalosporinas orales (ej. cefixima) (Baquero *et al*, 2002). Así, en un estudio ecológico en España, se han encontrado una fuerte correlación positiva entre la resistencia de alto nivel a penicilina de *S. pneumoniae* y el consumo de cefalosporinas orales (Granizo *et al*, 2000). Este hecho debe ser tenido en cuenta a la hora de escoger las combinaciones de series de resistencia y de uso de antimicrobiano para explicar la evolución de las resistencias para este y otros tipos de microorganismos.

Una ventaja de este tipo de modelos es que puede estudiar la influencia de diferentes antimicrobianos a la vez. Así, en el H. General de Castellón se pudo relacionar la resistencia en el ámbito hospitalario de bacilos gramnegativos a aztreonam con el empleo de monobactámicos y cefalosporinas de segunda generación 7 meses antes, aunque no se pudo relacionar con el empleo de cefalosporinas de tercera generación. En el Aberdeen Royal Infirmary Hospital se pudo relacionar la resistencia de bacilos coliformes a nitrofurantoína con el empleo de nitrofurantoína y fluorquinolonas en el ámbito ambulatorio.

Otra ventaja del Análisis de Series Temporales es que puede ser utilizado para realizar predicciones sobre el comportamiento futuro de los porcentajes mensuales de resistencia, preferiblemente a corto plazo (ej. 6 meses). Se trata de una utilidad que no ha sido desarrollada en este estudio. Al comienzo del mismo se planteó la posibilidad de realizar la estimación de la serie temporal excluyendo las últimas 6 observaciones mensuales y realizar la predicción sobre esos 6 meses que faltaban, para así analizar la capacidad de pronóstico. Sin embargo, los estadísticos de ajuste utilizados tras el análisis de cada serie (error medio, error cuadrático medio, raíz del error cuadrático medio) valoran los errores de pronóstico producidos por el modelo sobre la misma serie y permiten valorar como nuestro modelo matemático “predice” o se ajusta al

comportamiento de toda la serie a lo largo del tiempo. Una característica a tener en cuenta es que las predicciones sobre el comportamiento futuro es preferible que se limiten a períodos cortos de tiempo, como unos pocos meses, porque para períodos más prolongados se producen errores importantes.

Los estadísticos de bondad de ajuste que se han reflejado en las tablas junto a la expresión matemática de cada modelo son el error absoluto medio y el porcentaje de error absoluto medio, por considerar que son los que mejor valoran las diferencias entre los valores de la serie y los valores obtenidos con el modelo para cada momento. El porcentaje de error absoluto medio sólo se pudo calcular en 14 modelos, debido a que la presencia de valores igual a 0 en la serie en algún momento impide su cálculo. La distribución de los valores de porcentaje de error absoluto medio osciló entre el 7,8-50,8% con la siguiente distribución :

PEAM	0-10%	11-20%	21-30%	31-40%	41-50%	> 50%
FT	3	3	1	4	2	1

PEAM: Porcentaje de error absoluto medio; FT: función de transferencia

Como se puede apreciar, en más de la mitad de los casos los porcentajes de error absoluto medio tienen valores mayores del 20%. No es fácil definir que valores de porcentajes de error absoluto medio son aceptables y cuando el ajuste se considera que no es bueno. Puede ocurrir que para un valor esperado medio de resistencia del 1%, el modelo cometa un error del 50% pronosticando un valor de resistencia del 1,5%. Para otra serie en cambio, puede ocurrir que el valor real de resistencia sea del 50% y el modelo estime un 75% cometiendo un error del 25%. El error porcentual cometido es menor, pero el significado clínico del error cometido es mayor, pues una resistencia del 75% es mucho mayor que el 50%, mientras que un 1,5% no es mucho mayor que el 1%. Por ello, la valoración del ajuste del modelo viene condicionado en buena medida también por el ajuste “visual” de la representación gráfica de nuestro modelo comparada con los valores reales de la serie. Si hay una superposición aceptable de la representación de la gráfica de nuestro modelo con la serie, se puede considerar que el ajuste es bueno.

La impresión subjetiva es que el ajuste visual de los modelos obtenidos frente al comportamiento de la serie suele ser bueno y que recoge bien la tendencia de la serie. Parece que los mejores ajustes se consiguen, aunque no siempre, para modelos contruidos con el grupo de bacilos gramnegativos, para el que se cuenta con un mayor número de aislamientos mensuales al ser la combinación de muchas especies bacterianas. Sin embargo, los intervalos de confianza calculados para ese ajuste, con frecuencia son demasiado amplios, incluso para el grupo de bacilos gramnegativos. Este hecho probablemente esté en relación con los tamaños muestrales, que son en general pequeños. No se puede ignorar que el bajo número de aislamientos mensuales, que con frecuencia ha sido objeto de análisis, sobre todo con especies bacterianas menos frecuentes, como los estreptococos del grupo A, es una limitación para la obtención de series temporales y para el ajuste adecuado de los modelos, como se comentará a continuación.

V.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Es indudable que los datos generados por el proyecto ViResiST tienen mucha utilidad. Informan adecuadamente de las tendencias de evolución de la sensibilidad de muchos de los patógenos más frecuentes así como del uso de antimicrobianos en el ámbito local.

En cuanto a factores que pueden haber condicionado problemas en la calidad de los datos y del análisis realizado hay que señalar varios aspectos. Por un lado, los aislados pediátricos de muestras clínicas son un porcentaje pequeño respecto de los procedentes de población total. Así, las limitaciones más importantes vienen de la mano del escaso número de aislados de los que a veces se dispone para el análisis a nivel local, como es fácil que ocurra en hospitales comarcales con poca población pediátrica o en cualquier entorno con patógenos poco frecuentes como *Shigella*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, etc.

El número limitado de aislados mensuales ha dificultado el Análisis de Series Temporales, de forma que con frecuencia no se aprecia autocorrelación o ésta es débil.

Como se ha podido comprobar, cuando los tamaños muestrales analizados son grandes, es más fácil identificar modelos de series temporales y encontrar relación con el uso de antimicrobianos mediante funciones de transferencia.

El cálculo de los porcentajes de sensibilidad o resistencia intermedia ha proporcionado en algunas ocasiones intervalos de confianza demasiado amplios con las consiguientes dificultades a la hora de realizar comparaciones. La agrupación de los datos entre distintos hospitales podría permitir atenuar este problema, pero se perderían en el análisis las peculiaridades locales de cada zona. Cuando los tamaños poblacionales son pequeños es más difícil identificar cambios significativos en los porcentajes de resistencia a lo largo del tiempo. De hecho, estos cambios se encuentran de forma casi constante en todos los ámbitos para el grupo de bacilos gramnegativos, ya que se trabaja con tamaños muestrales comparativamente muy grandes. Trabajar con muchos aislados permite identificar antes cambios significativos en la sensibilidad microbiana, lo que podría alertar con prontitud de la aparición de un problema de resistencias. La falta de potencia estadística (Monnet *et al*, 2001) derivada del escaso número de aislados podría explicar que en ocasiones no hayamos encontrado relación entre el uso de antimicrobianos y las resistencias (Friedrich *et al*, 1999).

Por otro lado, los datos de resistencia son tabulados de forma mensual, lo que exige un control continuo para evitar la pérdida de información. La pérdida de algunos datos mensuales se ha producido especialmente en los primeros años del Proyecto ViResiST en los que se empezaron a comunicar resultados, con una mejoría en la calidad de los datos comunicados en los años siguientes.

Se ha trabajado con porcentajes mensuales de resistencia o sensibilidad intermedia. En muchos estudios de sensibilidad microbiana, los resultados se expresan en porcentajes de resistencia, sin incluir los aislados con sensibilidad intermedia. Este hecho también ha dificultado las comparaciones. Este inconveniente no aparecía si los estudios en la literatura expresaban los porcentajes de cada una de las categorías de resistente, sensibilidad intermedia y sensible.

La categorización de los aislados como procedentes del hospital o de Atención Primaria no se debe confundir con procedencia nosocomial o de la comunidad ya que no

siempre coincide. Hay que tener en cuenta que muchos aislados de origen hospitalario pueden proceder de los servicios de Urgencias, y se podrían asimilar a la procedencia comunitaria. También es posible, aunque mucho menos frecuente, que un aislado de procedencia comunitaria, en realidad corresponda a un paciente que ha sido dado de alta hospitalaria recientemente y se pueda asimilar a un aislado de procedencia nosocomial.

Los sistemas de vigilancia de resistencias bacterianas se basan en dos tipos de métodos. Existen sistemas que utilizan los datos generados por el estudio de los aislados remitidos a laboratorios de referencia. En ellos se estudia la sensibilidad de los aislados con un método de referencia y siempre el mismo. Tienen la ventaja de que proporcionan datos de sensibilidad comparables pero tienen el inconveniente de que son económicamente costosos y tardan tiempo en proporcionar resultados (Monnet *et al*, 2001). Otros sistemas como el ViResiST se basan en la recopilación de los datos de sensibilidad locales generados por cada laboratorio de Microbiología y aunque pueden proporcionar información precozmente tienen inconvenientes. En estos estudios se utilizan los datos generados por cada laboratorio con su propia metodología habitual. El aprovechamiento de la información de cada hospital al estudiar sus propios aislados puede tener el inconveniente de la variabilidad de los métodos utilizados. Aunque los laboratorios habitualmente trabajan con métodos recomendados por el NCCLS, y realizan sus controles internos podría ser útil la realización periódica de controles externos que proporcione a los resultados una validez externa que los haga comparables (Oteo y Campos, 2003) (Oteo *et al*, 2002) (Monnet *et al*, 2001).

Otro inconveniente de estos sistemas es que precisan una evaluación cuidadosa de los datos a través de “filtros adecuados”. Es necesaria la revisión cuidadosa de situaciones especiales como la pérdida de sensibilidad de *S. agalactiae* a penicilina, o la de estafilococos a glucopeptidos que, aunque descritos en la literatura, son fenómenos muy poco frecuentes. Su comunicación desde los laboratorios de Microbiología a las bases de datos del proyecto ViResiST exigiría una confirmación por procedimientos adecuados. Otro aspecto es que cada laboratorio de Microbiología trabaja con programas informáticos de bases de datos diferentes, lo que exige un esfuerzo para la conversión a bases de datos comunes con las que trabaja el proyecto ViResiST. En este proceso se puede perder o alterar información. Se hace necesario una supervisión y

control de calidad de los datos comunicados por los laboratorios de Microbiología antes y después de la conversión de las bases de datos.

Hay microorganismos para los que no se ha realizado análisis de resistencia, a pesar de su indudable interés, como puede ocurrir con *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Shigella*, *Acinetobacter*, etc. Ello es debido a que no se ha dispuesto de un número suficiente de aislados para obtener cálculos fiables de porcentajes de resistencia. Sin embargo, los datos de sensibilidad están disponibles en las bases de datos de Access para poder realizar las consultas locales en cada ámbito.

Entre las condiciones para realizar inferencias en el Análisis de Series Temporales, están la linealidad y la ergodicidad. Como se ha comentado, la linealidad hace referencia, a que la variable de estudio, en este caso el porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia, debe seguir una distribución normal. Es un hecho muy probable cuando el tamaño muestral es suficientemente grande, el porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia de los microorganismos a un antimicrobiano es una variable que se aproxima a la normal. Otra condición era la ergodicidad, por la que las muestras son las que se trabaja (los porcentajes de resistencia mensuales) son buenos estimadores de los momentos poblacionales (los porcentajes de resistencia reales de toda la población de microorganismos).

El número pequeño de aislamientos con los que se ha trabajado, vuelve a representar una limitación para que se cumplan estas condiciones. Sin embargo, a pesar de ello, los modelos estimados tanto por análisis univariante como multivariante (funciones de transferencia) suelen mostrar un buen ajuste visual recogiendo bien la tendencia de las series de resistencia. También ha detectado en bastantes casos, a pesar de estas limitaciones, la relación entre resistencia y uso de antimicrobiano. Por ello, se puede concluir que a pesar de que no se cumplieran siempre de forma estricta los requisitos para la inferencia, el método de Box-Jenkins se ha mostrado “robusto” para este tipo de análisis.

En lo referente al consumo de antimicrobianos, es posible que en parte esté infraestimado. No se ha recogido en el análisis del consumo de antimicrobianos el uso intrahospitalario (que probablemente corresponde al 8% del total) (Pastor García *et al*,

2002), el producido por dispensación sin receta médica (10-25% estimado del total) o el dispensado con recetas en el ámbito de la medicina privada (15% estimado). El uso hospitalario probablemente tenga un peso relativamente pequeño en la selección de resistencias para muchos de los patógenos, que han sido objeto de análisis. Otro aspecto es que a lo largo de este trabajo se están utilizando las palabras “uso” y “consumo”, cuando lo que realmente se ha medido es la dispensación, que puede aproximarse al consumo sólo en el supuesto de una buena cumplimentación (Ruiz Bremón *et al*, 2000).

No se puede excluir la posibilidad de que alguna de las asociaciones estadísticas encontradas entre uso de antimicrobianos y resistencia sean fruto del azar. Algunas relaciones, como la resistencia de *S. viridans* a fosfomicina y uso de fosfomicina en población general o la resistencia de *S. pneumoniae* a tetraciclina con el uso de este antimicrobiano encontradas en el H. General de Elche son cuando menos “sospechosas”. Son antimicrobianos de empleo muy escaso y es difícil que su uso pueda seleccionar resistencias para estos patógenos, sobre todo en niños, en los que estos antimicrobianos se utilizan muy poco. El nivel de significación con el que se ha trabajado ha intentado controlar el riesgo de asociaciones espúreas, pero es probable que éstas a las que nos hemos referido lo sean. Este hecho muestra que es preciso analizar también críticamente las relaciones encontradas para comprobar si son razonables y dudar de ellas o desestimarlas si no lo son.

Las relaciones a veces lineales encontradas entre resistencia y consumo de antimicrobiano, pueden resultar demasiado simplistas. El porcentaje de resistencias bacterianas en una población es un fenómeno multifactorial (Steinke *et al*, 1999). Otros aspectos como el empleo de antimicrobianos en industria alimentaria, la falta de cumplimentación adecuada de los tratamientos (Bronzwaer *et al*, 2002) o el seguimiento o no de las medidas de control de la infección nosocomial a nivel hospitalario (Fridkin *et al*, 1999) pueden influir en la evolución de los porcentajes de resistencia sin que hayan sido incluidos en el modelo (Pérez-Trallero *et al*, 2001). Más difíciles de valorar, pero a tener en cuenta, son las variaciones clonales o genéticas que pueden existir entre zonas geográficas diferentes o en una misma zona a lo largo del tiempo. Por ejemplo, una cepa epidémica portadora de diferentes mecanismos de resistencia puede invadir un área en un momento dado, sin que ello haya guardado relación con la selección de resistencias por el consumo de antimicrobianos. Además no todos los clones de una

especie de microorganismos tiene la misma capacidad de adquirir determinantes de resistencia. Eso puede explicar que en una zona las resistencias sigan siendo bajas, a pesar de que el consumo de antimicrobianos sea elevado (Baquero *et al*, 2002).

La falta de disponibilidad de datos de consumo de antimicrobianos en población pediátrica ha obligado a estudiar la relación entre resistencias en niños y uso de antimicrobianos en población general con las limitaciones que ello conlleva. Las relaciones significativas encontradas pueden tener dos explicaciones: 1) el uso de antimicrobianos en población general produce la selección de aislados que circulan de adultos a la población pediátrica 2) el empleo de antimicrobianos en población pediátrica puede tener en ocasiones el suficiente peso en el consumo en población general como para proporcionar una relación estadísticamente significativa, a pesar de quedar “diluido” en el consumo global.

Hay que reseñar que las comparaciones en el uso de antimicrobianos se realizan para población general y en el ámbito de Atención Primaria, bajo el supuesto de que las poblaciones a este nivel son bastante homogéneas entre diferentes zonas geográficas. La comparación de datos de uso en poblaciones con características diferentes hubiera requerido estratificar el uso de antimicrobianos en diferentes grupos de población para así poder hacer comparaciones válidas.

V.6. APLICACIONES TERAPÉUTICAS A LA ANTIBIOTERAPIA

El problema que se presenta al médico clínico que debe tratar a un paciente que presenta signos o síntomas de infección, es el de elegir el antimicrobiano mientras espera el resultado del análisis microbiológico del laboratorio. Este análisis habitualmente puede tardar dos o tres días en estar disponible. Este lapso de tiempo, en ciertas situaciones clínicas, puede llegar a ser importante para la salud del paciente. Por ello es preciso tratarle cuanto antes y para ello hay que elegir un antimicrobiano frente al cual el microorganismo (desconocido) que infecta al paciente no sea resistente. Esta etapa en el cuidado del paciente es lo que se denomina terapia antimicrobiana empírica.

Habitualmente el médico clínico suple este desconocimiento con su propia experiencia o acudiendo al conocimiento que se tiene, en general, sobre los microorganismos más frecuentes que suelen producir cuadros clínicos similares al que presenta su paciente y sobre su espectro de sensibilidad microbianas. Pero este conocimiento, habitualmente está basado en estudios realizados en lugares y zonas diferentes a las de paciente en cuestión. Esta aplicación del conocimiento adquirido en otros ámbitos, puede conducir a decisiones erróneas pues, como se ha podido ver la flora bacteriana es un factor que varía según los distintos lugares. Es deseable poder predecir con el mínimo riesgo de error posible, que microorganismo infecta a nuestro paciente y cual es el antimicrobiano que ofrece menos posibilidades de que esa bacteria sea resistente frente a él.

El programa informático del Proyecto ViResiST permite predecir, según el tipo de muestra cual es el microorganismo que tiene mayor probabilidad de infectar a nuestro paciente, y cual es su perfil de sensibilidad más probable en base a los datos locales, de nuestro entorno. A continuación se presentan unas reflexiones sobre el tratamiento empírico de algunas de las infecciones de más interés en la actividad asistencial en Pediatría, en base a los resultados obtenidos en este estudio.

V.6.1. Infecciones urinarias.

Las infecciones urinarias son relativamente frecuentes en los niños y son importantes por sus posibles secuelas, como daño renal permanente con disminución de la función renal e hipertensión, especialmente en menores de 2 años (American Academy of Pediatrics, 1999) (Capdevila *et al*, 2001) (Nuutinen *et al*, 1999). Los objetivos del tratamiento de la infección urinaria son eliminar la infección aguda, prevenir la sepsis de origen urinario y reducir el riesgo de daño renal (American Academy of Pediatrics, 1999) (Hellerstein y Nickell, 2002). *E. coli* es el principal agente etiológico de las infecciones urinarias y la diana principal de los tratamientos empíricos.

Los niños con aspecto tóxico, deshidratados o con mala tolerancia oral deben recibir tratamiento por vía parenteral hasta que hayan mejorado clínicamente. También se recomienda cuando la buena cumplimentación del tratamiento por vía oral no está asegurada, y en niños pequeños, especialmente menores de un año.

La pérdida de sensibilidad de *E. coli* y bacilos gramnegativos a aminopenicilinas (amoxicilina o ampicilina) y cotrimoxazol en nuestro estudio, igual que en otros (Capdevila *et al*, 2001), tiende a descartar estos antimicrobianos como primera opción en el tratamiento inicial de las infecciones urinarias en favor de otras alternativas como la amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas o aminoglucósidos. Hay autores que indican que sólo se debe recomendar el trimetoprim-sulfametoxazol como fármaco de primera elección si la resistencia se encuentra por debajo del 10-20%. Sin embargo, otros defienden su uso, en la infección del tracto urinario bajo, incluso cuando la resistencia es superior a estos límites, debido a su excelente farmacocinética, alcanzando concentraciones en orina muy superiores a las CMIs.

En nuestro estudio, para *E. coli* y el grupo de bacilos gramnegativos se aprecian porcentajes relativamente elevados de pérdida de sensibilidad a amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas de primera generación, que pueden llegar al 25-30%. Sin embargo, el hecho de que muchos de estos antimicrobianos sean excretados por la orina en concentraciones extremadamente altas, hace que un microorganismo con sensibilidad intermedia pueda ser completamente erradicado (American Academy of Pediatrics,

1999). En cualquier caso, parece obligado mantener una alerta activa para vigilar la evolución de las resistencias a estos antimicrobianos. La actividad de la cefuroxima fue superior a la de amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas de primera generación, aunque la pérdida de sensibilidad mostrada por *E. coli* en el H. Clínico y Rotterdam comienza a ser preocupante (13-15%). Por otro lado, sólo el 0-3% de los aislados de *E. coli* en nuestro estudio mostraron pérdida de sensibilidad a la cefotaxima.

La cefixima es una cefalosporina de tercera generación con una actividad excelente frente a enterobacterias, buena disponibilidad tras su administración oral, larga vida media y buen índice terapéutico (Hoberman y Wald, 2002) (Dagan *et al*, 1992) por lo que constituye una opción muy útil en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas. En niños de 1 mes a 24 meses de edad se ha estudiado la eficacia comparada del tratamiento con cefixima oral 14 días frente a la administración de cefotaxima intravenosa durante 3 días y cefixima oral 11 días más con resultados equivalentes (Hoberman *et al*, 1999).

La pérdida de sensibilidad de *E. coli* a nitrofurantoína es muy baja (5-6%) y lo mismo ocurre con la fosfomicina, que muestra una actividad del 98%, lo que puede apoyar su empleo como antimicrobianos de primera línea (Alonso y Abad, 2003).

Los aminoglucósidos son muy efectivos en el tratamiento de las infecciones urinarias causadas por gramnegativos. Los aminoglucósidos tienen la ventaja de que alcanzan niveles muy elevados en el parénquima renal. La gentamicina muestra una actividad equivalente a la cefotaxima frente al grupo de bacilos gramnegativos y la amikacina se muestra como el aminoglucósido más activo. De todas formas, hay que recordar que en pacientes con alteración de la función renal el empleo de aminoglucósidos puede estar contraindicado, o al menos debe realizarse con mucha precaución y requiere monitorización de niveles sanguíneos (American Academy of Pediatrics, 1999).

Tras un curso de tratamiento de 7 a 14 días de tratamiento antimicrobiano, los niños de 2 meses a 2 años con infección urinaria febril deben seguir tratamiento profiláctico hasta que se hayan completado los estudios de imagen (American Academy of Pediatrics, 1999). También se recomienda la profilaxis en casos de infecciones

recurrentes (Hellerstein y Nickell, 2002) y reflujo vesicoureteral (Williams *et al*, 2001). Esto es debido a que los cuadros de infección urinaria febril recurrentes se asocian de forma exponencial a cicatriz renal, y el mayor riesgo de recurrencia se produce en los primeros meses tras la infección urinaria.

En la profilaxis se suelen utilizar trimetoprim, cotrimoxazol y nitrofurantoína en niños mayores de 2 meses y amoxicilina, amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas (Kaneko *et al*, 2003) en menores de 6-8 semanas. Son preocupantes los porcentajes de pérdida de sensibilidad de *E. coli* a cotrimoxazol, amoxicilina y cefalosporinas de primera generación por su empleo potencial a dosis bajas como profilaxis. Parece necesario vigilar las tasas de recurrencia de infección urinaria en niños que sigan profilaxis con estos antimicrobianos, valorando los microorganismos asociados, las tasas de excreción de estos antimicrobianos en orina y su relación con las CMI de los microorganismos causales y de los potencialmente uropatógenos a nivel local. Se ha comunicado que uno de los efectos de la administración de cotrimoxazol a largo plazo es que estos niños tienen una probabilidad 23 veces mayor de que en sus muestras se aislen cepas de *E. coli* resistentes a este antimicrobiano. La nitrofurantoína es más efectiva que otros antimicrobianos (Goldraich y Manfroi, 2003) (Uhari *et al*, 1996), y en nuestro estudio su actividad se mantuvo estable a un nivel alto (mayor del 93%) o incluso mejoró a lo largo del tiempo en los diferentes ámbitos, pero tiene el inconveniente de su sabor amargo y sus efectos secundarios, sobre todo en relación con la tolerancia digestiva (Uhari *et al*, 1996) que puede hacer que tras 6 meses de tratamiento el 25% de las niños menores de 2 años hayan abandonado el tratamiento (Williams *et al*, 2001).

Conviene destacar que sería deseable disponer de una comunicación ágil entre el laboratorio de microbiología y los centros solicitantes, para que de aquellos aislados de *E. coli* que sean sensibles a antimicrobianos como la ampicilina o cotrimoxazol puedan ser tratados con estos antimicrobianos y no con otros de espectro más amplio, y así evitar la selección de resistencias.

V.6.2. Infecciones respiratorias

V.6.2.1. Otitis media aguda (OMA)

S. pneumoniae es la causa más importante de otitis media aguda (Dowell *et al*, 1999) (Bluestone, 2000) y el patógeno principal que debe considerarse a la hora de iniciar un tratamiento empírico de OMA (del Castillo, 2002) ya que la OMA producida por otras causas además es más fácil que se resuelva espontáneamente (Dowell *et al*, 1999) (Klein, 1999). El porcentaje de aislados de *S. pneumoniae* resistente a penicilina en los hospitales de nuestro entorno oscila entre el 27-70%. La administración de amoxicilina a dosis de 40-45 mg/kg/día consigue alcanzar concentraciones en oído medio que podrían no erradicar, en algunos casos, los neumococos con pérdida de sensibilidad a la penicilina (Dowell *et al*, 1999). Elevar la dosis oral de amoxicilina permitiría alcanzar concentraciones en la cavidad del oído medio superiores a las CMI₉₀ de los neumococos resistentes (Klein, 1999).

Un consenso publicado por los grupos de trabajo del CDC (Center for Disease Control) de Estados Unidos aconseja utilizar amoxicilina en dosis alta (80-90 mg/kg/día) en todos los casos de OMA. Esta dosis sería eficaz frente a neumococos con resistencia intermedia a penicilina y algunos con resistencia de alto nivel (McCracken, 1999). La amoxicilina representa además una opción preferente frente a las cefalosporinas orales por su perfil farmacodinámico más favorable (mayor tiempo por encima de la CMI₉₀) (Dowell *et al*, 1999), porque el aumento de la CMI de *S. pneumoniae* a penicilina afecta mucho más a las cefalosporinas orales que a las aminopenicilinas (Prieto y Calvo, 2002) (McCracken, 1999) (del Castillo, 1998) y porque las cefalosporinas orales tienen mayor capacidad que la amoxicilina para seleccionar resistencias de alto nivel a la penicilina.

Amoxicilina-clavulánico (en relación 8:1) o cefuroxima-axetilo quedarían como alternativa en caso de fracaso terapéutico o ante la sospecha de que la OMA estuviera causada por *H. influenzae* productor de betalactamasa (Dowell *et al*, 1999). Otras cefalosporinas orales como cefaclor, cefixima o ceftibuteno tienen poca actividad frente a aislados de neumococo con resistencia intermedia (McCracken, 1999). La cefixima

tiene una absorción intestinal que es saturable, por lo que no se puede aumentar la dosis con la esperanza de incrementar sus niveles en sangre (Al-Eidan *et al*, 1999).

Los niveles de pérdida de sensibilidad de *S. pneumoniae* a los macrólidos (40-57%) apoyan la no idoneidad de estos antimicrobianos como fármacos de elección en el tratamiento de la OMA en las áreas estudiadas de la Comunidad Valenciana. Además, el hecho de que la resistencia a penicilina se asocie a resistencia a macrólidos tiende a descartarlos como alternativa en caso de fracaso terapéutico con amoxicilina. El empleo de amoxicilina a altas dosis supone un riesgo hipotético de fracaso del 8% frente al 30% de emplear una molécula como cefalosporinas orales o macrólidos activos frente a *H. influenzae* y poco activos frente al neumococo (del Castillo, 2002). Dado que el fenotipo predominante de resistencia a macrólidos entre los neumococos en nuestro país es el MLS_B constitutivo, la resistencia a la clindamicina es paralela a la de los macrólidos (del Castillo, 1998) y puesto que la clindamicina carece de actividad frente a *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (Klein, 1999), este antimicrobiano no representa una alternativa. La resistencia al cotrimoxazol 38,5-100% en nuestros hospitales es muy elevada y también desestima su empleo. Lo dicho es aplicable a otras infecciones respiratorias como la sinusitis aguda en la que la diana terapéutica, al igual que en la otitis media aguda es *S. pneumoniae*.

V.6.2.2. Neumonía neumocócica

Streptococcus pneumoniae es la primera causa de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en la infancia (Brines *et al*, 1995) (McCracken, 2000) (Sociedad Española de Neumología Pediátrica, 1999) (Wubble *et al*, 1999) (Pineda *et al*, 2002) (Chumpa *et al*, 1999) (Nelson, 2000) (Hernández y Bretón, 2001). En el estudio de Pineda *et al* el 40% de los aislados de *S. pneumoniae* de hemocultivo en neumonías bacteriémicas en niños, mostraban resistencia intermedia a la penicilina y el 5% resistencia de alto nivel. El 18% mostró sensibilidad disminuida a la cefotaxima y no hubo ningún aislamiento con resistencia de alto nivel. En este estudio el 18% de estos aislados fueron resistentes a la eritromicina (Pineda *et al*, 2002).

La existencia de aislados de *S. pneumoniae* con pérdida de sensibilidad a la penicilina ha tenido menos impacto en el tratamiento de la neumonía que de la meningitis y se puede conseguir la curación con dosis altas de muchos antimicrobianos β -lactámicos (MacIntosh, 2002). Las recomendaciones para el tratamiento de la neumonía de presumible causa neumocócica sugieren el tratamiento inicial con amoxicilina o penicilina por vía oral (McCracken, 2000). El pico sérico de concentración que se puede alcanzar con una dosis de amoxicilina de 15 mg/kg es de 6 a 14 μ g/ml que es de 6 a 14 veces mayor que la mayor CMI de un neumococo con sensibilidad intermedia a la penicilina (Friedland 1995). Por tanto, la administración de amoxicilina a dosis altas (80-100 mg/kg/día) es el tratamiento de elección en pacientes ambulatorios sin formas graves de enfermedad (MacIntosh, 2002) (McCracken, 2000). En caso de precisar ingreso hospitalario, las concentraciones séricas que se pueden conseguir con la administración intravenosa de penicilina y otros β -lactámicos son muy superiores a las CMIs de los neumococos con resistencia intermedia e incluso de alto nivel (Friedland, 1994). La administración parenteral de estos antimicrobianos llega a proporcionar concentraciones pico de 100 a 200 μ g/ml que pueden superar en 100 veces la CMI de un aislado con pérdida de sensibilidad a la penicilina (Tan *et al*, 1998).

Friedland en 1995, comprobó que no había diferencias en los porcentajes de mejoría clínica en niños con neumonía por neumococos con sensibilidad intermedia frente a niños con aislados sensibles tras la administración de β -lactámicos por vía parenteral. En otro estudio, Tan *et al* (1998) observaron que el 97,6% de 254 niños con neumonía neumocócica tuvieron buena respuesta a la administración de una cefalosporina de segunda o tercera generación primero por vía parenteral y luego por vía oral y no hubo diferencias en la eficacia del tratamiento, tanto si la enfermedad era causada por aislados sensibles como resistentes (resistencia intermedia y de alto grado). Estas experiencias indican que el tratamiento convencional con penicilina o cefalosporinas por vía parenteral es eficaz frente a neumococos con pérdida de sensibilidad a la penicilina (McCracken, 2000). Para la mayoría de aislados con pérdida de sensibilidad a penicilina, en niños que ingresan en el hospital, el empleo de cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima) o tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) parece algo más efectiva que la penicilina o ampicilina. Sin embargo, la administración por vía parenteral de penicilina o ampicilina supera muy ampliamente la

CMIs de los neumococos con pérdida de sensibilidad a la penicilina (Brines y Hernández, 2001).

Los porcentajes de pérdida de sensibilidad del neumococo a los macrólidos en nuestro ámbito (40-60%), así como al cotrimoxazol (40-75%) y a las tetraciclinas (30-50%), limita la utilidad de estos antimicrobianos en el tratamiento empírico de la neumonía sospechosa de ser causada por este microorganismo y su uso debe ir apoyado por un antibiograma que confirme la sensibilidad del aislado a estos antimicrobianos (Friedland, 1994). No suele haber necesidad del empleo de vancomicina, incluso en casos graves (MacIntosh, 2002).

En cuanto al linezolid, su eficacia y seguridad en niños en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad de supuesta causa neumocócica ha sido evaluada con buenos resultados. Esto lo convierte en una alternativa a tener en cuenta para su uso potencial en circunstancias especiales.

V.6.2.3. Faringitis por estreptococo del grupo A

El estreptococo del grupo A (EGA) es la causa bacteriana más frecuente de faringitis (Tarlow, 1997) (Bisno, 2001) y causa del 15-50% de las faringitis en niños de 3 a 14 años (Gerber, 2001) (Bisno *et al*, 2002). En ausencia de tratamiento antimicrobiano los síntomas se resuelven en varios días, pero sin tratamiento los pacientes pueden desarrollar complicaciones supuradas como el absceso amigdalino o periamigdalino y complicaciones no supuradas como la fiebre reumática (Gerber, 2001). Por tanto, ante la sospecha clínica de faringitis por EGA o si se diagnostica por la detección de antígeno o cultivo a partir de frotis faríngeo está indicado iniciar tratamiento antimicrobiano para prevenir el desarrollo de fiebre reumática (Tarlow, 1997) (Gerber, 2001) (Bisno, 2001) (Bisno *et al*, 2002). Además, el tratamiento antimicrobiano puede acortar el curso de la enfermedad, prevenir las complicaciones supuradas (absceso periamigdalino o retrofaríngeo) (Bisno, 2001) (Bisno *et al*, 2002) y evitar la diseminación del EGA a otras personas (Tarlow, 1997) (Gerber, 2001) (Bisno, 2001) (Bisno *et al*, 2002).

Hasta el momento no ha habido aislados de EGA resistentes a penicilina (Macris *et al*, 1998) (Gerber, 2001) (Shulman *et al*, 1994) y lógicamente, todos los EGA son sensibles a las cefalosporinas. En 1995 la Academia Americana de Pediatría reafirmó su recomendación de 1953 de que la penicilina oral es el tratamiento de elección para tratar la faringitis por EGA. La Academia Americana de Pediatría recomienda el tratamiento con penicilina V oral (250 mg/dosis en niños y 500 mg/dosis en adolescentes) dos o tres veces al día durante 10 días. Un metaanálisis posterior afirma que con la administración de penicilina V dos veces al día la tasa de curación bacteriológica no es diferente de la que proporciona la administración en 3-4 veces al día. Otros regímenes de tratamiento incluyen la administración de penicilina benzatina intramuscular en pacientes con dificultades para cumplimentar el tratamiento de 10 días (Bisno *et al*, 2002) y la administración de amoxicilina 250 mg/dosis tres veces al día durante 10 días. La ventaja de la amoxicilina es que la administración de la suspensión es mejor tolerada en niños pequeños (Bisno *et al*, 2002).

En pacientes alérgicos a la penicilina se recomienda un curso de 10 días de estolato de eritromicina (20-40 mg/kg/día) o etilsuccinato de eritromicina (40 mg/kg/día) (Bisno *et al*, 2002) (Tarlow, 1997). Estas dos preparaciones de eritromicina son eficaces con su administración dos veces al día. Otros macrólidos como la claritromicina o azitromicina también pueden ser eficaces (Tarlow, 1997). Sin embargo, en nuestro estudio la pérdida de sensibilidad a eritromicina del EGA oscila entre el 12-34% en los hospitales de nuestro entorno. Asumiendo que la mayoría de los aislados presentan el fenotipo M de resistencia este porcentaje de pérdida de sensibilidad sería el mismo para la claritromicina y azitromicina. Este hecho debe ser tenido en cuenta a la hora de prescribir estos fármacos en el tratamiento de la faringitis por EGA, de forma que hay que vigilar el antibiograma del aislamiento para asegurar que la cepa es sensible y el tratamiento es eficaz.

Por el mecanismo de resistencia más probable, es de esperar que la clindamicina y los macrólidos de 16 átomos de carbono como la midecamicina sean mucho más eficaces (Betriu *et al*, 2000). En nuestro estudio sólo se aprecian porcentajes de pérdida de sensibilidad de 0,0% y 3,6% para la clindamicina en los dos hospitales de la Comunidad Valenciana de los que se dispone de datos. En pacientes alérgicos a la penicilina que no hayan padecido reacciones de hipersensibilidad inmediata, la

administración de una cefalosporina oral de primera generación es una alternativa razonable (Gerber, 2001) (Bisno, 2001) (Bisno *et al*, 2002) aunque cerca del 15% de los pacientes alérgicos a la penicilina lo son también a las cefalosporinas (Gerber, 2001).

La administración de un régimen antimicrobiano que permitiera de una dosis al día y durante menos días puede ser una opción a considerar en caso de dificultades para la cumplimentación (Feder *et al*, 1999). La administración de una sola dosis de penicilina V durante 10 días no se ha mostrado eficaz ni a dosis de 750 mg ni a dosis de 1500 mg (Gerber, 2001) (Feder *et al*, 1999). Existen experiencias que han demostrado que la administración de una dosis diaria de azitromicina y de diversas cefalosporinas como cefadroxilo, cefixima (Block *et al*, 1992), ceftibuteno (Pichichero *et al*, 1995), cefpodoxima, cefprozilo y cefuroxima (Mehra *et al*, 1998) son comparables a la administración de penicilina V administrada en 3-4 dosis al día (Gerber, 2001). La administración de una sola dosis de amoxicilina a 50 mg/kg/día (dosis máxima 750 g) en un estudio y de 750 mg en otro durante 10 días también se ha mostrado eficaz (Feder *et al*, 1999).

Los intentos de disminuir la duración del tratamiento para mejorar la cumplimentación no se han mostrado eficaces con la penicilina, pero sí con varias cefalosporinas como la cefpodoxima (5 mg/kg/dosis) dos veces al día 5 días, el cefnidir (7 mg/kg/dosis) 5 días y la cefuroxima (10 mg/kg/dosis) dos veces al día 4-5 días (Mehra *et al* 1998) (Gerber, 2001) (Bisno, 2001). La azitromicina en una sola dosis a 12 mg/kg/día durante 5 días se comparó con la administración de penicilina V 10 días con buenos resultados (Tarlow, 1997). La FDA ha aprobado el empleo durante 5 días en niños para cefadroxilo, cefpodoxima el cefnidir (no comercializado en España) y la azitromicina, pero no para la cefuroxima (Bisno *et al* 2002) (Gerber, 2001).

La aparente superioridad de las cefalosporinas y azitromicina en muchos estudios se basa en su mayor capacidad frente a la penicilina para erradicar el estado de portador (Bisno, 2001) sin que claramente sean mejor tratamiento de la faringitis por EGA (Gerber, 2001). El estado de portador de EGA es una situación relativamente benigna para el paciente y sus contactos y por ello es difícil justificar el coste adicional que representa el uso de cefalosporinas y azitromicina para tratarlo (Bisno, 2001) (Gerber, 2001) (Shulman *et al*, 1994). Muchas de estas cefalosporinas y la azitromicina

tienen un espectro antimicrobiano mucho más amplio que la penicilina por lo que su uso conlleva la mayor posibilidad de selección de microorganismos resistentes (Gerber, 2001).

La frecuencia de resistencia del EGA a la azitromicina en nuestro entorno desaconseja su empleo como primera opción. Por ello, excepto en pacientes alérgicos a la penicilina, la penicilina V oral durante 10 días es el tratamiento de elección (Tarlow, 1997) (Bisno, 2001) debido a su eficacia, seguridad, espectro estrecho y bajo coste (Bisno *et al*, 2002) (Shulman *et al*, 1994). En pacientes alérgicos a la penicilina, el tratamiento de una cepa resistente a macrólidos se puede realizar con clindamicina (Bisno *et al*, 2002).

El tratamiento con amoxicilina una vez al día es bien tolerado, cómodo para los padres y tiene un espectro de acción más estrecho que las cefalosporinas y azitromicina. Si se confirma en estudios adicionales su idoneidad puede ser una alternativa al tratamiento de la faringitis por EGA (Gerber, 2001) (Bisno *et al* 2002).

V.6.3. Meningitis por *S. pneumoniae*

En España *S. pneumoniae* representa la segunda causa de meningitis bacterianas en niños, después de *Neisseria meningitidis* tipo B, una vez que la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* tipo C ha hecho disminuir las infecciones que antes se comunicaban por estos microorganismos (Morant *et al*, 1998), hasta hacerlas casi desaparecer (Soult *et al*, 2001). Sin embargo, la meningitis por neumococo es la que conlleva mayor tasa de complicaciones y mortalidad (Casado *et al*, 2002).

En la Comunidad Valenciana un estudio de vigilancia epidemiológica encontró una incidencia anual de meningitis neumocócica de 12,8 casos y 3,9/100.000 niños en menores de 1 y 5 años respectivamente. Otro estudio reciente realizado en cinco comunidades autónomas (Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra y País Vasco) encontró una incidencia de 17,5 casos/100.000 niños en el primer año de vida y 8,39 casos/100.00 niños en el segundo año de vida. En los 2 primeros años de vida la

incidencia anual fue de 13,13/100.000 y en los primeros 5 años de 6,29/100.000 (Casado *et al*, 2002). En este estudio 20 de 42 aislados (47,6%) mostraron sensibilidad disminuida a la penicilina y 4 aislados (9,5%) mostraron una CMI a penicilina de 2 µg/ml (resistencia de alto nivel). Cinco aislados (12%) mostraron una CMI a cefotaxima de 1µg/ml (resistencia intermedia) y sólo una (2,4%) mostró resistencia de alto nivel a cefotaxima con una CMI de 2 µg/ml (Casado *et al*, 2002).

Bernaola *et al* (2002) en el País Vasco y Navarra documentaron una incidencia anual de meningitis por *S. pneumoniae* de 15,4 casos/100.000 en niños menores de 5 años. En este estudio sobre enfermedad neumocócica invasora, los autores encontraron que un 25% de los aislados de sangre o LCR presentaba resistencia intermedia a penicilina y un 23% resistencia de alto nivel. Para la cefotaxima el 7% de los aislados presentaron resistencia intermedia o de alto nivel.

La incidencia media anual de meningitis neumocócica en menores de 2 años en un hospital de Gijón fue de 14,8/100.000 niños (Pérez Méndez *et al*, 2002). La sensibilidad de los neumococos de este estudio, aislados de sangre o LCR fue la siguiente: el 43,4% de los aislados fueron sensibles a penicilina, el 44,7% presentaron sensibilidad intermedia y el 11,8% mostraron resistencia de alto nivel. Presentaron resistencia a cefotaxima el 12,2% de los aislados, aunque sólo en uno de 76 (1,3%) la resistencia fue de alto nivel, con una CMI de 2 µg/ml. Hay que señalar que ninguno de estos aislados resistentes a cefotaxima se aisló de LCR (Pérez Méndez *et al*, 2002). En el estudio de Soult Rubio *et al* sobre casos de meningitis neumocócica en el H. Virgen del Rocío encontraron entre 1990 y el 2000 un porcentaje de 7% de resistencia a cefotaxima (Soult *et al*, 2001). Iglesias Sánchez *et al* comunican en 5 de 30 episodios de meningitis neumocócica el aislamiento de aislados con CMI a cefotaxima > 0,5 µg/ml en Guipúzcoa (Iglesias *et al*, 2002).

En nuestro estudio no se identificaron aislados resistentes a cefotaxima ni en el H. de la Vega Baja ni en el H. Dr. Peset. Se obtuvieron aislados con resistencia intermedia en el 18,5% de los aislados en el H. General de Elche sin que se disponga de datos sobre sensibilidad a cefotaxima del H. Clínico ni del H. General de Castellón.

Ni la penicilina (Friedland, 1995) (Tan *et al*, 1998) ni la ampicilina son eficaces en el tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central producidas por aislados con pérdida de sensibilidad a la penicilina por la posibilidad documentada de fracaso terapéutico. La cefotaxima y la ceftriaxona son muy activas incluso frente a muchos aislados resistentes a penicilina, y por ello han sido el tratamiento empírico de elección de la meningitis de presumible causa neumocócica (Friedland, 1994).

En los últimos años, la aparición de aislados resistentes a las cefalosporinas de tercera generación ha planteado un importante problema terapéutico (Soult *et al*, 2001). Por este motivo, además de la cefotaxima o ceftriaxona, ante la sospecha de meningitis neumocócica, el tratamiento antimicrobiano empírico debe incluir a la vancomicina para proporcionar cobertura frente a esos aislados (Soult *et al*, 2001). Klugman *et al* estudiaron la actividad bactericida del LCR de 31 niños con meningitis bacteriana que habían recibido distintas combinaciones de antimicrobianos. El LCR de los niños tratados con ceftriaxona carecía de actividad bactericida frente a neumococos moderada o altamente resistentes a ceftriaxona (con CMI de 1,7 y 4 µg/ml respectivamente) cuando las concentraciones de este antimicrobiano eran menores de 5 µg/ml. La adición de vancomicina a la ceftriaxona aumentó su actividad en el LCR. La asociación de la vancomicina con cefotaxima o ceftriaxona, por tanto, puede determinar una actividad bactericida sinérgica frente a los neumococos, por lo que la asociación se puede recomendar como terapia inicial para cubrir una eventual resistencia a cefalosporinas de tercera generación (Fernández, 1998). Dicha actividad bactericida podría ser dependiente de las concentraciones de vancomicina, las cuales deberían superar 3-4 veces a la CMI de la bacteria implicada. Los pacientes en quienes la combinación de cefotaxima o ceftriaxona y vancomicina fracasase, podrían ser tratados con cefotaxima más rifampicina o eventualmente la triple asociación.

Nuestro estudio demuestra que es posible el aislamiento de neumococos con pérdida de sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación en niños, al menos en el H. General de Elche.

Así pues, se podría seguir el siguiente esquema en el tratamiento de la meningitis neumocócica:

CMI	CMI	Fármaco de elección
Penicilina (µg/ml)	Cefotaxima (µg/ml)	
Desconocida	Desconocida	Cefotaxima o Ceftriaxona + Vancomicina
≤ 0,06	≤ 0,5	Penicilina G
0,1-1	≤ 0,5	Cefotaxima ¹ o Ceftriaxona
≥ 2	1-2	Cefotaxima o Ceftriaxona + Vancomicina
≥ 2	> 2	Cefotaxima o Ceftriaxona + Vancomicina + Rifampicina

¹Dosis de cefotaxima 200 mg/kg/día

Dosis de los antimicrobianos

Antimicrobiano	Dosis diaria (mg/kg)	Vía	Fracciones
Penicilina	250.000-400.000 UI/kg	IV	6
Cefotaxima	250-300	IV	4
Ceftriaxona	100	IV	2
Vancomicina	60	IV	4
Rifampicina	20	IV	1-2

V.6.4. Infección osteoarticular aguda

La osteomielitis y la artritis séptica son procesos raros en niños (Nelson, 1997) y aunque hoy constituyen enfermedades con altas tasas de curación, ocasionalmente se comunican casos de fracasos terapéuticos en relación con microorganismos resistentes o poco frecuentes (Wall, 1998). Pasado el periodo neonatal, en niños menores de 5 años correctamente vacunados frente a *H. influenzae* tipo b (*Hib*), y en mayores de 5 años el tratamiento de la infección osteoarticular debe cubrir preferentemente microorganismos grampositivos y sobre todo *Staphylococcus aureus* (Sala y Brines, 2001) (Dagan, 1993) (Merino Arribas *et al*, 2001) (Karwowska *et al*, 1998).

En las infecciones producidas por aislados de *S. aureus* sensibles a meticilina las penicilinas semisintéticas resistentes a las penicilinasas como la cloxacilina, las cefalosporinas de primera generación (cefazolina, cefalotina, cefalexina, ...) (Peltola *et al*, 1997) y la cefuroxima son eficaces (Dagan, 1993) (Brines *et al*, 1996). La cloxacilina y las cefalosporinas de primera generación se consideran los antimicrobianos de elección para el tratamiento empírico de las infecciones sospechosas de ser producidas por *S. aureus* (Dagan, 1993) (Hernández, 1996). La cefazolina tiene un espectro similar a la cefalotina pero tiene una semivida plasmática más larga y mayor penetración en el hueso por lo que se considera la cefalosporina de elección por vía parenteral (Brines *et al*, 1996). La cefuroxima, cefalosporina de segunda generación, es activa frente a *S. aureus*, alcanza concentraciones adecuadas en hueso y líquido sinovial y puede ser el tratamiento empírico de elección en el caso de que se sospeche que la infección puede estar causada también por *H. influenzae* o *S. pneumoniae* (Hernández, 1996). La menor actividad estafilocócica de las cefalosporinas de tercera generación hace que estos antimicrobianos no se indiquen cuando se sospecha que la causa es *S. aureus* (Brines *et al*, 1996).

En nuestro estudio, la presencia de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) no constituye un problema importante en niños. Sin embargo hay que tener en cuenta, que en el H. Clínico la proporción de aislados resistentes a meticilina en el ámbito ambulatorio llega a ser del 16,4% (IC 7,0-31,4%). En caso de infección por *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) la vancomicina se considera el tratamiento de elección junto con la teicoplanina (Dagan, 1993). La clindamicina es una alternativa que se ha mostrado eficaz en las infecciones por *S. aureus*, y se puede considerar su empleo especialmente en el H. Clínico donde la proporción de resistencia a meticilina es próxima al 20% (Dagan, 1993) (Peltola *et al*, 1997). La clindamicina tiene una actividad al menos del 90% en los hospitales de la Comunidad Valenciana y como se ha comentado previamente, es importante que ante aislados resistentes a eritromicina y sensibles a clindamicina, se estudie la posibilidad de que se trate de un fenotipo de resistencia a clindamicina inducible por eritromicina. Este hecho se asocia a la posible emergencia durante el tratamiento de aislados que expresen de forma constitutiva la resistencia a la clindamicina y por tanto, la mayor posibilidad de fracaso terapéutico (Frank *et al*, 2002).

La rifampicina es un antimicrobiano muy eficaz con pocas resistencias en nuestro estudio, aunque en monoterapia aparecen rápidamente, por lo que ha de utilizarse en asociación. El cotrimoxazol se muestra muy activo en la mayoría de los hospitales de nuestro entorno al igual que la fosfomicina y son alternativas a considerar en las infecciones por MRSA siempre que se documente su actividad por medio del antibiograma (Brines *et al*, 1996). En la literatura se ha comunicado el tratamiento con linezolid de osteomielitis por cocos grampositivos multirresistentes como *E. faecium* resistente a vancomicina con buenos resultados (Till *et al*, 2002).

En el periodo neonatal el tratamiento debe ir dirigido a proporcionar cobertura frente al estreptococo del grupo B, *S. aureus*, *E. coli* y otras enterobacterias lo que se puede conseguir con la combinación de cloxacilina y un aminoglucósido. Pasado el periodo neonatal en niños menores de 5 años, sin cobertura vacunal frente al *H. influenzae* tipo b la cefuroxima proporciona un espectro de actividad (Dagan, 1993) adecuado al igual que la combinación de cloxacilina y cefotaxima.

V.6.5. Piodermitis

El impétigo es la causa más frecuente de infección cutánea primaria en niños. *S. aureus* y *S. pyogenes* son los patógenos aislados con más frecuencia en las infecciones cutáneas (Darmstadt, 1997). Otros microorganismos aislados con mucha menos frecuencia son *Staphylococcus epidermidis* (1,6%), enterobacterias (2,0%) y estreptococos del grupo B (0,6%). Por ello, el tratamiento empírico de estas infecciones cutáneas no complicadas debe cubrir a *S. aureus* y *S. pyogenes*. El tratamiento antimicrobiano acorta la duración del proceso y aunque no parece prevenir el desarrollo de glomerulonefritis postestreptocócica, sí disminuye el riesgo de bacteriemia y la diseminación de cepas nefritógenas del caso índice a posibles contactos.

Dado que uno de los objetivos del tratamiento antimicrobiano es minimizar la selección de resistencias, es preciso conocer los patrones locales de resistencia para utilizar el tratamiento antimicrobiano más óptimo y de espectro más estrecho. Es preciso además discriminar aquellos pacientes que pueden necesitar tratamiento antimicrobiano oral cuando la lesión es extensa o profunda frente a aquellos que

probablemente alcancen la curación sólo con tratamiento tópico como ocurre cuando la lesión es superficial y localizada.

La cloxacilina se ha considerado el tratamiento empírico de primera línea dado que su espectro de acción es estrecho y proporciona buena cobertura frente a *S. aureus* y *S. pyogenes*. Sin embargo, tiene que administrarse cuatro veces al día. La asociación de la amoxicilina-clavulánico proporciona estabilidad de la amoxicilina frente a las betalactamasas plasmídicas de *S. aureus*. La cefalexina y el cefadroxilo son cefalosporinas de primera generación que proporcionan cobertura frente a estos microorganismos y además frente a *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*. Tienen actividad bactericida, biodisponibilidad elevada y buena tolerancia. Mientras la cefalexina es de administración cuatro veces al día, el cefadroxilo es de administración cada 12 horas. El riesgo de reacción alérgica con las cefalosporinas en un paciente con alergia a la penicilina es bajo, probablemente, en torno a un 2%. Por ello, estos agentes son alternativas bastante seguras a considerar en pacientes alérgicos a la penicilina, aunque es necesaria su administración bajo supervisión adecuada. Las cefalosporinas de segunda generación como el cefprozilo, cefuroxima-axetilo y el cefaclor son activas, aunque su espectro de acción es inapropiadamente amplio. La ventaja del cefprozilo es su administración en una sola dosis al día. Las cefalosporinas de tercera generación tienen mucha menor actividad frente a *S. aureus* y un espectro de acción demasiado amplio (Darmstadt, 1997).

Con los datos de sensibilidad de que disponemos la cloxacilina, amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas de primera generación son opciones adecuadas para el tratamiento empírico de estas infecciones cutáneas. Sin embargo, la resistencia a meticilina llega a ser casi del 20% en el H. Clínico y del 4% en el H. General de Castellón.

Como se ha comentado, la pérdida de sensibilidad de *S. pyogenes* a eritromicina en los hospitales de la C.V. (12-34%) es alta. *S. aureus* muestra pérdida de sensibilidad a la eritromicina en torno al el 30-35% de los casos. La resistencia de *S. aureus* a eritromicina origina un 30% de fracasos terapéuticos si se usa este antimicrobiano. Esto significa que si el 85% de estas infecciones cutáneas son provocadas por *S. aureus* y el 30% son resistentes a eritromicina, y esta resistencia a su vez provoca un 30% de

fracasos terapéuticos, tendríamos que el 7-8% de los niños no responderían al tratamiento con eritromicina. Con los mecanismos de resistencia predominantes en *S. pyogenes* y *S. aureus* lo dicho es válido para la claritromicina y azitromicina. Los macrólidos son una alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina, y aunque en la mayoría de los casos tratados la evolución va a ser favorable, con los porcentajes de pérdida de sensibilidad en nuestro entorno no parece prudente que se usen en el tratamiento de infecciones estafilocócicas o estreptocócicas graves.

La clindamicina es más activa *in vitro* que la eritromicina frente a *S. aureus*, con porcentajes de pérdida de sensibilidad variables entre el 0 y 10%. Dado que el fenotipo predominante de resistencia a macrólidos en *S. pyogenes* es el M, es lógico que la inmensa mayoría de los aislados de este microorganismo se mantengan sensibles. Todo ello hace que la clindamicina sea una alternativa eficaz a considerar en el tratamiento de estas infecciones, en aquellas situaciones en las que la causa sospechosa o demostrada es un aislado de MRSA o en infecciones graves por *S. pyogenes* en pacientes con alergia a la penicilina. Como se ha comentado ya, es importante estudiar la posibilidad de un fenotipo de resistencia a clindamicina inducible por eritromicina para los aislados de *S. aureus* que se muestren resistentes a eritromicina y aparentemente sensibles a clindamicina. La combinación de cotrimoxazol (si el aislado es sensible) y rifampicina es otra opción en el tratamiento de infecciones cutáneas por MRSA (Lee *et al*, 2004).

El linezolid se ha mostrado eficaz y seguro en el tratamiento de infecciones cutáneas causadas por microorganismos grampositivos, tanto en formas no complicadas (Wible *et al*, 2003) como complicadas (con afectación profunda, y/o aquellas que han requerido tratamiento quirúrgico) (Yogev *et al*, 2003). Este antimicrobiano representa una buena opción en el tratamiento de las infecciones cutáneas producidas por microorganismos grampositivos multirresistentes.

En lo que se refiere al tratamiento empírico de las infecciones cutáneas en el ámbito del H. Clínico no parece necesario realizar modificaciones en las recomendaciones generales de tratamiento empírico. Las infecciones cutáneas y de partes blandas tienden a la resolución espontánea en la mayoría de los casos (Fergie y Purcell, 2001). En caso de que precisen cirugía, Lee *et al* en 2004 no encontraron diferencias significativas en la evolución de las infecciones cutáneas producidas por

MRSA en las que se realizó drenaje y desbridamiento quirúrgico entre el grupo que recibió tratamiento antimicrobiano eficaz tras la cirugía, frente al que no lo recibió. De ello, los autores concluyen que la incisión y drenaje en ausencia de tratamiento antimicrobiano eficaz, es suficiente en aquellas infecciones producidas por MRSA adquiridas en la comunidad si el tamaño de la lesión es menor de 5 cm y el niño es inmunocompetente.

En niños con infecciones de piel y partes blandas que clínicamente estén bien y que no hayan mejorado con el empleo de beta-lactámicos o macrólidos, se puede considerar la administración de cotrimoxazol o clindamicina por vía oral (Fergie y Purcell, 2001). Parece aconsejable remitir muestra de exudado al laboratorio de Microbiología para disponer de información que pueda guiar el tratamiento en estos casos.

V.7.CONSIDERACIONES FINALES

La resistencia a antimicrobianos es una realidad preocupante y el conocimiento de su evolución es necesario (Oteo *et al*, 2002). Los sistemas de vigilancia identifican cambios en el perfil de sensibilidad de los microorganismos tanto en el ámbito de la comunidad como en el ámbito hospitalario (Pfaller *et al*, 1998) (Henwood *et al*, 2000). Es necesaria una vigilancia local, regional, nacional e internacional de los aislados resistentes, con programas y bases de datos que tiendan a ser comunes, fiables y homologables usando redes que funcionen en tiempo real, al menos por áreas nacionales (Gobernado, 2003).

Los sistemas de vigilancia, aunque con una metodología variable, generan una información muy válida. Sin embargo, los esfuerzos en el campo de la vigilancia, no sirven de nada si no se genera información sobre la situación local de cada zona, si esta información no está accesible con facilidad a los clínicos y si no se utiliza como base para el tratamiento empírico y para implementar las medidas necesarias para el control de la resistencia (Oteo y Campos, 2003) (Alós *et al*, 2000). Los microorganismos muestran patrones de sensibilidad que pueden ser bastante diferentes, incluso entre

hospitales en la misma ciudad (Dowell *et al*, 1999) como se puede apreciar a veces con el H. Clínico y el H. Dr. Peset. Este hecho reafirma la necesidad de que cada unidad asistencial disponga de sus propios datos actualizados tanto para población pediátrica como para adultos (Goldraich y Manfroi, 2003). Por otro lado, el análisis detallado de la correlación de datos de resistencia y consumo de antimicrobianos puede ser el instrumento en el cual basar medidas de intervención y valorar su impacto (Campos y Baquero, 2002).

Los sistemas de vigilancia que se basan en los informes de los laboratorios son rápidos y fácilmente accesibles y permiten monitorizar las tendencias de resistencia locales, regionales o nacionales (Dowell *et al*, 1999). El proyecto ViResiST basado en el Análisis de Series Temporales, tiene las ventajas de poder proporcionar información local de las tendencias de resistencias a tiempo real, ofrecer predicciones sobre el comportamiento en los meses próximos de las resistencias y permitiría realizar análisis de intervención de las medidas que se apliquen.

Para afrontar el problema de las resistencias bacterianas es imprescindible que todos los sectores que utilizan antimicrobianos asuman responsabilidades y cooperen entre sí (medicina humana, veterinaria, agricultura, consumidores) y con los responsables de la administración. Es preciso implicar a todos ellos en estrategias de uso que puedan permitir reducir el uso inadecuado de antimicrobianos en pacientes en cerca de un 50%, en veterinaria en un 80%, mejorar las habilidades en el diagnóstico de las infecciones bacterianas, concienciar a médicos y población del papel de los antimicrobianos como inductores de la aparición de resistencias, recuperar antimicrobianos que no están de moda pero que mantienen una actividad aceptable como la fosfomicina (Gobernado, 2003) y estimular la actividad investigadora a la búsqueda de nuevos fármacos que aseguren el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Los países de nuestro entorno son conscientes del problema (Ruiz Bremón *et al*, 2000). Así en noviembre de 2002, los ministros de Sanidad europeos firmaron el documento 2002/77/EC *Council recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicines*. Esta directiva propone entre otras medidas, reforzar los sistemas de vigilancia, el entrenamiento y educación de los profesionales de la salud y la información a la población general (Campos y Baquero, 2002).

El proyecto ViResiST se ha mostrado como una herramienta útil para la vigilancia de la evolución temporal de las resistencias bacterianas y del consumo de antimicrobianos. Esta información permite orientar la antibioterapia empírica y la política antibiótica a nivel local. No sería exagerado decir que merece la participación del mayor número de centros hospitalarios y áreas de salud posibles, así como el apoyo institucional que lo pueda hacer posible. Es seguro que la salud infantil y la de la población general se beneficiarán de ello.

VI. CONCLUSIONES

1. El tratamiento de los datos obtenidos del proyecto ViResiST es útil para conocer el estado de resistencias en el ámbito local y orientar la terapia empírica.
2. Las diferencias observadas en los porcentajes de pérdida de sensibilidad de los diferentes microorganismos a los antimicrobianos entre hospitales próximos entre sí, apoyan la necesidad de disponer de datos locales de resistencia actualizados y de adaptar el tratamiento empírico de las infecciones a esta información.
3. Se pudieron caracterizar por medio del Análisis de Series Temporales sólo el 26% del total de secuencias de datos de resistencia y de uso de antimicrobianos estudiadas. El porcentaje de funciones de transferencia encontradas representa sólo el 6,7% de total de relaciones microorganismo-antimicrobiano estudiadas y el 34% de las series de resistencia identificadas. El bajo número de aislados mensuales que ha sido objeto de análisis es una limitación para el ajuste de modelos matemáticos de Series Temporales.
4. La tendencia general de las resistencias bacterianas es al descenso o a permanecer estable en los hospitales de la Comunidad Valenciana.
5. La tendencia global del consumo de antimicrobianos es a su descenso en población general en Atención Primaria en todos los ámbitos de estudio.
6. El análisis detallado de los resultados ha permitido detectar situaciones especiales en las que puede ser necesario implementar medidas para el control de las resistencias o realizar análisis más específicos de las situaciones de pérdida de sensibilidad. Entre ellas destacamos por su interés las siguientes:
 - Λ *Streptococcus pyogenes*. La pérdida de sensibilidad a macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono en los hospitales de la Comunidad Valenciana en los que se dispone del dato.
 - Λ *Streptococcus agalactiae*. La pérdida de sensibilidad a macrólidos en el H. de la Vega Baja, H. Dr. Peset, H. Clínico y H. General de Castellón. La comunicación

- de aislados con pérdida de sensibilidad a penicilina en el H. Clínico es una situación que debe ser revisada y vigilada.
- Λ *Streptococcus viridans*. La pérdida de sensibilidad a penicilina y a amoxicilina en el H. Clínico, H. General de Elche, H. General de Castellón y en el Academic Hospital de Rotterdam.
 - Λ *Streptococcus pneumoniae*. La pérdida de sensibilidad a penicilina y a macrólidos en todos los hospitales de la Comunidad Valenciana. La pérdida de sensibilidad a cefotaxima en el H. General de Elche.
 - Λ *Staphylococcus aureus*. La resistencia a meticilina en el H. Clínico. La pérdida de sensibilidad a eritromicina en el H. de la Vega Baja, H. Dr. Peset, H. Clínico y H. General de Castellón. La pérdida de sensibilidad a cotrimoxazol en el H. Clínico.
 - Λ *Escherichia coli*. La pérdida de sensibilidad a amoxicilina y a cotrimoxazol en todos los hospitales de la Comunidad Valenciana. La pérdida de sensibilidad a amoxicilina-clavulánico y a cefalotina en el H. Clínico.
 - Λ *Klebsiella pneumoniae*. La pérdida de sensibilidad a amoxicilina-clavulánico en el H. Clínico, a cefalosporinas de primera generación en el H. de la Vega Baja, y H. Dr. Peset. La pérdida de sensibilidad a cefuroxima en el H. Clínico y en el Academic Hospital de Rotterdam. La pérdida de sensibilidad a cotrimoxazol en todos los hospitales de la Comunidad Valenciana.
 - Λ Género *Proteus*. La pérdida de sensibilidad a amoxicilina-clavulánico en el H. Clínico, a cefalosporinas de primera generación en el H. Dr. Peset, H. Clínico y H. General de Elche. La pérdida de sensibilidad a cefuroxima en el H. Clínico. La pérdida de sensibilidad a cotrimoxazol en todos los hospitales de la Comunidad Valenciana y a trimetoprim en el Aberdeen Royal Infirmary Hospital.
 - Λ Género *Salmonella*. La pérdida de sensibilidad a amoxicilina en los hospitales de la Comunidad Valenciana y en el Aberdeen Royal Infirmary, a amoxicilina-clavulánico y cotrimoxazol en el H. Clínico.
 - Λ Género *Campylobacter*. La pérdida de sensibilidad a eritromicina en el H. Clínico.
 - Λ *Pseudomonas aeruginosa*. La pérdida de sensibilidad a aztreonam en el H. Dr. Peset, a imipenem y aztreonam en el Academic Hospital de Rotterdam.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Aguirre Jaime A. Comentarios para la continuación. En: Introducción al tratamiento de series temporales. Aplicación a las ciencias de la salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1994; pp. 377-383.
- Aguirre Jaime A. La modelación ARIMA. En: Introducción al tratamiento de series temporales. Aplicación a las ciencias de la salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1994; pp. 173-338.
- Aguirre Jaime A. La modelación clásica. En: Introducción al tratamiento de series temporales. Aplicación a las ciencias de la salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1994; pp. 25-172.
- Albañil Ballesteros MR, Calvo Rey C, Sanz Cuesta T. Variación de la prescripción de antibióticos en atención primaria. *An Esp Pediatr* 2002;57(5):420-6.
- Alcaide F, Liñares J, Pallares R, Carratala J, Benítez MA, Gudiol F, Martín R. *In vitro* activities of 22 β -lactam antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible *viridans* group streptococci isolated from blood. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2243-2247.
- Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP, Troughton KEU, Jenkins J. Sequential antimicrobial therapy: treatment of severe lower respiratory tract infections in children. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:709-715.
- Alonso Sanz M, Abad Bécquer I. Fenotipos de resistencia en aislamientos urinarios de *Escherichia coli* en la comunidad: implicaciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2003;120(10):361-4.
- Alós JI, Aracil B, Oteo J, Torres C, Gómez-Garcés JL, and the Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Setting. High prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin/miocomycin-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes*: results of a Spanish multicentre study in 1998. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:605-609.
- American Academy of Pediatrics. The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103(4):843-852.
- Andrews JI, Diekema DJ, Hunter KH, Rhomberg PR, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV. Group B streptococci causing neonatal bloodstream infection: Antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the Western Hemisphere. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:859-62.

- Arias CA, Reyes J, Zúñiga M, Cortés L, Cruz C, Rico CL, Panesso D on behalf of the Colombian Antimicrobial Resistance Group (RESCOL). Multicentre surveillance of antimicrobial resistance in enterococci and staphylococci from Colombian hospitals, 2001–2002. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:59-68.
- Armand-Lefevre L, Leflon-Guibout V, Bredin J y cols. Imipenem resistance in *Salmonella enterica* serovar related to porin loss and CMY-4 β -lactamase production. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1165-1168.
- Arpin C, Daube H, Tessier F, Quentin C. Presence of *mefA* and *mefE* genes in *Streptococcus agalactiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:944-946.
- Asensio A, Oliver A, González Diego P, Baquero F, Pérez Díaz JC, Ros P *et al.* Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: Antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000;30:55-60.
- Bantar C, Fernández Canigia L, Relloso S, Ianza A, Bianchini H, Smayevsky J Species belonging to the “*Streptococcus milleri*” group: antimicrobial susceptibility and comparative prevalence in significant clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1996;34:2020-2022.
- Baquero F, Baquero-Artigao G, Cantón R, García-Rey C. Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:Suppl 2:27-37.
- Bauchner H, Philipp B. Reducing inappropriate oral antibiotic use: a prescription for change. *Pediatrics* 1998;102:142-145.
- Bernaola Iturbe E, de Aristegui Fernández J, Herranz Aguirre M, García Calvo C, Fernández Pérez C, y Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumocócica en el País Vasco y Navarra. Estudio de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora entre 0-5 años en el País Vasco y Navarra. *An Esp Pediatr* 2002;57(4):301-9.
- Betriu C, Culebras E, Gómez M, Rodríguez-Avial I, Sánchez A, Ágrede MC, Picazo JJ. Erythromycin and clindamycin resistance and telithromycin susceptibility in *Streptococcus agalactiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1112-1114.
- Betriu C, Redondo M, Palau ML, Sánchez A, Gómez M, Culebras E, Boloix A, Picazo JJ. Comparative *in vitro* activities of linezolid, quinupristin-dalfopristin, moxifloxacin and trovafloxacin against erythromycin-susceptible and –resistant streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1838-1841.

- Bingen E, Doit C, Loukil Ch, Brahimi N, Bidet Ph, Deforche D, Geslin P. Activity of telithromycin against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered from french children with invasive and noninvasive infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2345-2347.
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwarz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-125.
- Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001;344:205-211.
- Block SL, Hedrick JA, Tyler RD. Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents. *Ped Infect Dis J* 1992;11:919-25.
- Bluestone CD. Clinical course, complications and sequelae of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:37-46.
- Bonfiglio G, Carciotto V, Russo G, Stefani S, Schito GC, Debbia E, Nicoletti G. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an Italian survey. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:307-310.
- Bouza E, García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Díaz MS for the Spanish *Pseudomonas aeruginosa* Study Group. *Pseudomonas aeruginosa*: a survey of resistance in 136 hospitals in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:981-982.
- Bouza E, García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Díaz MS, Sánchez Romero I, Vindel A, Grupo Español para el estudio de *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa*: Estudio multicéntrico en 136 hospitales españoles. *Rev Esp Quimioterap* 2003;16(1):41-52.
- Box GEP, Jenkins GM. Time series analysis: forecasting and control, revised edition. San Francisco: Holden Day, 1976.
- Bradley Sack R, Rahman M, Yunus M, Khan EH. Antimicrobial resistance in organisms causing diarrheal disease. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):S102-5.
- Brandt CM, Rouse MS, Tallan BM, Laue NW, Wilson WR, Steckelberg JM. Effective treatment of cephalosporin-rifampicin combinations against cryptic methicillin-resistant β -lactamase-producing coagulase-negative staphylococcal experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1815-1819.
- Brines J, Hernández R, Peris A. Diagnóstico y tratamiento de las neumonías agudas del niño de origen comunitario. *An Esp Pediatr* 1995;43(Suppl. 71):160-172.

- Brines J, Sala J, Benlloch C, Antón V. Tratamiento de las infecciones osteoarticulares agudas. *An Esp Pediatr* 1996;45(Suppl. 95):168-171.
- Brines J, Hernández R. Neumonías en la infancia. En: Manuel Cruz Hernández, editor. *Tratado de Pediatría*. 8ª edición. Majadahonda (Madrid): Ediciones Ergón, 2001; pp. 1238-1259.
- Brines Solanes J, Bueno Cañigral FJ, Castellano Martínez T, Fullana Montoro A, Goicochea Sáez M, Jorques Aracil G *et al.* Evolución de la enfermedad invasora bacteriana por *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* en la población infantil de la Comunidad Valenciana. 1ª edición. Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat, 2002.
- Bronzwaer S, Cars O, Buchholz U, Mölsted S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, Kool JL, Sprenger MJW, Degener JE and participants in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8(3):278-82.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros. A functional classification scheme for β -lactamase and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-1233.
- Buxbaum A, Forsthuber S, Graninger W, Georgopoulos A. Comparative activity of telithromycin against typical community-acquired respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:371-4.
- Campos J, Baquero F. Resistencia a antibióticos: ¿qué hacer ahora?. *Med Clin (Barc)* 2002;119(17):656-8.
- Cantón R, Loza E, Morosini MI, Baquero. Antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* in the PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999-2000. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl S1):9-24.
- Capdevila Cogul E, Martín Ibañez I, Mainou Cid C, Toral Rodríguez E, Cols Roig M, Agut Quijano T, Caritg Bosch J, Camarasa Piqué F. Primera infección urinaria en el lactante sano: epidemiología y pautas de diagnóstico y tratamiento. *An Esp Pediatr* 2001;55:310-314.
- Cars O, Molsted S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851-3.

- Casado Flores J, Aristegui J, Rodrigo de Liria C, Martín JM, Fernández Pérez C y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles. *An Esp Pediatr* 2002;56:5-9.
- Casado Flores J., Fenoll A., Aristegui Fernández J., Rodrigo de Liria C., Martín Sánchez J.M., Berrón S., Fernández Pérez C. y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico. *An Esp Pediatr* 2002;57(4):295-300.
- Casaní Martínez C, Calvo Rigual F, Peris Vidal A, Álvarez de Laveda Mulero T, Díez Domingo J, Graullera Millas M, Úbeda Sansano. Encuesta sobre el uso racional de antibióticos en atención primaria. *An Esp Pediatr* 2003;58(1):10-6.
- Choi K, Thacker SB. An evaluation of influenza mortality surveillance, 1962-1979. Time series forecasts of expected pneumonia and influenza deaths. *American Journal of Epidemiology* 1981;113(3):215-226.
- Chumpa A, Bachur RG, Harper MB. Bacteremia-associated pneumococcal pneumonia and the benefit of initial parenteral antimicrobial therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1081-5.
- Cobo Martínez F, Manchado Mañas P, Porrás Ballesteros J, Cárdenas Martínez. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Prevalencia actual en un área del sur de España. *Rev Esp Quimioterap* 2002;15(3):264-267.
- Culebras E, Rodríguez-Avial I, Betriu C, Redondo M, Picazo JJ. Macrolide and tetracycline resistance and molecular relationships of clinical strains of *Streptococcus agalactiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1574-1576.
- Dagan R, Einhorn M, Lang R, Pomeranz A, Wolach B, Miron D, Raz R, Weintraub A, Steinberger J, Isaachson M. Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(3):198-203.
- Dagan R. Management of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis in the pediatric patient. *Ped Infect Dis J* 1993;12:88-92.
- Darmstadt GL. Oral therapy for uncomplicated bacterial skin infections in children. *Ped Infect Dis J* 1997;16:227-40.
- de Azavedo JC, McGavin M, Duncan C, Low DE, McGeer A. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in invasive and noninvasive Group B

- Streptococcus* isolates from Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3504-3508.
- de Mouy D, Cavallo JD, Leclercq R, Fabre R, the AFORCOPI-BIO NETWORK. Antibiotic susceptibility and mechanisms of erythromycin resistance in clinical isolates of *Streptococcus agalactiae*: French multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2400-2402.
- de Neeling AJ, van Leeuwen WJ, Schouls LM, Schot CS, van Veen-Rutgers A, Beunders AJ *et al.* Resistance of staphylococci in The Netherlands: surveillance by an electronic network during 1989-1995. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:93-101.
- del Castillo F, Baquero-Artigao F, García-Perea A. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:94-97.
- del Castillo Martín F. Otitis media aguda: criterios diagnósticos y aproximación terapéutica. *An Esp Pediatr* 2002; 56(Suppl. 1):40-47.
- Díaz Jiménez J, Alberdi JC, Montero JC, Mirón IJ. Asociación entre la contaminación atmosférica por dióxido de azufre y partículas totales en suspensión y la mortalidad diaria en la ciudad de Madrid (1986-1992). *Gaceta Sanitaria* 1998;12(5):207-215.
- Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M and the SENTRY Participants Group. Survey of Infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl2):S114-32.
- Díez Dorado R, Tagarro García A, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Uría González MJ, Peña García P, del Castillo Martín F. Bacteriemia por *Salmonella* no *typhi* en niños: revisión de 11 años. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(4):344-8.
- Dobay O, Rozgonyi F, Hajdú E, Nagy E, Knausz M, Amyes SGB. Antibiotic susceptibility and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from Hungary. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:887-893.
- Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among *viridans* group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:891-894.
- Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs MR, Jerningan D, Musher DM, *et al.* Acute otitis media: Management and surveillance in an era of pneumococcal resistance – a

- report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1-9.
- Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Otitis media-Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:165-171.
- Drobnic L. Principios en quimioterapia: tratamiento empírico. En García Sánchez J.E., López R, Prieto J, editores. *Antimicrobianos en medicina*. Sociedad Española de Quimioterapia, Prous Science, S.A. 1999; pp. 813-820.
- English BK, Shenep JL. Enterococcal and viridans streptococcal infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Sheldon LK., editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5th edition. Philadelphia: Saunders, 2004; pp. 1175-1203.
- Feder HM, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 2001;20:860-3.
- Fergie JE, Purcell K. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in South Texas children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:993-1000.
- Fernández Guerrero ML. Actividad de los antibióticos en combinación frente a *Streptococcus pneumoniae*. Implicaciones en el tratamiento de la meningitis neumocócica. *Med Clin (Barc)* 1998;110(Suppl. 1):40-43.
- Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, Schreckenberger PC, Quinn JP. Community-acquired and clindamycin susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:993-1000.
- Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, Tjhio JT, Kelkar S, Schreckenberger PC, Quinn JP. Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:530-4.
- Fridkin SK, Steward ChD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE, Archibald LK, Gaynes RP, Tenover FC and Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Hospitals. Surveillance of Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in United States Hospitals: Project ICARE Phase 2. *Clin Infect Dis* 1999;29:245-52.
- Friedland IR, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:377-382.
- Friedland IR: Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:885-90.

- Friedrich LV, White RL, Bosso JA: Impact of use of multiple antimicrobials on changes in susceptibility of gramnegative aerobes. Clin Infect Dis 1999;28:1017-24.
- Galán JC, Varea M, Castillo FJ, Clavel A, Gómez-Lus R, Resistencia antibiótica en *Salmonella entérica*: un problema en aumento. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996;10:528-532.
- Garau J. Impacto de la resistencia a los macrólidos en la infección neumocócica. An Esp Pediatr 2002;56 (Suppl. 1):54-58.
- García de Lomas J, Gimeno C, Díez J, Bermejo M, Navarro D, García-Ponte L y Grupo Español para el Estudio de la Sensibilidad a Macrólidos en Atención Primaria. Sensibilidad a eritromicina y claritromicina de aislados de *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A productores de faringoamigdalitis en la edad pediátrica: estudio multicéntrico en Atención Primaria. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999;17:24-28.
- García de Lomas J, López Cerezo L, Gimeno Cardona C y Grupo Español para la Vigilancia de los Patógenos Respiratorios. Sensibilidad de los patógenos respiratorios en la comunidad en España: resultados del estudio SAUCE. An Esp Pediatr 2002;56(Suppl. 1):9-19.
- García-Aparicio A, Marrón A. Método de previsión de la demanda sanitaria urgente. Todo Hospital 1990; 68:35-30.
- García-Campo JA, Alarcón T, Domingo D, Menéndez-Rivas M, López-Brea M. Sensibilidad de *Campylobacter jejuni* a ocho antibióticos en cepas aisladas de muestras clínicas de niños. Rev Esp Quimioterap 2003;16(2):216-220.
- Gaudreau Ch, Gilbert H. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* strains isolated from human in 1998 to 2001 in Montreal, Canada. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:2027-2029.
- Gerber MA, Tanz RR. New approaches to the treatment of group A streptococcal pharyngitis. Curr Opin Pediatr 2001;13:51-55.
- Gobernado M. Reflexiones sobre resistencia bacteriana. Rev Esp Quimioterap 2003;16(2):158-160.
- Gobernado M. Resistencia en *Staphylococcus aureus*. Ahora a la vancomicina. Rev Esp Quimioterap 2002;15(3):211-214.
- Goettsch W, van Pelt W, Nagelkerke N, Hendrix MGR, Buiting AGM, Petit PL, Sabbe LJM, van Griethuysen AJA, de Neeling AJ. Increasing resistance to fluoroquinolones

- in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:223-228.
- Goldraich NP, Manfroi A. Febrile urinary tract infection: *Escherichia coli* susceptibility to oral antimicrobials. *Pediatr Nephrol* 2002;17:173-176.
- Gómez García AC, Pérez Giraldo C, Rodríguez Benito. Método de difusión en agar. En: M. Casal Román, editor. Métodos de estudio de la actividad de los antimicrobianos. Córdoba: Servicio de Publicaciones Universidad de Córdoba, 1995; pp. 45-70.
- Gómez-Lus R, Adrián F, Gómez-Lus S, Rubio Calvo M.C. Presión selectiva antibiótica y resistencia en infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin (Barc)* 1998;110(Suppl. 1):3-7.
- Gómez-Lus R, Granizo JJ, Aguilar L, Bouza E, Gutierrez A, García de Lomas J and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Is there an ecological relationship between rates of antibiotic resistance of species of the genus *Streptococcus*?. *J Antimicrob Chemother* 1999;37:3384-3386.
- Graham PhL, Ampofo K, Saiman L. Linezolid treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:798-799.
- Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, García-Rey C, Dal-Ré R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:767-73.
- Granizo JJ. El consumo de antimicrobianos en España: ¿un problema sin solución? *Rev Esp Quioterap* 2001;14(4): 317-318.
- Gray JW, Darbyshire Ph J, Beath SV, Kelly D, Mann JR. Experience with quinupristin/dalfopristin in treating infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:234-8.
- Grupo de Hospitales Castrillo. Meningitis neonatal. Estudio epidemiológico del Grupo de Hospitales Castrillo. *An Esp Pediatr* 2002;56:556-563.
- Haugh LD. Construcción de funciones de transferencia. *J Am Stat Assoc* 1976;71:378-385.
- Helfenstein U, Ackermann U, Braun-Fahrländer C, Wanner HU. The environmental accident at 'Schweizerhalle' and respiratory diseases in children: a time series analysis. *Statistics in Medicine* 1991;10:1481-1492.
- Hellerstein S, Nickell E. Prophylactic antibiotics in children at risk for urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2002;17:506-510.

- Henwood CJ, Livermore DM, Johnson AP, James D, Warner M, Gardiner A, and the Linezolid Study Group. Susceptibility of gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:931-940.
- Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-martínez L, y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(2):77-82.
- Hernández Marco R. Tratamiento antimicrobiano de las infecciones osteoarticulares. En Hernández Marco R, Codoñer Franch P, Peris Vidal A, editores. Actualizaciones en enfermedades infecciosas del niño 1996; pp. 155-164.
- Hernández R, Bretón JR. Diagnóstico de la neumonía aguda del niño adquirida en la comunidad. *An Esp Pediatr* 2001;54(Suppl. 4):114-121.
- Hoberman A, Wald E. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:11-17.
- Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, Kearney DH, Reynolds EA, Ruley J, Janosky JE. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics* 1999;104:79-86.
- Hoibi N, Ciofu O, Jensen T, Pressler T, Johansen HK, Koch Ch. Use of carbapenems and other antibiotics for pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:738-743.
- Howe RA, Wooton M, Walsh TR, Bennet PM, McGowan AP. Expression and detection of hetero-vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:675-678.
- Hsueh P-R, Teng L-J, Lee L-N, Ho S-W, Yang P-C, Luh KT. High incidence of erythromycin resistance among clinical isolates of *Streptococcus agalactiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3205-3208.
- Hussain FM, Boyle-Vavra S, Bethel CD, Daum RS. Current trends in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care pediatric facility. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1163-6.
- Iglesias Sánchez L, Pérez-Yarza EG, García-Arenzana JM, Valiente Méndez A, Pérez-Trallero E. Epidemiología de la enfermedad neumocócica en Guipúzcoa. *An Esp Pediatr* 2002;57(5):401-7.

- Jalava J, Kataja J, Seppälä H, Huovinen P. *In vitro* activities of the novel ketolide Telithromycin (HMR 3647) against erythromycin-resistant *Streptococcus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:789-793.
- Kahlmeter G, The ECO·SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. *J Antimicrob Chemother* 2000;46 (Suppl. 1):S15-22.
- Kaneko K, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamataka A, Miyano T. Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesical reflux. *Pediatr Nephrol* 2003;18:468-470.
- Kaplan EL. Recent evaluation of antimicrobial resistance in β -hemolytic streptococci. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):S89-92.
- Kaplan SL, Afghani B, Lopez P, Wu E, Fleishaker D, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:S178-85.
- Kaplan SL, Deville JG, Yogeve R *et al*. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:677-85.
- Karwowska A, Davies HD, Jadavji T. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous-oral therapy. *Ped Infect Dis J* 1998;17:1021-6.
- Klein JO. Management of otitis media: 2000 and beyond. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:383-387.
- Klein JO. Review of consensus reports on management of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1152-5.
- Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, de Abajo Iglesias FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)* 2002;118(15):561-8.
- Leclercq R. Enterococci acquire new kinds of resistance. *Clin Infect Dis* 1997;24 (Suppl 1):S80-4.
- Lee MC, Rios AM, Aten MF, Mejías A, Cavuoti D, McCracken GH, Hardy RD. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:123-7.
- Lin FYC, Parvin L, Azimi PH, Weisman LE, Philips III JB, Regan J, Clark P, Rhoads GG, Clemens, Troendle J, Pratt, Brenner RA, Gill V. Antibiotic susceptibility

- profiles for group B streptococci isolated from neonates, 1995-1998. *Clin Infect Dis* 2000;31:76-9.
- López de Goicoechea MJ, Echevarría MJ, Berdonces P, Ayarza R. Estudio de sensibilidad de *Salmonella* spp. no *typhi* en el Hospital de Galdakao (1992 a 1998). *Rev Esp Quimioterap* 2001;14(1):51-54.
- López-Lozano JM. Vigilancia de la resistencia bacteriana y su relación con el uso de antibióticos por medio del Análisis de Series Temporales (Tesis Doctoral). Murcia. Universidad de Murcia, 2002.
- López-Lozano JM, Monnet DL, Yagüe A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, Saez M. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Internat J Antimicrob Agents* 2000;14:21-31.
- Luh K-T, Hsueh P-R, Teng L-J, Pan H-J, Chen Y-C, Lu J-J, Wu J-J, Ho S-W. Quinuopristin-Dalfopristin resistance among gram-positive bacteria in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3374-3380.
- Luján-Zilbermann J, Patrick Ch P. Opportunistic infections in hematopoietic stem cell transplantation. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Sheldon LK., editors. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5th edition. Philadelphia: Saunders, 2004; pp. 982-991.
- Macris MH, Hartman N, Murray B, Klein RF, Roberts RB, Kaplan EL, Horn D, Zabriskie JB. Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. *Ped Infect Dis J* 1998;17:377-81.
- Martínez Suárez V, Cimadevilla Suárez R, Amil Pérez B, Ordóñez, Álvarez FA, Pérez Castro S, Santos Rodríguez F, Málaga Guerreo S. Patrón de sensibilidad a antimicrobianos en uropatógenos aislados en niños. *Rev Esp Quimioterap* 2003;14(1):68-63.
- Martínez-Schnell B, Zaidi A. Time series analysis of injuries. *Stat Med* 1989;8:1497-508.
- McCracken GH. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:924-8.
- McCracken GH. Prescribing antimicrobial agents for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1141-6.
- McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346:429-437.

- Mehra S, Van Moerkerke M, Welck J, Sverrisson G, Sirotiakova J, Marr C, Staley H. Short course therapy with cefuroxime axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Ped Infect Dis J* 1998;17:452-7.
- Merino Arribas JM, Carpintero Martín I, Marrero Calvo M, Ansó Oliván S, Elvira Pardilla AI, Iglesias Escalera G. *An Esp Pediatr* 2001;55:20-24.
- Monnet DL, Lennox KA, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE, Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:388-394.
- Monnet DL, López-Lozano JM, Campillos P, Burgos A, Yagüe A, Gonzalo N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl5):29-36.
- Montero JC, Mirón IJ, Díaz Jiménez J, Alberdi JC. Influencia de variables atmosféricas sobre la mortalidad por enfermedades respiratorias y cardiovasculares en los mayores de 65 años en la Comunidad de Madrid. *Gaceta Sanitaria* 1997;11:164-170.
- Morales WJ, Dickey SS, Bornick P, Lim DV. Change in antibiotic resistance of group B *Streptococcus*: Impact on intrapartum management. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:310-4.
- Morant A, Díez J, Gimeno C, de la Muela N, Pereiró I, Brines J. Epidemiología de la meningitis producida por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* en niños de la Comunidad Valenciana, España. *Rev Neurol* 1998;26:34-37.
- Morosini MI, Cantón R, Loza E, del Campo R, Almaraz F, Baquero F. *Streptococcus pyogenes* isolates with characterized macrolide resistance mechanisms in Spain: *in vitro* activities of telithromycin and cethromycin. *J Antimicrob Chemother*;2003;52:50-55.
- Moreno A, Díaz Jiménez J, Domínguez MF. Vigilancia compartida: enfermedad meningocócica vs. gripe. *Gaceta Sanitaria* 2000;14(6):422-427.
- Murdoch DR, Reller B. Antimicrobial susceptibilities of group B streptococci isolated from patients with invasive disease: 10-year perspective. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3623-3624.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Vol 22, nº 1, M100-S12. Villanova, PA, 2002.
- Navarro Risueño F, Miró Cardona E, Mirelis Otero B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(5):225-234.

- Nelson JD. Community-acquired pneumonia in children: guidelines for treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:251-3.
- Nelson JD. Toward simple but safe management of osteomyelitis. *Pediatrics* 1997; 99: 883-884.
- Nuutinen M, Uhari M, Murphy MFG, Hey K. Clinical guidelines and hospital discharges of children with acute urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 1999;13:45-49.
- O'Brien KL, Dowell SF, Schwartz B, Marcy M, Phillips WR, Gerber MA. Cough Illness/Bronchitis-Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:178-181.
- Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Solís G, Vallano A, Guerra L y cols. Appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquires acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:751-8.
- Olivera S, Castillo FJ, Llorente MT, Clavel A, Varea M, Seral C, Rubio MC. Resistencia antibiótica en cepas clínicas de *Salmonella enterica* aisladas en Zaragoza. *Rev Esp Quimioterap* 2002;15(2):152-157.
- Ono T, Shiota S, Katsuhiko H, Nemoto K, Tsuchiya T, Miyake Y. Susceptibilities of oral and nasal isolates of *Streptococcus mitis* and *Streptococcus oralis* to macrolides and PCR detection of resistance genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1078-1080.
- Orden B, Perez-Trallero E, Montes M, Martínez R. Erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Madrid. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(6):470-473.
- Oteo J, Campos J, Baquero F and Spanish members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). *J Antimicrob Chemother* 2002;50:945-952.
- Oteo J., Campos J. Valor de los sistemas de vigilancia de resistencia a antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(3):123-5.
- Parry Ch E. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella enterica*. *Curr Opin Infect Dis* 2001;16:467-472.
- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Consumo de antibióticos sistémicos en Valladolid (1996-2000). *Rev Esp Quimioterap* 2002;15:61-70.

- Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio MJT and the Finish Study Group. Simplified treatment of acute staphylococcal osteomyelitis of childhood. *Pediatrics* 1997;99: 846-850.
- Pérez Méndez, Solís Sánchez G, Miguel Martínez D, de la Iglesia Martínez P, Viejo de la Guerra G, Martín Mardomingo MA. Factores predictivos de enfermedad neumocócica invasora: estudio de casos y controles. *An Esp Pediatr* 2002;57(4):310-6.
- Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García de Lomas J, Baquero F and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents and Chemother* 2001;45(12): 3334-3340.
- Pessoa-Silva CL, Toscano CM, Moreira BM, y cols. Infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Salmonella enterica* subs. *enterica* serotype infantis in a neonatal unit. *J Pediatr* 2002;141:381-387.
- Pfaller MA, Jones RN; Doern GV, Kugler K, and the SENTRY Participants Group. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1762-1770.
- Picazo JJ; Betriu C, Rodríguez-Avial I, Azahares E, Sánchez BA y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(10):503-10.
- Pichichero ME, McLinn SE, Gooch M, Rodriguez W, Golsfarb J, Reidenberg BE and Members of the Ceftibuten Pharyngitis International Study Group. Ceftibuten vs. penicillin V in group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Ped Infect Dis J* 1995;14:S102-7.
- Pineda Solas V, Pérez Benito A, Domingo Puiggros M, Larramona Carrera H, Segura Porta F, Fontanals Aymerich D. Neumonía neumocócica bacteriémica. *An Esp Pediatr* 2002;57(5):408-13.
- Portillo A, Ruiz-Larrea F, Zarazaga M, Alonso A, Martínez JL, Torres. Macrolides resistance genes in *Enterococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:967-971.

- Prieto Prieto J, Calvo Zamorano A. Resistencia antimicrobiana. ¿Efecto de clase?. An Esp Pediatr 2002;56(Suppl. 1):20-24.
- Proctor RA. Coagulase-negative staphylococcal infections: a diagnostic and therapeutic challenge. Clin Infect Dis 2000;31:31-3.
- Reinert RR, Lütticken R, Bryskier A, Al-Lahham A. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in the pediatric population in Germany during 2000-2001. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:489-493.
- Ríos M, García JM, Cubedo M, Pérez D. Análisis de series temporales en la epidemiología de la fiebre tifoidea en España. Medicina Clínica 1996;106(18):686-689.
- Rodrigo Gonzalo de Liria. Propuesta de tratamiento empírico de las infecciones respiratorias infantiles. An Esp Pediatr 2002;56(Suppl. 1):48-53.
- Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Picazo JJ. Actividad *in vitro* de seis fluorquinolonas y penicilina frente a 101 estreptococos del grupo viridans caracterizados en su resistencia a la eritromicina. Rev Esp Quimioterap 2001;14:364-368.
- Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Picazo JJ. Sensibilidad a penicilina y otros 13 antimicrobianos de estreptococos del grupo *viridans* resistentes a eritromicina aislados de hemocultivos. Rev Esp Quimioterap 2001;14:275-280.
- Rosenstein N, Phillips WR, Gerber MA, Marcy SM, Schwartz B, Scott FD. The common cold - Principles of judicious use of antimicrobial agents. Pediatrics 1998;101:181-184.
- Ruiz Bremón A, Ruiz-Tovar M, Pérez Gorricho B, Díaz de Torres P, López Rodríguez R. Non-hospital consumption of antibiotics in Spain: 1987-1997. J Antimicrob Chemother 2000;45:395-400.
- Ruiz Contreras J. Estrategias para neutralizar el impacto de las resistencias bacterianas. An Esp Pediatr 2002;56(Suppl. 1):59-64.
- Sáez Y, Zarazaga M, Lanetro L, Gastañares MJ, Baquero F, Torres C. Antibiotic resistance in *Campylobacter* strains isolated from animals, foods and humans in Spain in 1997-1998. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:267-271.
- Sala J, Brines J. Infecciones osteoarticulares. En: Manuel Cruz Hernández, editor. Tratado de Pediatría. 8ª edición. Majadahonda (Madrid): Ediciones Ergón, 2001; pp. 1886-1893.

- Schmitz FJ, Fluit AC, Gondolf M, Beyrau R, Lindenlauf E, Verhoef J, Heinz HP, Jones ME. The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 european hospitals. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:253-259.
- Schwartz B, Marcy M, Phillips WR, Gerber MA, SF Dowell. Pharyngitis-Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:171-174.
- Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Pentti H, and the Finish Study Group for Antimicrobial Resistance. 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.
- Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Ped Infect Dis J* 1994;13:1-7.
- Sirvent E, Ruiz M, Rodríguez C, Royo G. Serotipos y sensibilidad antibiótica del género *Salmonella* en Elche. *Rev Esp Quimioterap* 2002;15(1):55-60.
- Smaill F. Intrapartum antibiotics for Group B streptococcal colonisation (Cochrane Methodology Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo del tratamiento de las neumonías en la infancia. *An Esp Pediatr* 1999;50:189-195.
- Sociedad Española de Quimioterapia. Evaluación del consumo de antibióticos en la atención primaria de salud (1999). *Rev Esp Quimioterap* 2001;14(1):69-72.
- Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(8):407-12.
- Soult Rubio JA, Rangel Pineda C, Muñoz Sáez M, Parrilla Parrilla JS, Díaz Fernández F, López Castilla JD, Tovaruela Santos A. Meningitis neumocócica: características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas. *An Esp Pediatr* 2001;55:315-320.
- Steinke DT, Seaton RA, Phillips G, MacDonald TM, Davey PG. Factors associated with trimethoprim-resistant bacteria isolated from urine samples. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:841-843.
- Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med* 1997;337:491-2.
- Sweeney MT, Zurenko GE. *In vitro* activities of linezolid combined with other antimicrobial agents against staphylococci, enterococci, pneumococci, and selected gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1902-1906.

- Tajada P, Gomez-Garcés JL, Alós JJ, Balas D, Cogollos R. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to 12 β -lactam agents and combinations with β -lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1924-1925.
- Tan TQ, Mason EO Jr, Barson WJ, *et al.* Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1998;102:1369-75.
- Tarlow MJ. Macrolides in the management of streptococcal pharyngitis/tonsillitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:444-448.
- Threlfall EJ, Fisher IST, Berghold C y cols. Antimicrobial drug resistance in isolates of *Salmonella enterica* from cases of salmonellosis in humans in Europe in 2000: results of international multi-centre surveillance. *Eurosurveillance* 2003;8:41-45.
- Till M, Wixson RL, Pertel PE. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Clin Infect Dis* 2002;34:1412-4
- Torres C. Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(7):354-364.
- Tracy M, Wanahita A, Shuhatovich Y, Goldsmith EA, Clarridge JE, Musher D. Antibiotic susceptibilities of genetically characterized *Streptococcus milleri* group strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1511-1514.
- Troillet N, Samore MH, Carmeli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 1997;25:1094-8.
- Trzcinski K, Cooper BS, Hryniewicz W, Dowson CG. Expression of resistance to tetracyclines in strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:763-770.
- Tsai SF, Zervos MJ, Clewell DB, Donabedian SM, Sahm DF, Chow JW. A new high-level gentamicin resistance, aph(2'')-Id in *Enterococcus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1229-1232.
- Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J. Adverse reactions in children during long term antimicrobial therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(5)404-408.
- Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(6):304-312.
- Viudes A, Pérez-Bellés C, Tallón P, Cano J, Peñalver MC, Pemán J, Gobernado M. Sensibilidad de *Staphylococcus aureus* aislados de hemocultivo a 11 antimicrobianos y revisión de la literatura. *Rev Esp Quimioterap* 2002;15(2):158-168.

- Wall EJ. Childhood osteomyelitis and septic arthritis. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:73-76.
- Weinstein MP. Comparative evaluation of penicillin, ampicillin and imipenem MICs and susceptibility breakpoints for vancomycin-susceptible and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2001;39:2729-2731.
- Wible K, Tregnaghi M, Bruss J, Fleishaker D, Naberhuis-Stehouwer S, Hilty M. Linezolid *versus* cefadroxil in the treatment of skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:315-22.
- Williams G, Lee A, Craig J. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: A systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2001;138:868-874.
- Wisplinghoff H, Reinert RR, Cornely O, Seifert H. Molecular relationships and antimicrobial susceptibilities of viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. *J Clin Microbiol* 1999;37:1876-1880.
- Wubbel L, Muniz L, Ahmed A *et al*. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:98-104.
- Yagüe A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(2):78-84.
- Yogev R, Patterson LE, Kaplan SL, Adler S, Morfin MR, Martin A, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:S172-7.
- Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;33:477-82.
- Zhanel GG, Hoban DJ, Karlowsky JA. Nitrofurantoin is active against vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:324-326.
- Ziglam H, Finch RG. Resistencia antibiótica en el año 2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:91-92.

VIII. TABLAS

TABLA 1

Tabla 1. Número de aislados analizados durante el periodo de estudio en cada hospital

	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. viridans</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	SCN [§]
<i>H. de la Vega Baja</i>	23	58	57	27	128	134	530
<i>H. Dr. Peset</i>	35	20	74	59	312	200	133
<i>H. Clínico</i>	397	40	294	92	105	216	523
<i>H. General de Elche</i>	63	62	262	263	97	267	937
<i>H. General de Castellón</i>	-	-	202	836	356	411	1.345
<i>Academic Hospital de Rotterdam</i>	-	-	169	497	357	3.460	1.430
<i>Aberdeen Royal Infirmary Hospital</i>	1.226	132	598	569	1.075	2.935	310

[§]SCN: Estafilococos coagulasa negativo

	Bacilos gramnegativos	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Proteus</i> spp.	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i>
<i>H. de la Vega Baja</i>	1.684	747	45	53	434	80	109
<i>H. Dr. Peset</i>	2.670	1.041	88	193	567	582	115
<i>H. Clínico</i>	2.771	1.281	173	214	556	440	235
<i>H. General de Elche</i>	931	832	96	97	249	102	81
<i>H. General de Castellón</i>	4.784	2.493	234	421	820	-	489
<i>Academic Hospital de Rotterdam</i>	10.163	4.518	1.136	583	29	54	1.333
<i>Aberdeen Royal Infirmary Hospital</i>	8.466	Coliformes		552	462	339	445
		5.664					

TABLA 2

Tabla 2. Distribución de la procedencia de los aislados según el tipo de muestra

	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. viridans</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	SCN [§]
ABSCESOS, EXUDADOS Y HERIDAS	22%	28%	29%	24%	6%	38%	6%
CATÉTER	-	-	1%	-	1%	1%	13%
GASTROINTESTINAL	-	12%	-	-	1%	2%	1%
LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	-	4%	2%	1%	1%	-	2%
TRACTO GENITOURINARIO	10%	13%	-	-	1%	1%	-
VIAS RESPIRATORIAS ALTAS Y OJOS	50%	7%	12%	54%	2%	19%	13%
VIAS RESPIRATORIAS BAJAS	-	8%	22%	16%	-	34%	2%
ORINA	-	6%	10%	-	84%	2%	17%
OTROS	18%	3%	8%	1%	1%	1%	2%
SANGRE	-	19%	16%	4%	3%	2%	45%

[§]SCN: Estafilococos coagulasa negativo

	BGN ^Ω	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Proteus</i> spp.	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i>
ABSCESOS, EXUDADOS Y HERIDAS	5%	5%	6%	6%	-	-	16%
CATÉTER	-	-	-	-	-	-	-
GASTROINTESTINAL	17%	20%	43%	15%	-	-	3%
HECES	12%	2%	5%	1%	98%	99%	-
LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	-	-	-	-	-	-	-
TRACTO GENITOURINARIO	1%	-	-	-	-	-	1%
VIAS RESPIRATORIAS ALTAS Y OJOS	6%	4%	4%	6%	-	-	20%
VIAS RESPIRATORIAS BAJAS	4%	3%	5%	1%	-	-	35%
ORINA	49%	65%	33%	68%	-	-	23%
OTROS	5%	-	2%	2%	1%	1%	1%
SANGRE	1%	1%	2%	-	1%	-	1%

^ΩBGN: Bacilos gramnegativos

TABLA 3

Streptococcus pyogenes

Tabla 3. Porcentaje de *Streptococcus pyogenes* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja ^{II}					-				-
H. Dr. Peset					-				-
H. Clínico					-				3,9% (IC 2,1-6,7)
H. General de Elche					3,2% (IC 0,4-11,2)				13,3% (IC 1,7-40,4)
H. General de Castellón [§]					-				-
Academic Hospital de Rotterdam					-				-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital					-				-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

^{II}El escaso número de aislados no permite proporcionar porcentajes.

[§] No se dispone de datos

Streptococcus pyogenes

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
H. de la Vega Baja ^{II}	-	-		-					-
H. Dr. Peset	-	20,0% (IC 8,4-36,9)		-					-
H. Clínico	3,6% (IC 2,1-5,8)	33,8% (IC 29,1-38,6)		-					0,3% (IC 0,0-1,4)
H. General de Elche	0,0% (IC 0,0-19,5)	11,7% (IC 1,5-36,4)		0,0% (IC 0,0-11,2)					-
H. General de Castellón [§]	-	-		-					-
Academic Hospital de Rotterdam	-	-		-					-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	1,6% (IC 0,8-2,9)	3,3% (IC 2,1-4,9)		6,4% (IC 1,3-17,5)					-

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

^{II}El escaso número de aislados no permite proporcionar porcentajes.

[§]No se dispone de datos

TABLA 4

Streptococcus agalactiae

Tabla 4. Porcentaje de *Streptococcus agalactiae* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja	0,0% (IC 0,0-28,5)							
H. Dr. Peset	0,0% (IC 0,0-16,8)							
H. Clínico	8,6% (IC 1,8-23,1)							
H. General de Elche^{II}	-							
H. General de Castellón[§]	-							
Academic Hospital de Rotterdam	-							
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	0,0% (IC 0,0-6,8)							

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

[§] No se dispone de datos

^{II}El escaso número de aislados no permite proporcionar porcentajes.

Streptococcus agalactiae

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja					0,0% (IC 0,0-26,5)				0,0% (IC 0,0-16,8)
H. Dr. Peset					-				13,3% (IC 1,7-40,5)
H. Clínico					-				6,3% (IC 0,8-20,8)
H. General de Elche ^{II}					-				-
H. General de Castellón [§]					-				-
Academic Hospital de Rotterdam					-				-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital					-				-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

[§] No se dispone de datos

^{II}El escaso número de aislados no permite proporcionar porcentajes.

Streptococcus agalactiae

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
H. de la Vega Baja	-	-	-	-				-	0,0% (IC 0,0-26,5)
H. Dr. Peset	-	-	-	-				-	-
H. Clínico	27,3% (IC 13,3-45,5)	30,3% (IC 15,6-48,7)	-	-				37,9% (IC 20,7-57,7)	3,0% (IC 0,1-15,8)
H. General de Elche ^{II}	-	-	-	-				-	-
H. General de Castellón [§]	-	-	-	-				-	-
Academic Hospital de Rotterdam	-	-	-	-				-	-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	2,0% (IC 0,1-10,9)	8,2% (IC 2,3-19,6)	-	-				-	-

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

[§] No se dispone de datos

^{II}El escaso número de aislados no permite proporcionar porcentajes.

TABLA 5

Streptococcus viridans

Tabla 5. Porcentaje de estreptococos del grupo *viridans* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja	-		-				-	
H. Dr. Peset	41,5% (IC 26,3-57,9)		-				0,0% (IC 0,0-28,5)	
H. Clínico	22,8% (IC 17,9-28,2)		26,5% (IC 21,3-32,1)				4,2% (IC 2,1-7,3)	
H. General de Elche	40,9% (IC 26,3-56,8)		39,5% (IC 25,0-55,6)				0,0% (IC 0,0-18,5)	
H. General de Castellón	40,9% (IC 29,3-53,2)		40,9% (IC 29,3-53,2)				22,9% (IC 13,7-34,5)	
Academic Hospital de Rotterdam	49,5% (IC 39,2-59,8)		23,2% (IC 15,1-32,9)				-	
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	0,7% (IC 0,1-2,6)		0,0% (IC 0,0-1,6)				-	

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Streptococcus viridans

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja	-	-	8,3% (IC 0,2-38,5)		31,3% (IC 11,0-58,7)				0,0% (IC 0,0-26,5)
H. Dr. Peset	-	3,3% (IC 0,1-17,2)	8,8% (IC 1,9-23,7)		25,0% (IC 7,3-52,4)				-
H. Clínico	18,9% (IC13,7-25,1)	-	-		-				18,0% (IC 12,9-24,0)
H. General de Elche	5,9% (IC 0,2-28,7)	-	13,5% (IC 4,5-28,8)		45,0% (IC 29,3-61,5)				30,8% (IC 14,3-51,8)
H. General de Castellón	40,9% (IC 29,3-53,2)	-	43,3% (IC 31,2-56,0)		15,4% (IC 7,6-26,5)				10,0% (IC 4,1-19,5)
Academic Hospital de Rotterdam	-	-	-		-				-
Aberdeen Royal Infirmery Hospital	-	0,0% (IC 0,0-1,7)	-		-				-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmery Hospital: ámbito de Atención Primaria.

Streptococcus viridans

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
H. de la Vega Baja	9,1% (IC 0,2-41,3)	16,7% (IC 0,4-64,1)	-	16,7% (IC 2,1-48,4)				-	-
H. Dr. Peset	32,1% (IC 15,9-52,4)	47,2% (IC 30,4-64,5)	40,6% (IC 23,7-59,4)	-				28,6% (IC 26,3-58,1)	0,0% (IC 0,0-11,2)
H. Clínico	33,2% (IC 27,8-39,0)	52,0% (IC 45,6-58,4)	-	-				49,8% (IC 43,7-56,0)	4,3% (IC 2,2-7,4)
H. General de Elche	26,6% (IC 14,6-42,0)	33,3% (IC 20,0-49,0)	-	28,6% (IC 3,7-71,0)				57,1% (IC 41,0-72,3)	41,7% (IC 22,1-63,4)
H. General de Castellón	54,6% (IC 40,6-68,0)	52,2% (IC 39,8-64,4)	-	78,5% (IC 66,5-87,7)				7,8% (IC 2,6-17,3)	15,4% (IC 7,6-26,5)
Academic Hospital de Rotterdam	21,5% (IC 13,7-31,2)	37,6% (IC 27,8-48,3)	-	-				-	-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	4,2% (IC 2,1-7,7)	7,5% (IC 4,5-11,6)	-	14,3% (IC 4,0-32,7)				-	-

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

TABLA 6

Streptococcus pneumoniae

Tabla 6. Porcentaje de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja	70,0% (IC 34,8-93,3)		-				-	
H. Dr. Peset	27,3% (IC 13,3-45,5)		17,7% (IC 6,8-34,5)				0,0% (IC 0,0-19,5)	
H. Clínico	46,7% (IC 36,3-57,4)		16,0% (IC 8,8-25,9)				4,5% (IC 0,2-8,9)	
H. General de Elche	59,2% (IC 45,0-72,4)		53,7% (IC 39,6- 67,4)				3,2% (IC 0,1-16,7)	
H. General de Castellón	62,8% (IC 57,1-68,2)		-				-	
Academic Hospital de Rotterdam	3,7% (IC 1,5-7,5)		-				-	
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	1,9% (IC 0,6-4,4)		0,0% (IC 0,0-2,3)				-	

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Streptococcus pneumoniae

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja	-	23,3% (IC 9,9-42,3)	0,0% (IC 0,0-10%)		-				-
H. Dr. Peset	-	0,0% (IC 0,0-11,6)	0,0% (IC 0,0-10,9)		10,5% (IC 1,3-33,1)				0,0% (IC 0,0-26,5)
H. Clínico	4,3% (IC 0,9-12,0)	-	-		-				9,2% (IC 3,5-19,0)
H. General de Elche	-	58,8% (IC 44,2-72,4)	18,5% (IC 9,3-31,4)		61,8% (IC 47,7-74,5)				17,0% (IC 7,2- 32,1)
H. General de Castellón	-	-	-		-				-
Academic Hospital de Rotterdam	-	-	-		-				-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	-	0,0% (IC 0,0-4,3)	-						-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Streptococcus pneumoniae

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
H. de la Vega Baja	-	57,1% (IC 28,9-82,3)	-	-					
H. Dr. Peset	23,5% (IC 6,8-49,9)	41,9% (IC 24,6-60,9)	52,4% (IC 29,8-74,3)	30,8% (IC 9,1-61,4)				38,5% (IC 20,2-59,4)	0,0% (IC 0,0-14,8)
H. Clínico	51,3% (IC 39,8-62,6)	61,7% (IC 50,3-72,3)	-	-				55,3% (IC 43,4-66,7)	3,4% (IC 0,7-9,6)
H. General de Elche	34,7% (IC 21,7-49,6)	40,4% (IC 27,0-54,9)	32,5% (IC 19,1-48,5)	53,3% (IC 37,9-68,3)				73,5% (IC 58,9-85,1)	23,3% (IC 11,8-38,6)
H. General de Castellón	-	-	-	-				-	
Academic Hospital de Rotterdam	-	5,8% (IC 2,9-10,1)	-	3,2% (IC 1,2-6,8)				-	-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	1,1% (IC 0,0-6,0)	5,3% (IC 2,3-10,2)	-	3,3% (IC 0,9-9,8)				29,9% (IC 20,0-41,4)	-

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

TABLA 7

Enterococcus faecalis

Tabla 7. Porcentaje de *Enterococcus faecalis* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja	0,0% (IC 0,0-14,2)		0,0% (IC 0,0-9,5)					
H. Dr. Peset	0,6% (IC 0,0-3,3)		0,6% (IC 0,0-3,2)					
H. Clínico	30,1% (IC 20,5-41,2)		29,5% (IC 21,0-39,2)					
H. General de Elche	0,0% (IC 0,0-10,0)		0,0% (IC 0,0-10,0)					
H. General de Castellón	2,7% (IC 1,0-5,7)		2,2% (IC 0,7-5,1)					
Academic Hospital de Rotterdam	-		2,2% (IC 0,8-4,8)					
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	-		0,2% (IC 0,0-1,3)					

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Enterococcus faecalis

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja					8,3% (IC 1,0-27,0)				0,0% (IC 0,0-14,2)
H. Dr. Peset					8,4% (IC 4,7-13,8)				5,4% (IC 2,5-10,0)
H. Clínico					-				31,8% (IC 21,0-44,0)
H. General de Elche					28,6% (IC 14,6-46,3)				2,9% (IC 0,1-14,9)
H. General de Castellón					20,8% (IC 15,7-26,7)				6,5% (IC 3,6-10,6)
Academic Hospital de Rotterdam					-				-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital					-				-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Enterococcus faecalis

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
H. de la Vega Baja		88,3% (IC 81,4-93,3)		58,3% (IC 36,6-77,9)	-	-	0,0% (IC 0,0-20,6)		41,6% (IC 22,1-63,4)
H. Dr. Peset		-		76,1% (IC 68,8-82,3)	1,2% (IC 0,1-4,1)	0,6% (IC 0,0-3,2)	0,6% (IC 0,0-3,4)		33,3% (IC 26,2-41,1)
H. Clínico		59,0% (IC 47,3-70,0)		-	-	-	-		15,5% (IC 8,5-25,0)
H. General de Elche		59,0% (IC 47,3-70,0)		-	0,6 % (IC 0,0-3,3)	0,0% (IC 0,0-10,0)	-		82,9% (IC 66,4-93,4)
H. General de Castellón		91,6% (IC 87,2-94,9)		75,1% (IC 68,9-80,6)	0,9% (IC 0,1-3,2)	0,9% (IC 0,1-3,2)	1,2% (IC 0,1-4,2)		42,8% (IC 38,6-47,0)
Academic Hospital de Rotterdam		44,1% (IC 38,0-50,0)		-	0,4% (IC 0,0-2,1)	-	1,9% (IC 0,6-4,3)		-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital		-		-	0,0% (IC 0,0-28,5)	-	0,3% (IC 0,0-1,4)		-

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

TABLA 8

Staphylococcus aureus

Tabla 8. Porcentaje de *Staphylococcus aureus* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja	94,8% (IC 85,6-98,9)	0,0% (IC 0,0-10,0)	91,4% (IC 76,9-98,2)	0,0% (IC 0,0-10,0)				
H. Dr. Peset	93,7% (IC 86,8-97,6)	2,6% (IC 0,6-7,5)	-	0,0% (IC 0,0-16,8)				
H. Clínico	75,2% (IC 68,7-81,0)	19,5% (IC 14,3-25,8)	69,5% (IC 62,6-75,8)	22,0% (IC 16,3-28,7)				
H. General de Elche	97,4% (IC 91,0- 99,6)	0,0% (IC 0,0-4,6)	98,7% (IC 93,1- 100,0)	1,4% (IC 0,0-7,6)				
H. General de Castellón	93,5% (IC 89,2-96,5)	4,0% (IC 1,8-7,8)	93,9% (IC 89,4-96,9)	3,9% (IC 1,6-7,8)				
Academic Hospital de Rotterdam	87,3% (IC 85,5-89,0)	1,7% (IC 1,1-2,6)	-	-				
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	95,5% (IC 94,4-96,5)	0,3% (IC 0,1-0,7)	-	0,4% (IC 0,1-1,0)				

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Staphylococcus aureus

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja	0,0% (IC 0,0-10,0)	-			2,9% (IC 0,1-14,9)	0,0% (IC 0,0-10,0)	-	-	0,0% (IC 0,0-10,0)
H. Dr. Peset	4,3% (IC 0,1-22,0)	-			2,9% (IC 0,1-14,9)	0,0% (IC 0,0-3,2)	-	0,0% (IC 0,0-10,3)	4,4% (IC 0,5-14,8)
H. Clínico	18,6% (IC 12,8-25,6)	-			-	10,2% (IC 6,3-15,3)	-	-	8,2% (IC 4,3-13,9)
H. General de Elche	1,3% (IC 0,0-6,9)	0,0% (IC 0,0-4,6)			10,2% (IC 4,5-19,2)	1,3% (IC 0,0-6,9)	12,2% (IC 5,7-21,8)	-	0,0% (IC 0,0-4,6)
H. General de Castellón	4,6% (IC 1,7-9,8)	-			2,8% (IC 0,9-6,3)	3,5% (IC 1,4-7,0)	4,4% (IC 1,4-9,9)	-	0,6% (IC 0,0-3,0)
Academic Hospital de Rotterdam	-	1,7% (IC 1,1-2,5)			3,8% (IC 2,9-4,9)	1,6% (IC 1,0-2,3)	-	-	
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	-	0,2% (IC 0,0-0,5)				0,8% (IC 0,2-2,0)	-	-	

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Staphylococcus aureus

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
H. de la Vega Baja	0,0% (IC 0,0-10,0)	34,2% (IC 19,1-52,2)	-	5,7% (IC 0,7-19,2)	0,0% (IC 0,0-10,0)	0,0% (IC 0,0-10,0)		0,0% (IC 0,0-10,0)	0,0% (IC 0,0-10,0)
H. Dr. Peset	1,9% (IC 0,2-6,5)	27,3% (IC 18,8-37,2)	-	7,9% (IC 1,7-21,4)	0,0% (IC 0,0-3,2)	0,0% (IC 0,0-3,2)		0,0% (IC 0,0-3,3)	0,9% (IC 0,0-4,8)
H. Clínico	9,5% (IC 5,8-14,5)	35,6% (IC 29,0-42,7)	-	-	0,0% (IC 0,0-1,9)	-		17,4% (IC 12,3-23,4)	0,5% (IC 0,0-2,7)
H. General de Elche	6,4% (IC 2,1- 14,3)	12,8% (IC 6,3- 22,3)	-	5,6% (IC 1,2-15,4)	0,0% (IC 0,0-4,6)	0,0% (IC 0,0- 4,6)		3,8% (IC 0,8- 10,8)	6,4% (IC 2,1- 14,3)
H. General de Castellón	9,0% (IC 5,4-13,8)	34,8% (IC 28,3-41,9)	39,2% (IC 30,8-48,2)	6,5% (IC 3,5-10,8)	1,0% (IC 0,1-3,6)	1,5% (IC 0,3-4,3)		0,0% (IC 0,0-1,8)	2,5% (IC 0,8-5,7)
Academic Hospital de Rotterdam	-	5,6% (IC 4,5-6,9)	8,9% (IC 7,5-10,4)	13,0% (IC 6,1-23,3)	0,2% (IC 0,0-0,6)	-		-	0,7% (IC 0,4-1,3)
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	14,8% (IC 13,1-16,6)	14,8% (IC 13,2-16,7)	-	5,2% (IC 1,7-11,6)	0,0% (IC 0,0-0,2)	-		-	-

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

TABLA 9

Estafilococos coagulasa negativo

Tabla 9. Porcentaje de estafilococos coagulasa negativo con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja	98,2% (IC 93,5-99,8)	56,9% (IC 47,1-66,3)	98,2% (IC 93,5-99,8)	59,6% (IC 49,8-68,9)				
H. Dr. Peset	87,3% (IC 75,5-94,7)	31,8% (IC 24,4-39,9)	81,3% (IC 63,6-92,8)	32,0% (IC 15,0-53,5)				
H. Clínico	73,0% (IC 68,6-77,1)	51,3% (IC 46,5-56,0)	67,1% (IC 62,5-71,5)	48,1 % (IC 43,2-53,0)				
H. General de Elche	91,7% (IC 87,5-94,9)	48,3% (IC 41,9-54,8)	91,7% (IC 87,5-94,9)	64,5% (IC 57,9-70,7)				
H. General de Castellón	96,3% (IC 94,3-97,8)	67,9% (IC 63,6-72,0)	96,9% (IC 94,9-98,3)	67,8% (IC 63,3-72,1)				
Academic Hospital de Rotterdam	92,1% (IC 89,8-94,0)	75,3% (IC 71,5-78,7)	-	-				
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	-	8,2% (IC 4,2-14,2)	74,6% (IC 65,7-82,1)	8,2% (IC 4,2-14,2)				

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Estafilococos coagulasa negativo

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja	56,9% (IC 47,1-66,3)				16,5% (IC 10,1-24,8)	25,7% (IC 17,8-34,9)	-	-	11,0% (IC 5,8-18,4)
H. Dr. Peset	-				8,6% (IC 1,8-23,1)	8,5% (IC 3,2-17,5)	-	17,8% (IC 8,0-32,0)	0,0% (IC 0,0-21,8)
H. Clínico	50,9% (IC 45,4-56,4)				-	36,4% (IC 31,8-41,2)	-	-	31,3% (IC 26,0-36,9)
H. General de Elche	62,8% (IC 56,4-68,9)				21,5% (IC 16,5-27,2)	9,1% (IC 5,8-13,4)	9,8% (IC 6,2-14,4)	-	15,7% (IC 11,4-20,9)
H. General de Castellón	69,3% (IC 63,8-74,4)	-			18,8% (IC 15,3-22,7)	45,9% (IC 41,4-50,5)	-	-	14,4% (IC 11,3-18,0)
Academic Hospital de Rotterdam	-	75,6% (IC 72,2-78,7)			15,9% (IC 13,2-18,8)	47,9% (IC 44,1-51,6)	-	-	-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	7,6% (IC 3,5-13,9)				6,7% (IC 3,0-12,8)	2,9% (IC 0,8-7,3)	-	-	-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Estafilococos coagulasa negativo

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
H. de la Vega Baja	24,5% (IC 16,7-33,8)	79,2% (IC 70,3-86,5)		25,7% (IC 17,8-34,9)	0,0% (IC 0,0-3,3)	0,0% (IC 0,0-3,3)		18,3% (IC 11,6-26,9)	0,9% (IC 0,0-5,0)
H. Dr. Peset	12,7% (IC 5,7-23,5)	73,2% (IC 59,7-84,2)		24,4% (IC 12,9-39,5)	1,3% (IC 0,0-7,2)	0,0% (IC 2,6-9,2)		3,9% (IC 0,8-11,0)	1,4% (IC 0,0-7,4)
H. Clínico	39,2% (IC 34,6-44,0)	71,2% (IC 66,7-75,4)		-	0,9% (IC 0,3-2,4)	-		42,1% (IC 37,4-46,9)	2,7% (IC 1,4-4,7)
H. General de Elche	31,4% (IC 25,6-37,7)	73,1% (IC 67,1-78,6)		-	0,0% (IC 0,0-1,5)	0,0% (IC 0,0-1,5)		21,5% (IC 16,5-27,2)	8,7% (IC 5,5-13,0)
H. General de Castellón	33,7% (IC 29,6-38,1)	77,5% (IC 73,6-81,2)		51,8% (IC 47,3-56,3)	0,6% (IC 0,1-1,8)	3,5% (IC 2,0-5,5)		12,7% (IC 9,5-15,5)	2,0% (IC 1,0-3,7)
Academic Hospital de Rotterdam	41,1% (IC 37,4-44,8)	50,5% (IC 46,7-54,3)		-	0,1% (IC 0,0-0,8)	-	-	-	25,9% (IC 23,7-28,3)
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	-	-	-	-	-	-	2,5% (IC 0,5-7,2)	-	-

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

TABLA 10

Bacilos gramnegativos

Tabla 10. Porcentaje de bacilos gramnegativos con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja			58,3% (IC 53,4-63,2)	17,6% (IC 14,3-21,5)	44,0% (IC 39,4-48,7)	4,0% (IC 2,4-6,2)	0,4% (IC 0,1-1,6)	1,6% (IC 0,6-3,2)
H. Dr. Peset			57,6% (IC 54,8-60,4)	11,1% (IC 9,5-12,8)	46,8% (IC 43,7-49,9)	5,1% (IC 3,9-6,6)	1,0% (IC 0,5-1,7)	4,0% (IC 2,9-5,7)
H. Clínico			66,9% (IC 64,9-68,9)	31,1% (IC 29,0-33,1)	34,4% (IC 32,1-36,8)	6,4% (IC 5,1-7,9)	2,1% (IC 1,5-2,9)	3,9% (IC 2,6-5,6)
H. General de Elche			58,8% (IC 54,5-63,0)	14,0% (IC 11,2-17,2)	44,6% (IC 33,7-55,9)	7,1% (IC 2,0-17,3)	1,6% (IC 0,0-8,7)	9,3% (IC 7,1-11,9)
H. General de Castellón			66,5% (IC 64,2-68,7)	23,8% (IC 21,8-25,9)	50,4% (IC 48,0-52,7)	8,7% (IC 7,2-10,4)	2,2% (IC 1,5-3,0)	5,9% (IC 4,9-7,2)
Academic Hospital de Rotterdam			64,2% (IC 63,0-65,3)	18,4% (IC 17,5-19,4)	30,6% (IC 29,6-31,5)	10,4% (IC 9,7-11,2)	6,4% (IC 5,9-6,9)	31,0% (IC 28,8-37,3)
Aberdeen Royal Infirmary Hospital			53,6% (IC 51,8-55,4)	10,3% (IC 9,2-11,5)	-	-	-	-

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Bacilos gramnegativos

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja	24,3% (IC 14,3-29,4)	14,0% (IC 10,4-18,3)	9,1% (IC 6,6-12,1)	0,9% (IC 0,3-2,3)	7,6% (IC 5,4-10,4)	5,4% (IC 3,2-8,3)	0,3% (IC 0,0-1,7)	3,6% (IC 1,9-6,2)	5,6% (IC 3,1-9,0)
H. Dr. Peset	22,7% (IC 19,7-26,0)	8,4% (IC 6,7-10,3)	3,5% (IC 2,6-4,7)	2,5% (IC 1,4-4,0)	15,8% (IC 14,0-17,8)	4,9% (IC 3,7-6,4)	1,2% (IC 0,5-2,2)	5,8% (IC 4,3-7,7)	6,5% (IC 4,8-8,5)
H. Clínico	-	28,5% (IC 26,4-30,8)	9,6% (IC 8,3-11,1)	5,2% (IC 4,2-6,3)	14,6% (IC 13,3-16,1)	8,9% (IC 7,7-10,2)	-	8,4% (IC 6,9-10,1)	7,1% (IC 5,1-9,5)
H. General de Elche	25,7% (IC 21,6-30,1)	13,6% (IC 10,8-16,8)	4,3% (IC 2,7-6,4)	1,9% (IC 0,8-3,7)	9,3% (IC 7,1-11,9)	12,8% (IC 10,2-15,8)	0,5% (IC 0,1-1,8)	9,4% (IC 7,0-12,3)	6,6% (IC 4,4-9,4)
H. General de Castellón	24,5% (IC 22,4-26,6)	20,2% (IC 18,3-22,1)	11,7% (IC 10,3-13,3)	3,5% (IC 2,7-4,4)	5,2% (IC 4,0-6,7)	6,3% (IC 5,2-7,5)	1,3% (IC 0,8-1,9)	5,3% (IC 4,3-6,5)	10,8% (IC 9,2-12,5)
Academic Hospital de Rotterdam	-	32,0% (IC 30,9-33,1)	-	11,0% (IC 10,3-11,6)	6,2% (IC 5,7-6,7)	2,9% (IC 2,5-3,4)	4,4% (IC 4,0-4,9)	16,4% (IC 14,8-18,0)	-
Aberdeen Royal Infirmery Hospital	9,8% (IC 8,6-11,0)	-	3,6% (IC 3,0-4,2)	-	5,2% (IC 4,6-5,8)	1,7% (IC 1,4-2,2)	-	-	-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmery Hospital: ámbito de Atención Primaria.

Bacilos gramnegativos

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR/TMP	RIF
H. de la Vega Baja							22,2% (IC 17,5-27,5)	28,6% (IC 24,6-33,0)	
H. Dr. Peset							22,0% (IC 18,8-25,5)	22,8% (IC 20,5-25,2)	
H. Clínico							20,1% (IC 17,4-22,9)	34,0% (IC 32,0-36,1)	
H. General de Elche							19,8% (IC 16,1-23,9)	36,5% (IC 32,4-40,8)	
H. General de Castellón							41,7% (IC 39,0-44,5)	28,1% (IC 26,1-30,3)	
Academic Hospital de Rotterdam							27,3% (IC 26,2-28,4)	-	
Aberdeen Royal Infirmary Hospital							16,0% (IC 14,8-17,2)	31,4% (IC 30,1-32,8)	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; TMP: trimetropin; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

TABLA 11

Escherichia coli

Tabla 11. Porcentaje de *Escherichia coli* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja			65,9% (IC 59,1-72,2)	14,2% (IC 9,8-19,7)	62,6% (IC 55,7-69,1)	4,7% (IC 2,3-8,5)	0,0% (IC 0,0-1,7)	0,0% (IC 0,0-1,7)
H. Dr. Peset			71,4% (IC 67,2-75,4)	9,5% (IC 7,1-12,5)	68,0% (IC 63,6-72,3)	5,6% (IC 3,7-8,0)	0,9% (IC 0,2-2,2)	2,2% (IC 1,1-4,0)
H. Clínico			70,0% (IC 66,9-72,9)	20,9% (IC 18,2-23,8)	50,4% (IC 47,0-53,8)	5,5% (IC 4,0-7,4)	0,5% (IC 0,2-1,3)	1,8% (IC 0,9-3,3)
H. General de Elche			65,8% (IC 59,0- 72,3)	7,2% (IC 4,1- 11,7)	65,6% (IC 46,8-81,4)	6,7% (IC 0,2-31,9)	0,0% (IC 0,0-21,8)	0,0% (IC 0,0-10,9)
H. General de Castellón			67,7% (IC 64,4-70,8)	12,9% (IC 10,7-15,3)	65,0% (IC 61,7-68,2)	9,4% (IC 7,3-12,0)	1,2% (IC 0,6-2,2)	2,5% (IC 1,6-3,9)
Academic Hospital de Rotterdam			46,7% (IC 44,5-48,9)	10,4% (IC 9,1-11,9)	43,0% (IC 40,8-45,2)	4,1% (IC 3,3-5,1)	0,2% (IC 0,0-1,0)	-

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria.

Escherichia coli

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja	10,4% (IC 6,7-15,4)	3,8% (IC 1,6-7,3)	1,4% (IC 0,3-4,1)	0,0% (IC 0,0-1,7)	5,7% (IC 3,0-9,7)	4,3% (IC 2,0-7,9)	0,0% (IC 0,0-1,7)	3,8% (IC 1,7-7,3)	0,0% (IC 0,0-1,9)
H. Dr. Peset	11,5% (IC 8,7-14,7)	3,1% (IC 1,7-5,0)	1,2% (IC 0,5-2,7)	1,0% (IC 0,3-2,4)	6,5% (IC 4,5-9,1)	5,9% (IC 4,0-8,4)	1,0% (IC 0,3-2,4)	5,6% (IC 3,8-8,1)	1,1% (IC 0,4-2,5)
H. Clínico	51,4% (IC 41,5-65,2)	15,7% (IC 13,3-18,2)	2,9% (IC 1,9-4,2)	1,8% (IC 1,0-2,9)	5,8% (IC 4,4-7,6)	6,6% (IC 5,1-8,5)	8,7% (IC 1,1-28,0)	5,4% (IC 4,1-7,1)	1,5% (IC 0,5-3,2)
H. General de Elche	15,4% (IC 10,8-21,0)	5,3% (IC 2,7-9,3)	0,0% (IC 0,0-0,4)	0,1% (IC 0,0-0,7)	2,9% (IC 1,1- 6,2)	1,9% (IC 0,5-4,8)	0,0% (IC 0,0- 2,3)	1,9% (IC 0,5-4,8)	0,0% (IC 0,0-1,8)
H. General de Castellón	10,2% (IC 8,2-12,4)	5,3% (IC 3,9-7,0)	1,0% (IC 0,5-2,0)	0,6% (IC 0,2-1,3)	3,6% (IC 2,4-5,0)	4,4% (IC 3,1-6,0)	0,6% (IC 0,2-1,3)	4,3% (IC 3,0-5,8)	1,4% (IC 0,7-2,6)
Academic Hospital de Rotterdam	-	13,5% (IC 12,1-15,1)	-	1,3% (IC 0,8-1,9)	2,4% (IC 1,8-3,2)	2,8% (IC 2,1-3,6)	0,1% (IC 0,0-0,4)	-	-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria.

Escherichia coli

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
H. de la Vega Baja							2,1% (IC 0,6-5,4)	30,3% (IC 24,2-37,0)	
H. Dr. Peset							2,6% (IC 1,4-4,6)	27,8% (IC 23,8-32,0)	
H. Clínico							4,4% (IC 3,0-6,3)	31,9% (IC 28,8 -35,0)	
H. General de Elche							1,0% (IC 0,1-3,4)	35,6% (IC 29,1-42,5)	
H. General de Castellón							6,1% (IC 4,5-8,2)	26,0% (IC 23,1-29,1)	
Academic Hospital de Rotterdam							3,2% (IC 2,5-4,0)	-	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria.

TABLA 12

Klebsiella pneumoniae

Tabla 12. Porcentaje de *Klebsiella pneumoniae* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja			100,0% (73,5-100,0)	8,3% (IC 0,2-38,5)	50,0% (IC 21,1-78,9)	8,3% (IC 0,2-38,5)	0,0% (IC 0,0-26,5)	16,7% (IC 2,1-48,4)
H. Dr. Peset			95,0% (IC 83,1-99,4)	2,9% (IC 0,4-9,9)	39,5% (IC 24,0-56,6)	12,5% (IC 4,2-26,8)	0,0% (IC 0,0-9,3)	8,6% (IC 1,8-23,1)
H. Clínico			90,3% (IC 83,3-95,0)	31,8% (IC 23,3-41,4)	33,0% (IC 24,3-42,7)	10,3% (IC 4,5-19,2)	2,8% (IC 0,6-7,8)	11,8% (IC 4,4-23,9)
H. General de Elche			100,0% (IC 89,7-100,0)	0,0% (IC 0,0-10,2)	100,0% (IC 47,8-100,0)	-	-	0,0% (IC 0,0-7,1%)
H. General de Castellón			100,0% (IC 95,0-100,0)	13,9% (IC 6,9-24,1)	61,6% (IC 49,5-72,8)	7,0% (IC 2,0-17,0%)	1,5% (IC 0,0-8,0)	3,0% (IC 0,4-10,4)
Academic Hospital de Rotterdam			96,5% (IC 94,6-97,8)	12,3% (IC 9,7-15,3)	37,2% (IC 33,1-41,4)	11,3% (IC 8,8-14,2)	0,2% (IC 0,0-1,1)	-

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria.

Klebsiella pneumoniae

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja	25,0% (IC 5,5-57,2)	16,7 (IC 2,1-48,4)	8,3% (IC 0,2-38,5)	8,3% (IC 0,2-38,5)	0,0% (IC 0,0-26,5)	8,3% (IC 0,2-38,5)	0,0% (IC 0,0-26,5)	8,3% (IC 0,2-38,5)	0,0% (IC 0,0-28,5)
H. Dr. Peset	19,4% (IC 8,2-36,0)	2,5% (IC 0,1-13,2)	0,0% (IC 0,0-8,8)	2,6% (IC 0,1-13,5)	0,0% (IC 0,0-8,8)	2,5% (IC 0,1-13,2)	2,6% (IC 0,1-13,5)	5,5% (IC 0,7-18,7)	11,8% (IC 3,3-27,5)
H. Clínico	-	30,0% (IC 21,6-39,5)	9,8% (IC 5,0-16,9)	10,6% (IC 5,6-17,8)	1,8% (IC 0,2-6,3)	11,7% (IC 6,4-19,2)	-	5,4% (IC 2,0-11,3)	20,0% (IC 9,6-34,6)
H. General de Elche	11,7% (IC 3,3-27,5)	8,8% (IC 1,9-23,7)	5,9% (IC 0,7-19,7)	0,0% (IC 0,0-10,3)	0,0% (IC 0,0-10,3)	2,9% (IC 0,1-15,3)	2,9% (IC 0,1-15,3)	2,9% (IC 0,1-15,3)	8,8% (IC 1,9-23,7)
H. General de Castellón	13,4% (IC 6,3-24,0)	11,1% (IC 4,9-20,7)	1,4% (IC 0,0-7,5)	0,0% (IC 0,0-5,2)	1,4% (IC 0,0-7,5)	5,7% (IC 1,6-14,0)	2,7% (IC 0,3-9,7)	4,2% (IC 0,9-11,7)	8,8% (IC 2,5-21,2)
Academic Hospital de Rotterdam	12,7% (IC 10,0-15,8)	24,6% (IC 21,1-28,4)	-	6,4% (IC 4,5-8,8)	0,2% (IC 0,0-1,0)	6,0% (IC 4,2-8,3)	0,5% (IC 0,1-1,6)	-	-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria.

Klebsiella pneumoniae

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
H. de la Vega Baja				16,7% (IC 0,4-64,1)			63,6% (IC 30,8-89,1)	8,3% (IC 0,2-38,5)	
H. Dr. Peset							21,9% (IC 9,3-40,0)	5,0% (IC 0,6-16,9)	
H. Clínico							31,7% (IC 20,3-45,0)	16,5% (IC 10,1-24,8)	
H. General de Elche				0,0% (IC 0,0-10,3)			20,6% (IC 8,7-37,9)	5,9% (IC 0,7-19,7)	
H. General de Castellón				-			57,5% (IC 40,9-73,0)	9,7% (IC 4,0-19,0)	
Academic Hospital de Rotterdam				-			30,7% (IC 26,9-34,7)	-	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria.

TABLA 13

Género *Proteus*

Tabla 13. Porcentaje del género *Proteus* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja			27,5% (IC 12,7-47,2)	3,4% (IC 0,1-17,8)	20,7% (IC 8,0-39,7)	0,0% (IC 0,0-12,0)	0,0% (IC 0,0-12,0)	0,0% (IC 0,0-11,9)
H. Dr. Peset			38,8% (IC 29,1-49,2)	4,0% (IC 1,1-10,0)	26,0% (IC 17,6-36,0)	0,0% (IC 0,0-3,7)	3,2% (IC 0,7-9,0)	14,6% (IC 8,0-23,7)
H. Clínico			63,6% (IC 55,5-71,2)	21,0% (IC 14,4-28,2)	12,7 (IC 7,8-19,1)	2,3% (IC 0,5-6,5)	7,5% (IC 3,8-13,1)	3,7% (IC 0,8-10,4)
H. General de Elche			57,1% (IC 34,0-78,2)	10,0% (IC 1,2-31,7)	50,0% (IC 18,7-81,3)	-	-	10,0% (IC 0,3-44,5)
H. General de Castellón			47,2% (IC 39,0-55,7)	4,1% (IC 1,5-8,7)	39,0% (IC 31,1-47,5)	0,0% (IC 0,0-3,8)	3,7% (IC 1,2-8,4)	4,1% (IC 1,5-8,7)
Academic Hospital de Rotterdam			24,4% (IC 19,5-29,8)	3,5% (IC 1,7-6,3)	11,7% (IC 8,2-16,0)	0,4% (IC 0,0-1,9)	1,1% (IC 0,2-3,0)	-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital			8,5% (IC 5,3-12,8)	1,2% (IC 0,3-3,6)	-	-	-	-

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Género *Proteus*

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja	13,8% (IC 3,9-31,7)	3,4% (IC 0,1-17,8)	0,0% (IC 0,0-11,9)	0,0% (IC 0,0-12,0)	3,5% (IC 0,1-17,8)	3,4% (IC 0,1-17,8)	0,0% (IC 0,0-12,0)	0,0% (IC 0,0-12,0)	8,3% (IC 1,0-27,0)
H. Dr. Peset	20,8% (IC 13,2-30,3)	9,0% (IC 4,2-16,4)	2,0% (IC 0,3-7,1)	1,0% (IC 0,0-5,6)	3,0% (IC 0,6-8,5)	11,1% (IC 5,7-19,0)	0,0% (IC 0,0-3,7)	7,2% (IC 2,9-14,2)	13,8% (IC 7,6-25,5)
H. Clínico	34,6% (IC 17,2-55,7)	26,5% (IC 19,5-34,6)	5,7% (IC 2,5-10,9)	13,0% (IC 8,1-19,3)	7,9% (IC 4,2-13,4)	7,5% (IC 3,8-13,0)	11,8% (IC 3,3-27,5)	5,4% (IC 2,3-10,3)	15,6% (IC 7,8-26,9)
H. General de Elche	28,6% (IC 11,3-52,2)	9,5% (IC 1,2-30,4)	9,5% (IC 1,2-30,4)	4,8% (IC 0,1-23,8)	4,8% (IC 0,1-23,8)	0,0% (IC 0,0-16,1)	0,0% (IC 0,0-16,8)	0,0% (IC 0,0-16,1)	14,3% (IC 3,1-36,3)
H. General de Castellón	16,2% (IC 10,4-23,5)	6,9% (IC 3,3-12,2)	3,4% (IC 1,1-7,8)	0,7% (IC 0,0-3,8)	4,8% (IC 2,0-9,6)	6,2% (IC 2,9-11,4)	0,0% (IC 0,0-2,5)	4,1% (IC 1,5-8,7)	19,5% (IC 12,9-27,6)
Academic Hospital de Rotterdam	15,3% (IC 11,2-20,1)	7,3% (IC 4,6-11,0)	-	0,7% (IC 0,1-2,5)	2,1% (IC 0,8-4,5)	2,1% (IC 0,8-4,6)	0,0% (IC 0,0-1,3)	-	-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	4,7% (IC 2,4-8,3)	-	0,0% (IC 0,0-1,6)	-	0,8% (IC 0,1-2,9)	0,4% (IC 0,0-2,3)	-	-	-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Género *Proteus*

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR/TMP	RIF
H. de la Vega Baja							100,0% (IC 85,8-100,0)	13,8% (IC 3,9-31,7)	
H. Dr. Peset							96,2% (IC 7,6-100,0)	19,0% (IC 11,8-28,1)	
H. Clínico							82,9% (IC 74,6-89,4)	41,3% (IC 33,4-49,7)	
H. General de Elche							95,0% (IC 75,1-99,9)	38,1% (IC 18,1-61,6)	
H. General de Castellón							100,0% (IC 97,1-100,0)	32,2% (IC 24,7-40,4)	
Academic Hospital de Rotterdam							98,6% (IC 96,5-99,6)	-	
Aberdeen Royal Infirmary Hospital							99,2% (IC 97,0-99,9)	37,3% (IC 31,2-43,8)	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; TMP: trimetropin; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Género *Salmonella*

Tabla 14. Porcentaje del género *Salmonella* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja			38,8% (IC 29,9-48,3)	7,8% (IC 3,6-14,2)	37,1% (IC 28,3-46,5)	3,5% (IC 1,0-8,6)		
H. Dr. Peset			40,6% (IC 34,9-46,5)	9,7% (IC 6,5-13,7)	37,6% (IC 32,0-43,5)	4,2% (IC 2,2-7,2)		
H. Clínico			51,0% (IC 45,9-55,9)	32,3% (IC 27,6-37,4)	-	-		
H. General de Elche			35,6% (IC 25,7-46,3)	12,5% (IC 6,4-21,3)	41,8% (IC 29,9-54,5)	-		
H. General de Castellón			42,3% (IC 34,7-46,0)	13,6% (IC 10,0-18,0)	39,9% (IC 34,4-45,6)	7,1% (IC 4,1-11,3)		
Academic Hospital de Rotterdam			6,9% (IC 0,9-22,8)	0,0% (IC 0,0-12,0)	6,9% (IC 0,9-22,8)	-		
Aberdeen Royal Infirmary Hospital			19,4% (IC 13,6-26,4)	0,2% (IC 0,1-0,6)	-	-		

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Género *Salmonella*

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja	-	1,3% (IC 0,0-7,1)	0,9% (IC 0,0-4,7)		0,0% (IC 0,0-0,8)	-	-	-	-
H. Dr. Peset	-	-	0,0% (IC 0,0-1,3)		0,0% (IC 0,0-1,3)	-	-	-	-
H. Clínico	-	-	-		1,0% (IC 0,3-2,5)	-	-	-	-
H. General de Elche		10,0% (IC 4,7-18,1)	0,0% (IC 0,0-4,0)		0,0% (IC 0,0-4,0)	0,0% (IC 0,0-4,0)	0,0% (IC 0,0-4,2)	0,0% (IC 0,0-4,0)	1,1% (IC 0,0-6,0)
H. General de Castellón	2,4% (IC 1,0-4,9)	9,0% (IC 5,8-13,1)	0,0% (IC 0,0-1,2)		0,3% (IC 1,8-1,8)	6,6% (IC 4,0-10,1)	0,4% (IC 0,0-1,9)	7,2% (IC 4,5-10,9)	0,4% (IC 0,0-1,9)
Academic Hospital de Rotterdam	0,0% (IC 0,0-15,4)		0,0% (IC 0,0-16,1)		0,0% (IC 0,0-12,0)	0,0% (IC 0,0-12,0)	0,0% (IC 0,0-12,0)	-	-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	-	-	-		0,6% (IC 0,0-3,4)	-	-	-	-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Género *Salmonella*

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
H. de la Vega Baja								11,2% (IC 6,1-18,4)	
H. Dr. Peset								5,2% (IC 2,9-8,5)	
H. Clínico								17,0% (IC 13,5-21,1)	
H. General de Elche								5,6% (IC 1,8-12,5)	
H. General de Castellón								12,7% (IC 9,2-16,9)	
Academic Hospital de Rotterdam								-	
Aberdeen Royal Infirmary Hospital								7,1% (IC 3,6-12,3)	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Género *Campylobacter*

Tabla 15. Porcentaje del género *Campylobacter* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja			-	0,0 (IC 0,0-4,9)				
H. Dr. Peset			-	5,2% (IC 2,7-9,0)				
H. Clínico			-	-				
H. General de Elche			-	-				
H. General de Castellón [§]			-	-				
Academic Hospital de Rotterdam			-	-				
Aberdeen Royal Infirmary Hospital			66,6% (IC 61,4-71,7)	-				

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

[§] No se dispone de datos

Género *Campylobacter*

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja	98,7% (IC 92,7-100,0)		-		89,0% (IC 79,5-91,1)	3,9% (IC 0,8-11,1)			0,0% (IC 0,0-6,2)
H. Dr. Peset	-		-		83,6% (IC 78,3-88,1)	0,0% (IC 0,0-1,6)			-
H. Clínico	-		-		78,2% (IC 73,4-82,5)	3,5% (IC 1,8-6,0)			-
H. General de Elche	100,0% (IC 93,0-100,0)				79,6% (IC 66,5-89,4)	3,9% (IC 0,5-13,5)			-
H. General de Castellón [§]	-		-		-	-			-
Academic Hospital de Rotterdam	-		-		34,2% (IC 20,1-50,6)	-			-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	-		-		8,8% (IC 6,0-12,3)	-			-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

[§] No se dispone de datos

Género *Campylobacter*

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
H. de la Vega Baja		0,0% (IC 0,0-4,9)	-	37,6% (IC 27,8-48,3)				11,2% (IC 6,1-18,4)	
H. Dr. Peset		1,3% (IC 0,3-3,7)	2,4% (IC 1,1-4,5)	-				-	
H. Clínico		17,0% (IC 13,2-21,4)	-	-				-	
H. General de Elche		5,5% (IC 0,7-18,7)	9,3% (IC 3,1-20,3)	94,0% (IC 79,8-99,3)				-	
H. General de Castellón [§]		-	-	-				-	
Academic Hospital de Rotterdam		3,7% (IC 0,5-12,8)	-	33,3% (IC 21,1-47,5)				-	
Aberdeen Royal Infirmary Hospital		0,9% (IC 0,2-2,6)	-	-				99,7% (IC 98,4-100,0)	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

[§] No se dispone de datos

TABLA 16

Pseudomonas aeruginosa

Tabla 16. Porcentaje de *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en los ámbitos de estudio

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
H. de la Vega Baja					0,0% (IC 0,0-10,0)	0,0% (IC 0,0-10,0)	2,9% (IC 0,1-15,0)	2,9% (IC 0,1-15,0)
H. Dr. Peset					5,0% (IC 0,6-16,9)	4,4% (IC 0,5-15,2)	3,2% (IC 0,7-9,0)	20,0% (IC 7,7-38,6)
H. Clínico					11,1% (IC 7,0-16,4)	8,1% (IC 3,3-16,1)	4,3% (IC 1,9-8,3)	13,3% (IC 1,7-40,5)
H. General de Elche					0,0% (IC 0,0-24,7)	0,0% (IC 0,0-24,7)	0,0% (IC 0,0-24,7)	15,4% (IC 1,9-45,5)
H. General de Castellón					6,5% (IC 3,1-11,5)	1,9% (IC 0,2-6,5)	6,5% (IC 3,1-11,5)	8,7% (IC 4,7-14,4)
Academic Hospital de Rotterdam					13,3% (IC 10,8-16,0)	8,5% (IC 6,6-10,8)	22,9% (IC 19,9-26,1)	21,3% (IC 18,3-24,5)
Aberdeen Royal Infirmary Hospital					-	12,9% (IC 8,8-18,0)	8,9% (IC 5,5-13,4)	-

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

Pseudomonas aeruginosa

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO/CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
H. de la Vega Baja			89,0% (IC 81,6-94,2)	0,0% (IC 0,0-10,0)	2,9% (IC 0,1-14,9)	11,4% (IC 3,2-26,7)	0,0% (IC 0,0-10,0)	0,0% (IC 0,0-10,0)	36,0% (IC 18,0-57,5)
H. Dr. Peset			90,9% (IC 75,7-98,1)	4,4% (IC 0,5-15,2)	4,6% (IC 0,6-15,5)	5,9% (IC 0,7-19,7)	2,9% (IC 0,1-15,3)	4,6% (IC 0,6-15,8)	60,5% (IC 43,4-76,0)
H. Clínico			41,7% (IC 34,7-49,2)	5,7% (IC 2,9-10,0)	2,7% (IC 0,9-6,3)	15,1% (IC 10,2-21,0)	8,1% (IC 1,7-21,9)	6,4% (IC 3,4-10,9)	-
H. General de Elche			75,0% (IC 50,9-91,3)	5,0% (IC 0,1-24,9)	20,0% (IC 5,7-43,7)	0,0% (IC 0,0-16,8)	0,0% (IC 0,0-17,6)	0,0% (IC 0,0-16,8)	40,0% (IC 19,1-64,0)
H. General de Castellón			90,3% (IC 84,5-94,5)	3,9% (IC 1,4-8,2)	3,9% (IC 1,4-8,2)	13,5% (IC 8,6-20,0)	3,9% (IC 2,4-6,1)	4,5% (IC 1,8-9,1)	63,5% (IC 55,2-71,3)
Academic Hospital de Rotterdam			-	13,5% (IC 11,1-16,3)	16,0% (IC 13,4-18,9)	-	11,6% (IC 9,3-14,1)	8,3% (IC 6,4-10,5)	-
Aberdeen Royal Infirmary Hospital			96,2% (IC 80,4-99,9)	11,6% (IC 7,7-16,5)	31,9% (IC 27,3-36,9)	6,9% (IC 4,6-10,0)	9,3% (IC 5,9-13,9)	-	-

CZO: cefazolina; CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary Hospital: ámbito de Atención Primaria.

Pseudomonas aeruginosa

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
H. de la Vega Baja								97,1% (IC 85,1-99,9)	
H. Dr. Peset								96,3% (IC 81,0-99,9).	
H. Clínico								82,7% (IC 76,5-87,9)	
H. General de Elche								96,5% (IC 82,2-99,9)	
H. General de Castellón								98,7% (IC 95,4-99,8)	
Academic Hospital de Rotterdam								-	
Aberdeen Royal Infirmary Hospital								97,7% (IC 87,7-99,9)	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

H. de la Vega Baja: ámbito hospitalario; H. Dr. Peset: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. Clínico: ámbito hospitalario y Atención Primaria; H. General de Elche: ámbito hospitalario; H. General de Castellón: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Academic Hospital de Rotterdam: ámbito hospitalario y Atención Primaria; Aberdeen Royal Infirmary: ámbito de Atención Primaria.

TABLA 17

HOSPITAL DE LA VEGA BAJA (ámbito hospitalario)

Tabla 17. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario del Hospital de la Vega Baja

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i> ^{II} (n=6)								
<i>S. agalactiae</i> (n=11)	0,0% (IC 0,0-28,5)							
<i>S. viridans</i> ^{II} (n=8)								
<i>S. pneumoniae</i> (n=10)	70,0% (IC 34,8-93,3)		36,3% (IC 10,9-69,2)				0,0% (IC 0,0-28,5)	
<i>E. faecalis</i> (n=40)	0,0% (IC 0,0-14,2)							
<i>S. aureus</i> (n=35)		0,0% (IC 0,0-10,0)	91,4% (IC 76,9-98,2)	0,0% (IC 0,0-10,0)				
SCN (n=169)		56,9% (IC 47,1-66,3)						
BGN (n=459)			58,3% (IC 53,4-63,2)	17,6% (IC 14,3-21,5)	44,0% (IC 39,4-48,7)	4,0% (IC 2,4-6,2)	0,4% (IC 0,1-1,6)	1,6% (IC 0,6-3,2)
<i>E. coli</i> (n=211)			65,9% (IC 59,1-72,2)	14,2% (IC 9,8-19,7)	62,6% (IC 55,7-69,1)	4,7% (IC 2,3-8,5)	0,0% (IC 0,0-1,7)	0,0% (IC 0,0-1,7)
<i>K. pneumoniae</i> (n=12)			100,0% (73,5-100,0)	8,3% (IC 0,2-38,5)	50,0% (IC 21,1-78,9)	8,3% (IC 0,2-38,5)	0,0% (IC 0,0-26,5)	16,7% (IC 2,1-48,4)
<i>Proteus spp.</i> (n=29)			27,5% (IC 12,7-47,2)	3,4% (IC 0,1-17,8)	20,7% (IC 8,0-39,7)	0,0% (IC 0,0-12,0)	0,0% (IC 0,0-12,0)	0,0% (IC 0,0-11,9)
<i>Salmonella spp.</i> (n=116)			38,8% (IC 29,9-48,3)	7,8% (IC 3,6-14,2)	37,1% (IC 28,3-46,5)	3,5% (IC 1,0-8,6)		
<i>Campylobacter spp.</i> (n=74)				0,0% (IC 0,0-4,9)				
<i>P. aeruginosa</i> (n=35)					0,0% (IC 0,0-10,0)	0,0% (IC 0,0-10,0)	2,9% (IC 0,1-15,0)	2,9% (IC 0,1-15,0)

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

^{II}El escaso número de aislados no permite proporcionar porcentajes.

HOSPITAL DE LA VEGA BAJA (ámbito hospitalario)

Porcentaje de aislados de especies bacterianas con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
<i>S. pyogenes</i> ^{II} (n=6)									
<i>S. agalactiae</i> (n=11)					0,0% (IC 0,0-26,5)				0,0% (IC 0,0-16,8)
<i>S. viridans</i> ^{II} (n=8)									
<i>S. pneumoniae</i> (n=10)		23,3% (IC 9,9-42,3)	0,0% (IC 0,0-10%)		0,0% (IC 0,0-28,5)				
<i>E. faecalis</i> (n=40)					8,3% (IC 1,0-27,0)				0,0% (IC 0,0-14,2)
<i>S. aureus</i> (n=35)	0,0% (IC 0,0-10,0)				2,9% (IC 0,1-14,9)	0,0% (IC 0,0-10,0)			0,0% (IC 0,0-10,0)
SCN (n=169)					16,5% (IC 10,1-24,8)	25,7% (IC 17,8-34,9)	-	-	11,0% (IC 5,8-18,4)
BGN (n=459)	24,3% (IC 14,3-29,4)	14,0% (IC 10,4-18,3)	9,1% (IC 6,6-12,1)	0,9% (IC 0,3-2,3)	7,6% (IC 5,4-10,4)	5,4% (IC 3,2-8,3)	0,3% (IC 0,0-1,7)	3,6% (IC 1,9-6,2)	5,6% (IC 3,1-9,0)
<i>E. coli</i> (n=211)	10,4% (IC 6,7-15,4)	3,8% (IC 1,6-7,3)	1,4% (IC 0,3-4,1)	0,0% (IC 0,0-1,7)	5,7% (IC 3,0-9,7)	4,3% (IC 2,0-7,9)	0,0% (IC 0,0-1,7)	3,8% (IC 1,7-7,3)	0,0% (IC 0,0-1,9)
<i>K. pneumoniae</i> (n=12)	25,0% (IC 5,5-57,2)	16,7% (IC 2,1-48,4)	8,3% (IC 0,2-38,5)	8,3% (IC 0,2-38,5)	0,0% (IC 0,0-26,5)	8,3% (IC 0,2-38,5)	0,0% (IC 0,0-26,5)	8,3% (IC 0,2-38,5)	0,0% (IC 0,0-28,5)
<i>Proteus spp.</i> (n=29)	13,8% (IC 3,9-31,7)	3,4% (IC 0,1-17,8)	0,0% (IC 0,0-11,9)	0,0% (IC 0,0-12,0)	3,5% (IC 0,1-17,8)	3,4% (IC 0,1-17,8)	0,0% (IC 0,0-12,0)	0,0% (IC 0,0-11,9)	8,3% (IC 1,0-27,0)
<i>Salmonella spp.</i> (n=116)		1,3% (IC 0,0-7,1)	0,9% (IC 0,0-4,7)		0,0% (IC 0,0-0,8)				
<i>Campylobacter spp.</i> (n=74)					89,0% (IC 79,5-91,1)	3,9% (IC 0,8-11,1)			0,0% (IC 0,0-6,2)
<i>P. aeruginosa</i> (n=35)			89,0% (IC 81,6-94,2)	0,0% (IC 0,0-10,0)	2,9% (IC 0,1-14,9)	11,4% (IC 3,2-26,7)	0,0% (IC 0,0-10,0)	0,0% (IC 0,0-10,0)	36,0% (IC 18,0-57,5)

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

^{II}El escaso número de aislados no permite proporcionar porcentajes.

HOSPITAL DE LA VEGA BAJA (ámbito hospitalario)

Porcentaje de aislados de especies bacterianas con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CHL	CLI	ERY	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>S. pyogenes</i> ^{II} (n=6)									
<i>S. agalactiae</i> (n=11)	7,7% (IC 0,2-36,0)								0,0% (IC 0,0-26,5)
<i>S. viridans</i> ^{II} (n=8)									
<i>S. pneumoniae</i> (n=10)	0,0% (IC 0,0-28,5)		57,1% (IC 28,9-82,3)	9,1% (IC 0,2-41,3)				100,0% (IC 47,8-100,0)	0,0% (IC 0,0-28,5)
<i>E. faecalis</i> (n=40)			88,3% (IC 81,4-93,3)	58,3% (IC 36,6-77,9)	-	-	0,0% (IC 0,0-20,6)		41,6% (IC 22,1-63,4)
<i>S. aureus</i> (n=35)	4,3% (IC 0,1-21,9)	0,0% (IC 0,0-10,0)	34,2% (IC 19,1-52,2)	5,7% (IC 0,7-19,2)	0,0% (IC 0,0-10,0)	0,0% (IC 0,0-10,0)		0,0% (IC 0,0-10,0)	0,0% (IC 0,0-10,0)
SCN (n=169)	10,7% (IC 6,4-16,3)	24,5% (IC 16,7-33,8)	79,2% (IC 70,3-86,5)	25,7% (IC 17,8-34,9)	0,0% (IC 0,0-3,3)	0,0% (IC 0,0-3,3)		18,3% (IC 11,6-26,9)	0,9% (IC 0,0-5,0)
BGN (n=459)							22,2% (IC 17,5-27,5)	28,6% (IC 24,6-33,0)	
<i>E. coli</i> (n=211)				-			2,1% (IC 0,6-5,4)	30,3% (IC 24,2-37,0)	
<i>K. pneumoniae</i> (n=12)				16,7% (IC 0,4-64,1)			63,6% (IC 30,8-89,1)	8,3% (IC 0,2-38,5)	
<i>Proteus spp.</i> (n=29)				100,0% (IC 90,8-100,0)			100,0% (IC 85,8-100,0)	13,8% (IC 3,9-31,7)	
<i>Salmonella spp.</i> (n=116)				78,4% (IC 67,3-87,1)				11,2% (IC 6,1-18,4)	
<i>Campylobacter spp.</i> (n=74)			0,0% (IC 0,0-4,9)	37,6% (IC 27,8-48,3)					
<i>P. aeruginosa</i> (n=35)								97,1% (IC 85,1-99,9)	

CHL: cloranfenicol; CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoina; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina. SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

^{II}El escaso número de aislados no permite proporcionar porcentajes.

TABLA 18

HOSPITAL Dr. PESET (ámbito hospitalario y de Atención Primaria)

Tabla 18. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria del Hospital Dr. Peset

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i> (n=35)								
<i>S. agalactiae</i> (n=9)	0,0% (IC 0,0-16,8)							
<i>S. viridans</i> (n=42)	41,5% (IC 26,3-57,9)		-					
<i>S. pneumoniae</i> (n=16)	27,3% (IC 13,3-45,5)		17,7% (IC 6,8-34,5)					
<i>E. faecalis</i> (n=174)	0,6% (IC 0,0-3,3)		0,6% (IC 0,0-3,2)					
<i>S. aureus</i> (n=20)	93,7% (IC 86,8-97,6)	2,6% (IC 0,6-7,5)		0,0% (IC 0,0-16,8)				
SCN (n=25)	87,3% (IC 75,5-94,7)	31,8% (IC 24,4-39,9)		32,0% (IC 15,0-53,5)				
BGN (n=1462)			57,6% (IC 54,8-60,4)	11,1% (IC 9,5-12,8)	46,8% (IC 43,7-49,9)	5,1% (IC 3,9-6,6)	1,0% (IC 0,5-1,7)	4,0% (IC 2,9-5,7)
<i>E. coli</i> (n=494)			71,4% (IC 67,2-75,4)	9,5% (IC 7,1-12,5)	68,0% (IC 63,6-72,3)	5,6% (IC 3,7-8,0)	0,9% (IC 0,2-2,2)	2,2% (IC 1,1-4,0)
<i>K. pneumoniae</i> (n=40)			95,0% (IC 83,1-99,4)	5,0% (IC 0,6-16,9)	39,5% (IC 24,0-56,6)	12,5% (IC 4,2-26,8)	0,0% (IC 0,0-9,3)	8,6% (IC 1,8-23,1)
<i>Proteus spp.</i> (n=99)			38,8% (IC 29,1-49,2)	4,0% (IC 1,1-10,0)	26,0% (IC 17,6-36,0)	0,0% (IC 0,0-3,7)	3,2% (IC 0,7-9,0)	14,6% (IC 8,0-23,7)
<i>Salmonella spp.</i> (n=288)			40,6% (IC 34,9-46,5)	9,7% (IC 6,5-13,7)	37,6% (IC 32,0-43,5)	4,2% (IC 2,2-7,2)		
<i>Campylobacter spp.</i> (n=229)				5,2% (IC 2,7-9,0)				
<i>P. aeruginosa</i> (n=45)					5,0% (IC 0,6-16,9)	4,4% (IC 0,5-15,2)	3,2% (IC 0,7-9,0)	20,0% (IC 7,7-38,6)

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

HOSPITAL Dr. PESET (ámbito hospitalario y de Atención Primaria)

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
<i>S. pyogenes</i> (n=35)									0,0% (IC 0,0-30,9)
<i>S. agalactiae</i> (n=9)									13,3% (IC 1,7-40,5)
<i>S. viridans</i> (n=42)		3,3% (IC 0,1-17,2)	8,8% (IC 1,9-23,7)		25,0% (IC 7,3-52,4)				
<i>S. pneumoniae</i> (n=16)		0,0% (IC 0,0-11,6)	0,0% (IC 0,0-10,9)		10,5% (IC 1,3-33,1)				0,0% (IC 0,0-26,5)
<i>E. faecalis</i> (n=174)					8,4% (IC 4,7-13,8)				5,4% (IC 2,5-10,0)
<i>S. aureus</i> (n=20)	4,3% (IC 0,1-22,0)				2,9% (IC 0,1-14,9)	0,0% (IC 0,0-3,2)		0,0% (IC 0,0-10,3)	4,4% (IC 0,5-14,8)
SCN (n=25)					8,6% (IC 1,8-23,1)	8,5% (IC 3,2-17,5)			0,0% (IC 0,0-21,8)
BGN (n=1462)	22,7% (IC 19,7-26,0)	8,4% (IC 6,7-10,3)	3,5% (IC 2,6-4,7)	2,5% (IC 1,4-4,0)	15,8% (IC 14,0-17,8)	4,9% (IC 3,7-6,4)	1,2% (IC 0,5-2,2)	5,8% (IC 4,3-7,7)	6,5% (IC 4,8-8,5)
<i>E. coli</i> (n=494)	11,5% (IC 8,7-14,7)	3,1% (IC 1,7-5,0)	1,2% (IC 0,5-2,7)	1,0% (IC 0,3-2,4)	6,5% (IC 4,5-9,1)	5,9% (IC 4,0-8,4)	1,0% (IC 0,3-2,4)	5,6% (IC 3,8-8,1)	1,1% (IC 0,4-2,5)
<i>K. pneumoniae</i> (n=40)	20,6% (IC 8,7-39,0)	2,5% (IC 0,1-13,2)	0,0% (IC 0,0-8,8)	2,6% (IC 0,1-13,5)	0,0% (IC 0,0-8,8)	2,5% (IC 0,1-13,2)	2,6% (IC 0,1-13,5)	5,5% (IC 0,7-18,7)	11,8% (IC 3,3-27,5)
<i>Proteus spp.</i> (n=99)	20,8% (IC 13,2-30,3)	9,0% (IC 4,2-16,4)	2,0% (IC 0,3-7,1)	1,0% (IC 0,0-5,6)	3,0% (IC 0,6-8,5)	11,1% (IC 5,7-19,0)	0,0% (IC 0,0-3,7)	7,2% (IC 2,9-14,2)	13,8% (IC 7,6-2,5)
<i>Salmonella spp.</i> (n=288)	-	-	0,0% (IC 0,0-1,3)		0,0% (IC 0,0-1,3)				
<i>Campylobacter spp.</i> (n=229)					83,6% (IC 78,3-88,1)	0,0% (IC 0,0-1,6)			
<i>P. aeruginosa</i> (n=45)			90,9% (IC 75,7-98,1)	4,4% (IC 0,5-15,2)	4,6% (IC 0,6-15,5)	5,9% (IC 0,7-19,7)	2,9% (IC 0,1-15,3)		60,5% (IC 43,4-76,0)

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

HOSPITAL Dr. PESET (ámbito hospitalario y de Atención Primaria)
Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>S. pyogenes</i> (n=35)	-	20,0% (IC 8,4-36,9)							
<i>S. agalactiae</i> (n=9)	-	-	-	-				-	-
<i>S. viridans</i> (n=42)	32,1% (IC 15,9-52,4)	47,2% (IC 30,4-64,5)	40,6% (IC 23,7-59,4)					28,6% (IC 26,3-58,1)	0,0% (IC 0,0-11,2)
<i>S. pneumoniae</i> (n=16)	23,5% (IC 6,8-49,9)	41,9% (IC 24,6-60,9)	52,4% (IC 29,8-74,3)	30,8% (IC 9,1-61,4)				38,5% (IC 20,2-59,4)	0,0% (IC 0,0-14,8)
<i>E. faecalis</i> (n=174)		-		76,1% (IC 68,8-82,3)	1,2% (IC 0,1-4,1)	0,6% (IC 0,0-3,2)	0,6% (IC 0,0-3,4)		33,3% (IC 26,2-41,1)
<i>S. aureus</i> (n=20)	1,9% (IC 0,2-6,5)	27,3% (IC 18,8-37,2)		7,9% (IC 1,7-21,4)	0,0% (IC 0,0-3,2)	0,0% (IC 0,0-3,2)		0,0% (IC 0,0-3,3)	0,9% (IC 0,0-4,8)
SCN (n=25)	12,7% (IC 5,7-23,5)	73,2% (IC 59,7-84,2)		24,4% (IC 12,9-39,5)	1,3% (IC 0,0-7,2)	0,0% (IC 2,6-9,2)		3,9% (IC 0,8-11,0)	1,4% (IC 0,0-7,4)
BGN (n=1462)							22,0% (IC 18,8-25,5)	22,8% (IC 20,5-25,2)	
<i>E. coli</i> (n=494)							2,6% (IC 1,4-4,6)	27,8% (IC 23,8-32,0)	
<i>K. pneumoniae</i> (n=40)							21,9% (IC 9,3-40,0)	5,0% (IC 0,6-16,9)	
<i>Proteus spp.</i> (n=99)							96,2% (IC 7,6-100,0)	19,0% (IC 11,8-28,1)	
<i>Salmonella spp.</i> (n=288)								5,2% (IC 2,9-8,5)	
<i>Campylobacter spp.</i> (n=229)		1,3% (IC 0,3-3,7)	2,4% (IC 1,1-4,5)						
<i>P. aeruginosa</i> (n=45)								96,3% (IC 81,0-99,9)	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

TABLA 19

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA (ámbito hospitalario y de Atención Primaria)

Tabla 19. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria del Hospital Clínico

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i> (n=389)								
<i>S. agalactiae</i> (n=33)	8,6% (IC 1,8-23,1)							
<i>S. viridans</i> (n=272)	22,8% (IC 17,9-28,2)		26,5% (IC 21,3-32,1)				4,2% (IC 2,1-7,3)	
<i>S. pneumoniae</i> (n=81)	46,7% (IC 36,3-57,4)		16,0% (IC 8,8-25,9)				4,5% (IC 0,2-8,9)	
<i>E. faecalis</i> (n=85)	30,1% (IC 20,5-41,2)		29,5% (IC 21,0-39,2)					
<i>S. aureus</i> (n=200)	75,2% (IC 68,7-81,0)	19,5% (IC 14,3-25,8)	69,5% (IC 62,6-75,8)	22,0% (IC 16,3-28,7)				
SCN (n=418)		51,3% (IC 46,5-56,0)	67,1% (IC 62,5-71,5)	48,1 % (IC 43,2-53,0)				
BGN (n=2026)			66,9% (IC 64,9-68,9)	31,1% (IC 29,0-33,1)	34,4% (IC 32,1-36,8)	6,4% (IC 5,1-7,9)	2,1% (IC 1,5-2,9)	3,9% (IC 2,6-5,6)
<i>E. coli</i> (n=826)			70,0% (IC 66,9-72,9)	20,9% (IC 18,2-23,8)	50,4% (IC 47,0-53,8)	5,5% (IC 4,0-7,4)	0,5% (IC 0,2-1,3)	1,8% (IC 0,9-3,3)
<i>K. pneumoniae</i> (n=110)			90,3% (IC 83,3-95,0)	31,8% (IC 23,3-41,4)	33,0% (IC 24,3-42,7)	10,3% (IC 4,5-19,2)	2,8% (IC 0,6-7,8)	11,8% (IC 4,4-23,9)
<i>Proteus spp.</i> (n=145)			63,6% (IC 55,5-71,2)	21,0% (IC 14,4-28,2)	12,7 (IC 7,8-19,1)	2,3% (IC 0,5-6,5)	7,5% (IC 3,8-13,1)	3,7% (IC 0,8-10,4)
<i>Salmonella spp.</i> (n=403)			51,0% (IC 45,9-55,9)	32,3% (IC 27,6-37,4)	-	-		-
<i>Campylobacter spp.</i> (n=347)				-				
<i>P. aeruginosa</i> (n=193)					11,1% (IC 7,0-16,4)	8,1% (IC 3,3-16,1)	4,3% (IC 1,9-8,3)	13,3% (IC 1,7-40,5)

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA (ámbito hospitalario y de Atención Primaria)
Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
<i>S. pyogenes</i> (n=389)									3,9% (IC 2,1-6,7)
<i>S. agalactiae</i> (n=33)									6,3% (IC 0,8-20,8)
<i>S. viridans</i> (n=272)	18,9% (IC 13,7-25,1)	-	-						18,0% (IC 12,9-24,0)
<i>S. pneumoniae</i> (n=81)	4,3% (IC 0,9-12,0)	-	-		-				9,2% (IC 3,5-19,0)
<i>E. faecalis</i> (n=85)					-	-	-	-	31,8% (IC 21,0-44,0)
<i>S. aureus</i> (n=200)	18,6% (IC 12,8-25,6)	-			-	10,2% (IC 6,3-15,3)	-	-	8,2% (IC 4,3-13,9)
SCN (n=418)	50,9% (IC 45,4-56,4)				-	36,4% (IC 31,8-41,2)	-	-	31,3% (IC 26,0-36,9)
BGN (n=2026)	-	28,5% (IC 26,4-30,8)	9,6% (IC 8,3-11,1)	5,2% (IC 4,2-6,3)	14,6% (IC 13,3-16,1)	8,9% (IC 7,7-10,2)	-	8,4% (IC 6,9-10,1)	7,1% (IC 5,1-9,5)
<i>E. coli</i> (n=826)	51,4% (IC 41,5-65,2)	15,7% (IC 13,3-18,2)	2,9% (IC 1,9-4,2)	1,8% (IC 1,0-2,9)	5,8% (IC 4,4-7,6)	6,6% (IC 5,1-8,5)	8,7% (IC 1,1-28,0)	5,4% (IC 4,1-7,1)	1,5% (IC 0,5-3,2)
<i>K. pneumoniae</i> (n=110)		30,0% (IC 21,6-39,5)	9,8% (IC 5,0-16,9)	10,6% (IC 5,6-17,8)	1,8% (IC 0,2-6,3)	11,7% (IC 6,4-19,2)	-	5,4% (IC 2,0-11,3)	20,0% (IC 9,6-34,6)
<i>Proteus spp.</i> (n=145)	34,6% (IC 17,2-55,7)	26,5% (IC 19,5-34,6)	5,7% (IC 2,5-10,9)	13,0% (IC 8,1-19,3)	7,9% (IC 4,2-13,4)	7,5% (IC 3,8-13,0)	11,8% (IC 3,3-27,5)	5,4% (IC 2,3-10,3)	15,6% (IC 7,8-26,9)
<i>Salmonella spp.</i> (n=403)	-	-	-		1,0% (IC 0,3-2,5)	-	-	-	-
<i>Campylobacter spp.</i> (n=347)			-		78,2% (IC 73,4-82,5)	3,5% (IC 1,8-6,0)			-
<i>P. aeruginosa</i> (n=193)			41,7% (IC 34,7-49,2)	5,7% (IC 2,9-10,0)	2,7% (IC 0,9-6,3)	15,1% (IC 10,2-21,0)	8,1% (IC 1,7-21,9)	6,4% (IC 3,4-10,9)	-

CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA (ámbito hospitalario y de Atención Primaria)
Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>S. pyogenes</i> (n=389)	3,6% (IC 2,1-5,8)	33,8% (IC 29,1-38,6)							
<i>S. agalactiae</i> (n=33)	27,3% (IC 13,3-45,5)	30,3% (IC 15,6-48,7)						37,9% (IC 20,7-57,7)	3,0% (IC 0,1-15,8)
<i>S. viridans</i> (n=272)	33,2% (IC 27,8-39,0)	52,0% (IC 45,6-58,4)						49,8% (IC 43,7-56,0)	4,3% (IC 2,2-7,4)
<i>S. pneumoniae</i> (n=81)	51,3% (IC 39,8-62,6)	61,7% (IC 50,3-72,3)						55,3% (IC 43,4-66,7)	3,4% (IC 0,7-9,6)
<i>E. faecalis</i> (n=85)		59,0% (IC 47,3-70,0)			-				15,5% (IC 8,5-25,0)
<i>S. aureus</i> (n=200)	9,5% (IC 5,8-14,5)	35,6% (IC 29,0-42,7)			0,0% (IC 0,0-1,9)			17,4% (IC 12,3-23,4)	0,5% (IC 0,0-2,7)
SCN (n=418)	39,2% (IC 34,6-44,0)	71,2% (IC 66,7-75,4)			0,9% (IC 0,3-2,4)			42,1% (IC 37,4-46,9)	2,7% (IC 1,4-4,7)
BGN (n=2026)							20,1% (IC 17,4-22,9)	34,0% (IC 32,0-36,1)	
<i>E. coli</i> (n=826)							4,4% (IC 3,0-6,3)	31,9% (IC 28,8 -35,0)	
<i>K. pneumoniae</i> (n=110)							31,7% (IC 20,3-45,0)	16,5% (IC 10,1-24,8)	
<i>Proteus spp.</i> (n=145)							82,9 (IC 74,6-89,4)	41,3% (IC 33,4-49,7)	
<i>Salmonella spp.</i> (n=403)								17,0% (IC 13,5-21,1)	
<i>Campylobacter spp.</i> (n=347)		17,0% (IC 13,2-21,4)							
<i>P. aeruginosa</i> (n=193)								82,7% (IC 76,5-87,9)	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

TABLA 20

HOSPITAL GENERAL DE ELCHE (ámbito hospitalario)

Tabla 20. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario del Hospital General de Elche

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i> (n=17)								
<i>S. agalactiae</i> ^{II} (n=7)								
<i>S. viridans</i> (n=45)	40,9% (IC 26,3-56,8)		39,5% (IC 25,0-55,6)				0,0% (IC 0,0-18,5)	
<i>S. pneumoniae</i> (n=54)	59,2% (IC 45,0-72,4)		53,7% (IC 39,6- 67,4)				3,2% (IC 0,1-16,7)	
<i>E. faecalis</i> (n=35)	0,0% (IC 0,0-10,0)		0,0% (IC 0,0-10,0)					
<i>S. aureus</i> (n=71)	97,4% (IC 91,0- 99,6)	0,0% (IC 0,0-4,6)		1,4% (IC 0,0-7,6)				
SCN (n=242)		48,3% (IC 41,9-54,8)	91,7% (IC 87,5-94,9)	64,5% (IC 57,9-70,7)				
BGN (n=536)			58,8% (IC 54,5-63,0)	14,0% (IC 11,2-17,2)	44,6% (IC 33,7-55,9)	7,1% (IC 2,0-17,3)	1,6% (IC 0,0-8,7)	9,3% (IC 7,1-11,9)
<i>E. coli</i> (n=207)			65,8% (IC 59,0- 72,3)	7,2% (IC 4,1- 11,7)	65,6% (IC 46,8-81,4)	6,7% (IC 0,2-31,9)	0,0% (IC 0,0-21,8)	0,0% (IC 0,0-10,9)
<i>K. pneumoniae</i> (n=34)			100,0% (IC 89,7-100,0)	0,0% (IC 0,0-10,2)	100,0% (IC 47,8-100,0)	-	-	0,0% (IC 0,0-7,1%)
<i>Proteus spp.</i> (n=21)			57,1% (IC 34,0-78,2)	10,0% (IC 1,2-31,7)	50,0% (IC 18,7-81,3)	-	-	10,0% (IC 0,3-44,5)
<i>Salmonella spp.</i> (n=88)			35,6% (IC 25,7-46,3)	12,5% (IC 6,4-21,3)	41,8% (IC 29,9-54,5)			0,0% (IC 0,0-3,9)
<i>Campylobacter spp.</i> (n=36)								
<i>P. aeruginosa</i> (n=20)				0,0% (IC 0,0-16,8)	0,0% (IC 0,0-24,7)	0,0% (IC 0,0-24,7)	0,0% (IC 0,0-24,7)	15,4% (IC 1,9-45,5)

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.^{II}El escaso número de aislados no permite proporcionar porcentajes.

HOSPITAL GENERAL DE ELCHE (ámbito hospitalario)

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
<i>S. pyogenes</i> (n=17)					3,2% (IC 0,4-11,2)				13,3% (IC 1,7-40,4)
<i>S. agalactiae</i> ^{II} (n=7)									
<i>S. viridans</i> (n=45)	5,9% (IC 0,2-28,7)	39,0% (IC 24,2-55,5)	13,5% (IC 4,5-28,8)		45,0% (IC 29,3-61,5)				30,8% (IC 14,3-51,8)
<i>S. pneumoniae</i> (n=54)	-	58,8% (IC 44,2-72,4)	18,5% (IC 9,3-31,4)		61,8% (IC 47,7-74,5)				17,0% (IC 7,2- 32,1)
<i>E. faecalis</i> (n=35)					28,6% (IC 14,6-46,3)				2,9% (IC 0,1-14,9)
<i>S. aureus</i> (n=71)	1,3% (IC 0,0-6,9)	0,0% (IC 0,0-4,6)			10,2% (IC 4,5-19,2)	1,3% (IC 0,0-6,9)	12,2% (IC 5,7-21,8)	-	0,0% (IC 0,0-4,6)
SCN (n=242)	62,8% (IC 56,4-68,9)				21,5% (IC 16,5-27,2)	9,1% (IC 5,8-13,4)	9,8% (IC 6,2-14,4)	-	15,7% (IC 11,4-20,9)
BGN (n=536)	25,7% (IC 21,6-30,1)	13,6% (IC 10,8-16,8)	4,3% (IC 2,7-6,4)	1,9% (IC 0,8-3,7)	9,3% (IC 7,1-11,9)	12,8% (IC 10,2-15,8)	12,8% (IC 10,2-15,8)	9,4% (IC 7,0-12,3)	6,6% (IC 4,4-9,4)
<i>E. coli</i> (n=207)	15,4% (IC 10,8-21,0)	5,3% (IC 2,7-9,3)	0,0% (IC 0,0-0,4)	0,1% (IC 0,0-0,7)	2,9% (IC 1,1- 6,2)	1,9% (IC 0,5-4,8)	0,0% (IC 0,0- 2,3)	1,9% (IC 0,5-4,8)	0,0% (IC 0,0-1,8)
<i>K. pneumoniae</i> (n=34)	11,7% (IC 3,3-27,5)	8,8% (IC 1,9-23,7)	5,9% (IC 0,7-19,7)	0,0% (IC 0,0-10,3)	0,0% (IC 0,0-10,3)	2,9% (IC 0,1-15,3)	2,9% (IC 0,1-15,3)	2,9% (IC 0,1-15,3)	8,8% (IC 1,9-23,7)
<i>Proteus spp.</i> (n=21)	28,6% (IC 11,3-52,2)	9,5% (IC 1,2-30,4)	9,5% (IC 1,2-30,4)	4,8% (IC 0,1-23,8)	4,8% (IC 0,1-23,8)	0,0% (IC 0,0-16,1)	0,0% (IC 0,0-16,8)	0,0% (IC 0,0-16,1)	14,3% (IC 3,1-36,3)
<i>Salmonella spp.</i> (n=88)		10,0% (IC 4,7-18,1)	0,0% (IC 0,0-4,0)		0,0% (IC 0,0-4,0)	0,0% (IC 0,0-4,0)	0,0% (IC 0,0-4,2)	0,0% (IC 0,0-4,0)	1,1% (IC 0,0-6,0)
<i>Campylobacter spp.</i> (n=36)	100,0% (IC 93,0-100,0)				79,6% (IC 66,5-89,4)	3,9% (IC 0,5-13,5)			
<i>P. aeruginosa</i> (n=20)			75,0% (IC 50,9-91,3)	5,0% (IC 0,1-24,9)	20,0% (IC 5,7-43,7)	0,0% (IC 0,0-16,8)	0,0% (IC 0,0-17,6)	0,0% (IC 0,0-16,8)	40,0% (IC 19,1-64,0)

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicacina; FOS: fosfomicina; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.^{II}El escaso número de aislados no permite proporcionar porcentajes.

HOSPITAL GENERAL DE ELCHE (ámbito hospitalario)

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>S. pyogenes</i> (n=17)	0,0% (IC 0,0-19,5)	11,7% (IC 1,5-36,4)		0,0% (IC 0,0-11,2)					53,3% (IC 26,6-78,7)
<i>S. agalactiae</i> ^{II} (n=7)									
<i>S. viridans</i> (n=45)	26,6% (IC 14,6-42,0)	33,3% (IC 20,0-49,0)		28,6% (IC 3,7-71,0)				57,1% (IC 41,0-72,3)	41,7% (IC 22,1-63,4)
<i>S. pneumoniae</i> (n=54)	34,7% (IC 21,7-49,6)	40,4% (IC 27,0-54,9)	32,5% (IC 19,1-48,5)	53,3% (IC 37,9-68,3)				73,5% (IC 58,9-85,1)	23,3% (IC 11,8-38,6)
<i>E. faecalis</i> (n=35)		59,0% (IC 47,3-70,0)			0,6 % (IC 0,0-3,3)	0,0% (IC 0,0-10,0)			82,9% (IC 66,4-93,4)
<i>S. aureus</i> (n=71)	6,4% (IC 2,1- 14,3)	12,8% (IC 6,3- 22,3)		5,6% (IC 1,2-15,4)	0,0% (IC 0,0-4,6)	0,0% (IC 0,0-4,6)		3,8% (IC 0,8- 10,8)	6,4% (IC 2,1- 14,3)
SCN (n=242)	31,4% (IC 25,6-37,7)	73,1% (IC 67,1-78,6)		-	0,0% (IC 0,0-1,5)	0,0% (IC 0,0-1,5)		21,5% (IC 16,5-27,2)	8,7% (IC 5,5-13,0)
BGN (n=536)							19,8% (IC 16,1-23,9)	36,5% (IC 32,4-40,8)	
<i>E. coli</i> (n=207)							1,0% (IC 0,1-3,4)	35,6% (IC 29,1-42,5)	
<i>K. pneumoniae</i> (n=34)				0,0% (IC 0,0-10,3)			20,6% (IC 8,7-37,9)	5,9% (IC 0,7-19,7)	
<i>Proteus spp.</i> (n=21)							95,0% (IC 75,1-99,9)	38,1% (IC 18,1-61,6)	
<i>Salmonella spp.</i> (n=88)							32,2% (IC 22,8-42,9)	5,6% (IC 1,8-12,5)	
<i>Campylobacter spp.</i> (n=36)		5,5% (IC 0,7-18,7)	9,3% (IC 3,1-20,3)	94,0% (IC 79,8-99,3)					
<i>P. aeruginosa</i> (n=20)							100,0% (IC 83,2-100,0)	96,5% (IC 82,2-99,9)	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.^{II}El escaso número de aislados no permite proporcionar porcentajes.

TABLA 21

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN (ámbito hospitalario y de Atención Primaria)

Tabla 21. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria del Hospital General de Castellón

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i> [§]								
<i>S. agalactiae</i> [§]								
<i>S. viridans</i> (n=71)	40,9% (IC 29,3-53,2)		40,9% (IC 29,3-53,2)				22,9% (IC 13,7-34,5)	
<i>S. pneumoniae</i> (n=306)	62,8% (IC 57,1-68,2)		-					
<i>E. faecalis</i> (n=226)	2,7% (IC 1,0-5,7)		2,2% (IC 0,7-5,1)					
<i>S. aureus</i> (n=181)		4,0% (IC 1,8-7,8)	93,9% (IC 89,4-96,9)	3,9% (IC 1,6-7,8)				
SCN (n=453)	96,3% (IC 94,3-97,8)	67,9% (IC 63,6-72,0)	96,9% (IC 94,9-98,3)	67,8% (IC 63,3-72,1)				
BGN (n=1715)			66,5% (IC 64,2-68,7)	23,8% (IC 21,8-25,9)	50,4% (IC 48,0-52,7)	8,7% (IC 7,2-10,4)	2,2% (IC 1,5-3,0)	5,9% (IC 4,9-7,2)
<i>E. coli</i> (n=869)			67,7% (IC 64,4-70,8)	12,9% (IC 10,7-15,3)	65,0% (IC 61,7-68,2)	9,4% (IC 7,3-12,0)	1,2% (IC 0,6-2,2)	2,5% (IC 1,6-3,9)
<i>K. pneumoniae</i> (n=72)			100,0% (IC 95,0-100,0)	13,9% (IC 6,9-24,1)	61,6% (IC 49,5-72,8)	7,0% (IC 2,0-17,0%)	1,5% (IC 0,0-8,0)	3,0% (IC 0,4-10,4)
<i>Proteus spp.</i> (n=146)			47,2% (IC 39,0-55,7)	4,1% (IC 1,5-8,7)	39,0% (IC 31,1-47,5)	0,0% (IC 0,0-3,8)	3,7% (IC 1,2-8,4)	4,1% (IC 1,5-8,7)
<i>Salmonella spp.</i> (n=308)			42,3% (IC 34,7-46,0)	13,6% (IC 10,0-18,0)	39,9% (IC 34,4-45,6)	7,1% (IC 4,1-11,3)		
<i>Campylobacter spp.</i> [§]				-				
<i>P. aeruginosa</i> (n=83)					6,5% (IC 3,1-11,5)	1,9% (IC 0,2-6,5)	6,5% (IC 3,1-11,5)	8,7% (IC 4,7-14,4)

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

[§] No se dispone de datos

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN (ámbito hospitalario y de Atención Primaria)
Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
<i>S. pyogenes</i> [§]									
<i>S. agalactiae</i> [§]									
<i>S. viridans</i> (n=71)	40,9% (IC 29,3-53,2)	-	43,3% (IC 31,2-56,0)		15,4% (IC 7,6-26,5)				10,0% (IC 4,1-19,5)
<i>S. pneumoniae</i> (n=306)	-	-	-			-			-
<i>E. faecalis</i> (n=226)					20,8% (IC 15,7-26,7)	-			6,5% (IC 3,6-10,6)
<i>S. aureus</i> (n=181)	4,6% (IC 1,7-9,8)	-			2,8% (IC 0,9-6,3)	3,5% (IC 1,4-7,0)	4,4% (IC 1,4-9,9)	-	0,6% (IC 0,0-3,0)
SCN (n=453)	69,3% (IC 63,8-74,4)	-			18,8% (IC 15,3-22,7)	45,9% (IC 41,4-50,5)	-	-	14,4% (IC 11,3-18,0)
BGN (n=1715)	24,5% (IC 22,4-26,6)	20,2% (IC 18,3-22,1)	11,7% (IC 10,3-13,3)	3,5% (IC 2,7-4,4)	5,2% (IC 4,0-6,7)	6,3% (IC 5,2-7,5)	1,3% (IC 0,8-1,9)	5,3% (IC 4,3-6,5)	10,8% (IC 9,2-12,5)
<i>E. coli</i> (n=869)	10,2% (IC 8,2-12,4)	5,3% (IC 3,9-7,0)	1,0% (IC 0,5-2,0)	0,6% (IC 0,2-1,3)	3,6% (IC 2,4-5,0)	4,4% (IC 3,1-6,0)	0,6% (IC 0,2-1,3)	4,3% (IC 3,0-5,8)	1,4% (IC 0,7-2,6)
<i>K. pneumoniae</i> (n=72)	13,4% (IC 6,3-24,0)	11,1% (IC 4,9-20,7)	1,4% (IC 0,0-7,5)	0,0% (IC 0,0-5,2)	1,4% (IC 0,0-7,5)	5,7% (IC 1,6-14,0)	2,7% (IC 0,3-9,7)	4,2% (IC 0,9-11,7)	8,8% (IC 2,5-21,2)
<i>Proteus spp.</i> (n=146)	16,2% (IC 10,4-23,5)	6,9% (IC 3,3-12,2)	3,4% (IC 1,1-7,8)	0,7% (IC 0,0-3,8)	4,8% (IC 2,0-9,6)	6,2% (IC 2,9-11,4)	0,0% (IC 0,0-2,5)	4,1% (IC 1,5-8,7)	19,5% (IC 12,9-27,6)
<i>Salmonella spp.</i> (n=308)	2,4% (IC 1,0-4,9)	9,0% (IC 5,8-13,1)	0,0% (IC 0,0-1,2)		0,3% (IC 1,8-1,8)	6,6% (IC 4,0-10,1)	0,4% (IC 0,0-1,9)	7,2% (IC 4,5-10,9)	0,4% (IC 0,0-1,9)
<i>Campylobacter spp.</i> [§]									
<i>P. aeruginosa</i> (n=83)			90,3% (IC 84,5-94,5)	3,9% (IC 1,4-8,2)	3,9% (IC 1,4-8,2)	13,5% (IC 8,6-20,0)	3,9% (IC 2,4-6,1)	4,5% (IC 1,8-9,1)	63,5% (IC 55,2-71,3)

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

[§] No se dispone de datos

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN (ámbito hospitalario y de Atención Primaria)
Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>S. pyogenes</i> [§]									
<i>S. agalactiae</i> [§]									
<i>S. viridans</i> (n=71)	54,6% (IC 40,6-68,0)	52,2% (IC 39,8-64,4)		78,5% (IC 66,5-87,7)				7,8% (IC 2,6-17,3)	15,4% (IC 7,6-26,5)
<i>S. pneumoniae</i> (n=306)	-	-	-	-				-	
<i>E. faecalis</i> (n=226)		91,6% (IC 87,2-94,9)		75,1% (IC 68,9-80,6)	0,9% (IC 0,1-3,2)	0,9% (IC 0,1-3,2)	1,2% (IC 0,1-4,2)		42,8% (IC 38,6-47,0)
<i>S. aureus</i> (n=181)	9,0% (IC 5,4-13,8)	34,8% (IC 28,3-41,9)		6,5% (IC 3,5-10,8)	1,0% (IC 0,1-3,6)	1,5% (IC 0,3-4,3)		0,0% (IC 0,0-1,8)	2,5% (IC 0,8-5,7)
SCN (n=453)	33,7% (IC 29,6-38,1)	77,5% (IC 73,6-81,2)		51,8% (IC 47,3-56,3)	0,6% (IC 0,1-1,8)	3,5% (IC 2,0-5,5)		12,7% (IC 9,5-15,5)	2,0% (IC 1,0-3,7)
BGN (n=1715)							41,7% (IC 39,0-44,5)	28,1% (IC 26,1-30,3)	
<i>E. coli</i> (n=869)							6,1% (IC 4,5-8,2)	26,0% (IC 23,1-29,1)	
<i>K. pneumoniae</i> (n=72)							57,5% (IC 40,9-73,0)	9,7% (IC 4,0-19,0)	
<i>Proteus spp.</i> (n=146)							100,0% (IC 97,1-100,0)	32,2% (IC 24,7-40,4)	
<i>Salmonella spp.</i> (n=308)								12,7% (IC 9,2-16,9)	
<i>Campylobacter spp.</i> [§]									
<i>P. aeruginosa</i> (n=83)							97,6% (IC 91,8-99,7)	98,7% (IC 95,4-99,8)	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

[§] No se dispone de datos

TABLA 22

ACADEMIC HOSPITAL DE ROTTERDAM (ámbito hospitalario y de Atención Primaria)

Tabla 22. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria del Academic Hospital de Rotterdam

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i>								
<i>S. agalactiae</i>								
<i>S. viridans</i> (n=92)	49,5% (IC 39,2-59,8)		23,2% (IC 15,1-32,9)					
<i>S. pneumoniae</i> (n=190)	3,7% (IC 1,5-7,5)		-					
<i>E. faecalis</i> (n=268)	-		2,2% (IC 0,8-4,8)					
<i>S. aureus</i> (n=1266)	87,3% (IC 85,5-89,0)	1,7% (IC 1,1-2,6)	-	-				
SCN (n=578)	92,1% (IC 89,8-94,0)	75,3% (IC 71,5-78,7)	-					
BGN (n=5230)			64,2% (IC 63,0-65,3)	18,4% (IC 17,5-19,4)	30,6% (IC 29,6-31,5)	10,4% (IC 9,7-11,2)	6,4% (IC 5,9-6,9)	31,0% (IC 28,8-37,3)
<i>E. coli</i> (n=1958)			46,7% (IC 44,5-48,9)	10,4% (IC 9,1-11,9)	43,0% (IC 40,8-45,2)	4,1% (IC 3,3-5,1)	0,2% (IC 0,0-1,0)	-
<i>K. pneumoniae</i> (n=563)			96,5% (IC 94,6-97,8)	12,3% (IC 9,7-15,3)	37,2% (IC 33,1-41,4)	11,3% (IC 8,8-14,2)	0,2% (IC 0,0-1,1)	-
<i>Proteus spp.</i> (n=287)			24,4% (IC 19,5-29,8)	3,5% (IC 1,7-6,3)	11,7% (IC 8,2-16,0)	0,4% (IC 0,0-1,9)	1,1% (IC 0,2-3,0)	-
<i>Salmonella spp.</i> (n=29)			6,9% (IC 0,9-22,8)	0,0% (IC 0,0-12,0)	6,9% (IC 0,9-22,8)			
<i>Campylobacter spp.</i> (n=54)				-				
<i>P. aeruginosa</i> (n=717)					13,3% (IC 10,8-16,0)	8,5% (IC 6,6-10,8)	22,9% (IC 19,9-26,1)	21,3% (IC 18,3-24,5)

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

ACADEMIC HOSPITAL DE ROTTERDAM (ámbito hospitalario y de Atención Primaria)

Porcentaje de aislados de especies bacterianas con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i> (n=92)	-	-	-		-	-	-	-	
<i>S. pneumoniae</i> (n=190)	-	-	-						
<i>E. faecalis</i> (n=268)					-	-			
<i>S. aureus</i> (n=1266)	-	1,7% (IC 1,1-2,5)			3,8% (IC 2,9-4,9)	1,6% (IC 1,0-2,3)	-	-	
SCN (n=578)	-	75,6% (IC 72,2-78,7)			15,9% (IC 13,2-18,8)	47,9% (IC 44,1-51,6)	-	-	
BGN (n=5230)		32,0% (IC 30,9-33,1)		11,0% (IC 10,3-11,6)	6,2% (IC 5,7-6,7)	2,9% (IC 2,5-3,4)	4,4% (IC 4,0-4,9)	16,4% (IC 14,8-18,0)	
<i>E. coli</i> (n=1958)	-	13,5% (IC 12,1-15,1)	-	1,3% (IC 0,8-1,9)	2,4% (IC 1,8-3,2)	2,8% (IC 2,1-3,6)	0,1% (IC 0,0-0,4)	-	
<i>K. pneumoniae</i> (n=563)	12,7% (IC 10,0-15,8)	24,6% (IC 21,1-28,4)	-	6,4% (IC 4,5-8,8)	0,2% (IC 0,0-1,0)	6,0% (IC 4,2-8,3)	0,5% (IC 0,1-1,6)	-	
<i>Proteus spp.</i> (n=287)	15,3% (IC 11,2-20,1)	7,3% (IC 4,6-11,0)	-	0,7% (IC 0,1-2,5)	2,1% (IC 0,8-4,5)	2,1% (IC 0,8-4,6)	0,0% (IC 0,0-1,3)	-	
<i>Salmonella spp.</i> (n=29)	0,0% (IC 0,0-15,4)	10,4% (IC 2,2-27,4)	0,0% (IC 0,0-16,1)		0,0% (IC 0,0-12,0)	0,0% (IC 0,0-12,0)	0,0% (IC 0,0-12,0)	-	
<i>Campylobacter spp.</i> (n=54)			-		34,2% (IC 20,1-50,6)	-	-		
<i>P. aeruginosa</i> (n=717)				13,5% (IC 11,1-16,3)	16,0% (IC 13,4-18,9)	-	11,6% (IC 9,3-14,1)	8,3% (IC 6,4-10,5)	

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina. SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

ACADEMIC HOSPITAL DE ROTTERDAM (ámbito hospitalario y de Atención Primaria)

Porcentaje de aislados de especies bacterianas con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CHL	CLI	ERY	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i> (n=92)		21,5% (IC 13,7-31,2)	37,6% (IC 27,8-48,3)	-					
<i>S. pneumoniae</i> (n=190)	-	-	5,8% (IC 2,9-10,1)	3,2% (IC 1,2-6,8)				-	-
<i>E. faecalis</i> (n=268)	-		44,1% (IC 38,0-50,3)	-	0,4% (IC 0,0-2,1)	-	1,9% (IC 0,6-4,3)		
<i>S. aureus</i> (n=1266)	-	5,6% (IC 4,5-6,9)	8,9% (IC 7,5-10,4)	13,0% (IC 6,1-23,3)	0,2% (IC 0,0-0,6)	-	-	-	0,7% (IC 0,4-1,3)
SCN (n=578)	-	41,1% (IC 37,4-44,8)	50,5% (IC 46,7-54,3)	-	0,1% (IC 0,0-0,8)	-	-	-	25,9% (IC 23,7-28,3)
BGN (n=5230)							27,3% (IC 26,2-28,4)		
<i>E. coli</i> (n=1958)				-			3,2% (IC 2,5-4,0)	-	
<i>K. pneumoniae</i> (n=563)				-			30,7% (IC 26,9-34,7)	-	
<i>Proteus spp.</i> (n=287)				-			98,6% (IC 96,5-99,6)	-	
<i>Salmonella spp.</i> (n=29)								-	
<i>Campylobacter spp.</i> (n=54)			3,7% (IC 0,5-12,8)	33,3% (IC 21,1-47,5)					
<i>P. aeruginosa</i> (n=717)				-				-	

CHL: cloranfenicol; CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina. SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

TABLA 23

ABERDEEN ROYAL INFIRMARY HOSPITAL (ámbito de Atención Primaria)

Tabla 23. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito de Atención Primaria del Aberdeen Royal Infirmary Hospital

	PEN	OXA	AMP	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i> (n=671)								
<i>S. agalactiae</i> (n=49)	0,0% (IC 0,0-6,8)							
<i>S. viridans</i> (n=280)	0,7% (IC 0,1-2,6)		0,0% (IC 0,0-1,6)					
<i>S. pneumoniae</i> (n=174)	1,9% (IC 0,6-4,4)		0,0% (IC 0,0-2,3)					
<i>E. faecalis</i> (n=417)	-		0,2% (IC 0,0-1,3)					
<i>S. aureus</i> (n=1654)	95,5% (IC 94,4-96,5)	0,3% (IC 0,1-0,7)	-	0,4% (IC 0,1-1,0)				
SCN (n=134)	-	8,2% (IC 4,2-14,2)	74,6% (IC 65,7-82,1)	8,2% (IC 4,2-14,2)				
BGN (n=4503)			53,6% (IC 51,8-55,4)	10,3% (IC 9,2-11,5)				
<i>Bacilos coliformes</i> (n=3415)			58,4% (IC 56,7-60,1)	8,2% (IC 7,1-9,4)	-	-	-	-
<i>Proteus spp.</i> (n=245)			8,5% (IC 5,3-12,8)	1,2% (IC 0,3-3,6)	-	-	-	-
<i>Salmonella spp.</i> (n=161)			19,4% (IC 13,6-26,4)	0,2% (IC 0,1-0,6)	-	-	-	-
<i>Campylobacter spp.</i> (n=339)			66,6% (IC 61,4-71,7)	-				
<i>P. aeruginosa</i> (n=382)					-	12,9% (IC 8,8-18,0)	8,9% (IC 5,5-13,4)	-

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

ABERDEEN ROYAL INFIRMARY HOSPITAL (ámbito de Atención Primaria)
Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	CHL
<i>S. pyogenes</i> (n=671)									0,0% (IC 0,0-3,5)
<i>S. agalactiae</i> (n=49)									
<i>S. viridans</i> (n=280)	-	0,0% (IC 0,0-1,7)	-						0,0% (IC 0,0-3,4)
<i>S. pneumoniae</i> (n=174)	-	0,0% (IC 0,0-4,3)	-						0,0% (IC 0,0-1,2)
<i>E. faecalis</i> (n=417)						-			0,0% (IC 0,0-1,2)
<i>S. aureus</i> (n=1654)	-	0,2% (IC 0,0-0,5)				0,8% (IC 0,2-2,0)	-	-	0,0% (IC 0,0-0,8)
SCN (n=134)	7,6% (IC 3,5-13,9)					2,9% (IC 0,8-7,3)	-	-	-
BGN (n=4503)	9,8% (IC 8,6-11,0)	-	3,6% (IC 3,0-4,2)	-	5,2% (IC 4,6-5,8)	1,7% (IC 1,4-2,2)	16,7% (IC 13,2-20,8)	-	16,5% (IC 14,5-18,8)
<i>Bacilos coliformes</i> (n=3415)	7,0% (IC 6,2-8,0)	-	0,3% (IC 0,2-0,6)	-	0,6% (IC 0,4-0,9)	0,4% (IC 0,2-0,7)	-	-	13,3% (IC 5,1-26,8)
<i>Proteus spp.</i> (n=245)	4,7% (IC 2,4-8,3)	-	0,0% (IC 0,0-1,6)	-	0,8% (IC 0,1-2,9)	0,4% (IC 0,0-2,3)	-	-	-
<i>Salmonella spp.</i> (n=161)					0,6% (IC 0,0-3,4)	-	-	-	14,0% (IC 9,0-20,4)
<i>Campylobacter spp.</i> (n=339)			-		8,8% (IC 6,0-12,3)	-			0,3% (IC 0,0-1,6)
<i>P. aeruginosa</i> (n=382)			96,2% (IC 80,4-99,9)	11,6% (IC 7,7-16,5)	31,9% (IC 27,3-36,9)	6,9% (IC 4,6-10,0)	9,3% (IC 5,9-13,9)	-	100,0% (IC 97,1-100,0)

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; TOB: tobramicina; CHL: cloranfenicol; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

ABERDEEN ROYAL INFIRMARY HOSPITAL (ámbito de Atención Primaria)
Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	TMP	RIF
<i>S. pyogenes</i> (n=671)	1,6% (IC 0,8-2,9)	3,3% (IC 2,1-4,9)	-	6,4% (IC 1,3-17,5)				-	
<i>S. agalactiae</i> (n=49)	2,0% (IC 0,1-10,9)	8,2% (IC 2,3-19,6)		-			0,0% (IC 0,0-33,6)	-	
<i>S. viridans</i> (n=280)	4,2% (IC 2,1-7,7)	7,5% (IC 4,5-11,6)		14,3% (IC 4,0-32,7)					
<i>S. pneumoniae</i> (n=174)	1,1% (IC 0,0-6,0)	5,3% (IC 2,3-10,2)	-	3,3% (IC 0,9-9,8)				29,9% (IC 20,0-41,4)	-
<i>E. faecalis</i> (n=417)				-	0,0% (IC 0,0-28,5)	-	0,3% (IC 0,0-1,4)	-	-
<i>S. aureus</i> (n=1654)	14,8% (IC 13,1-16,6)	14,8% (IC 13,2-16,7)	-	5,2% (IC 1,7-11,6)	0,0% (IC 0,0-0,2)	-	-	-	-
SCN (n=134)	-	-	-	-	-	-	2,5% (IC 0,5-7,2)	-	-
BGN (n=4503)				0,9% (IC 0,1-3,3)			16,0% (IC 14,8-17,2)	31,4% (IC 30,1-32,8)	
<i>Bacilos coliformes</i> (n=3415)				-			7,8% (IC 7,0-8,8)	23,8% (IC 22,4-25,3)	
<i>Proteus spp.</i> (n=245)				-			99,2% (IC 97,0-99,9)	37,3% (IC 31,2-43,8)	
<i>Salmonella spp.</i> (n=161)				-				7,1% (IC 3,6-12,3)	
<i>Campylobacter spp.</i> (n=339)		0,9% (IC 0,2-2,6)		-				99,7% (IC 98,4-100,0)	
<i>P. aeruginosa</i> (n=382)				-			96,9% (IC 85,5-99,8)	97,7% (IC 87,7-99,9)	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; TMP: trimetropin; RIF: rifampicina; SCN: estafilococos coagulasa negativo; BGN: bacilos gramnegativos.

TABLA 24

HOSPITAL Dr. PESET

Tabla 24. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria en el Hospital Dr. Peset

		PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>E. faecalis</i>	Hospital (n=138)								
	Primaria (n=0)								
<i>S. aureus</i>	Hospital (n=15)								
	Primaria (n=1)								
Estafilococos coagulasa Ø	Hospital (n=51)								
	Primaria (n=4)								
Bacilos gramnegativos	Hospital (n=1248)			57,7%* (IC 54,7-60,7)	11,3% (IC 9,6-13,2)	47,1% (IC 43,7-50,5)	5,1% (IC 3,7-6,7)	1,1% (IC 0,5-1,9)	3,8% (IC 2,6-5,3)
	Primaria (n=80)			43,8%* (IC 31,8-56,7)	9,2% (IC 3,8-18,1)	41,2% (IC 27,6-55,8)	5,5% (IC 1,1-15,1)	0,0% (IC 0,0-6,0)	5,9% (IC 1,2-16,2)
<i>P. aeruginosa</i>	Hospital (n=36)								
	Primaria (n=10)								

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

*Se aprecian diferencias estadísticamente significativas

HOSPITAL Dr. PESET

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria.

		CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	FOS
<i>E. faecalis</i>	<i>Hospital</i> (n=138)								
	<i>Primaria</i> (n=0)								
<i>S. aureus</i>	<i>Hospital</i> (n=15)								
	<i>Primaria</i> (n=1)								
Estafilococos coagulasa Ø	<i>Hospital</i> (n=51)								
	<i>Primaria</i> (n=4)								
Bacilos gramnegativos	<i>Hospital</i> (n=1248)	23,6% (IC 20,2-27,3)	8,8% (IC 6,9-11,0)	3,4% (IC 2,4-4,7)	1,1% (IC 0,5-2,0)	14,9% (IC 13,0-17,0)	4,7% (IC 3,3-6,3)	1,1% (IC 0,4-2,2)	6,7% (IC 4,8-9,0)
	<i>Primaria</i> (n=80)	17,2% (IC 5,9-35,8)	8,8% (IC 6,9-11,0)	4,3% (IC 0,5-14,5)	5,6% (IC 1,2-15,4)	12,5% (IC 6,2-21,8)	6,3% (IC 1,3-17,2)	2,9% (IC 0,1-14,9)	3,2% (IC 0,1-16,7)
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Hospital</i> (n=36)								
	<i>Primaria</i> (n=10)								

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina.

*Se aprecian diferencias estadísticamente significativas

HOSPITAL Dr. PESET

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria.

		CLI	ERY	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>E. faecalis</i>	Hospital (n=138)								
	Primaria (n=0)								
<i>S. aureus</i>	Hospital (n=15)								
	Primaria (n=1)								
Estafilococos coagulasa Ø	Hospital (n=51)								
	Primaria (n=4)								
Bacilos gramnegativos	Hospital (n=1248)						20,8% (IC 17,4-24,6)	23,3% (IC 20,8-25,9)	
	Primaria (n=80)						24,1% (IC 10,3-43,5)	21,5% (IC 12,3-33,5)	
<i>P. aeruginosa</i>	Hospital (n=36)								
	Primaria (n=10)								

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoina; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

*Se aprecian diferencias estadísticamente significativas

TABLA 25

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Tabla 25. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria en el Hospital Clínico

		PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>E. faecalis</i>	Hospital (n=53)	25,5% (IC 14,7-39,0)		24,6% (IC 14,1-37,8)					
	Primaria (n=25)	39,3% (IC 21,5-59,4)		32,1% (IC 15,9-52,4)					
<i>S. aureus</i>	Hospital (n=143)	76,7% (IC 69,4-83,1)	20,4% (IC 14,4-27,5)	71,3% (IC 63,6-78,3)	23,8% (IC 17,1-37,6)				
	Primaria (n=43)	70,0% (IC 53,9-82,8)	16,7% (IC 7,0-31,4)	62,8% (IC 46,7-77,0)	16,3% (IC 6,8-30,7)				
Estafilococos coagulasa Ø	Hospital (n=327)	74,1% (IC 69,2-78,7)	53,6%* (IC 48,2-59,0)	69,7%* (IC 64,6-74,5)	50,8%* (IC 45,2-56,3)				
	Primaria (n=91)	68,8% (IC 58,4-78,0)	42,6%* (IC 32,4-53,2)	57,5%* (IC 46,8-67,6)	38,5%* (IC 28,5-49,3)				
Bacilos gramnegativos	Hospital (n=859)			69,6%* (IC 66,5-72,6)	37,6%* (IC 34,3-40,9)	28,2%* (IC 25,1-31,5)	6,8% (IC 4,6-9,5)	3,2% (IC 2,1-4,7)	5,5% (IC 2,7-9,9)
	Primaria (n=1167)			65,0%* (IC 62,2-67,7)	26,2%* (IC 23,7-28,9)	40,0%* (IC 36,7-43,4)	6,1% (IC 4,5-8,1)	2,2% (IC 1,3-3,4)	3,4% (IC 2,0-5,2)
<i>P. aeruginosa</i>	Hospital (n=141)					12,6% (IC 8,0-18,6)	7,1% (IC 2,6-14,7)	4,8% (IC 2,1-9,2)	
	Primaria (n=39)					6,8% (IC 1,9-16,5)	3,4% (IC 0,4-11,7)	3,6% (IC 0,4-12,3)	

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

*Se aprecian diferencias estadísticamente significativas

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria.

		CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	TOB	FOS
<i>E. faecalis</i>	Hospital (n=53)								40,5% (IC 25,6-56,7)
	Primaria (n=25)								28,6% (IC 8,4-58,1)
<i>S. aureus</i>	Hospital (n=143)	20,3% (IC 13,6-28,5)					11,8% (IC 7,1-18,0)		5,0%* (IC 1,8-10,5)
	Primaria (n=43)	12,1% (IC 3,4-28,2)					4,7% (IC 0,6-15,8)		24,0%* (IC 9,4-45,0)
Estafilococos coagulasa Ø	Hospital (n=327)	52,7% (IC 46,4-58,8)					36,8% (IC 31,6-42,1)		33,3% (IC 27,3-39,8)
	Primaria (n=91)	41,4% (IC 29,8-53,8)					34,9% (IC 24,9-45,9)		23,3% (IC 13,4-36,0)
Bacilos gramnegativos	Hospital (n=859)		34,7%* (IC 31,4-38,1)	14,3%* (IC 11,9-16,8)	5,9% (IC 4,4-7,8)	6,3%* (IC 4,8-8,1)	12,6%* (IC 10,4-15,1)	7,2%* (IC 5,5-9,2)	18,5%* (IC 12,4-26,1)
	Primaria (n=1167)		22,9%* (IC 20,2-25,9)	5,3%* (IC 3,9-7,0)	4,5% (IC 3,2-6,0)	19,5%* (IC 17,5-21,6)	6,2%* (IC 4,9-7,8)	4,9%* (IC 3,6-6,5)	3,6%* (IC 2,0-5,9)
<i>P. aeruginosa</i>	Hospital (n=141)			46,2% (IC 38,5-54,0)	6,3% (IC 3,2-11,0)	2,4% (IC 0,7-6,0)	16,0% (IC 10,8-22,4)	6,9% (IC 3,6-11,8)	
	Primaria (n=39)			41,1% (IC 29,0-55,0)	4,9% (IC 1,0-13,7)	3,4% (IC 0,4-11,7)	15,9% (IC 7,9-29,3)	8,2% (IC 2,7-18,1)	

CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina.

*Se aprecian diferencias estadísticamente significativas

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria.

		CLI	ERY	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>E. faecalis</i>	Hospital (n=53)		56,6% (IC 42,3-70,2)		11,1% (IC 3,7-24,1)				16,1% (IC 7,6-28,3)
	Primaria (n=25)		64,0% (IC 42,5-82,0)		7,7% (IC 1,0-25,1)				14,3% (IC 4,0-32,7)
<i>S. aureus</i>	Hospital (n=143)	10,3% (IC 6,0-16,1)	30,8% * (IC 23,8-38,6)					18,2% (IC 12,4-25,2)	0,0% (IC 0,0-2,3)
	Primaria (n=43)	7,0% (IC 1,5-19,1)	53,5% * (IC 37,7-68,8)					14,3% (IC 5,4-28,5)	2,3% (IC 0,1-12,3)
Estafilococos coagulasa Ø	Hospital (n=327)	40,3% (IC 35,0-45,7)	72,2% (IC 67,1-76,8)					43,7% (IC 38,3-49,1)	2,6% (IC 1,2-4,9)
	Primaria (n=91)	35,2% (IC 25,4-45,9)	67,4% (IC 56,8-76,8)					36,3% (IC 26,4-47,0)	3,2% (IC 0,7-9,1)
Bacilos gramnegativos	Hospital (n=859)						28,4% * (IC 22,6-34,7)	39,8% * (IC 36,5-43,1)	
	Primaria (n=1167)						17,1% * (IC 14,3-20,2)	29,8% * (IC 27,2-32,5)	
<i>P. aeruginosa</i>	Hospital (n=141)								
	Primaria (n=39)								

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

*Se aprecian diferencias estadísticamente significativas

TABLA 26

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Tabla 26. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria en el Hospital General de Castellón

		PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>E. faecalis</i>	Hospital (n=114)	3,5% (IC 1,0-8,7)		1,8% (IC 0,2-6,2)					
	Primaria (n=112)	1,8% (IC 0,2-6,3)		2,7% (IC 0,6-7,6)					
<i>S. aureus</i>	Hospital (n=133)		5,6% (IC 2,5-10,8)	94,0% (IC 88,5-97,4)	5,3% (IC 2,1-10,5)				
	Primaria (n=48)		0,0% (IC 0,0-6,4)	93,8% (IC 82,8-98,7)	0,0% (IC 0,0-7,4)				
Estafilococos coagulasa Ø	Hospital (n=392)		71,3%* (IC 66,5-75,7)	97,3% (IC 95,0-98,7)	72,0%* (IC 67,1-76,5)				
	Primaria (n=98)		54,2%* (IC 43,7-64,4)	95,5% (IC 88,9-98,7)	50,6%* (IC 39,8-61,3)				
Bacilos gramnegativos	Hospital (n=746)			69,5%* (IC 66,1-72,9)	27,5%* (IC 24,3-30,9)	50,7% (IC 47,0-54,3)	10,5%* (IC 8,1-13,3)	1,7% (IC 0,9-2,9)	8,1%* (IC 6,2-10,3)
	Primaria (n=977)			64,2%* (IC 61,0-67,2)	21,0%* (IC 18,5-23,5)	50,2% (IC 47,2-53,3)	7,3%* (IC 5,4-9,4)	2,5% (IC 1,6-3,7)	4,3%* (IC 3,1-5,8)
<i>P. aeruginosa</i>	Hospital (n=71)					6,9% (IC 2,3-15,5)	3,5% (IC 0,4-11,9)	5,6% (IC 1,5-13,6)	12,7% [§] (IC 6,0-22,7)
	Primaria (n=83)					6,0% (IC 2,0-13,5)	0,0% (IC 0,0-6,3)	7,2% (IC 2,7-15,1)	5,1% [§] (IC 1,4-12,6)

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam.

*Se aprecian diferencias estadísticamente significativas

§Se aprecian diferencias marginalmente significativas (p=0,08)

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria.

		CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	FOS
<i>E. faecalis</i>	Hospital (n=114)					23,7% (IC 16,2-32,6)			7,3% (IC 3,2-13,8)
	Primaria (n=112)					17,8% (IC 11,3-26,2)			5,6% (IC 2,1-11,8)
<i>S. aureus</i>	Hospital (n=133)	6,7% (IC 2,5-14,0)				3,8% (IC 1,2-8,6)	4,2% (IC 1,6-8,9)		0,8% (IC 0,0-4,1)
	Primaria (n=48)	0,0% (IC 0,0-8,8)				0,0% (IC 0,0-7,4)	1,7% (IC 0,0-9,2)		0,0% (IC 0,0-7,4)
Estafilococos coagulasa Ø	Hospital (n=392)	73,9%* (IC 67,9-79,3)				20,6%* (IC 16,6-25,1)	53,3%* (IC 48,2-58,3)		15,4% (IC 11,9-19,6)
	Primaria (n=98)	50,8%* (IC 37,7-63,9)				11,2%* (IC 5,5-19,7)	16,3%* (IC 9,6-25,2)		10,1% (IC 4,7-18,3)
Bacilos gramnegativos	Hospital (n=746)	29,4%* (IC 26,0-32,9)	23,6%* (IC 20,5-26,8)	12,1% (IC 9,8-14,6)	4,4% [§] (IC 3,0-6,1)	3,9% (IC 2,6-5,5)	7,2% (IC 5,5-9,3)	1,9% (IC 1,0-3,1)	14,2%* (IC 11,3-17,4)
	Primaria (n=977)	20,8%* (IC 18,2-23,5)	17,2%* (IC 15,3-20,1)	11,5% (IC 9,6-13,6)	2,8% [§] (IC 1,9-4,0)	3,3% (IC 2,3-4,6)	5,5% (IC 4,2-7,2)	0,9% (IC 0,4-1,7)	8,8%* (IC 7,1-10,9)
<i>P. aeruginosa</i>	Hospital (n=71)			87,5% (IC 77,6-94,1)	4,2% (IC 0,9-11,7)	4,2% (IC 0,9-11,7)	16,7% (IC 8,9-27,3)	1,4% (IC 0,0-7,6)	67,1% (IC 54,9-77,9)
	Primaria (n=83)			92,8% (IC 84,4-97,3)	3,6% (IC 0,8-10,2)	3,6% (IC 0,8-10,2)	10,8% (IC 5,1-19,6)	1,3% (IC 0,0-6,9)	60,3% (IC 48,5-71,2)

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina.

*Se aprecian diferencias estadísticamente significativas

[§]Se aprecian diferencias marginalmente significativas (p=0,07)

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria.

		CLI	ERY	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>E. faecalis</i>	Hospital (n=114)		93,0% (IC 86,6-96,9)	77,2% (IC 68,4-84,5)	0,0% (IC 0,0-3,2)	0,0% (IC 0,0-3,2)	0,0% (IC 0,0-5,9)		43,6% (IC 34,2-53,4)
	Primaria (n=112)		90,2% (IC 83,1-95,0)	73,0% (IC 63,7-81,0)	1,8% (IC 0,2-6,3)	1,8% (IC 0,2-6,3)	1,8% (IC 0,2-6,5)		40,6% (IC 31,1-50,5)
<i>S. aureus</i>	Hospital (n=133)	7,0% (IC 3,4-12,5)	36,4% (IC 28,5-44,8)	8,4% (IC 4,4-14,2)				0,0% (IC 0,0-2,6)	2,1% (IC 0,4-6,0)
	Primaria (n=48)	13,8% (IC 6,2-25,4)	31,0% (IC 19,5-44,5)	1,7% (IC 0,0-9,2)				0,0% (IC 0,0-6,1)	3,5% (IC 0,4-11,9)
Estafilococos coagulasa Ø	Hospital (n=392)	37,2%* (IC 32,4-42,4)	78,8% (IC 74,4-82,8)	55,6%* (IC 50,5-60,6)				12,5% (IC 9,4-16,2)	2,0% (IC 0,9-4,0)
	Primaria (n=98)	20,4%* (IC 12,9-29,7)	72,5% (IC 62,5-81,0)	36,7%* (IC 27,2-47,1)				11,2% (IC 5,7-19,2)	2,0% (IC 0,3-7,2)
Bacilos gramnegativos	Hospital (n=746)						42,9% (IC 37,9-48,1)	26,8% (IC 23,7-30,1)	
	Primaria (n=977)						41,2% (IC 38,0-44,5)	29,2% (IC 26,4-32,1)	
<i>P. aeruginosa</i>	Hospital (n=71)							98,6% (IC 92,5-100,0)	
	Primaria (n=83)							97,6% (IC 91,6-99,7)	

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

*Se aprecian diferencias estadísticamente significativas

TABLA 27

ACADEMIC HOSPITAL DE ROTTERDAM

Tabla 27. Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria en el Academic Hospital de Rotterdam

		PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>E. faecalis</i>	Hospital (n=183)			1,1% (IC 0,1-3,9)					
	Primaria (n=142)			3,5% (IC 1,2-8,0)					
<i>S. aureus</i>	Hospital (n=1183)		1,3% (IC 0,7-2,2)						
	Primaria (n=1230)		1,9% (IC 1,2-2,9)						
Estafilococos coagulasa Ø	Hospital (n=836)		79,0%* (IC 76,0-81,7)						
	Primaria (n=123)		59,5%* (IC 47,4-70,7)						
Bacilos gramnegativos	Hospital (n=5232)			66,3%* (IC 65,0-67,6)	30,8%* (IC 29,5-32,0)	32,9%* (IC 31,9-33,9)	10,5% (IC 9,6-11,4)		
	Primaria (n=1732)			57,8%* (IC 55,4-60,1)	18,8%* (IC 17,0-20,7)	31,7%* (IC 30,0-33,5)	10,3% (IC 9,0-11,6)		
<i>P. aeruginosa</i>	Hospital (n=544)					11,3% (IC 9,1-14,0)	8,2% (IC 5,9-11,2)	1,8%* (IC 0,8-2,8)	19,9% (IC 16,3-23,4)
	Primaria (n=435)					9,4% (IC 7,2-11,9)	7,1% (IC 4,6-10,4)	13,9%* (IC 11,3-16,8)	21,4% (IC 17,2-26,2)

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam. *Se aprecian diferencias estadísticamente significativas

ACADEMIC HOSPITAL DE ROTTERDAM

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria.

		CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB
<i>E. faecalis</i>	Hospital (n=183)								
	Primaria (n=142)								
<i>S. aureus</i>	Hospital (n=1183)		1,4% (IC 0,8-2,3)			5,4% (IC 4,2-6,9)	1,6% (IC 1,0-2,5)		
	Primaria (n=1230)		1,9% (IC 1,2-2,8)			5,2% (IC 4,0-6,6)	1,7% (IC 1,1-2,6)		
Estafilococos coagulasa Ø	Hospital (n=836)		79,0%* (IC 76,3-81,6)			14,0% (IC 11,8-16,3)	53,1%* (IC 49,8-56,3)		
	Primaria (n=123)		60,0%* (IC 49,1-70,2)			16,5% (IC 9,5-25,7)	33,0%* (IC 23,5-43,6)		
Bacilos gramnegativos	Hospital (n=5232)		35,1%* (IC 33,8-36,4)		11,8%* (IC 11,0-12,6)	12,1%* (IC 10,7-13,5)	3,0% (IC 2,5-3,4)	3,4%* (IC 2,9-3,9)	
	Primaria (n=1732)		22,6%* (IC 20,6-24,6)		9,2%* (IC 8,2-10,3)	10,6%* (IC 9,5-11,8)	2,9% (IC 2,1-3,8)	6,8%* (IC 5,9-7,8)	
<i>P. aeruginosa</i>	Hospital (n=544)				10,0% (IC 7,9-12,5)	11,0% (IC 8,8-13,5)		7,1% (IC 5,3-9,3)	5,5% (IC 3,9-7,4)
	Primaria (n=435)				10,0% (IC 7,7-12,6)	10,4% (IC 8,2-13,1)		8,2% (IC 6,2-10,6)	5,5% (IC 3,9-7,6)

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina.

*Se aprecian diferencias estadísticamente significativas

ACADEMIC HOSPITAL DE ROTTERDAM

Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos en el ámbito hospitalario comparado con Atención Primaria.

		CLI	ERY	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>E. faecalis</i>	Hospital (n=183)		1,1%* (IC 0,1-3,9)		0,0% (IC 0,0-2,0)		2,3% (IC 0,6-5,8)		
	Primaria (n=142)		39,9%* (IC 31,6-48,5)		0,7% (IC 0,0-3,9)		0,7% (IC 0,0-3,9)		
<i>S. aureus</i>	Hospital (n=1183)	4,1% (IC 3,1-5,4)	6,4% (IC 5,1-8,0)						0,5% (IC 0,2-1,1)
	Primaria (n=1230)	3,7% (IC 2,7-4,9)	7,8% (IC 6,4-9,5)						0,7% (IC 0,3-1,3)
Estafilococos coagulasa Ø	Hospital (n=836)	39,3%* (IC 36,1-42,4)	52,4%* (IC 49,1-55,6)						
	Primaria (n=123)	27,5%* (IC 18,6-37,8)	36,3%* (IC 26,4-47,0)						
Bacilos gramnegativos	Hospital (n=5232)						28,5%* (IC 27,3-29,7)		
	Primaria (n=1732)						23,8%* (IC 21,8-25,9)		
<i>P. aeruginosa</i>	Hospital (n=544)								
	Primaria (n=435)								

CHL: cloranfenicol; CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

*Se aprecian diferencias estadísticamente significativas

TABLA 28

HOSPITAL DE LA VEGA BAJA

Tabla 28. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2001 en el Hospital de la Vega Baja

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i>								
<i>S. agalactiae</i>								
<i>S. viridans</i>								
<i>S. pneumoniae</i>								
<i>E. faecalis</i>								
<i>S. aureus</i>								
Estafilococos coagulasa Ø								
Bacilos gramnegativos			↓	↓	↓	↓	↓	↓
<i>E. coli</i>								
<i>K. pneumoniae</i>								
<i>Proteus spp.</i>								
<i>Salmonella spp.</i>			↓		↓			
<i>Campylobacter spp.</i>								
<i>P. aeruginosa</i>								

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

HOSPITAL DE LA VEGA BAJA

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2001

	CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>									
Estafilococos coagulasa Ø					↑ [§]				
Bacilos gramnegativos									
<i>E. coli</i>									
<i>K. pneumoniae</i>									
<i>Proteus spp.</i>									
<i>Salmonella spp.</i>									
<i>Campylobacter spp.</i>									
<i>P. aeruginosa</i>									

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina.

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

§Marginalmente significativo (p=0,06)

HOSPITAL DE LA VEGA BAJA

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2001

	CHL	CLI	ERY	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>									
Estafilococos coagulasa Ø				↑				↑	
Bacilos gramnegativos									
<i>E. coli</i>									
<i>K. pneumoniae</i>									
<i>Proteus spp.</i>									
<i>Salmonella spp.</i>									
<i>Campylobacter spp.</i>									
<i>P. aeruginosa</i>									

CHL: cloranfenicol; CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

TABLA 29

HOSPITAL Dr. PESET

Tabla 29. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1998 y 2003 en el Hospital Dr. Peset.

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i>								
<i>S. agalactiae</i>								
<i>S. viridans</i>								
<i>S. pneumoniae</i>								
<i>E. faecalis</i>								
<i>S. aureus</i>								
Estafilococos coagulasa Ø								
Bacilos gramnegativos			↓	↓			↓	
<i>E. coli</i>								
<i>K. pneumoniae</i>								
<i>Proteus spp.</i>								
<i>Salmonella spp.</i>								
<i>Campylobacter spp.</i>								
<i>P. aeruginosa</i>								

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

HOSPITAL Dr. PESET

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1998 y 2003

	CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>									
Estafilococos coagulasa Ø									
Bacilos gramnegativos	↓	↓	↓		↑	↓			↓
<i>E. coli</i>	↓				↑				
<i>K. pneumoniae</i>									
<i>Proteus spp.</i>									
<i>Salmonella spp.</i>									
<i>Campylobacter spp.</i>									
<i>P. aeruginosa</i>									

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina.

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

HOSPITAL Dr. PESET

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1998 y 2003

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>									
Estafilococos coagulasa Ø									
Bacilos gramnegativos								↓	
<i>E. coli</i>									
<i>K. pneumoniae</i>									
<i>Proteus spp.</i>									
<i>Salmonella spp.</i>									
<i>Campylobacter spp.</i>									
<i>P. aeruginosa</i>									

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

TABLA 30

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Tabla 30. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1997-8 y 2001 en el Hospital Clínico

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i>								
<i>S. agalactiae</i>								
<i>S. viridans</i>								
<i>S. pneumoniae</i>								
<i>E. faecalis</i>								
<i>S. aureus</i>		↑		↑				
Estafilococos coagulasa Ø								
Bacilos gramnegativos			↓	↓		↑	↑	
<i>E. coli</i>								
<i>K. pneumoniae</i>								
<i>Proteus spp.</i>			↓					
<i>Salmonella spp.</i>			↓	↓				
<i>Campylobacter spp.</i>								
<i>P. aeruginosa</i>								

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1997-8 y 2001

	CEP	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>	↑								
Estafilococos coagulasa Ø									
Bacilos gramnegativos		↓	↑			↓		↓	
<i>E. coli</i>			↑			↓			
<i>K. pneumoniae</i>									
<i>Proteus spp.</i>		↓							
<i>Salmonella spp.</i>									
<i>Campylobacter spp.</i>									
<i>P. aeruginosa</i>									

CEP: cefalotina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina.

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1997-8 y 2001

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>S. pyogenes</i>		↑							
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>								↓ [§]	
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>									
Estafilococos coagulasa Ø									
Bacilos gramnegativos							↓	↓	
<i>E. coli</i>							↓		
<i>K. pneumoniae</i>									
<i>Proteus spp.</i>								↓	
<i>Salmonella spp.</i>								↓	
<i>Campylobacter spp.</i>									
<i>P. aeruginosa</i>									

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

[§]Marginalmente significativo (p=0,055)

TABLA 31

HOSPITAL GENERAL DE ELCHE

Tabla 31. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2001 en el Hospital General de Elche

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i>								
<i>S. agalactiae</i>								
<i>S. viridans</i>								
<i>S. pneumoniae</i>								
<i>E. faecalis</i>								
<i>S. aureus</i>								
Estafilococos coagulasa Ø								
Bacilos gramnegativos				↓				
<i>E. coli</i>								
<i>K. pneumoniae</i>								
<i>Proteus spp.</i>								
<i>Salmonella spp.</i>								
<i>Campylobacter spp.</i>								
<i>P. aeruginosa</i>								

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

HOSPITAL GENERAL DE ELCHE

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2001

	CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>									
Estafilococos coagulasa Ø									
Bacilos gramnegativos							↓	↑	↓
<i>E. coli</i>									
<i>K. pneumoniae</i>									
<i>Proteus spp.</i>									
<i>Salmonella spp.</i>									
<i>Campylobacter spp.</i>									
<i>P. aeruginosa</i>									

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina.

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

HOSPITAL GENERAL DE ELCHE

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2001

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>									
Estafilococos coagulasa Ø									
Bacilos gramnegativos									
<i>E. coli</i>									
<i>K. pneumoniae</i>									
<i>Proteus spp.</i>									
<i>Salmonella spp.</i>									
<i>Campylobacter spp.</i>									
<i>P. aeruginosa</i>									

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

TABLA 32

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Tabla 32. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2000 en el Hospital General de Castellón

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i> [‡]								
<i>S. agalactiae</i> [‡]								
<i>S. viridans</i>								
<i>S. pneumoniae</i>	↓							
<i>E. faecalis</i>								
<i>S. aureus</i>								
Estafilococos coagulasa Ø								
Bacilos gramnegativos								↓
<i>E. coli</i>								↓
<i>K. pneumoniae</i>								
<i>Proteus spp.</i>								↓
<i>Salmonella spp.</i>			↓	↓	↓			
<i>Campylobacter spp.</i> [‡]								
<i>P. aeruginosa</i>					↓			

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam

[‡]No se dispone de datos

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2000

	CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
<i>S. pyogenes</i> [‡]									
<i>S. agalactiae</i> [‡]									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>									
Estafilococos coagulasa Ø									↓
Bacilos gramnegativos	↓	↓	↓	↓					
<i>E. coli</i>	↓ [§]								
<i>K. pneumoniae</i>									
<i>Proteus spp.</i>									
<i>Salmonella spp.</i>	↓	↓							
<i>Campylobacter spp.</i> [‡]									
<i>P. aeruginosa</i>									

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; FOS: fosfomicina.

§ Marginalmente significativo (p=0,06)

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2000

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>S. pyogenes</i> [‡]									
<i>S. agalactiae</i> [‡]									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>									
Estafilococos coagulasa Ø	↓							↑ [§]	
Bacilos gramnegativos								↓	
<i>E. coli</i>									
<i>K. pneumoniae</i>									
<i>Proteus spp.</i>									
<i>Salmonella spp.</i>								↓	
<i>Campylobacter spp.</i> [‡]									
<i>P. aeruginosa</i>									

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

[‡]No se dispone de datos

[§] Marginalmente significativo (p=0,06)

TABLA 33

ACADEMIC HOSPITAL DE ROTTERDAM

Tabla 33. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2000 en el Academic Hospital de Rotterdam

	PEN	OXA	AMX	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i>								
<i>S. agalactiae</i>								
<i>S. viridans</i>	↑ [§]		↑ [§]					
<i>S. pneumoniae</i>								
<i>E. faecalis</i>								
<i>S. aureus</i>		↑						
Estafilococos coagulasa Ø								
<i>E. coli</i>			↑		↑			
<i>K. pneumoniae</i>								
<i>Proteus spp.</i>								
<i>Salmonella spp.</i>								
<i>Campylobacter spp.</i>								
<i>P. aeruginosa</i>					↑	↑	↑	

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMX: amoxicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

§Marginalmente significativo (PEN p=0.077; AMX p=0.059)

ACADEMIC HOSPITAL DE ROTTERDAM

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2000

	CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	FOS
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>									
Estafilococos coagulasa Ø					↑				
<i>E. coli</i>					↑				
<i>K. pneumoniae</i>									
<i>Proteus spp.</i>									
<i>Salmonella spp.</i>									
<i>Campylobacter spp.</i>									
<i>P. aeruginosa</i>				↑	↑		↑	↑	

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: amicacina; FOS: fosfomicina.

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

ACADEMIC HOSPITAL DE ROTTERDAM

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2000

	CHL	CLI	ERY	TCY	VAN	TEC	NIT	CTR	RIF
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>		↑	↑	↓					
Estafilococos coagulasa Ø		↑							↓
<i>E. coli</i>							↓		
<i>K. pneumoniae</i>									
<i>Proteus spp.</i>									
<i>Salmonella spp.</i>									
<i>Campylobacter spp.</i>									
<i>P. aeruginosa</i>									

CHL: cloranfenicol; CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; CTR: cotrimoxazol; RIF: rifampicina.

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

TABLA 34

ABERDEEN ROYAL INFIRMARY HOSPITAL

Tabla 34. Cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2001 en el Aberdeen Royal Infirmary Hospital

	PEN	OXA	AMP	AMC	PIP	TZP	IPM	ATM
<i>S. pyogenes</i>								
<i>S. agalactiae</i>								
<i>S. viridans</i>								
<i>S. pneumoniae</i>								
<i>E. faecalis</i>								
<i>S. aureus</i>								
Estafilococos coagulasa Ø								
Bacilos gramnegativos			↓ [§]					
Bacilos coliformes								
<i>Proteus spp.</i>								
<i>Salmonella spp.</i>								
<i>Campylobacter spp.</i>								
<i>P. aeruginosa</i>								

PEN: penicilina; OXA: oxacilina; AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; PIP: piperacilina; TZP: piperacilina-tazobactam; IPM: imipenem; ATM: aztreonam

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

§Marginalmente significativo (p=0,055)

ABERDEEN ROYAL INFIRMARY HOSPITAL

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2001

	CZO	CXA	CTX	CAZ	CIP	GEN	AMK	TOB	CHL
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>									
Estafilococos coagulasa Ø									
Bacilos gramnegativos	↓		↓		↑	↓			
Bacilos coliformes									
<i>Proteus spp.</i>									
<i>Salmonella spp.</i>									
<i>Campylobacter spp.</i>									
<i>P. aeruginosa</i>									

CZO: cefazolina; CXA: cefuroxima; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacino; GEN: gentamicina; AMK: ampicilina; TOB: tobramicina; CHL: cloranfenicol.

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

ABERDEEN ROYAL INFIRMARY HOSPITAL

Situaciones en que se apreciaron cambios significativos en el porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia a diferentes antimicrobianos entre los años 1996 y 2001

	CLI	ERY	CLR	TCY	VAN	TEC	NIT	TMP	RIF
<i>S. pyogenes</i>									
<i>S. agalactiae</i>									
<i>S. viridans</i>									
<i>S. pneumoniae</i>									
<i>E. faecalis</i>									
<i>S. aureus</i>									
Estafilococos coagulasa Ø									
Bacilos gramnegativos							↓		
Bacilos coliformes									
<i>Proteus spp.</i>									
<i>Salmonella spp.</i>									
<i>Campylobacter spp.</i>									
<i>P. aeruginosa</i>									

CLI: clindamicina; ERY: eritromicina; CLR: claritromicina; TCY: tetraciclina; VAN: vancomicina; TEC: teicoplanina; NIT: nitrofurantoína; TMP: trimetropin; RIF: rifampicina.

↑: Aumento del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

↓: Descenso del porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia

TABLA 35

Tabla 35. Evolución en el empleo de antimicrobianos a nivel de Atención Primaria entre los años 1996 y 2000 en los diferentes ámbitos de estudio

		PSP	PAE	PRP	AMC	CEF1	CEF2	CEF3	MACROL	LINC	FQ	FOS	SULF	TET	TOTAL	(%)
H. de la Vega Baja	1996	0,04	7,64	0,19	4,49	0,08	1,58	1,36	3,79	0,06	2,27	0,01	0,90	0,90	23,31	
	2000	0,03	3,51	0,17	5,49	0,04	1,48	1,30	4,10	0,06	2,26	0,02	0,37	0,58	19,41	(↓ 16,7%)
H. Dr. Peset	1996	0,07	9,08	0,04	4,00	0,12	2,11	1,02	4,02	0,03	2,27	0,02	1,08	1,03	24,89	
	2000	0,04	5,29	0,05	4,27	0,05	2,12	0,76	4,19	0,03	2,59	0,02	0,52	0,69	20,62	(↓ 17,2%)
H. Clínico	1996	0,08	8,27	0,06	4,01	0,07	2,59	4,01	4,31	0,04	2,82	-	1,27	1,04	28,57	
	2000	0,06	4,87	0,07	4,09	0,02	2,35	4,09	4,52	0,03	2,80	-	0,68	0,62	24,20	(↓ 15,3%)
H. General de Elche	1996	0,03	7,92	0,16	2,88	0,07	2,00	1,12	3,69	0,04	2,13	0,02	0,74	0,89	21,69	
	2000	0,02	4,38	0,19	4,64	0,05	2,26	0,90	3,81	0,03	1,82	0,03	0,34	0,49	18,96	(↓ 12,6%)
H. General de Castellón	1996	0,07	7,67	0,09	3,62	0,04	1,85	1,06	3,33	0,02	1,81	-	0,89	0,54	20,99	
	2000	0,05	4,60	0,10	4,51	0,04	1,85	0,69	3,63	0,02	2,00	-	0,43	0,34	18,26	(↓ 13,0%)
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	1996	0,74	2,96	0,54	1,76	0,38	0,22	0,22	3,06	0,01	0,72	-	1,32	3,87	15,68	
	2000	0,63	2,98	0,68	0,91	0,31	0,09	0,09	2,41	0,02	0,60	-	1,29	3,47	13,48	(↓ 14,0%)

PSP: penicilinas sensibles a penicilinasas; PAE: penicilinas de amplio espectro; PRP: penicilinas resistentes a penicilinasas; AMC: amoxicilina-clavulánico; CEF1; cefalosporinas de primera generación; CEF2; cefalosporinas de segunda generación; CEF3; cefalosporinas de tercera generación; MACROL: macrólidos; LINC: lincosamidas; FQ: fluorquinolonas; FOS: fosfomicina; SULF: combinaciones de sulfamidas; TET: tetraciclinas

TABLA 36

Tabla 36. Tendencia y porcentaje en el que se modificó el empleo de antimicrobianos a nivel de Atención Primaria entre los años 1996 y 2000 en los diferentes ámbitos de estudio

	PSP	PAE	PRP	AMC	CEF1	CEF2	CEF3	MACROL	LINC	FQ	FOS	SULF	TET	GLOBAL
H. de la Vega Baja	↓ (43%)	↓ (54%)	↓ (11%)	↑ (22%)	↓ (50%)	↓ (6%)	↓ (4%)	↑ (8%)	-	-	↑ (100%)	↓ (60%)	↓ (36%)	↓ (17%)
H. Dr. Peset	↓ (43%)	↓ (42%)	↑ (25%)	↑ (7%)	↓ (58%)	-	↓ (25%)	↑ (4%)	-	↑ (14%)	-	↓ (52%)	↓ (33%)	↓ (17%)
H. Clínico	↓ (25%)	↓ (41%)	-	-	↓ (71%)	↓ (9%)	-	↑ (5%)	-	-	ND	↓ (46%)	↓ (40%)	↓ (15%)
H. General de Elche	↓ (33%)	↓ (45%)	↑ (19%)	↑ (60%)	↓ (29%)	↑ (13%)	↓ (20%)	↑ (3%)	-	↓ (15%)	↑ (50%)	↓ (54%)	↓ (29%)	↓ (13%)
H. General de Castellón	↓ (29%)	↓ (40%)	↓ (11%)	↑ (25%)	-	-	↓ (35%)	↑ (9%)	-	↑ (14%)	ND	↓ (52%)	↓ (37%)	↓ (13%)
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	↓ (15%)	-	↑ (26%)	↓ (48%)	↓ (18%)	↓ (59%)	↓ (59%)	↓ (21%)	-	↓ (17%)	ND	-	↓ (10%)	↓ (14%)

PSP: penicilinas sensibles a penicilinasas; PAE: penicilinas de amplio espectro; PRP: penicilinas resistentes a penicilinasas; AMC: amoxicilina-clavulánico; CEF1; cefalosporinas de primera generación; CEF2; cefalosporinas de segunda generación; CEF3; cefalosporinas de tercera generación; MACROL: macrólidos; LINC: lincosamidas; FQ: fluorquinolonas; FOS: fosfomicina; SULF: combinaciones de sulfamidas; TET: tetraciclinas

↑: Incremento; ↓: Descenso; ND: No se dispone de datos

TABLA 37

Tabla 37. Tabla y gráfico comparativos del consumo de antimicrobianos a nivel de Atención Primaria en cada uno de los ámbitos de estudio en el año 2000

	PSP	PAE	PRP	AMC	CEF1	CEF2	CEF3	MACROL	LINC	FQ	FOS	SULF	TET
H. de la Vega Baja	0,03	3,51	0,17	5,49 [↑]	0,04	1,48	1,30	4,10	0,06 [↑]	2,26	0,02	0,37	0,58
H. Dr. Peset	0,04	5,29 [↑]	0,05 [↓]	4,27	0,05	2,12	0,76	4,19	0,03	2,59	0,02	0,52	0,69
H. Clínico	0,06	4,87	0,07	4,09	0,02 [↓]	2,35 [↑]	4,09 [↑]	4,52 [↑]	0,03	2,80 [↑]	-	0,68	0,62
H. General de Elche	0,02 [↓]	4,38	0,19	4,64	0,05	2,26	0,90	3,81	0,03	1,82	0,03	0,34 [↓]	0,49
H. General de Castellón	0,05	4,60	0,10	4,51	0,04	1,85	0,69	3,63	0,02 [↓]	2,00	-	0,43	0,34 [↓]
Aberdeen Royal Infirmary Hospital	0,63 [↑]	2,98 [↓]	0,68 [↑]	0,91 [↓]	0,31 [↑]	0,09 [↓]	0,09 [↓]	2,41 [↓]	0,02 [↓]	0,60 [↓]	-	1,29 [↑]	3,47 [↑]

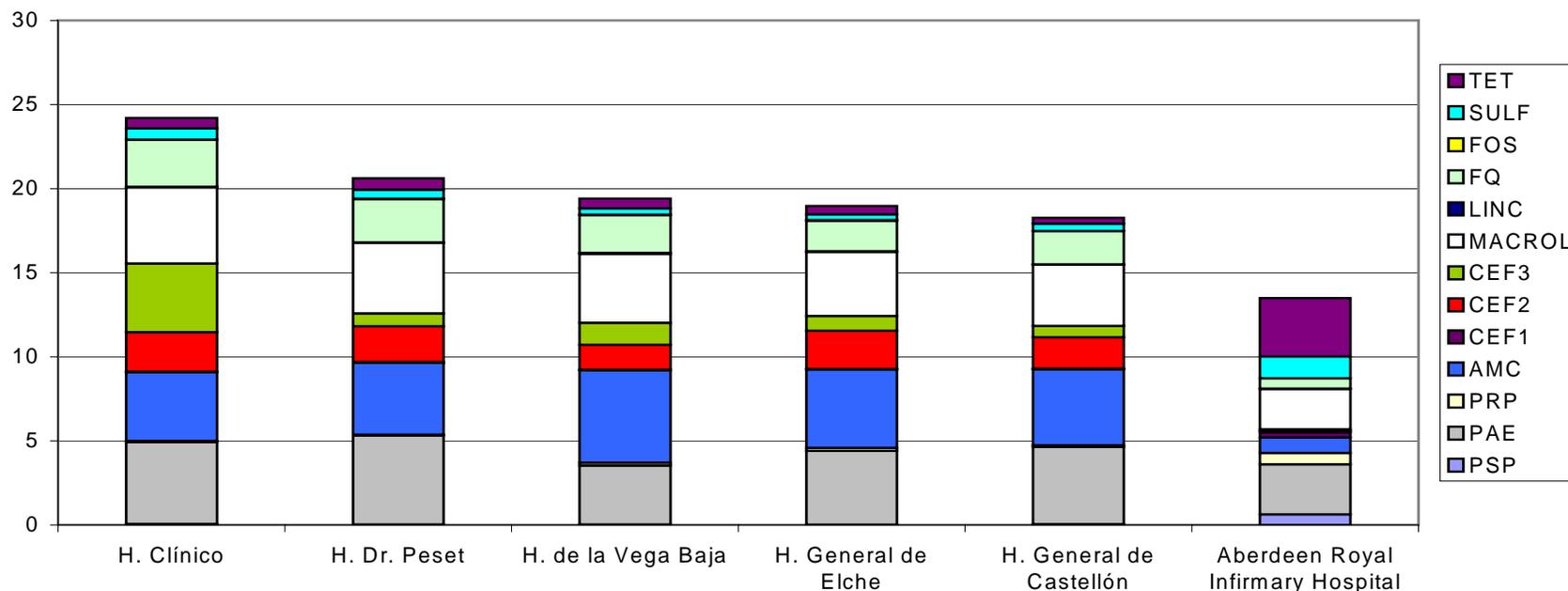
PSP: penicilinas sensibles a penicilinasas; PAE: penicilinas de amplio espectro; PRP: penicilinas resistentes a penicilinasas; AMC: amoxicilina-clavulánico; CEF1; cefalosporinas de primera generación; CEF2; cefalosporinas de segunda generación; CEF3; cefalosporinas de tercera generación; MACROL: macrólidos; LINC: lincosamidas; FQ: fluorquinolonas; FOS: fosfomicina; SULF: combinaciones de sulfamidas; TET: tetraciclinas

[↑]Consumo más alto

[↓]Consumo más bajo

- No se dispone de datos

Gráfica que muestra el promedio de consumo de todos los grupos de antimicrobianos expresado en dosis diaria definida por 1.000 habitantes-día en el ámbito de Atención Primaria en el año 2000.



PSP: penicilinas sensibles a penicilinasas; PAE: penicilinas de amplio espectro; PRP: penicilinas resistentes a penicilinasas; AMC: amoxicilina-clavulánico; CEF1; cefalosporinas de primera generación; CEF2; cefalosporinas de segunda generación; CEF3; cefalosporinas de tercera generación; MACROL: macrólidos; LINC: lincosamidas; FQ: fluorquinolonas; FOS: fosfomicina; SULF: combinaciones de sulfamidas; TET: tetraciclinas

HOSPITAL DE LA VEGA BAJA

Tabla 38. Funciones de transferencia obtenidas en el Hospital de la Vega Baja

RELACIÓN ESTUDIADA	RETARDO SIGNIFICATIVO PARA EL EMPLEO DE ANTIMICROBIANO EXPRESIÓN MATEMÁTICA DE LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA	AJUSTE
Bacilos gramnegativos/Cotrimoxazol	1 mes $\%R_t = 12,72 + 21,22 (U_{t-1}) + 0,20 (\%R_{t-1})$	EAM: 12,1 PEAM: -
<i>Salmonella</i> spp./Amoxicilina	12 meses ^a $\%R_t = 27,20 + 3,65 (U_{t-12}) + 0,22 (\%R_{t-8})^*$	EAM: 23,9 PEAM: -

$\%R_t$: Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia en el mes t; U_t : Uso del antimicrobiano en el mes t; *La incorporación del uso de antimicrobiano mejora el modelo univariante; EAM: Error absoluto medio; PEAM: Porcentaje de error absoluto medio; ^aPara el empleo de penicilinas de amplio espectro.

TABLA 39

HOSPITAL Dr. PESET

Tabla 39. Funciones de transferencia obtenidas en el Hospital Dr. Peset

RELACIÓN ESTUDIADA	RETARDO SIGNIFICATIVO PARA EL EMPLEO DE ANTIMICROBIANO EXPRESIÓN MATEMÁTICA DE LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA	AJUSTE
<i>S. aureus</i> /Eritromicina	3 meses [§] $\%R_t = 7,84(U_{t-3})$	EAM: 23,8 PEAM: -
Bacilos gramnegativos/Amoxicilina	3 meses [§] $\%R_t = 58,07 + 1,18 (U_{t-3})^*$	EAM: 6,1 PEAM: 9,6
Bacilos gramnegativos/Piperacilina	3 meses [§] $\%R_t = 42,00 + 2,39 (U_{t-3}) + (1 + 0,84L)\epsilon_t^*$	EAM: 5,5 PEAM: 10,8
Bacilos gramnegativos/Piperacilina-tazobactam	0 meses [#] $\%R_t = - 9,69 + 4,42 (U_t)$	EAM: 5,1 PEAM: -
Bacilos gramnegativos/Ciprofloxacino	11 meses [‡] $\%R_t = - 8,22 + 4,75 (U_{t-11})^*$	EAM: 2,9 PEAM: -
<i>E. coli</i> / Piperacilina-tazobactam	2 meses [#] $\%R_t = 2,90 (U_{t-2}) + (1+ 0,39L^2) \epsilon_t$	EAM: 7,8 PEAM: -
<i>E. coli</i> /Cefazolina	1 mes ^{&} $\%R_t = 448,31 (U_{t-1}) + 0,36 (\%R_{t-1})$	EAM: 12,2 PEAM: -
	2 meses [#] $\%R_t = 5,89 (U_{t-2})$	EAM: 11,6 PEAM: -
<i>E. coli</i> /Cotrimoxazol	3 meses $\%R_t = 52,19(U_{t-3})^*$	EAM: 8,4 PEAM: 35,0
<i>Salmonella</i> /Amoxicilina-clavulánico	2 meses $\%R_t = 4,89 (U_{t-2})$	EAM: 14,5 PEAM: -
<i>Salmonella</i> /Cotrimoxazol	1 mes $\%R_t = 21,63 (U_{t-1})$	EAM: 12,2 PEAM: -

$\%R_t$: Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia en el mes t; U_t : Uso del antimicrobiano en el mes t; ϵ_t : término de error; *La incorporación del uso de antimicrobiano mejora el modelo univariante; EAM: Error absoluto medio; PEAM: Porcentaje de error absoluto medio;[§]Para el empleo de macrólidos; [§]Para el empleo de penicilinas de amplio espectro; [#]Para el empleo de amoxicilina-clavulánico; [&]Para el empleo de cefalosporinas de primera generación; [‡]Para el empleo de fluorquinolonas.

TABLA 40

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Tabla 40. Funciones de transferencia obtenidas en el Hospital Clínico

RELACIÓN ESTUDIADA	RETARDO SIGNIFICATIVO PARA EL EMPLEO DE ANTIMICROBIANO EXPRESIÓN MATEMÁTICA DE LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA	AJUSTE
<i>S. viridans</i> /Amoxicilina	2 meses ^a $\%R_t = 7,00 (U_{t-2})$	EAM: 18,2 PEAM: -
<i>S. aureus</i> /Amoxicilina-clavulánico	4 meses $\%R_t = 2,58 (U_{t-4})^*$	EAM: 13,2 PEAM: -
	4 meses ^c $\%R_t = 4,10 (U_{t-4}) + 0,30 (\%R_{t-1})^*$	EAM: 12,2 PEAM: -
Estafilococos coagulasa Ø/Clindamicina	0 meses ^f $\%R_t = 20,38 + 3,69 (U_t) + 0,39 (\%R_{t-6})^*$	EAM: 12,6 PEAM: -
Bacilos gramnegativos/Piperacilina-tazobactam	12 meses ^a $\%R_t = - 7,68 + 2,85 (U_{t-12})^*$	EAM: 2,6 PEAM: -
<i>K. pneumoniae</i> /Piperacilina	0 meses ^b $\%R_t = 6,77 (U_t) + 0,32 (\%R_{t-1})^*$	EAM: 24,4 PEAM: -
<i>Proteus spp.</i> /Amoxicilina	3 meses ^a $\%R_t = 13,92 (U_{t-3}) + 0,38 (\%R_{t-1})^*$	EAM: 17,4 PEAM: -
<i>Proteus spp.</i> /Amoxicilina-clavulánico	3 meses ^a $\%R_t = 5,65 (U_{t-3}) + 0,37 (\%R_{t-5})^*$	EAM: 16,8 PEAM: -
<i>Salmonella spp.</i> /Amoxicilina	4 meses ^b $\%R_t = 28,44 + 5,83 (U_{t-4}) - 0,45 (\%R_{t-7})^*$	EAM: 17,7 PEAM: 34,9
<i>P. aeruginosa</i> ^d /Piperacilina	6 meses ^c $\%R_t = 0,82 (U_{t-6})^*$	EAM: 14,4 PEAM: -
<i>Campylobacter spp.</i> /Eritromicina	10 meses ^f $\%R_t = 4,00 (U_{t-10}) + 0,42 (\%R_{t-1})^*$	EAM: 14,6 PEAM: -

%R_t: Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia en el mes t; U_t: Uso del antimicrobiano en el mes t; * La incorporación del uso de antimicrobiano mejora el modelo univariante; EAM: Error absoluto medio; PEAM: Porcentaje de error absoluto medio; ^aPara el empleo de amoxicilina-clavulánico; ^bPara el empleo de penicilinas de amplio espectro; ^cPara el empleo de cefalosporinas de segunda generación; ^dAislados hospitalarios; ^ePara el empleo de piperacilina-tazobactam en población hospitalaria global. ^fPara el empleo de macrólidos.

HOSPITAL GENERAL DE ELCHE

Tabla 41. Funciones de transferencia obtenidas en el Hospital General de Elche

RELACIÓN ESTUDIADA	RETARDO SIGNIFICATIVO PARA EL EMPLEO DE ANTIMICROBIANO EXPRESIÓN MATEMÁTICA DE LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA	AJUSTE
<i>S. viridans</i> /Amoxicilina	7 meses ^a $\%R_t = -30,01 + 16,58 (U_{t-7})$	EAM: 24,2 PEAM: -
<i>S. viridans</i> /Fosfomicina	7 meses $\%R_t = 1098,08 (U_{t-7}) + 0,35 (\%R_{t-3})^*$	EAM: 17,1 PEAM: -
<i>S. pneumoniae</i> /Tetraciclina	8 meses $\%R_t = 43,04 + 40,64 (U_{t-8}) + 0,34 (\%R_{t-1})^*$	EAM: 22,0 PEAM: -
<i>S. pneumoniae</i> /Cotrimoxazol	2 meses $\%R_t = 59,41 + 37,85 (U_{t-2})^*$	EAM: 20,7 PEAM: -
Bacilos gramnegativos/Cefotaxima	8 meses ^c $\%R_t = 1,75 (U_{t-8}) + (1 + 0,34L^{11})\epsilon_t^*$	EAM: 4,0 PEAM: -
Bacilos gramnegativos/Cotrimoxazol	8 meses $\%R_t = 51,83 - 24,85 (U_{t-8}) + 0,30 (\%R_{t-1}) + 0,44 (\%R_{t-12})^*$	EAM: 9,3 PEAM: 42,3
<i>E. coli</i> /Amoxicilina	3 meses ^a $\%R_t = 46,65 + 5,03 (U_{t-3}) + 0,25 (\%R_{t-4})^*$	EAM: 15,5 PEAM: 29,4
<i>E. coli</i> /Cefazolina	5 meses ^b $(1 - 0,27L)\%R_t = 152,68 (U_{t-5}) + (1 - 0,62L^{15})\epsilon_t^*$	EAM: 8,2 PEAM: -
<i>E. coli</i> /Cefuroxima	6 meses ^c $\%R_t = 2,08 (U_{t-6}) + 0,26 (\%R_{t-1}) + 0,34 (\%R_{t-9})$	EAM: 5,2 PEAM: -
<i>E. coli</i> /Cefoxitina	2 meses ^c $\%R_t = 0,52 (U_{t-2}) + 0,30 (\%R_{t-2})$	EAM: 1,6 PEAM: -
<i>E. coli</i> /Cotrimoxazol	7 meses $(1 + 0,47L^8 - 0,39L^{12})\%R_t = 58,38 - 46,41 (U_{t-7}) + (1 + 0,41L^3)\epsilon_t^*$	EAM: 13,7 PEAM: -

$\%R_t$: Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia en el mes t; U_t : Uso del antimicrobiano en el mes t; ϵ_t : término de error; *La incorporación del uso de antimicrobiano mejora el modelo univariante; EAM: Error absoluto medio; PEAM: Porcentaje de error absoluto medio; ^aPara el empleo de amoxicilina-clavulánico; ^bPara el empleo de cefalosporinas de primera generación; ^cPara el empleo de cefalosporinas de segunda generación.

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Tabla 42. Funciones de transferencia obtenidas en el Hospital General de Castellón

RELACIÓN ESTUDIADA	RETARDO SIGNIFICATIVO PARA EL EMPLEO DE ANTIMICROBIANO EXPRESIÓN MATEMÁTICA DE LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA	AJUSTE
Estafilococos coagulasa Ø/Clindamicina	7 meses $\%R_t = 23,56 + 637,87 (U_{t-7}) + 0,30 (\%R_{t-3}) - 0,35(\%R_{t-12})^*$	EAM: 10,7 PEAM: -
Bacilos gramnegativos/Amoxicilina-clavulánico	5 meses $\%R_t = 13,87 + 2,20 (U_{t-5})^*$	EAM: 4,8 PEAM: 22,6
Bacilos gramnegativos/Piperacilina	0 y 3 meses [¶] $\%R_t = 35,88 + 1,08 (U_t) + 1,81 (U_{t-3}) + 0,29(\%R_{t-1})^*$	EAM: 6,6 PEAM: 12,8
Bacilos gramnegativos/Aztreonam	3 meses [§] $\%R_t = 5,78 (U_{t-3}) + 0,42 (\%R_{t-1}) + 0,53 (\%R_{t-6})^*$	EAM: 4,4 PEAM: -
	3 meses ^{&} $\%R_t = 13,23 (U_{t-3}) + 0,38 (\%R_{t-1}) + 0,51 (\%R_{t-6})^*$	EAM: 3,9 PEAM: -
Bacilos gramnegativos/ Cotrimoxazol	1 mes $\%R_t = 23,56 + 8,39 (U_{t-1})^*$	EAM: 4,4 PEAM: 16,0
<i>E. coli</i> /Amoxicilina-clavulánico	4 meses $\%R_t = 3,09 (U_{t-4})^*$	EAM: 4,9 PEAM: -
<i>E. coli</i> /Cefuroxima	4 meses [§] $\%R_t = 2,63 (U_{t-4})^*$	EAM: 2,9 PEAM: -
<i>E. coli</i> /Cefotaxima	2 meses [§] $\%R_t = 0,41 (U_{t-4})$	EAM: 1,2 PEAM: -
<i>E. coli</i> /Ceftazidima	7 meses ^{&} $\%R_t = 1,36 (U_{t-7}) + 0,27 (\%R_{t-1})^*$	EAM: 1,8 PEAM: -
<i>Salmonella</i> spp./Amoxicilina	0 y 7 meses $\%R_t = 4,82 (U_t) + 3,21 (U_{t-7})^*$	EAM: 15,9 PEAM: -
<i>Salmonella</i> spp./Piperacilina	0 y 4 meses [‡] $\%R_t = 5,07 (U_t) + 3,32 (U_{t-4})^*$	EAM: 17,6 PEAM: -

$\%R_t$: Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia en el mes t; U_t : Uso del antimicrobiano en el mes t; *La incorporación del uso de antimicrobiano mejora el modelo univariante; EAM: Error absoluto medio; PEAM: Porcentaje de error absoluto medio; [¶]Para el empleo de penicilinas de amplio espectro; [§]Para el empleo de cefalosporinas orales de segunda generación; [&]Para el empleo de cefalosporinas orales de tercera generación; [‡]Para el empleo de amoxicilina.

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN

Funciones de transferencia obtenidas en el Hospital General de Castellón.

RELACIÓN ESTUDIADA	RETARDO SIGNIFICATIVO PARA EL EMPLEO DE ANTIMICROBIANO EXPRESIÓN MATEMÁTICA DE LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA	AJUSTE
Bacilos gramnegativos ^ϕ /Amoxicilina-clavulánico	0 meses [†] $\%R_t = 0,07 (U_t)^*$	EAM: 11,0 PEAM: -
	5 meses [‡] $\%R_t = 11,40 + 0,97 (U_{t-5}) - 0,24 (\%R_{t-2})^*$	EAM: 10,7 PEAM: -
Bacilos gramnegativos ^ϕ /Cefuroxima	1 mes [†] $\%R_t = 6,56 + 0,17 (U_{t-1})$	EAM: 7,9 PEAM: -
	1 mes ^Ω $\%R_t = 0,25 (U_{t-1}) - 0,31 (\%R_{t-7}) + 0,29 (\%R_{t-9})$	EAM: 7,3 PEAM: -
Bacilos gramnegativos ^ϕ / Aztreonam	7 meses $\%R_t = 1,03 (MONOB_{t-7}) + 0,22 (CEF2_{t-7})^*$	EAM: 10,1 PEAM: -

$\%R_t$: Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia en el mes t; U_t : Uso del antimicrobiano en el mes t; *La incorporación del uso de antimicrobiano mejora el modelo univariante; EAM: Error absoluto medio; PEAM: Porcentaje de error absoluto medio; ^ϕAislados hospitalarios; [†]Para el empleo de penicilinas con inhibidores de betalactamasas; [‡]Para el empleo de carbapenemas; [†]Para el empleo de cefalosporinas de segunda generación a nivel hospitalario; ^ΩPara el empleo de aminoglucósidos a nivel hospitalario; MONOB: empleo de monobactámicos a nivel hospitalario; CEF2: empleo de cefalosporinas de segunda generación a nivel hospitalario.

TABLA 43

ABERDEEN ROYAL INFIRMARY HOSPITAL

Tabla 43. Funciones de transferencia obtenidas en el Aberdeen Royal Infirmary Hospital

RELACIÓN ESTUDIADA	RETARDO SIGNIFICATIVO PARA EL EMPLEO DE ANTIMICROBIANO EXPRESIÓN MATEMÁTICA DE LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA	AJUSTE
<i>S. aureus</i> /Clindamicina	9 meses $\%R_t = 6,64 + 312,87 (U_{t-9}) + 0,35 (\%R_{t-1})^*$	EAM: 4,3 PEAM: 50,8
<i>S. aureus</i> /Ácido Fusídico	1 mes $\%R_t = 7,47 + 309,38 (U_{t-1}) + 0,29 (\%R_{t-1})^*$	EAM: 4,6 PEAM: -
Bacilos coliformes/Ampicilina	12 meses [§] $\%R_t = 53,68 + 2,79 (U_{t-12}) + 0,50 (\%R_{t-1})^*$	EAM: 5,4 PEAM: 8,8
Bacilos coliformes/Amoxicilina-clavulánico	2 meses $\%R_t = 7,01 (U_{t-2}) + 0,48 (\%R_{t-1})^*$	EAM: 3,1 PEAM: 48,4
Bacilos coliformes/Cefazolina	4 meses [£] $\ln \%R_t = 5,65 (U_{t-4}) + 0,48 \ln (\%R_{t-1})^*$	EAM: 0,4 PEAM: 7,8
Bacilos coliformes/Nitrofurantoína	0 meses $\%R_t = 84,14 (U_t) + 0,24 (\%R_{t-1}) + 0,36 (\%R_{t-2})^*$	EAM: 3,4 PEAM: -
	7 meses ^{&} $\%R_t = 15,69 (U_{t-7}) + 0,41 (\%R_{t-1}) + 0,34 (\%R_{t-4})^*$	EAM: 3,0 PEAM: -
	0 y 7 meses ^{&} $\%R_t = -18,63 + 93,66 \text{NIT}(U_t) + 25,30 \text{FQ}(U_{t-7}) + 0,43 (\%R_{t-1}) + 0,27 (\%R_{t-4})$	EAM: 2,8 PEAM: -
Bacilos gramnegativos/Cefazolina	4 meses [£] $\%R_t = 31,79 (U_{t-4}) + 0,33 (\%R_{t-1})^*$	EAM: 3,3 PEAM: 34,2

$\%R_t$: Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia en el mes t; U_t : Uso del antimicrobiano en el mes t; * La incorporación del uso de antimicrobiano mejora el modelo univariante; EAM: Error absoluto medio; PEAM: Porcentaje de error absoluto medio; [§]Para el empleo de penicilinas de amplio espectro; [£]Para el empleo de cefalosporinas de primera generación; [&]Para el empleo de fluorquinolonas; [§]Para el empleo de sulfamidas

ABERDEEN ROYAL INFIRMARY HOSPITAL

Funciones de transferencia obtenidas en el Aberdeen Royal Infirmary Hospital

RELACIÓN ESTUDIADA	RETARDO SIGNIFICATIVO PARA EL EMPLEO DE ANTIMICROBIANO EXPRESIÓN MATEMÁTICA DE LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA	AJUSTE
<i>Proteus spp.</i> /Ampicilina	5 meses [§] $\%R_t = 3,52 (U_{t-5}) + 0,30 (\%R_{t-2}) + 0,47 (\%R_{t-3})^*$	EAM: 8,4 PEAM: -
<i>Proteus spp.</i> /Cefazolina	5 meses [‡] $\%R_t = 36,09 (U_{t-5}) + 0,32 (\%R_{t-1})$	EAM: 10,5 PEAM: -
<i>Proteus spp.</i> /Trimetoprim	11 meses [§] $\%R_t = 32,20 (U_{t-11}) + 0,44 (\%R_{t-3})$	EAM: 18,2 PEAM: -
<i>Salmonella spp.</i> /Ampicilina	2 meses [§] $\%R_t = 5,86 (U_{t-2}) + 0,27 (\%R_{t-2})^*$	EAM: 16,5 PEAM: -

$\%R_t$: Porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia en el mes t; U_t : Uso del antimicrobiano en el mes t;* La incorporación del uso de antimicrobiano mejora el modelo univariante; EAM: Error absoluto medio; PEAM: Porcentaje de error absoluto medio; Para el empleo de penicilinas de amplio espectro; [‡]Para el empleo de cefalosporinas de primera generación; [§]Para el empleo de sulfamidas

IX. ANEXOS

ANEXO 1. METODOLOGÍA DEL ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES

Una serie temporal es una sucesión ordenada en el tiempo de los valores de una variable. Estas variables pueden ser, por ejemplo, la incidencia de una enfermedad, los tiempos de espera para recibir atención, los niveles de consumo de un fármaco, las concentraciones de contaminantes atmosféricos, los gastos sanitarios etc.

Por lo tanto, las series temporales son muestras semanales, mensuales o anuales de los valores de una variable y tienen otra característica: entre los valores de la variable aparece cierto grado de correlación. La correlación significa que los valores que toma la variable a lo largo del tiempo dependen de los valores previos, es decir no son independientes entre sí.

Tales características hacen inoperantes, para su tratamiento a los métodos de la estadística paramétrica. Estos métodos parten de la representatividad estadística e independencia de los elementos en la muestra, lo cual no cumplen las series temporales de forma habitual.

El interés del Análisis de Series Temporales se suele asociar a los siguientes objetivos:

- Λ valorar el comportamiento de la variable en el pasado, es decir, su tendencia creciente, decreciente, regularidades en el tiempo...
- Λ el pronóstico o predicción de su comportamiento más probable en el futuro
- Λ describir la relación de la variable a estudio con otra u otras variables relacionadas

En el tratamiento de las series temporales hay dos grandes aproximaciones: la modelación o enfoque clásico y el enfoque estocástico.

1. Modelación clásica

La modelación clásica de series temporales considera que existe un proceso, dependiente del tiempo, que rige o gobierna el comportamiento de la variable en una serie. Este proceso debe determinar, de manera única, los valores observados de la variable en cada momento del tiempo y supone que es factible encontrar las expresiones cuantitativas que describen el proceso. El modelo buscado para reproducir el proceso que gobierna el comportamiento de la serie es una función del tiempo. Si representamos por z_t a los valores observados de la variable z en el momento t , que conforman una serie temporal, la idea de función del tiempo se puede representar esquemáticamente así:

$$t \longrightarrow f \longrightarrow z_t \pm \varepsilon_t$$

Una función del tiempo es una relación en la cual entra una unidad de tiempo y de la cual sale el valor correspondiente de la serie con un cierto margen de error. Según el enfoque determinista clásico, este margen de error es producto de la existencia en la serie de una perturbación aleatoria imposible de modelizar. Esta perturbación se atribuye a errores, debidos a imperfecciones de la observación, recopilación y transmisión de los datos de la variable estudiada, que suelen estar presentes en cualquier sistema de medición, registro y notificación.

La función f puede construirse por la composición de cuatro elementos que, según el enfoque clásico, pueden aparecer como patrones básicos que determinan las regularidades de comportamiento de una serie temporal. Estos patrones o regularidades parciales del movimiento presentado por la variable en la serie, se suelen denominar “componentes”, “descriptores” o “determinantes” y son:

1. La tendencia (T_t). Movimiento o dirección general de la variable en períodos prolongados de tiempo.
2. La estacionalidad (E_t). Fluctuaciones periódicas de la variable, más o menos regulares, períodos relativamente cortos de tiempo, con una oscilación repetitiva para lapsos de tiempo contiguos.

3. El ciclo (C_t). Movimientos de la variable similares a la estacionalidad, pero relativos a períodos de tiempo mucho más prolongados. Sólo es posible detectar esta componente, de existir, en series suficientemente largas.
4. Aleatoriedad (ϵ_t). Es el movimiento irregular de la variable, determinado por el azar, impredecible de forma determinística. Cuando en una serie se detectan y extraen las componentes de tendencia, estacionalidad y ciclo, en la serie sólo debe quedar la componente aleatoria. Por ello a esta componente se le suele llamar también “residuo aleatorio” o “ruido”. El enfoque clásico considera impredecible el comportamiento de la componente aleatoria y, por tanto, no modelizable con los instrumentos disponibles.

Cada una de estas componentes detectada en la serie es modelizada por separado. Una vez estimadas las expresiones analíticas más apropiadas para cada una, la función f , modelo general o englobador de todas las componentes, se construye como una composición de los modelos particulares para cada componente. La composición se suele hacer según dos tipos principales:

1. **Composición aditiva.** Los modelos de cada componente se suman entre sí, para conformar la función f . Así $T_t + E_t + C_t$.
2. **Composición multiplicativa.** Los modelos de cada componente se multiplican entre sí, para conformar la función f . Así $T_t \times E_t \times C_t$.

La composición más frecuente es la aditiva. Una vez obtenida la función f , los valores de la serie se estiman, con el propósito de describir los valores de la variable en la serie, o de pronóstico de los valores futuros de la variable.

La modelación clásica de series temporales ha caído en desuso ante la aparición de otros enfoques más recientes. Sin embargo, existen series sobre enfermedades con una regularidad temporal fuerte en las cuales la aplicación de esta modelación determinística proporciona resultados satisfactorios.

2. El enfoque estocástico

Según el enfoque estocástico, las series temporales se conciben como una realización, u observación particular, entre otras muchas posibles, sobre el estado dinámico de una variable cuya naturaleza es aleatoria. Mientras el enfoque clásico imputaba el fenómeno aleatorio, presente en el comportamiento de una variable a errores de observación, medición y transmisión, el enfoque estocástico supone que la naturaleza de este proceso es aleatoria. El hecho de suponer al proceso rector del comportamiento de la variable medida como de naturaleza aleatoria, implica la posibilidad de obtener valores diferentes para esa variable si se realizasen observaciones simultáneas e independientes sobre ella al mismo tiempo, o fuese posible repetir la observación única para cada uno de los intervalos de tiempo considerados. En este sentido se expresa la idea de una serie como una realización particular, entre otras muchas, del proceso subyacente. La modelación ARIMA de Box-Jenkins utilizada para el Análisis de Series Temporales en esta tesis, se basa en el enfoque estocástico (Aguirre, 1994).

2.1. Proceso estocástico

Una familia de variables aleatorias X_1, X_2, X_3, \dots en las que los subíndices se refieren a períodos sucesivos de tiempo se llaman proceso estocástico y se nombra como $[X_t]$. Cada una de las variables aleatorias en el proceso estocástico tiene su propia distribución de probabilidad y no son independientes. Por tanto, un proceso estocástico es un conjunto de variables aleatorias ordenadas por un parámetro temporal.

Si para cada periodo de tiempo tomamos una muestra de tamaño uno (una observación) de cada una de las variables aleatorias de un proceso estocástico, tendremos series de observaciones correspondientes a cada periodo de tiempo y a cada variable aleatoria. Estas series de observaciones se llaman series temporales y se definen por X_t .

Una serie temporal es una sola realización de un proceso estocástico. Podríamos decir que el proceso estocástico se considera como la “población” y la serie temporal es su realización.

Se describe a continuación el método utilizado para analizar una serie temporal sin tener en cuenta otras variables que puedan influir en la misma, denominado análisis univariante (Aguirre, 1994).

2.2. Restricciones al proceso estocástico: requisitos para la inferencia.

El objetivo del Análisis de Series Temporales es el de realizar inferencias sobre el proceso estocástico a partir de la serie temporal observada. El problema es que prácticamente todas las variables aleatorias, cuando se ordenan según un parámetro temporal pueden ser consideradas un proceso estocástico y que, por otra parte, únicamente disponemos de una realización muestral del proceso estocástico (una única serie muestral). Por este motivo se imponen una serie de condiciones o requisitos para realizar inferencias de interés.

2.2.1. Linealidad

Entre todos los procesos estocásticos interesan aquellos lineales o gaussianos (o normales). La distribución normal es la única distribución de probabilidad que permite la caracterización del proceso mediante el conocimiento de sólo dos de sus momentos, la media $\mu_t = E(X_t)$ y la varianza $\gamma_t = \text{Var}(X_t)$. Debido a esto únicamente nos preocuparemos de las inferencias sobre estos dos momentos.

2.2.2. Estacionariedad

Un proceso estocástico es estacionario en sentido estricto, o fuertemente estacionario, si las variables aleatorias que lo componen poseen la misma función de distribución de probabilidad, con independencia del momento del tiempo considerado y del número de variables aleatorias constitutivas del proceso. Se trata de una restricción

demasiado fuerte por cuanto implica que las características del proceso estocástico no sufran alteración al considerar momentos de tiempo diferentes.

Por este motivo se define un proceso estacionario en sentido amplio, o débilmente estacionario, y a partir de ahora estacionario, como aquel con una media y varianzas constantes en el tiempo y con covarianzas $\gamma_{t,t-k} = \text{Cov}(X_t, X_{t-k})$ que sólo dependen del lapso temporal considerado (k) pero no del tiempo (t).

La mayoría de procesos no son estacionarios, pero se puede eliminar la tendencia y estabilizar la varianzas para transformarlos en estacionarios.

2.2.3. Ergodicidad

El problema se ha reducido al realizar inferencias únicamente sobre la media, la varianzas y las covarianzas del proceso estocástico, parámetros que no varían en el tiempo, utilizando para ello la información suministrada por la serie temporal. El problema es que únicamente disponemos de una serie para cada proceso. Según esta propiedad los momentos muestrales son estimadores consistentes de los momentos poblacionales.

2.3. Exploración de la serie

El tratamiento de una serie temporal debe comenzar siempre con la exploración visual de su gráfico. Este primer paso, como primer objetivo sirve para detectar los posibles valores anómalos o aberrantes de la variable contenidos en la serie. Los valores aberrantes o anómalos de la serie aparecen en la gráfica como saltos hacia arriba o hacia abajo aislados, bien diferenciados de sus valores vecinos.

Estos valores suelen ser producidos por algún error:

- error de introducción de datos en el ordenador
- error de transcripción del dato de los documentos fuente a algún documento intermedio.

De detectarse alguno de estos orígenes del error se procederá a su reparación. Cuando el error no se debe a ninguna de estas causas, y no puede ser reparado, debe ser declarado como "dato perdido". Los datos perdidos tienen diferente tratamiento para su estimación:

Estimación empírica: conocida la naturaleza del problema abordado se puede, de manera aproximada, tener una idea del valor adecuado para la variable en el momento considerado y sustituir entonces el valor aberrante por ese valor de apreciación

Estimación por cálculo: la forma más sencilla de estimar el dato perdido mediante cálculo es sustituir el valor anómalo por la media de la serie. Hay otras posibilidades como son sustituirlo por:

- media de los valores adyacentes,

- mediana de los valores adyacentes,

- interpolación lineal: se utilizan para la interpolación el último valor válido antes del valor perdido y el primer valor válido después del valor perdido. Si el primer o el último caso de la serie tiene un valor perdido, el valor perdido no se sustituye.

- tendencia lineal en el punto: reemplaza los valores perdidos de la serie por la tendencia lineal en ese punto. Se hace una regresión de la serie existente sobre una variable índice en escala de 1 a n. Los valores perdidos se sustituyen con sus valores pronosticados.

En nuestro caso, la sustitución de los valores perdidos se realizó preferentemente por la media de los valores adyacentes, ya que se suelen tratar de datos puntuales o aislados (Aguirre, 1994).

2.4. Comprobar si la secuencia temporal es una serie.

El primer paso que hay que realizar es comprobar si una secuencia de datos es una serie temporal o no. Si resultara que la secuencia está gobernada por un proceso de tipo aleatorio puro, la secuencia es declarada como "ruido" y ante la imposibilidad de encontrar un modelo matemático adecuado para describir el proceso, termina la aplicación del método. Existen varios procedimientos para detectar si una secuencia es o no una serie. Todos se fundamentan en el siguiente razonamiento: si una secuencia no

es completamente aleatoria, entre sus valores debe existir determinado grado de correlación.

En los gráficos de procesos tipo "ruido" los valores de la secuencia no siguen ninguna regularidad y se sitúan en el gráfico en una u otra posición de manera arbitraria. En los gráficos en los que los valores muestran correlación se observa regularidad, una cierta armonía en la evolución de los valores de la secuencia. Aunque la exploración del gráfico de una secuencia no es una prueba definitiva de la existencia de aleatoriedad o correlación entre los valores, sí puede dar una idea primaria sobre esta característica. De todas formas, se han elaborado pruebas matemáticas apropiadas para la detección de correlación.

1. La prueba de autocorrelación simple

Una de estas pruebas utiliza la función de autocorrelación simple, que además de mostrar la existencia de correlación, mide el grado o intensidad, y el tipo de la misma. La función de autocorrelación simple mide la correlación entre los valores de una secuencia temporal z_t distanciados en un lapso de tiempo k . A este lapso de tiempo se le conoce como "retardo". El retardo denota el periodo de tiempo entre los valores de la secuencia, para el cual se mide el tipo y grado de autocorrelación de la variable considerada.

$$\rho_k = \frac{\text{Cov} (X_t , X_{t - k})}{\sqrt{\text{var}(X_t)} \sqrt{\text{var}(X_{t - k})}}$$

El coeficiente ρ_k teóricamente puede tomar cualquier valor entre -1 y 1. Además de detectar la existencia de correlación, este coeficiente mide el tipo y grado de esa correlación:

1. Mientras más se acerque a 1 en valor absoluto, mayor será la fuerza de la correlación entre los valores de la variable observados con una diferencia de k unidades de tiempo.

2. Si es positivo, la correlación entre los valores de la variable es directa. Cuando aumentan los valores observados en la variable aumentan los valores observados k unidades de tiempo después. Y viceversa, cuando disminuyen, también disminuyen los observados k unidades de tiempo después.
3. Si es negativo, la correlación entre los valores observados de la variable es inversa. Cuando aumentan los valores, disminuyen los valores observados k unidades de tiempo después. Y viceversa, cuando disminuyen los valores, aumentan los observados k unidades de tiempo después.
4. Para una secuencia sin correlación entre los valores observados con una diferencia de k unidades de tiempo, el valor de ρ_k es 0.

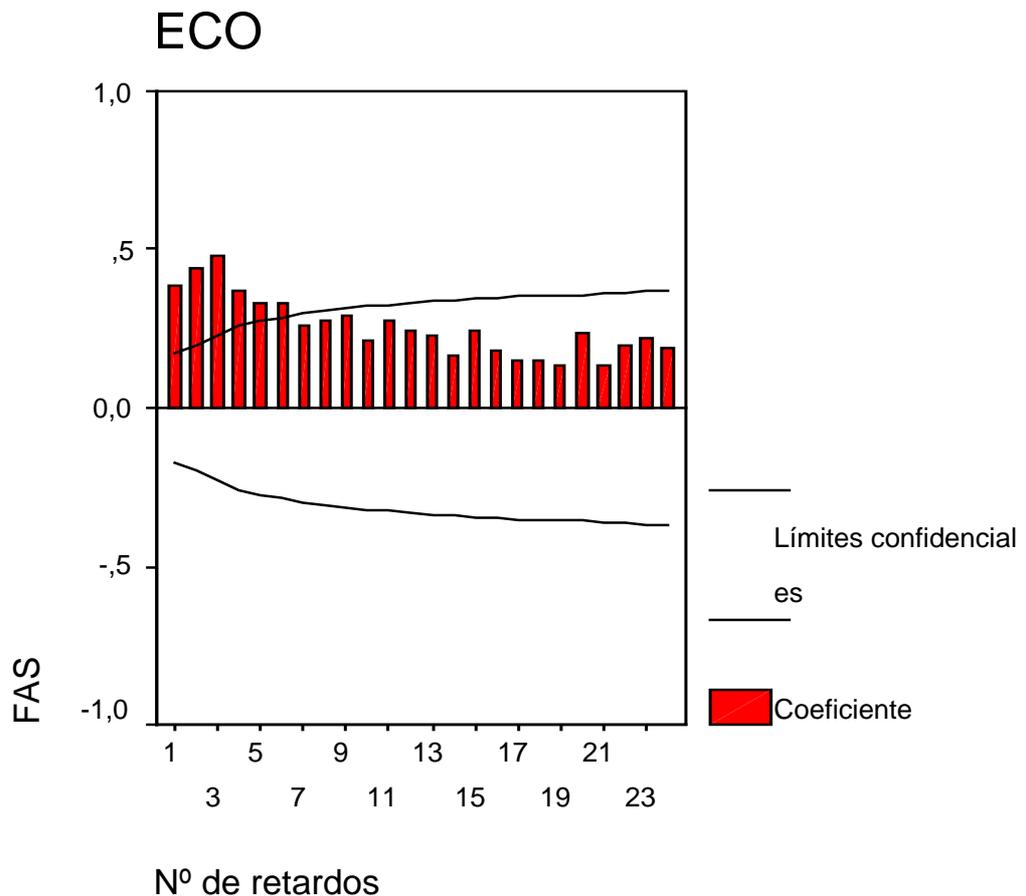
Un estimador para ρ_k se obtiene con la relación:

$$r_k = \frac{\sum_{i=1}^{n-k} [(z_i - \bar{z})(z_{k+i} - \bar{z})]}{\sum_{i=1}^n (z_i - \bar{z})^2}$$

En la práctica r_k puede ser diferente de 0 sin existir correlación entre los valores situados entre sí a k unidades de tiempo. Para juzgar si la diferencia a 0 del coeficiente r_k es significativa o no se construye un intervalo de significación para r_k alrededor de r_k . Este intervalo se construye usualmente con el error típico. Los paquetes de ordenador suelen estimar de forma implícita el intervalo de significación para r_k con 1,96 desviaciones, lo cual produce una probabilidad de no diferencia significativa a 0 del coeficiente de autocorrelación simple de 0,95. Esto se interpreta como que la salida del coeficiente de autocorrelación simple para el retardo k fuera del intervalo de diferencia significativa a 0 está relacionada con una probabilidad muy baja como para ser debida al azar, por lo cual puede considerarse que esta situación apunta a la existencia de correlación entre los valores de la variable z observados con una diferencia de k intervalos de tiempo.

La función de autocorrelación simple (FAS) es el conjunto de coeficientes de autocorrelación para los retardos consecutivos desde $k = 1$ hasta un k máximo. Los paquetes de ordenador permiten obtener la función de autocorrelación simple, para cualquier cantidad de retardos. En nuestro caso hemos utilizado 24 retardos (meses), para poder identificar componentes estacionales tanto en el comportamiento de los porcentajes de resistencia, como para el uso de antimicrobiano.

La forma más común de representar esta función es una tabla con los valores consecutivos de k , r_k y el intervalo de diferencia significativa a 0 y un gráfico denominado gráfico de autocorrelaciones simples, autocorrelograma o correlograma simple (Aguirre, 1994) como el mostrado a continuación:



Este gráfico se ha obtenido solicitando al ordenador la función de autocorrelación simple para 24 retardos, sobre una secuencia temporal de 130 valores de porcentaje de aislados con resistencia o sensibilidad intermedia de *Escherichia coli*

frente al ciprofloxacino de observación mensual en el Hospital de la Vega Baja. Cada barra representa el valor tomado por el coeficiente de autocorrelación simple para el retardo correspondiente, desde 1 hasta 24. El retardo del coeficiente se identifica en el eje horizontal. Obsérvese como el rango de valores del coeficiente va de -1 a 1, sobre el eje vertical. La línea continua alrededor del valor 0 del coeficiente enlaza los extremos del intervalo de no diferencia significativa a 0 para cada r_k . Para considerar a un coeficiente como significativamente diferente de 0, su valor debe rebasar los límites de ese intervalo. Para esta secuencia podemos notar cómo aparece correlación directa entre los valores observados de la variable y los valores observados en ella misma hasta 6 meses antes. Para nuestro objetivo basta la aparición de autocorrelación simple de la variable, al menos en un retardo cualquiera, para considerar la secuencia temporal como correlacionada, pudiendo así pasar a la categoría de serie.

Los paquetes de ordenador también ofrecen la función de autocorrelación simple en forma tabular, pero sólo hacemos uso de esta tabla cuando deseemos conocer el valor exacto de algún coeficiente, y su intervalo. Esto lo solemos hacer cuando su valor sea marginalmente significativo y queramos aplicar una prueba de contraste de hipótesis para conocer si es significativamente diferente de 0. Entonces dividimos el valor del coeficiente por su error estándar para ver si este cociente toma un valor mayor de 1,96.

2. La prueba de autocorrelación parcial

Una prueba asociada a la de la función de autocorrelación simple, para buscar correlación entre valores de una secuencia temporal, es la de la función de autocorrelación parcial. De manera similar a la función de autocorrelación simple, la función de autocorrelación parcial es el conjunto de coeficientes de autocorrelación parcial. La estimación del valor del coeficiente de autocorrelación parcial para el retardo k , r_{kk} , se realiza mediante el estadístico insesgado para r_{kk} :

$$r_{kk} = \frac{r_k - \sum_{j=1}^{k-1} r_{k-j} (r_{k-1j} - r_k \cdot r_{k-1k-j})}{1 - \sum_{i=1}^{k-1} r_i (r_{k-1i} - r_k \cdot r_{k-1k-i})}$$

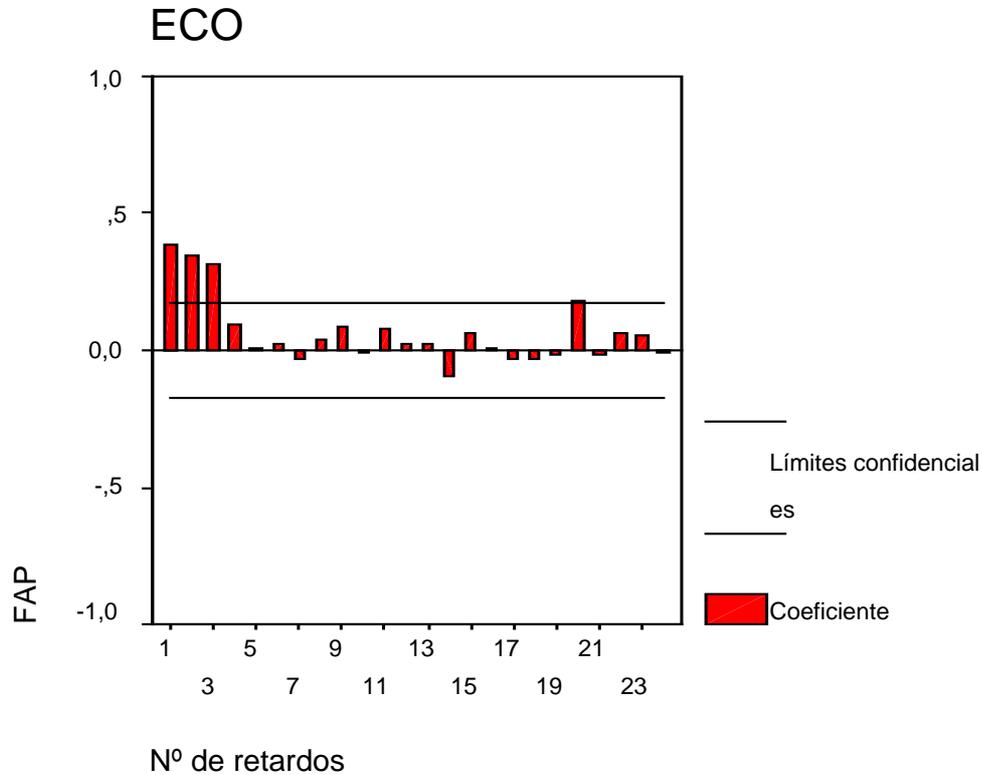
La forma tomada por la expresión a través de la cual se estima el coeficiente de autocorrelación parcial para el retardo k , puede interpretarse como la estimación del coeficiente de autocorrelación simple para ese retardo con la eliminación del efecto producido por las autocorrelaciones para retardos menores a k , las cuales están presentes en la estimación del coeficiente de autocorrelación simple. Dicho de otra forma: el coeficiente de autocorrelación parcial no considera las correlaciones acumuladas hasta el retardo k para el que se estima.

Para establecer una diferencia clara entre el coeficiente de autocorrelación simple y el parcial, podemos decir que el primero brinda para un retardo k tanto la correlación entre los valores de la variable observados con una diferencia k de intervalos de tiempo, como la correlación para retardos menores, mientras el segundo brinda sólo las correlaciones para la diferencia estricta en k intervalos de tiempo. De ahí los nombres de "simple" y "parcial" tomados por ambos coeficientes de autocorrelación. El intervalo de no diferencia significativa a 0 para r_{kk} se construye con el error típico.

De forma similar a la simple, la función de autocorrelación parcial (FAP) es una tabla con los valores estimados para los coeficientes r_{kk} hasta el retardo k máximo solicitado, los valores de los intervalos de no diferencia significativa a 0 (usualmente el 95%). La función de autocorrelación parcial también puede ofrecer en forma de gráfico de autocorrelaciones parciales o autocorrelograma parcial.

La utilidad de este instrumento para probar si una secuencia es una serie, es semejante a la función de autocorrelación simple, y sus resultados tienen una interpretación similar (Aguirre, 1994).

El siguiente gráfico representa la función de autocorrelación parcial para 24 retardos sobre la secuencia de 130 valores del ejemplo anterior.



El valor tomado por el coeficiente de autocorrelación parcial se representa como una barra para cada retardo. Sobre el eje vertical se representa el rango de valores posible del coeficiente, de -1 a 1. Sobre el eje horizontal se identifica el número del retardo correspondiente, de 1 hasta 24, en este caso. La línea continua, alrededor del valor 0 del coeficiente, es el intervalo para discriminar cuándo un coeficiente es significativamente diferente de 0. Podemos observar en el gráfico cómo son significativamente diferentes de 0 los coeficientes para los retardos 1, 2 y 3. Al ser positivos los coeficientes significativos, esto apunta hacia la existencia de correlación directa entre valores observados con una diferencia de 1, 2 y 3 meses. Cada valor de la variable está correlacionado con el valor de la variable observado 1, 2 y 3 meses antes. Podemos afirmar que la secuencia está correlacionada y cumple, por tanto la condición para ser una serie, en el sentido establecido aquí.

El programa de ordenador también ofrece la función de autocorrelación parcial de forma tabular, cuyo uso en este manual será el mismo indicado antes para la función de autocorrelación simple.

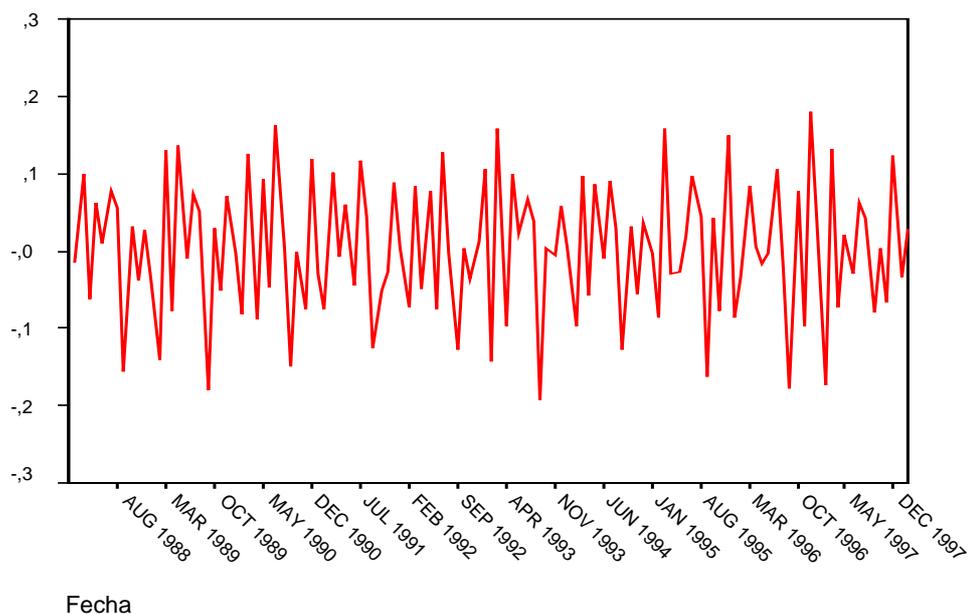
2.5. Caracterización de los modelos

Los procesos estocásticos pueden formularse como combinaciones lineales de variables aleatorias bajo diferentes formas: autorregresiva (AR), de media móvil (MA) y modelos mixtos (ARMA o ARIMA).

Haremos primero referencia a un proceso elemental llamado ruido blanco y después comentaremos los modelos autorregresivos, de media móvil y modelos mixtos.

1. Proceso ruido blanco o puramente aleatorio

El ruido es una secuencia que no muestra ningún tipo de autocorrelación. La representación gráfica de un ruido blanco es la de una variable que oscila aleatoriamente en torno a su media con varianza constante.



Todos los coeficientes de autocorrelación son iguales a cero, $\rho_k = 0 \forall k > 0$. Por tanto la función de autocorrelación simple, FAS, es blanca.

2. Modelos autorregresivos no estacionales

Un modelo autorregresivo no estacional de orden 1 o de primer orden, representado por la notación AR(1), para una serie X_t viene dado por la relación:

$$X_t = \phi_1 X_{t-1} + \varepsilon_t$$

Este tipo de modelo explica el valor tomado en la serie por la variable en cada momento (t), por X_t como debido a la influencia:

1. Del valor de tomado por la variable en el momento de tiempo inmediatamente anterior ($t-1$), X_{t-1} . El coeficiente ϕ_1 representa el “peso” o grado de influencia del valor anterior de la variable sobre el valor considerado. Este coeficiente tomará valores entre -1 y 1 .
2. Del valor del ruido ε_t , elemento aleatorio, en el momento (t) en el que la variable toma su valor.

Un modelo autorregresivo no estacional de orden 2 o de segundo orden, representado por la notación AR(2), para una serie X_t viene dado por la relación:

$$X_t = \phi_1 X_{t-1} + \phi_2 X_{t-2} + \varepsilon_t$$

Este tipo de modelo tiene la misma interpretación que el anterior, pero ahora el valor tomado en la serie por la variable en cada momento (t), X_t depende:

1. Del valor de tomado por la variable en el momento de tiempo inmediatamente anterior ($t-1$), X_{t-1} . El coeficiente ϕ_1 representa el “peso” o grado de influencia del valor anterior de la variable sobre el valor considerado. Este coeficiente tomará valores entre -1 y 1 .
2. Del valor de tomado por la variable dos momentos de tiempo antes ($t-2$), X_{t-2} . De igual manera, ϕ_2 puede interpretarse como el peso de la influencia de ese valor sobre el valor considerado. Este coeficiente tomará valores entre -1 y 1 .
3. Del valor del ruido ε_t , elemento aleatorio, en el momento (t) en el que la variable toma su valor.

Y así sucesivamente. El modelo autorregresivo no estacional general, o de orden p , representado por $AR(p)$, sobre una serie X_t viene dado por la expresión:

$$X_t = \phi_1 X_{t-1} + \phi_2 X_{t-2} + \dots + \phi_p X_{t-p} + \varepsilon_t$$

3. Modelos de media móvil no estacionales

Un modelo no estacional de media móvil de primer orden u orden (1) sobre una serie X_t , representado habitualmente por $MA(1)$, viene dado por la relación:

$$X_t = \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1}$$

Este modelo explica el valor tomado por la variable en la serie para cada momento de tiempo (t), X_t como debido a la influencia:

1. Del ruido, ε_t manifiesto en el mismo momento (t).
2. Del ruido producido en el momento de tiempo inmediatamente anterior ($t-1$), ε_{t-1} . El coeficiente θ_1 representa el peso o grado de influencia del ruido anterior, en unidades de variación del valor de ese ruido, sobre el valor de la variable. Este coeficiente tomará valores entre -1 y 1 .

De igual forma, un modelo de media móvil de segundo orden u orden 2, representado por $MA(2)$, vendrá dado por la relación:

$$X_t = \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2}$$

Su interpretación es similar al $MA(1)$, pero ahora el valor de cada X_t viene influido además por el ruido producido dos momentos antes de tiempo ($t-2$), ε_{t-2} . Los valores tomados por θ_1 y θ_2 indica el grado de influencia o efecto sobre X_t de una unidad de cambio en los ruidos ε_{t-1} y ε_{t-2} . Estos coeficientes tomarán valores entre -1 y 1 .

De forma general, un modelo no estacional de media móvil de orden arbitrario, u orden q sobre una serie X_t , representado por $MA(q)$, viene dado por la relación:

$$X_t = \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2} + \dots + \theta_q \varepsilon_{t-q}$$

4. Modelos autorregresivos y de media móvil no estacionales

Un modelo no estacional autorregresivo y de media móvil, es una composición de los modelos no estacional autorregresivo $AR(p)$ y no estacional de media móvil $MA(q)$. De manera general, un modelo no estacional autorregresivo y de media móvil con orden arbitrario (p,q) para una serie X_t suele representarse por $ARMA(p,q)$, y viene dado por la relación global:

$$X_t = \phi_1 X_{t-1} + \phi_2 X_{t-2} + \dots + \phi_p X_{t-p} + \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2} + \dots + \theta_q \varepsilon_{t-q}$$

Este modelo explica el valor de la variable en la serie para cada momento t como influencias de:

1. Los valores tomados por la variable durante los p momentos anteriores ($t-1, t-2, \dots, t-p$). El grado de influencia de cada valor anterior sobre el considerado viene dado por el parámetro correspondiente $(\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_p)$.
2. El ruido que se produce en el momento ε_t . Los ruidos en el valor de la variable durante los q momentos anteriores ($t-1, t-2, \dots, t-q$), el grado de influencia de cada uno de los cuales sobre el valor considerado de la variable viene ponderado por el parámetro correspondiente $(\theta_1, \theta_2, \theta_q)$.

Un modelo $ARMA(1,1)$ tiene la forma:

$$X_t = \phi_1 X_{t-1} + \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1}$$

Un modelo $ARMA(1,2)$ tiene la forma:

$$X_t = \phi_1 X_{t-1} + \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2}$$

Un modelo $ARMA(2,1)$ tiene la forma:

$$X_t = \phi_1 X_{t-1} + \phi_2 X_{t-2} + \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1}$$

Un modelo $ARMA(2,2)$ tiene la forma:

$$X_t = \phi_1 X_{t-1} + \phi_2 X_{t-2} + \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2}$$

Con la introducción de los modelos combinados ARMA (p,q) , se obtienen las notaciones equivalentes: ARMA $(0,1) = \text{MA}(1)$, ARMA $(1,0) = \text{AR}(1)$, ARMA $(0,2) = \text{MA}(2)$, etc.

5. Modelos autorregresivos y de media móvil integrados no estacionales

Todos los modelos anteriores, el AR(p), el MA(q), y su combinación en modelos ARMA (p,q) , se refieren a series estacionarias. Si la serie no es estacionaria, puede ser necesario inducir estacionariedad aplicando una diferencia simple de orden d : $\Delta^d X_t$.

Un modelo ARMA (p,q) para una serie no estacionaria X_t , sobre la cual se realiza una operación de diferenciación simple de orden d para inducirle estacionariedad, se denomina modelo ARMA (p,q) no estacionario o ARIMA (p,d,q) . Esta es la forma más general posible de los modelos no estacionales. De forma simbólica un modelo ARIMA (p,d,q) tiene la forma:

$$\Delta^d X_t = \phi_1 \Delta^d X_{t-1} + \phi_2 \Delta^d X_{t-2} + \dots + \phi_p \Delta^d X_{t-p} + \Delta^d \varepsilon_t + \theta_1 \Delta^d \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \Delta^d \varepsilon_{t-2} + \dots + \theta_q \Delta^d \varepsilon_{t-q}$$

Un modelo ARIMA $(1,1,1)$ tendría la forma:

$$\Delta X_t = \phi_1 \Delta X_{t-1} + \Delta \varepsilon_t + \theta_1 \Delta \varepsilon_{t-1}$$

Un modelo ARIMA $(2,1,1)$ tendría la forma:

$$\Delta X_t = \phi_1 \Delta X_{t-1} + \phi_2 \Delta X_{t-2} + \Delta \varepsilon_t + \theta_1 \Delta \varepsilon_{t-1}$$

6. Modelos autorregresivos estacionales

Un modelo autorregresivo estacional de orden 1, o de primer orden para una serie X_t con un periodo estacional s , viene dado por la relación:

$$X_t = \phi_1 X_{t-s} + \varepsilon_t$$

Este tipo de modelo explica el valor tomado en la serie por la variable en cada momento (t), por X_t como debido a la influencia:

1. Del valor de tomado por la variable en el pasado remoto, s momentos antes ($t-s$), X_{t-s} donde s es el periodo estacional de la serie. El modelo explica así la regularidad periódica presente en una serie con estacionalidad. El coeficiente ϕ_1 pondera el efecto, sobre el valor de la variable, de la unidad de cambio en el valor tomado por ella misma s momentos antes. Este coeficiente tomará valores entre -1 y 1 .
2. Del valor del ruido ε_t , elemento aleatorio, en el momento (t) en el que la variable toma su valor.

A los modelos autorregresivos estacionales de primer orden se les suele denotar de manera abreviada como $AR(1)_s$.

7. Modelos de media móvil estacionales

Un modelo estacional de media móvil de primer orden u orden (1) sobre una serie X_t , representado habitualmente por $MA(1)_s$, viene dado por la relación:

$$X_t = \varepsilon_t + \omega_1 \varepsilon_{t-s}$$

Este modelo explica el valor tomado por la variable en la serie para cada momento de tiempo (t), X_t como debido a la influencia:

3. Del ruido, ε_t manifiesto en el mismo momento (t).
4. De la magnitud alcanzada por el ruido en el valor de la variable en un momento ocurrido s momentos antes ($t-s$), ε_{t-s} . El coeficiente ω_1 representa el grado de influencia del ruido presente en un momento análogo, pero de la temporada estacional precedente. Este coeficiente tomará valores entre -1 y 1 .

8. Modelos autorregresivos y de media móvil estacionales

Un modelo estacional autorregresivo y de media móvil sobre una serie X_t , con periodo estacional s es una combinación de los modelos estacional autorregresivo y estacional de media móvil para esa serie. Se representan por $ARMA(P,Q)_s$.

9. Modelos autorregresivos y de media móvil estacionales integrados

Son los modelos anteriores en los que para inducir estacionariedad en la serie respecto a sus autocorrelaciones realizamos sobre ella una diferenciación estacional. Se representan por ARIMA (P,D,Q)_s.

10. Modelos ARIMA generales

El modelo estacional integrado ARIMA (p,d,q) refleja, en su forma general, la influencia de valores y ruido aleatorio de la variable en momentos del pasado reciente, sobre el valor de la variable en cada momento. El modelo estacional integrado ARIMA (P,D,Q)_s refleja, en su forma más general, la influencia de valores y ruido aleatorio de la variable en momentos del pasado remoto, correspondiente a períodos estacionales anteriores, sobre el valor de la variable en cada momento. El valor de la variable en la serie puede estar recibiendo ambos tipos de influencia, tanto reciente como remota de valores y ruidos anteriores. La combinación de esta influencia mixta se expresa con la composición de los modelos no estacional y estacional. Esta composición recibe el nombre de “modelos ARIMA generales”.

Al modelo general ARIMA se le denota de forma abreviada por ARIMA (p,d,q) (P,D,Q). Así, buscando algunos ejemplos, se obtendrían las siguientes equivalencias de notación:

Notación particular	Notación general
AR(1)	ARIMA (1,0,0)
MA(2)	ARIMA (0,0,2)
AR(2) x IMA(1,1) ₁₂	ARIMA (2,0,0) (0,1,1) ₁₂

Por tanto, según la modelación ARIMA univariante, las influencias sobre el estado o valor tomado por la variable en cada momento de tiempo tienen cuatro fuentes u orígenes fundamentales:

1. *Valores recientes de la variable.* Se expresan como autorregresiones no estacionales en el modelo. Estas autorregresiones representan la influencia de los

valores tomados por la variable en el pasado reciente, sobre el valor de la variable en el momento considerado.

2. *Ruidos en valores recientes de la variable.* Se expresan en el modelo con medias móviles no estacionales. Estas medias móviles representan la influencia de los elementos aleatorios en los valores tomados por la variable en el pasado reciente, sobre el valor de la variable en el momento considerado.
3. *Valores remotos de la variable.* Se expresan en el modelo como autorregresiones estacionales. Estas autorregresiones representan a la influencia de los valores tomados por la variable en el pasado remoto, sobre el valor de la variable en el momento considerado.
4. *Ruidos en valores remotos de la variable.* Se expresan como medias móviles estacionales en el modelo. Estas medias móviles representan la influencia de los elementos aleatorios presentes en los valores tomados por la variable en el pasado remoto, sobre el valor de la variable en el momento considerado.

El valor tomado por la variable en cada lapso de tiempo viene dado por la composición de los cuatro tipos de influencia descritos antes. Esto no significa que en un modelo ARIMA para una serie concreta estén siempre presentes los cuatro tipos. En dependencia de las características de la serie en el modelo figurarán unos u otros tipos con mayor o menor cantidad de valores o ruidos pasados de la variable influyendo (Aguirre, 1994).

2.6. Inducción de estacionariedad

El tratamiento de series temporales, cuando tiene como fin el pronóstico, puede interpretarse como un intento por tratar de llegar a conclusiones sobre el comportamiento esperado de la variable en el tiempo, a partir de una medición única, sobre el comportamiento pasado observado en esa variable. Las fluctuaciones del proceso, su inestabilidad en el tiempo, parecen ser el principal impedimento para poder lograr ese intento.

Con el término de estacionariedad nos referimos a la estabilidad de las series temporales. Una serie temporal es estacionaria cuando su media y varianza no se

modifican con el tiempo. Hay que determinar si la serie es estacionaria respecto a su varianza observando su fluctuación por períodos estacionales o convenientes. La falta de estacionariedad respecto a la media se debe a la tendencia. Para averiguar si una serie es no estacionaria en media se intenta detectar la presencia de tendencia en la serie.

El paso siguiente es inducir la estacionariedad:

1. Respecto a su varianza.

La estacionariedad respecto a la varianza se induce mediante una transformación de la serie. Si la varianza fluctúa conjuntamente con la media, es decir, varianza y media crecen o decrecen de manera conjunta se recurre a la transformación logarítmica

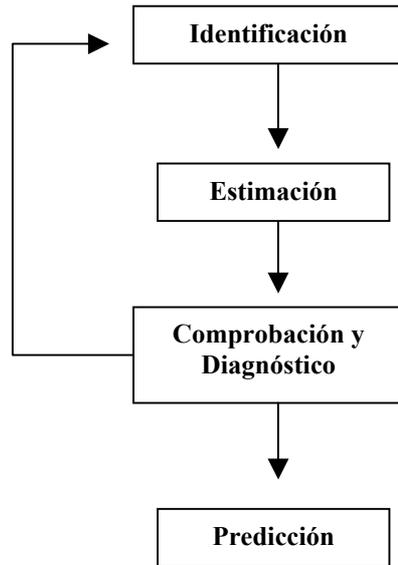
2. Respecto a su media

La estacionariedad con respecto a la media se induce con la diferenciación simple (consecutiva) de la serie. La diferenciación simple o consecutiva o no estacional, de orden d , $\Delta^d X_t$ es una substracción consecutiva de los valores de la variable en la serie, donde a cada valor se le resta el anterior, repitiendo d veces este proceso (Aguirre, 1994).

2.7. Identificación de los modelos

Una vez inducida la estacionariedad, se procede a la identificación de los modelos que representan las regularidades del comportamiento de la variable. En la etapa de identificación se trata de especificar algún modelo lineal (AR, MA y/o mixto ARIMA) para la serie temporal que aproxime el proceso estocástico que presumiblemente dio lugar a los datos disponibles.

Box y Jenkins (1977) propusieron un mecanismo circular de tratamiento de este tipo de modelos con objeto de conocer, de modo relativamente sencillo, cuál de entre los elementos de la familia de posibles modelos ejerce una mejor representación de la serie estudiada.



Los instrumentos fundamentales son las funciones de autocorrelación (FAS y FAP). Box y Jenkins encontraron las configuraciones características tomadas por los coeficientes de autocorrelación en los correlogramas para una amplia gama de modelo autorregresivos (AR), de media móvil (MA) y sus combinaciones ARIMA.

Los criterios de identificación de las estructuras son los que se expresan en la tabla siguiente:

Clase ARMA	Coefficientes de autocorrelación simple (FAS)	Coefficientes de autocorrelación parcial (FAP)
AR(p)	Amortiguamiento lento	Pierden significación en el retardo p + 1
MA(q)	Pierden significación en el retardo q + 1	Amortiguamiento lento
ARMA(p,q)	Pierden significación en el retardo q + 1	Pierden significación en el retardo p + 1

Figura. FAS y FAP de un modelo autorregresivo de primer orden AR(1).

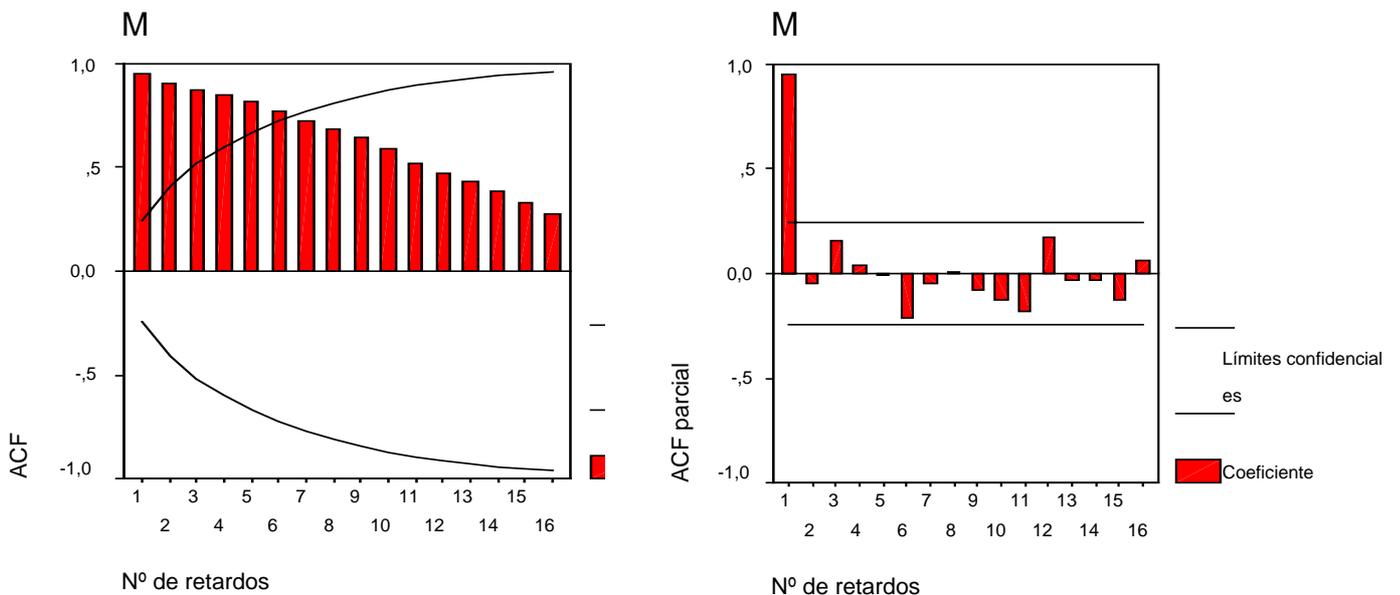
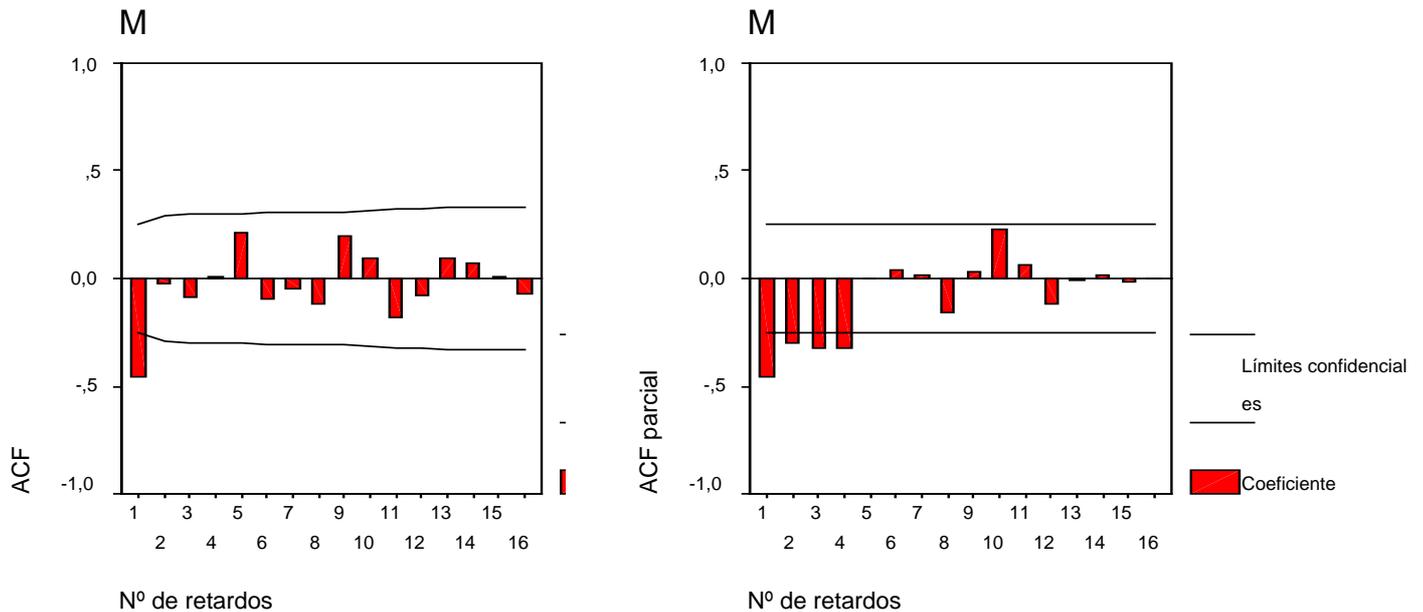


Figura. FAS y FAP de un modelo de media móvil de primer orden MA(1).



2.8. Estimación

Una vez identificados los modelos tentativos para una serie, el paquete de ordenador se encarga de la estimación de los parámetros de esos modelos para encontrar los modelos específicos más próximos a la serie.

El proceso de búsqueda de los parámetros óptimos de un modelo ARMA se fundamenta en la maximización del logaritmo de una función denominada “de verosimilitud”, que estima indirectamente la probabilidad de que los parámetros hallados sean los mejores o más acertados y no otros. Esa función adquiere su mayor valor para aquellas estimaciones de los parámetros del modelo que hagan mínima la suma cuadrática de los residuos, que es la suma de las diferencias al cuadrado entre los valores de la serie y valores producidos por el modelo para iguales momentos.

2.9. Comprobación y diagnóstico

Tras la estimación del modelo tentativo se procede a la valoración de su adecuación. Esta etapa se suele denominar “chequeo diagnóstico”. Siguiendo un esquema de trabajo similar al que se efectúa en la inferencia en un modelo de regresión

lineal, los modelos de series temporales se someten también a pruebas de validación de su capacidad de ajuste y predicción. El modelo quedará validado, cuando pase las siguientes pruebas. Las dos primeras se aplican sobre los parámetros de los modelos y la tercera sobre los residuos del modelo.

1. Significación estadística de los parámetros

Cada uno de los parámetros autorregresivo o media móvil incluidos en el modelo debe ser estadísticamente significativo.

2. Cumplimiento de las condiciones de estacionariedad e invertibilidad

Los parámetros AR y MA del modelo no deben ser próximos a la unidad (o la suma de los mismos dentro de un AR o un MA en modelos de órdenes superior a uno), en caso contrario evidenciarían una subdiferenciación (términos autorregresivos cercanos a la unidad) o sobrediferenciación (términos de medias móviles cercanos a la unidad).

3. Residuos del modelo: ruido blanco

Las funciones de autocorrelación simple y parcial de los residuos del modelo no deben presentar valores significativos, es decir, deben ser ruido blanco (Aguirre, 1994).

2.9. Estadísticos de ajuste

Al construir un modelo ARIMA, además de las estimaciones de los parámetros, el SPSS proporciona el valor de diversos estadísticos que nos permiten comparar el ajuste de distintos modelos a una misma serie. La orden FIT permite comparar mediante el análisis de los residuos el ajuste a una serie de uno o varios modelos con distintos números de parámetros. Para cada serie se obtienen los siguientes estadísticos:

El *error medio* es el estadístico principal para medir la bondad de ajuste del modelo. Es el valor absoluto de la media aritmética de las diferencias entre los valores observados y los esperados. Cuanto más próximo sea a 0 más adecuado será el modelo.

El *error absoluto medio* es la media aritmética de la suma de las diferencias absolutas entre los valores de la serie y valores obtenidos con el modelo. Obsérvese la diferencia entre esta medida y el error medio: mientras el error medio viene dado por el valor absoluto de la suma de diferencias, el error absoluto medio viene dado por la suma de las diferencias absolutas. Para comparación entre modelos ajustados a una serie, cuanto menor sea más adecuada es esa clase de modelo.

El *porcentaje de error absoluto medio*. Es el mismo error absoluto medio expresado en porcentaje. Tiene la misma finalidad que el anterior. Para comparación entre modelos ajustados a una serie, cuanto menor sea más adecuada es esa clase de modelo.

El *porcentaje de error medio*. Es el mismo error medio expresado en porcentaje. Tiene la misma finalidad que los anteriores, pero es de uso menos frecuente. Cuanto menor sea, más adecuado es el modelo.

Suma de error cuadrático. Es la suma de las diferencias de los cuadrados entre los valores de la serie y los valores producidos por el modelo. Para comparación entre modelos ajustados a una serie, cuanto menor sea más adecuada es esa clase de modelo.

Error cuadrático medio. Es la media aritmética de la suma de las diferencias de los cuadrados entre los valores de la serie y los valores producidos por el modelo. Para comparación entre modelos ajustados a una serie, cuanto menor sea más adecuada es esa clase de modelo.

Raíz del error medio cuadrático. Es la raíz cuadrada del promedio de la suma de las diferencias cuadráticas entre los valores observados en la serie y los valores esperados.

Estadístico de Durbin-Watson: Esta prueba contrasta la hipótesis nula de incorrelación en los residuos o errores (diferencias entre los valores esperados y observados). Este estadístico toma valores en el rango 0-4. Valores cercanos a 2 indican incorrelación (buen ajuste) y hacia los extremos autocorrelación de primer orden en el error (Aguirre, 1994).

Dos pruebas muy empleadas para la discriminación de modelos tentativos vienen dadas por los criterios de Akaike y Schwartz. Estos criterios consisten en una puntuación global dados a cada modelo ARIMA, a partir de las estimaciones de los estadísticos de bondad de ajuste obtenidos para el modelo y la cantidad de parámetros empleada en el mismo. Ante dos modelos igualmente adecuados las puntuaciones de Akaike y Schwartz serán menores para aquel modelo con menor cantidad de parámetros. Desde este punto de vista estos criterios permiten la selección de la cantidad de parámetros a emplear en un modelo ARIMA bajo el principio de máxima parsimonia (explicar al máximo con el mínimo de parámetros). Cuanto menores sean las puntuaciones de Akaike y Schwartz, más conveniente será el modelo, tanto por adecuación como por parsimonia, tomados de forma conjunta. Estos índices no tienen ninguna interpretación tangible y sólo adquieren significación como puntos de referencia para la comparación de modelos sobre una misma serie. En el análisis realizado, sus resultados no se ofrecen, aunque sí han sido utilizados para escoger entre diferentes opciones el modelo más adecuado.

2.10. Esquema modelación ARIMA univariante

El análisis descrito hasta ahora de la modelación ARIMA univariante comprende los siguientes pasos:

1. Determinar si la secuencia de porcentajes mensuales de resistencia es una serie temporal susceptible de ser analizada utilizando para ello las funciones de autocorrelación simple y parcial.
2. Estabilización de la serie respecto a la varianza y respecto a la media si es preciso.

3. Identificación de modelos tentativos analizando las configuraciones tomadas por los coeficientes de autocorrelación simple y parcial de la serie en su correlogramas.
4. Estimación de modelos tentativos El paquete de ordenador estima los parámetros del modelo tentativo.
5. Análisis de adecuación de los modelos estimados. La adecuación de un modelo estimado se establece a partir del análisis de los parámetros y de los residuos producidos por el modelo sobre la serie.
6. Determinación de los estadísticos de bondad de ajuste del modelo.

2.11. Ajuste de función de transferencia

En los modelos ARIMA univariantes se pretende encontrar una función dependiente de valores y ruidos anteriores en la variable-efecto, para pronosticar el comportamiento de la serie X_t .

Imaginemos que existen otras series temporales Y_t , Z_t , que contienen valores observados en intervalos de tiempo regulares sobre el estado de otras variables. Se puede detectar la dependencia de X_t a Y_t y Z_t , mediante la función de correlación cruzada (FCC), que de forma similar a las funciones de autocorrelación, nos muestran la existencia de correlaciones, pero ahora entre series condicionantes y serie efecto, y de haberlas, nos indican los retardos para los cuales tienen lugar esas correlaciones. A partir de ese resultado y el brindado por otros medios, se puede encontrar una función que establece la correspondencia entre X_t y los valores retardados de las otras series.

Como esta función produce una “transferencia” de valores de las series independientes a la dependiente, se le suele denominar “función de transferencia”. La posibilidad de determinar cual es el retardo en el tiempo entre el cambio en el estado de una variable condicionante (ej. uso de antimicrobianos) y la aparición de cambios en una variable efecto (ej. porcentaje de resistencia de una especie bacteriana a un antimicrobiano) ofrece un lapso de tiempo para poder realizar una intervención oportuna y evaluar la eficacia de la intervención efectuada (Aguirre, 1994).

El ajuste de modelos de función de transferencia mediante el método propuesto por Box y Jenkins tiene una serie de etapas que, en nuestro caso consisten en:

1. Identificar un modelo ARIMA adecuado para la serie de empleo de antimicrobianos según el esquema del análisis univariante.

2. Aplicar el modelo anteriormente obtenido a la serie de resistencias a modo de filtro a fin de controlar la parte de correlación debida al comportamiento estacional análogo de las series.

3. Obtener los correlogramas cruzados entre los residuos de los dos modelos ARIMA, es decir los residuos de la variable dependiente filtrada (porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia) y de la variable independiente (uso de antimicrobianos).

4. Identificar los retardos adecuados en la serie de empleo de antimicrobianos que deben ser introducidos posteriormente en el modelo, en función de los retardos que aparecen como significativos en la FCC.

5. Introducir el valor retardado del empleo de antimicrobianos en la FT.

6. Estimación preliminar de los parámetros de la parte sistemática del modelo de FT por el método de mínimos cuadrados para obtener los residuos.

7. Identificación del componente estocástico del modelo de FT utilizando las funciones de autocorrelación simple y parcial de los residuos.

8. Estimación de los parámetros del modelo de FT.

9. Validación del modelo y comprobación de la bondad de ajuste. La validación exige que se cumplan una serie de condiciones:

Los parámetros deben ser significativos

Los parámetros no deben ser próximos a la unidad

Los residuos deben oscilar aleatoriamente en torno al 0 (ruido blanco)

Las correlaciones cruzadas de los residuos finales con los residuos de la serie de uso de antimicrobiano deben ser ruido blanco.

ANEXO 2. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE TRES EJEMPLOS DE AJUSTE DE MODELOS DE ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES.

Con el objeto de mejorar la comprensión del método de análisis empleado, se exponen tres ejemplos que se han considerado de interés, por ser representativos de los diferentes tipos de modelos encontrados en el Análisis de Series Temporales. En cada uno de ellos se realiza, en primer lugar un análisis descriptivo de los aislados resistentes, su distribución a lo largo del tiempo y su procedencia según el tipo de muestra. Después se describen los pasos realizados en el Análisis de Series Temporales según el método de Box-Jenkins expuesto previamente.

El primero de los ejemplos es una situación en la que se encontró una relación lineal simple entre la evolución de la resistencia y el uso de antimicrobiano.

En el segundo, la evolución de las cifras de resistencia se relacionó con el uso de antimicrobiano y con los valores previos de resistencia. Constituye el modelo de función de transferencia encontrado con más frecuencia.

En el tercero, la inestabilidad de la varianza, la presencia de tendencia, y la ausencia de valores igual a 0 en los porcentajes de resistencia llevó a la estabilización de la varianza mediante la transformación logarítmica de los datos de resistencia. En este caso el logaritmo de los porcentajes de resistencia se relacionó con sus valores previos y con el uso de antimicrobiano.

1. Relación de la resistencia de *E. coli* frente a cefuroxima en población pediátrica con el empleo de cefalosporinas de segunda generación en población general.

OBJETIVOS

Estudiar la evolución temporal de los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia de aislados de *E. coli* a cefuroxima en población pediátrica y su relación con el consumo de cefalosporinas orales de segunda generación en población general.

ÁMBITO

Aislados procedentes de población pediátrica del ámbito hospitalario y de Atención Primaria del Hospital General de Castellón.

RESULTADOS

1. Análisis descriptivo

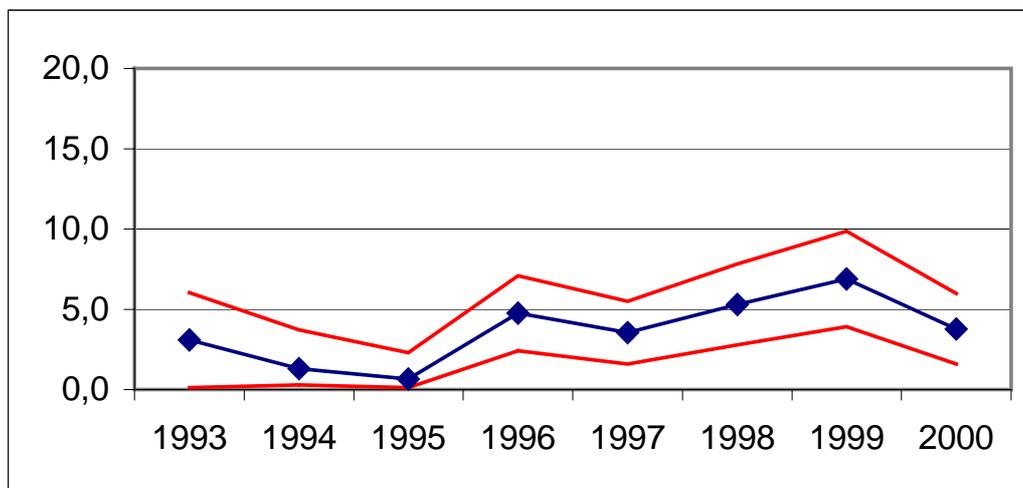
Entre abril de 1993 y diciembre de 2000 se estudió la sensibilidad de 2.190 aislados, de los cuales 82 mostraron resistencia o sensibilidad intermedia, lo que representa el 3,7% (IC 3,0-4,6).

La siguiente tabla muestra la distribución por años de los aislados, el número de cepas resistentes y los porcentajes que representan.

Año	Nº total aislados	Aislados resistentes	% Resistencia	Lim inf IC	Lim sup IC
1993	130	4	3,1	0,1	6,0
1994	229	3	1,3	0,3	3,7
1995	307	2	0,7	0,1	2,3
1996	316	15	4,7	2,4	7,1
1997	339	12	3,5	1,6	5,5
1998	302	16	5,3	2,8	7,8
1999	276	19	6,9	3,9	9,9
2000	291	11	3,8	1,6	6,0

En los tres últimos años el porcentaje de resistencia fue de 5,3% (IC 3,9-7,0).

La gráfica de distribución por años de los porcentajes de resistencia es la siguiente:



Como se puede apreciar la resistencia parece descender desde 1993 a 1995 para luego ascender hasta 1999 e iniciar un nuevo descenso en el año 2000.

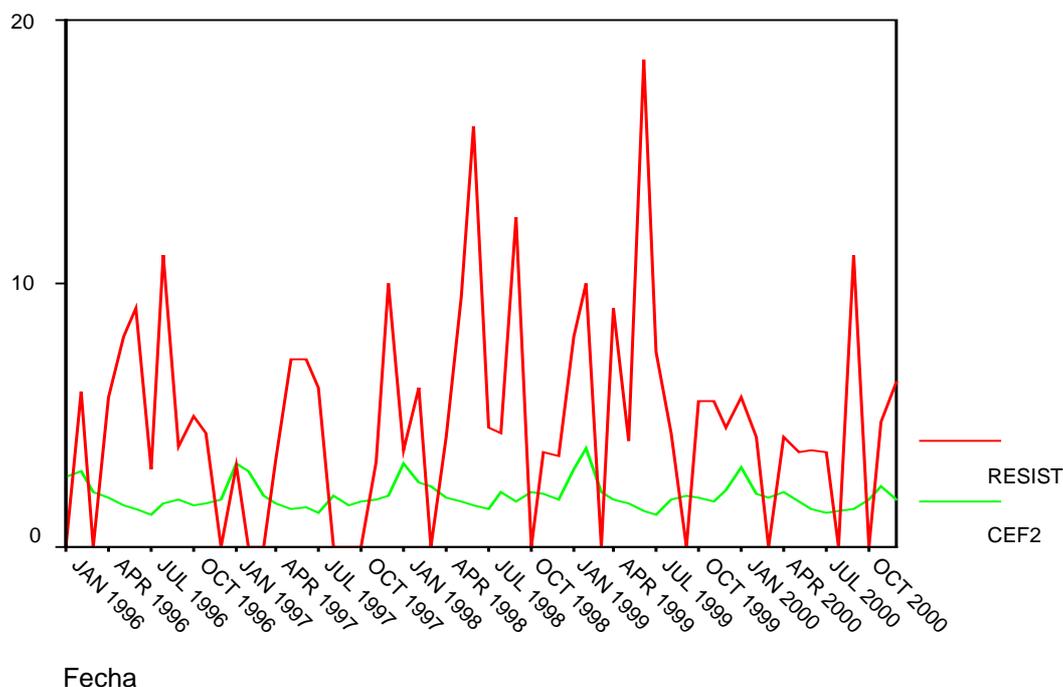
La siguiente tabla muestra la distribución de los aislados y porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia por tipo de muestra:

Tipo de muestra	N° total aislados	Aislados resistentes	% Resistencia	Lim inf IC	Lim sup IC
ORINA	1717	60	3,5	2,6	4,4
ABCESOS, EXUDADOS, HERIDAS	161	6	3,7	1,4	7,9
VIAS RESPIRATORIAS ALTAS Y OJOS	156	3	1,9	0,4	5,5
GASTROINTESTINAL	81	5	-	-	-
SANGRE	39	5	-	-	-
TRACTO GENITOURINARIO	18	1	-	-	-
CATETER	8	2	-	-	-
LCR	4	0	-	-	-
VIAS RESP BAJAS	4	0	-	-	-
AMBIENTAL	1	0	-	-	-
HECES	1	0	-	-	-

2. Análisis de Series Temporales

2.1. Examen gráfico de las series

El primer paso en cualquier Análisis de Series Temporales consiste en visualizar las series a analizar.



La línea roja representa la evolución de los porcentajes mensuales de resistencia y la línea verde el consumo de cefalosporinas orales de segunda generación en población general en el ámbito de Atención Primaria.

La serie de porcentajes de resistencia presenta dientes de sierra muy acusados. En la serie de consumo de antimicrobianos se aprecia menos variabilidad con unos picos que coinciden con los meses de invierno, lo que hace referencia al componente estacional de uso preferente de estos antimicrobianos en los meses de invierno, probablemente por la mayor frecuencia de infecciones respiratorias.

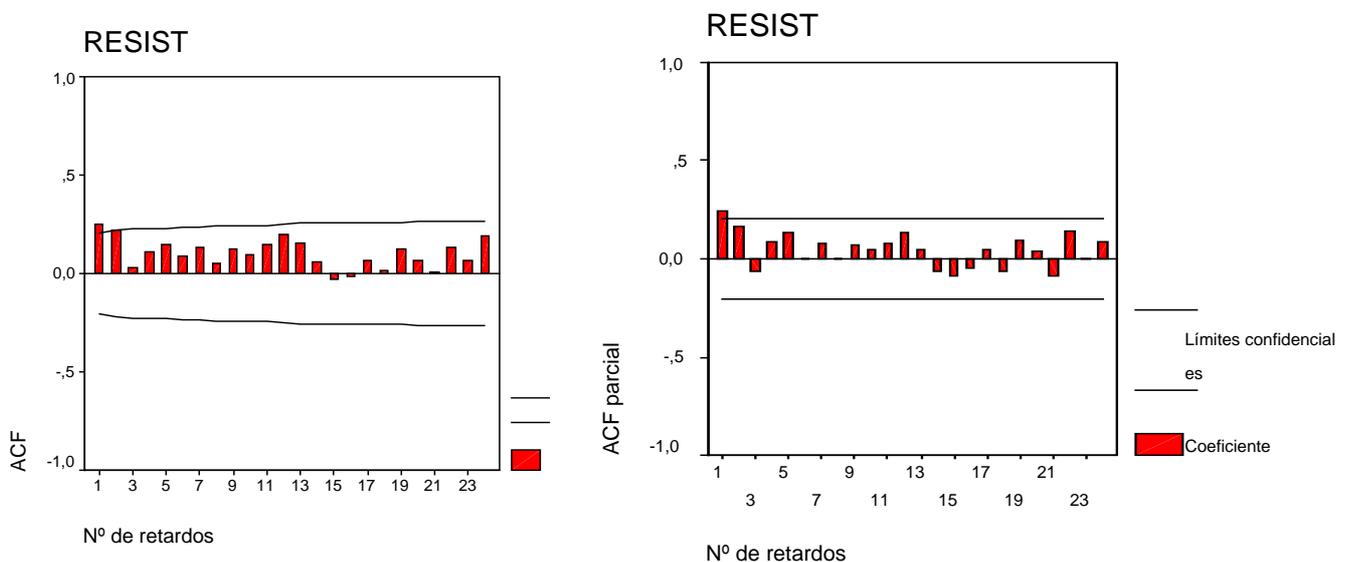
Con la inspección simple de las series, es difícil deducir en este caso una posible relación entre las dos series.

2.2. Análisis univariante de la serie de resistencia

2.2.1. Obtener las funciones de autocorrelación simple (FAS) y parcial (FAP)

El objetivo de este estudio es detectar la existencia de autocorrelación dentro de la serie, lo que nos confirma que la secuencia de datos es una serie temporal y puede ser analizada. Por otro lado, la configuración de la FAS y FAP permite identificar qué modelo o modelos puede explicar el comportamiento de la serie de resistencia.

Los correlogramas de la serie son los siguientes:



No se aprecia que sea necesario realizar ninguna clase de transformación. No hay tendencia importante (que se manifestaría por una FAS con muchos coeficientes de autocorrelación próximos a la unidad y decrecimientos muy lentos). Tampoco se aprecia heterocedasticidad con una varianza creciente o decreciente con la tendencia que sugiera la necesidad de realizar una transformación logarítmica (además la presencia de valores igual a 0 en la serie no permitiría realizar esta transformación)

En la FAS obtenemos dos parámetros significativos, el segundo menor que el primero, lo que sugiere “amortiguamiento” y en la FAP un parámetro significativo. Esta configuración sugiere un modelo autorregresivo de orden 1 AR(1) o ARIMA (1,0,0)

2.2.2 Estimación de los parámetros

Se estiman los parámetros de un modelo AR(1)

AJUSTE DEL MODELO:

Número de residuos	93
Error estándar	3,8595572
Log verosimilitud	-256,59365
Criterio de Akaike	517,1873
Criterio de Schwartz	522,2525

Análisis de Varianza

	G.L.	Suma de Cuadrados Ajust.	Varianza residual
Residuales	91	1356,4759	14,896181

Variables en el modelo:

	<u>COEFICIENTE</u>	<u>ERROR. EST.</u>	<u>T-RATIO</u>	<u>PROB. APROX</u>
AR1	,2477200	,10172075	2,4352941	,01682926
CONSTANT	3,5736201	,53013215	6,7409986	,00000000

2.2.3. Análisis de adecuación de los modelos

2.2.3.1. Significación de los parámetros:

Λ El coeficiente del retardo 1 es significativo ($p = 0,01682926$)

2.2.3.2. Control de estacionariedad:

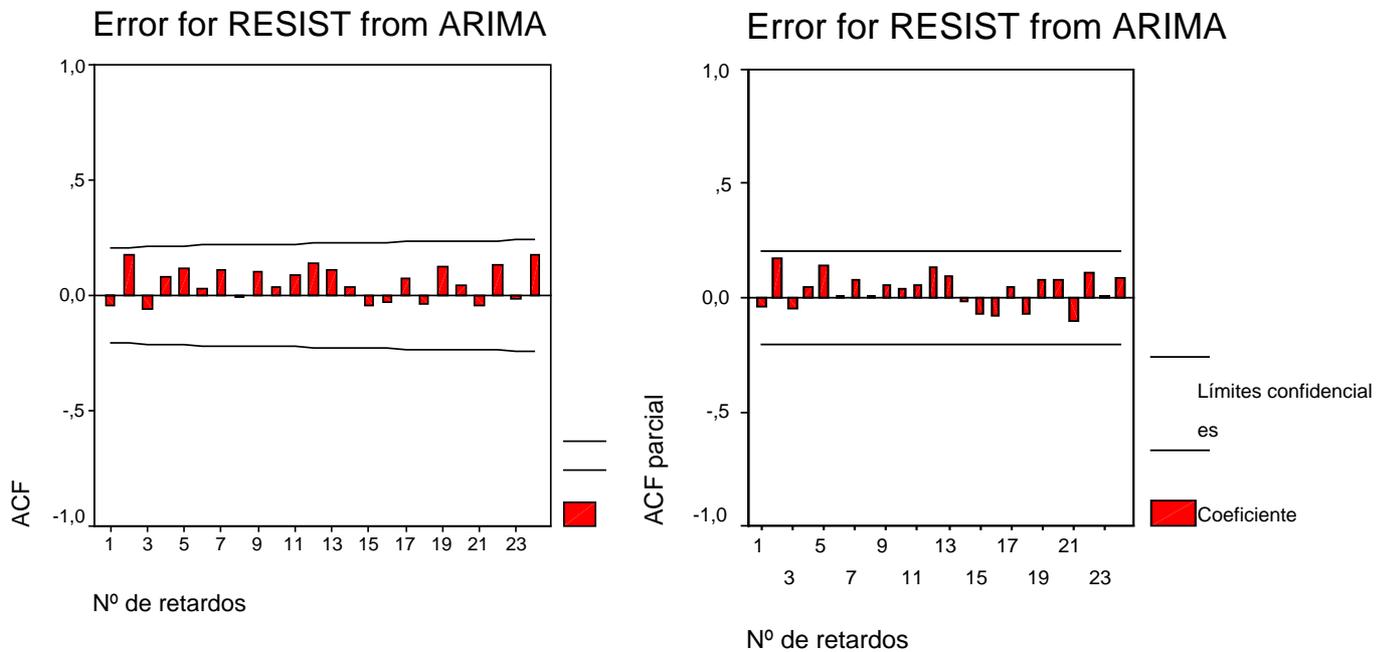
Λ El parámetro es significativamente diferente de la unidad

$$(1 - 0,2477200) / 0,10172075 = 7,3975544 > 1,96$$

2.2.3.3. Control de invertibilidad:

Λ No hay términos de medias móviles

2.2.3.4. Los residuos del modelo deben ser ruido blanco, es decir, que en la FAS y FAP de los residuos del modelo no debe existir ningún término significativo como se puede apreciar en la siguiente figura.



El análisis de adecuación del modelo permite su validación de forma que:

$$\%R_t = 3,57 + 0,25 (\%R_{t-1})$$

Lo que significa que el porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia observado en un mes cualquiera viene dado por una constante y el valor de la resistencia observada el mes anterior.

2.2.4. Determinación de los estadísticos de bondad de ajuste del modelo

Una vez que hemos obtenido un modelo, podemos compararlo con la realidad. Para ello hay varias opciones:

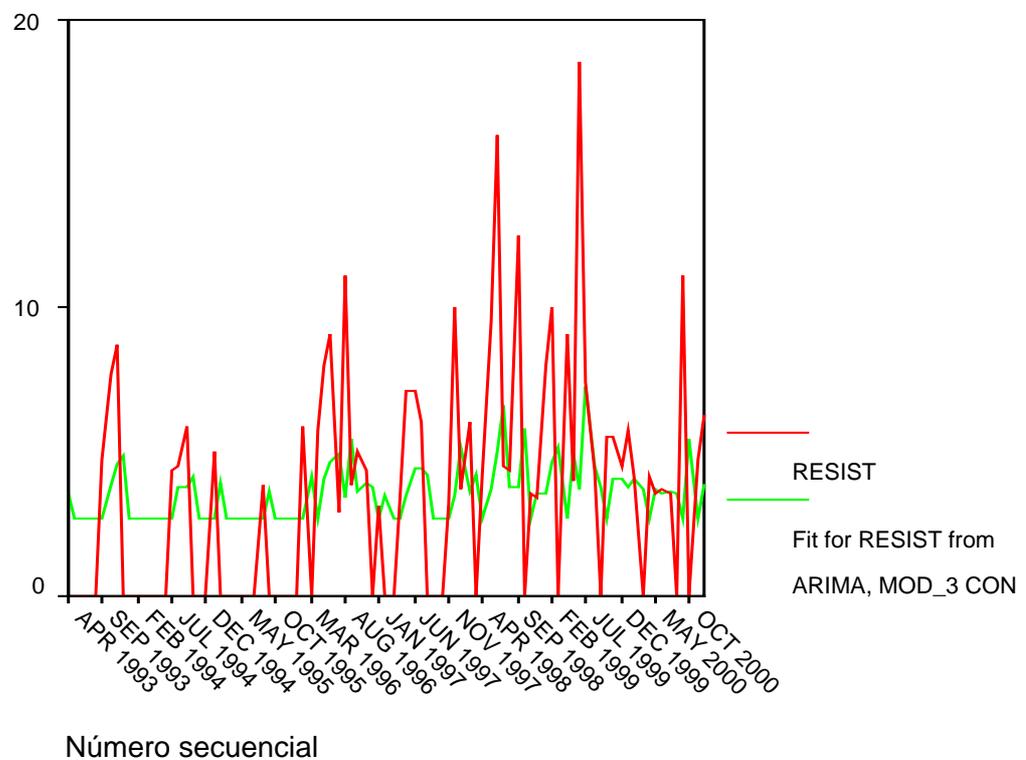
- Λ podemos hacer una predicción sobre el comportamiento de la serie en los próximos meses, y esperar que pasen esos meses para así realizar la comparación

Λ podemos obtener una serie de estadísticos de ajuste del modelo. Estos estadísticos, a partir del análisis de los residuos, permiten ver en qué medida nuestro modelo es capaz de predecir el comportamiento de la serie.

Los estadísticos de ajuste del modelo son:

Modelo	AR (1)
Nº casos	93
G.L.	92
Error Medio	,0095
Error Absoluto Medio	3,0297
Porcentaje de Error Medio	,
Porcentaje de Error Absoluto Medio	,
Suma de Error Cuadrático	1356,3362
Error Cuadrático Medio	14,7428
Raíz del Error Medio Cuadrático	3,8396
Estadístico de Durbin Watson	2,0684

Si obtenemos la gráfica de secuencia de la serie de resistencia con nuestro modelo podemos obtener una impresión visual del ajuste de nuestro modelo.



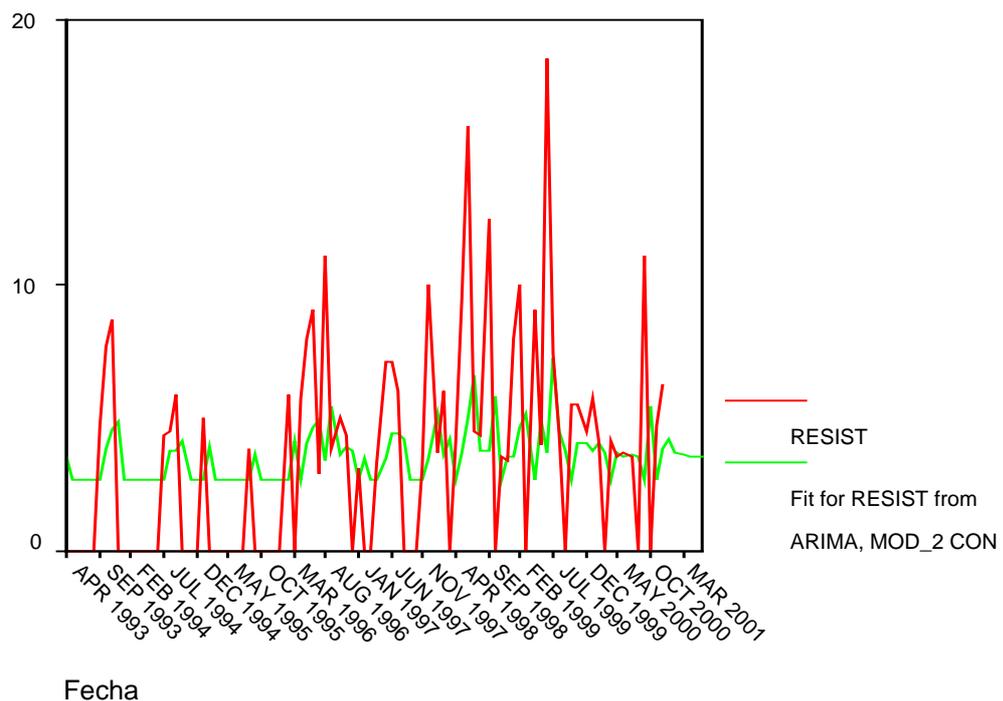
La línea roja representa el comportamiento de la serie de resistencia y la línea verde la predicción realizada con nuestro modelo sobre el comportamiento en cada momento de la serie de resistencia. Como se puede apreciar nuestro modelo recoge en cada momento la tendencia general y las oscilaciones, aunque no tan acusadas, de la serie de resistencia.

Con nuestro modelo podemos obtener una previsión del comportamiento de la resistencia para los próximos 6 meses.

Mes	% Resistencia	Lim inf IC	Lim sup IC
ENERO 2002	4,23661	-3,47074	11,94397
FEBRERO 2002	3,73786	-4,22201	11,69773
MARZO 2002	3,61430	-4,36563	11,59424
ABRIL 2002	3,58370	-4,39866	11,56606
MAYO 2002	3,57612	-4,40669	11,55892
JUNIO 2002	3,57424	-4,40866	11,55714

Como se puede apreciar, el límite inferior del intervalo de confianza puede tomar valores negativos, que se asimilarían a valor 0.

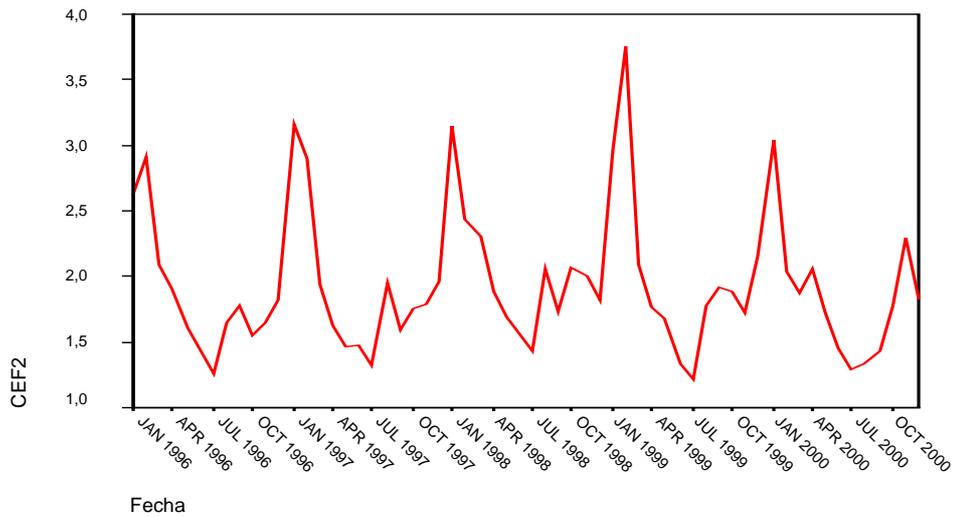
La predicción del comportamiento futuro se aprecia en la gráfica al final de la misma, donde se interrumpe la línea roja y sigue la línea verde :



3. Ajuste de función de transferencia

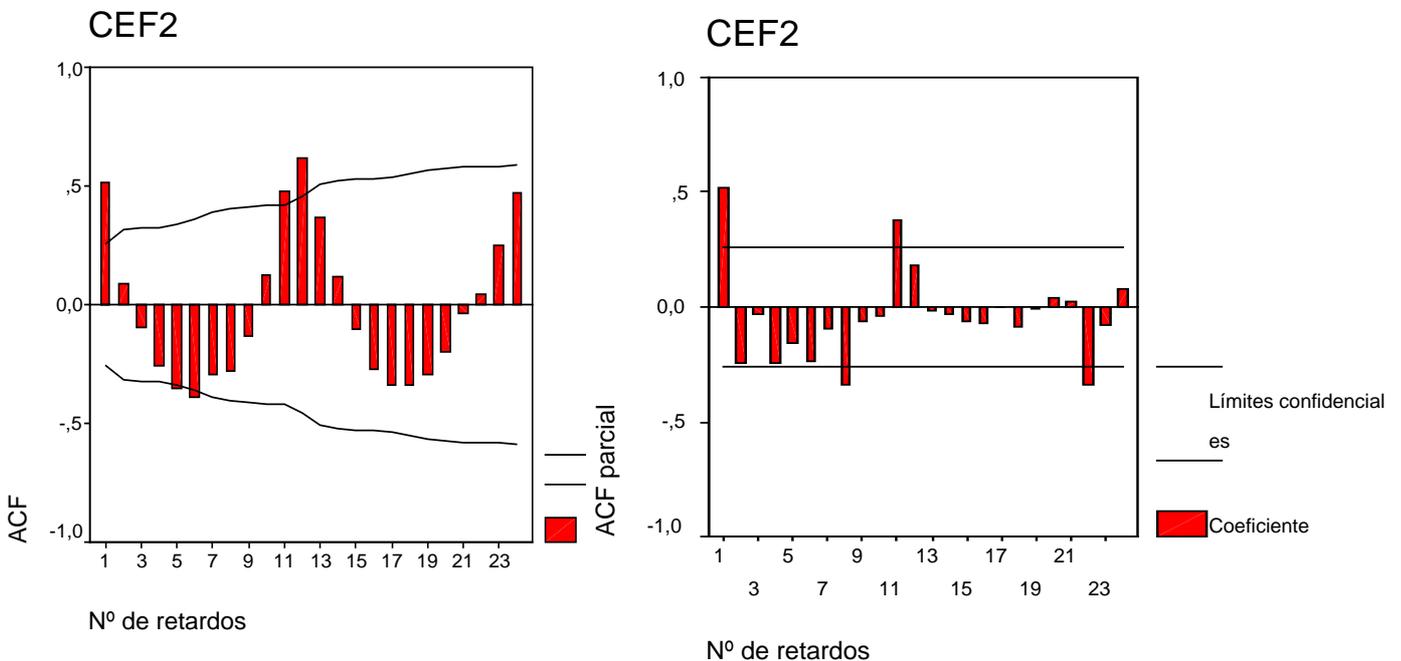
3.1. Identificar un modelo ARIMA adecuado para la serie de empleo de antimicrobianos

La representación gráfica del consumo de cefalosporinas orales de 2ª generación en población general en el ámbito de Atención Primaria desde enero de 1996 es la siguiente:



De forma similar a la serie de resistencia se procede a la identificación y ajuste de la serie.

La FAS y FAP de la secuencia de uso de cefalosporinas orales de 2ª generación proporciona coeficientes de autocorrelación significativos por lo que también es una serie temporal y puede ser analizada.



Se estiman los parámetros de un modelo ARIMA(0,0,0) (1,0,0)₁₂ (ya que la estimación de un modelo con un componente autorregresivo de primer orden no estacional ARIMA (1,0,0)(1,0,0)₁₂ no proporciona un parámetro significativo).

	<u>COEFICIENTE</u>	<u>ERROR. EST.</u>	<u>T-RATIO</u>	<u>PROB. APROX</u>
SAR1	,7082333	,08548449	8,284933	,0000000
CONSTANT	1,8897888	,11593720	16,300108	,0000000

El análisis de adecuación del modelo permite su validación de forma que:

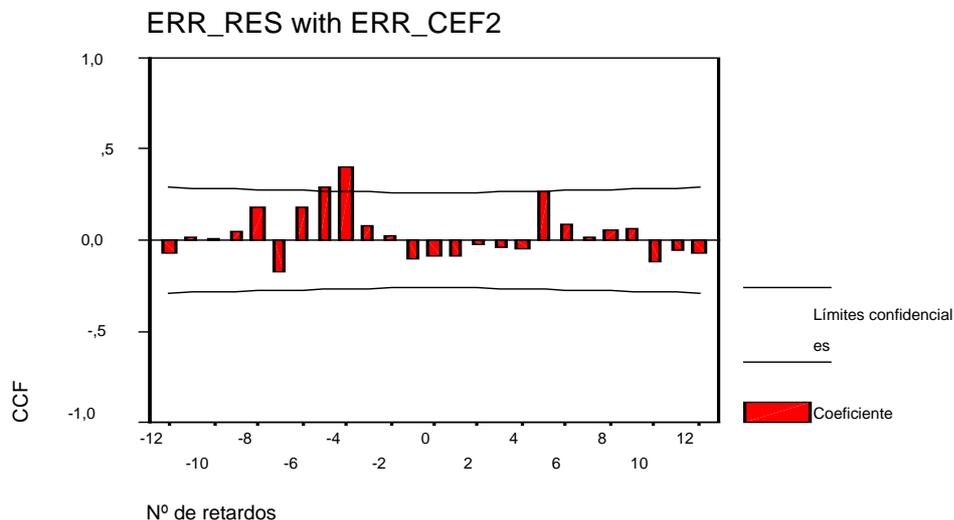
$$U_t = 1,89 + 0,71 (U_{t-12})$$

donde U es el uso de cefalosporinas orales de 2ª generación

3.2. Relación entre uso de cefalosporinas orales de segunda generación y resistencia de *E. coli* a cefuroxima

Al objeto de estudiar la relación entre estas dos series se procede a ajustar una función de transferencia.

Para ello utilizamos el modelo de la serie de empleo de los antimicrobianos como “filtro” y lo aplicamos a la serie de resistencias. Obtenemos la Función de Correlación Cruzada de los errores de las dos series. Esta función estima la correlación entre los valores de las variables de dos series diferentes. El retardo *k* donde se manifiesta la correlación es el periodo de inducción estadística de efecto de una variable



sobre la otra.

La función de correlación cruzada de los errores de las dos series proporciona una correlación significativa para un retardo de 4 meses en el consumo de cefalosporinas orales de 2ª generación. Este coeficiente significativamente diferente de 0 y positivo para un retardo de 4 meses presupone la posible dependencia directa de los valores de la variable efecto (resistencia) a los valores de la variable condicionante (uso de antimicrobiano).

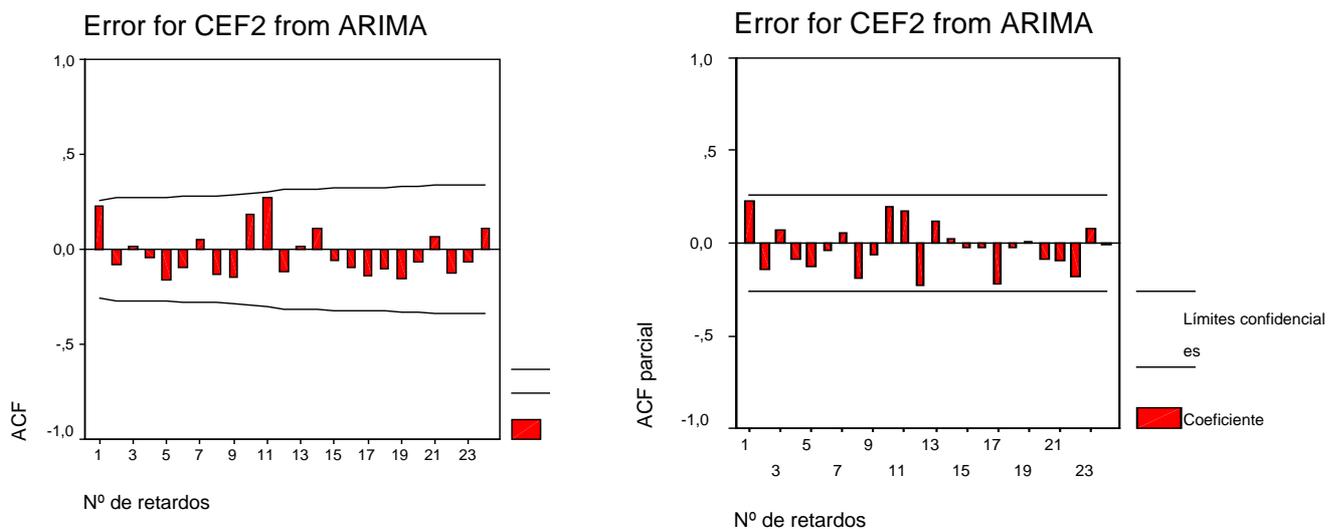
Se estima el parámetro para el empleo de cefalosporinas orales de 2ª generación retardado 4 meses por el método de mínimos cuadrados.

	<u>COEFICIENTE</u>	<u>ERROR. EST.</u>	<u>T-RATIO</u>	<u>PROB. APROX</u>
CEF2_4	2,6265995	,24321470	10,799510	,0000000

Como vemos se trata de un parámetro significativo, de forma que la parte sistemática de la FT puede expresarse como:

$$\%R_t = 2,63 (U_{t-4}) + \eta_t$$

Obtenemos la FAS y FAP de los errores de este modelo. Se puede observar que son ruido blanco.



La parte aleatoria (η_t) no está autocorrelacionada de manera que el modelo de FT puede expresarse finalmente como:

$$\%R_t = 2,63 (U_{t-4})$$

Es decir, el porcentaje de aislados de *E. coli* con resistencia parcial o completa a cefuroxima depende del empleo de cefalosporinas 2ª generación 4 meses antes.

El análisis de adecuación del modelo de FT permite su validación.

Los estadísticos de ajuste del modelo son:

Modelo	FT
Nº casos	56
G.L.	55
Error Medio	-, 1510
Error Absoluto Medio	2, 8606
Porcentaje de Error Medio	,
Porcentaje de Error Absoluto Medio	,
Suma de Error Cuadrático	735, 7767
Error Cuadrático Medio	13, 3778
Raíz del Error Medio Cuadrático	3, 6576
Estadístico de Durbin Watson	2, 2750

Si los comparamos con los del modelo previo univariante:

Modelo	ARIMA (1,0,0)
Nº casos	93
G.L.	92
Error Medio	, 0095
Error Absoluto Medio	3, 0297
Porcentaje de Error Medio	,
Porcentaje de Error Absoluto Medio	,
Suma de Error Cuadrático	1356, 3362
Error Cuadrático Medio	14, 7428
Raíz del Error Medio Cuadrático	3, 8396
Estadístico de Durbin Watson	2, 0684

Como se puede apreciar los valores del error absoluto medio, error cuadrático medio y raíz del error cuadrático medio son algo menores que los del modelo previo. Estos datos parecen significar que al utilizar el empleo de antimicrobiano 4 meses antes obtenemos un modelo más adecuado para estimar el porcentaje mensual de resistencia.

2. Relación de la resistencia del género *Campylobacter* a eritromicina en población pediátrica con el consumo de macrólidos en población general

OBJETIVOS

Estudiar la evolución temporal de los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia de aislados del género *Campylobacter* a eritromicina en población pediátrica y su relación con el consumo de macrólidos en población general en Atención Primaria.

ÁMBITO

Aislados procedentes de población pediátrica del ámbito hospitalario y de Atención Primaria del Hospital Clínico Universitario.

RESULTADOS

1. Análisis descriptivo

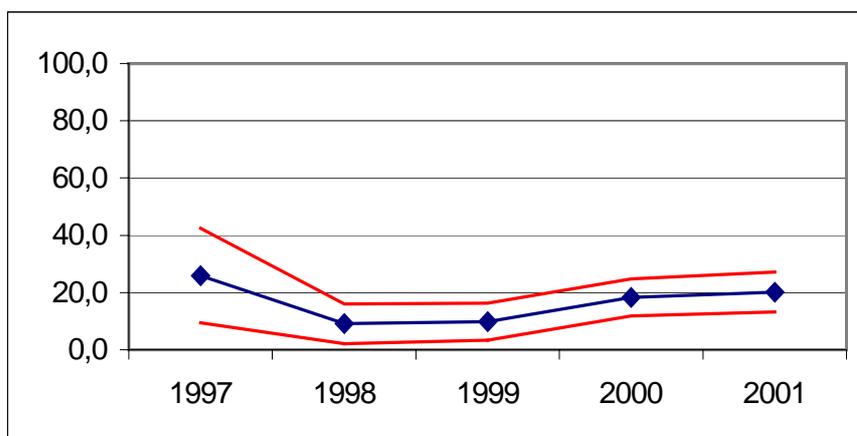
Entre agosto de 1997 y noviembre de 2001 se ha estudiado la sensibilidad de 440 aislamientos, de los cuales 72 han mostrado resistencia o sensibilidad intermedia lo que representa el 16,4% (IC 13,0-20,2).

La siguiente tabla muestra la distribución por años de los aislados, el número de cepas resistentes y los porcentajes que representan.

Año	Nº total aislados	Aislados resistentes	% Resistencia	Lim inf IC	Lim sup IC
1997	27	7	25,9	9,4	42,5
1998	66	6	9,1	2,2	16,0
1999	81	8	9,9	3,4	16,4
2000	137	25	18,2	11,8	24,7
2001	129	26	20,2	13,2	27,1

En los tres últimos años (1999-2001) el porcentaje de resistencia fue de 21,0% (IC 14,4-28,2).

La gráfica de distribución por años de los porcentajes de resistencia es la siguiente:



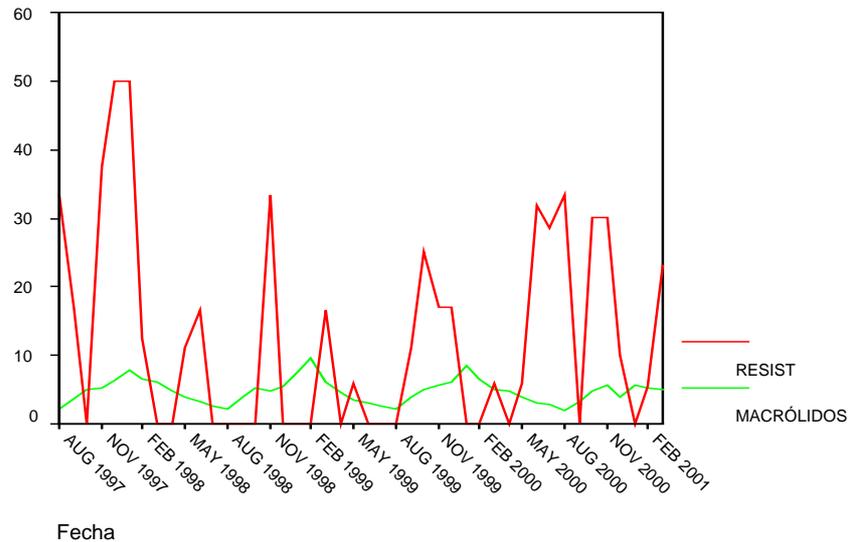
La siguiente tabla muestra la distribución de los aislados y porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia por tipo de muestra:

Tipo de muestra	N° total aislados	Aislados resistentes	% Resistencia	Lim inf IC	Lim sup IC
HECES	430	72	16,7	13,3	20,6
OTROS	10	0	-	-	-

2. Análisis de Series Temporales

2.1. Examen gráfico de las series

El primer paso en cualquier Análisis de Series Temporales consiste en visualizar las series a analizar.



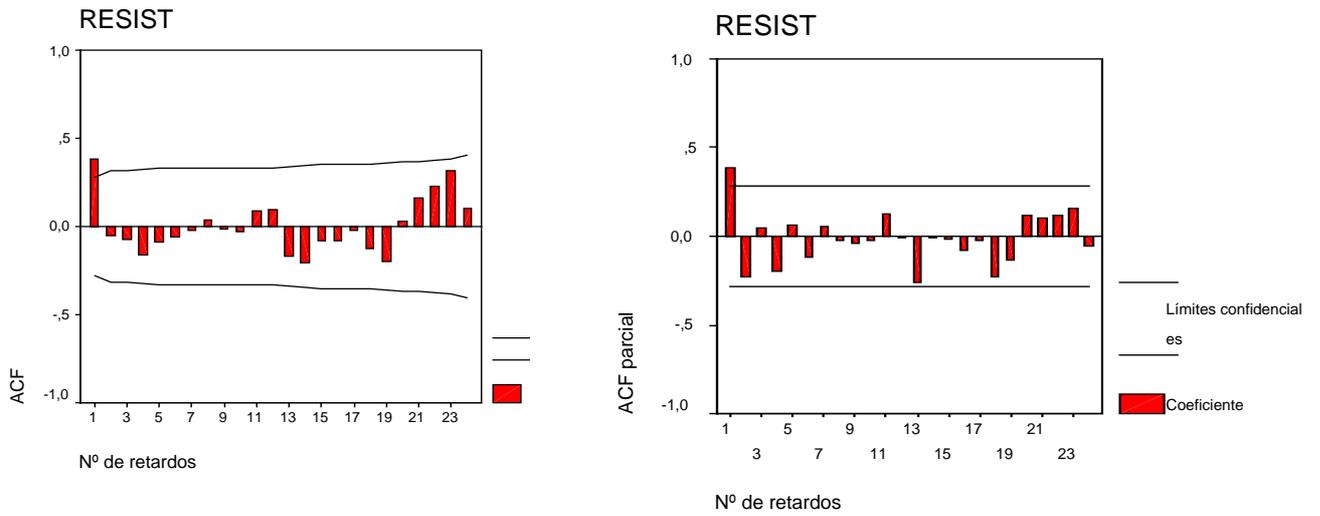
La línea roja representa la evolución de los porcentajes mensuales de resistencia y la línea verde el consumo de macrólidos en población general en el ámbito de Atención Primaria.

2.2. Análisis univariante de la serie de resistencia

2.2.1. Obtener las funciones de autocorrelación simple (FAS) y parcial (FAP)

El objetivo de este estudio es detectar la existencia de autocorrelación dentro de la serie, lo que nos confirma que la secuencia de datos es una serie temporal y puede ser analizada. Por otro lado, la configuración de la FAS y FAP permite identificar qué modelo o modelos puede explicar el comportamiento de la serie de resistencia.

Los correlogramas de la serie son los siguientes:



En la FAS Y FAP obtenemos un coeficiente significativo. Esta configuración puede sugerir un modelo autorregresivo de orden 1 AR(1) o medias móviles de orden 1 MA(1).

2.2.2 Estimación de los parámetros

Se estiman los parámetros de un modelo AR(1)

AJUSTE DEL MODELO:

Número de residuos	51
Error estándar	21,848916
Log verosimilitud	-228,74902
Criterio de Akaike	461,49805
Criterio de Schwartz	465,3617

Análisis de Varianza

G.L.	Suma de Cuadrados Ajust.	Varianza residual
Residuales	49	23478,687
		477,37513

Variables en el modelo:

	<u>COEFICIENTE</u>	<u>ERROR. EST.</u>	<u>T-RATIO</u>	<u>PROB. APROX</u>
AR1	,415980	,1359519	3,0597595	,00358717
CONSTANT	19,668704	5,1669586	3,8066308	,00039234

2.2.4. Análisis de adecuación de los modelos

2.2.3.1. Significación de los parámetros:

Λ El coeficiente del retardo 1 es significativo ($p = 0,00358717$)

Λ La constante es significativa ($p = 0,00039234$)

2.2.3.2. Control de estacionariedad:

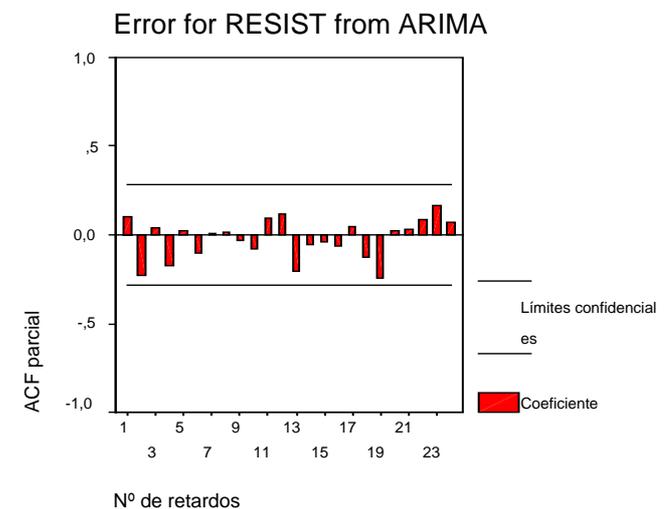
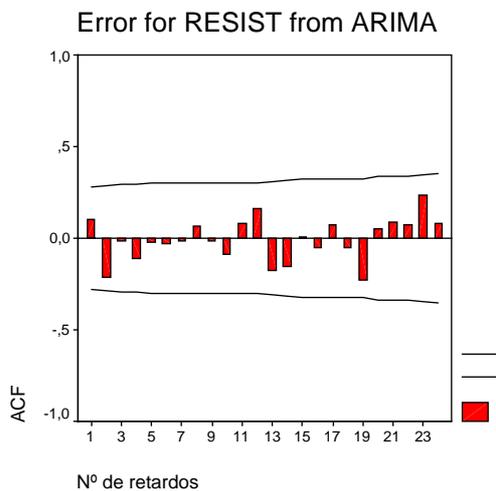
Λ El parámetro es significativamente diferente de la unidad

$$(1 - 0,41598) / 0,13595 = 4,29578 > 1,96$$

2.2.3.3. Control de invertibilidad:

Λ No hay términos de medias móviles

2.2.3.4. Los residuos del modelo deben ser ruido blanco, es decir, que en la FAS y FAP de los residuos del modelo no debe existir ningún término significativo como se puede apreciar en la siguiente figura.



El análisis de adecuación del modelo permite su validación de forma que:

$$\%R_t = 19,67 + 0,42 (\%R_{t-1})$$

Lo que significa que el porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia observado en un mes cualquiera viene dado por una constante y el valor de la resistencia observada el mes anterior.

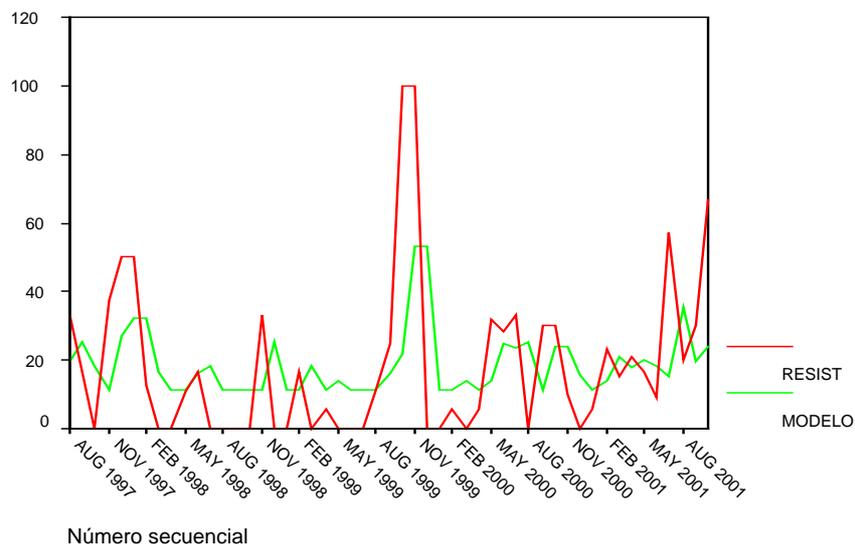
2.2.4. Determinación de los estadísticos de bondad de ajuste del modelo

Una vez que hemos obtenido un modelo, podemos compararlo con la realidad.

Los estadísticos de ajuste del modelo son:

Modelo	AR (1)
Nº casos	51
G.L.	50
Error Medio	-, 1115
Error Absoluto Medio	16, 0041
Porcentaje de Error Medio	
Porcentaje de Error Absoluto Medio	
Suma de Error Cuadrático	23423, 6915
Error Cuadrático Medio	468, 4738
Raíz del Error Medio Cuadrático	21, 6443
Estadístico de Durbin Watson	1, 7025

Si obtenemos la gráfica de secuencia de la serie de resistencia con nuestro modelo podemos obtener una impresión visual del ajuste de nuestro modelo.



La línea roja representa el comportamiento de la serie de resistencia y la línea verde la predicción realizada con nuestro modelo sobre el comportamiento en cada momento de la serie de resistencia.

Con nuestro modelo podemos obtener una previsión del comportamiento de la resistencia para los próximos 6 meses.

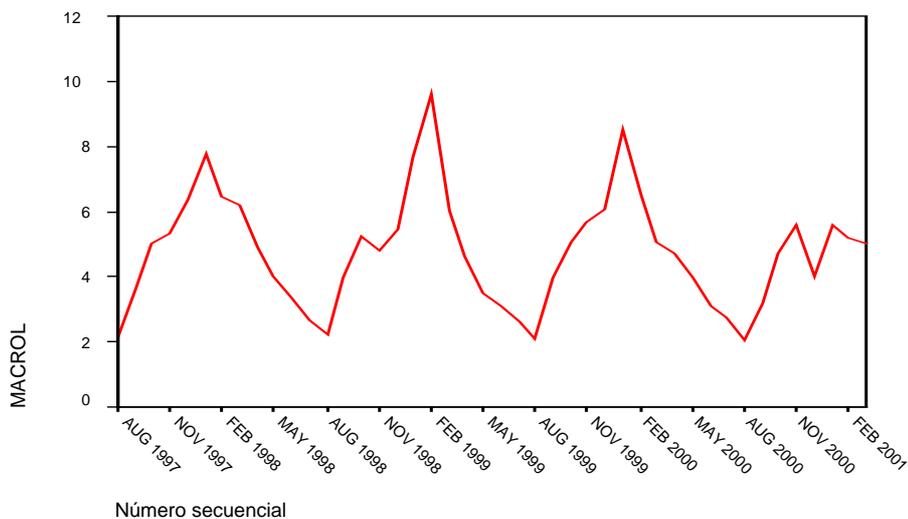
Mes	% Resistencia	Lim inf IC	Lim sup IC
DICIEMBRE 2001	27,80121	-20,52217	76,12459
ENERO 2002	23,05166	-26,06040	72,16373
FEBRERO 2002	21,07595	-28,22503	70,37693
MARZO 2002	20,25409	-29,10182	69,61000
ABRIL 2002	19,91221	-29,46247	69,28690
MAYO 2002	19,77000	-29,61179	69,15179

Como se puede apreciar, el límite inferior del intervalo de confianza puede tomar valores negativos, que se asimilarían a valor 0.

3. Ajuste de función de transferencia

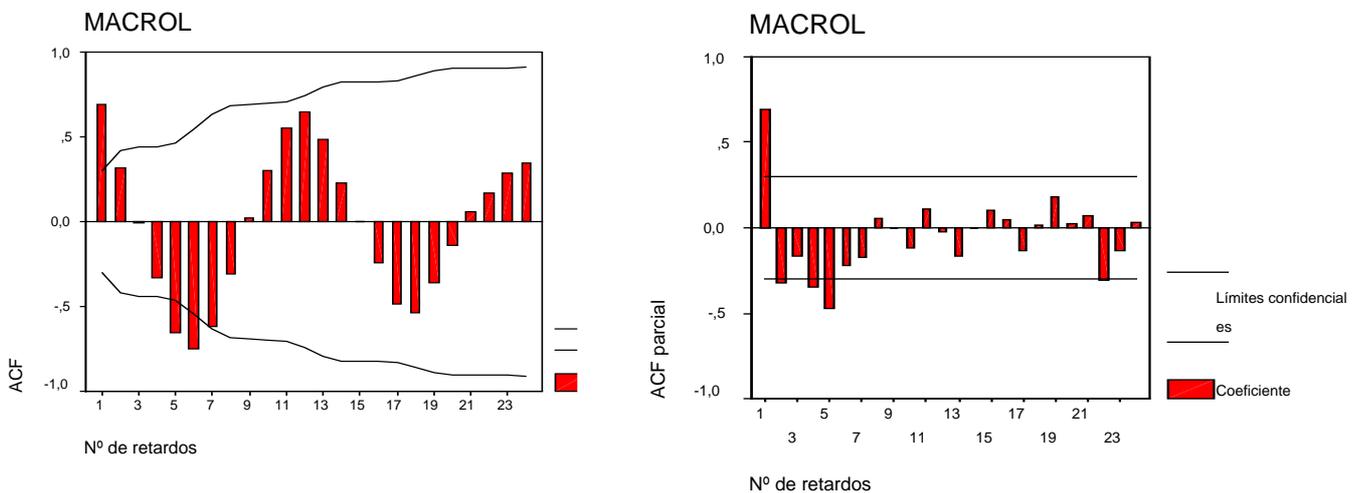
3.1. Identificar un modelo ARIMA adecuado para la serie de empleo de antimicrobianos

La representación gráfica del consumo de macrólidos en población general en el ámbito de Atención Primaria desde enero de 1996 es la siguiente:



De forma similar a la serie de resistencia se procede a la identificación y ajuste de la serie.

La FAS y FAP de la secuencia de uso de macrólidos proporciona coeficientes de autocorrelación significativos por lo que también es una serie temporal y puede ser analizada.



Se estiman los parámetros de un modelo ARIMA(1,0,0) (1,0,0)₁₂.

	<u>COEFICIENTE</u>	<u>ERROR. EST.</u>	<u>T-RATIO</u>	<u>PROB. APROX</u>
AR1	,5357890	,13172735	4,0674090	,00021057
SAR1	,6061611	,12173130	4,9795012	,00001198
CONSTANT	4,6049404	,58840800	7,8261009	,00000000

El análisis de adecuación del modelo permite su validación de forma que:

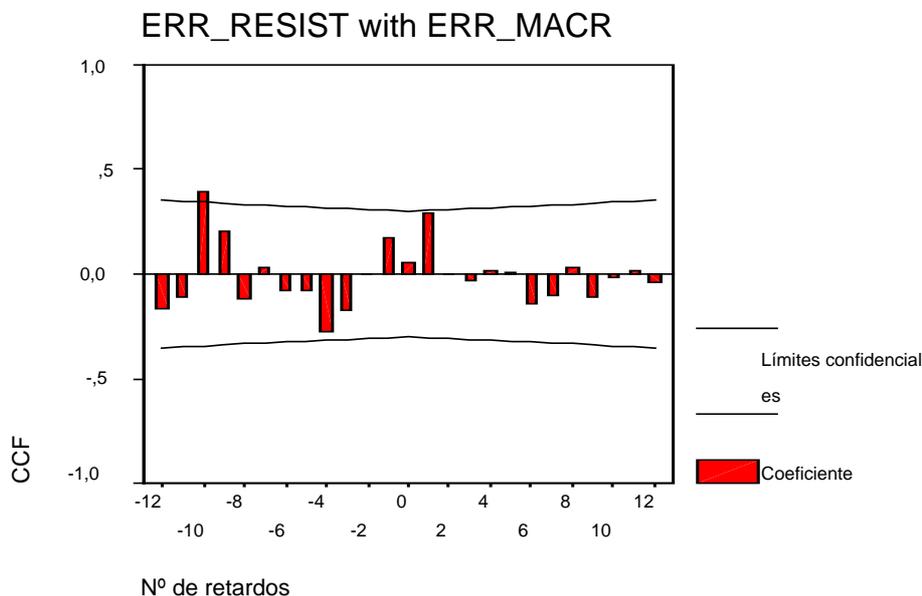
$$U_t = 4,61 + 0,54 (U_{t-1}) + 0,61 (U_{t-12})$$

donde U es el uso de macrólidos

3.2. Relación entre uso de macrólidos y resistencia del género *Campylobacter* a eritromicina.

Al objeto de estudiar la relación entre estas dos series se procede a ajustar una función de transferencia.

Para ello utilizamos el modelo de la serie de empleo de los antimicrobianos como “filtro” y lo aplicamos a la serie de resistencias. Obtenemos la Función de Correlación Cruzada de los errores de las dos series. Esta función estima la correlación entre los valores de las variables de dos series diferentes. El retardo k donde se manifiesta la correlación es el periodo de inducción estadística de efecto de una variable sobre la otra.



La función de correlación cruzada de los errores de las dos series proporciona una correlación significativa para un retardo de 10 meses en el consumo de macrólidos. Este coeficiente significativamente diferente de 0 y positivo para un retardo de 10 meses presupone la posible dependencia directa de los valores de la variable efecto (resistencia) a los valores de la variable condicionante (uso de antimicrobiano).

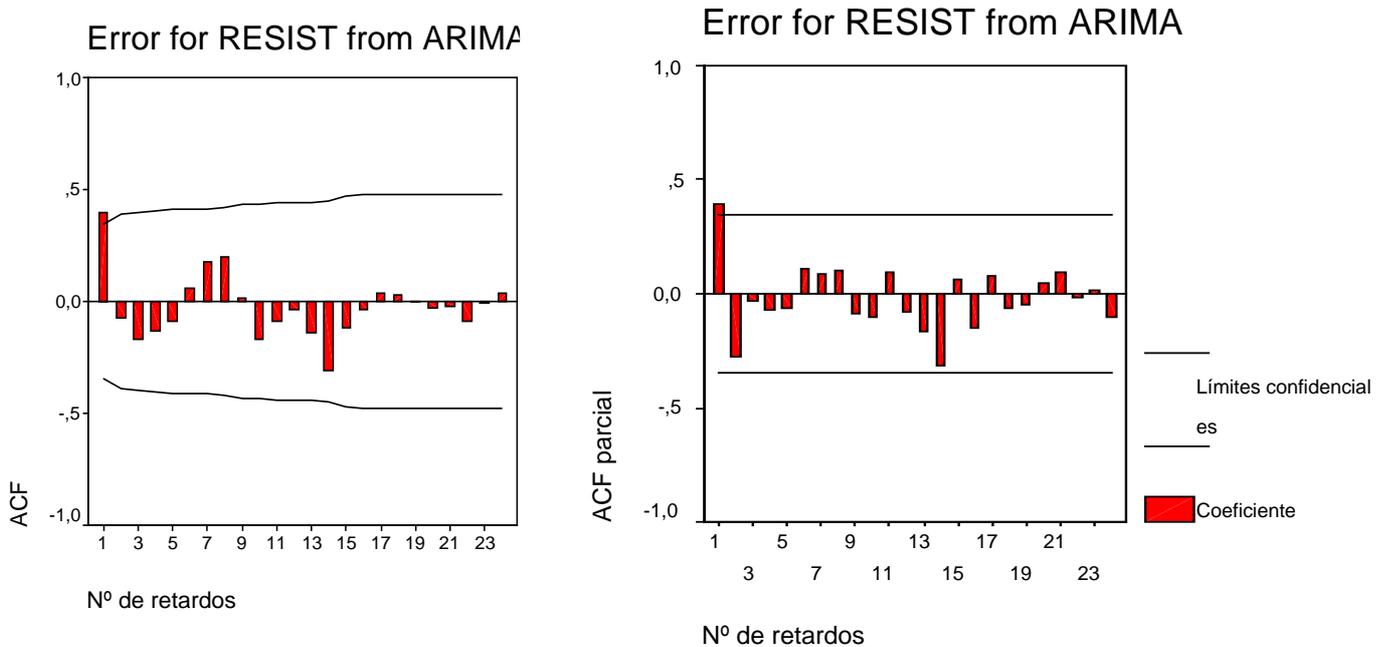
Se estima el parámetro para el empleo de macrólidos retardado 10 meses por el método de mínimos cuadrados.

	<u>COEFICIENTE</u>	<u>ERROR. EST.</u>	<u>T-RATIO</u>	<u>PROB. APROX</u>
MACR_10	3,5000245	,72556094	4,8238877	,00003097

Como vemos se trata de un parámetro significativo, de forma que la parte sistemática de la FT puede expresarse como:

$$\%R_t = 3,50 (U_{t-4}) + \eta_t$$

Obtenemos la FAS y FAP de los errores de este modelo.



La parte aleatoria (η_t) está autocorrelacionada y se identifica con los correlogramas de los residuos que sugieren un ARIMA (1,0,0). Estimamos los parámetros de la FT con la parte sistemática y aleatoria.

$$\%R_t = 4,00 (U_{t-10}) + 0,42 (\%R_{t-1})$$

Es decir, el porcentaje de aislados del género *Campylobacter* con resistencia parcial o completa a cefuroxima depende del empleo de macrólidos 10 meses antes.

El análisis de adecuación del modelo de FT permite su validación.

Los estadísticos de ajuste del modelo son:

Modelo	FT
Nº casos	34
G.L.	32
Error Medio	-2,6537
Error Absoluto Medio	14,5992
Porcentaje de Error Medio	,
Porcentaje de Error Absoluto Medio	,
Suma de Error Cuadrático	13574,7591
Error Cuadrático Medio	424,2112
Raíz del Error Medio Cuadrático	20,5964
Estadístico de Durbin Watson	1,7465

Si los comparamos con los del modelo previo univariante:

Modelo	AR (1)
Nº casos	51
G.L.	50
Error Medio	-,1115
Error Absoluto Medio	16,0041
Porcentaje de Error Medio	
Porcentaje de Error Absoluto Medio	
Suma de Error Cuadrático	23423,6915
Error Cuadrático Medio	468,4738
Raíz del Error Medio Cuadrático	21,6443
Estadístico de Durbin Watson	1,7025

Como se puede apreciar los valores del error absoluto medio, error cuadrático medio y raíz del error cuadrático medio son menores que los del modelo previo. Estos datos parecen significar que al utilizar el empleo de antimicrobiano 10 meses antes obtenemos un modelo más adecuado para estimar el porcentaje mensual de resistencia.

3. Relación de la resistencia de bacilos coliformes frente a cefazolina en población pediátrica con el empleo de cefalosporinas de primera generación en población general.

OBJETIVOS

Estudiar la evolución temporal de los porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia de aislados de bacilos coliformes a cefazolina en población pediátrica y su relación con el consumo de cefalosporinas orales de primera generación en población general.

ÁMBITO

Aislados procedentes de población pediátrica del ámbito de Atención Primaria del Aberdeen Royal Infirmary Hospital de Escocia.

RESULTADOS

1. Análisis descriptivo

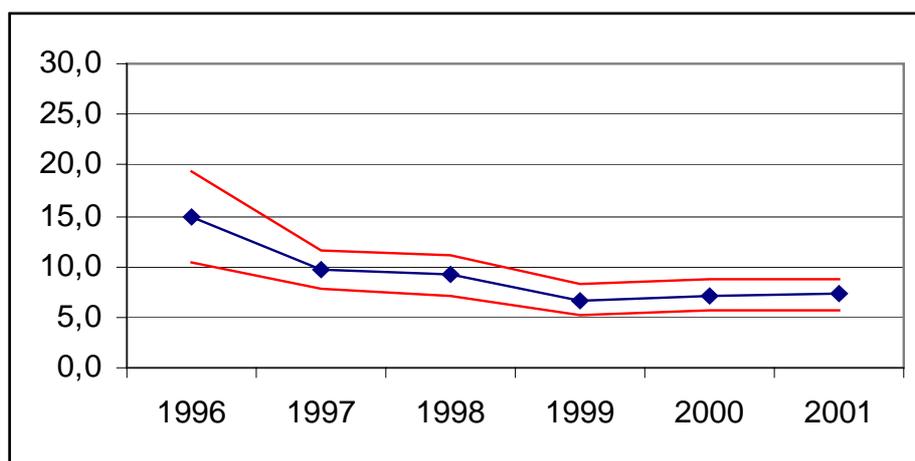
Entre enero de 1996 y enero de 2002 se ha estudiado la sensibilidad en 5.535 aislados, de los cuales 464 han mostrado resistencia o sensibilidad intermedia, lo que representa el 8,4% (IC 7,7-9,1).

La siguiente tabla muestra la distribución por años de los aislados, el número de cepas resistentes y los porcentajes que representan.

Año	Nº total cepas	Cepas resistentes	% Resistencia	Lim inf IC	Lim sup IC
1996	249	37	14,9	10,4	19,3
1997	996	97	9,7	7,9	11,6
1998	879	80	9,1	7,2	11,0
1999	1134	76	6,7	5,2	8,2
2000	1110	79	7,1	5,6	8,6
2001	1069	78	7,3	5,7	8,9
2002	98	17	-	-	-

En los tres últimos años (1999- 2001) el porcentaje de resistencia fue de 7,0% (IC 6,2-8,0). No se considera el año 2002, ya que en este año sólo se dispone de aislados del mes de enero.

La gráfica de distribución por años de los porcentajes de resistencia es la siguiente:



Como se puede apreciar la resistencia parece descender desde 1996 a 1999 para luego estabilizarse.

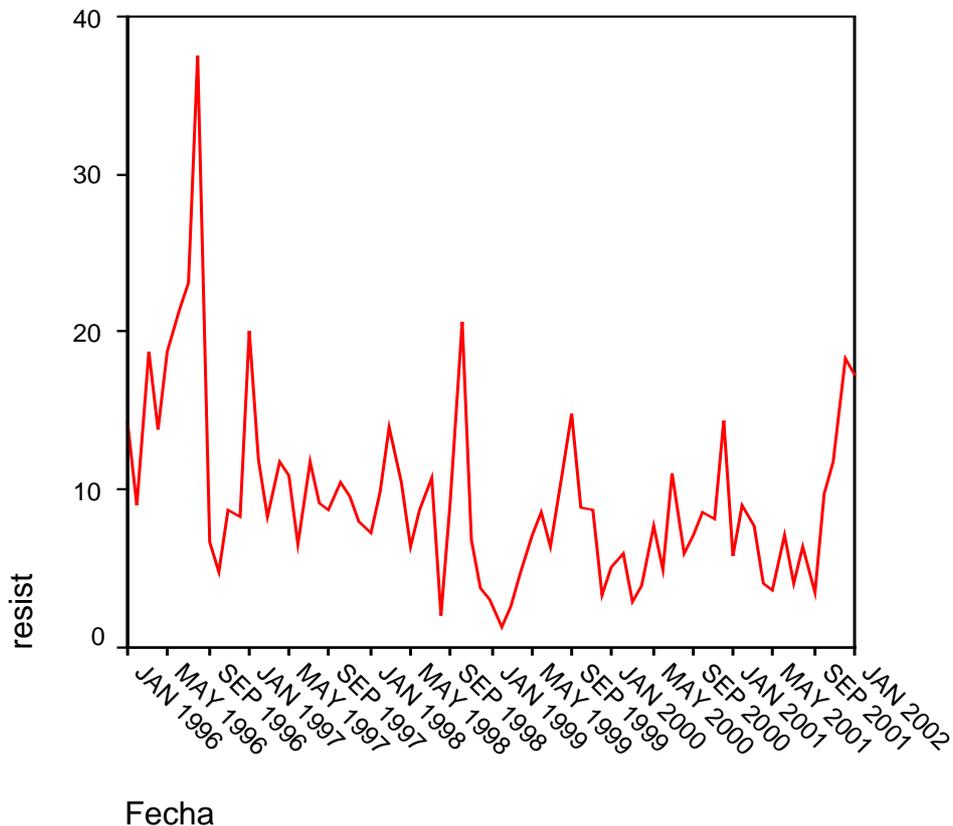
La siguiente tabla muestra la distribución de los aislados y porcentajes de resistencia o sensibilidad intermedia por tipo de muestra:

Tipo de muestra	Nº total aislados	Aislados resistentes	% Resistencia	Lim inf IC	Lim sup IC
ORINA	5534	463	8,4	8,2	9,7
ABCESOS, EXUDADOS, HERIDAS	1	1	-	-	-

2. Análisis de Series Temporales

2.1. Examen gráfico de las series

El primer paso en cualquier Análisis de Series Temporales consiste en visualizar las series a analizar.



La línea roja representa la evolución de los porcentajes mensuales de resistencia, que parece mostrar una tendencia decreciente.

2.2. Análisis univariante de la serie de resistencia

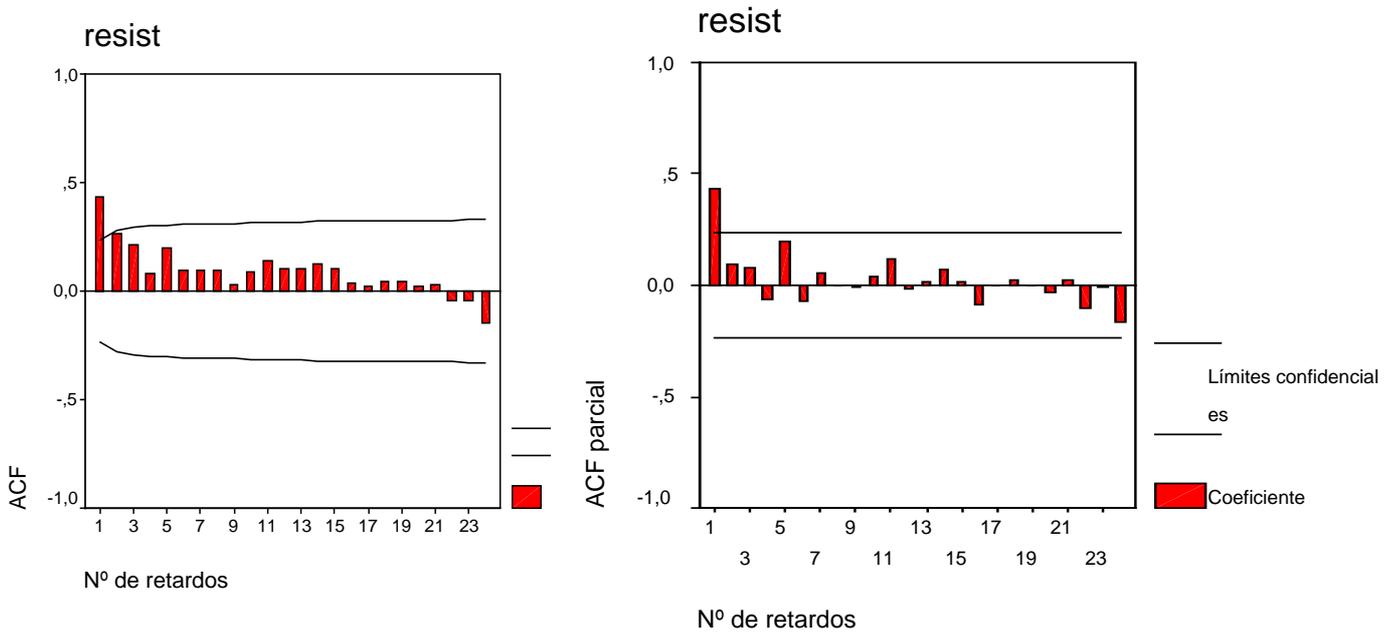
2.2.1 Inducción de estacionariedad

Como se puede apreciar, la serie de resistencia muestra una tendencia decreciente y la varianza muestra una inestabilidad, que parece que disminuye con la tendencia de la serie. Se decide la estabilización de la varianza con la transformación logarítmica de los datos.

2.2.2. Obtener las funciones de autocorrelación simple (FAS) y parcial (FAP)

El objetivo de este estudio es detectar la existencia de autocorrelación dentro de la serie, lo que nos confirma que la secuencia de datos es una serie temporal y puede ser analizada. Por otro lado, la configuración de la FAS y FAP permite identificar qué modelo o modelos puede explicar el comportamiento de la serie de resistencia.

Los correlogramas de la serie son los siguientes:



En la FAS obtenemos dos parámetros significativos, el segundo menor que el primero, lo que sugiere “amortiguamiento” y en la FAP un parámetro significativo. Esta configuración sugiere un modelo autorregresivo de orden 1 AR(1) o ARIMA (1,0,0)

2.2.3. Estimación de los parámetros

Se estiman los parámetros de un modelo AR(1) o ARIMA (1,0,0)

AJUSTE DEL MODELO:

Número de residuos	72
Error estándar	5,2922399
Log verosimilitud	-221,24266
Criterio de Akaike	446,48532
Criterio de Schwartz	451,03865

Análisis de Varianza

	G.L.	Suma de Cuadrados Ajust.	Varianza residual
Residuales	70	1966,6907	28,007803

Variables en el modelo:

	<u>COEFICIENTE</u>	<u>ERROR. EST.</u>	<u>T-RATIO</u>	<u>PROB. APROX</u>
AR1	,4491366	,1084411	4,1417569	,00009490
CONSTANT	9,5974050	1,1196086	8,5721074	,00000000

2.2.4. Análisis de adecuación de los modelos

2.2.4.1. Significación de los parámetros:

- El coeficiente del retardo 1 es significativo ($p = 0,0009490$)

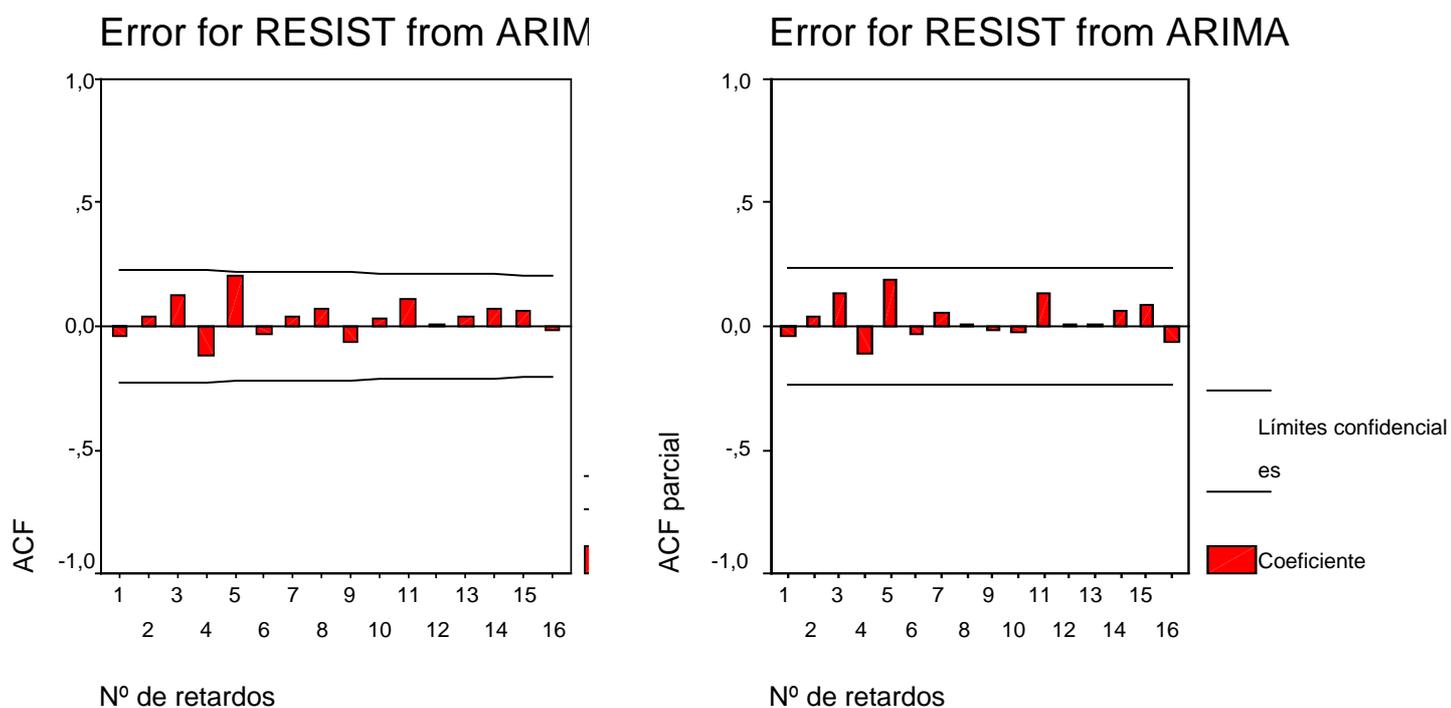
2.2.4.2. Control de estacionariedad:

- El parámetro es significativamente diferente de la unidad
 $(1 - 0,4491366) / 0,1084411 = 5,0798396 > 1,96$

2.2.3.3. Control de invertibilidad:

- No hay términos de medias móviles

2.2.3.4. Los residuos del modelo deben ser ruido blanco, es decir, que en la FAS y FAP de los residuos del modelo no debe existir ningún término significativo como se puede apreciar en la siguiente figura.



El análisis de adecuación del modelo permite su validación de forma que:

$$\ln \%R_t = 9,60 + 0,45 \ln (\%R_{t-1})$$

Lo que significa que el porcentaje de resistencia o sensibilidad intermedia observado en un mes cualquiera viene dado por una constante y el valor de la resistencia observada el mes anterior.

2.2.4. Determinación de los estadísticos de bondad de ajuste del modelo

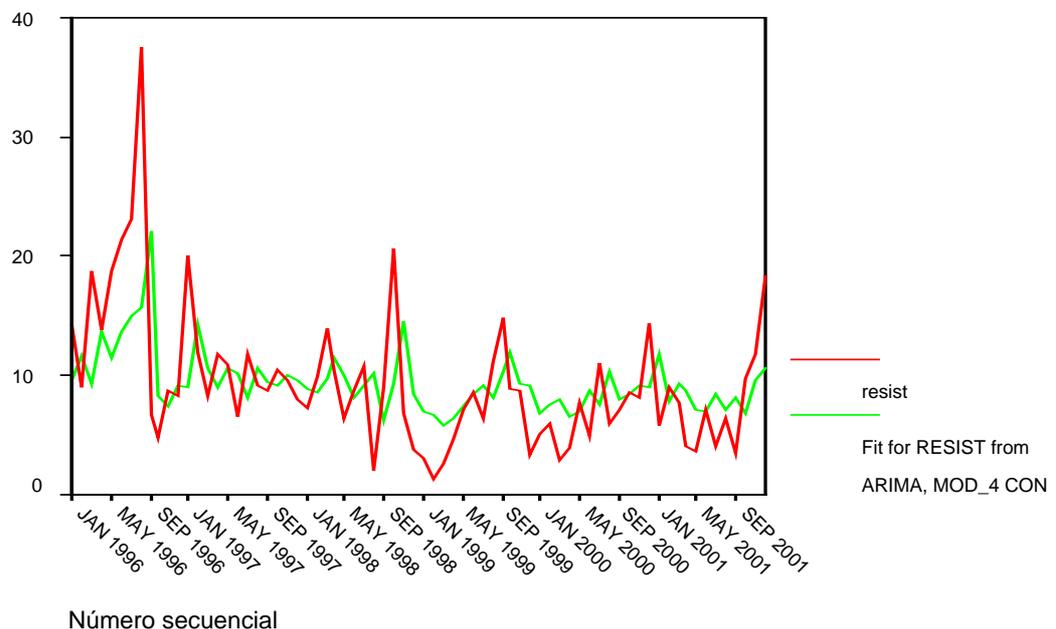
Una vez que hemos obtenido un modelo, debemos compararlo con la realidad. Para ello hay varias opciones:

- Λ podemos hacer una predicción sobre el comportamiento de la serie en los próximos meses, y esperar que transcurran esos meses para así realizar la comparación
- Λ podemos obtener una serie de estadísticos de ajuste del modelo. Estos estadísticos, a partir del análisis de los residuos, permiten ver en qué medida nuestro modelo es capaz de predecir el comportamiento de la serie.

Los estadísticos de ajuste del modelo son:

Modelo	AR (1)
N° casos	72
G.L.	71
Error Medio	- , 0292
Error Absoluto Medio	3 , 7208
Porcentaje de Error Medio	-34 , 3533
Porcentaje de Error Absoluto Medio	56 , 2151
Suma de Error Cuadrático	1964 , 9802
Error Cuadrático Medio	27 , 6758
Raíz del Error Medio Cuadrático	5 , 2608
Estadístico de Durbin Watson	2 , 0358

Si obtenemos la gráfica de secuencia de la serie de resistencia con nuestro modelo podemos obtener una impresión visual del ajuste de nuestro modelo.



La línea roja representa el comportamiento de la serie de resistencia y la línea verde la predicción realizada con nuestro modelo sobre el comportamiento en cada momento de la serie de resistencia. Nuestro modelo recoge en cada momento la tendencia general y las oscilaciones, aunque no tan acusadas, de la serie de resistencia.

También aquí podemos obtener una previsión del comportamiento de la resistencia para los próximos 6 meses.

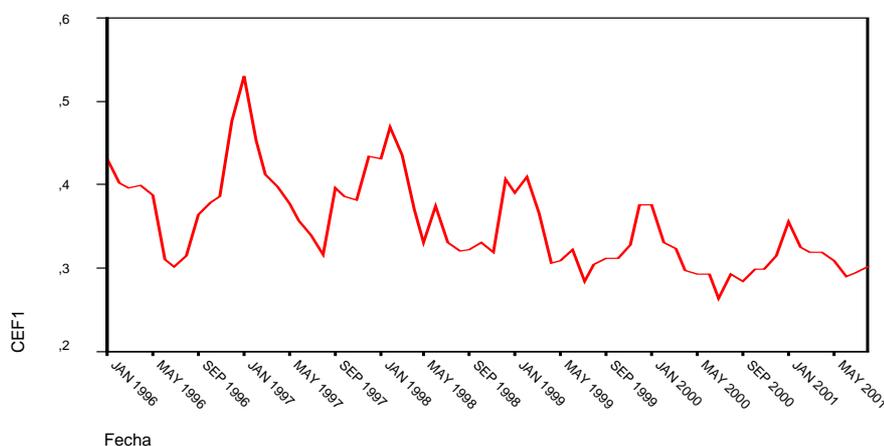
Mes	% Resistencia	Lim inf IC	Lim sup IC
ENERO 2002	13,53631	2,90983	24,16278
FEBRERO 2002	11,36651	-,34076	23,07378
MARZO 2002	10,39197	-1,54703	22,33098
ABRIL 2002	9,95428	-2,04236	21,95092
MAYO 2002	9,75769	-2,25567	21,77105
JUNIO 2002	9,66939	-2,34964	21,68842

Como se puede apreciar, el límite inferior del intervalo de confianza puede tomar valores negativos, que se asimilaría a valor 0.

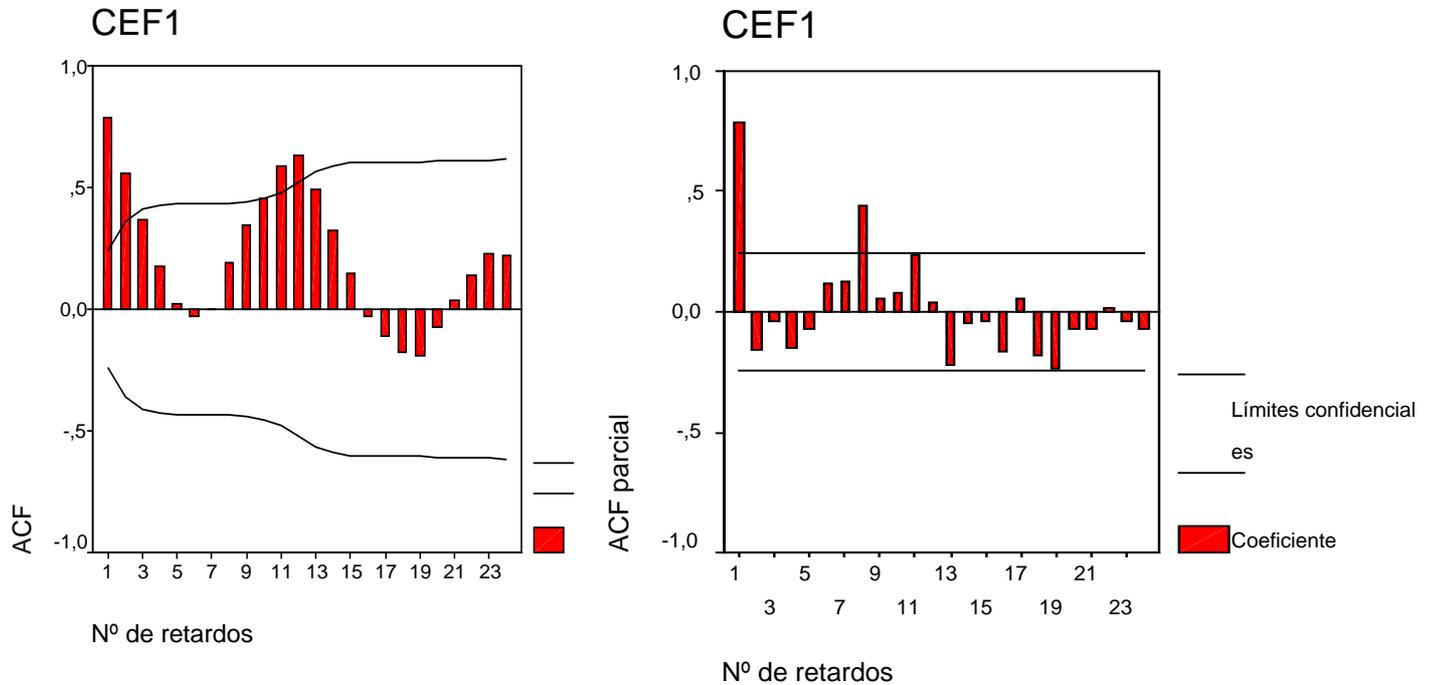
3. Ajuste de la función de transferencia

3.1. Identificar un modelo ARIMA adecuado para la serie de empleo de antimicrobianos

La representación gráfica del consumo de cefalosporinas orales de 1ª generación en población general en el ámbito de Atención Primaria desde enero de 1996 es la siguiente:



De forma similar a la serie de resistencia se procede a la identificación y ajuste de la serie.



La FAS y FAP de la secuencia de uso de cefalosporinas orales de 1ª generación proporciona coeficientes de autocorrelación significativos por lo que también es una serie temporal y puede ser analizada.

Se estiman los parámetros de un modelo ARIMA (1,0,0) (1,0,0)₁₂

	<u>COEFICIENTE</u>	<u>ERROR. EST.</u>	<u>T-RATIO</u>	<u>PROB. APROX</u>
AR1	,71420764	,08207819	8,701552	,00000000
SAR1	,55389663	,09755951	5,677526	,00000034
CONSTANT	,34806352	,02127742	16,358348	,00000000

El análisis de adecuación del modelo permite su validación de forma que:

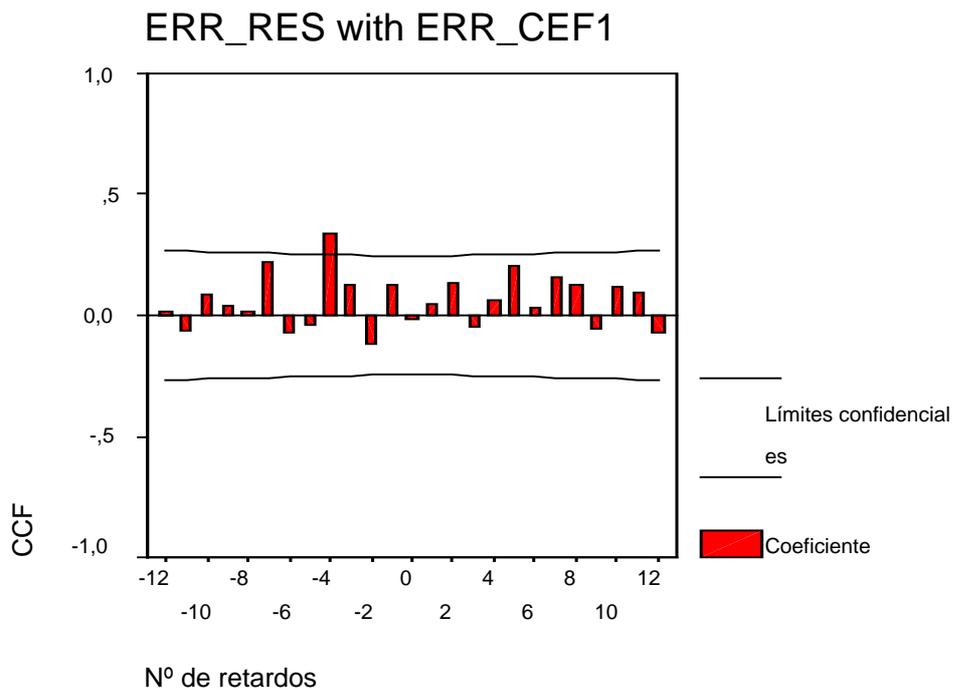
$$U_t = 0,35 + 0,71 (U_{t-1}) + 0,55 (U_{t-12})$$

donde U es el uso de cefalosporinas orales de 1ª generación

3.2. Relación entre uso de cefalosporinas orales de primera generación y resistencia de bacilos gramnegativos coliformes a cefazolina

Al objeto de estudiar la relación entre estas dos series se procede al ajuste de una función de transferencia.

Para ello, utilizamos el modelo de la serie de empleo de antimicrobiano como “filtro” y lo aplicamos a la serie de resistencias. Obtenemos la Función de Correlación Cruzada de los errores de las dos series. Esta función estima la correlación entre los valores de las variables de dos series diferentes. El retardo k donde se manifiesta la correlación es el periodo de inducción estadística de efecto de una variable sobre la otra.



La función de correlación cruzada de los errores de las dos series proporciona una correlación significativa para un retardo de 4 meses en el consumo de cefalosporinas orales de 1ª generación. Este coeficiente significativamente diferente de 0 y positivo para un retardo de 4 meses presupone la posible dependencia directa de los

valores de la variable efecto (resistencia) a los valores de la variable condicionante (uso de antimicrobiano).

Se estima el parámetro para el empleo de cefalosporinas de 1ª generación retardado 4 meses.

	<u>COEFICIENTE</u>	<u>ERROR. EST.</u>	<u>T-RATIO</u>	<u>PROB. APROX</u>
CEF1_4	3,2659142	1,3150121	2,4835620	,01572513
CONSTANT	,8723331	,4735059	1,8422858	,07021640

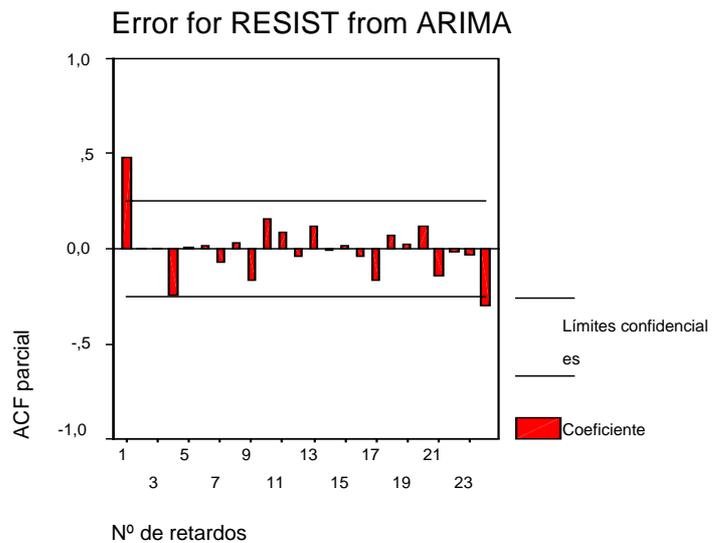
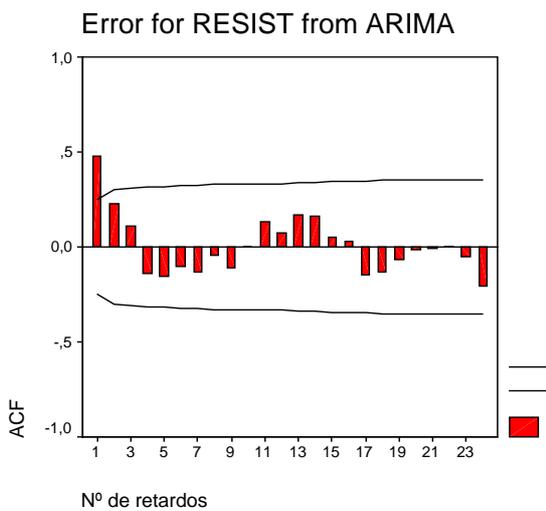
Como la constante no es significativa se desestima y se calcula el valor del parámetro sin la constante:

	<u>COEFICIENTE</u>	<u>ERROR. EST.</u>	<u>T-RATIO</u>	<u>PROB. APROX</u>
CEF1_4	5,6606155	,20284092	27,906674	,0000000

La parte sistemática de la FT puede expresarse como:

$$\ln \%R_t = 5,66 (U_{t-4}) + \eta_t$$

Obtenemos la FAS y FAP de los errores de este modelo. La parte aleatoria (η_t) está autocorrelacionada y se identifica con los correlogramas de los residuos que como vemos en la siguiente figura sugieren un ARIMA (1,0,0).



Estimamos los parámetros de la FT con la parte sistemática y aleatoria.

	<u>COEFICIENTE</u>	<u>ERROR. EST.</u>	<u>T-RATIO</u>	<u>PROB. APROX</u>
AR1	,4767242	,11097451	4,295799	,00006244
CEF1_4	5,6481679	,33459097	16,880814	,00000000

de manera que el modelo de FT puede expresarse finalmente como:

$$\ln \%R_t = 5,65 (U_{t-4}) + 0,48 \ln (\%R_{t-1})$$

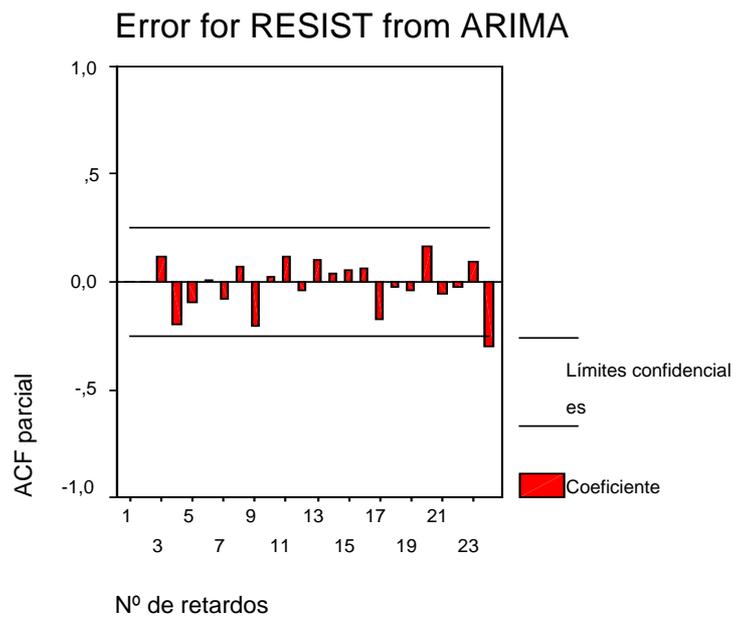
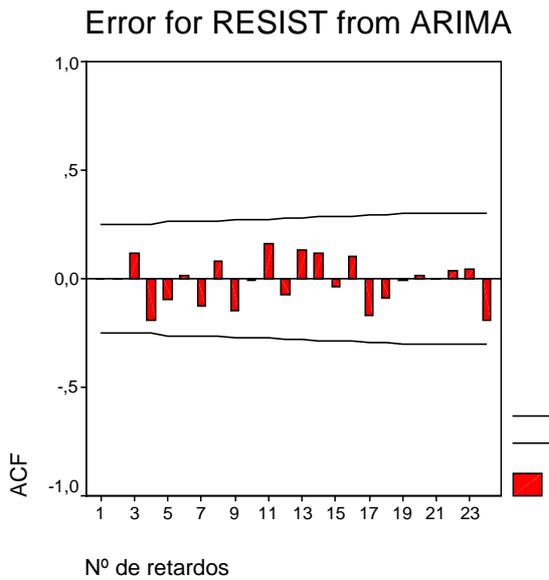
El análisis de adecuación del modelo de FT permite su validación ya que:

Λ Los parámetros son significativos (la p del parámetro autorregresivo de primer orden es 0,00006244 y la p del parámetro de empleo de antimicrobiano es 0,00000000)

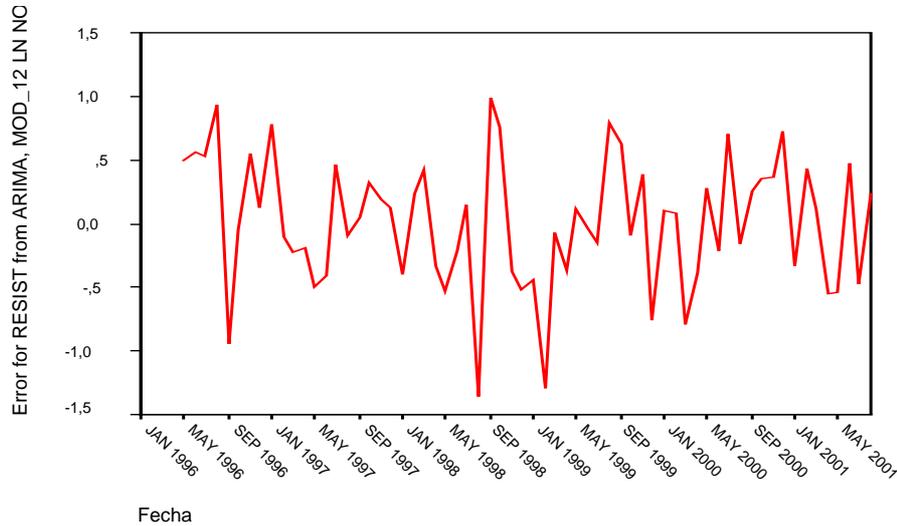
Λ El parámetro autorregresivo es diferente de la unidad:

$$(1 - 0,4767242) / 0,11097451 = 4,7152796 > 1,96$$

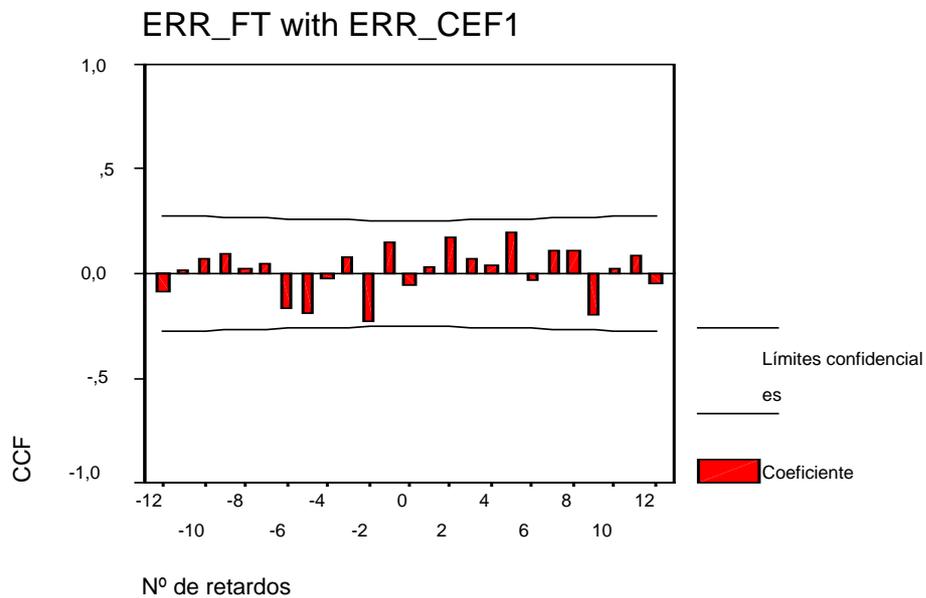
Λ Los residuos o errores deben ser ruido blanco:



En la FAP encontramos un retardo (el 24) marginalmente significativo, pero su interés se desestima. Los residuos oscilan en torno al 0 y sin forma como se aprecia a continuación:



Las correlaciones cruzadas de los residuos finales del modelo de función de transferencia con los residuos de la serie de uso de antimicrobiano es ruido blanco.



Una vez validado el modelo podemos decir que el porcentaje de aislados de bacilos coliformes con resistencia parcial o completa a cefalosporinas de 1ª generación en niños depende del empleo cefalosporinas de 1ª generación 4 meses antes en la población general y de los valores previos de resistencia 1 mes antes.

Los estadísticos de ajuste del modelo son:

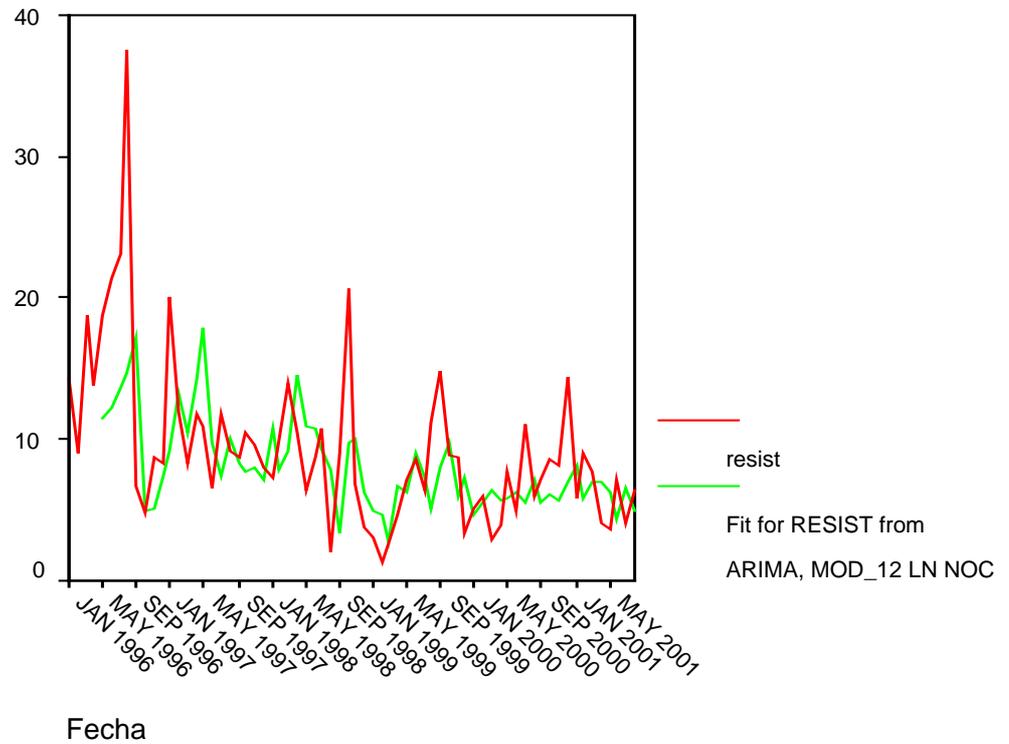
Modelo	FT
N° casos	64
G.L.	62
Error Medio	, 0131
Error Absoluto Medio	, 4158
Porcentaje de Error Medio	-4, 0873
Porcentaje de Error Absoluto Medio	7, 8059
Suma de Error Cuadrático	16, 5815
Error Cuadrático Medio	, 2674
Raíz del Error Medio Cuadrático	, 5171
Estadístico de Durbin Watson	1, 9748

Si los comparamos con los del modelo anterior:

Modelo	ARIMA (1,0,0)
N° casos	72
G.L.	71
Error Medio	-, 0292
Error Absoluto Medio	3, 7208
Porcentaje de Error Medio	-34, 3533
Porcentaje de Error Absoluto Medio	56, 2151
Suma de Error Cuadrático	1964, 9802
Error Cuadrático Medio	27, 6758
Raíz del Error Medio Cuadrático	5, 2608
Estadístico de Durbin Watson	2, 0358

Se puede apreciar que los valores del error absoluto medio, el porcentaje del error absoluto medio, error cuadrático medio y raíz del error cuadrático medio son mucho menores que los del modelo previo univariante. Esto quiere decir que al incorporar el empleo de antimicrobiano obtenemos un modelo más adecuado para estimar el porcentaje de resistencia.

Si obtenemos la gráfica de secuencia de la serie y del modelo podremos hacer una comprobación visual del ajuste:



ANEXO 3. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

Tetraciclinas

Demeclociclina
Doxicilina
Clotetraciclina
Limeciclina
Metaciclina
Oxitetraciclina
Tetraciclina
Minociclina
Rolitetraciclina
Penimepicilina
Clomociclina
Combinaciones de tetraciclinas
Combinaciones de oxitetraciclinas

Anfenicoles

Cloranfenicol
Tianfenicol

β -lactámicos

Penicilinas de amplio espectro

Ampicilina
Pivampicilina
Carbenicilina
Amoxicilina
Carindacilina
Bacampicilina
Epicilina
Pivmecilina
Azlocilina
Mezlocilina
Mecilina
Metampicilina
Talampicilina
Sulbenicilina
Temocilina
Hetacilina

β-lactámicos

β-lactámicos sensibles a penicilinasas

Bencilpenicilina
Fenoximetilpenicilina
Propicilina
Azidocilina
Feneticilina
Penamicilina
Clometocilina
Bencilpenicilina Benzatina
Penicilina Procaína
Fenoximetilpenicilina Benzatina

Penicilinas resistentes a betalactamasas

Dicloxacilina
Cloxacilina
Meticilina
Oxacilina
Flucloxacilina

Inhibidores de betalactamasas

Ácido clavulánico
Sulbactam
Tazobactam

Combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas

Ampicilina e inhibidor enzimático
Amoxicilina e inhibidor enzimático
Ticarcilina e inhibidor enzimático
Sultamicilina
Piperacilina e inhibidor enzimático

β-lactámicos

Cefalosporinas y sustancias relacionadas

Cefalosporinas de primera generación

Cefalexina
Cefaloridina
Cefalotina
Cefazolina
Cefradina
Cefadroxilo
Cefapirina
Cefaloglicina
Cefatricina
Cefacetrilo
Ceforánido
Cefroxadina
Cefazaflur

β-lactámicos

Cefalosporinas y sustancias relacionadas

Cefalosporinas de segunda generación

Cefuroxima
Cefamandol
Cefotiam
Cefaclor
Cefoxitina*
Cefprozilo
Loracarbef**
Cefonicid
Cefbuperazona*
Cefotetan*
Cefmetazol*
Cefminox*

Cefalosporinas de tercera generación

Cefotaxima
Cefsulodina
Cefoperazona
Ceftriaxona
Ceftizoxima
Ceftazidima
Cefixima
Cefterama
Cefpodoxima
Cefnidir
Cefetamet
Ceftibuteno
Cefmenoxima

Cefalosporinas de cuarta generación

Cefpiroma
Cefepima
Cefclidina
Cefozopram
Cefluprenam
Cefoselis

Monobactámicos

Aztreonam

Carbapenemas

Meropenem
Imipenem e inhibidores enzimáticos

*Cefamicinas; **Loracarbef no puede ser considerado estrictamente como una cefalosporina, puesto que se trata de una carbacefema

Sulfonamidas y derivados

Trimetoprim y derivados

Trimetoprim
Brodimoprim

Sulfonamidas de acción corta

Sulfaisodimidina
Sulfametiazol
Sulfadimidina
Sulfapiridina
Sulfafurazol
Sulfanilamida
Sulfatiazol
Sulfatiourea

Sulfonamidas de acción intermedia

Sulfametoxazol
Sulfadiazina
Sulfamoxol

Sulfonamidas de acción larga

Sulfadimetoxina
Sulfalene
Sulfametomidina
Sulfametoxidiazina
Sulfametoxipiridazina
Sulfaperin
Sulfamerazina
Sulfafenazol
Sulfamazon

Combinaciones de sulfonamidas y trimetoprim, incl. derivados

Sulfametoxazol y trimetoprim
Sulfadiazina y trimetoprim
Sulfametrol y trimetoprim
Sulfamoxol y trimetoprim
Sulfadimidina y trimetoprim

Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas

Macrólidos

Eritromicina
Espiramicina
Midecamicina
Pristinamicina
Oleandomicina
Roxitromicina
Josamicina
Troleandomicina
Claritromicina
Azitromicina
Miocamicina
Rokitamicina
Diritromicina

Lincosamidas

Clindamicina
Lincomicina

Estreptograminas

Pristinamicina
Quinupristina-dalfopristina

Aminoglucósidos

Estreptomycinas

Estreptomicina
Estreptoduocina

Otros aminoglucósidos

Tobramicina
Gentamicina
Kanamicina
Neomicina
Amikacina
Netilmicina
Sisomicina
Dibekacina
Ribostamicina
Isepamicina

Quinolonas

Fluorquinolonas

Ofloxacino
Ciprofloxacino
Pefloxacino
Enoxacino
Temafloracino
Lomefloxacino
Fleroxacino
Esparfloxacino
Rufloxacino
Grepafloxacino
Levofloxacino
Trovafloracino
Moxifloxacino
Gemifloxacino
Gatifloxacino

Otras quinolonas

Rosoxacino
Ácido nalidíxico
Ácido pipemídico
Ácido piromídico
Ácido oxolínico
Cinoxacino
Flumequino

Glicopéptidos

Vancomicina
Teicoplanina

Polimixinas

Colistina
Polimixina B

Esteroides

Ácido fusídico

Imidazoles

Metronidazol
Tinidazol
Ornidazol

Otros antimicrobianos

Fosfomicina
Xibornol
Clofoctol
Espectinomicina
Linezolid
