

Universidad de Cantabria



Análisis de la situación actual de resistencia antibiótica y descripción de las enfermedades más prevalentes como paso previo para establecer futuras líneas de actuación respecto a la política antibiótica en la atención a la población pediátrica de la red de hospitales de la Fundación Vicente Ferrer en Anantapur, India

Analysis of the current situation of antibiotic resistance and description of the most prevalent diseases of the pediatric population assisted at the hospital network of the Vicente Ferrer Foundation in Anantapur, India, as a preliminary step to establish future lines of action for the antibiotic policy

2017

TESIS DOCTORAL

Doctorando

Elena Gil Camarero (MD)

Directores de tesis

Carlos G. Redondo Figuero (MD, PhD)

Fernando Aguiló Lucía (MD, PhD)





Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas
Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria.
Avenida Cardenal Herrera Oria s/n. CP: 39011. Santander. Cantabria.

D. Carlos Godofredo Redondo Figuera, Doctor en Medicina y Cirugía,
Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la
Universidad de Cantabria.

D. Fernando Aguiló Lucía, Doctor en Medicina y Cirugía, coordinador del área
de sanidad de la Fundación Vicente Ferrer

HACEN CONSTAR:

Que **Doña Elena Gil Camarero**, ha desarrollado bajo nuestra dirección el trabajo titulado:

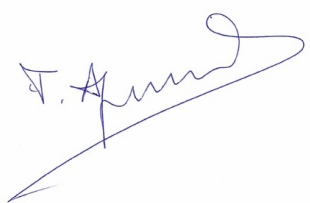
“Análisis de la situación actual de resistencia antibiótica y descripción de las enfermedades más prevalentes como paso previo para establecer futuras líneas de actuación respecto a la política antibiótica en la atención a la población pediátrica de la red de hospitales de la Fundación Vicente Ferrer en Anantapur, India”

Que reúne las características de originalidad y calidad científica como para ser presentado para optar al grado de DOCTOR.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmamos y certificamos en Santander, 25 de abril de 2017.

Fdo. Dr. Carlos Godofredo Redondo Figuero.

Fdo. Dr. Fernando Aguiló Lucía

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'F. Aguiló', with a long, sweeping horizontal stroke extending to the right.

Agradecimientos

En primer lugar, mencionar a los niños del distrito de Anantapur, donde se encuentran ambos hospitales, ya que ellos son los verdaderos protagonistas de todo este trabajo, siendo el objetivo último del mismo mejorar sus condiciones actuales de salud.

El eslabón principal de este proyecto ha sido la colaboración de los equipos de pediatría de ambos hospitales en la recogida de los datos. En el hospital de Bathalapalli todo el equipo ha participado y así les quiero nombrar uno a uno: Dr. Dasarath, Dra. Priyanka, Dr. Manohar, Dr. Hafeez, Dr. Allabakash, Dra. Padmaya, Dra. Swapna, Dra. Jayendra, Dr. Subhasini y Dr. Raviteja. He de agradecer la participación de los estudiantes de farmacia del *RIPER college de Anantapuramu* Jagadeesh Neppali, Bhanuprakesh Satrasala y Karunakar Sake que estaban rotando en pediatría y que, voluntariamente, han participado facilitando al personal médico la recogida de los datos. Lo mismo ha ocurrido en el hospital de Kalyandurg donde el equipo médico formado por los doctores Dr. Ashok, Dr. Onkaraiah, Dr. Nagasimha, Dr. Kartheek, Dr. Santosh, Dra. Srilakshmi, Dr. Rajesh, el Dr. Rajendra y el Dr. Mynoorulla Khan, se han mostrado desde el principio muy dispuestos.

Ha sido un placer trabajar teniendo el apoyo del Dr. Bala, como responsable de los hospitales de la Fundación Vicente Ferrer (FVF) y del Dr. Sudeer, director médico del hospital de Bathalapalli, quien de forma comprensiva y activa me ha facilitado el contacto con el servicio de informática y de microbiología del hospital para la recogida de los datos. Los consejos del Dr. Raghu Prakash Reddy, jefe del servicio de microbiología, han sido muy oportunos y correctos. El informático K. Narasimhaiah me ha facilitado la obtención de los datos.

Aparte del equipo médico local, durante mi estancia me ha facilitado mucho las cosas Paula García Calatrava, enfermera cooperante en el área pediátrica de la FVF y me he sentido apoyada por los sanitarios voluntarios que se encontraban conmigo en ese momento, la enfermera pediátrica Cristina Gutiérrez Rada, el estudiante de medicina Roger Benavent Torres, la pediatra Nuria Torre Monmany y la internista Eva Benavent Palomares. Además, en estas situaciones

siempre es de agradecer los ánimos del resto de voluntarios y cooperantes de Bathalapalli y de la oficina central en Anantapur.

Una vez en España, he de agradecer la confianza mostrada para encargarme este proyecto al coordinador de sanidad de la FVF y co-director de esta tesis, Fernando Aguiló Lucía, y a los coordinadores de pediatría de la FVF, Xavier Krauel Vidal y María Tasso Cereceda, que me han aportado sugerencias, impulso y apoyo desde el inicio.

Quiero agradecer la inestimable ayuda y apoyo del Dr. Carlos Godofredo Redondo Figuero, co-director de esta tesis, en la supervisión y en el análisis estadístico de los datos de la tesis.

También quiero dar las gracias a mis amigos, de forma especial a Elena, Darío, Jana y Hugo por su ayuda y ánimos desde el inicio al final de este proyecto.

Para finalizar, agradecer a mi familia: mis padres Cleofé y Eladio, mi hermana Leticia, Miran, mis abuelos Isaac, Elena y Cleofé y a Jose Ángel, por estar siempre ahí, y mantener ese equilibrio y comprensión hasta el final que me ha permitido llevar a cabo esta tesis.

Premios

El presente trabajo ha recibido el premio «*Mención especial mejor póster*» por la comunicación libre presentada en formato póster de la sección de infectología pediátrica, titulada: «*El resurgimiento de la colistina frente al incremento de la resistencia antibiótica. Análisis de su eficacia bactericida en dos hospitales de una región rural de un país en vías de desarrollo*» durante el 64 Congreso Nacional de la Asociación Española de Pediatría, celebrado en Valencia, del 2 al 4 de junio de 2016.

Índice

AGRADECIMIENTOS	5
PREMIOS	7
ÍNDICE	9
ÍNDICE DE FIGURAS	17
ÍNDICE DE TABLAS	23
LISTADO DE ABREVIATURAS	27
I - MARCO TEÓRICO	29
1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS	31
1. Enfermedades transmitidas por el agua o alimentos adquiridas a través de su ingesta (fecal-oral)	32
2. Enfermedades transmitidas por vectores adquiridas a través de la picadura de artrópodo.....	35
3. Enfermedades adquiridas a través de baños en lagos de agua dulce y ríos	37
4. Enfermedades adquiridas a través de la inhalación	38
5. Enfermedades adquiridas a través de estrecho contacto con una persona infectada	39
6. Enfermedad adquirida a través de contacto con sangre-fluidos	40
7. Enfermedades adquiridas a través del contacto directo con los animales de la zona.....	43
2. LOCALIZACIÓN DE ESTUDIO.....	44
3. LA FUNDACIÓN VICENTE FERRER (FVF)	45
4. ÁMBITO DE ACTUACIÓN: RED DE HOSPITALES DE LA FUNDACIÓN VICENTE FERRER	48
1. <i>Estructura hospitalaria de la Fundación Vicente Ferrer</i>	48
1. Hospital General de Bathalapalli.....	49
2. Hospital Pediátrico de Bathalapalli.....	50
3. Departamento de Enfermedades Infecciosas de Bathalapalli	52
4. Hospital General de Kalyandurg	52
5. Hospital General de Kanekal.....	53
2. <i>Hospitales en los que se realiza el proyecto</i>	53
II - JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	59
III - HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65
1. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	67
2. HIPÓTESIS	67
1. <i>Hipótesis general</i>	67
2. <i>Hipótesis específicas</i>	67
3. OBJETIVOS.....	68

1.	<i>Objetivo general</i>	68
2.	<i>Objetivos específicos</i>	69
IV - PERSONAS Y MÉTODOS		71
1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	73
2.	MATERIAL	74
3.	PERSONAS	76
1.	<i>Población del estudio</i>	76
2.	<i>Criterios de participación en el estudio</i>	77
1.	Criterios de inclusión	77
2.	Criterios de exclusión.....	77
4.	TAMAÑO MUESTRAL	77
5.	VARIABLES RECOGIDAS	78
6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81
1.	<i>Preparación de los datos</i>	81
2.	<i>Estadística descriptiva</i>	82
1.	Variables cualitativas	82
2.	Variables numéricas.....	83
3.	<i>Estadística bivariable</i>	83
1.	Dos variables cualitativas.....	84
2.	Una variable numérica y otra cualitativa	84
3.	Dos variables numéricas	85
4.	<i>Estadística multivariable</i>	85
V - RESULTADOS		87
1.	CONDICIONES DE REALIZACIÓN	89
2.	ANÁLISIS DE LOS DATOS	91
1.	<i>PRIMERA PARTE: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES ATENDIDOS EN LA RED DE HOSPITALES FVF</i> .91	
1.	Describir las características de los pacientes atendidos, los motivos de consulta más frecuentes y los diagnósticos más prevalentes.	91
1.	Origen de la población.....	92
2.	Características de la población	92
3.	Estado nutricional.....	93
1.	Evolución del peso.....	94
1.	Peso en el primer año de vida.....	94
2.	Peso durante la infancia y adolescencia	94
2.	Prevalencia de la malnutrición	95
3.	Factores asociados a la malnutrición	97
1.	Malnutrición y edad	97
2.	Malnutrición y sexo.....	98
3.	Malnutrición y hospital en el que ha sido valorado	99

4.	Análisis de regresión logística del estado nutricional	101
4.	Motivo de consulta	103
1.	Motivo de consulta y sexo.....	103
2.	Motivo de consulta y hospital	104
3.	Motivo de consulta y estado nutricional.....	105
4.	Motivo de consulta y tipo de paciente.....	106
5.	Motivo de consulta y edad	108
5.	Diagnósticos realizados	109
1.	Diagnóstico según sexo	109
2.	Diagnóstico según estado nutricional	111
3.	Diagnóstico según tipo de paciente	112
4.	Diagnóstico según grupo de edad	114
6.	Manejo del paciente.....	115
2.	Analizar la antibioticoterapia empírica pautada para cada patología, tanto en pacientes ingresados como en consultas externas.....	117
1.	Prevalencia de antibioticoterapia.....	117
2.	Antibioticoterapia y factores relacionados.....	117
1.	Antibioticoterapia y sexo	117
2.	Antibioticoterapia y hospital	118
3.	Antibioticoterapia y estado nutricional.....	118
4.	Antibioticoterapia y grupos de edad	118
5.	Antibioticoterapia y lugar de atención.....	119
3.	Antibioticoterapia y regresión logística.....	119
4.	Antibioticoterapia y diagnósticos	121
5.	Antibioticoterapia pautada en pacientes valorados en consultas externas.....	122
6.	Antibioticoterapia pautada en pacientes ingresados	128
7.	Antibioticoterapia pautada ordenada según prevalencia	132
3.	Evaluar el uso de hemocultivos y de otros cultivos en los pacientes ingresados y el porcentaje respecto al uso de antibioticoterapia.....	133
2.	<i>SEGUNDA PARTE: ANÁLISIS DE LOS CULTIVOS RECOGIDOS A LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA RED DE HOSPITALES FVF (2012-2015).</i>	138
1.	Análisis del tamaño muestral.....	138
1.	Muestras analizadas	138
2.	Muestras positivas.....	140
2.	Análisis del rendimiento de las muestras recogidas	141
3.	Análisis de los microorganismos encontrados en la muestra	144
1.	Análisis de la prevalencia de los patógenos de la muestra	145
2.	Análisis de la prevalencia por cada año.....	148
3.	Evolución de la prevalencia en los principales patógenos.....	152
1.	Escherichia coli	153
2.	Estafilococos coagulasa negativos	153
3.	Staphylococcus aureus	154

4.	Klebsiella pneumoniae	155
5.	Acinetobacter sp.	155
6.	Pseudomonas aeruginosa	156
4.	Análisis de la resistencia antibiótica de los microorganismos encontrados	157
1.	Análisis de la resistencia antibiótica en tanto por uno 2012-2015.....	160
2.	Análisis de la resistencia antibiótica en tanto por uno por cada año	163
1.	Resistencia antibiótica en el año 2012	163
2.	Resistencia antibiótica en el año 2013	166
3.	Resistencia antibiótica en el año 2014	168
4.	Resistencia antibiótica en el año 2015	171
3.	Análisis de la resistencia antibiótica en tanto por uno por edad	173
1.	Resistencia antibiótica de [0-28 días).....	173
2.	Resistencia antibiótica de [28 - 365 días)	174
3.	Resistencia antibiótica de [1-2 años).....	174
4.	Resistencia antibiótica de [2 - 6 años).....	175
5.	Resistencia antibiótica de [6 - 12 años).....	175
6.	Resistencia antibiótica de [12 - 15 años).....	176
5.	Análisis de la resistencia antibiótica de los patógenos más relevantes (global, evolución anual y por grupo de edad)	176
1.	Prioridad 1: CRITICA.....	176
1.	Acinetobacter baumannii	176
1.	Acinetobacter sp.	177
2.	Pseudomonas aeruginosa	178
2.	Pseudomonas aeruginosa	178
3.	Enterobacteriaceae (E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis y Enterobacter sp.)	180
3.	Escherichia coli.....	180
4.	Klebsiella pneumoniae.....	182
5.	Proteus mirabilis	183
6.	Enterobacter sp.....	185
2.	Prioridad 2: ALTA	187
1.	Enterococcus faecium	187
7.	Enterococcus faecium	187
8.	Enterococcus faecalis.....	188
9.	Enterococcus sp.	190
2.	Staphylococcus aureus	192
10.	Staphylococcus aureus.....	192
11.	Estafilococos coagulasa negativos	194
3.	Salmonella sp.	195
12.	Salmonella sp.	195
13.	Salmonella Typhi	197
3.	Prioridad 3: MEDIA	199
1.	Streptococcus pneumoniae.....	199

14.	Streptococcus sp.	199
15.	Streptococcus pneumoniae	201
16.	Streptococcus pyogenes	202
2.	Shigella sp.	204
17.	Shigella sp.	204
4.	Análisis de patógenos que no forman parte de la lista de priorización de la OMS	206
18.	Corynebacterium sp.	207
6.	Análisis de la eficacia bactericida de los antibióticos más relevantes	208
1.	Análisis de la sensibilidad antimicrobiana de la colistina	211
1.	Evolución de la resistencia a colistina en el periodo 2012-2015	211
2.	Resistencia global a la colistina	213
3.	Eficacia bactericida de la colistina	214
7.	Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida por cada año	215
1.	Tabla resumen de 2012	215
2.	Tabla resumen de 2013	216
3.	Tabla resumen de 2014	217
4.	Tabla resumen de 2015	218
8.	Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para cada grupo de edad ...	219
1.	Tabla resumen grupo de edad [0-28 días)	219
2.	Tabla resumen grupo de edad [28-365 días)	220
3.	Tabla resumen grupo de edad [1-2 años)	221
4.	Tabla resumen grupo de edad [2-6 años)	222
5.	Tabla resumen grupo de edad [6-12 años)	223
6.	Tabla resumen grupo de edad [12-15 años)	224
9.	Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida de los patógenos más relevantes atendiendo a su patogenicidad y prevalencia en el periodo 2012-2015	225
3.	TERCERA PARTE: RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE LOS MICROORGANISMOS FRENTE A EFICACIA BACTERICIDA DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA PAUTADA	226
VI - DISCUSIÓN		231
1.	RESPECTO A LOS RESULTADOS ATENDIENDO A LOS DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LA POBLACIÓN	233
2.	RESPECTO A LOS RESULTADOS ATENDIENDO A LAS PATOLOGÍAS DESCRITAS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA	234
1.	<i>Estado de nutrición y su relación con las infecciones y otros factores</i>	<i>234</i>
2.	<i>Motivos de consulta y diagnósticos realizados</i>	<i>236</i>
3.	<i>Antibioticoterapia pautaada y cultivos solicitados</i>	<i>238</i>
3.	RESPECTO A LOS RESULTADOS DE LOS CULTIVOS RECOGIDOS A LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LOS HOSPITALES DE LA FVF EN EL PERIODO 2012-2015	240
1.	<i>Rendimiento de las muestras analizadas</i>	<i>240</i>
2.	<i>Prevalencia de microorganismos en la muestra</i>	<i>241</i>
3.	<i>Resistencia en tanto por uno encontrada en el antibiograma</i>	<i>242</i>
1.	Prioridad 1: CRÍTICA	243

1.	Acinetobacter baumannii	243
2.	Pseudomonas aeruginosa.....	244
3.	Enterobacteriaceae	245
1.	Escherichia coli	245
2.	Klebsiella pneumoniae	245
3.	Proteus mirabilis	247
4.	Enterobacter sp.....	247
2.	Prioridad 2: ALTA	248
1.	Enterococcus faecium	248
2.	Staphylococcus aureus	249
1.	Staphylococcus aureus	249
2.	Estafilococos coagulasa negativos	250
3.	Salmonella sp.....	251
3.	Prioridad 3: MEDIA	252
1.	Streptococcus pneumoniae	252
2.	Shigella sp.....	253
4.	Otros hallazgos de patógenos que no forman parte de la lista de priorización de la OMS	254
1.	Corynebacterium sp.	254
4.	<i>Eficacia bactericida de los antibióticos utilizados en el antibiograma</i>	<i>255</i>
5.	<i>Sensibilidad antimicrobiana de la colistina</i>	<i>257</i>
6.	<i>Situación de resistencia antibiótica encontrada y situación de resistencia antibiótica global</i>	<i>258</i>
VII - LIMITACIONES DEL ESTUDIO		261
VIII - CONCLUSIONES		267
IX - BIBLIOGRAFÍA		273
X - ANEXOS		293
1.	<i>Anexo 1: Ficha recogida de datos de consultas externas (outpatient-O) en Bathalapalli</i>	<i>295</i>
2.	<i>Anexo 2: Ficha recogida de datos de consultas externas (outpatient-O) en Kalyandurg</i>	<i>296</i>
3.	<i>Anexo 3: Ficha antibioticoterapia empírica de consultas externas (outpatient-O) en Bathalapalli.....</i>	<i>297</i>
4.	<i>Anexo 4: Ficha antibioticoterapia empírica de consultas externas (outpatient-O) en Kalyandurg.....</i>	<i>298</i>
5.	<i>Anexo 5: Ficha recogida de datos de niños ingresados (inpatient-I) en Bathalapalli.....</i>	<i>299</i>
6.	<i>Anexo 6: Ficha recogida de datos de niños ingresados (inpatient-I) en Kalyandurg.....</i>	<i>300</i>
7.	<i>Anexo 7: Ficha antibioticoterapia empírica niños ingresados (inpatient-I) en Bathalapalli .</i>	<i>301</i>
8.	<i>Anexo 8: Ficha antibioticoterapia empírica niños ingresados (inpatient-I) en Kalyandurg...</i>	<i>302</i>
9.	<i>Anexo 9: Cronograma y plan de trabajo</i>	<i>303</i>
1.	Cronograma	303

1.	Actividades previas a acudir al terreno	303
2.	Actividades realizadas en el terreno.....	303
3.	Actividades realizadas a la vuelta del terreno	304
2.	Plan de trabajo.....	304
1.	Previo a acudir al terreno	304
2.	En el terreno	304
3.	A la vuelta del terreno	305
10.	<i>Anexo 10: Ponderación del estudio</i>	<i>306</i>
1.	Importancia de los resultados	306
2.	Difusión y aplicabilidad de los resultados	306
11.	<i>Anexo 11: Experiencia del equipo investigador.....</i>	<i>307</i>
12.	<i>Anexo 12: Aspectos éticos y legales</i>	<i>308</i>
1.	Aspectos éticos	308
2.	Aspectos legales.....	308
13.	<i>Anexo 13: Declaración de Helsinki.....</i>	<i>309</i>
14.	<i>Anexo 14: Aspectos económicos.....</i>	<i>318</i>
1.	Medios disponibles para la realización del trabajo.....	318
2.	Justificación detallada de la ayuda solicitada	318
15.	<i>Anexo 15: Compromisos de los investigadores</i>	<i>319</i>
1.	Compromiso del investigador principal	319
2.	Compromiso del investigador colaborador-1	320
3.	Compromiso del investigador colaborador-2	322
16.	<i>Anexo 16: Carta de presentación al CEIC.....</i>	<i>324</i>

Índice de figuras

Figura 1 Mapas de India, del estado de Andhra Pradesh y del distrito de Anantapur	44
Figura 2 Sistema de organización en RDT	46
Figura 3 Programas de desarrollo integral de la Fundación Vicente Ferrer en India	46
Figura 4 Cartillas de los hospitales de la FVF	48
Figura 5 Departamentos del hospital de Bathalapalli	49
Figura 6 Imagen de los servicios disponibles en el hospital de Bathalapalli	50
Figura 7 Calendario de vacunación infantil	51
Figura 8 Esquema de organización del área sanitaria de la Fundación Vicente Ferrer.....	53
Figura 9 Sala de espera de consultas externas pediátricas.....	54
Figura 10 Ward 2 hospital Bathalapalli.....	55
Figura 11 Ward 1 hospital Bathalapalli.....	55
Figura 12 Patio interior hospital pediátrico Bathalapalli	55
Figura 13 Entrada y vista del interior de la sala de cuidados intensivos pediátricos (PICU)	55
Figura 14 Salas de cuidados intensivos neonatales y lactancia	56
Figura 15 Pasillo central de hospital de Kalyandurg con patio interior.....	56
Figura 16 Consulta externa de revisión neonatos hospital de Kalyandurg	57
Figura 17 Consulta externa de pediatría hospital de Kalyandurg	57
Figura 18 Nueva sala de hospitalización del hospital de Kalyandurg	58
Figura 19 Vistas de la sala de hospitalización principal del hospital de Kalyandurg.....	58
Figura 20 NICU hospital de Kalyandurg.....	58
Figura 21 Área de consultas externas Bathalapalli	74
Figura 22 Área de hospitalización. Kalyandurg	75
Figura 23 Muestras de cultivos con antibiograma.....	75
Figura 24 Situación en el mapa y distancia entre ambos hospitales en el mapa.....	89
Figura 25 Mapa político de la India	91
Figura 26 Curvas de regresión no paramétrica del peso (kg) en el primer año de vida	94
Figura 27 Curvas de regresión no paramétrica del peso (kg) hasta los 14 años.....	95
Figura 28 Curvas de percentiles P3, P15, P50, P85, P97 según patrones de crecimiento de la OMS de 0 a 5 años.	96
Figura 29 Curvas de percentiles P3, P15, P50, P85, P97 según patrones de crecimiento OMS de 5 a 10 años.....	96
Figura 30 Prevalencia de la malnutrición según sexo.....	97
Figura 31 Distribución de la malnutrición en los cinco grupos de edad analizados (en el último grupo solo se ha podido calcular los niños de 10 años)	98
Figura 32 Malnutrición según el sexo.....	99
Figura 33 Distribución del peso de los sujetos estudiados según el hospital.	99
Figura 34 Distribución del peso de los sujetos estudiados según los grupos de edad y el hospital.	100

Figura 35 "Undernutrition" como causa de enfermedad.....	102
Figura 36 Motivo de consulta principal de los pacientes pediátricos valorados.....	103
Figura 37 Motivo de consulta según hospital ordenado de 1-12 según motivos de Tabla 8 ...	105
Figura 38 Motivo de consulta según el estado nutricional de los pacientes.	106
Figura 39 Motivo de consulta según el tipo de paciente.	107
Figura 40 Motivo de consulta según grupos de edad.	108
Figura 41 Diagnóstico principal de los pacientes valorados	109
Figura 42 Diagnósticos realizados según sexo (las columnas se corresponden con los números de la Tabla12).	110
Figura 43 Diagnósticos realizados según estado nutricional.	111
Figura 44 Diagnósticos realizados según sexo (las columnas se corresponden a los motivos numerados en la Tabla 15)	113
Figura 45 Diagnósticos según grupos de edad.....	114
Figura 46 Diagnósticos según grupos de edad.....	115
Figura 47 Manejo de los pacientes atendidos en consultas externas.....	116
Figura 48 Antibioticoterapia previa en hospital de Kalyandurg	116
Figura 49 Porcentaje de antibioticoterapia prescrita según diagnóstico (ordenados los diagnósticos de tabla 24 en columnas)	122
Figura 50 Antibioticoterapia pauta en consultas externas a pacientes que no ingresan	123
Figura 51 Periodicidad de la antibioticoterapia pauta en pacientes de consultas externas .	123
Figura 52 Vía de administración de antibioticoterapia en pacientes de consultas externas	124
Figura 53 Antibioticoterapia en neumonía típica	124
Figura 54 Antibioticoterapia en neumonía atípica	125
Figura 55 Antibioticoterapia en infecciones ORL	125
Figura 56 Antibioticoterapia en amigdalitis aguda.....	126
Figura 57 Antibioticoterapia en cistitis no complicada.....	126
Figura 58 Antibioticoterapia en absceso subcutáneo.....	127
Figura 59 Antibioticoterapia en conjuntivitis	127
Figura 60 Antibioticoterapia prescrita en pacientes ingresados	128
Figura 61 Duración de la antibioticoterapia	129
Figura 62 Periodicidad de la antibioticoterapia	129
Figura 63 Vía administración de antibioticoterapia	129
Figura 64 Antibioticoterapia para neumonía típica en pacientes ingresados.....	130
Figura 65 Antibioticoterapia en pacientes ingresados con diarrea moderada	130
Figura 66 Antibioticoterapia en pacientes ingresados con diarrea severa	131
Figura 67 Antibioticoterapia en pacientes ingresados con sepsis.....	131
Figura 68 Antibioticoterapia en pacientes ingresados con dengue	132
Figura 69 Antibioticoterapia pauta ordenada según su prevalencia	133
Figura 70 Cultivos realizados en pacientes de consultas externas con antibioticoterapia.....	134
Figura 71 Cultivos realizados en pacientes ingresados con antibioticoterapia	134

Figura 72 Tipo de muestra recogida en los pacientes ingresados con antibioticoterapia	135
Figura 73 Tipos de muestras recogidas del total de pacientes valorados	135
Figura 74 Resultados de los cultivos realizados	136
Figura 75 Distribución (en porcentaje) de las muestras analizadas (58 174) de pacientes pediátricos en el período 2012-2015.....	139
Figura 76 Cambios en el porcentaje de las muestras (58 174) pediátricas recogidas en 2012-2015.	140
Figura 77 Muestras positivas (%) de las recogidas (58 174) de pacientes pediátricos.	141
Figura 78 Positividad global (% e IC-95 %) de las 16 076 muestras recogidas en pacientes pediátricos.	142
Figura 79 Rendimiento de las muestras recogidas en los pacientes pediátricos durante el periodo 2012-2015.	143
Figura 80 Rendimiento global de las muestras recogidas en los pacientes pediátricos durante el periodo 2012-2015.	144
Figura 81 Microorganismos obtenidos en cultivos pediátricos periodo 2012-2015.....	145
Figura 82 Los 35 gérmenes encontrados con más frecuencia en los cultivos realizados en el periodo 2012-2015.	147
Figura 83 Los cinco gérmenes encontrados con más frecuencia en los cultivos realizados en 2012–2015.	148
Figura 84 Prevalencia microorganismos en 2012	149
Figura 85 Prevalencia de microorganismos en 2013	150
Figura 86 Prevalencia de microorganismos en 2014	151
Figura 87 Prevalencia de microorganismos en 2015	152
Figura 88 Evolución de la prevalencia (%) de Escherichia coli en periodo 2012–2015.....	153
Figura 89 Evolución de la prevalencia (%) de Estafilococos coagulasa negativos durante el periodo 2012–2015	154
Figura 90 Evolución de la prevalencia (%) de Staphylococcus aureus de 2012–2015.....	154
Figura 91 Evolución de la prevalencia (%) de Klebsiella pneumoniae de 2012–2015.....	155
Figura 92 Evolución de la prevalencia (%) de Acinetobacter sp. de 2012–2015.	156
Figura 93 Evolución de la prevalencia (%) de Pseudomonas aeruginosa durante el periodo 2012–2015.	156
Figura 94 Antibióticos probados en los cultivos microbiológicos positivos realizados a los pacientes atendidos en los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg.	158
Figura 95 Sensibilidad antibiótica en 2012–2015 en los cultivos microbiológicos positivos realizados a los pacientes atendidos en los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg.	158
Figura 96 Cultivos microbiológicos realizados a los pacientes atendidos en los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg según la edad del paciente.y el año de recogida de lamuestra.....	159
Figura 97 Patógenos de la muestra 2012-2015 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica	160

Figura 98 Resistencia antibiótica (%) de los 18 principales gérmenes a lo largo del periodo 2012 – 2015.	161
Figura 99 Resistencia antibiótica 2012 – 2015 atendiendo de forma individual a los principales antibióticos.	162
Figura 100 Patógenos en 2012 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica	163
Figura 101 Resistencia antibiótica (%) de los 18 principales gérmenes en el año 2012.	164
Figura 102 Resistencia antibiótica 2012 atendiendo de forma individual a los principales antibióticos.	165
Figura 103 Patógenos en 2013 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica	166
Figura 104 Resistencia antibiótica 2013 atendiendo de forma individual a los principales antibióticos.	167
Figura 105 Resistencia antibiótica (%) de los 18 principales gérmenes en el año 2013.	168
Figura 106 Patógenos en 2014 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica	168
Figura 107 Resistencia antibiótica (%) de los 18 principales gérmenes en el año 2014.	169
Figura 108 Resistencia antibiótica 2014 atendiendo de forma individual a los principales antibióticos.	170
Figura 109 Patógenos en 2015 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica	171
Figura 110 Resistencia antibiótica 2015 atendiendo de forma individual a los principales antibióticos.	172
Figura 111 Resistencia antibiótica por grupo de edad [0 - 28 días).....	173
Figura 112 Resistencia antibiótica por grupo de edad [28 - 365 días).....	174
Figura 113 Resistencia antibiótica por grupo de edad [1 - 2 años).....	174
Figura 114 Resistencia antibiótica por grupo de edad [2 - 6 años).....	175
Figura 115 Resistencia antibiótica por grupo de edad [6- 12 años).....	175
Figura 116 Resistencia antibiótica por grupo de edad [12 - 15 años).....	176
Figura 117 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Acinetobacter</i> sp. durante el periodo 2012-2015	177
Figura 118 Resistencia antibiótica por año de <i>Acinetobacter</i> sp	177
Figura 119 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Acinetobacter</i> sp.	178
Figura 120 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> durante el periodo 2012-2015	179
Figura 121 Resistencia antibiótica por año de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	179
Figura 122 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	180
Figura 123 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Escherichia coli</i> durante el periodo 2012-2015	180
Figura 124 Resistencia antibiótica por año de <i>Escherichia coli</i>	181
Figura 125 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Escherichia coli</i>	181
Figura 126 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Klebsiella pneumoniae</i> durante el periodo 2012-2015	182
Figura 127 Resistencia antibiótica por año de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	183

Figura 128 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	183
Figura 129 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Proteus mirabilis</i> durante el periodo 2012-2015	184
Figura 130 Resistencia antibiótica por año de <i>Proteus mirabilis</i>	184
Figura 131 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Proteus mirabilis</i>	185
Figura 132 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Enterobacter sp.</i> durante el periodo 2012-2015	185
Figura 133 Resistencia antibiótica por año de <i>Enterobacter sp.</i>	186
Figura 134 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Enterobacter sp.</i>	186
Figura 135 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Enterococcus faecium</i> durante el periodo 2012-2015	187
Figura 136 Resistencia antibiótica por año de <i>Enterococcus faecium</i>	188
Figura 137 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Enterococcus faecium</i>	188
Figura 138 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Enterococcus faecalis</i> durante el periodo 2012-2015	189
Figura 139 Resistencia antibiótica por año de <i>Enterococcus faecalis</i>	189
Figura 140 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Enterococcus faecalis</i>	190
Figura 141 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Enterococcus sp.</i> durante el periodo 2012-2015	190
Figura 142 Resistencia antibiótica por año de <i>Enterococcus sp.</i>	191
Figura 143 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Enterococcus sp.</i>	191
Figura 144 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Staphylococcus aureus</i> durante el periodo 2012-2015	192
Figura 145 Resistencia antibiótica por año de <i>Staphylococcus aureus</i>	193
Figura 146 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Staphylococcus aureus</i>	193
Figura 147 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Estafilococos coagulasa</i> negativos durante el periodo 2012-2015	194
Figura 148 Resistencia antibiótica por año de <i>Estafilococos coagulasa</i> negativos	194
Figura 149 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Estafilococos coagulasa</i> negativos	195
Figura 150 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Salmonella sp.</i> durante el periodo 2012-2015	196
Figura 151 Resistencia antibiótica por año de <i>Salmonella sp.</i>	196
Figura 152 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Salmonella sp.</i>	197
Figura 153 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Salmonella Typhi</i> durante el periodo 2012-2015	197
Figura 154 Resistencia antibiótica por año de <i>Salmonella Typhi</i>	198
Figura 155 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Salmonella Typhi</i>	198
Figura 156 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Streptococcus sp.</i> durante el periodo 2012-2015	199
Figura 157 Resistencia antibiótica por año de <i>Streptococcus sp.</i>	200

Figura 158 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Streptococcus</i> sp.	200
Figura 159 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Streptococcus pneumoniae</i> durante el periodo 2012-2015	201
Figura 160 Resistencia antibiótica por año de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	202
Figura 161 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	202
Figura 162 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Streptococcus pyogenes</i> durante el periodo 2012-2015	203
Figura 163 Resistencia antibiótica por año de <i>Streptococcus pyogenes</i>	203
Figura 164 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Streptococcus pyogenes</i>	204
Figura 165 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Shigella</i> sp. durante el periodo 2012-2015	205
Figura 166 Resistencia antibiótica por año de <i>Shigella</i> sp.	205
Figura 167 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Shigella</i> sp.	206
Figura 168 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de <i>Corynebacterium</i> sp. durante el periodo 2012-2015	207
Figura 169 Resistencia antibiótica por año de <i>Corynebacterium</i> sp.	207
Figura 170 Resistencia antibiótica por grupo de edad de <i>Corynebacterium</i> sp.	208
Figura 171 Eficacia bactericida de los antibióticos durante el periodo 2012-2015	209
Figura 172 Eficacia antibiótica global durante el periodo 2012–2015 (los números son los antibióticos en el mismo orden que en la Tabla 34. El color verde es la sensibilidad, el color rojo la resistencia y el color blanco la indiferencia).	210
Figura 173 Evolución de la resistencia antibiótica frente a colistina de 2012-2015	212
Figura 174 Proporciones de uso de colistina en 2012–2015.	212
Figura 175 Resistencia a colistina en el periodo 2012-2015	214
Figura 176 Eficacia bactericida de la colistina frente a los principales microorganismos	214
Figura 177 Antibióticos de la muestra 2012-2015 ordenados de mayor a menor eficacia bactericida	226
Figura 178 Microorganismos de la muestra 2012-2015 ordenados de mayor a menor prevalencia	227
Figura 179 Microorganismos de la muestra 2012-2015 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica	227
Figura 180 Microorganismos ordenados según su resistencia antibiótica, señalando en color naranja la posición de los seis patógenos más prevalentes de la muestra 2012-2015	228
Figura 181 Antibióticos ordenados según su eficacia bactericida, señalando en amarillo el lugar que ocupan los cinco más usados en la FVF	228
Figura 182 Facturas de hemocultivo y hemograma, respectivamente	264

Índice de tablas

Tabla 1 Calendario oficial de vacunacion de India	51
Tabla 2 Origen de la población estudiada	92
Tabla 3 Población estudiada	93
Tabla 4 Prevalencia de la malnutrición según grupos de edad	98
Tabla 5 Comparación de peso (kg) según grupos de edad y hospital (prueba no paramétrica de Mann-Whitney).	100
Tabla 6 Coeficientes del modelo de regresión logística definitivo. (*) nivel de referencia las mujeres. (**) nivel de referencia el hospital de Kalyandurg.....	101
Tabla 7 Principales motivos de consulta en los 483 pacientes estudiados (295 varones y 208 mujeres).....	104
Tabla 8 Principales motivos de consulta en los 483 pacientes estudiados (219 de Bathalapalli y 264 de Kalyandurg).	104
Tabla 9 Principales motivos de consulta en los 421 pacientes estudiados (274 eutróficos y 147 malnutridos).....	105
Tabla 10 Principales motivos de consulta según el tipo de paciente.	107
Tabla 11 Principales motivos de consulta según el grupo de edad de los pacientes.	108
Tabla 12 Principales diagnósticos en los 483 pacientes estudiados (295 varones y 208 mujeres).....	110
Tabla 13 Principales diagnósticos en los pacientes estudiados: 270 eutróficos y 145 malnutridos (130 missing).	111
Tabla 14 Diagnóstico infeccioso o no y relación con el estado de nutrición en los pacientes valorados	112
Tabla 15 Principales diagnósticos en los 483 pacientes estudiados (396 out-patients y 75 in-patients).....	113
Tabla 16 Principales diagnósticos según el grupo de edad de los pacientes estudiados.....	114
Tabla 17 Uso de antibióticos y sexo de los pacientes (p = 0,952).	117
Tabla 18 Uso de antibióticos y hospital en el que son atendidos los pacientes (p = 0,955). ...	118
Tabla 19 Uso de antibióticos y estado nutricional de los pacientes (p = 0,154).....	118
Tabla 20 Antibioticoterapia según la edad de la población estudiada (p = 0,019).....	118
Tabla 21 Asociación entre el uso de antibióticos y el lugar de prescripción (p < 0,001).....	119
Tabla 22 Coeficientes del modelo de regresión logística definitivo. (*) nivel de referencia del hospital de Bathalapalli.(**) nivel de referencia los niños con edad < 1m.(***) grupo de referencia los pacientes atendidos en consultas externas.	120
Tabla 23 Principales diagnósticos y prescripción de antibioticoterapia en los pacientes estudiados.	122
Tabla 24 Microorganismos y antibiograma de los pacientes valorados	137
Tabla 25 Muestras pediátricas analizadas de los pacientes pediátricos de 2012-2015.	139

Tabla 26 Muestras pediátricas con crecimiento bacteriano de los pacientes pediátricos durante los años 2012-2015.	140
Tabla 27 Rendimiento de las muestras analizadas en el Servicio de Microbiología del hospital de Bathalapalli.	143
Tabla 28 Prevalencia (%) global y anual de los gérmenes (n = 16 573) encontrados en las 16 076 muestras positivas de los pacientes pediátricos en el periodo 2012-2015.	146
Tabla 29 Conducta de los distintos microorganismos ante los antibióticos: I = indiferente, R = resistencia y S = sensible. Las tres últimas columnas corresponden al porcentaje de resistencia y su intervalo de confianza del 95 %.	161
Tabla 30 Conducta de los distintos microorganismos, en el año 2012, ante los antibióticos: I = indiferente, R = resistencia y S = sensible. Las tres últimas columnas corresponden al porcentaje de resistencia y su intervalo de confianza del 95 %.	164
Tabla 31 Conducta de los distintos microorganismos, en el año 2013, ante los antibióticos: I = indiferente, R = resistencia y S = sensible. Las tres últimas columnas corresponden al porcentaje de resistencia y su intervalo de confianza del 95 %.	166
Tabla 32 Conducta de los distintos microorganismos, en el año 2014, ante los antibióticos: I = indiferente, R = resistencia y S = sensible. Las tres últimas columnas corresponden al porcentaje de resistencia y su intervalo de confianza del 95 %.	169
Tabla 33 Conducta de los distintos microorganismos, en el año 2015, ante los antibióticos: I = indiferente, R = resistencia y S = sensible. Las tres últimas columnas corresponden al porcentaje de resistencia y su intervalo de confianza del 95 %.	171
Tabla 34 Conducta de los distintos microorganismos ante los antibióticos: I = indiferente, R = resistente y S = sensible. Las tres últimas columnas de la tabla corresponden al porcentaje de eficacia bactericida y su intervalo de confianza del 95 %.	210
Tabla 35 Análisis de sensibilidad de colistina en los cultivos por grupo de edad.	211
Tabla 36 Evolución la prevalencia de colistina y del porcentaje de resistencia (e IC-95 %) a la colistina en el periodo 2012–2015 (I =indiferente, R = resistente y S = sensible).	211
Tabla 37 Resistencia a colistina de los microorganismos analizados de 2012-2015	213
Tabla 38 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para 2012	215
Tabla 39 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para 2013	216
Tabla 40 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para 2014	217
Tabla 41 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para 2015	218
Tabla 42 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para el grupo de edad [0-28 días)	219
Tabla 43 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para el grupo de edad [28-365 días)	220
Tabla 44 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para el grupo de edad [1-2 años)	221
Tabla 45 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para el grupo de edad [2-6 años)	222

Tabla 46 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para el grupo de edad [6-12 años)	223
Tabla 47 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para el grupo de edad [12-15 años)	224
Tabla 48 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida de los patógenos más relevantes atendiendo a su patogenicidad y prevalencia en el period 2012-2015	225

Listado de abreviaturas

- AEP - Asociación Española de Pediatría.
- ASIP - Grupo indio de vigilancia del neumococo invasivo - *Alliance for Surveillance of Invasive Pneumococci*.
- BdD - Base de datos
- CEIC - Comité Ético de Investigación Clínica
- CONS - Estafilococos coagulasa negativos
- DE - Desviación estándar
- ECDC - Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades - *European Centre for Disease Prevention and Control*.
- EFSA - Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria - *European Food Safety Authority*
- EN - Estado nutricional
- ETS - Enfermedades de transmisión sexual
- FDA - Administración americana de control de fármacos y alimentos - *US Food and Drug Administration*
- FVF - Fundación Vicente Ferrer
- IAP - *Indian Academy of Pediatrics*
- IC-95 % - Intervalo de confianza del 95 %
- ICMR - Consejo Indio de Investigación Médica - *Indian Council of Medical Research*
- IMC - Índice de masa corporal
- INSAR - Red india de vigilancia de resistencia antibiótica - *Indian Network for Surveillance of Antimicrobial Resistance*
- IP - Investigador principal
- IQR - Rango intercuartílico (diferencia entre el percentil 75 y el 25)
- LCR - Líquido cefalorraquídeo.
- MRSA - SARM *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
- *n* - Número de sujetos en un subconjunto o categoría
- *N* - Número total de sujetos
- NNMB - Oficina nacional de control nutricional - *National Nutrition Monitoring Bureau*.

- OMS - WHO - Organización Mundial de la Salud
- ONG - Organización No Gubernamental
- OR - *Odds ratio*
- P - Grado de significación (P-valor)
- p - Probabilidad (tantos por uno)
- % - Porcentaje (tantos por cien)
- P_n - Percentil n (por ejemplo, P_3 = percentil 3)
- PPL - Lista de patógenos prioritarios
- r - Coeficiente de correlación de Pearson
- RDT - *Rural Development Trust*
- s - Desviación estándar
- t - Valor de la prueba t de Student (sin/con la corrección de Welch)
- TM - Tamaño muestral
- UNICEF- *United Nations Children's Fund*
- $\bar{x}$ - Media
- χ^2 - Valor de la prueba de ji-cuadrado

I - MARCO TEÓRICO

1. Incidencia y prevalencia de las enfermedades infecciosas

En la India, el alcance y la carga de las enfermedades infecciosas son enormes, hasta un 30 % de las enfermedades tienen esta causa, a pesar del avance socioeconómico de los últimos años (1). Las responsabilidades administrativas del sistema de salud son compartidas entre los gobiernos centrales (federales) y estatales. El control de las enfermedades y los brotes es responsabilidad del Ministerio de Salud central, que carece de un departamento de salud pública formal para este propósito (2)(3). Con todo esto, la vigilancia y el control de las enfermedades infecciosas es deficiente y, a pesar de que existen programas estatales de control de algunas enfermedades concretas como tuberculosis, malaria, filariasis, leishmaniasis visceral, lepra, infección por VIH y enfermedades prevenibles por vacunación como la poliomielitis, el control brotes de otras enfermedades que no forman parte de estos programas es muy escaso, al igual que el control de las enfermedades en zonas rurales.

El control de la infección por VIH y la lepra, pero no el de la tuberculosis, parece ir por buen camino. El éxito temprano de control de la malaria no se mantuvo, y la prevalencia de leishmaniasis visceral se ha incrementado (1)(4)(5).

La contención inadecuada del vector ha dado lugar a brotes recurrentes de dengue y a la reaparición de la enfermedad del virus Chikungunya y la fiebre tifoidea (1)(6)(7).

Otras enfermedades infecciosas causadas por patógenos de transmisión fecal (fiebres entéricas, el cólera, la hepatitis A y virus E) y las zoonosis (rabia, leptospirosis, ántrax) no están en el proceso de ser controladas de manera sistemática (4).

En la India existe un alto riesgo de contraer una enfermedad infecciosa que puede tener diversas causas entre las que vamos a destacar las siguientes:

1. Ingesta de alimentos o agua contaminados: diarrea bacteriana, hepatitis A, hepatitis E y fiebre tifoidea.

2. Enfermedades transmitidas por vectores: dengue, encefalitis japonesa y malaria.
3. Baño en agua contaminada: leptospirosis.
4. Inhalación: histoplasmosis, legionella.
5. Enfermedades transmitidas por contacto estrecho con otra persona: tuberculosis, meningitis meningocócica, lepra, infecciones por *Acinetobacter sp.* y enterobacterias.
6. Enfermedades transmitidas por contacto con secreciones-sangre: sífilis, tracoma, hepatitis B, hepatitis C, VIH.
7. Enfermedades adquiridas a través del contacto directo con los animales de la zona: rabia, peste.

Las enfermedades más relevantes se van a describir más detalladamente clasificándolas según las categorías de exposición y dentro de estas categorías, en orden descendente de riesgo, de las más frecuentes a las menos (1)(4)(5), describiendo los patógenos causantes con la terminología adecuada (8).

1. Enfermedades transmitidas por el agua o alimentos adquiridas a través de su ingesta (fecal-oral)

- **Enteropatógenos.** Riesgo elevado en todo el país. Se pueden deber a virus (*Norovirus*, *Rotavirus*, *Adenovirus*, *Astrovirus*), bacterias (*Shigella* y *Salmonella*) y parásitos (*Entamoeba*, *Giardia*, *Taenia*).
- **Ascariasis.** Prevalencia del 1-9 % en todo el país. Hasta un 8.1 % en el estudio a escolares de Delhi (9).
- **Himenolepiasis.** *Hymenolepis nana*. El 5.2 % de los escolares de Delhi están infectados (9).
- **Histoplasmosis.** En la India, la histoplasmosis es endémica en Bengala Occidental y Assam, particularmente en el delta del Ganges. Panja y Sen reportaron el primer caso de histoplasmosis diseminada de Calcuta en 1954. Más tarde se han encontrado muchos casos esporádicos tanto del

norte como del sur de la India. Este patrón de distribución puede estar relacionado con el clima, el nivel de humedad y las características del suelo (10).

- **Cisticercosis.** Anticuerpos frente a *Taenia solium* presentes en el 32 % de los pacientes de Bombay. En 2001 el 38 % de la población en ámbito rural que está en contacto con cerdos estaba infectada. La OMS ha propuesto declarar la neurocisticercosis como enfermedad de declaración obligatoria internacional (11).
- **Leishmaniasis.** Forma cutánea en las zonas del norte y del oeste aunque se considera que está infradiagnosticada (12). La forma visceral ha presentado epidemias en los valles del Ganges- Brahmaputra y ocasionalmente en Madras y Burma. La leishmaniasis visceral supone un gran problema de salud en la India, existiendo un programa del gobierno para conseguir su control (13).
- **Hepatitis A.** Enfermedad viral con afectación hepática; se produce por consumo de alimentos o agua contaminados con materia fecal, principalmente en las áreas de saneamiento deficiente; los pacientes presentan fiebre, ictericia y diarrea; el 15 % presentarán síntomas prolongados durante 6-9 meses; vacuna disponible. Riesgo de infección en todo el país, siendo la causa de hepatitis más prevalente (14). El 38 % de los niños y el 78 % de la población general es seropositiva. El 98 % en Delhi, el 81 % en Calcuta, Cochin, Indore, Jaipur y Patna y el 96 % en Chennai (Tamil Nadu) son seropositivos en la adolescencia (1).
- **Hepatitis E.** Enfermedad viral transmitida por el agua con afectación hepática, más comúnmente extendido por contaminación fecal del agua potable (15). Los pacientes presentan ictericia, fatiga, dolor abdominal, y orina de color oscuro. Responsable del 60 % de los casos de hepatitis esporádica en el país, principalmente en las regiones del norte y oeste de la India (16). Incidencia anual de 2 millones de casos. Epidemia en el año 2004 con 800

casos en Dum Dum (Bengal Oeste) y en el año 2005 con 93 casos mortales en Mumbai.

- **Fiebre tifoidea.** Enfermedad bacteriana transmitida por el contacto con agua o alimentos contaminados con materia fecal o aguas residuales; cursa con fiebre alta; las tasas de mortalidad sin tratamiento pueden llegar al 20 % (17). Causada por infección por *Salmonella typhi*. Riesgo de infección especialmente en el norte y este. Incidencia anual de 30/100 000 casos con un incremento en Delhi hasta 70/100 000 (1996), mayor incidencia en los meses de julio a octubre.
- **Cólera.** Existe un riesgo incrementado de infección en todo el país. Un área infectada es el estado de Andhra Pradesh con un brote en 2013 (18). Epidemia en el año 2002 en la tribu de las Islas Nicobar.
- **Poliomielitis.** Afecta sobre todo a los menores de 5 años. Una de cada 200 infecciones produce una parálisis irreversible (generalmente de las piernas), y un 5 % a 10 % de estos casos fallecen por parálisis de los músculos respiratorios. Los casos de poliomielitis han disminuido en más de un 99 %, de los 350 000 estimados en 1988 a los 416 notificados en 2013. En 2014, la poliomielitis sigue siendo endémica solo en tres países, en comparación con los 125 países endémicos que había en 1988. Esos tres países son Afganistán, Nigeria y el Pakistán. En marzo de 2014, la Región de Asia Sudoriental de la OMS se certificó como exenta de poliomiélitis, lo que supuso un gran avance en la erradicación global de la enfermedad. Aun así, hay que estar alerta ya que la India es uno de los países que más casos ha registrado de polio en los últimos años. La mayoría de los casos se producían en las zonas de Uttar Pradesh (especialmente de Moradabad y alrededores) y Bihar, así como de Gujarat Haryana, Maharashtra, Bengal Oeste, Uttranchal, Delhi y del Sur, de Karnataka, Tamil Nadu y Andhra Pradesh. Cobertura vacuna del 70 % en 2003. El programa del gobierno incluye el cambio en el calendario sistemático de la vacuna oral por la vacuna inactivada (19), aunque aún la cobertura vacunal no es la adecuada (20).

2. Enfermedades transmitidas por vectores adquiridas a través de la picadura de artrópodo

- **Malaria.** Causada por una sola célula de protozoos parásitos *Plasmodium*; transmitida a los humanos a través de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*; los parásitos se multiplican en el hígado produciendo anemia con ciclos de fiebre, escalofríos y sudores; puede ocasionar la muerte debido a daños en los órganos vitales. En la etapa perinatal la morbilidad es más alta (21). Riesgo moderado-alto en los estados de norte y este, incluidas las ciudades. Riesgo moderado en Andhra Pradesh, Jharkhand, Gujarat, Madhya Pradesh, Chhattisgarh, Maharashtra, Orissa y Rajasthan. Riesgo bajo en el cono sur. Transmisión todo el año, con fluctuaciones estacionales. El riesgo es mayor durante la época de lluvias (monzón), que comienza en junio en el suroeste del país, alcanzando el noreste en Septiembre (dura 3-4 meses). La segunda época de lluvias en el suroeste dura de octubre a diciembre. Principalmente se debe a las cepas de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum* (40-50 %). Se han observado cepas de *P. falciparum* resistente a cloroquina, pirimetamina-sulfadoxina y amodiaquina. *P. falciparum* multirresistente en zonas fronterizas con Myanmar (22). *P. vivax* resistente a cloroquina. Se recomienda realizar profilaxis con cloroquina-proguanil (OMS), atovacuona-proguanil, mefloquina o doxiciclina y realizarla en todas las áreas, incluidas las ciudades de Delhi y Bombay (23).
- **Dengue.** Enfermedad viral transmitida por mosquitos (*Aedes aegypti*) asociados con los entornos urbanos; se manifiesta como la aparición repentina de fiebre y dolor de cabeza severo; ocasionalmente produce shock y hemorragia con resultado de muerte en el 5 % de los casos. Existe riesgo de infección en todo el país. No es una enfermedad declarable en el país. A nivel nacional, la India registró 75 808 casos de dengue en el 2013 y 40 571 en el 2014, según el Ministerio de Salud (24). Según un estudio realizado por Shepard *et al.* de la Universidad Brandeis de Massachusetts en

2014, seis millones de casos anuales de dengue fueron diagnosticados clínicamente en la India entre el 2006 y el 2012 (25). Con la excepción de una ligera caída en 2011, su incidencia no ha dejado de crecer en los últimos años. El estudio también fijó el costo del tratamiento del dengue en la India en 548 millones de dólares por año. Aun así, la cantidad de casos de dengue registrados en Delhi en septiembre de 2015 es la más alta en cinco años, por serotipos 1 y 3, principalmente (26). Al menos 1 872 pacientes han sido diagnosticados positivamente con la enfermedad en 2015, en comparación con 1695 en el 2010 (6).

- **Encefalitis japonesa.** Transmitida por mosquitos (*Culex tritaeniorhynchus* y actualmente se cree que tiene un papel fundamental en India el *Anopheles subpictus*). Es una enfermedad viral asociada a las zonas rurales de Asia y plantaciones de arroz que produce una encefalitis aguda que puede progresar a la parálisis, coma y la muerte con tasas de 30 %. Las áreas infectadas son las zonas de las regiones rurales y suburbanas en el sur y en el este, principalmente en Andhra Pradesh, Assam, Bihar, Karnataka, Goa, Tamil Nadu, Uttar Pradesh y Bengal Oeste. Transmisión estacional en Andhra Pradesh de septiembre a diciembre donde se registraron 397 casos en 2003, de los que 153 fueron mortales (27).
- **Chikungunya.** Transmitida por mosquitos (*Aedes aegypti* y *albopictus*) enfermedad viral asociado a entornos urbanos, similar a la fiebre del dengue; que se caracteriza por la aparición repentina de fiebre, erupción cutánea y dolor articular severo por lo general dura 3-7 días, algunos casos dan lugar a la artritis persistente. Es una enfermedad re-emergente en el subcontinente indio, con numerosas epidemias en Calcuta, Barsi, Madras y Vellore. El 2,9 % de los habitantes de las Islas Andaman y Nicobar están infectados (28).
- **Filariasis.** Riesgo de infección principalmente en la costa, al sureste del país. infección por *Wuchereria bancrofti*: Se notifican el 47 % de las filariasis crónicas y el 39 % de la población en riesgo a nivel mundial. Todos los estados están afectados excepto los del noroeste. Uttar Pradesh, Bihar y

Andhra Pradesh presentan el 52 % de la población en riesgo de infección y el 62 % de los habitantes infectados. Infección por *Brugia malayi*: India notifica el 32 % de los casos a nivel mundial. Mayor prevalencia en Kerala, además de Andhra Pradesh, Assam, Madhya Pradesh, Orissa, Tamil Nadu y Bengal Oeste. La filariasis linfática está asociada a factores socioeconómicos por lo que supone un problema de salud pública importante en India (29).

- **Tungiasis.** Endémica o potencialmente endémica. Es una enfermedad olvidada asociada a poblaciones marginadas (30).
- **Úlcera de Buruli.** Producida por infección por el *Mycobacterium ulcerans*, se considera endémica o potencialmente endémica en India (31).

3. Enfermedades adquiridas a través de baños en lagos de agua dulce y ríos

- **Leptospirosis.** Enfermedad bacteriana que afecta a los animales y los seres humanos; la infección se produce a través del contacto con agua, comida o tierra contaminada con orina de animales; Los síntomas incluyen fiebre alta, dolor de cabeza intenso, vómitos, ictericia y diarrea; Sin tratamiento, la enfermedad puede causar daño renal, insuficiencia hepática, meningitis o dificultad respiratoria; las tasas de mortalidad son bajas, pero la recuperación sin tratamiento puede llevar meses. La mayor parte de las epidemias ocurren en las regiones costeras: Gujarat, Mumbai, Kerala, Chennai y las Islas Anadaman. Mayor incidencia en el distrito de Valsad y Surat. El 19 % de la población nativa en las islas Nicobar y Anadaman son seropositivas y actúan como reservorio de la enfermedad (32).
- **Esquistosomiasis.** Causada por parásitos *Schistosoma*; los caracoles de agua dulce actúan como huésped intermediario y liberan forma larvaria del

parásito que penetra en la piel de las personas expuestas al agua contaminada; los gusanos maduran y se reproducen en los vasos sanguíneos, el hígado, los riñones y los intestinos; puede manifestarse como una enfermedad urinaria o intestinal. La mortalidad, en general baja, puede ocurrir en casos avanzados por lo general debido a cáncer de vejiga; los seres humanos actúan como reservorio para este parásito. Ocurre en los grandes espacios de agua dulce del distrito de Ratnagiri y Andhra Pradesh por la especie *S. haematobium*, sobre todo tras los monzones (33).

4. Enfermedades adquiridas a través de la inhalación

- **Histoplasmosis.** La histoplasmosis es una micosis endémica causada por un hongo dimórfico con dos variedades distintas patógenos para los seres humanos: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* y *H. capsulatum* var. *duboisii*. En India la *H. capsulatum* es endémica, aunque la verdadera prevalencia de esta micosis es desconocida. El primer caso fue reportado ya en 1954. La mayoría de los casos se han dado en Calcuta (Bengala Occidental) y Asam, ciudades que están atravesadas por ríos largos: el Ganges y el Brahmaputra, respectivamente. Muchos de los casos se asocian a pacientes inmunodeprimidos, pero también ocurre en inmunocompetentes (10)(34). Se debe considerar en el diagnóstico diferencial de los pacientes varones con fiebre prolongada, agrandamiento suprarrenal, hepato y esplenomegalia, úlceras orales y la enfermedad granulomatosa en la histopatología y sin respuesta a antituberculostáticos. Cuando las muestras de biopsia de tejido muestran granulomas, se debe realizar un estudio micológico. El tratamiento con itraconazol conduce a un resultado excelente en la mayoría de los pacientes.
- **Legionella.** *Legionella pneumophila* es un patógeno emergente responsable de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en todo el mundo. En la India no se conoce la carga real, aunque existen estudios publicados en algunos hospitales sobre su incidencia (35).

5. Enfermedades adquiridas a través de estrecho contacto con una persona infectada

- **Tuberculosis.** La infección por *Mycobacterium tuberculosis* se presenta en todo el mundo. En 2013, el mayor número de casos ocurrió en Asia Sudoriental y en regiones del Pacífico Occidental, a la que correspondió el 56 % de los casos nuevos en el mundo. No obstante, ese mismo año África tuvo la mayor tasa de incidencia: más de 280 casos por 100000 habitantes. En la India la incidencia de tuberculosis en 2009 fue de 168 casos por cada 100.000 personas. Así, la India es el país con mayor carga de tuberculosis, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las estadísticas de 2013 dan una cifra de incidencia estimada de 2,1 millones de casos de tuberculosis en la India, con una incidencia global de 9 millones. La cifra de prevalencia de la tuberculosis estimada para 2013 se da como 2.6 millones. En 2013, alrededor del 80 % de los casos de tuberculosis se presentaron en 22 países. La tasa de tuberculosis en niños se mantiene en 1-2 % desde 1970, sin reducción en tres décadas (2). El aumento de las infecciones por tuberculosis multirresistente en la población pediátrica es alarmante (36) (37), la detección de los casos se ha facilitado desde la introducción del uso de GeneXpert (Xpert), aunque aún produce algún problema de manejo (38).
- **Infección meningocócica.** *Neisseria meningitidis* es uno de los patógenos bacterianos más importantes de meningitis meningocócica, debido a su potencial de causar epidemias; las bacterias se transmiten de persona a persona a través de gotitas respiratorias y facilitadas por el contacto cercano y prolongado como consecuencia de las condiciones de vida de hacinamiento, a menudo con una distribución estacional; la muerte ocurre en el 5-15 % de los casos, por lo general dentro de las 24-48 horas del inicio de los síntomas; registrados 4 297 casos en el año 1998. En Delhi, en 2005, se registraron entre el 29 de marzo y el 6 de mayo 111 casos, 15 mortales. En la India, la mayor parte de los casos se deben al serogrupo A (39).
- **Lepra.** Son áreas infectadas las zonas de Andhra Pradesh, Bihar, Tamil Nadu, Orissa, Pondicherry y la isla de Lakshadweep. El país que registra más

casos en el mundo sigue siendo la India, donde se dan cerca del 60 % de los nuevos casos a nivel mundial. Esa cifra supone más de la mitad de los nuevos casos de infección en todo el mundo. El total del Estado indio asciende en 2014 a 126 900 casos según datos oficiales del Gobierno de la India aunque en otras publicaciones se estiman hasta 700 000 nuevos casos anuales (40). Es el estado indio de Uttar Pradesh, el que se lleva la peor parte en 2014 con un total de 22 565 nuevos casos detectados (41).

- **Infecciones por *Acinetobacter* y enterobacterias.** En la India en la actualidad no existe una vigilancia exhaustiva a escala nacional de los agentes antimicrobianos patógenos en la India, aunque el Centro Nacional de Control de Enfermedades de la India está implementando un «Programa Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos» (2012 a 2017) que tiene como objetivo incluir la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos desde el laboratorio, a través de una red de 30 laboratorios de microbiología en el país (42).

6. Enfermedad adquirida a través de contacto con sangre-fluidos

- **Sífilis.** La sífilis es una infección sistémica crónica causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*. Generalmente considerada como una enfermedad de transmisión sexual, la infección también puede transmitirse en el útero, y raramente por transfusión de sangre o el contacto no sexual. Se caracteriza por episodios de enfermedad activa separados por etapas de latencia. La prevalencia en la India varía mucho; se ha estimado un 9,07 % entre los pacientes con enfermedades de transmisión sexual (ETS) de alto riesgo en un estudio de Himachal Pradesh y un 21,9 % en los conductores de camiones de larga distancia en el centro de la India en un estudio realizado por la OMS. Existen áreas hiperendémicas en el sur del país (43).
- **Tracoma.** Causado por bacteria *Chlamydia trachomatis*. Afecta con frecuencia a los niños, aunque es posible que la cicatrización causada por la infec-

ción no se observe hasta una edad posterior en la vida. El tracoma se propaga a través del contacto directo con el ojo o nariz infectados o las secreciones de la garganta. También se puede propagar por el contacto con objetos contaminados, como toallas o prendas de vestir. Además, ciertas moscas pueden transmitir la bacteria. Los síntomas comienzan de 5 a 12 días después de haber estado expuesto a la bacteria. La afección comienza lentamente, apareciendo una inflamación del tejido que recubre los párpados (conjuntivitis u "ojo rojo"). Sin tratamiento, esto puede conducir a cicatrización. Los síntomas pueden ser: opacidad de la córnea, secreción ocular, inflamación de los ganglios linfáticos justo delante de las orejas, párpados inflamados o pestañas invertidas. En la India está declarada como endémica por la OMS (44)(45).

- **Hepatitis B.** Riesgo de infección en todo el país. La hepatitis B constituye una gran amenaza en la India, Después de China, es el segundo país con más casos a nivel mundial. Aproximadamente entre cuatro y seis millones de personas en la India son portadores del virus de la hepatitis B, de acuerdo a la estimación realizada por la OMS, que dice que el 2-5 % de la población de la India puede estar afectada por el virus. Cada año, 100 000 personas mueren de hepatitis viral (incluyendo hepatitis B y C) en la India. Existen estudios realizados en zonas concretas de India con prevalencias de 3.9 %, similar a lo estimado por la OMS (46). El informe de la OMS ha criticado severamente el enfoque de la India para hacer frente a la hepatitis B, después de evaluar sus políticas de sensibilización y alianzas, sus pasos para prevenir la transmisión, así como los cuidados para la detección y tratamiento (47).
- **Hepatitis C.** La India representa una parte significativa de las infecciones globales de VHC. Se estima que hubo 288 000 nuevas infecciones por VHC en la India en 2014. Cerca de 96 000 personas mueren cada año en la India debido a la hepatitis C. El genotipo más prevalente es el 3, con una prevalencia muy variable por regiones (de un 34 % en el sur a 69 % en el este) (48).

- **VIH.** Más del 99 % de las personas con VIH viven en cinco países, entre los que se encuentra la India, donde la prevalencia del VIH entre la población de 15 a 49 años está entre el 2 % y el 29 %, según Indexmundi (4). El primer caso fue declarado en el año 1986. La región de Asia Sudoriental, con 11 estados miembros, tiene un estimado de 3,5 millones de personas que viven con el VIH (49). El control de la transmisión perinatal de la infección ha supuesto ha ayudado a disminuir la prevalencia, aunque la disminución es lenta (50).
- **Hepatitis D.** En el norte de la India la prevalencia de la hepatitis D en individuos con HBsAg positivo de Nueva Delhi era del 10,6 % en 2005, menor que en Chandigarh, en el norte de la India, donde la infección fue endémica en 1995 con una prevalencia del 14,2 %. En la India central, un estudio en Indore mostró una prevalencia del 5,7 % en los pacientes con enfermedad hepática crónica, del 1,9 % en los pacientes con hepatitis viral aguda, del 15 % en los pacientes con insuficiencia hepática, y del 2,3 % en los pacientes con insuficiencia renal crónica. En Calcuta, la prevalencia era del 3,3 % en 1998. En Mumbai, según un estudio realizado en 1992, la prevalencia HDV fue 37,46 % en pacientes con HBsAg positivo. Otras publicaciones más recientes muestran una prevalencia más baja (51).
- **Hepatitis E.** La incidencia en India es de 2 millones de casos nuevos al año. En la India existen brotes anuales. Se cree que en muchos casos se deben a portadores asintomáticos que presentan infecciones subclínicas de hepatitis E (52).
- **Hepatitis G.** RNA viral presente en 12,5 % de las hepatitis no A-E con fallo hepático fulminante y en el 4 % de la población. Se da sobre todo en pacientes con una afectación hepática previa (53).

7. Enfermedades adquiridas a través del contacto directo con los animales de la zona

- **Rabia.** Enfermedad viral de los mamíferos generalmente se transmite a través de mordedura de animales o personas afectas. Áreas infectadas son Maharashtra y Tamil Nadu. Del total de muertes causadas cada año por la rabia en todo el mundo, aproximadamente el 36 % corresponde a la India, donde cada año se producen 20 000 defunciones por rabia, dos tercios de ellas en las zonas rurales, es decir, alrededor de 2/100 000 habitantes de India están en situación de riesgo. La mayor parte se deben a la mordedura de perros afectados por la enfermedad. La falta de vigilancia dificultan su control (54).
- **Peste.** En la actualidad la peste sigue extendiéndose a través de las pulgas de roedores. Esta enfermedad afecta a casi 3 000 personas en todo el mundo, siendo más común en Estados Unidos, Madagascar, China, India y América del Sur. En India se encuentra principalmente en Maharashtra y Gujarat. Ha habido en los últimos años varios brotes de peste, en Gujarat y Maharashtra durante 1994, en el distrito de Shimla de Himachal Pradesh durante 2002 (55) y en 2004 en el distrito de Uttar Kashi, Uttaranchal (56).

Las enfermedades infecciosas en la India tienen una morbimortalidad que está condicionada por factores nutricionales de la población y factores ambientales (57) (58) (59). La malnutrición en la población pediátrica hace que el manejo de estas situaciones sea más difícil. Así, más allá de la necesidad de antibioterapia para la resolución de la infección, es fundamental corregir la situación inmunológica del paciente que esa condicionada por la malnutrición (60). En la India la situación de malnutrición aún es muy prevalente, a pesar de proyectos para mejorarla como los que se realizan en el área de nuestro estudio (61). La prevalencia de anemia en la población pediátrica es elevada (62).

Cuando el microorganismo frente al que nos encontramos es resistente a los antibióticos más habituales el manejo se complica aún más.

En la India esta situación de resistencia antibiótica esta agravada por el uso no adecuado de los antibióticos, en muchas ocasiones debido a la dificultad de acceso a los servicios de salud y a los medios disponibles en los mismos (falta de laboratorio de microbiología) (63)(64)(65).

2.Localización de estudio

La Fundación Vicente Ferrer (66), conocida en la India como RDT (*Rural Development Trust*), tiene su ámbito de actuación principal en el estado de Andhra Pradesh, principalmente, en el distrito de Anantapur. Este distrito tiene una población de 3 183 781 habitantes y una superficie de 19 130 km². El clima es semiárido, con condiciones áridas y secas la mayor parte del año. La temperatura media es de 37°C. Las lenguas que se hablan en esta zona son el telugu, el inglés y el hindi, con una tasa de alfabetización del 42,18 %. La ciudad de Anantapur o Anantapuramu es la sede del distrito de Anantapur. Se encuentra a 356 km al sur de la capital del Estado, Hyderabad. Tiene una población de 305 550 habitantes y es en esta ciudad donde se encuentra la sede principal de RDT (Figura 1).

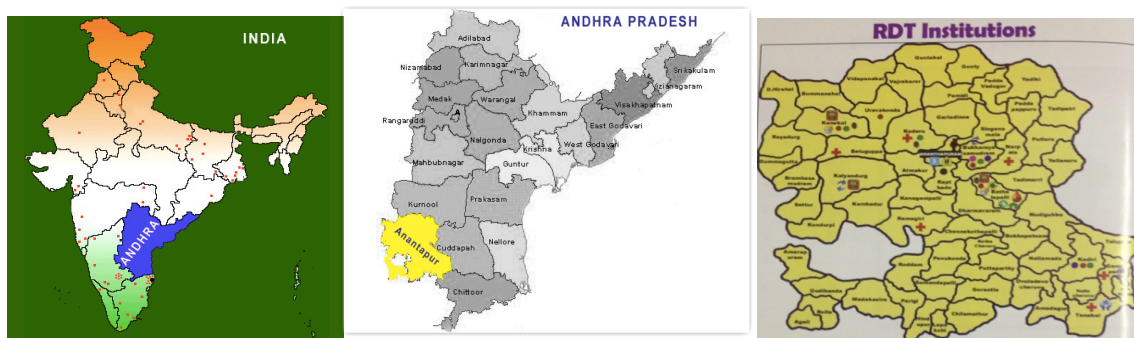


Figura 1 Mapas de India, del estado de Andhra Pradesh y del distrito de Anantapur

Su posición geográfica hace que sea la parte más seca del estado y, por tanto, las condiciones de la agricultura son más precarias. Los monzones también evaden esta zona. Al estar lejos de la costa este no afecta el monzón del

Noreste y debido a los Ghats occidentales, el monzón del suroeste afecta menos. Por lo tanto, el distrito se priva de los monzones y presenta frecuentes sequías. La precipitación en el período del monzón del Suroeste de junio a septiembre constituye aproximadamente el 61,2 % de la precipitación total para el año, de forma que, si un año no trae mucha lluvia, se produce sequía en el distrito y el fracaso de los cultivos. La precipitación para el período del monzón noreste solamente supone el 28,3 % de la precipitación total anual (octubre a diciembre)(67).

3. La Fundación Vicente Ferrer (FVF)

La Fundación Vicente Ferrer (FVF) es una organización no gubernamental que nace en 1996 con el fin de proporcionar soporte que garantice la continuidad y la autonomía del proyecto llevado a cabo por *Rural Development Trust* (RDT) en la India desde 1969 (66)(68) .

RDT busca la mejoría de las condiciones de vida de los dálits, el estrato más desfavorecido en la estructura de castas hindú. Es pionera en la aplicación del concepto de desarrollo global, a partir de los propios recursos y adaptado al contexto ideológico-cultural. FVF-RDT parte del principio de que los proyectos deben ser adecuados a las necesidades reales de la comunidad y de que la mejor forma de garantizarlo es que ésta participe de los mismos, desde su propia concepción. Para ello, existe un sistema organizativo creado para mantener una buena coordinación y garantizar la participación de los beneficiarios. En cada pueblo existe un comité de desarrollo de la comunidad que detecta las principales carencias y las transmite al organizador de la comunidad que se encarga de 8-10 pueblos y que traslada, a su vez, las necesidades existentes al *area team leader* (ATL) que son los encargados de cada área y 4 o 6 áreas forman una región que está coordinada por un director regional (Figura 2).

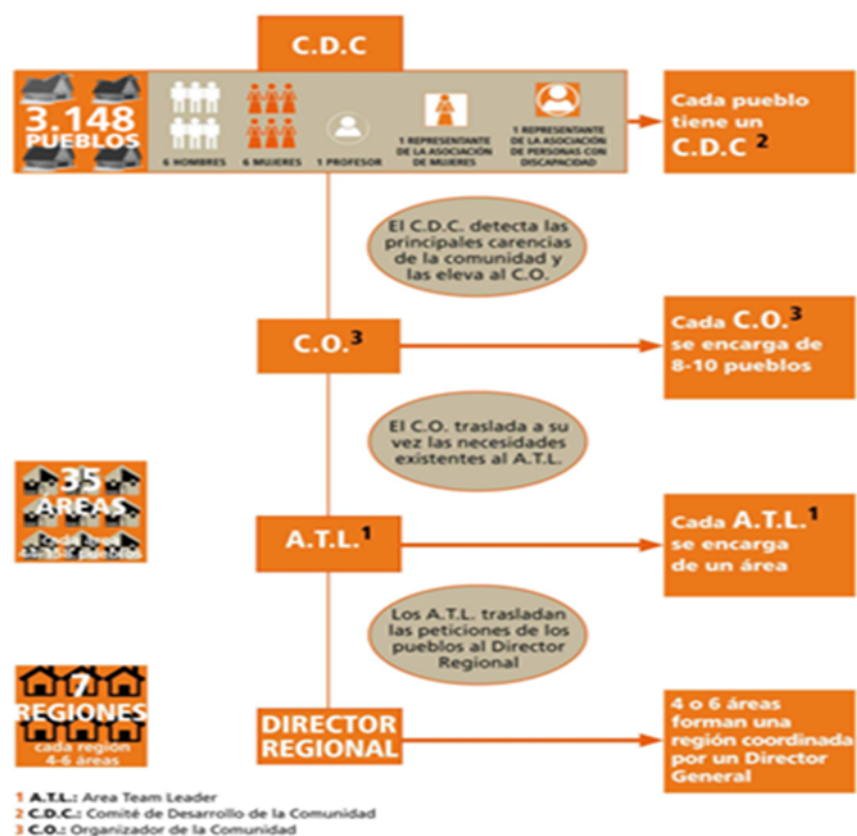


Figura 2 Sistema de organización en RDT

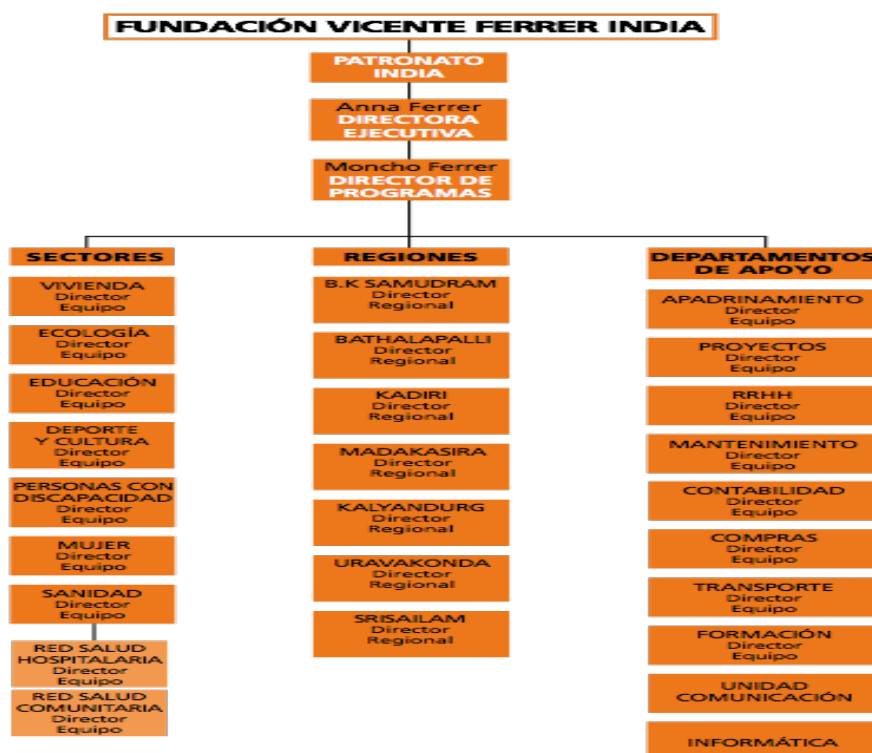


Figura 3 Programas de desarrollo integral de la Fundación Vicente Ferrer en India

La estructura está subdividida según los diferentes ámbitos del programa de desarrollo integral (Figura 3). Estos son: Educación, Sanidad, Ecología, Vivienda, Mujeres y Discapacitados.

Actualmente la Fundación Vicente Ferrer lleva a cabo un extenso programa de sanidad que consta de múltiples proyectos y que se divide en tres grandes bloques (69):

- I. Área hospitalaria y centros especializados:
 - Hospital General de Bathalapalli y Hospital Pediátrico de Bathalapalli
 - Hospital General de Kalyandurg
 - Hospital General de Kanekal
 - Departamento de Enfermedades Infecciosas en Bathalapalli
- II. Red de salud comunitaria rural:
 - Trabajadoras sanitarias de la comunidad y enfermeras rurales
 - Clínicas Rurales
- III. Educación para el desarrollo en las zonas rurales y Programas de prevención:
 - Jornadas de Detección Rural
 - Programas de Educación para la Salud
 - Programa de Cuidado Prenatal y Postnatal
 - Programas de Nutrición
 - Vacunación Infantil
 - Educación sobre Cuidados y Problemas Ginecológicos
 - Asesoramiento frente al VIH/SIDA

4.Ámbito de actuación: red de hospitales de la Fundación Vicente Ferrer

1. Estructura hospitalaria de la Fundación Vicente Ferrer

La estructura hospitalaria de la Fundación Vicente Ferrer consta de tres hospitales. Todos los hospitales tienen consultas externas y dos de ellos disponen de salas de hospitalización, así como una sala de partos y quirófanos para atender las demandas de la población.

Cada paciente que acude a los hospitales de la FVF debe quedar registrado y tiene una historia. Hay distintos tipos de financiación.

En el área pediátrica, los niños que están apadrinados con “*sponsor*” tienen todos los servicios médicos gratuitos (*target SP*). Suelen pertenecer a la casta dālít que es la casta más baja. Para reconocer sus cartillas, éstas son de color amarillo. Luego están los niños que pertenecen a familias con pocos recursos que pagan un porcentaje (*target NSP*) y hasta un máximo de gasto sanitario y a partir de ese máximo está lo demás incluido. Sus cartillas son de color azul. Por último, los pacientes que deben pagar todo son los que sus familias tienen recursos (*non target*). Tienen una cartilla de color rosa (Figura 4). Aun así, los precios de los hospitales de la FVF comparados con el resto de hospitales privados, son más accesibles.

Como director y coordinador de todos los hospitales de la FVF se encuentra el Dr. Bala, ginecólogo en el hospital de Kalyandurg.

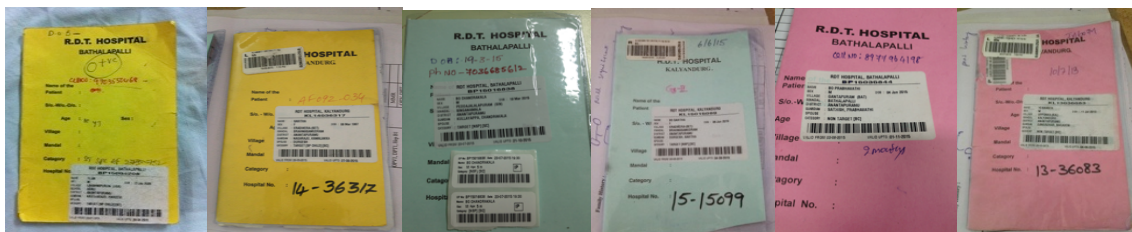


Figura 4 Cartillas de los hospitales de la FVF

1. Hospital General de Bathalapalli

Inició su actividad en diciembre del año 2000 con 50 camas. Actualmente cuenta con un total de 240. Desde entonces, el hospital ha aumentado sus instalaciones y servicios y cuenta con servicios de medicina general, cirugía general, anestesia, ginecología y obstetricia, un hospital pediátrico anexo y el departamento de Enfermedades Infecciosas (Figura 5). El director actual de este hospital es el Dr. Sudeer, que es además cirujano en este hospital.



Figura 5 Departamentos del hospital de Bathalapalli

Es el centro más grande de toda la red de la FVF. Ofrece un servicio de consultas externas y otro de ingresos. Este hospital dispone, además, de un servicio de emergencias 24 horas con unidad de cuidados intensivos (UCI), servicio de farmacia, servicio de intervenciones quirúrgicas menores y servicio de ambulancia para derivar casos más complicados a otros centros en Anantapur, Bangalore, Hyderabad y Vellore. El hospital también cuenta con otros servicios como un banco de sangre; servicios de radiología, ecografías, endoscopias y, finalmente, un laboratorio para anatomía patológica, hematología, bioquímica y microbiología. Como jefe del servicio de microbiología está el Dr. Raghu Prakash Reddy (Figura 6).

Ante la falta de profesionales de la salud en Anantapur, en agosto de 2004 la Fundación puso en marcha una Escuela de Enfermería dentro de este complejo hospitalario. Desde entonces, cada año se admiten 40 nuevas candidatas. Una vez terminados los estudios, cada alumno se compromete a trabajar en uno de los hospitales de la Fundación por un mínimo de dos años. Este compromiso beneficia a las enfermeras recién tituladas dándoles trabajo, al tiempo que asegura a la Fundación contar con un equipo de personas formadas durante un periodo de tiempo.



Figura 6 Imagen de los servicios disponibles en el hospital de Bathalapalli

2. Hospital Pediátrico de Bathalapalli

Destinado a pacientes menores de 15 años y en especial a neonatos, es el centro más especializado de Anantapur en la materia. Es un edificio anexo al hospital general de Bathalapalli, está dentro del mismo complejo asistencial. Tiene como finalidad principal combatir la alta tasa de mortalidad infantil en la India que, según UNICEF (2014), es de 43,19 muertes/1 000 nacimientos (muertes de niños menores de un año de edad por cada 1 000 niños nacidos vivos en un año determinado). Dentro de este hospital existe un departamento dedicado exclusivamente a la vacunación, en el que se ofrecen programas para la preven-

ción de Hepatitis B, sarampión, tuberculosis, poliomielitis, difteria, tétanos, tosfe-
rina, haemophilus, fiebre tifoidea, varicela, rotavirus sarampión, parotiditis y ru-
béola (Figura 7 y Tabla1).

Age	Vaccines
Birth	BCG, Zero OPV, Hep-B 1
6 Weeks	DTwP1/DTaP 1, *IPV 1, Hep-B 2, Hib 1, Rotavirus 1, PCV 1
10 Weeks	DTwP 2/DTaP 2, IPV 2, Hib 2, Rotavirus 2, PCV 2
14 Weeks	DTwP 3/DTaP 3, IPV 3, Hib 3, Rotavirus 3, PCV 3
6 Months	OPV 1, Hep-B 3
9 Months	OPV 2, Measles
12 Months	Hep-A1
15 Months	MMR 1, Varicella 1, PCV booster
16 to 18 Months	DTwP B1/DTaP B1, IPV B1, Hib B1
18 Months	Hep-A 2
2 years	Typhoid 1
4½ to 5 years	DTwP B2/D TaP B 2, OPV 3, MMR 2, Varicella 2, Typhoid 2
10to12 years	Tdap/Td HPV

* All doses of IPV may be replaced with OPV if unaffordable

Figura 7 Calendario de vacunación infantil

Tabla 1 Calendario oficial de vacunacion de India

IMMUNIZATION SCHEDULE INDIA		
BCG	Bacille Calmette-Guérin vaccine	birth;
DTwP	Diphtheria and tetanus toxoid with whole cell pertussis vaccine	6, 10, 14 weeks; 16-24 months; 5 years;
DTwPHibHepB	Diphtheria and Tetanus and Pertussis and Haemophilus influenzae and Hepatitis B	6, 10, 14 weeks;
HepB	Hepatitis B vaccine	Birth; 6, 10, 14 weeks;
JE_LiveAtd		9, 16-24 months;
Measles	Measles vaccine	9, 16-24 months;
OPV	Oral polio vaccine	birth; 6, 10, 14 weeks; 16-24 months;
TT	Tetanus toxoid	10, 16 years; and pregnant women

3. Departamento de Enfermedades Infecciosas de Bathalapalli

El programa de VIH/SIDA de la Fundación Vicente Ferrer en la India nació en 1991. En aquellos años había un gran desconocimiento de lo que era esta enfermedad, cómo se transmitía o el tratamiento que debían seguir las personas infectadas por el virus. Entre 1991 y 1994 los esfuerzos por parte de la FVF se centraron en la prevención y la lucha contra la discriminación y el estigma que conlleva la enfermedad, informando y concienciando a la comunidad. En 2001 la FVF empezó a sistematizar la atención médica del VIH/SIDA. En uno de los hospitales de la Fundación se empezó a dar tratamiento sintomático, así como de las infecciones oportunistas. Sin embargo, debido al continuo y creciente número de casos, estos servicios eran insuficientes. Con el asesoramiento de un equipo médico y de arquitectos de España, en 2002 la FVF empezó a diseñar el nuevo centro específico para el cuidado de estos pacientes, dentro del complejo hospitalario de Bathalapalli. Aquel mismo año la organización empezó a ofrecer tratamiento antirretroviral, dos años antes de que lo hiciera el Gobierno indio. Desde entonces, en este edificio se hace el seguimiento y la hospitalización, si precisan, de los pacientes pediátricos y adultos con VIH y tuberculosis. El seguimiento lo realiza el Dr. Gerardo Uría que es médico internista dedicado al paciente con dichas patologías.

4. Hospital General de Kalyandurg

El Hospital de Kalyandurg es uno de los hospitales más antiguos de la Fundación. Se creó en 1978 y se renovó en 2006. El nuevo centro hospitalario tiene 140 camas y es el segundo en importancia después de Bathalapalli. Este hospital está situado en la frontera con Karnataka. Su ubicación permite el acceso no sólo a los ciudadanos de Kalyandurg, sino también a las personas provenientes de casi 300 aldeas de los alrededores. Destacan por la calidad asistencial los servicios de ginecología, de obstetricia y el de pediatría que recientemente ha inaugurado una nueva sala pediátrica.

5. Hospital General de Kanekal

El Hospital de Kanekal creado en el año 2002, cuenta con un total de 90 camas y con servicios similares al resto de hospitales de la Fundación, encontrándose a escasos kilómetros del de Kalyandurg (Figura 8).

Este centro también trata enfermedades como la tuberculosis o el VIH/SIDA. Dentro de los servicios del hospital destacan además el departamento de oftalmología y el de odontología. Este hospital no está dentro de los escogidos para realizar el estudio por cuestión logística.

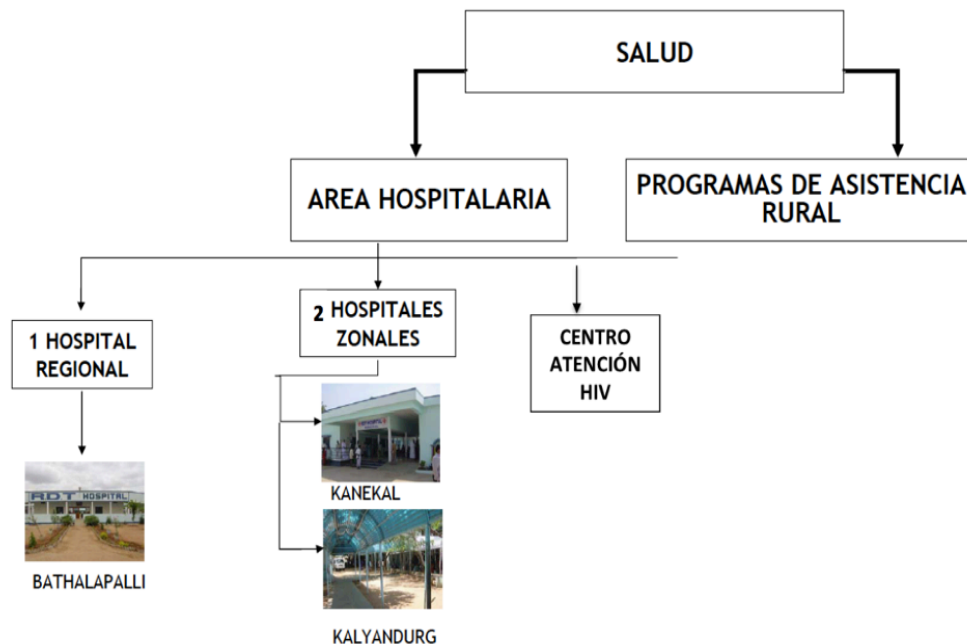


Figura 8 Esquema de organización del área sanitaria de la Fundación Vicente Ferrer

2. Hospitales en los que se realiza el proyecto

El proyecto tiene como ámbito de actuación dos de los hospitales de la fundación: el *hospital pediátrico de Bathalapalli* y el *hospital general de Kalyandurg*, en ambos casos se realizará en los servicios de pediatría, teniendo como diana la población pediátrica de la zona.

El **Hospital de Bathalapalli** atiende cada año más de 50 000 niños, de los que 6 000 de ellos precisarán ingreso. Atiende a una media de 7 000 partos al año. Es el mayor centro hospitalario que la Fundación Vicente Ferrer (FVF) ha construido en el distrito de Anantapur.

En su zona de consultas externas se atiende una media de 300 niños al día. Algunos de estos niños precisarán ingreso hospitalario. La zona de consultas externas está formada por 5 salas de consulta de pediatría, una de traumatología y una para realizar procedimientos ambulatorios.

Además, hay un departamento de vacunación y una sala de urgencias pediátricas (*Casualty*), para el manejo inicial del paciente pediátrico inestable y que a partir de las 5 de la tarde es la consulta de urgencias que queda abierta. En las otras 5 consultas pediátricas están normalmente un pediatra y un *medical officer* (médico general sin especialidad) para hacer la valoración de los pacientes que acuden al hospital para revisión o como primera consulta. Una de ellas está dedicada a la revisión del niño sano previo a la vacunación (Figura 9).



Figura 9 Sala de espera de consultas externas pediátricas

El hospital pediátrico dispone de un total de 90 camas, de las que 51 camas son de hospitalización, divididas en tres salas de hospitalización que están rodeando a dos patios que sirven como lugar para el relax de los familiares y los pacientes durante su estancia (Figura 10). Todo el hospital está construido en una sola planta, lo que facilita el tránsito. Están repartidas de la siguiente manera: la sala de hospitalización *Ward 1* con 13 camas y 4 habitaciones dobles de aislamiento (Figura 11), la *Ward 2* con 14 camas (Figura 12) y la *Ward 3* con 16 camas, en dónde se ingresa a los pacientes según su gravedad, siendo la *Ward 1* para los pacientes más inestables.



Figura 12 Patio interior hospital pediátrico Bathalapalli



Figura 11 Ward 1 hospital Bathalapalli



Figura 10 Ward 2 hospital Bathalapalli

Además, tiene unidad de cuidados intensivos pediátricos (PICU) con 4 puestos y uno más de aislados (Figura 13) y una unidad de cuidados intensivos neonatales (NICU) con 34 puestos, dividida en tres salas según niveles de complejidad, NICU-3, NICU-2 y NICU 1 y una sala de lactancia, donde se ingresa a los neonatos según las necesidades asistenciales, siendo la NICU-3 para los más inestables (Figura 14).



Figura 13 Entrada y vista del interior de la sala de cuidados intensivos pediátricos (PICU)



Figura 14 Salas de cuidados intensivos neonatales y lactancia

El equipo médico de pediatría está formado por 10 miembros, el Dr. Dasarath, que es el jefe de pediatría y el encargado de la NICU, la Dra. Priyanka, pediatra encargada de la PICU, el Dr. Manohar, encargado de la *Ward 1*, el Dr. Hafeez encargado de la *Ward 2* y el Dr. Allabakash encargado de la *Ward 3*. Además, forman parte del equipo los siguientes *medical officer*: Dra. Padmaya, Dra. Swapna, Dra. Jayendra, Dr. Subhasini y Dr. Raviteja.

El **Hospital general de Kalyandurg** es el segundo en importancia tras el de Bathalapalli. Su departamento de pediatría atiende a una media de 200 niños al día y a unos 5 000 partos al año. Tiene, al igual que el hospital de Bathalapalli, varios patios centrales alrededor de las salas de hospitalización para que los familiares puedan tener un espacio común, ya que en ocasiones los niños precisaban estar ingresados largas temporadas lejos de su casa (Figura 15).



Figura 15 Pasillo central de hospital de Kalyandurg con patio interior

El servicio de pediatría de este hospital dispone de dos salas de consultas externas, una de ellas dedicada a la revisión del neonato y otra para las revisiones pediátricas o las primeras visitas-urgencias. En la sala de revisiones del neonato pasan visita un pediatra (Dr. Onkaraiah) que es el que se encarga de la NICU, y una *medical officer* (Dra. Srilakshmi). En la sala de consultas externas de pediatría pasan revisión los pediatras Dr. Ashok, jefe de pediatría de este hospital, Dr. Nagasimha, Dr. Kartheek y Dr. Santosh. Además, están 3 *medical officer*, el Dr. Rajesh, el Dr. Rajendra y el Dr. Mynoorulla Khan. Así, el equipo de pediatría está formado por 9 médicos, 5 pediatras y 4 *medical officer* (Figuras 16 y 17).



Figura 16 Consulta externa de revisión neonatos hospital de Kalyandurg



Figura 17 Consulta externa de pediatría hospital de Kalyandurg

Además, dispone de dos salas de hospitalización para pediatría, una de ellas inaugurada recientemente y aún no completamente operativa. La sala de hospitalización principal consta de 21 puestos (9 cunas y 12 camas) y la nueva sala de hospitalización dispone de 28 camas con varias habitaciones anexas para la estabilización del paciente inestable (Figuras 18 y 19).



Figura 19 Vistas de la sala de hospitalización principal del hospital de Kalyandurg



Figura 18 Nueva sala de hospitalización del hospital de Kalyandurg

El hospital de Kalyandurg dispone de una unidad de cuidados intensivos neonatales (NICU) con 14 camas (tienen 4 *bubble* CPAP, 2 respiradores operativos y 12 equipos de fototerapia) (Figura 20).



Figura 20 NICU hospital de Kalyandurg

Por último, existe una sala llamada *Postnatal Ward* con 20 camas para los cuidados postparto de madre e hijo y una sala llamada *Mothers Ward* con 10 camas para que estén las madres de los recién nacidos que precisan ingreso, para propiciar la lactancia materna a estos recién nacidos.

II - JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

Según los últimos datos del Banco Mundial, cinco de cada cien niños que nacen en la India morirán antes de cumplir los cinco años. En el mundo, uno de cada cuatro bebés que no supera el mes de vida es indio (1)(70)(71).

La incidencia y gravedad de las enfermedades dependen en buena medida de la situación sociosanitaria, económica, cultural y medioambiental de la India. Debido al clima tropical de la India, en la temporada de lluvias se multiplican los casos de dengue y malaria, transmitidos por la picadura de mosquitos. En cambio, en los meses más secos, es la gastroenteritis la que afecta a más personas, ya que la falta de agua empeora la higiene. Las enfermedades más comunes en invierno son las respiratorias, como la gripe o la neumonía. La desnutrición es frecuente debido un desequilibrado acceso a los recursos para la mayor parte de la población, por lo que el sistema inmunitario no funciona de manera óptima y, así, un niño nacido en la India tiene más posibilidades de complicaciones.

Dado que muchas de las enfermedades prevalentes son infecciosas, y algunas precisarán antibioticoterapia, es primordial que exista un uso racional del medicamento. Se debe evitar en lo posible el aumento de las resistencias antibióticas que, al igual que en otras partes del mundo, se está observando también en la India (64)(72)(73)(74).

La OMS lleva desde 1990 alertando de la incremento alarmante a nivel mundial de las resistencias antibióticas (75)(76). Debido a la falta de un sistema nacional de vigilancia de la resistencia antibiótica en la India, se crearon iniciativas como las realizadas por la *India Clinical Epidemiological Network* (INCLEN) y la *Indian Network for Surveillance of Antimicrobial Resistance* (INSAR) (77)(78). En 2011, el *Indian Council of Medical Research* (ICMR) puso en marcha la Política de Control de Resistencia a los Antimicrobianos, que incluye una red centinela de vigilancia de resistencia antibiótica, aunque no realiza estratificación por edad (79). La Declaración de Jaipur en 2011 (80) y Declaración de Chennai en el año siguiente (81), enmarcan las hojas de ruta de consenso para hacer frente al aumento de resistencia antibiótica. En 2015, el *Indian Council of Medical Research* anunció el procedimiento estandarizado para la declaración de resistencia antibiótica (82).

El problema sobrepasa la barrera del uso de antibioticoterapia para tratamiento en humanos. Recientemente, el Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (*European Centre for Disease Prevention and Control*,

en siglas el ECDC) ha publicado los resultados de 2015 de resistencia antibiótica en la Unión Europea, donde destacan la resistencia encontrada a carbapenems en animales y alimentos, aunque a niveles bajos. Se han registrado *Salmonella* y *E. coli* resistentes a colistina en carne de cerdo y en otros animales. La Unidad de Peligros Biológicos y Contaminantes de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (*European Food Safety Authority*, en siglas EFSA), señala las variaciones geográficas en toda la Unión Europea, de forma que los países del norte y oeste de Europa tienen niveles de resistencia más bajos que los de Europa meridional y oriental, que se debe, principalmente, al nivel de uso y el uso excesivo de los antibióticos (83).

La situación es tan alarmante, que la OMS solicitó a los estados miembros desarrollar una lista de las bacterias resistentes a los antibióticos, para poder priorizar en la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos. En enero 2017 se ha presentado esta selección de bacterias que están estratificadas en 3 grupos de prioridad (crítico, elevado y medio). El protocolo completo se publicará en mayo de 2017 (84)(85)(86)(87)(88).

En la India la vigilancia epidemiológica está destinada a unos programas concretos por lo que la vigilancia epidemiológica aún dista de ser eficaz, ya que no existe un departamento de salud pública nacional encargado de su desarrollo (1)(89). Así, los diferentes profesionales, tanto de hospitales públicos como privados, son los encargados de realizar este seguimiento y publicar los datos recogidos de su práctica diaria (90)(91)(92)(63). Así, se estima que alrededor del 65 % de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales de Calcuta presentan microorganismos resistentes a múltiples antibióticos, lo que limita las opciones de tratamiento (93)(94). Varios artículos médicos publicados que describen esta percepción de aumento de resistencias antibióticas en el país (95)(96).

Los patrones de resistencia en niños difieren de los encontrados en adultos (97). Se estima que la India tiene la tasa de mortalidad neonatal más alta de sepsis por bacterias resistentes, aproximadamente uno de cada cinco neonatos con sepsis fallece en el hospital (98). En ausencia de datos nacionales de vigilancia de la resistencia antibiótica en la población pediátrica, la vigilancia desde los hospitales es fundamental (99).

El aumento de las resistencias antibióticas es también un motivo de preocupación para el equipo médico de la red de hospitales de la fundación Vicente Ferrer en Anantapur. Así, desde el servicio de pediatría del Hospital General de Bathalapalli, se venía observando un aumento de la necesidad de antibióticos de amplio espectro en el manejo de las infecciones. Para ello se planteó la coordinación con el servicio de microbiología de dicho hospital para conocer las bacterias predominantes en la población pediátrica, de las zonas de los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg, y sus características respecto a las resistencias antibióticas que presentan para optimizar el manejo de las patologías infecciosas, estableciendo protocolos más concretos dirigidos a las bacterias más prevalentes en dicha zona y a sus características (100). Además de conocer la prevalencia de las enfermedades infecciosas observadas para dirigir los esfuerzos a su prevención, el equipo médico propuso la idea de revisar el uso y manejo de los antibióticos en el servicio de pediatría.

III - HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Preguntas de investigación

Las dos preguntas de investigación que nos han impulsado a realizar esta tesis son las siguientes:

¿Ha aumentado la resistencia antibiótica de los microorganismos que afectan a la población pediátrica que acude a los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg en la región de Anantapur, India en los últimos años?

¿Los antibióticos usados en la población pediátrica atendida en los hospitales de la Fundación Vicente Ferrer son adecuados a los microorganismos existentes en la zona?

2. Hipótesis

1. Hipótesis general

La hipótesis principal de esta tesis es que en los últimos años se está incrementando la resistencia antibiótica de los microorganismos que afectan a la población pediátrica que acude a los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg en la región de Anantapur. Nos gustaría saber si esto es así y ver si los antibióticos usados son los adecuados a los microorganismos existentes en la zona, ya que se tiene la percepción de que ha disminuido la eficacia bactericida de los antibióticos utilizados.

2. Hipótesis específicas

De esta hipótesis general se desprenden las siguientes hipótesis específicas:

1. Existe la percepción de un incremento de la prevalencia de bacterias con resistencia antibiótica en la población.
2. Las bacterias resistentes han ido aumentando a lo largo de estos cuatro años.
3. La patología que existe actualmente en esta zona es en gran parte infecciosa.
4. El uso de cultivos está limitado por las dificultades técnicas de la zona.
5. La antibioticoterapia empírica consigue eliminar la mayor parte los patógenos existentes, aunque los patógenos aumentan su resistencia y se puede limitar su eficacia bactericida.
6. El cultivo y su antibiograma pueden ayudar a conocer los patógenos existentes y la utilidad de los antibióticos disponibles frente a los patógenos en nuestra zona.

3. Objetivos

1. Objetivo general

Conocer los microorganismos más prevalentes que afectan a la población pediátrica de los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg, describir su resistencia antibiótica según antibiograma y ver si existe un aumento de la resistencia antibiótica en los últimos años en las zonas de Andhra Pradesh donde se encuentran ambos hospitales.

Además, se pretende conocer si los antibióticos utilizados en el manejo de patologías infecciosas prevalentes en la población pediátrica de los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg son los adecuados a los microorganismos existentes.

2. Objetivos específicos

Como objetivos específicos se proponen:

1. Describir la prevalencia de las bacterias existentes en la población pediátrica obtenidas de las distintas muestras de cultivos y análisis de los patrones de resistencias o sensibilidad de las diferentes cepas aisladas.
2. Comparar los patrones de resistencia antibiótica de los microorganismos bacterianos más prevalentes en la zona en los últimos cuatro años (de 2012 a 2015, ambos incluidos).
3. Describir las características de los pacientes atendidos en las consultas externas de ambos hospitales, los motivos de consulta más frecuentes y los diagnósticos más prevalentes.
4. Evaluar la frecuencia de uso de hemocultivos u otras muestras en los pacientes ingresados y el porcentaje respecto al uso de antibioticoterapia.
5. Analizar la antibioticoterapia empírica habitualmente pautada en la zona asociada a cada patología, tanto en pacientes ingresados como en consultas externas.
6. Ordenar los antibióticos usados de mayor a menor eficacia frente a los patógenos existentes en la zona según el antibiograma.

IV - PERSONAS Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio desarrollado en dos partes:

Por un lado, se realiza un estudio descriptivo retrospectivo de los cultivos realizados a la población pediátrica desde enero de 2012 a diciembre de 2015, ambos incluidos, en el servicio de microbiología del hospital de Bathalapalli. Así, se recogen de forma retrospectiva los cultivos realizados en el servicio de microbiología a las muestras recogidas de la población pediátrica de los hospitales de Bathalapalli y de Kalyandurg durante cuatro años y se analizan las características de los microorganismos en los que se obtienen resultados positivos y se analiza su antibiograma.

Se recogen los cultivos realizados a los pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 14 años. Los cultivos están recogidos por año y por grupo de edad. Se han dividido en los siguientes 6 grupos de edad: [0, 28 días); [28, 365 días); [1, 2 años); [2, 6 años); [6, 12 años); [12- 15 años).

Por otro lado, se realiza una recogida de forma transversal de datos clínicos de todos los pacientes que acuden a los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg o que están ingresados en el hospital en el momento del estudio. La recogida de datos para el estudio se realiza el 24 de julio de 2015 en el hospital de Bathalapalli y el día 31 de julio de 2015 en el hospital de Kalyandurg. Se analiza la política antibiótica en dos áreas de actuación concretas: consultas externas (*outpatient*) y área de hospitalización (*inpatient*). Se recogen en una hoja de registro los datos básicos de los pacientes pediátricos que acuden a consultas externas del hospital en un día señalado previamente. En ella se recogen el número total de pacientes pediátricos valorados en esta unidad, indicando datos como la patología observada, la edad y el sexo del paciente. Se completa además una segunda ficha para el registro del tratamiento antibiótico empírico en todos aquellos pacientes que precisan de indicación de tratamiento antibiótico domiciliario o con ingreso. En dicha ficha se registra entre otros datos, el motivo de indicación, tipo/s de antibiótico/s utilizado/s, la vía de administración o si se ha recogido

muestra para la realización de cultivo, anotando en caso afirmativo su resultado y su antibiograma.

2. Material

Existen tres áreas de actuación concretas: consultas externas, área de hospitalización y laboratorio de microbiología.

1. **Consultas externas (*outpatient*):** se realiza una hoja de registro con los datos básicos de los pacientes pediátricos que acuden a consultas externas. En ella se recogen el número total de pacientes pediátricos valorados en esta unidad indicando datos como la patología observada, edad y sexo del paciente. Se completa además con una segunda ficha de tratamiento antibiótico empírico en todos aquellos pacientes que acuden a la consulta externa ese día y que precisan de indicación de tratamiento antibiótico domiciliario o con ingreso. En dicha ficha se indica el antibiótico prescrito, la dosis, junto a otros datos del niño (edad, sexo, peso, antibioticoterapia previa, etc.) (Figura 21).



Figura 21 Área de consultas externas Bathalapalli

2. **Área de hospitalización, pacientes ingresados (*inpatient*):** se recoge una hoja de registro de datos de los niños ingresados en la fecha de recogida de los datos, anotando los datos básicos recogidos y en aquellos pacientes que precisen antibioticoterapia se rellena, además, otra ficha de antibioticoterapia

empírica de los pacientes ingresados donde, entre otros datos, se señala el motivo de indicación, tipo/s de antibiótico/s utilizado/s, la vía de administración o si se ha recogido muestra para la realización de cultivo, anotando en caso afirmativo su resultado y su antibiograma (Figura 22)



Figura 22 Área de hospitalización. Kalyandurg

3. **Laboratorio de microbiología:** se recogen de forma retrospectiva los cultivos realizados en el servicio de microbiología de las muestras recogidas de la población pediátrica de los hospitales de Bathalapalli y de Kalyandurg desde enero 2012 a diciembre 2015 siguiendo los estándares (82) y se analizan las características de los microorganismos en los que se obtienen resultados positivos atendiendo a su localización y su antibiograma (Figura 23).

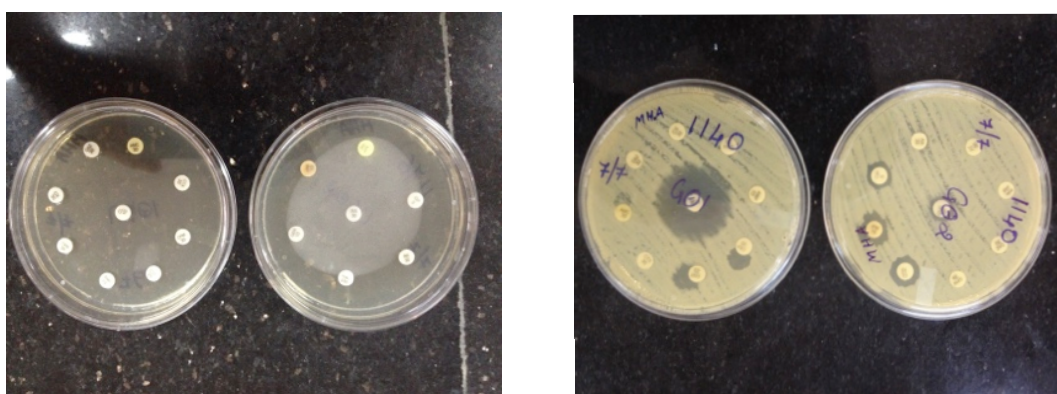


Figura 23 Muestras de cultivos con antibiograma

Para el **hospital de Bathalapalli** existe una ficha de registro de datos de los pacientes de consultas externas (denominada *registration data in RDTs-out-patient sheet Bathalapalli*— Ficha anexo 1) y otra para la recogida de los datos del uso de antibioticoterapia empírica en los pacientes de consultas externas que precisen tratamiento antibiótico (denominada *empiric antibiotic choices in RDT-inpatient sheet Bathalapalli* -Ficha anexo 3).

Por otro lado, se realiza una ficha similar para los pacientes que están ingresados en el día elegido para la recogida de los datos (denominada *registration data inpatient sheet Bathalapalli*- Ficha anexo 5) y en los que están con antibioticoterapia se rellena también la ficha correspondiente (denominada *empiric antibiotic choices in RDT- inpatient sheet Bathalapalli*- Ficha anexo 7).

Todos los datos de las fichas serán transcritos a una base de datos para su análisis.

Por último, se recogen los datos de los cultivos en una base de datos de Excel para su análisis posterior.

Para el **hospital de Kalyandurg** se usan unas fichas similares, siendo 4 fichas, dos para los pacientes *outpatient* denominadas *registration data outpatient sheet Kalyandurg* (Ficha anexo 2) y *empiric antibiotic choices in RDT-outpatient sheet Kalyandurg* (Ficha anexo 4) y dos para los pacientes ingresados denominadas *registration data inpatient sheet Kalyandurg* (Ficha anexo 6) y *empiric antibiotic choices in RDT- inpatient sheet Kalyandurg* (Ficha anexo 8). Para la realización de las fichas se hizo una búsqueda bibliográfica para adecuar las hojas de registro a las necesidades del estudio.

3. Personas

1. Población del estudio

Se define población pediátrica como los pacientes con edades comprendidas entre los 0 y los 14 años, ambos inclusive (hasta que cumplen los 15 años),

expresado como [0- 15 años). En ambos hospitales se recogen todos los pacientes hasta 15 años cumplidos que acuden a las consultas externas de ambos hospitales en esas 24 horas o que están ingresados en las plantas de hospitalización del servicio de pediatría durante los días de recogida de datos: **24 de julio de 2015** en el hospital de Bathalapalli y el día **31 de julio de 2015** en el hospital de Kalyandurg.

En el servicio de microbiología se recogen todos los cultivos realizados a la población pediátrica de ambos hospitales de hasta cumplir 15 años desde el 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2015.

2. Criterios de participación en el estudio

CASOS: Para la recogida de datos de los pacientes que acudieron a los hospitales o estaban ingresados, se establecieron los siguientes criterios:

1. Criterios de inclusión

Casos pediátricos con edades comprendidas entre los 0 y los 14 años, ambos inclusive, de ambos sexos, que acuden a las consultas externas de ambos hospitales en esas 24 horas o que están ingresados en las plantas de hospitalización del servicio de pediatría durante los días de recogida de datos: 24 de julio de 2015 en el hospital de Bathalapalli y el día 31 de julio de 2015 en el hospital de Kalyandurg.

2. Criterios de exclusión

Se excluyen los recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

4. Tamaño muestral

Acuden a consultas externas de ambos hospitales un total de 408 pacientes (175 al hospital de Bathalapalli y 233 al hospital de Kalyandurg). En la fecha

de registro de los datos existen un total de 75 niños ingresados, 44 pacientes en el hospital de Bathalapalli y 31 en el de Kalyandurg.

El número de cultivos recogidos de pacientes pediátricos en el periodo de enero 2012 a diciembre de 2015 es de 58174. De éstos, se analizan en el laboratorio de microbiología los que son positivos que ascienden a un total de 16076 cultivos en los que se aíslan 16573 microorganismos.

5. Variables recogidas

En la **base de datos de los cultivos** se ha registrado la sensibilidad anti-biótica de los microorganismos registrados en dichos cultivos. Así, las variables analizadas han sido 6: nombre del organismo (*organismname*); nombre del anti-biótico (*antibioticname*); tipo de muestra (*sampletype*); resultado antibiograma intermedio (*result I*); resultado antibiograma resistente (*result R*); resultado antibiograma sensible (*result S*).

En la **base de datos de registro de pacientes** se analizan las siguientes 23 variables: de las que las siguientes son cualitativas: *code*; *codebase* (O/I-B/K-000); *hospital*; *type of patient*; *date of study*; *place evaluation*; *name of physician*; *sex*; *reason of consultation*; *reason of consultation 2*; *reason of consultation 3*; *reason of consultation 4*; *main diagnosis*; *main diagnosis 2*; *main diagnosis 3*; *main diagnosis 4*; *management*; *antibiotic therapy given*; *antibiotic therapy received during the last week*; y las siguientes cuantitativas: *age* (years, months/12); *weight in kg*; *temperature Fahrenheit*. Además, se ha añadido la variable “*anything to add*” para apuntar algún dato que no pudiera ser reflejado en las variables anteriores.

En la **base de datos de registro de antibioticoterapia empírica** se recogen 146 variables:

- Variables generales de registro del paciente: *code base; code; hospital; type of patient; date of study; place evaluation; name of physician; hospital patient code; date of admission; management.*
- Variables de datos básicos del paciente: *patient name; sex; age (years, months/12); date of birth.*
- Constantes del paciente: *temperature Fahrenheit; respiratory rate; heart rate; systolic blood pressure; diastolic blood pressure; satO2 %; weight in kg.*
- Variables sobre anamnesis en la consulta actual (motivo de consulta y antibióticoterapia pautaada en la semana previa): *reason of consultation; reason of consultation 2; reason of consultation 3; reason of consultation 4; antibiotic therapy received during the last week. Variables de respuesta a reason for consultation: 0: medical check; 1: fever; 2: respiratory distress; 3: vomiting/diarrhea; 4: dysuria; 5: seizures; 6: other neurological dysfunction; 7: ex-antema/swelling/jaundice; 8: eye affection; 9: ENT affection (ear-nose-throat); 10: musculoskeletal affection; 11: wound/burn; 12: others. Variables de respuesta a antibiotic therapy received during the last week: 0: no; 1: yes.*
- Variables de diagnóstico: *principal diagnosis; diagnosis 2; diagnosis 3; diagnosis 4. Opciones de respuesta: 1: typical CAP (community acquired pneumonia); 2: atypical CAP; 3: pleural effusion; 4: tonsillitis; 5: otitis; 6: sinusitis; 7: other ENT affection; 8: mild diarrhea; 9: moderate diarrhea; 10: severe diarrhea; 11: uncomplicated cystitis; 12: complicated cystitis; 13: pyelonephritis; 14: bacterial meningitis; 15: viral meningitis; 16: TB (tuberculosis) meningitis; 17: cryptococcal meningitis; 18: suppurative conjunctivitis; 19: trachoma; 20: orbital cellulitis; 21: septic arthritis; 22: osteomyelitis; 23: subcutaneous abscess; 24: cellulitis; 25: impetigo; 26: burn; 27: bite; 28: other wound infection; 29: sepsis; 30: dengue fever; 31: typhi fever; 32: malaria; 33: other.*
- Variables sobre la antibióticoterapia pautaada: *antibacterial therapy; route of administration; dosage in mg/kg/day; periodicity of therapy; duration of antibiotic therapy; antibacterial therapy 2; route of administration 2; dosage in mg/kg/day 2; periodicity of therapy 2; duration of antibiotic therapy 2; antibacterial therapy 3; route of administration 3; dosage in mg/kg/day 3; periodicity of therapy 3; duration of antibiotic therapy 3.*

- Variables de estudio analítico: pruebas de detección rápida: *dengue; malaria (mp slide); salmonella IgM; blood group; blood Rh.*
- Variables de estudio analítico: hemograma: *hemoglobin g/dl (HB); hematocrit (PCV); white blood cell count $\times 10^9/l$ (TC); neutrophils %; lymphocytes %; mid cells %; platelet count (Thrombocytes) $\times 10^9/l$.*
- Variables de estudio analítico: coagulación: *Prothrombin time (PT) sec; Partial Thromboplastin Time (APTT) sec; INR %.*
- Variables de estudio analítico: equilibrio ácido-base: *pH-arterial; carbon dioxide pressure, arterial (PaCO₂); bicarbonate (HCO₃) serum; BE.*
- Variables de estudio analítico: orina: *creatinine urine mg/dl; urine protein strip; urine sugar strip; urine micro pus cells/HPF; urine micro crystals cells/HPF; urine micro epithelial cells/HPF; urine micro bacteria/HPF; urine micro RBC/HPF; urine micro casts, granular/HPF; urine micro yeasts/HPF.*
- Variables de estudio analítico: bioquímica sanguínea: *aspartate aminotransferase (AST) (SGOT) iu/l; alanine aminotransferase (ALT) (SGPT) iu/l; alkaline phosphatase mu/ml; bilirubin total mg/dl; bilirubin direct mg/dl; bilirubin indirect mg/dl; amylase serum (IU/L); velocidad de sedimentación glomerular (ESR) mm/1hr; C-reactive protein (CRP) mg/dl; glucose serum mg/dl; creatinine serum mg/dl; sodium serum mmol/l; potassium serum mmol/l; chloride serum mmol/l; calcium serum mg/dl; magnesium serum mg/dl; total proteins g/dL; serum albumin g/dL; cholesterol total mg/dl.*
- Variables de estudio analítico: serologías: *HBS AG rapid; TRIDOT- HIV; brucella; sífilis (well felix); ASLO anti-streptolysin O.*
- Variables sobre los cultivos realizados: *culture done; culture sample; date of culture; name of organism in culture.*
- Resultados de antibiograma: *amikacin antibiogram; ampicillin/amoxicillin antibiogram; amoxicillin-clavulanate/ampicillin-sulbactam antibiogram; azithromycin/erythromycin antibiogram; chloramphenicol antibiogram; ciprofloxacin/ofloxacin/levofloxacin antibiogram; clindamycin antibiogram; cloxacillin antibiogram; cefuroxime/cephalotin/cefadroxil antibiogram; ceftriaxone/cefotaxime antibiogram; ceftazidime antibiogram; colistin antibiogram; cotri-*

moxazole antibiogram; doxycycline antibiogram; gentamicin antibiogram; meropenem/imipenem antibiogram; piperacillin-tazobactam/cefoperazone-sulbactam; antibiogram; vancomycin antibiogram; other antibiotic antibiogram.

- Variables sobre un segundo cultivo realizado al mismo paciente: *culture sample 2; name of organism in culture 2; amikacin antibiogram 2; ampicillin/amoxicillin antibiogram 2; amoxicillin-clavulanate/ampicillin-sulbactam antibiogram 2; azithromycin/erythromycin antibiogram 2; chloramphenicol antibiogram 2; ciprofloxacin/ofloxacin/levofloxacin antibiogram 2; clindamycin antibiogram 2; cloxacillin antibiogram 2; cefuroxime/cephalotin/cefadroxil antibiogram 2; ceftriaxone/cefotaxime antibiogram 2; ceftazidime antibiogram 2; colistin antibiogram 2; cotrimoxazole antibiogram 2; doxycycline antibiogram 2; gentamicin antibiogram 2; meropenem/imipenem antibiogram 2; piperacillin-tazobactam/cefoperazone-sulbactam antibiogram 2; vancomycin antibiogram 2; other antibiotic antibiogram 2.*
- Variables sobre un tercer cultivo realizado al mismo paciente: *culture sample 3; name of organism in culture; antibiogram3.*
- Variable “anything to add”: por si es necesario introducir algún dato que no es posible registrar.

6. Análisis estadístico

1. Preparación de los datos

Para la recogida de la información se realizaron unas fichas de registro y se confeccionó una base de datos (ad hoc) en Excel.

Antes de empezar el análisis estadístico se depuraron los datos para evitar el síndrome GIGO (101). En esta tesis se manejan tres bases de datos (BdD): Pacientes, Antibioticoterapia y Cultivos.

2. Estadística descriptiva

En primer lugar, se realizó la estadística descriptiva de las variables utilizadas en esta tesis.

1. Variables cualitativas

Las variables cualitativas se describen mediante tablas de distribución de frecuencias, en la que se presenta la frecuencia de los sujetos que pertenecen a cada una de las categorías y el porcentaje que representan respecto al total (102). Para su representación gráfica se utiliza el diagrama de barras (103). Los intervalos de confianza de las proporciones se calculan empleando el método recomendado de Wilson (104), utilizando un nivel de confianza del 95 % ($\alpha = 0,05$).

El método se basa en invertir la ecuación:

$$z = \frac{p - \pi}{\sqrt{\frac{\pi(1-\pi)}{n}}} \quad (1)$$

despejando π se obtiene una ecuación cuadrática cuya solución es:

$$\pi = \frac{2np + z^2 \pm z\sqrt{z^2 + 4n(p - p^2)}}{2(n + z^2)} \quad (2)$$

Hoy día, este último es el método recomendado y se basa en los siguientes cálculos (105):

$$\begin{aligned} p &= \frac{r}{n} \\ A &= 2r + z^2 \\ B &= z\sqrt{z^2 + 4r(1 - p)} \\ C &= 2(n + z^2) \\ \lim.inf &= \frac{A - B}{C} \\ \lim.sup &= \frac{A + B}{C} \end{aligned} \quad (3)$$

2. Variables numéricas

Inicialmente se comprobó la condición de normalidad de las variables numéricas mediante la prueba de Shapiro-Wilks (106) y gráficos de normalidad (Q-Q plot) (103). Si la cumplen se describirán con la media y la desviación estándar:

$$Media = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (4)$$

$$DE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (5)$$

En caso contrario con la mediana y el rango intercuartílico (P75 –P25).

Se calculará el intervalo de confianza con un nivel de confianza del 95 % mediante técnicas asintóticas.

$$IC (1 - \alpha)100 \% = \theta \pm t_{n-1, \alpha/2} ee(\theta) \quad (6)$$

Para interpretar el estado nutricional de los sujetos se han utilizado las curvas de percentiles de la OMS y se han definido como subnutridos los sujetos con un peso por debajo del percentil 3.

3. Estadística bivariable

En segundo lugar, se estudian las relaciones bivariadas mediante distintas pruebas.

1. Dos variables cualitativas

Para comparar dos variables cualitativas se emplea la prueba χ^2 con grados de libertad (gl).

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E} \quad (7)$$

$$gl = (row - 1)(col - 1) \quad (8)$$

Cuando hay varias proporciones, en muchas ocasiones más que comprobar si son iguales o diferentes, es mucho más interesante comprobar si hay una tendencia lineal entre las proporciones, es decir, comprobar que hay una tendencia creciente ($p_1 < p_2 < p_3 < \dots < p_c$) o decreciente ($p_1 > p_2 > p_3 > \dots > p_c$) en las c proporciones. La prueba que se debe aplicar es la prueba de tendencia lineal (*Cochran-Armitage test of trend*) (107)(108), que se calcula en **R** con la función `prop.trend.test()`. Para la representación gráfica de dos variables cualitativas se ha utilizado el *mosaic plot*, que presentan las frecuencias relativas en función de la superficie (109).

2. Una variable numérica y otra cualitativa

Comparación de dos medias. Cuando se trata de estudiar una variable numérica y otra cualitativa con dos categorías se comparan las dos medias independientes (m_1 y m_2) con la prueba t de Student con la corrección de Welch, comprobando previamente las dos condiciones de normalidad y homocedasticidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk y la razón de las dos varianzas, respectivamente.

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)}} \quad (9)$$

$$gl = \frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1}\right)^2}{n_1 - 1} + \frac{\left(\frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{n_2 - 1}} \quad (10)$$

En caso de no cumplirse las dos condiciones se calcula la prueba U de Mann-Whitney:

$$z = \frac{U_2 - \frac{n_1 n_2}{2}}{\sqrt{n_1 n_2 \left(\frac{n_1 + n_2 + 1}{12} \right)}} \quad (11)$$

siendo U_2 el número de veces que alguien del grupo 2 supera a alguien del grupo 1.

3. Dos variables numéricas

Para comparar dos variables numericas, por ejemplo la evolución del peso según la edad, debido a la ausencia de normalidad y homocedasticidad, se ha utilizado regresion no paramétrica.

4. Estadística multivariable

En tercer lugar, se realiza un análisis estadístico multivariable en el que para una única variable dependiente se incluyen en el modelo varias variables independientes, alguna de las cuales pueden actuar como factores de confusión. Por ejemplo, cuando se analiza el estado nutricional en función del peso, edad, sexo y hospital se utiliza un modelo de regresión logística:

$$Pr(E = 1|X) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i)}} \quad (12)$$

donde la importancia de cada factor (X_i) se mide con la $OR = e^{\beta_i}$.

La depuración y el análisis de datos de esta Tesis se ha realizado con el programa estadístico R (110) y diversos paquetes disponibles en la red <https://cran.r-project.org/web/packages/>, fundamentalmente: Hmisc (111), epi-calc (112), Epi (113), ggplot (114) y funciones programadas específicamente.

Se considera como significativo un valor de $p < 0,05$ y todas las pruebas de hipótesis serán bilaterales (two-tailed).

V - RESULTADOS

1.CONDICIONES DE REALIZACIÓN

Para la realización de esta tesis, he viajado a la India del 21 de junio al 11 de agosto de 2015, y he estado alojada en las habitaciones destinadas a los voluntarios que tiene la FVF en los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg que se encuentran cerca de la ciudad de Anantapur, en el estado de Andhra Pradesh. El horario de trabajo es de lunes a sábado de 8 a 17 horas. La distancia entre ambos hospitales es de 87,4 km y en realizar ese trayecto en coche se tarda alrededor de una hora y media (Figura 24).

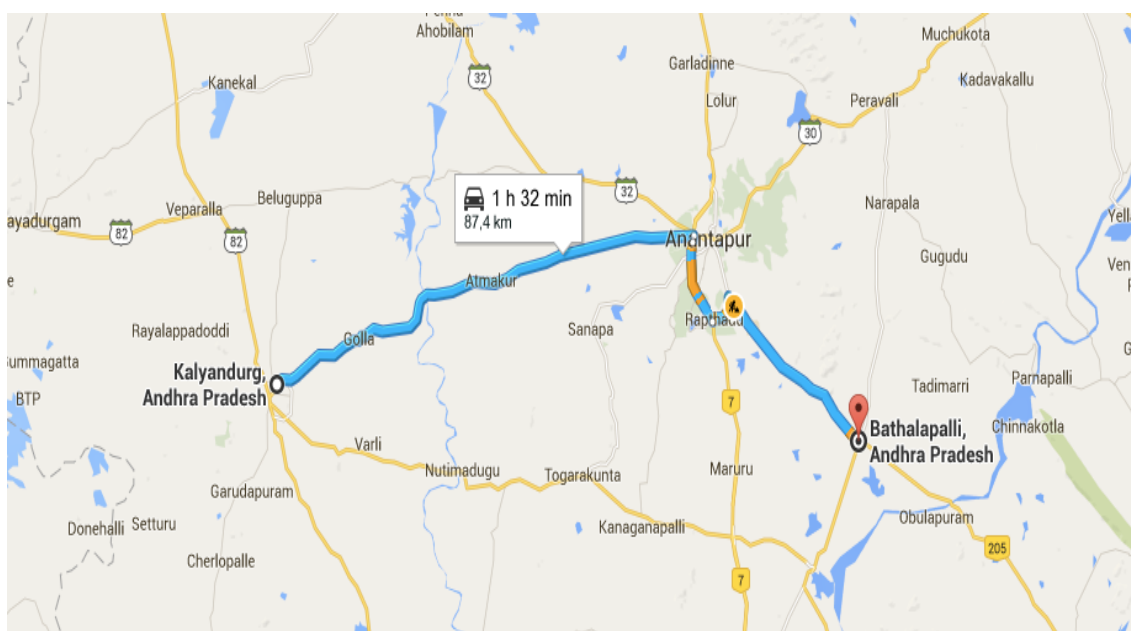


Figura 24 Situación en el mapa y distancia entre ambos hospitales en el mapa

La mayor parte de la estancia ha sido en el hospital de Bathalapalli, que es el hospital más grande y cercano a la sede de la fundación en Anantapur. El primer mes ha sido para conocer el funcionamiento de ambos hospitales, uno de forma directa y el otro de forma indirecta (a través de correo electrónico), y modificar las hojas iniciales de registro para adecuarlas a ambos hospitales. Así, se han registrado en la ficha de registro de antibióticos las pruebas complementarias más habitualmente utilizadas, desestimando aquellas no realizadas en el laboratorio. Acudiendo a la farmacia del hospital se ha obtenido el listado de los

antibióticos disponibles en los hospitales de la FVF para el tratamiento de los pacientes. Gracias al servicio de microbiología se ha adecuado la recogida de datos sobre los cultivos. Así, se han anotado únicamente los antibióticos usados para los antibiogramas y de la misma forma se han incluido en la ficha de registro sólo los principales test de diagnóstico rápido disponibles.

El trabajo de recogida de datos debe tener una parte de formación previa a la llegada al terreno, a través de la bibliografía y las fuentes de información disponibles y otra parte de formación al llegar al terreno, para conocer el sitio donde se trabaja y los medios disponibles y adaptar la idea previa a la realidad, modificando todo aquello que sea necesario para adecuarlo al contexto real. Además, es muy importante transmitir a todos los participantes y colaboradores de la recogida de datos la idea común para unificar los criterios de recogida de datos, para que se comprenda el funcionamiento de la hoja de recogida y se obtengan unas fichas lo más completas posibles.

La siguiente parte del proyecto ha sido la recogida de los datos. Para ello, se eligieron dos fechas concretas, una en el hospital de Bathalapalli y otra en el hospital de Kalyandurg en donde estuve durante una semana para conocer el hospital, realizar las últimas modificaciones in situ de las fichas de registro, coordinarme, unificar criterios y resolver las dudas del equipo médico y realizar dicha recogida de datos.

2. ANÁLISIS DE LOS DATOS

1. PRIMERA PARTE: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES ATENDIDOS EN LA RED DE HOSPITALES FVF

Los aspectos a analizar son los descritos en los objetivos específicos.

1. Describir las características de los pacientes atendidos, los motivos de consulta más frecuentes y los diagnósticos más prevalentes.

La India es el segundo país más poblado del mundo (135 200 000 habitantes, 411 hab/km²) y el séptimo país en extensión (3 287 263 km²), pero que aún está en vías de desarrollo. Este estudio se ha desarrollado en uno de sus 29 estados, concretamente en el estado Andhra Pradesh, situado en la zona sureste de la India (Figura 25).



Figura 25 Mapa político de la India

1. Origen de la población

La población estudiada está formada por 483 sujetos (Tabla 2) provenientes de dos hospitales, uno de ellos con mayor tasa de ingresos (prueba ji cuadrado, $\chi^2 = 5,74$, $df = 1$, $p = 0,017$).

Tabla 2 Origen de la población estudiada

Origen	Hospital		Total
	Bathalapalli	Kalyandurg	
Consultas externas	175	233	408
Ingresados	44	31	75
Total	219	264	483

El riesgo de ingresar en el hospital de Bathalapalli es casi el doble que en el hospital de Kalyandurg (OR=1.89; IC95 %:1.15 a 3.11), probablemente porque los pacientes tengan peor nutrición.

De la muestra total analizada (483 pacientes), un total de 408 pacientes se recogen en las consultas externas de ambos hospitales (175 al hospital de Bathalapalli y 233 al hospital de Kalyandurg). En la fecha de registro de los datos existen un total de 75 niños ingresados, 44 pacientes en el hospital de Bathalapalli y 31 en el de Kalyandurg.

2. Características de la población

Las principales características de la población estudiada se recogen en la siguiente tabla (Tabla 3).

Tabla 3 Población estudiada

Característica	Males		Females		Total	P. sig. p valor
	n	%	n	%		
Sexo:						< 0,001
Sexo	275	58.3 %	188	41.7 %	463	
Hospital:						0,676
Bathalapalli	131	47.6 %	85	45.2 %	216	
Kalyandurg	144	52.4 %	103	54.8 %	247	
Grupos de edad:						0,561
< 1 m	35	12.8 %	32	17.0 %	67	
1-12 m	73	26.6 %	54	28.7 %	127	
1-4 yr	81	29.6 %	55	29.3 %	136	
5-9 yr	54	19.7 %	30	16.0 %	84	
10-14 yr	31	11.3 %	17	9.0 %	48	
Estado nutricional:						0,063
Malnutrido	95	38.6 %	52	29.7 %	67	
Eutrófico	151	61.4 %	123	70.3 %	127	
Peso por grupos de edad ($\bar{x}$ y DE)						
< 1 m	2.9	0.50	3.0	0.68		0.516
1-12 m	6.1	1.56	5.5	1.58		0.060
1-4 yr	10.0	2.51	9.9	2.50		0.771
5-9 yr	17.2	4.25	17.5	3.24		0.668
10-14 yr	31.1	7.94	29.0	5.35		0.287

Como se puede apreciar, no existían diferencias entre los dos sexos, excepto en el número de nacimientos que, al igual que en el resto del mundo, predominan los varones.

3. Estado nutricional

El peso es una de las variables importantes a tener en cuenta en el uso de los antibióticos por dos aspectos importantes: por un lado, el peso del paciente es importante para calcular la dosis correcta de antibiótico cuando se deba emplear, y, por otro lado, el peso es un marcador indirecto del estado nutricional y éste se asocia con el estado inmunológico y, por tanto, con el riesgo de padecer enfermedades infecciosas (115)(116)(117)(118)(59), y con aumento de mortalidad (119). El estado nutricional está relacionado con factores económicos, ambientales (58) y sociales (60)(120)(121).

En este estudio únicamente se recogió la edad y el peso, pero no la talla, por lo que no se puede calcular el estado nutricional (basado en el IMC). Si es posible interpretar el peso según las curvas de crecimiento de la OMS (122) para cada sexo.

1. Evolución del peso

1. Peso en el primer año de vida

El peso en el primer año, aunque sin presentar diferencias estadísticamente significativas, es ligeramente superior en los varones, como se aprecia en la siguiente figura (Figura 26).

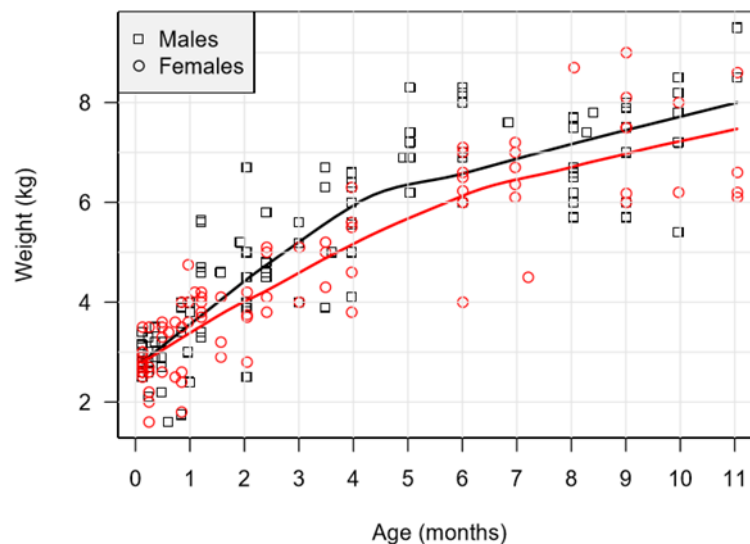


Figura 26 Curvas de regresión no paramétrica del peso (kg) en el primer año de vida

2. Peso durante la infancia y adolescencia

Pasado el primer año de vida y hasta los 14 años, los pesos se igualan (Figura 27), sin apreciar diferencias entre sexos.

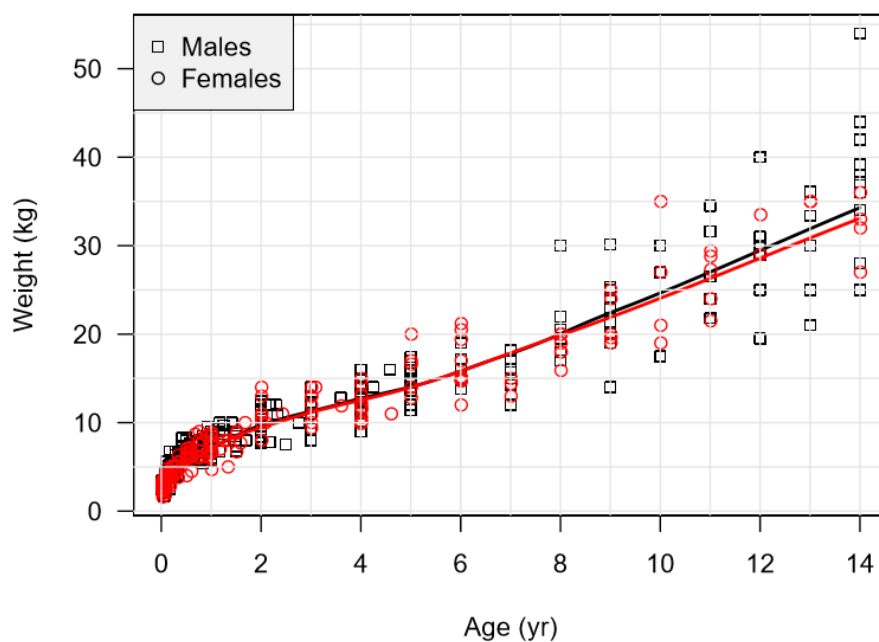


Figura 27 Curvas de regresión no paramétrica del peso (kg) hasta los 14 años

2. Prevalencia de la malnutrición

Se considera un peso patológico a aquel que se encuentra por debajo del percentil 3 (P3). Para responder a esta pregunta, en primer lugar, se representarán los pesos de las niñas y de los niños utilizando los patrones de crecimiento de la OMS (de 0 a 5 años y de 5 a 10 años) y, en segundo lugar, se calculará el porcentaje de los que están por debajo del percentil 3.

Peso desde el nacimiento hasta los 5 años (primeros 60 meses de vida). En la siguiente figura (Figura 28) se representan los pesos de la población estudiada en función de su edad separados por sexo.

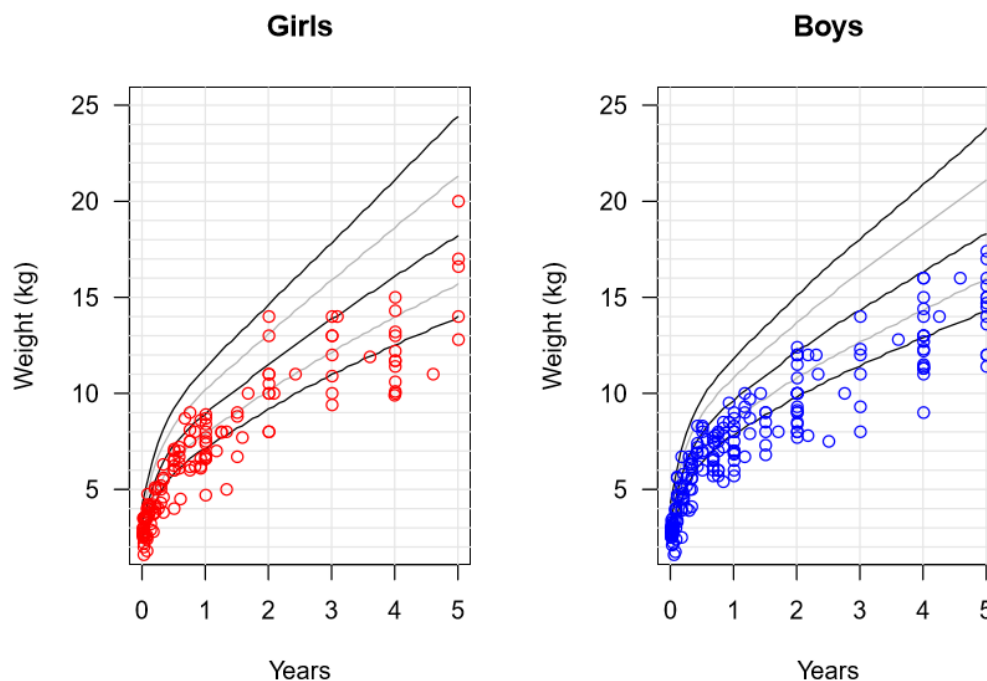


Figura 28 Curvas de percentiles P3, P15, P50, P85, P97 según patrones de crecimiento de la OMS de 0 a 5 años.

Peso desde los 5 hasta los 10 años (segundos 60 meses de vida). En la figura 29 se representan los pesos de la población estudiada en función de su edad y sexo.

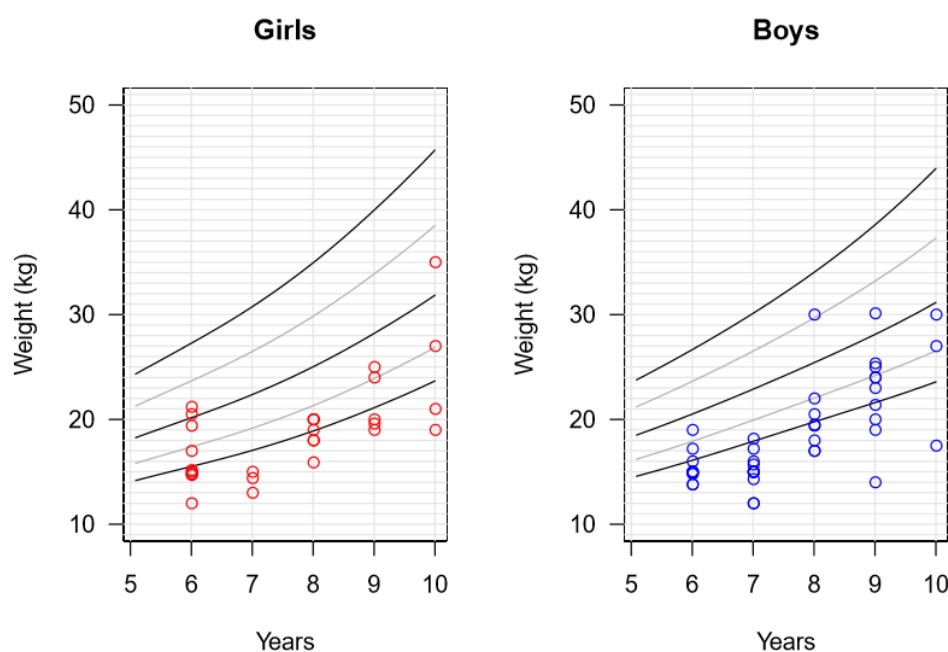


Figura 29 Curvas de percentiles P3, P15, P50, P85, P97 según patrones de crecimiento OMS de 5 a 10 años.

La prevalencia de la malnutrición en la primera década de la vida en los niños atendidos en hospitales de la FVF es del 34.9 % (IC-95 %: 30.5 a 39.6). En la Figura 30 se observa que en las niñas la subnutrición se presenta en el 29,7 % (IC-95 %: 23,4 a 36.9) y en los niños en el 38.6 % (IC-95 %: 32.8 a 44.8); esta diferencia del 8,9 % casi es estadísticamente significativa ($p = 0,063$).

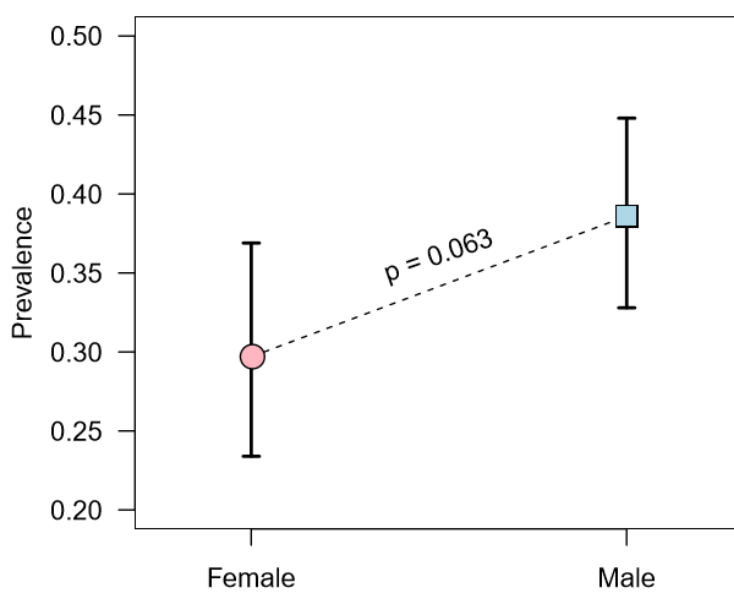


Figura 30 Prevalencia de la malnutrición según sexo.

La OMS en sus curvas de crecimiento solo ha publicado datos de peso por edad hasta los 10 años, por lo tanto, el porcentaje de sujetos desnutridos se ha analizado hasta esta edad (119) (123).

3. Factores asociados a la malnutrición

1. Malnutrición y edad

Globalmente se aprecia que el porcentaje de malnutridos va aumentando con la edad (Figura 31). En la Tabla 4 se aprecian los datos numéricos.

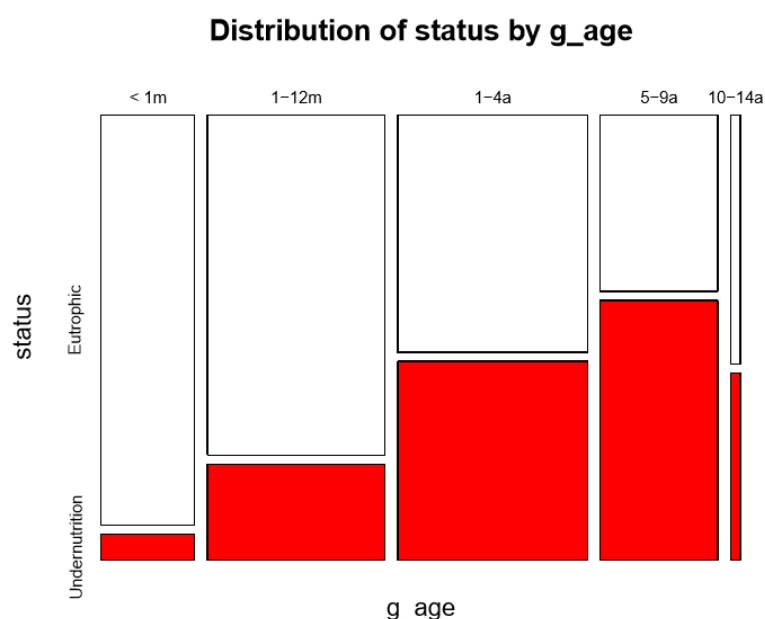


Figura 31 Distribución de la malnutrición en los cinco grupos de edad analizados (en el último grupo solo se ha podido calcular los niños de 10 años)

Tabla 4 Prevalencia de la malnutrición según grupos de edad

Group of Age	Undernutrition		Eutrophic		Total
	n	%	n	%	
< 1 m	4	6.0 %	63	94.0 %	67
1-12 m	28	22.0 %	99	78.0 %	127
1-4 yr	62	45.6 %	74	54.4 %	136
5-9 yr	50	59.5 %	34	40.5 %	84
10-14 yr	3	42.9 %	4	57.1 %	7

2. Malnutrición y sexo

En la Figura 32 se observa que en los varones se presenta en mayor proporción la malnutrición, casi con significación estadística ($p = 0,063$); el riesgo en los niños es 1.5 veces mayor que en las niñas ($OR = 1.49$; IC-95 %: 0.98 a 2.25), lo que probablemente se asociará a mayor mortalidad en el sexo masculino.

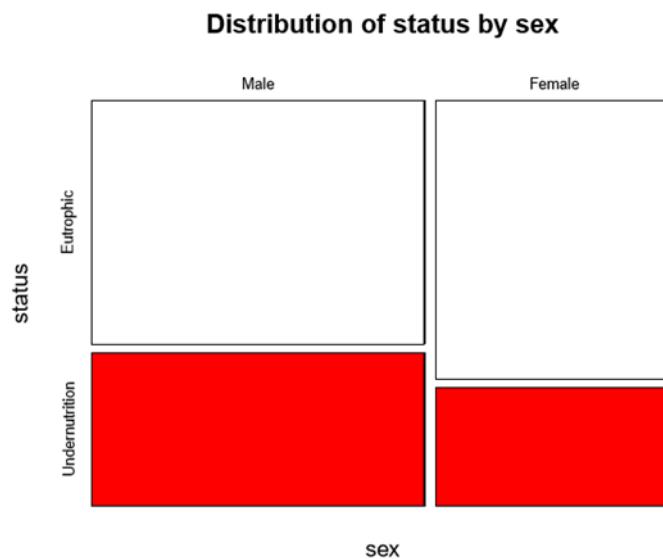


Figura 32 Malnutrición según el sexo

3. Malnutrición y hospital en el que ha sido valorado

En la Figura 33 se aprecia que los niños atendidos en el hospital de Kalyandurg (mediana 10.9 kg, IQR = 9.9) eran 2.32 kg más bajos que los atendidos en el hospital de Bathalapalli (mediana 8.0 kg, IQR=9.8). Esta diferencia era estadísticamente significativa (prueba de Mann-Whitney, $W = 34083$, $p < 0,001$).

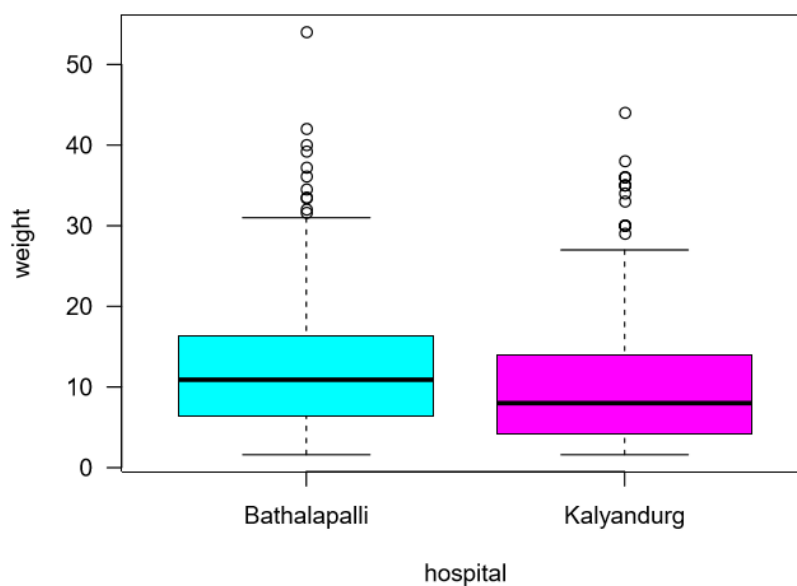


Figura 33 Distribución del peso de los sujetos estudiados según el hospital.

Probablemente la causa sea que el área de influencia del hospital de Kalyandurg esté más deprimida y los habitantes se encuentren en peores condiciones (58)(57). De hecho, durante el periodo de estudio el hospital de Kalyandurg también atendió a más pacientes ($n = 264$) que el hospital Bathalapalli ($n = 219$). Así, nos planteamos si el peso era más bajo en todos los grupos de edad o solamente en alguno de ellos. En la Figura 34 se observa la distribución del peso y en la Tabla 5 se muestran los valores numéricos. Únicamente en el grupo de edad de 1 a 12 meses se observa que los niños del hospital Kalyandurg tienen significativamente ($p = 0,021$) menos peso.

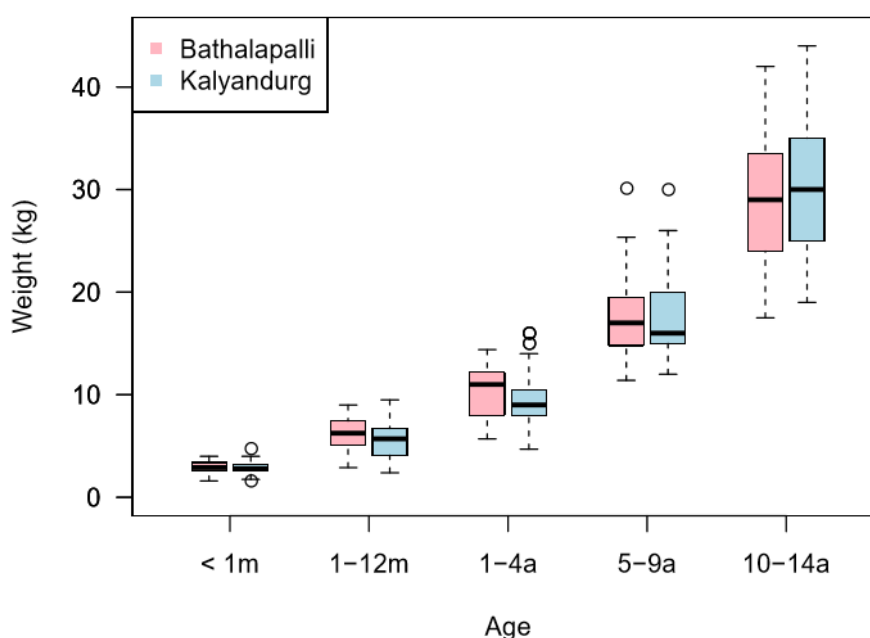


Figura 34 Distribución del peso de los sujetos estudiados según los grupos de edad y el hospital.

Tabla 5 Comparación de peso (kg) según grupos de edad y hospital (prueba no paramétrica de Mann-Whitney).

Group of Age	Bathalapalli			Kalyandurg			W, Mann-Whitney	signif. p.value
	n	Media	DE	n	Media	DE		
< 1m	21	3.0	0.54	47	2.9	0.62	557	0.402
1-12m	60	6.2	1.51	71	5.6	1.59	2629	0.021
1-4a	59	10.3	2.34	81	9.7	2.51	2827	0.065
5-9a	49	17.4	3.83	41	17.3	4.08	1021	0.897
10-14a	29	29.8	7.92	23	30.1	6.54	311	0.678

4. Análisis de regresión logística del estado nutricional

Finalmente, para valorar adecuadamente la importancia de los factores estudiados (peso, edad, sexo y hospital) se crea un modelo multivariante de regresión logística:

```
glm(formula = en ~ weight + age + sex + hospital, family = binomial,
     data = .data)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.6923  -0.7359  -0.3701   0.5335   2.0727

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      2.60292    0.46432   5.606 2.07e-08 ***
weight          -0.78260    0.09261  -8.450 < 2e-16 ***
age              1.82288    0.20162   9.041 < 2e-16 ***
sexFemale       -0.70911    0.26676  -2.658 0.00785 **
hospitalKalyandurg -0.44842    0.26203  -1.711 0.08702 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 544.72  on 420  degrees of freedom
Residual deviance: 376.70  on 416  degrees of freedom
(62 observations deleted due to missingness)
AIC: 386.7

Number of Fisher Scoring iterations: 5
```

Dejamos este modelo como definitivo. En la siguiente tabla se presentan los coeficientes β_i del modelo, la OR, su intervalo de confianza del 95 % y el grado de significación estadística.

Tabla 6 Coeficientes del modelo de regresión logística definitivo. (*) nivel de referencia las mujeres. (**) nivel de referencia el hospital de Kalyandurg.

Factor	β	OR	IC-95 %		p
			inf	sup	
(Intercept)	2.6029	—	—	—	—
weight	-0.7826	0.46	0.38	0.54	< 0,001
age	1.8229	6.19	4.26	9.41	< 0,001
sex (*)	-0.7091	0.49	0.29	0.82	0,008
hospital (**)	-0.4484	0.64	0.38	1.07	0,087
AIC = 386.7					

Del análisis de regresión logística se puede concluir tres son los factores más importantes en cuanto a la malnutrición:

- El **peso** se comporta como factor protector (OR = 0,46; IC-95 %: 0.38 a 0.54).
- La **edad** se comporta como factor de riesgo (OR = 6.19; IC-95 %: 4.26 a 9.41).
- El **sexo** se comporta como factor protector (OR = 0,49; IC-95 %: 0.29 a 0.82).
- El **hospital** casi se comporta como factor protector (OR=0,64; IC-95 %: 0.38a1.07), pero sin significación estadística, ya que su IC abarca el factor nulo.

La malnutrición es un factor importantísimo como causa de enfermedad, en especial de infecciones (Figura 35) (118).

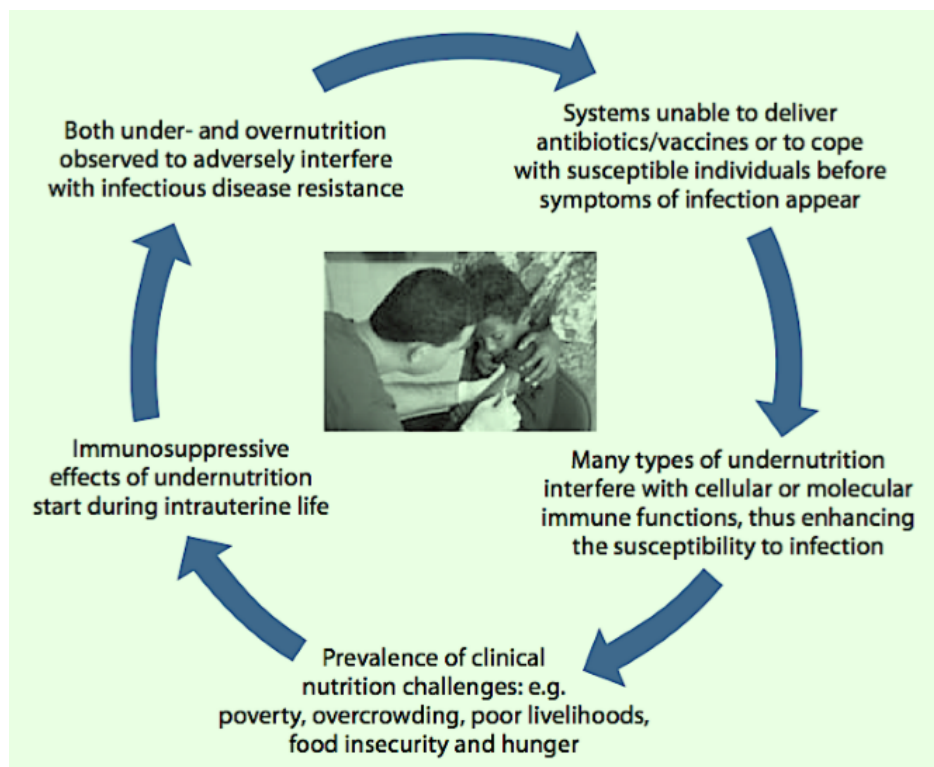


Figura 35 "Undernutrition" como causa de enfermedad

4. Motivo de consulta

El motivo de consulta agudo más frecuente fue la fiebre, seguido de cuadro catarral (tos y rinorrea) (ENT affection), dificultad respiratoria y cuadros de vómitos y diarrea. Casi el 30 % de los pacientes que acudieron era para revisiones de salud-vacunaciones (Figura 36).

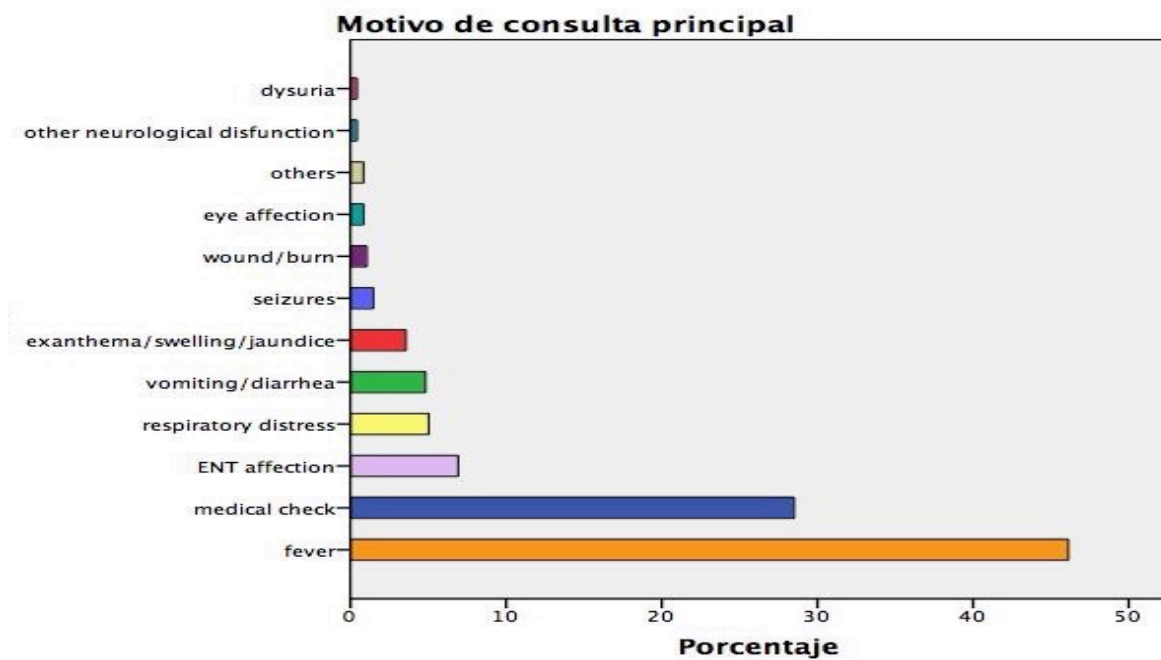


Figura 36 Motivo de consulta principal de los pacientes pediátricos valorados

1. Motivo de consulta y sexo

No se observaron diferencias entre sexos en cuanto a los motivos de consulta, aunque casi alcanzaron significación estadística el grupo de “Exanthema/swelling/jaundice” ($p = 0,052$) y el de “Wound/burn” ($p = 0,082$), siendo más frecuentes en los varones (Tabla 7).

Tabla 7 Principales motivos de consulta en los 483 pacientes estudiados (295 varones y 208 mujeres).

#	Motivo	Total		Males		Females		p
		n	%	n	%	n	%	
1	Medical check	134	28.4	75	27.7	59	31.6	0.404
2	Fever	215	46.3	129	47.6	86	46.0	0.775
3	Respiratory disease	23	5.1	15	5.5	8	4.3	0.665
4	Vomiting/diarrhea	19	4.6	13	4.8	6	3.2	0.480
5	Dysuria	2	0.4	1	0.4	1	0.5	0.999
6	Seizures	7	1.5	2	0.7	5	2.7	0.127
7	Other neurological disfunction	2	0.4	1	0.4	1	0.5	0.999
8	Exanthema/swelling/jaundice	14	3.6	12	4.4	2	1.1	0.052
9	Eye affection	4	0.8	1	0.4	3	1.6	0.309
10	ENT affectation	29	6.9	14	5.2	15	8.0	0.244
11	Wound/burn	5	1.1	5	1.8	0	0.0	0.082
12	Others	4	0.8	3	1.1	1	0.5	0.648
	NA's	45	—	24	—	21	—	

2. Motivo de consulta y hospital

En la Tabla 8 se recogen los principales motivos de consulta en cada uno de los dos hospitales estudiados.

Tabla 8 Principales motivos de consulta en los 483 pacientes estudiados (219 de Bathalapalli y 264 de Kalyandurg).

#	Motivo	Total		Bathalapalli		Kalyandurg		p
		n	%	n	%	n	%	
1	Medical check	135	28.4	58	26.6	77	30.0	0.475
2	Fever	220	46.3	116	53.2	104	40.5	0.006
3	Respiratory disease	24	5.1	10	4.6	14	5.4	0.834
4	Vomiting/diarrhea	22	4.6	10	4.6	12	4.7	0.999
5	Dysuria	2	0.4	0	0.0	2	0.8	0.502
6	Seizures	7	1.5	5	2.3	2	0.8	0.256
7	Other neurological disfunction	2	0.4	2	0.9	0	0.0	0.210
8	Exanthema/swelling/jaundice	17	3.6	4	1.8	13	5.1	0.081
9	Eye affection	4	0.8	0	0.0	4	1.6	0.129
10	ENT affectation	33	6.9	8	3.7	25	9.7	0.011
11	Wound/burn	5	1.1	2	0.9	3	1.2	0.999
12	Others	4	0.8	3	1.4	1	0.4	0.338
	NA's	8	—	1	—	7	—	

La distribución de los motivos de consulta es similar, excepto que el hospital de Kalyandurg es consultado más por fiebre (*fever*) ($p = 0,006$), por exantema/tumefacción/ictericia (*Exanthema/swelling/jaundice*) ($p = 0,081$) y por infección respiratoria de vías altas (*ENT affection*) ($p = 0,011$) (Figura 37).

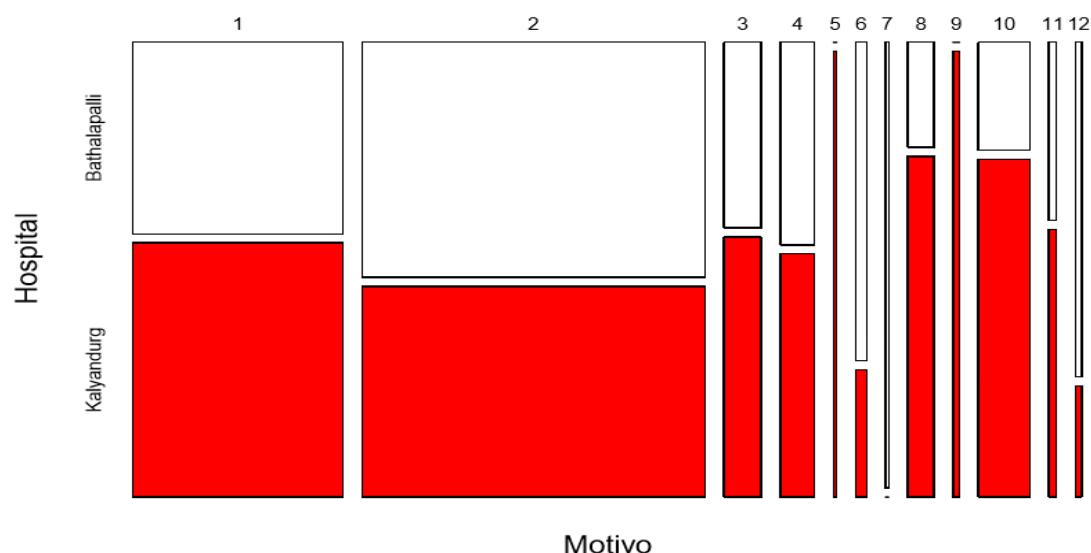


Figura 37 Motivo de consulta según hospital ordenado de 1-12 según motivos de Tabla 8

3. Motivo de consulta y estado nutricional

En la siguiente tabla (Tabla 9) recogen los principales motivos de consulta en los sujetos con un peso por encima y por debajo del percentil 3 de las curvas de peso de la OMS.

Tabla 9 Principales motivos de consulta en los 421 pacientes estudiados (274 eutróficos y 147 malnutridos).

#	Motivo	Total		Eutrophic		Undernutrition		p
		n	%	n	%	n	%	
1	Medical check	128	28.4	103	38.0	25	17.1	<0.001
2	Fever	191	46.3	110	40.6	81	55.5	0.004
3	Respiratory disease	22	5.1	15	5.5	7	4.8	0.822
4	Vomiting/diarrhea	16	4.6	5	1.8	11	7.5	0.006
5	Dysuria	2	0.4	0	0.0	2	1.4	0.122
6	Seizures	5	1.5	2	0.7	3	2.1	0.349
7	Other neurological disfunction	1	0.4	1	0.4	0	0.0	0.999
8	Exanthema/swelling/jaundice	13	3.6	10	3.7	3	2.1	0.556
9	Eye affection	3	0.8	2	0.7	1	0.7	0.919
10	ENT affection	27	6.9	20	7.4	7	4.8	0.405
11	Wound/burn	5	1.1	2	0.7	3	2.1	0.349
12	Others	4	0.8	1	0.4	3	2.1	0.126
	NA's	4	—	3	—	1	—	

Se analizan en 421 pacientes (274 eutróficos y 147 malnutridos). La muestra tiene 62 pacientes menos ya que a los mayores de 10 años no se les pudo evaluar ya que las curvas de la OMS acaban a los 10 años.

La distribución de los motivos de consulta son similares (Figura 38), excepto que en los que acuden al *Medical check* (la revisión del niño sano) la proporción de niños eutróficos es mayor ($p < 0,001$); mientras que la fiebre es más frecuente en los subnutridos ($p = 0,004$), al igual que presentar vómitos y diarrea es más frecuente en los que tienen un peso por debajo del percentil 3 ($p = 0,006$).

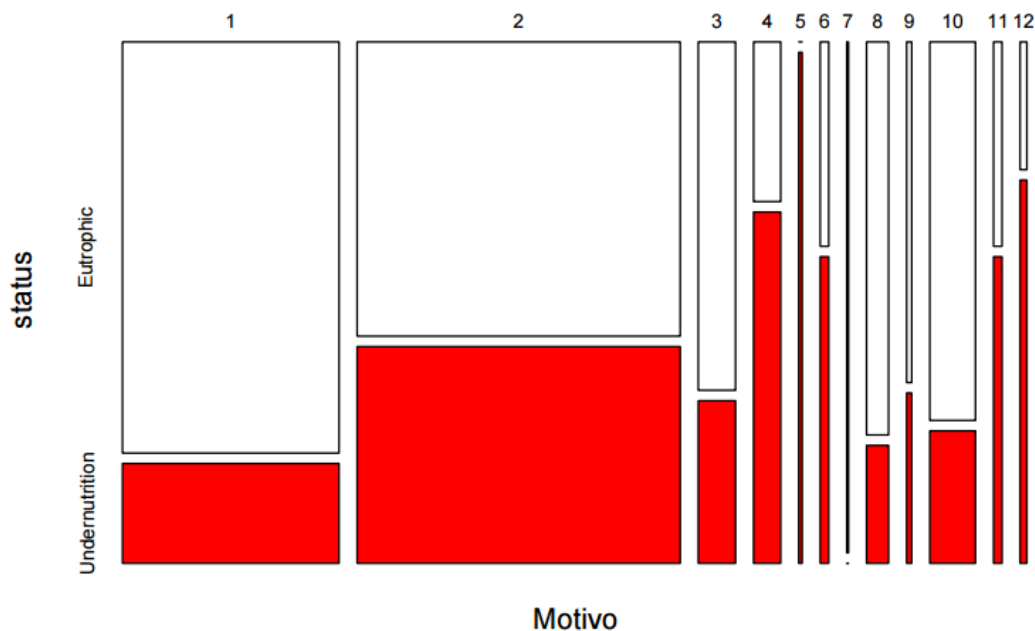


Figura 38 Motivo de consulta según el estado nutricional de los pacientes.

4. Motivo de consulta y tipo de paciente

En la Tabla 10 se recogen los principales motivos de consulta en cada uno de los dos tipos de pacientes estudiados: inpatients (pacientes ingresados) y outpatients (pacientes valorados en consultas externas).

Tabla 10 Principales motivos de consulta según el tipo de paciente.

#	Motivo	Total		In-patients		Out-patients		p
		n	%	n	%	n	%	
1	Medical check	135	28.4	1	1.3	134	33.5	<0.001
2	Fever	220	46.3	66	88.0	154	38.5	<0.001
3	Respiratory disease	24	5.1	0	0.0	24	6.0	0.021
4	Vomiting/diarrhea	22	4.6	3	4.0	19	4.8	0.999
5	Dysuria	2	0.4	0	0.0	2	0.5	0.999
6	Seizures	7	1.5	2	2.7	5	1.2	0.305
7	Other neurological disfunction	2	0.4	0	0.0	2	0.5	0.999
8	Exanthema/swelling/jaundice	17	3.6	0	0.0	17	4.2	0.088
9	Eye affection	4	0.8	0	0.0	4	1.0	0.999
10	ENT affection	33	6.9	0	0.0	33	8.2	0.005
11	Wound/burn	5	1.1	1	1.3	4	1.0	0.578
12	Others	4	0.8	2	2.7	2	0.5	0.119
	NA's	8	—	0	—	8	—	

La distribución de los motivos de consulta es similar (Figura 39), excepto que el *Medical check* es realizado más en niños vistos en consultas externas ($p < 0,001$), debido a que las revisiones del niño sano se realizan de forma ambulatoria en dicha localización. Los procesos *Respiratory disease* ($p = 0,021$) y *ENT affection* ($p = 0,005$) son más frecuentes en los pacientes de consultas externas (*outpatient*), mientras que la fiebre es más frecuente en los ingresados 3 ($p < 0,001$).

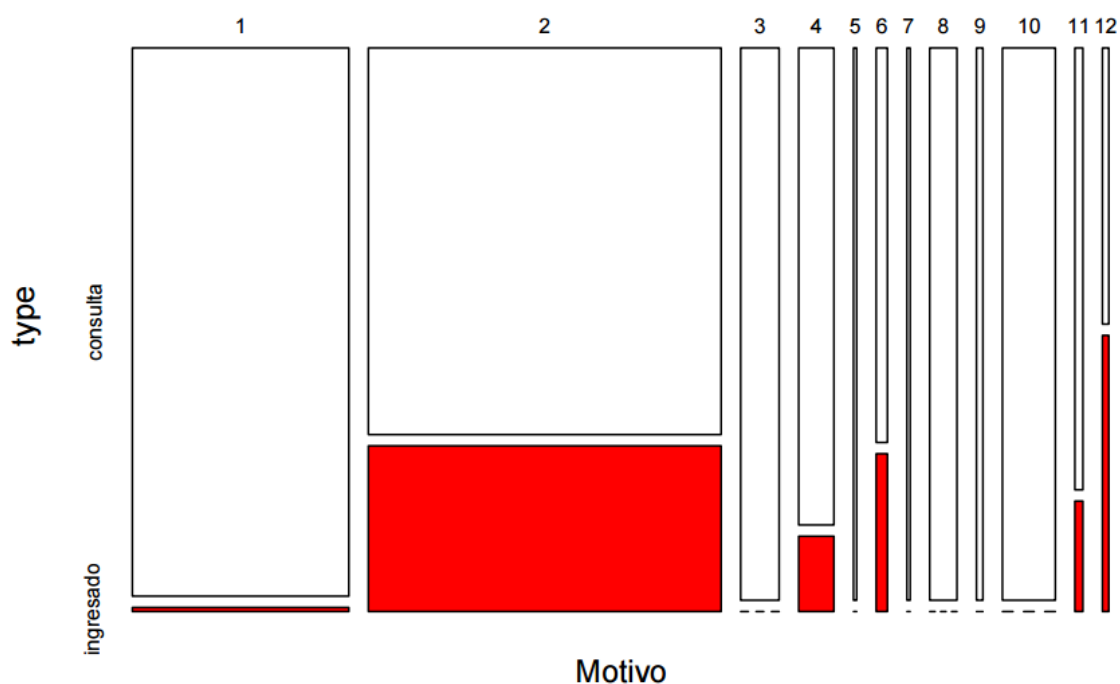


Figura 39 Motivo de consulta según el tipo de paciente.

5. Motivo de consulta y edad

En la Tabla 11 se recogen los principales motivos de consulta en cada uno de los cinco grupos de edad de los pacientes estudiados.

Tabla 11 Principales motivos de consulta según el grupo de edad de los pacientes.

#	Motivo	< 1m		1-12m		1-4a		5-9a		10-14a	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Medical check	56	82.4	42	32.6	15	10.9	16	17.8	6	11.8
2	Fever	5	7.4	54	41.9	79	57.7	53	58.9	29	56.9
3	Respiratory disease	2	2.9	7	5.4	7	5.1	7	7.8	1	2.0
4	Vomiting/diarrhea	0	0.0	4	3.1	10	7.3	5	5.6	3	5.9
5	Dysuria	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0
6	Seizures	0	0.0	1	0.8	2	1.5	0	0.0	4	7.8
7	Other neurological disfunction	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.9
8	Exanthema/swelling/jaundice	3	4.4	2	1.6	8	5.8	3	3.3	1	2.0
9	Eye affection	1	1.5	1	0.8	0	0.0	0	0.0	2	3.9
10	ENT affection	1	1.5	14	10.9	12	8.8	3	3.3	3	5.9
11	Wound/burn	0	0.0	3	2.3	2	1.5	0	0.0	0	0.0
12	Others	0	0.0	1	0.8	2	1.5	1	1.1	0	0.0

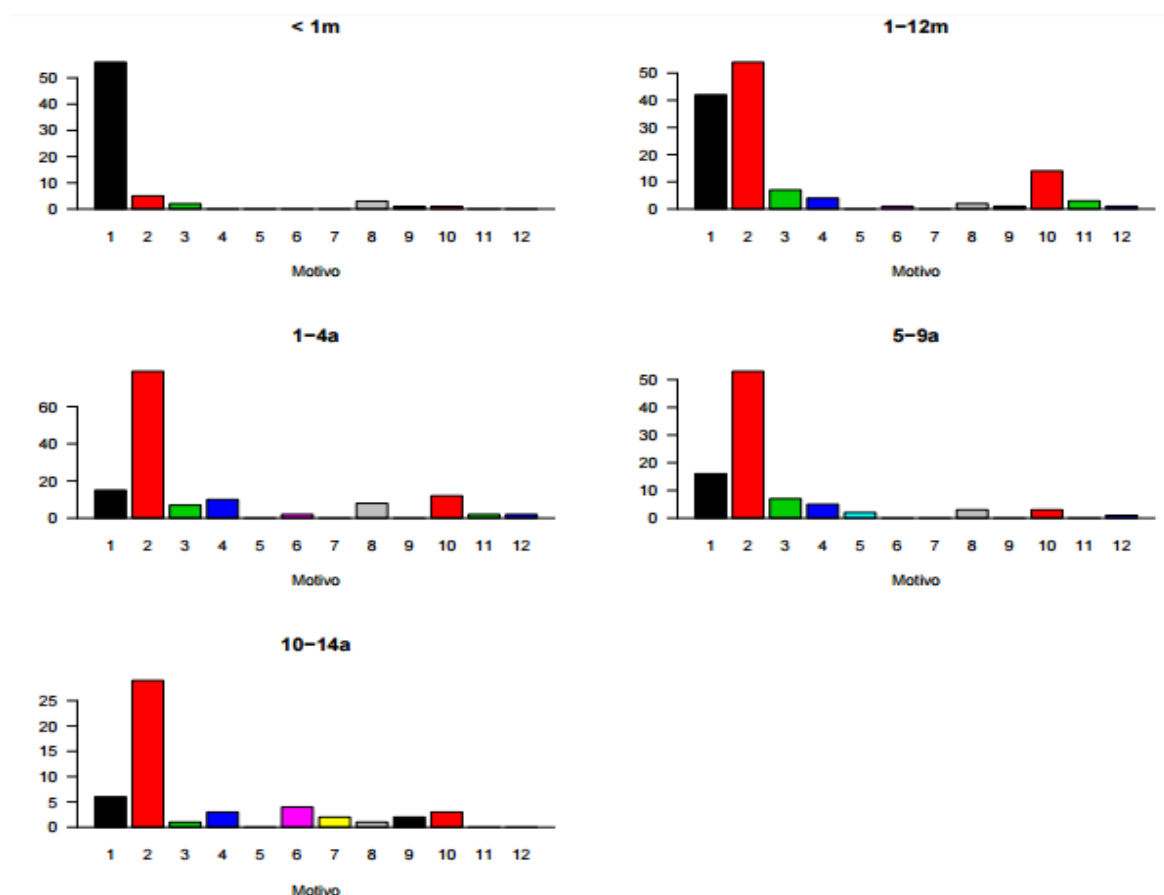


Figura 40 Motivo de consulta según grupos de edad.

En esta Figura 40 se observa que en el neonato el motivo de consulta más frecuente es el chequeo, mientras que en el lactante son las infecciones respiratorias.

5. Diagnósticos realizados

Las enfermedades infecciosas más prevalentes al diagnóstico fueron otitis y cuadros respiratorios de vías altas, seguido de dengue, gastroenteritis, neumonía e infecciones en la piel. Hasta en un 16,1 % de los casos el diagnóstico al alta no era infeccioso. El 29,5 % no tenían enfermedad (incluyendo los que acudían a revisión) (Figura 41)

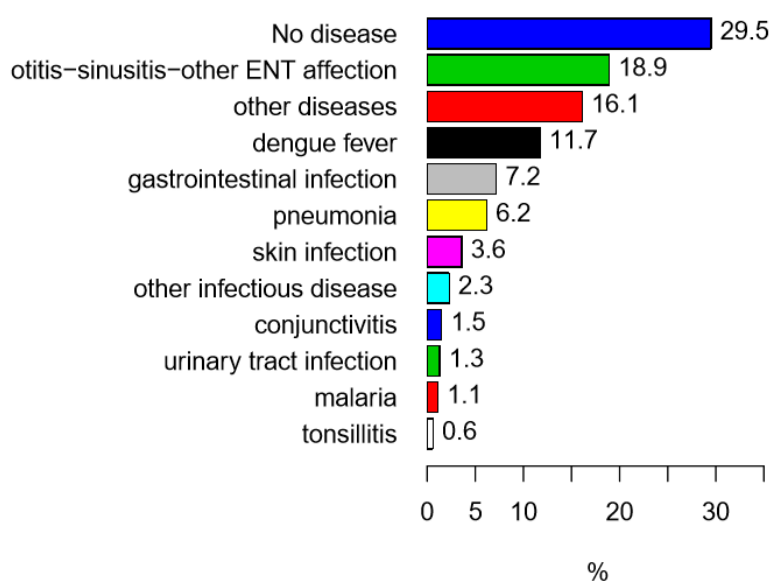


Figura 41 Diagnóstico principal de los pacientes valorados

1. Diagnóstico según sexo

En la Tabla 12 se presenta la frecuencia de los principales diagnósticos. No se aprecian diferencias entre los realizados en los varones y en las mujeres, excepto en el grupo de *other diseases* ($p = 0,029$), pero que engloba una miscelánea. Llama la atención que la frecuencia de infecciones urinarias sea similar

en ambos sexos (Figura 42). Los números de las cabeceras de las columnas de la Figura 42 se corresponden con los números de la Tabla 12.

Tabla 12 Principales diagnósticos en los 483 pacientes estudiados (295 varones y 208 mujeres).

#	Diagnóstico	Total		Males		Females		p
		n	%	n	%	n	%	
1	other diseases	75	16.5	53	19.8	22	11.8	0.029
2	pneumonia	27	5.9	15	5.6	12	6.4	0.841
3	gastrointestinal infection	31	6.8	18	6.7	13	7.0	0.999
4	urinary tract infection	6	1.3	3	1.1	3	1.6	0.693
5	skin infection	16	3.5	12	4.5	4	2.1	0.207
6	conjunctivitis	7	1.5	3	1.1	4	2.1	0.453
7	tonsillitis	3	0.7	1	0.4	2	1.1	0.571
8	otitis-sinusitis-other ENT affection	84	18.5	45	16.8	39	20.9	0.272
9	dengue fever	54	11.9	32	11.9	22	11.8	0.999
10	malaria	5	1.1	2	0.7	3	1.6	0.406
11	other infectious disease	11	2.4	6	2.2	5	2.7	0.766
12	No disease	136	29.9	78	29.1	58	31.0	0.678
	NA's	48	—	27	—	21	—	

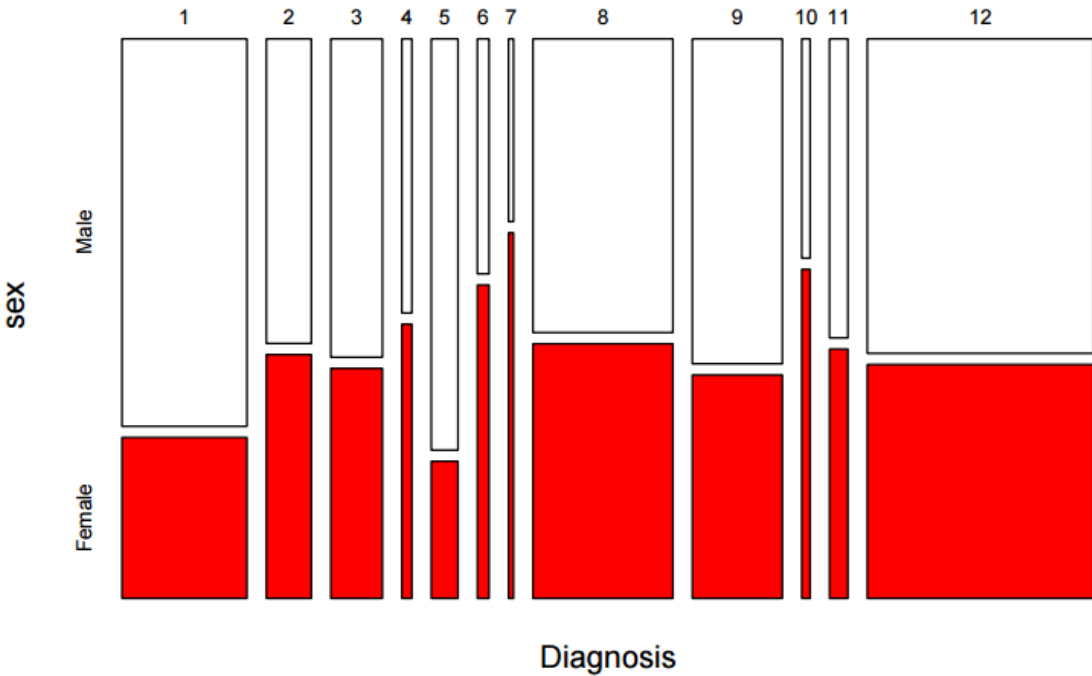


Figura 42 Diagnósticos realizados según sexo (las columnas se corresponden con los números de la Tabla 12).

2. Diagnóstico según estado nutricional

Interesa estudiar la distribución de los diagnósticos según el estado nutricional (Tabla 13 y Figura 43). Se aprecia cómo los malnutridos tienen, en general, más enfermedades que los sujetos con una nutrición adecuada, en especial: *dengue fever* ($p = 0,016$), *gastrointestinal infection* ($p = 0,014$) y *other diseases* ($p = 0,005$). Mientras que el diagnóstico *No disease* es mucho más frecuente en los eutróficos ($p < 0,001$).

Tabla 13 Principales diagnósticos en los pacientes estudiados: 270 eutróficos y 145 malnutridos (130 missing).

#	Diagnóstico	Eutrophic		Undernutrition		Odds ratio			p
		n	%	n	%	OR	inf	sup	
1	other diseases	29	10.7	31	21.4	0.44	0.25	0.77	0.005
2	pneumonia	16	5.9	11	7.6	0.77	0.35	1.70	0.535
3	gastrointestinal infection	12	4.4	16	11.0	0.38	0.17	0.82	0.014
4	urinary tract infection	2	0.7	4	2.8	0.26	0.05	1.45	0.190
5	skin infection	11	4.1	4	2.8	1.50	0.47	4.79	0.590
6	conjunctivitis	5	1.9	2	1.4	1.35	0.26	7.04	0.999
7	tonsillitis	1	0.4	1	0.7	0.54	0.03	8.62	0.999
8	otitis-sinusitis-other ENT	50	18.5	31	21.4	0.84	0.51	1.38	0.517
9	dengue fever	20	7.4	22	15.2	0.45	0.23	0.85	0.016
10	malaria	4	1.5	1	0.7	2.17	0.24	19.56	0.662
11	other infectious disease	7	2.6	2	1.4	1.90	0.39	9.28	0.505
12	No disease	113	41.9	20	13.8	4.50	2.64	7.65	< 0,001
	NA's	66	—	64	—	—	—	—	

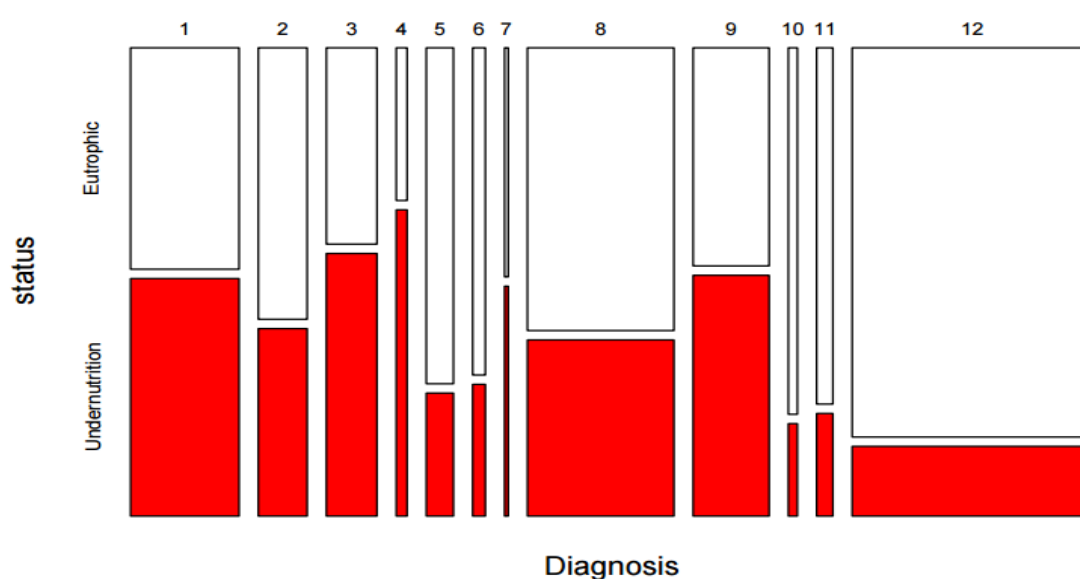


Figura 43 Diagnósticos realizados según estado nutricional.

Es evidente que la malnutrición se asocia con las infecciones. Si se agrupan todos los diagnósticos infecciosos de la tabla anterior se obtiene la siguiente Tabla 14 significativa (prueba de ji cuadrado $\chi^2 = 35,91$; $df = 2$; $p < 0,001$).

Tabla 14 Diagnóstico infeccioso o no y relación con el estado de nutrición en los pacientes valorados

<i>Diagnóstico</i>	<i>Eutrophic</i>		<i>Undernutrition</i>		<i>Odds ratio</i>			<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR</i>	<i>inf</i>	<i>sup</i>	
infections	128	47.4	94	64.8	0.77	0.35	1.70	< 0,001
other diseases	29	10.7	31	21.4	0.44	0.25	0.77	0.005
No disease	113	41.9	20	13.8	4.50	2.64	7.65	< 0,001
NA's	66	—	64	—	—	—	—	

Es decir, que los malnutridos tienen el doble de riesgo de padecer infecciones ($p < 0,001$) y otras enfermedades ($p = 0,005$), y los eutróficos tienen más del doble de riesgo de no tener ninguna enfermedad.

3. Diagnóstico según tipo de paciente

En la Tabla 15 se aprecia que la distribución de los diagnósticos es similar entre los ingresados y los vistos en consultas externas respecto a los diagnósticos 1 *Other disease*, 4 *Urinary tract infection*, 5 *Skin infection*, 6 *Conjunctivitis*, 7 *Tonsillitis*, y 10 *Malaria*.

Se observa en los pacientes ingresados una mayor prevalencia de los siguientes diagnósticos: 2 *Pneumonia*, 3 *Gastrointestinal infection*, 9 *Dengue fever* y 11 *Other infectious disease*.

Por el contrario, en los pacientes atendidos en consultas externas la prevalencia de los siguientes diagnósticos es mayor: 8 *Otitis-sinusitis-other ENT affection* y 12 *No disease*.

Tabla 15 Principales diagnósticos en los 483 pacientes estudiados (396 out-patients y 75 in-patients).

#	Diagnóstico	Total		Out-patients		In-patients		p
		n	%	n	%	n	%	
1	other diseases	76	16.4	65	16.4	11	14.7	0.864
2	pneumonia	29	5.9	12	3.0	17	22.7	< 0.001
3	gastrointestinal infection	34	6.8	24	6.1	10	13.3	0.047
4	urinary tract infection	6	1.3	6	1.5	0	0.0	0.596
5	skin infection	17	3.5	15	3.8	2	2.7	0.999
6	conjunctivitis	7	1.5	7	1.8	0	0.0	0.604
7	tonsillitis	3	0.7	3	0.8	0	0.0	0.999
8	otitis-sinusitis-other ENT affection	89	18.5	88	22.2	1	1.3	< 0.001
9	dengue fever	55	11.9	29	7.3	26	34.7	< 0.001
10	malaria	5	1.1	3	0.8	2	2.7	0.181
11	other infectious disease	11	2.4	5	1.3	6	8.0	0.003
12	No disease	139	29.9	139	35.1	0	0.0	< 0.001
	NA's	12	—	12	—	0	—	

En la Figura 44 se presenta la misma información de una manera visual.

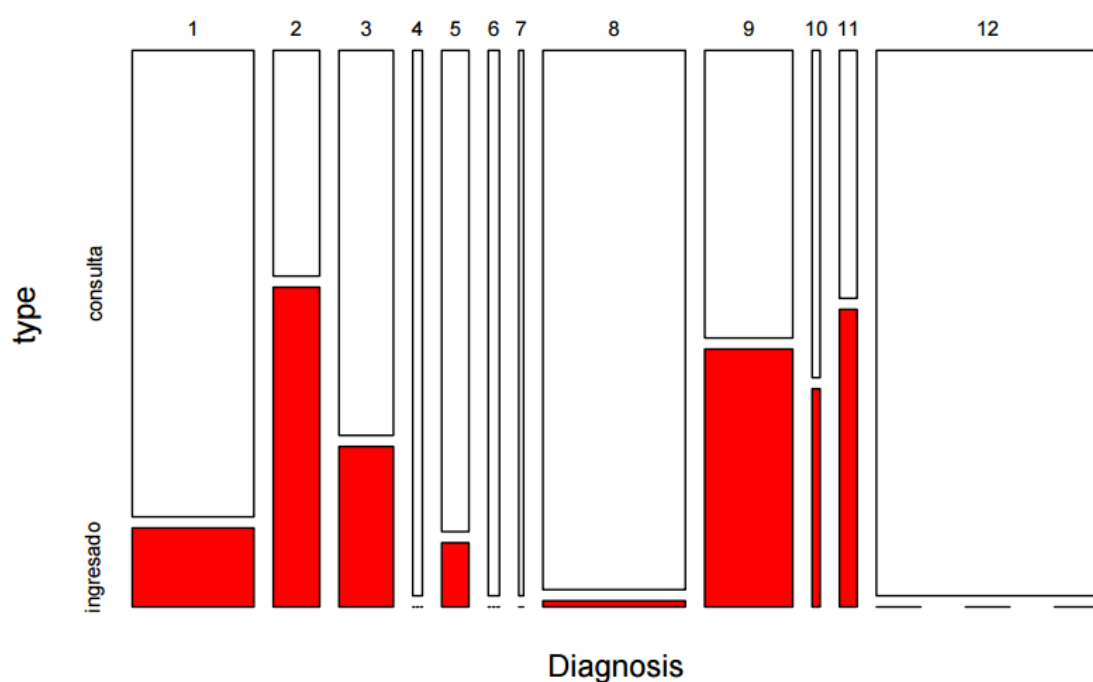


Figura 44 Diagnósticos realizados según sexo (las columnas se corresponden a los motivos numerados en la Tabla 15)

4. Diagnóstico según grupo de edad

En la Tabla 16 y en la Figura 45 se recogen los principales diagnósticos en cada uno de los cinco grupos de edad de los pacientes estudiados.

Tabla 16 Principales diagnósticos según el grupo de edad de los pacientes estudiados.

#	Diagnóstico	< 1m		1-12m		1-4a		5-9a		10-14a	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	other diseases	5	7.6	10	7.8	22	16.1	20	22.5	19	38.0
2	pneumonia	0	0.0	14	10.9	10	7.3	5	5.6	0	0.0
3	gastrointestinal infection	0	0.0	9	7.0	16	11.7	6	6.7	3	6.0
4	urinary tract infection	0	0.0	1	0.8	1	0.7	4	4.5	0	0.0
5	skin infection	0	0.0	5	3.9	9	6.6	2	2.2	1	2.0
6	conjunctivitis	5	7.6	2	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
7	tonsillitis	0	0.0	0	0.0	1	0.7	1	1.1	1	2.0
8	otitis-sinusitis-other ENT affection	1	1.5	29	22.5	37	27.0	16	18.0	6	12.0
9	dengue fever	0	0.0	10	7.8	13	9.5	18	20.2	14	28.0
10	malaria	0	0.0	0	0.0	3	2.2	2	2.2	0	0.0
11	other infectious disease	1	1.5	0	0.0	3	2.2	5	5.6	2	4.0
12	No disease	54	81.8	49	38.0	22	16.1	10	11.2	4	8.0

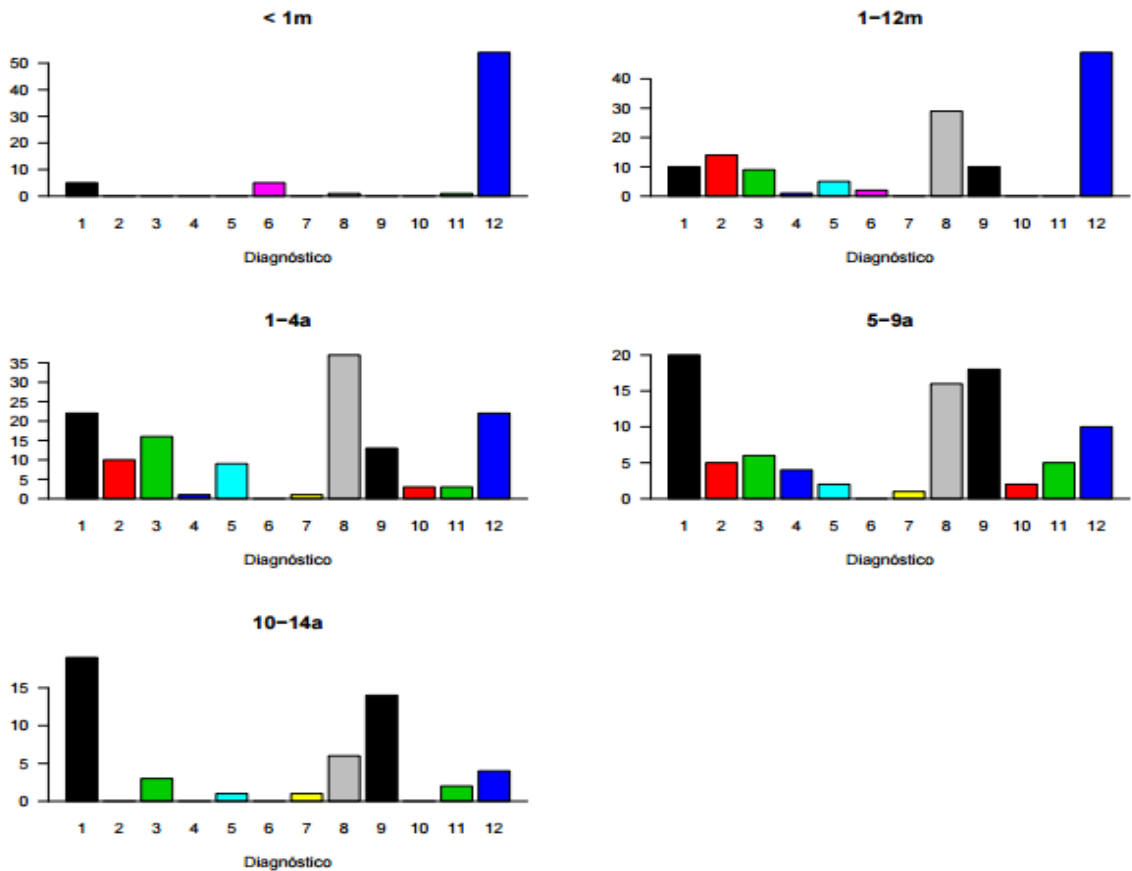


Figura 45 Diagnósticos según grupos de edad.

Otra manera de ver lo mismo es con la Figura 46.

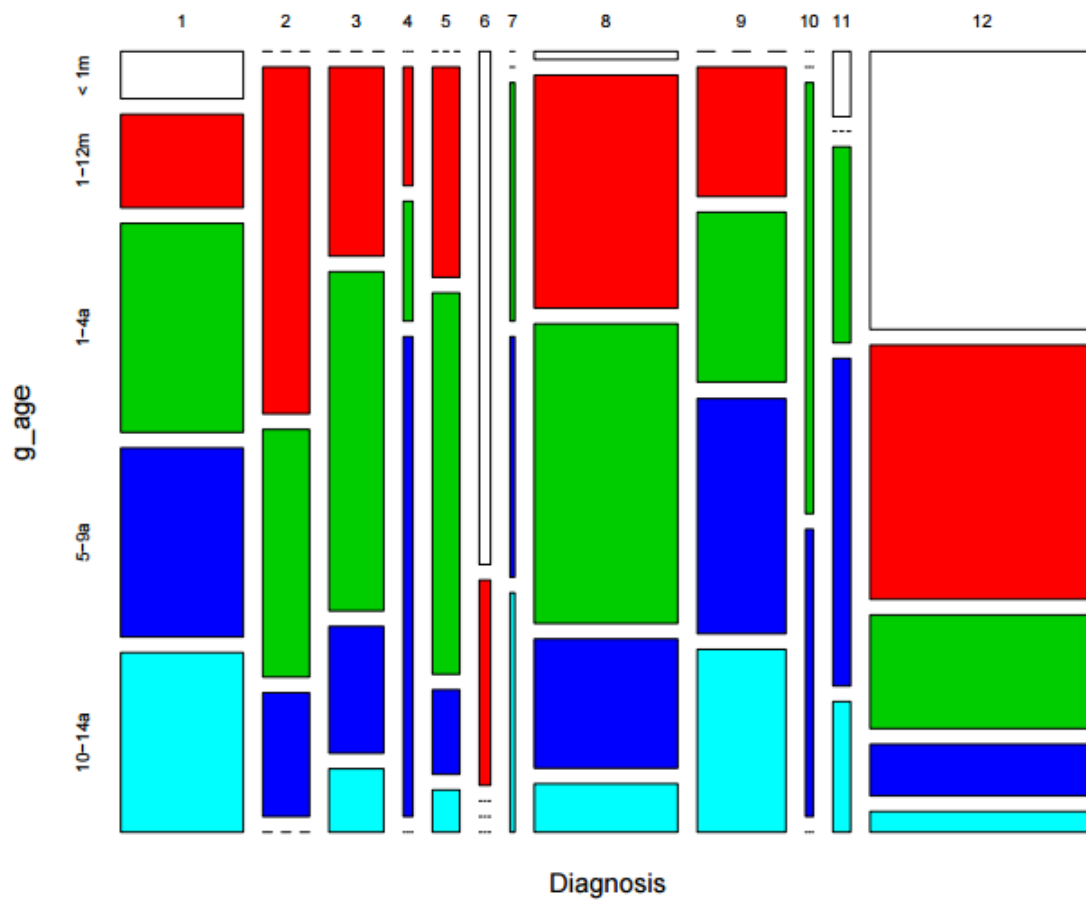


Figura 46 Diagnósticos según grupos de edad.

6. Manejo del paciente

Respecto al manejo en el **servicio de consultas externas**, de los 408 pacientes, sólo el 3,7 % de los pacientes valorados precisaron ingreso en el hospital y el 1,5 % tuvieron que ser referidos a otro hospital (Figura 47).

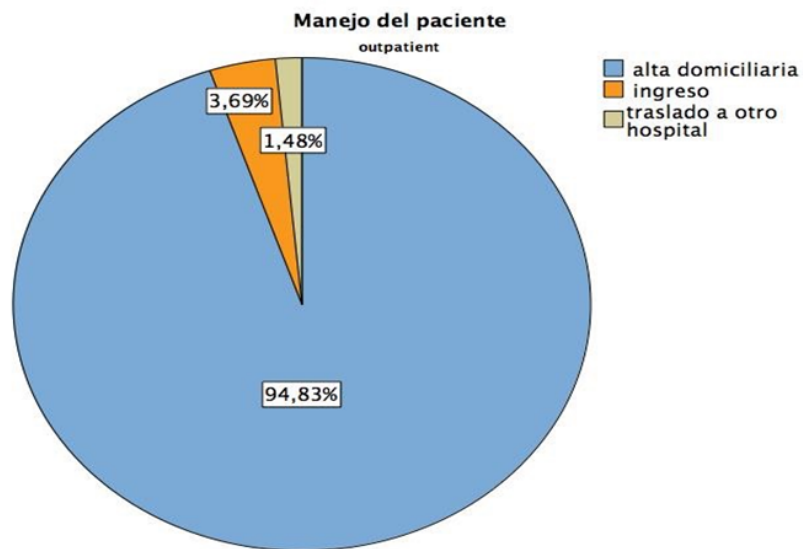


Figura 47 Manejo de los pacientes atendidos en consultas externas

En el hospital de Kalyandurg se recogió, además, si el paciente había recibido antibioticoterapia en la semana previa a acudir al hospital. Sólo el 11,6 % de los niños lo habían recibido (Figura 48).

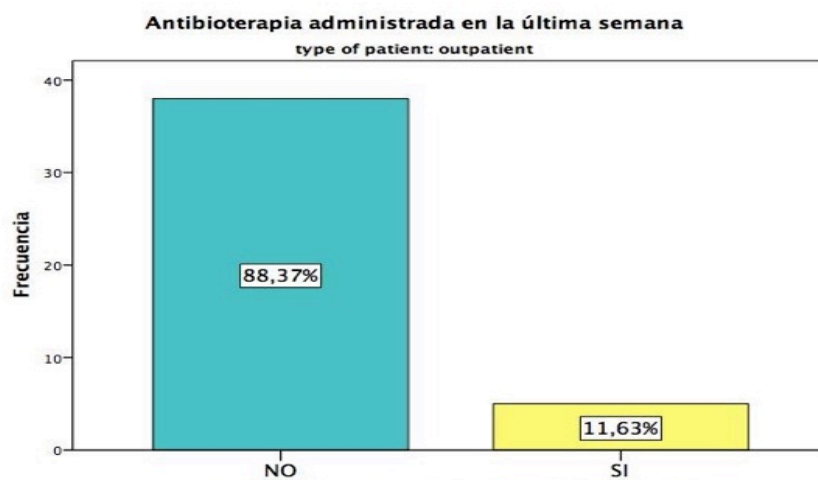


Figura 48 Antibioticoterapia previa en hospital de Kalyandurg

2. Analizar la antibioticoterapia empírica pautada para cada patología, tanto en pacientes ingresados como en consultas externas.

1. Prevalencia de antibioticoterapia

De toda la población estudiada, se encontró que se administraron antibióticos a 107 sujetos, el 22.5 % (IC-95 %: 19.0 a 26.5).

2. Antibioticoterapia y factores relacionados

Varios son los factores que se van a tener en consideración respecto del empleo de los antibióticos: sexo de los pacientes, hospital en el que son atendidos, presencia de malnutrición en los sujetos y edad de los mismos, así como en el físico del hospital donde se prescriben más (consultas externas o en ingresados).

1. Antibioticoterapia y sexo

El uso de la antibioticoterapia no se asocia con el sexo (OR = 1.04; IC-95 %: 0.67 a 1.62), como se puede apreciar en la Tabla 17.

Tabla 17 Uso de antibióticos y sexo de los pacientes ($p = 0,952$).

<i>Antibiotic</i>	<i>Sex</i>		<i>Total</i>
	<i>Male</i>	<i>Female</i>	
Sí	61	43	104
No	211	143	354
Total	272	186	458

2. Antibioticoterapia y hospital

El uso de la antibioticoterapia no se asocia con el hospital (OR = 1.04; IC-95 %: 0.67 a 1.60), como se puede apreciar en la Tabla 18.

Tabla 18 Uso de antibióticos y hospital en el que son atendidos los pacientes ($p = 0,955$).

Antibiotic	Hospital		Total
	Bathalapalli	Kalyandurg	
Sí	47	60	107
No	165	203	368
Total	212	263	475

3. Antibioticoterapia y estado nutricional

El uso de la antibioticoterapia no se asocia con el estado nutricional (OR = 1.44; IC-95 %: 0.91 a 2.3), como se puede apreciar en la Tabla 19.

Tabla 19 Uso de antibióticos y estado nutricional de los pacientes ($p = 0,154$).

Antibiotic	Nutricional Status		Total
	Eutrophic	Undernutrition	
Sí	57	40	97
No	216	105	321
Total	273	145	418

4. Antibioticoterapia y grupos de edad

El uso de la antibioticoterapia se asocia significativamente ($\chi^2 = 11,77$; $df=4$; $p=0,019$) con los grupos de edad, como se puede apreciar en la Tabla 20.

Tabla 20 Antibioticoterapia según la edad de la población estudiada ($p = 0,019$).

Antibiotic	Antibiotic		Odds Ratio			p
	Yes	No	OR	inf	sup	
< 1m	6	60	0.30	0.13	0.72	0.004
1-12m	39	92	1.71	1.08	2.71	0.027
1-4a	34	105	1.16	0.73	1.85	0.547
5-9a	19	68	0.95	0.54	1.66	0.999
10-14a	9	42	0.71	0.33	1.51	0.479
Total	107	367				

En esta tabla se aprecia de una manera muy evidente que en el periodo neonatal se utilizan menos antibióticos que en el resto de las edades ($p = 0,004$) posiblemente debido al efecto protector de la lactancia materna. Del segundo mes y hasta el año de vida el consumo de los antibióticos es el doble respecto al resto de las edades ($p = 0,027$), y en el resto de grupos de edades no se observan no hay diferencias. Por tanto, aquí se evidencia el efecto protector de la LM y posiblemente el abuso de los antibióticos durante el primer año de vida.

5. Antibioticoterapia y lugar de atención

El uso de la antibioticoterapia se asocia significativamente ($\chi^2 = 79,52$; $df = 1$; $p < 0,001$) con el lugar de atención a los niños, siendo casi 10 veces más frecuente en los ingresados que en los que son atendidos en consultas externas (OR=9.51; IC-95 %:5.53 a 16.36), como se puede apreciar en la Tabla 21.

Tabla 21 Asociación entre el uso de antibióticos y el lugar de prescripción ($p < 0,001$).

<i>Antibiotic</i>	<i>Lugar de atención</i>		<i>Total</i>
	<i>Ingresados</i>	<i>Consultas externas</i>	
Sí	47	60	107
No	28	340	368
Total	75	400	475

3. Antibioticoterapia y regresión logística

Se crea un modelo inicial para explicar el uso de la antibioticoterapia con los siguientes factores: **sex**, **hospital**, **status**, **g_age** y **type**. A continuación, se procede a ir eliminando, paso a paso, las variables no significativas y, de este modo, se llega al siguiente modelo:

```
> fit3 <- glm(antibiotictherapy ~ hospital + g_age + type,
+             data = .data, family = binomial); summary(fit3)

Call:
glm(formula = antibiotictherapy ~ hospital + g_age + type, family = binomial,
    data = .data)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.5864  -0.6435  -0.5433  -0.3571   2.3598

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      -2.72063    0.48339  -5.628 1.82e-08 ***
hospitalKalyandurg  0.35864    0.25606   1.401  0.1613
g_age1-12m        1.23163    0.49022   2.512  0.0120 *
g_age1-4a         0.89253    0.49407   1.806  0.0708 .
g_age5-9a         0.52334    0.53854   0.972  0.3312
g_age10-14a       0.07676    0.61778   0.124  0.9011
typeingresado     2.39346    0.30068   7.960 1.72e-15 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 506.30  on 473  degrees of freedom

Residual deviance: 422.48  on 467  degrees of freedom
(9 observations deleted due to missingness)
AIC: 436.48

Number of Fisher Scoring iterations:
```

Se dejó en el modelo la variable **hospital**, ya que el eliminarla no mejoraba el AIC (436.48). Dejamos este modelo como definitivo. En la Tabla 22 se presentan los coeficientes β_i del modelo, la OR, su intervalo de confianza del 95 % y el grado de significación estadística.

Tabla 22 Coeficientes del modelo de regresión logística definitivo. (*) nivel de referencia del hospital de Bat-halapalli. (**) nivel de referencia los niños con edad < 1m. (***) grupo de referencia los pacientes atendidos en consultas externas.

Factor	β	OR	IC-95 %		p
			inf	sup	
(Intercept)	-2.7206	—	—	—	—
hospitalKalyandurg (*)	0.3586	1.43	0.87	2.38	0.161
g_age1-12m (**)	1.2326	3.43	1.39	9.80	0.012
g_age1-4a (**)	0.8925	2.44	0.98	7.02	0.071
g_age5-9a (**)	0.5233	1.69	0.61	5.19	0.331
g_age10-14a (**)	0.0768	1.08	0.32	3.76	0.901
typeingresado (***)	2.3935	10.95	6.16	20.09	< 0,001
AIC = 436.48					

Del análisis de regresión logística se puede concluir dos son los factores más importantes en cuanto a la prescripción antibiótica:

La **edad** se comporta como factor de riesgo. Tomando como referencia el grupo de recién nacidos, los niños que tienen 1–12 meses reciben el triple de antibióticos (OR = 3.43; IC-95 %: 1.39 a 9.80) y los de 1–4 años reciben el doble (OR = 2.44; IC-95 %: 0.98 a 7.02).

El **tipo de ingreso** se comporta como factor de riesgo, ya que a los ingresados se les prescribe 11 veces más antibióticos que a los niños que son atendidos en consultas externas (OR = 10.95; IC-95 %: 6.16 a 20.09).

4. Antibioticoterapia y diagnósticos

Como es evidente, la antibioticoterapia se relaciona con el diagnóstico realizado al paciente. En la Tabla 23 se evidencia esta relación, así como en la Figura 49, en la que los diagnósticos siguen el mismo orden que la tabla.

Se pueden clasificar los diagnósticos en cinco grupos en función de la prescripción antibiótica:

- Enfermedades en las que **siempre** se prescribe antibiótico: *conjunctivitis* y *tonsillitis*.
- Enfermedades en las que **con frecuencia** se prescribe antibiótico: *pneumonia*, *urinary tract infection* y *skin infection*. Enfermedades en las que la mitad de las veces se prescribe antibiótico: *gastrointestinal infection* y *other infectious disease*.
- Enfermedades en las que **pocas veces** se prescribe antibiótico: *otitis-sinusitis-other ENT affection*, *dengue fever*, *other infectious disease* y *No disease*.
- Enfermedades en las que **nunca** se prescribe antibiótico: *malaria*.

Tabla 23 Principales diagnósticos y prescripción de antibioticoterapia en los pacientes estudiados.

Diagnóstico	Yes		No		Odds ratio			p
	n	%	n	%	OR	inf	sup	
1 other diseases	8	7.5	67	18.6	0.35	0.16	0.76	0.006
2 pneumonia	25	23.4	4	1.1	27.21	9.22	80.32	< 0,001
3 gastrointestinal infection	17	15.9	17	4.7	3.82	1.88	7.78	< 0,001
4 urinary tract infection	4	3.7	2	0.6	6.97	1.26	38.60	0.027
5 skin infection	14	13.1	3	0.8	17.96	5.06	63.82	< 0,001
6 conjunctivitis	6	5.6	0	0.0	46.30	2.59	828.82	< 0,001
7 tonsillitis	3	2.8	0	0.0	24.22	1.24	472.56	0.012
8 otitis-sinusitis-other ENT	10	9.3	79	21.9	0.37	0.18	0.74	0.003
9 dengue fever	14	13.1	40	11.1	1.21	0.63	2.32	0.606
10 malaria	0	0.0	5	1.4	0.30	0.02	5.50	0.593
11 other infectious disease	5	4.7	6	1.7	2.90	0.87	9.70	0.136
12 No disease	1	0.9	138	38.2	0.02	0.00	0.11	< 0,001
NA's	8	—	15	—	—	—	—	

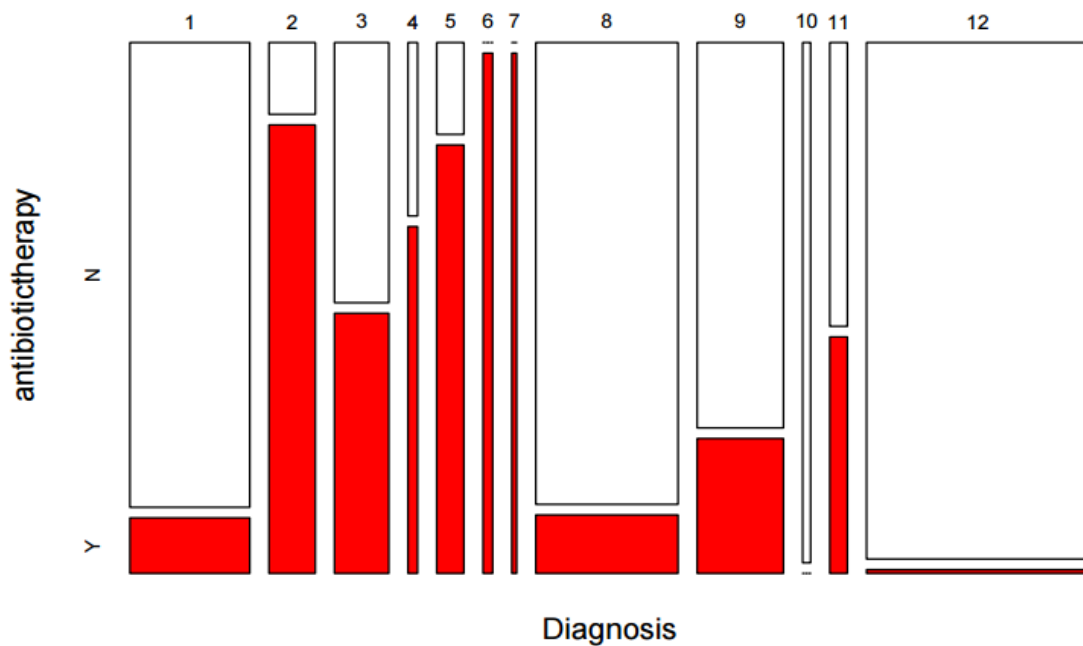


Figura 49 Porcentaje de antibioticoterapia prescrita según diagnóstico (ordenados los diagnósticos de tabla 24 en columnas)

5. Antibioticoterapia pautaada en pacientes valorados en consultas externas

Los antibióticos pautaados en las consultas externas a los pacientes que no precisaron ingreso fueron principalmente del grupo de los beta-lactámicos (amoxicilina-clavulánico, amoxicilina, cefadroxilo) junto con el cotrimoxazol y el

ciprofloxacino. La forma de administración es principalmente oral y preferiblemente en pauta de dos veces al día. La mediana y moda de duración del tratamiento fue de 5 días (Figuras 50, 51 y 52).

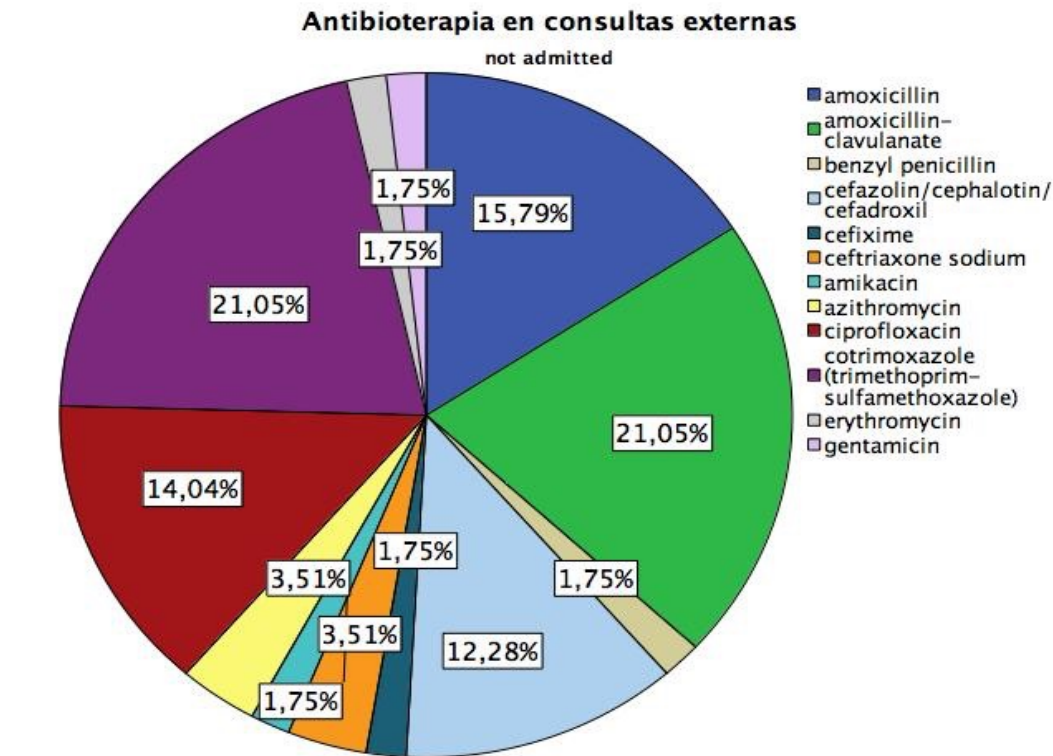


Figura 50 Antibioticoterapia pauta en consultas externas a pacientes que no ingresan

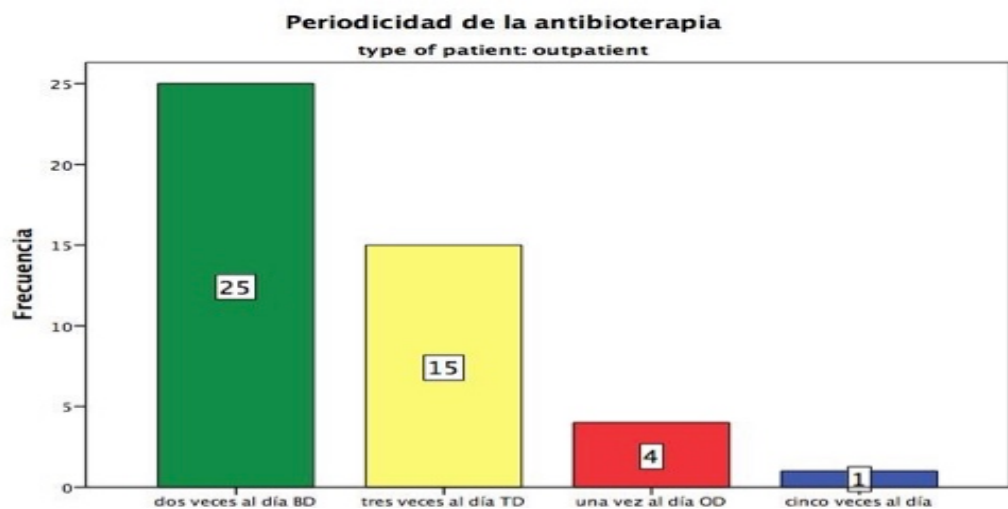


Figura 51 Periodicidad de la antibioticoterapia pauta en pacientes de consultas externas



Figura 52 Vía de administración de antibioticoterapia en pacientes de consultas externas

En los pacientes que acudían a consultas externas, los antibióticos usados dependieron del diagnóstico principal.

Así, en la neumonía típica se utilizó principalmente amoxicilina-clavulánico y en la neumonía atípica se usaron azitromicina y amoxicilina. Para la amigdalitis aguda se usa tanto la amoxicilina sola o en combinación con clavulánico o la eritromicina. Para el resto de las infecciones ORL (OMA; sinusitis) se utilizó en la mayoría de los casos amoxicilina (Figuras 53, 54, 55, 56). En todos los casos de otitis externa se usó el ciprofloxacino tópico.

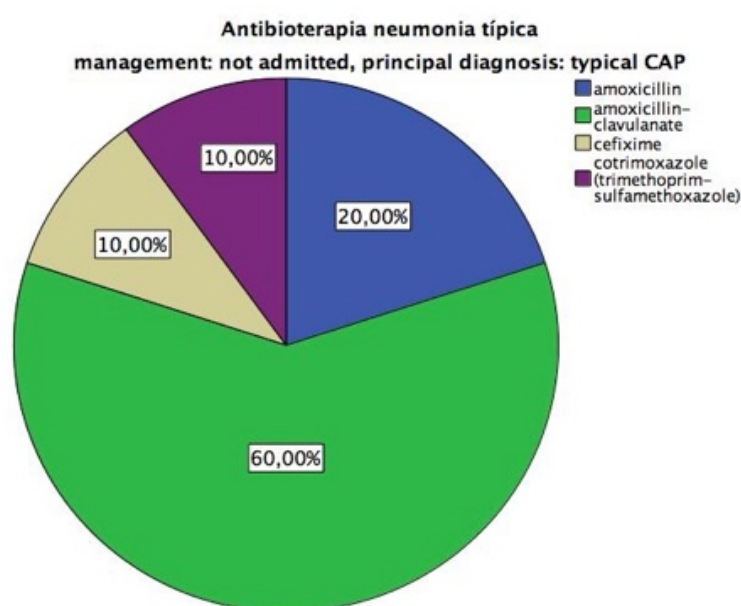


Figura 53 Antibioticoterapia en neumonía típica

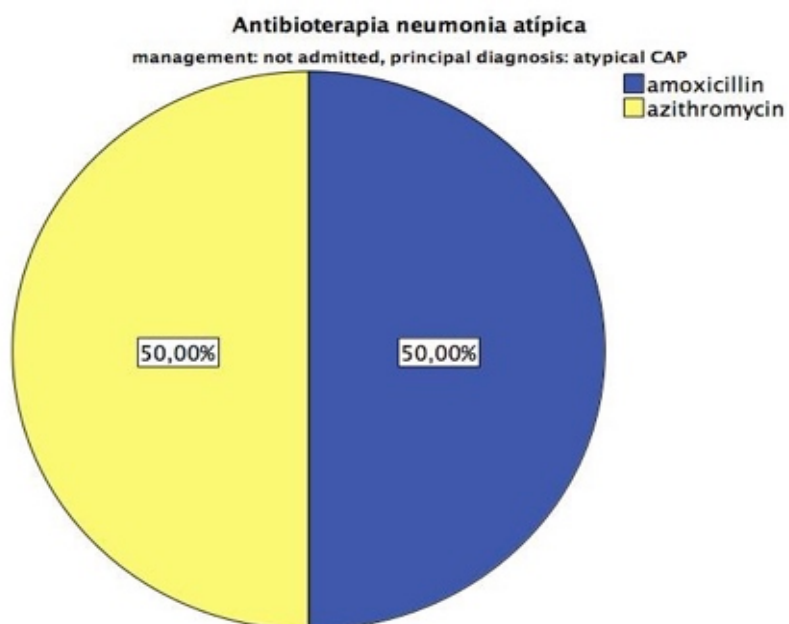


Figura 54 Antibioticoterapia en neumonía atípica

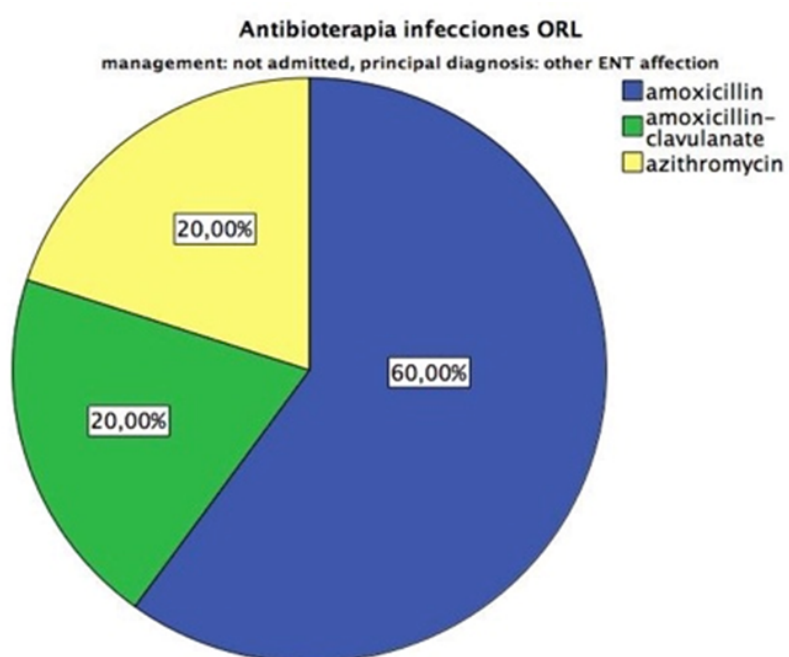


Figura 55 Antibioticoterapia en infecciones ORL

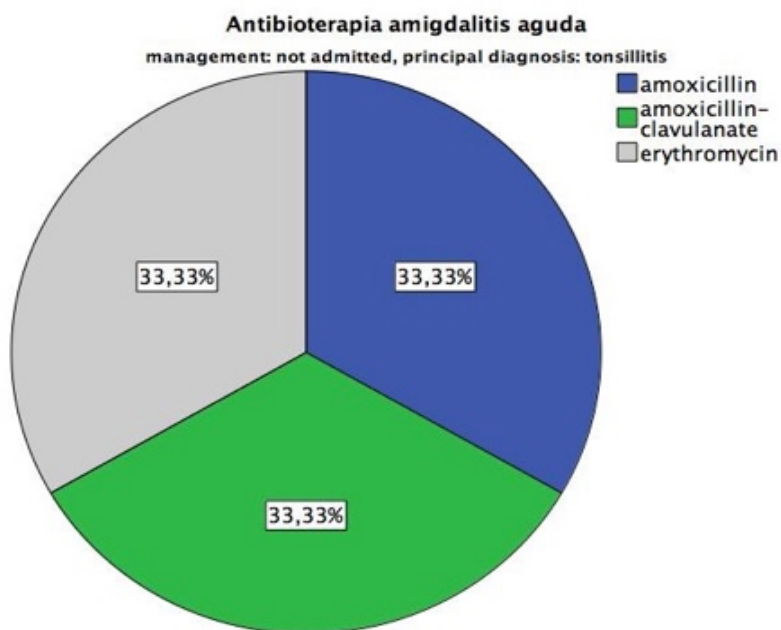


Figura 56 Antibioticoterapia en amigdalitis aguda

En las diarreas moderadas y graves se usó el cotrimoxazol en los 7 casos recogidos. Para las cistitis no complicadas se usó el cotrimoxazol y en un caso se continuó tratamiento con amikacina que había sido iniciado en otro hospital (Figura 57).

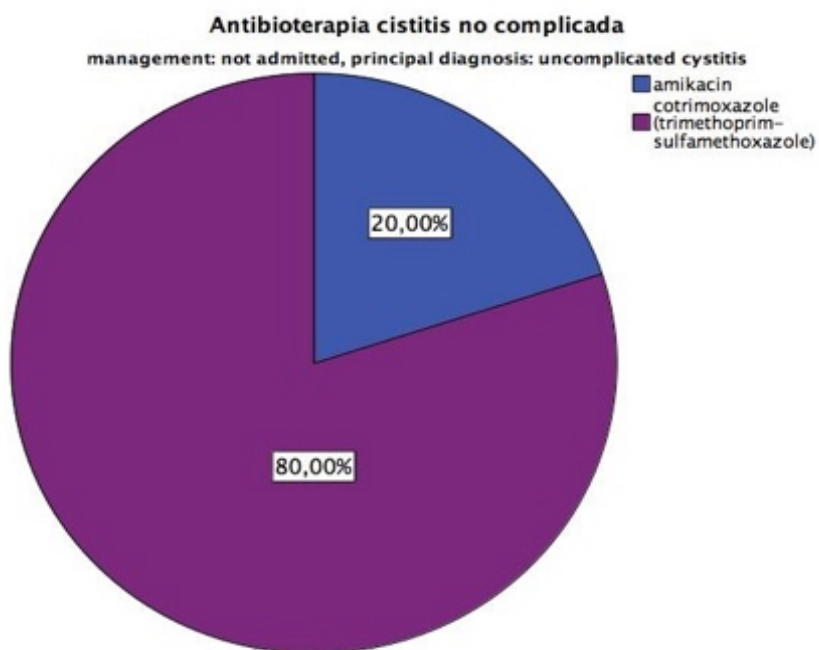


Figura 57 Antibioticoterapia en cistitis no complicada

Respecto a las infecciones en la piel y tejido subcutáneo, en los abscesos se ha pautado amoxicilina en 2 ocasiones y cefadroxilo en otra (Figura 58). Para el impétigo se ha pautado cefadroxilo en todos los casos y en las celulitis y heridas por mordedura se pauta amoxicilina-clavulánico. Para las conjuntivitis tratamiento tópico con ciprofloxacino o gentamicina (Figura 59).

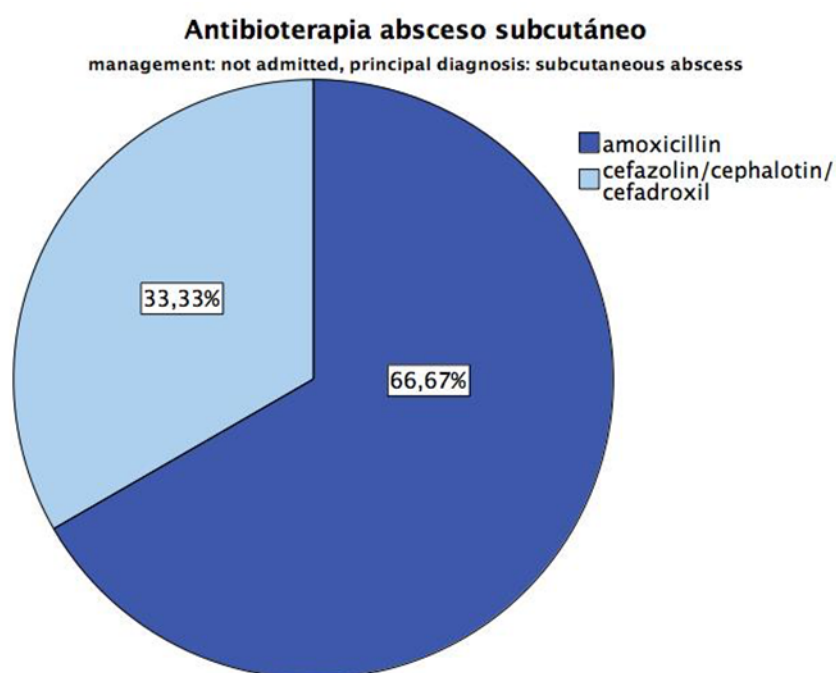


Figura 58 Antibioticoterapia en absceso subcutáneo

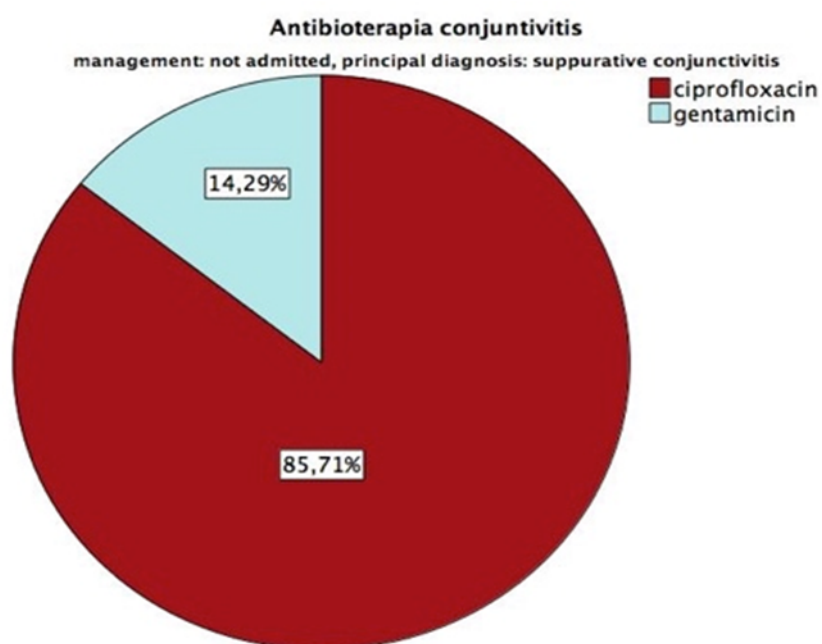


Figura 59 Antibioticoterapia en conjuntivitis

6. Antibioticoterapia pautaada en pacientes ingresados

Respecto a la antibioticoterapia empírica que se usa en los pacientes ingresados en ambos hospitales, vemos que el fármaco de primera elección es amoxicilina-clavulánico, seguido de lejos por ceftriaxona y cotrimoxazol (Figura 60).

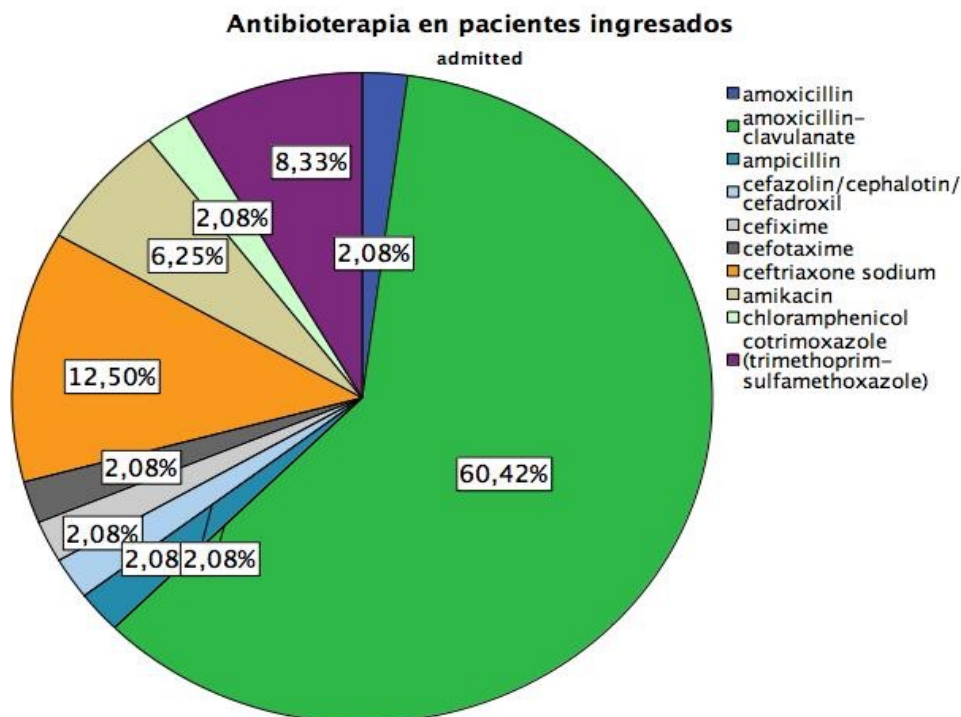


Figura 60 Antibioticoterapia prescrita en pacientes ingresados

La vía de administración más utilizada en los pacientes ingresados es la vía intravenosa-intramuscular, seguida de la vía oral. La pauta más habitual en el hospital es la de tres veces al día con una mediana de duración de 3 días, una moda de 2 días y un intervalo de duración del tratamiento antibiótico variable, de 1 a 11 días (Figuras 61, 62 y 63).



Figura 63 Vía administración de antibioticoterapia

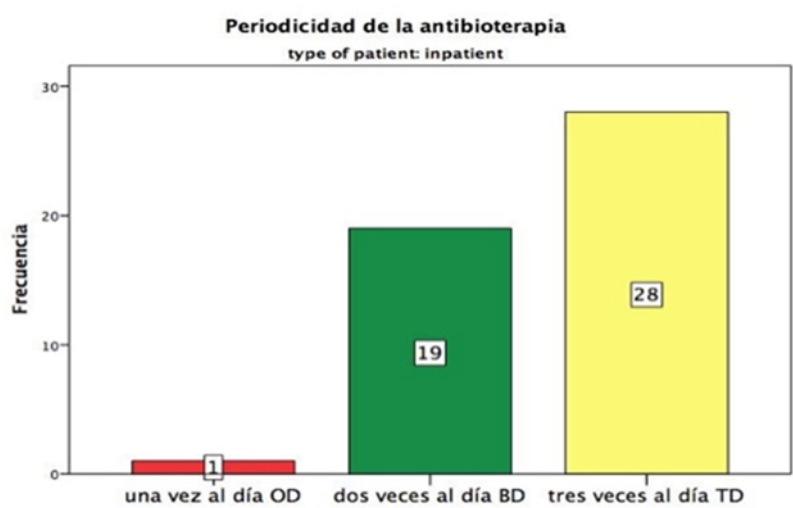


Figura 62 Periodicidad de la antibioticoterapia

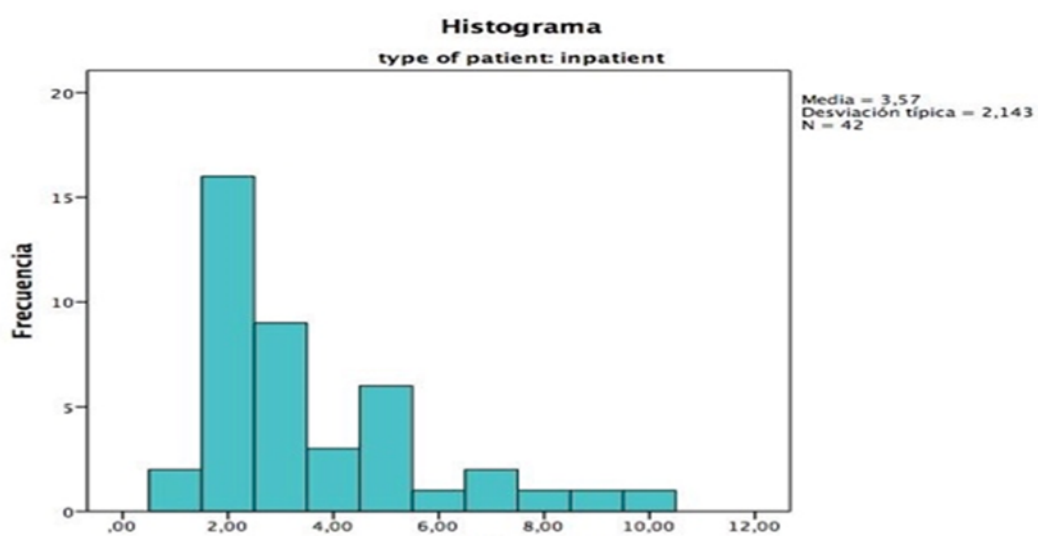
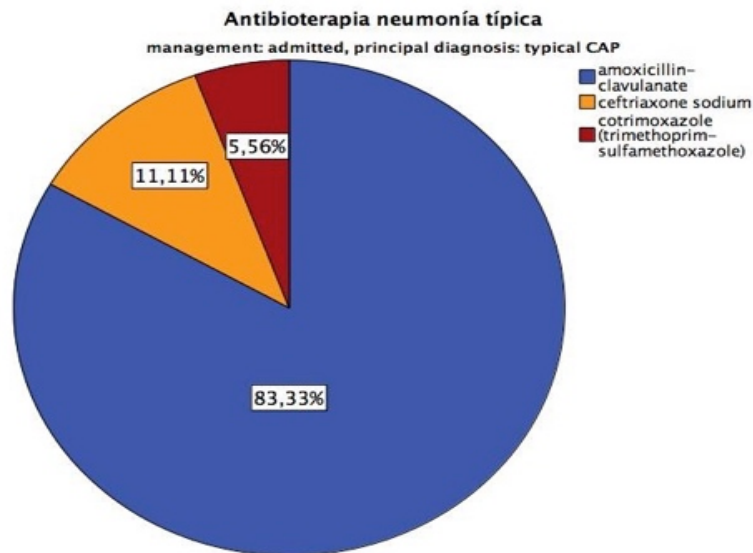


Figura 61 Duración de la antibioticoterapia

Si observamos en los pacientes que están ingresados el uso de la antibioticoterapia asociada a patologías más prevalentes, vemos que el antibiótico principalmente usado en la neumonía típica es la amoxicilina-clavulánico, seguido de la ceftriaxona y del cotrimoxazol (Figura 64). En las infecciones ORL se



usa en todas ellas la amoxicilina.

Figura 64 Antibioticoterapia para neumonía típica en pacientes ingresados

Para las diarreas moderadas el antibiótico más usado ha sido el cotrimoxazol, seguido a partes iguales de amoxicilina-clavulánico y de amikacina (Figura 65).

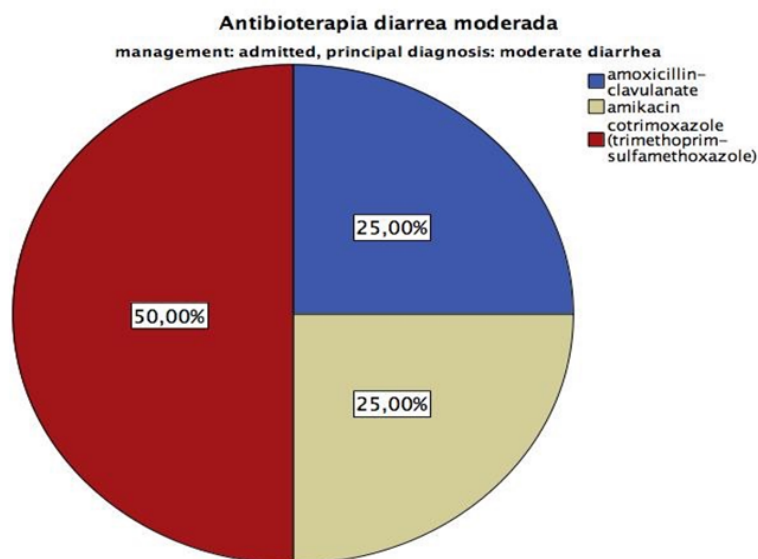


Figura 65 Antibioticoterapia en pacientes ingresados con diarrea moderada

Para las diarreas severas en la mayor parte de los casos se ha usado la ceftriaxona (Figura 66).

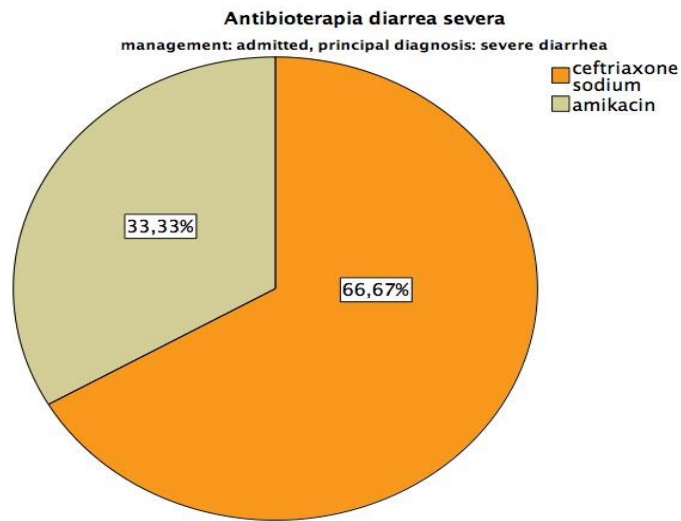


Figura 66 Antibioticoterapia en pacientes ingresados con diarrea severa

En el caso del manejo de las quemaduras o de los abscesos se ha usado la amoxicilina-clavulánico. Para la sepsis tanto amikacina como ampicilina se han utilizado (Figura 67). En la fiebre tifoidea se ha usado el cloranfenicol, aunque sólo fue un caso.

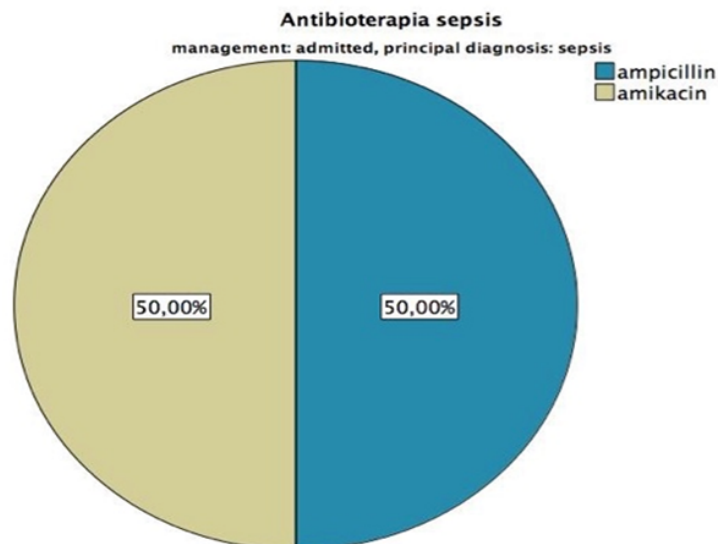


Figura 67 Antibioticoterapia en pacientes ingresados con sepsis

Por último, el tratamiento de los pacientes con dengue se ha asociado un grupo variado de antibioticoterapia siendo amoxicilina-clavulánico la opción más usada (Figura 68).

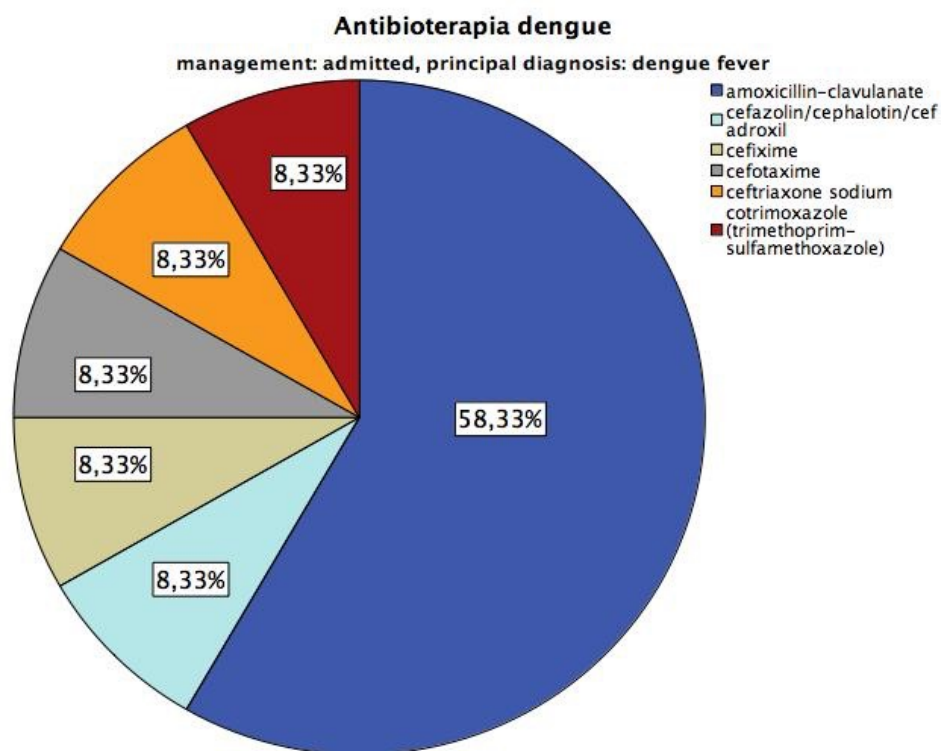


Figura 68 Antibioticoterapia en pacientes ingresados con dengue

7. Antibioticoterapia pautaada ordenada según prevalencia

La antibioticoterapia más utilizada en el conjunto de los pacientes evaluados es la descrita en la figura (Figura 69), ordenada de mayor a menor prevalencia. El antibiótico más pautaado es amoxicilina-clavulánico (40,37 %), seguido de cotrimoxazol (14,68 %), amoxicilina (9,17 %), ceftriaxona (7,34 %), cefazolina/cefalotina/cefadroxilo (7,34 %) y ciprofloxacino (7,34 %). Estos tres últimos antibióticos presentan la misma prevalencia. Los cinco antibióticos descritos son los que destacan por encima del resto de los antibióticos pautaados que están presentes en un porcentaje muy inferior.

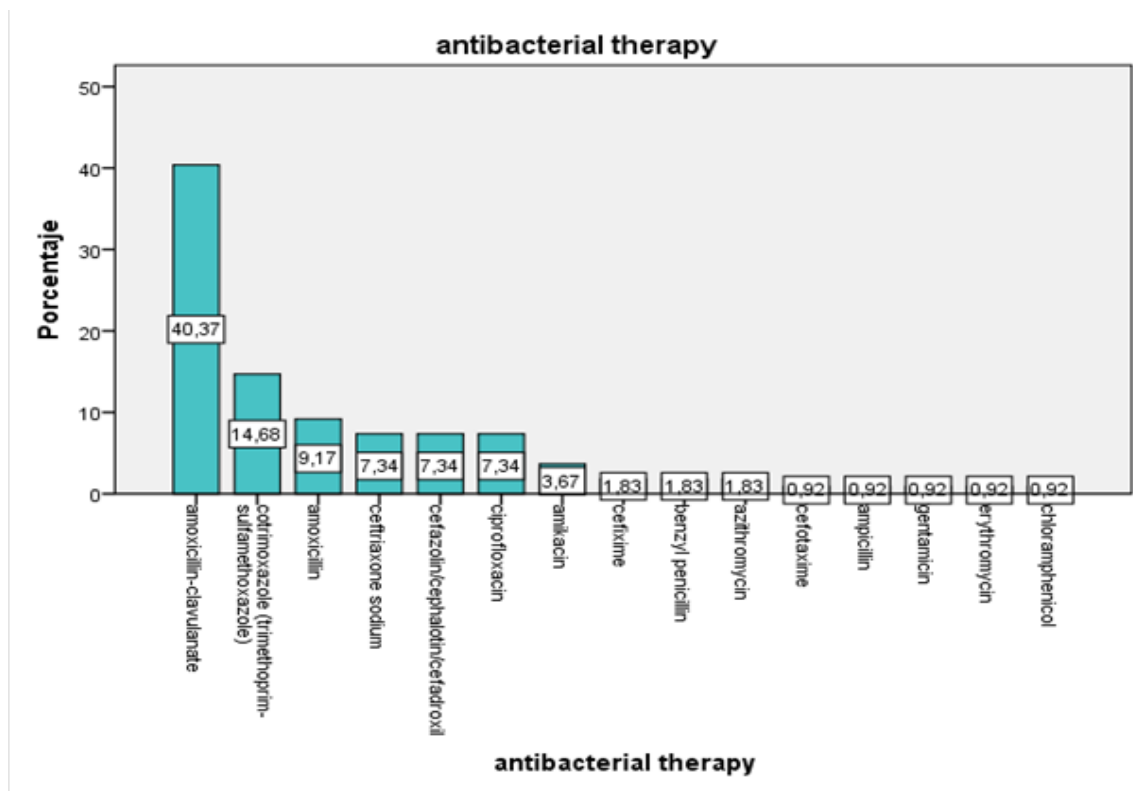


Figura 69 Antibioticoterapia pautaada ordenada según su prevalencia

3. Evaluar el uso de hemocultivos y de otros cultivos en los pacientes ingresados y el porcentaje respecto al uso de antibioticoterapia.

Del total de pacientes valorados, 110 pacientes recibieron antibioticoterapia. Se observó en este grupo si se había recogido muestra para cultivo. De los 62 pacientes a los que se pautó antibioticoterapia en las consultas externas, se solicitó cultivo en sólo 2 casos (3,23 %) y fueron ambos de orina (Figura 70).

Cultivos realizados en pacientes con antibioterapia en consultas externas

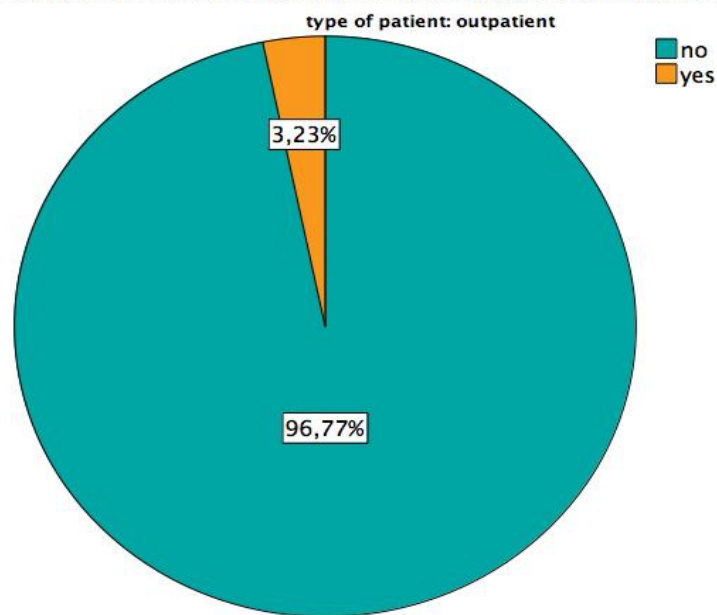


Figura 70 Cultivos realizados en pacientes de consultas externas con antibioticoterapia

De los pacientes ingresados con antibioterapia (48 pacientes), en el 22,92 % (un total de 11 pacientes y 13 muestras) se recogió cultivo, de los que 11 fueron de sangre, un urocultivo y un cultivo de aspirado tráquea, aunque estos dos últimos fueron realizados en otro hospital (Figuras 71 y 72).

Cultivos realizados en pacientes con antibioterapia ingresados

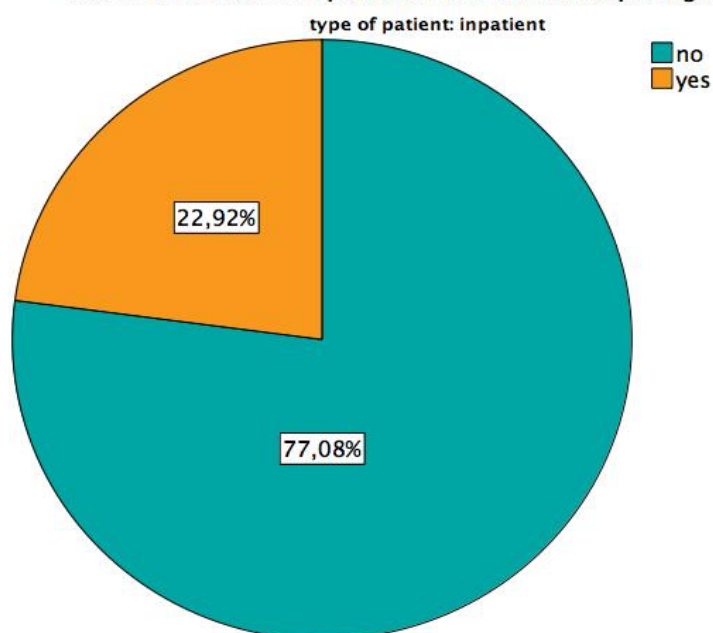


Figura 71 Cultivos realizados en pacientes ingresados con antibioticoterapia



Figura 72 Tipo de muestra recogida en los pacientes ingresados con antibioticoterapia

Así, se recogieron un total de 15 muestras de cultivo entre todos los pacientes evaluados (Figura 73).

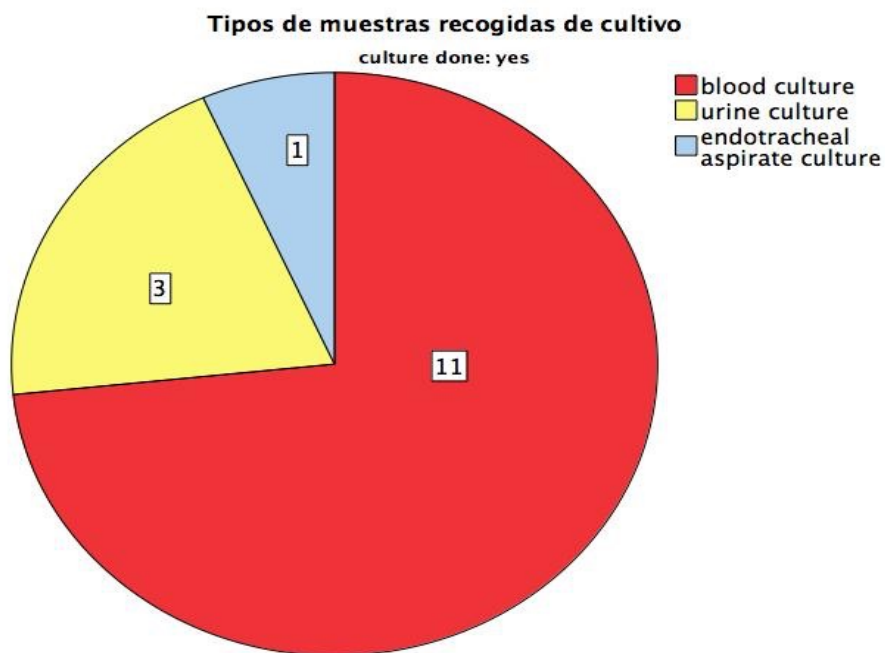


Figura 73 Tipos de muestras recogidas del total de pacientes valorados

El cultivo fue positivo en 5 de ellas (33,3 %), todas ellas de pacientes ingresados, observándose 5 microorganismos: *Streptococcus pneumoniae* (hemocultivo), MRCoNS (Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci) (hemocultivo), *Salmonella typhi* (hemocultivo), *Pseudomonas aeruginosa* (cultivo aspirado endotraqueal) y *Proteus vulgaris* (urocultivo) (Figura 74) con el antibiograma descrito en la Tabla 24.

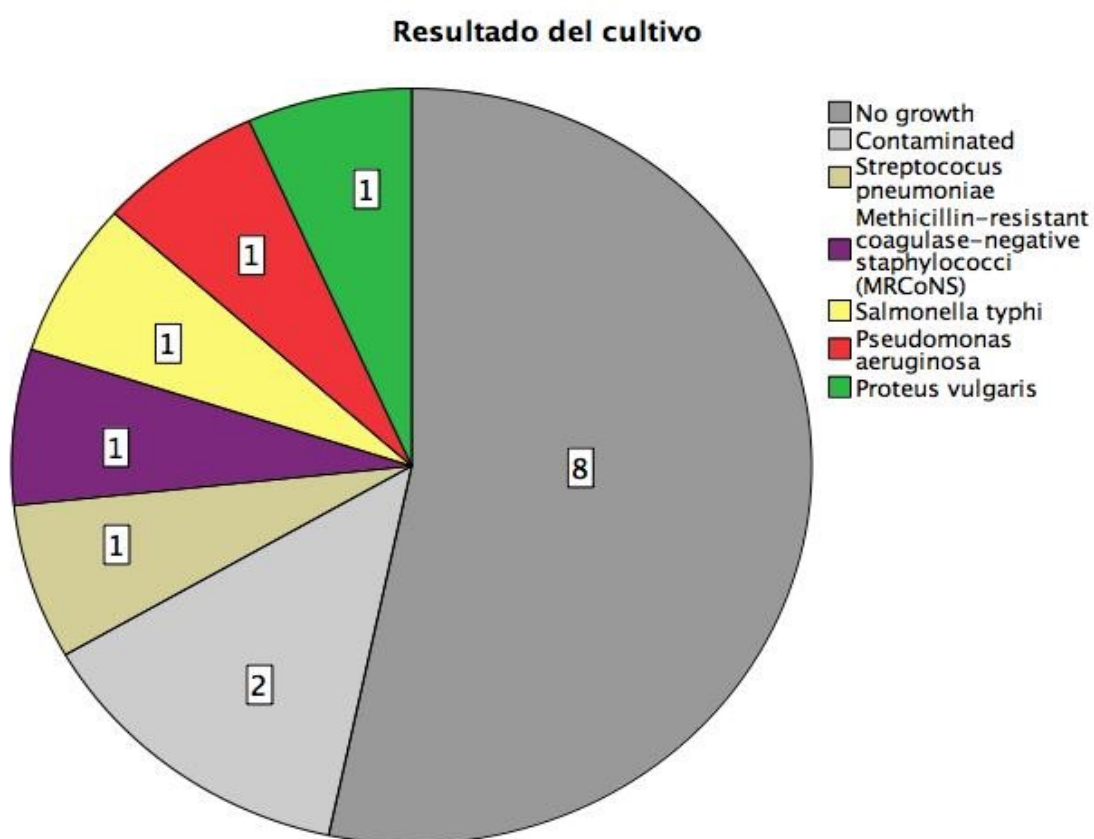


Figura 74 Resultados de los cultivos realizados

Tabla 24 Microorganismos y antibiograma de los pacientes valorados

Microorganismos y antibiograma																			
Microorganismo	Muestra	Amikacina	Ampicilina/Amoxicilina	Amoxi-clavulanico	Azitromicina/eritromicina	Cloranfenicol	Ciprofloxacino	Clindamicina	Cloxacilina	Cefuroxima/cefadroxilo	Ceftriaxona/cefotaxima	Ceftazidima	Colistina	Cotrimoxazol	Doxiciclina	Gentamicina	Meropenem/imipenem	Piperacilina-tazobactam	Vancomicina
S. pneumoniae	sangre				S		S	S			S			S					S
S. coagulasa neg meticilinR	sangre						S	S											S
Salmonella Typhi	sangre		S			S	R				S			S					
Proteus vulgaris	orina						S			S		S				S		S	
Pseudomonas ae- ruginosa	aspirado endotra- queal	S					S					S							

Así, en el periodo de recogida de los datos en ambos hospitales, en el total de los 483 pacientes registrados se han pautado 110 antibióticos y se han analizado un total de 15 muestras de cultivos. Así, el porcentaje de cultivos solicitados es de un 3,09 %, frente a un 22,68 % de antibioticoterapia pautada para la misma muestra de población.

2. SEGUNDA PARTE: ANÁLISIS DE LOS CULTIVOS RECOGIDOS A LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA RED DE HOSPITALES FVF (2012-2015)

1. Análisis del tamaño muestral

1. Muestras analizadas

En el servicio de microbiología se recogieron todos los cultivos realizados a la población pediátrica de ambos hospitales durante 4 años (desde el 1 de enero 2012 al 31 de diciembre 2015). Las muestras al llegar al laboratorio se registran de forma manual con los datos básicos y sólo se registran de forma informática aquellos cultivos que son positivos.

Al comparar los datos recogidos de forma manual con los datos de las muestras informatizadas (los cultivos con resultados positivos), encontramos que existen más cultivos positivos registrados de forma informática de los que habían sido registrados de forma manual para los tipos de muestras “pus”, “tejido” y “otras muestras”. Se considera el valor informático como el número de muestras recogidas en estos grupos, aunque, debido a esto, los datos referentes a rendimiento de la muestra no podrán ser analizados en estos tres tipos de muestras (pus, tejido y otras).

De este modo, se obtiene una muestra formada por un total de **58 174 cultivos registrados** de muestras pediátricas a la población de la red de hospitales FVF en el periodo de enero 2012 a diciembre 2015 (Figura 75 y Tabla 25).

Tabla 25 Muestras pediátricas analizadas de los pacientes pediátricos de 2012-2015.

Muestra	2012		2013		2014		2015		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Espuito	2 265	15.8	2 190	15.3	1 775	12.5	800	5.2	7 030
Heces	1 070	7.5	966	6.8	1 114	7.9	1 307	8.5	4 457
L.ascítico	213	1.5	234	1.6	193	1.4	169	1.1	809
LCR	1 033	7.2	1 147	8.0	1 050	7.4	1 349	8.7	4 579
L.pleural	392	2.7	454	3.2	380	2.7	376	2.4	1 602
Orina	3 403	23.8	3 335	23.4	3 233	22.8	4 151	26.9	14 122
Pus	1 098	7.7	1 290	9.0	1 273	9.0	1 280	8.3	4 941
Sangre	4 572	31.9	4 004	28.0	4 732	33.4	5 561	36.0	18 869
Tejido	113	0.8	343	2.4	293	2.1	302	2.0	1 051
Otros	153	1.1	317	2.2	109	0.8	135	0.9	714
Sum	14 312		14 280		14 152		15 430		58 174

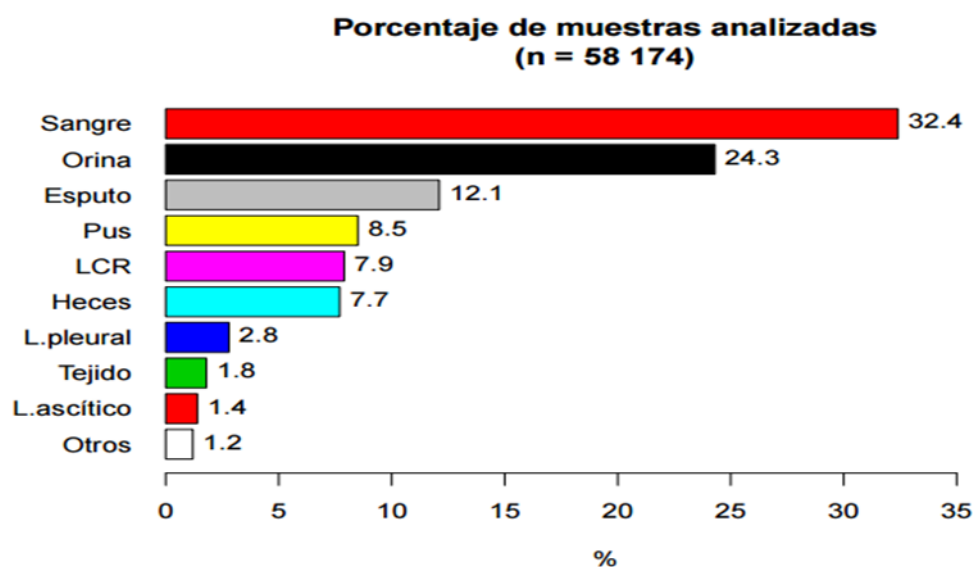


Figura 75 Distribución (en porcentaje) de las muestras analizadas (58 174) de pacientes pediátricos en el período 2012-2015.

Respecto al tipo de muestras recogidas, la mayor parte (32,4 %) son hemocultivos, seguido orina (24,3 %), espuito (12,1 %), pus (8,5 %), líquido cefalorraquídeo (LCR) (7,9 %) y heces (7,7 %). A partir de aquí, el porcentaje de los otros tipos de muestras solicitadas son menores: líquido pleural 2,8 %, tejido 1,8 % y líquido ascítico 1,4 %.

Como se puede apreciar, la recepción de muestras no ha sido uniforme a lo largo del periodo estudiado (prueba de ji cuadrado, $\chi^2 = 1500$; $df = 27$; $p < 0,001$), apreciándose un descenso en las muestras de esputo y un aumento en las muestras de sangre y orina a lo largo del periodo 2012–2015; los demás tipos de muestras no han sufrido grandes variaciones (Figura 76).

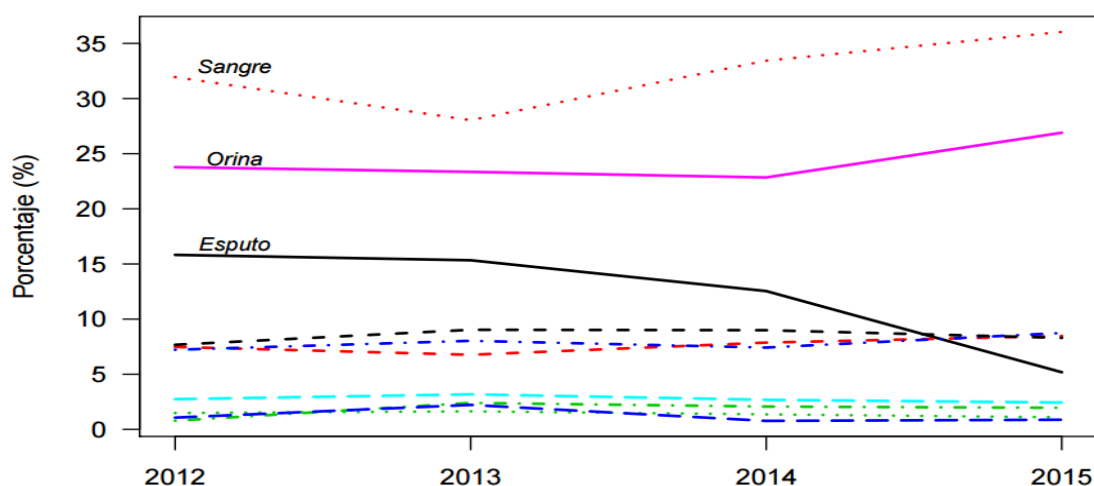


Figura 76 Cambios en el porcentaje de las muestras (58 174) pediátricas recogidas en 2012-2015.

2. Muestras positivas

De todas estas muestras, se encontró crecimiento bacteriano en 16 076 (Figura 77 y Tabla 26).

Tabla 26 Muestras pediátricas con crecimiento bacteriano de los pacientes pediátricos durante los años 2012-2015.

Muestra	2012		2013		2014		2015		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Espuito	431	9.6	331	7.4	169	5.1	140	3.7	1 071
Heces	233	5.2	174	3.9	44	1.3	45	1.2	496
L.ascítico	68	1.5	35	0.8	60	1.8	44	1.2	207
LCR	34	0.8	325	7.2	13	0.4	169	4.5	541
L.pleural	95	2.1	99	2.2	31	0.9	85	2.2	310
Orina	830	18.6	701	15.6	576	17.2	816	21.6	2 923
Pus	1 098	24.6	1 290	28.8	1031	30.9	896	23.7	4 315
Sangre	1 414	31.6	868	19.4	1022	30.6	1 165	30.8	4 469
Tejido	113	2.5	343	7.7	293	8.8	302	8.0	1 051
Otros	153	3.4	317	7.1	102	3.1	121	3.2	693
Sum	4 469		4 483		3 341		3 783		16 076

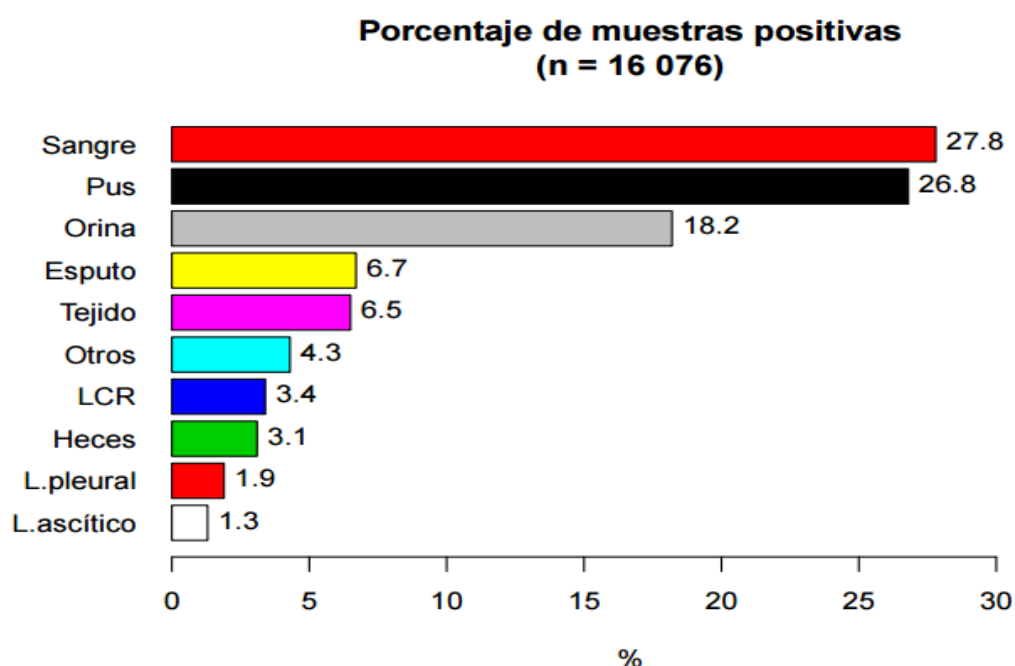


Figura 77 Muestras positivas (%) de las recogidas (58 174) de pacientes pediátricos.

2. Análisis del rendimiento de las muestras recogidas

No se obtiene el mismo rendimiento de todas las muestras. Agrupando los cultivos realizados en el laboratorio según el tipo de muestra y viendo cuantos son positivos respecto del total, podemos calcular el rendimiento.

Existen varias limitaciones en los datos obtenidos. Una limitación es que los registros de las muestras recibidas son manuales y de esta forma pueden no haberse registrado todas las muestras recibidas y puede haber un falso rendimiento elevado. También existe la limitación de que el número de muestras en alguno de los tipos de cultivos es muy bajo. Así, para el rendimiento se miran los tipos de muestras de mayor volumen y el resto se agrupa en el grupo heterogéneo “otras”. Aun así, el número total de algún tipo de muestra como el de LCR no es suficiente.

Por otro lado, los rendimientos de cada año están influidos por la cantidad de muestras de los tipos de muestra de mayor rendimiento y también por otros factores no medibles como la técnica de recogida y el transporte de la muestra

(se incluyen datos del hospital de Kalyandurg que se analizan en el hospital de Bathalapalli que está a unas dos horas de viaje con un clima muy cálido).

Podemos ver que en 2012 se analizaron 14312 muestras de las que se obtuvieron resultados positivos en 4469 cultivos. Por su parte, en 2013 llegaron al laboratorio de microbiología un total de 14280 muestras de las que 4483 fueron positivas. Las muestras recogidas en el año 2014 fueron 14152 y en este año los resultados fueron positivos en 3341 de ellas. Por último, en el año 2015 se analizaron 15430 muestras, obteniéndose un total de 3783 cultivos positivos.

La positividad de los cultivos fue variable a lo largo de estos cuatro años (Figura 78). Se observa un descenso en el porcentaje de positividad, cuya explicación no es evidente ya que se ha recogido un número similar de muestras.

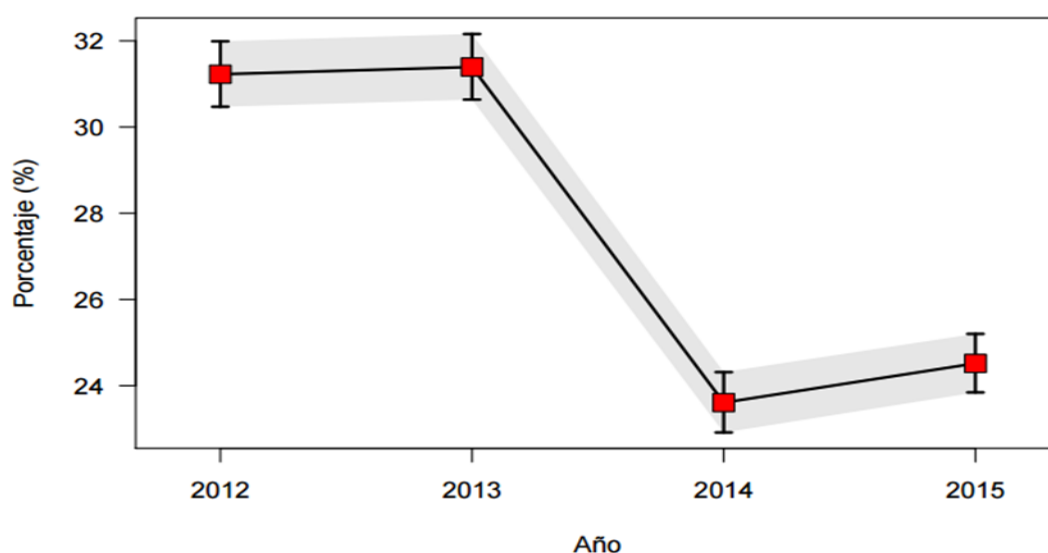


Figura 78 Positividad global (% e IC-95 %) de las 16 076 muestras recogidas en pacientes pediátricos.

Se entiende por rendimiento la proporción de positividad en las muestras. En la Tabla 27 y en la Figura 79 se presenta el rendimiento de los distintos tipos de muestras a lo largo del periodo estudiado.

Tabla 27 Rendimiento de las muestras analizadas en el Servicio de Microbiología del hospital de Bathalapalli.

<i>Muestra</i>	2012 %	2013 %	2014 %	2015 %	% Global
Espuito	19.0	15.1	9.5	17.5	15.2
Heces	21.8	18.0	3.9	3.4	11.1
L.ascítico	31.9	15.0	31.1	26.0	25.6
LCR	3.3	28.3	1.2	12.5	11.8
L.pleural	24.2	21.8	8.2	22.6	19.4
Orina	24.4	21.0	17.8	19.7	20.7
Pus	100.0	100.0	81.0	70.0	87.3
Sangre	30.9	21.7	21.6	20.9	23.7
Tejido	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Otros	100.0	100.0	93.6	89.6	97.1

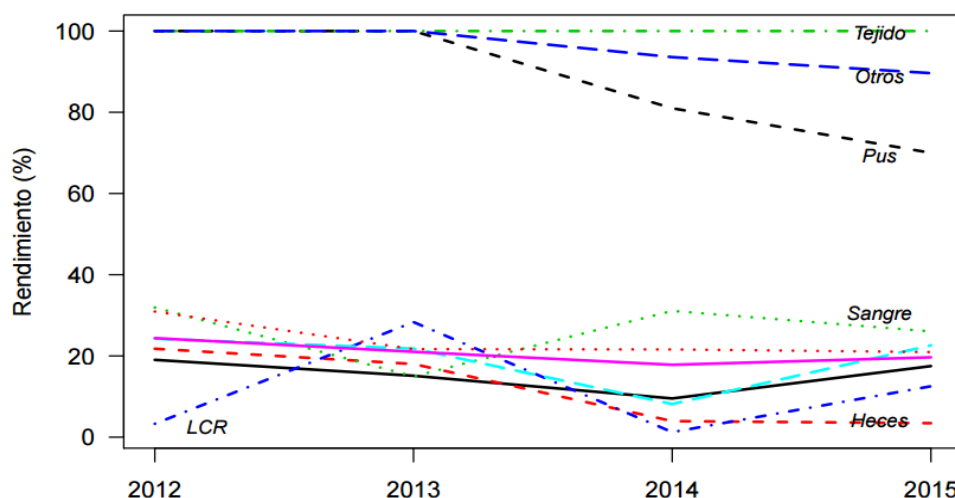


Figura 79 Rendimiento de las muestras recogidas en los pacientes pediátricos durante el periodo 2012-2015.

El rendimiento de las muestras ha cambiado a lo largo del periodo estudiado dependiendo de la epidemiología de las enfermedades: por ejemplo, en el líquido cefalorraquídeo se aprecia un cambio llamativo, del 3,3 % en 2012 asciendo al 28,3 % en 2013 y vuelve a descender a 1,2 % al año siguiente.

Según el tipo de muestra, el mayor rendimiento se obtiene de las muestras de líquido ascítico (25,59 %), seguido de la de sangre (23,68 %), orina (20,70 %) y líquido pleural (19,35 %). El rendimiento de las demás muestras es más bajo. Así, la muestra de esputo tiene un rendimiento del 15,23 % y la de heces un 11,13 %.

El rendimiento en 2012 y 2013 de los tipos de muestra denominados *pus* y *otros*, y de *tejido* en todo el periodo estudiado dan 100 % debido a que desconocemos el número real de muestras que han llegado al laboratorio, ya que las

registradas de forma manual son inferiores a las que aparecen en los datos informatizados. Sí que es cierto que los valores de rendimiento de las muestras de pus y de tejido en los años 2014 y 2015 están elevados, pero no podemos tenerlos en cuenta en el rendimiento.

El rendimiento global de las muestras durante todo el periodo se presenta en la Figura 80. En ella se aprecia que las muestras de pus, tejidos y otros el rendimiento es muy elevado, mientras que en el resto de las muestras el rendimiento es aproximadamente 1 de cada 5.

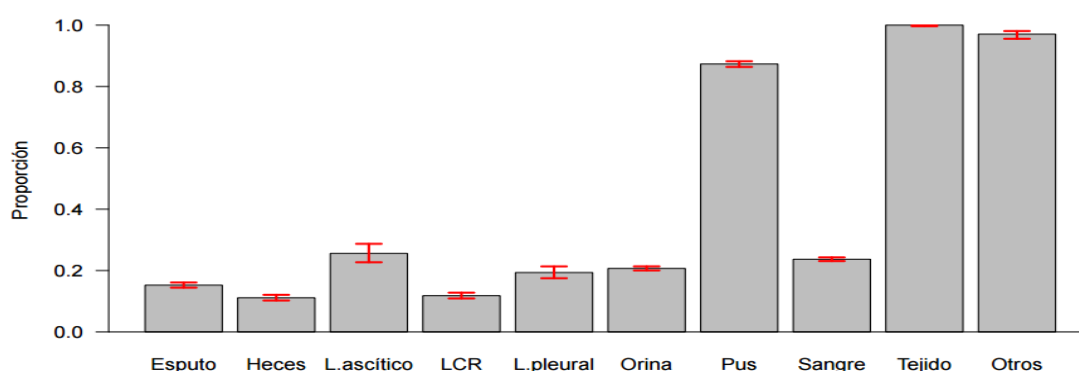


Figura 80 Rendimiento global de las muestras recogidas en los pacientes pediátricos durante el periodo 2012-2015.

Además de conocer el rendimiento de cada muestra, podemos observar el rendimiento encontrado a lo largo de cada año en el total de la muestra. El rendimiento de los cultivos en el laboratorio del hospital de Bathalapalli es del 27,63 %, estando el rendimiento anual entre un 23,61 % y un 31,39 %.

3. Análisis de los microorganismos encontrados en la muestra

Durante los años 2012–2015 se realizaron 58 174 cultivos microbiológicos de muestras tomadas a los pacientes atendidos en los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg. De estos cultivos, 16 076 fueron positivos (27,6 %; IC-95 %: 27,3 % a 28,0 %), es decir, crecieron gérmenes. Concretamente, en el periodo 2012-2015 se aislaron un total de 16 573 microorganismos en el total de cultivos analizados.

1. Análisis de la prevalencia de los patógenos de la muestra

La prevalencia de microorganismos encontrada en el periodo 2012-2015 se muestra en el siguiente gráfico de barras (Figura 81):

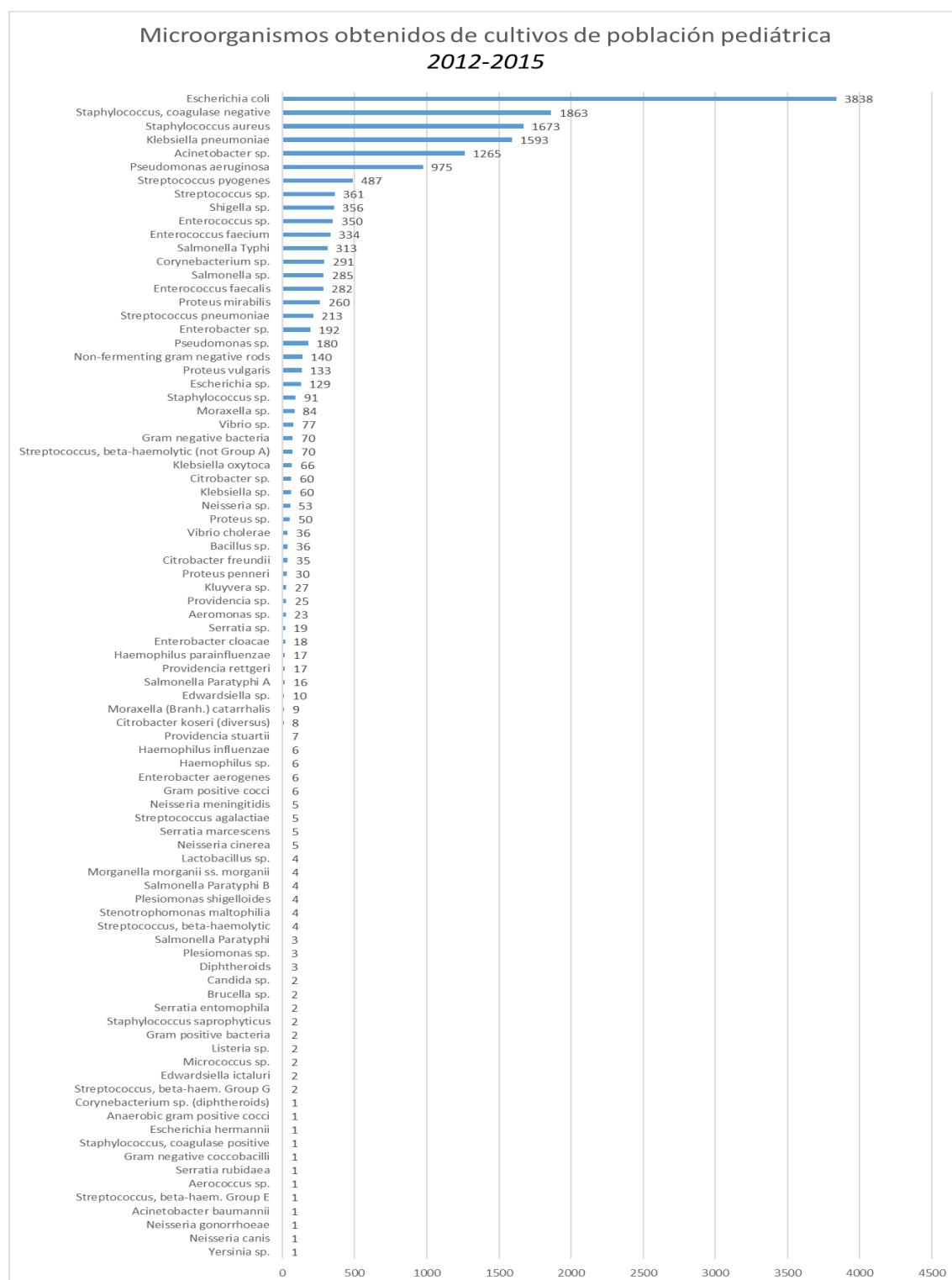


Figura 81 Microorganismos obtenidos en cultivos pediátricos periodo 2012-2015

Tabla 28 Prevalencia (%) global y anual de los gérmenes (n = 16 573) encontrados en las 16 076 muestras positivas de los pacientes pediátricos en el periodo 2012-2015.

Germen	Periodo				Total	Prevalencia	IC-95 %	
	2012	2013	2014	2015			inf	sup
<i>Acinetobacter</i> sp.	243	621	136	266	1 266	7.64	7.24	8.05
<i>Brucella</i> sp.	2	-	-	-	2	0.01	0.00	0.04
<i>Candida</i> sp.	-	-	-	2	2	0.01	0.00	0.04
<i>Citrobacter</i> sp.	32	24	23	24	103	0.62	0.51	0.75
<i>Corynebacterium</i> sp.	91	109	65	30	295	1.78	1.59	1.99
<i>Edwardsiella ictaluri</i>	2	-	-	-	2	0.01	0.00	0.04
<i>Enterobacter</i> sp.	65	41	61	49	216	1.30	1.14	1.49
<i>Enterococcus faecalis</i>	88	101	60	33	282	1.70	1.52	1.91
<i>Enterococcus faecium</i>	104	105	63	62	334	2.02	1.81	2.24
<i>Enterococcus</i> sp.	73	59	108	110	350	2.11	1.90	2.34
<i>Escherichia coli</i>	1 003	1 054	803	978	3 838	23.16	22.52	23.81
<i>Estafilococos coagulasa negativos</i>	569	395	438	461	1 863	11.24	10.77	11.73
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	4	-	6	0.04	0.02	0.08
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	14	3	-	-	17	0.10	0.06	0.16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	309	479	384	421	1 593	9.61	9.17	10.07
<i>Kluyvera</i> sp.	27	-	-	-	27	0.16	0.11	0.24
<i>Listeria</i> sp.	-	2	-	-	2	0.01	0.00	0.04
<i>Moraxella</i> (Branh.) <i>catarrhalis</i>	4	5	-	-	9	0.05	0.03	0.10
<i>Morganella morganii</i> ss. <i>morganii</i>	-	4	-	-	4	0.02	0.01	0.06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-	1	-	1	0.01	0.00	0.03
<i>Neisseria meningitidis</i>	3	1	1	-	5	0.03	0.01	0.07
Otros	431	307	212	307	1 257	7.58	7.19	8.00
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	2	-	2	-	4	0.02	0.01	0.06
<i>Proteus mirabilis</i>	65	79	55	61	260	1.57	1.39	1.77
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	264	307	182	222	975	5.88	5.53	6.25
<i>Salmonella</i> sp.	93	67	81	67	308	1.86	1.66	2.08
<i>Salmonella typhi</i>	147	39	93	34	313	1.89	1.69	2.11
<i>Serratia</i> sp.	11	13	-	3	27	0.16	0.11	0.24
<i>Shigella</i> sp.	173	114	44	25	356	2.15	1.94	2.38
<i>Staphylococcus aureus</i>	483	403	379	408	1 673	10.09	9.65	10.56
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	4	-	-	4	0.02	0.01	0.06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	68	47	47	51	213	1.29	1.12	1.47
<i>Streptococcus pyogenes</i>	141	129	113	104	487	2.94	2.69	3.21
<i>Streptococcus</i> sp.	103	132	65	142	442	2.67	2.43	2.92
<i>Vibrio cholerae</i>	35	1	-	-	36	0.22	0.16	0.30
<i>Yersinia</i> sp.	1	-	-	-	1	0.01	0.00	0.03
	4 647	4 646	3 420	3 860	16 573			



Figura 82 Los 35 gérmenes encontrados con más frecuencia en los cultivos realizados en el periodo 2012-2015.

Los tres gérmenes más prevalentes son: Escherichia coli 23,16 % (IC.95 %: 22,52 a 23,81), Estafilococos coagulada negativos 11,24 % (IC.95 %: 10,77 a 11,73) y Staphylococcus aureus 10,09 % (IC.95 %: 9,65 a 10,56).

En la Figura 83 se presenta la prevalencia con su intervalo de confianza del 95 % de los cinco microorganismos más frecuentemente encontrados.

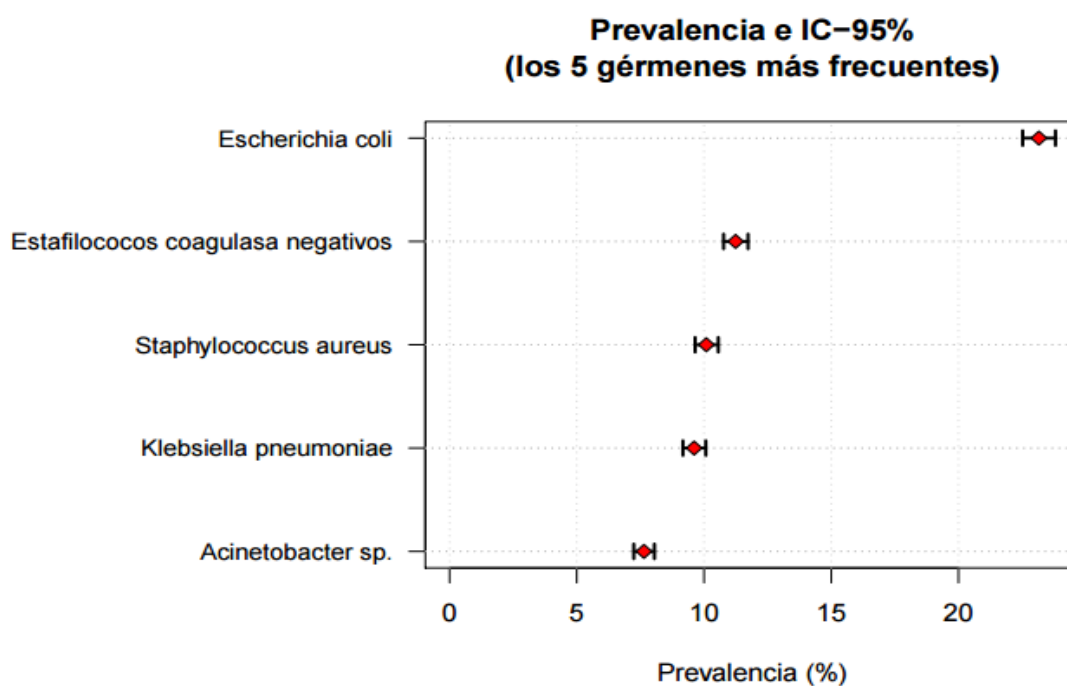


Figura 83 Los cinco gérmes encontrados con más frecuencia en los cultivos realizados en 2012–2015.

2. Análisis de la prevalencia por cada año

En todos los años de la muestra estudiada, *Escherichia coli* aparece como la bacteria más prevalente.

El segundo patógeno más prevalente ha ido cambiando cada año: en 2012, 2014 y 2015 fue el grupo de *Estafilococos coagulasa negativos* y en 2013 fue la bacteria *Acinetobacter sp.*

En tercer y cuarto lugar lo disputan *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.

En los siguientes gráficos de sectores se representan estos resultados encontrados (Figuras 84-87).

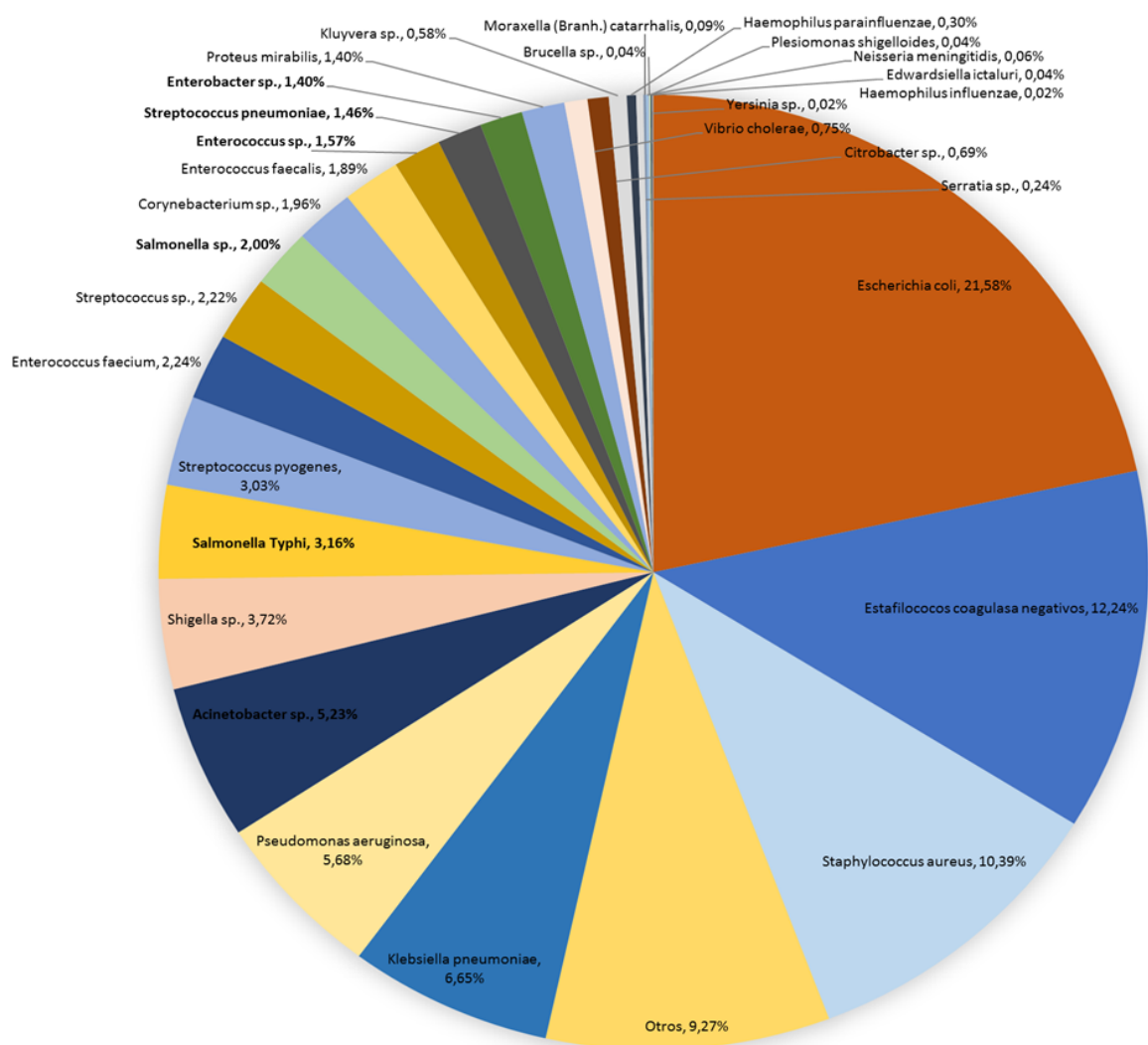


Figura 84 Prevalencia microorganismos en 2012

Como podemos ver en estos gráficos, existen 6 bacterias que van variando de orden a lo largo de estos 4 años pero que se encuentran siempre entre las más prevalentes de la muestra. Estas bacterias son *Escherichia coli*, estafilococos coagulasa negativos, *Acinetobacter sp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

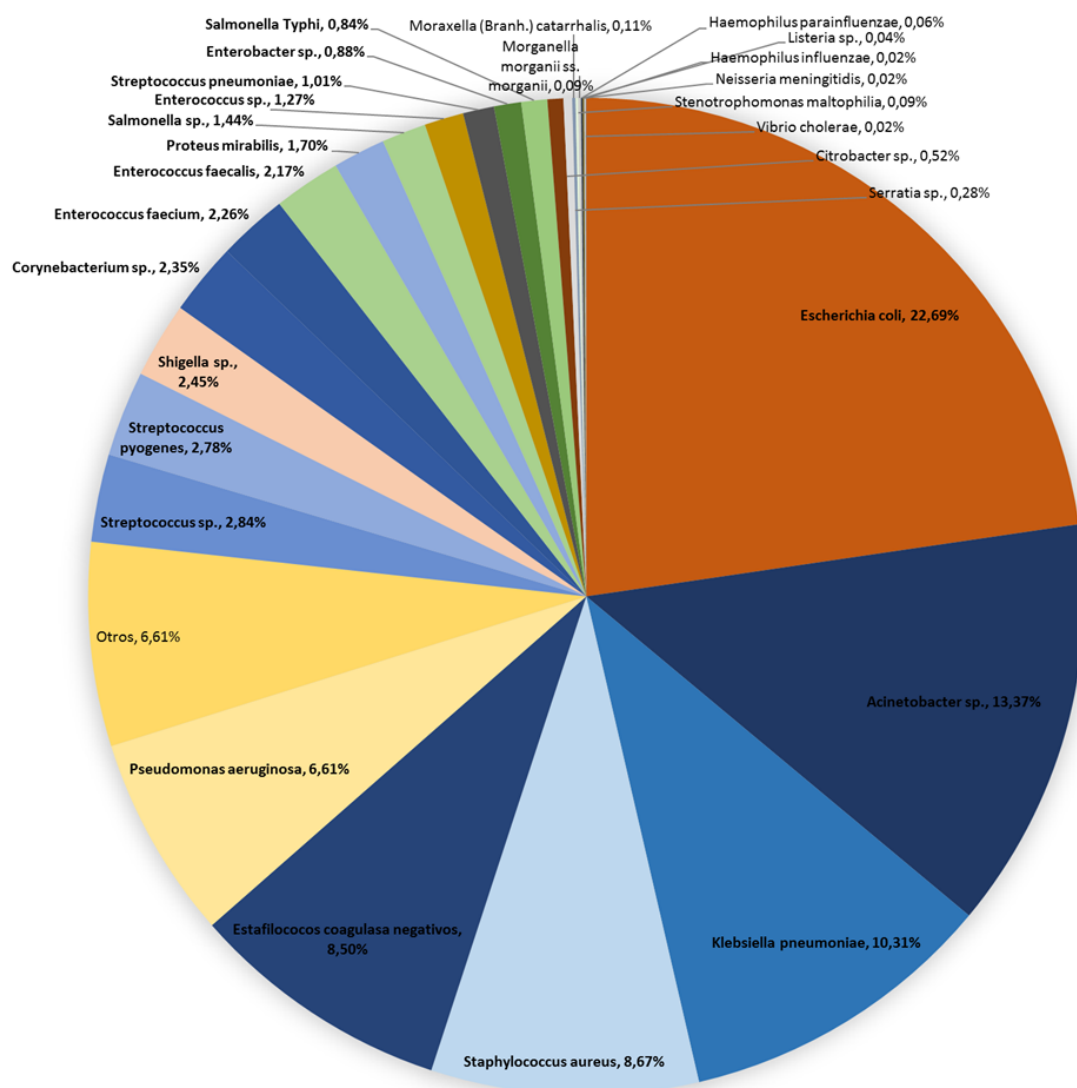


Figura 85 Prevalencia de microorganismos en 2013

Los gráficos aparecen ordenados de mayor a menor prevalencia para poder facilitar su visualización. Los organismos a destacar son los que quedan reflejados en la parte derecha de los gráficos, que se muestran con el mismo color para poder ver su evolución en cada una de las gráficas anuales, de 2012 a 2015.

Además, cabe destacar que en estos gráficos de sectores aparecen reflejados en la parte izquierda los patógenos menos prevalentes pero que se asocian a una elevada morbilidad y/o resistencia antibiótica, por lo que es importante señalarlos.

Este es el caso de microorganismos como *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, *Citrobacter*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Listeria*, *Serratia*, entre otros. En estos casos, su mera presencia en la muestra es destacable.

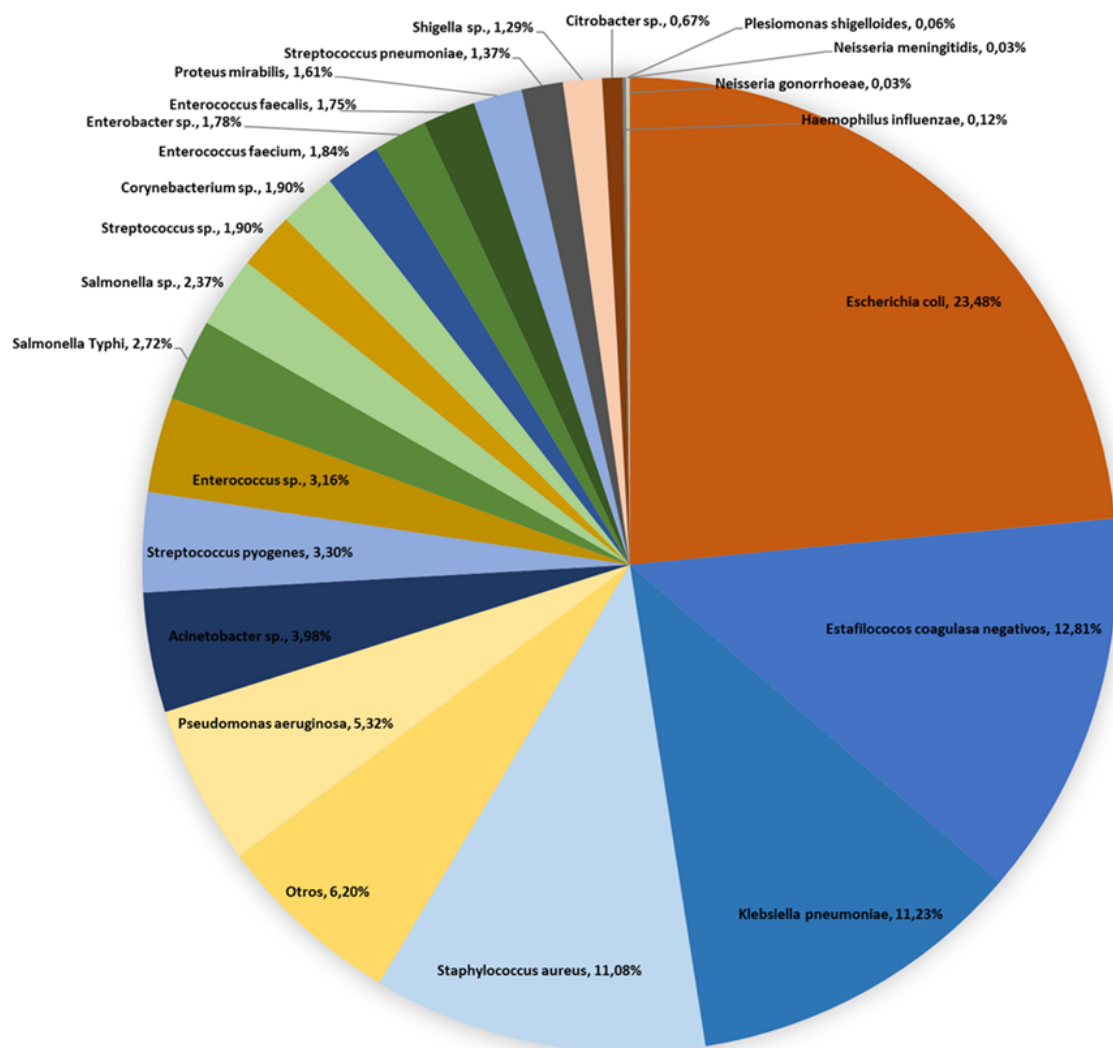


Figura 86 Prevalencia de microorganismos en 2014

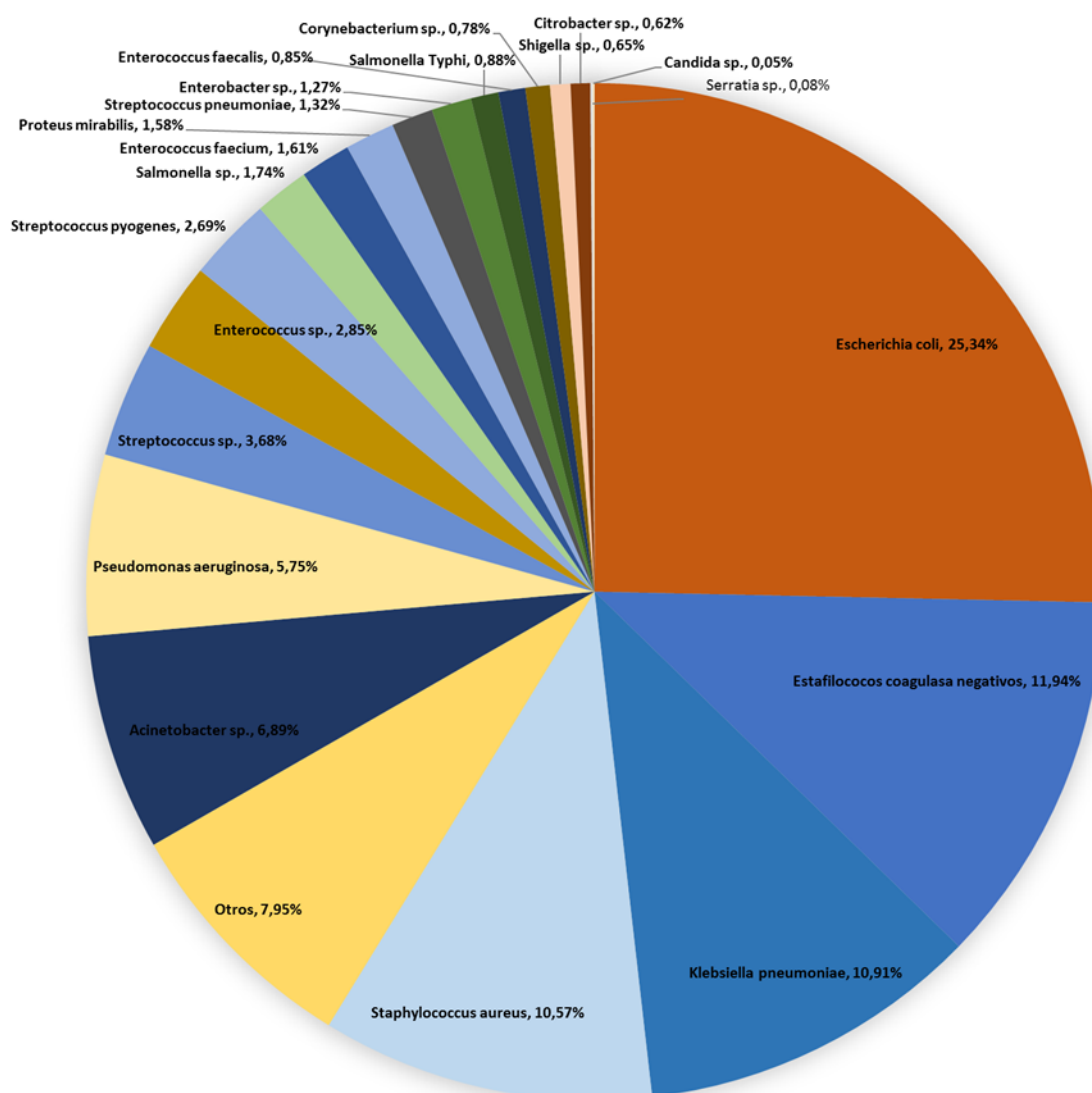


Figura 87 Prevalencia de microorganismos en 2015

3. Evolución de la prevalencia en los principales patógenos

Centrándonos en los grupos de patógenos más relevantes, podemos describir la prevalencia de cada patógeno o grupo a lo largo de los 4 años.

Vamos a detallar la evolución de los 6 patógenos más prevalentes: *Escherichia coli*, *Estafilococos coagulasa negativos*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter sp.* y *Pseudomonas aeruginosa*.

1. *Escherichia coli*

Este patógeno tuvo una prevalencia cambiante ($\chi^2 = 17,55$; $df = 3$, $p < 0,001$) a lo largo del periodo estudiado: 21,6 % (IC-95 %: 20,4 a 22,8) en 2012, 22,7 % (IC-95 %: 21,5 a 23,9) en 2013, 23,5 % (IC-95 %: 22,1 a 24,9) en 2014 y 25,3 % (IC-95 %: 24,0 a 26,7) en 2015, con una tendencia creciente (prueba de tendencia lineal de Armitage-Cochran, $p < 0,001$) como se pone de manifiesto en la Figura 88.

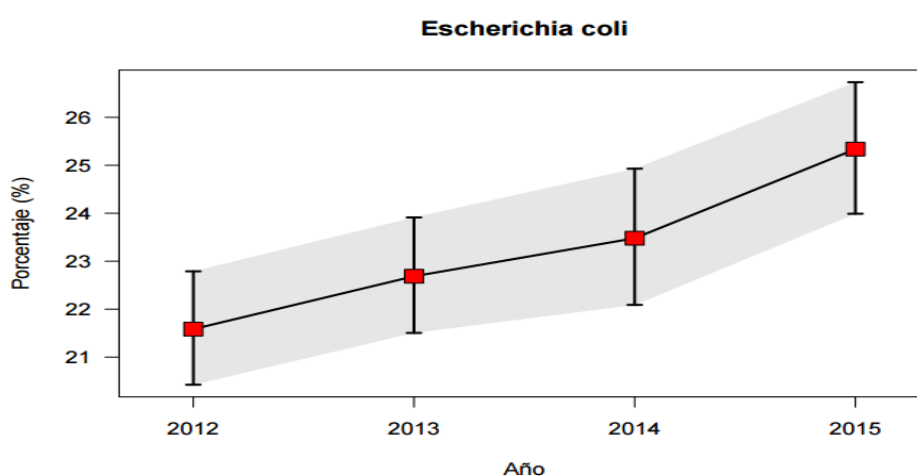


Figura 88 Evolución de la prevalencia (%) de *Escherichia coli* en periodo 2012–2015.

2. *Estafilococos coagulasa negativos*

Este grupo tuvo una prevalencia cambiante ($\chi^2 = 49,94$; $df = 3$, $p < 0,001$) a lo largo del periodo estudiado: 12,2 % (IC-95 %: 11,3 a 13,2) en 2012, 8,5 % (IC-95 %: 7,7 a 9,3) en 2013, 12,8 % (IC-95 %: 11,7 a 14,0) en 2014 y 11,9 % (IC-95 %: 11,0 a 13,0) en 2015, con una tendencia oscilante (prueba de tendencia lineal de Armitage-Cochran, $p = 0,181$) como se pone de manifiesto en la Figura 89.

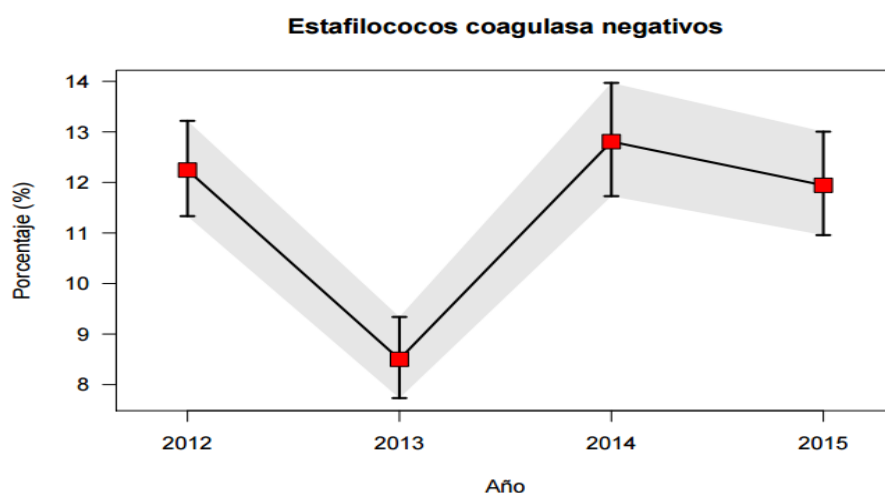


Figura 89 Evolución de la prevalencia (%) de *Estafilococos coagulasa negativos* durante el periodo 2012–2015

3. *Staphylococcus aureus*

Esta bacteria tuvo una prevalencia cambiante ($\chi^2 = 15,42$; $df = 3$, $p < 0,001$) a lo largo del periodo estudiado: 10,4 % (IC-95 %: 9,5 a 11,3) en 2012, 8,7 % (IC-95 %: 7,9 a 9,5) en 2013, 11,1 % (IC-95 %: 10,1 a 12,2) en 2014 y 10,6 % (IC-95 %: 9,6 a 11,6) en 2015, con una tendencia oscilante (prueba de tendencia lineal de Armitage-Cochran, $p = 0,195$) como se pone de manifiesto en la Figura 90.

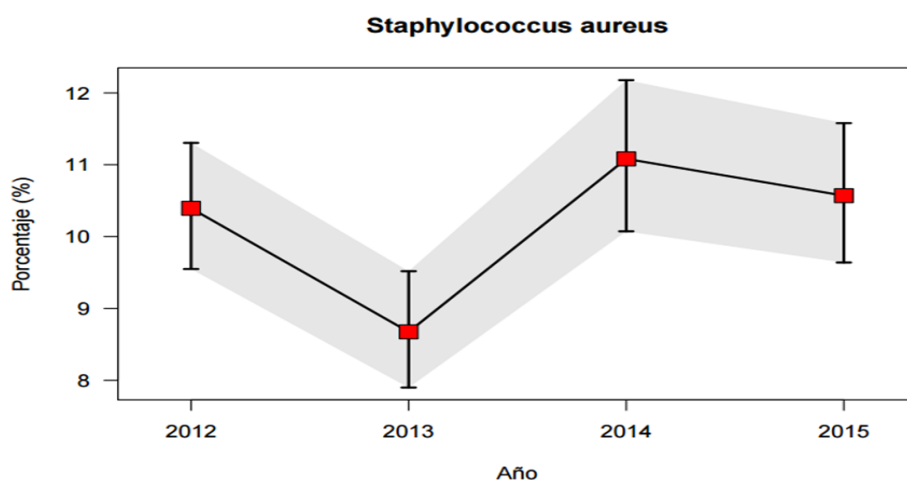


Figura 90 Evolución de la prevalencia (%) de *Staphylococcus aureus* de 2012–2015

4. *Klebsiella pneumoniae*

Este patógeno tuvo una prevalencia cambiante ($\chi^2 = 67,28$; $df = 3$, $p < 0,001$) a lo largo del periodo estudiado: 6,6 % (IC-95 %: 6,0 a 7,4) en 2012, 10,3 % (IC-95 %: 9,5 a 11,2) en 2013, 11,2 % (IC-95 %: 10,2 a 12,3) en 2014 y 10,9 % (IC-95 %: 10,0 a 11,9) en 2015, con una tendencia creciente (prueba de tendencia lineal de Armitage-Cochran, $p < 0,001$) como se pone de manifiesto en la Figura 91. La tendencia creciente hasta 2014 parece que se estabiliza en 2015.

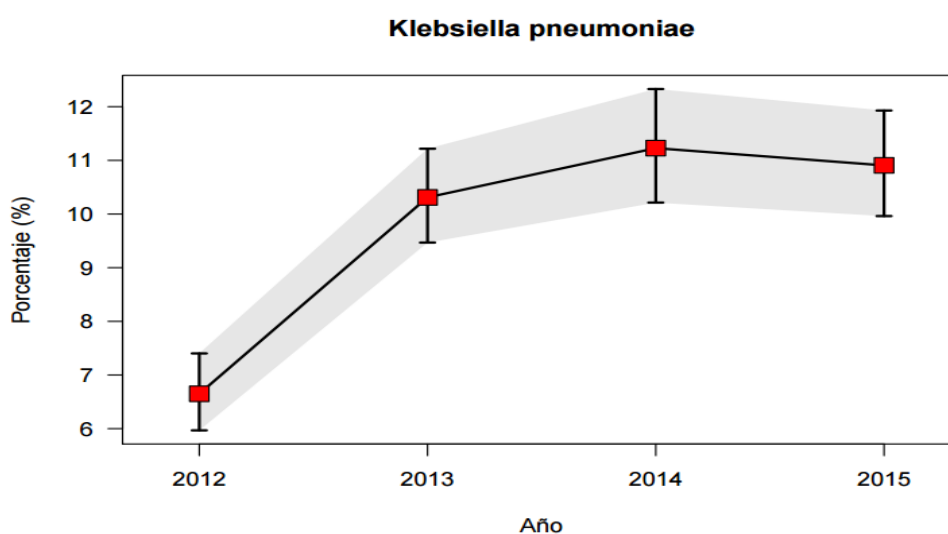


Figura 91 Evolución de la prevalencia (%) de *Klebsiella pneumoniae* de 2012–2015.

5. *Acinetobacter sp.*

Este patógeno tuvo una prevalencia cambiante ($\chi^2 = 322,3$; $df = 3$, $p < 0,001$) a lo largo del periodo estudiado: 5,2 % (IC-95 %: 4,6 a 5,9) en 2012, 13,4 % (IC-95 %: 12,4 a 14,4) en 2013, 4,0 % (IC-95 %: 3,4 a 4,7) en 2014 y 6,9 % (IC-95 %: 6,1 a 7,7) en 2015, con una tendencia oscilante (prueba de tendencia lineal de Armitage-Cochran, $p = 0,065$) como se pone de manifiesto en la Figura 92.

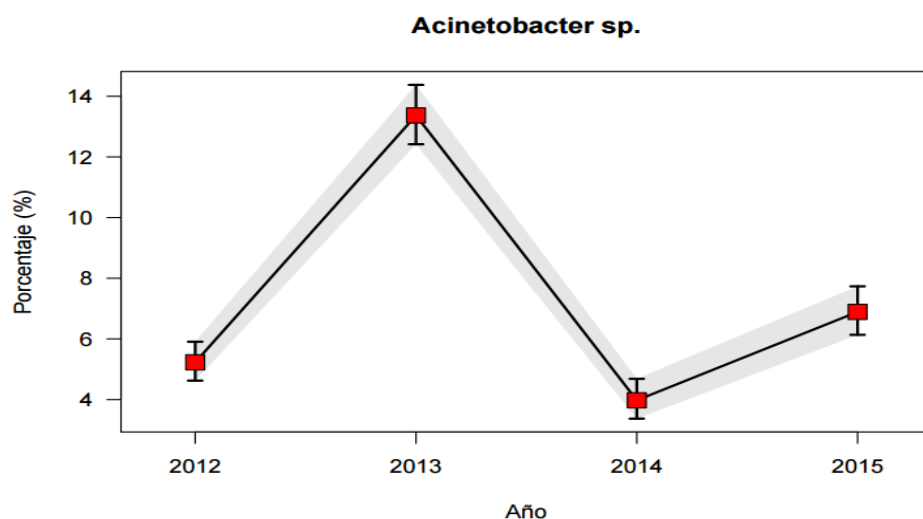


Figura 92 Evolución de la prevalencia (%) de *Acinetobacter sp.* de 2012–2015.

6. *Pseudomonas aeruginosa*

Esta bacteria tuvo una prevalencia no cambiante ($\chi^2 = 6,81$; $df = 3$, $p = 0,078$) a lo largo del periodo estudiado: 5,7 % (IC-95 %: 5,1 a 6,4) en 2012, 6,6 % (IC-95 %: 5,9 a 7,4) en 2013, 5,3 % (IC-95 %: 4,6 a 6,1) en 2014 y 5,8 % (IC-95 %: 5,1 a 6,5) en 2015, con una tendencia oscilante (prueba de tendencia lineal de Armitage-Cochran, $p = 0,557$) como se pone de manifiesto en la Figura 93.

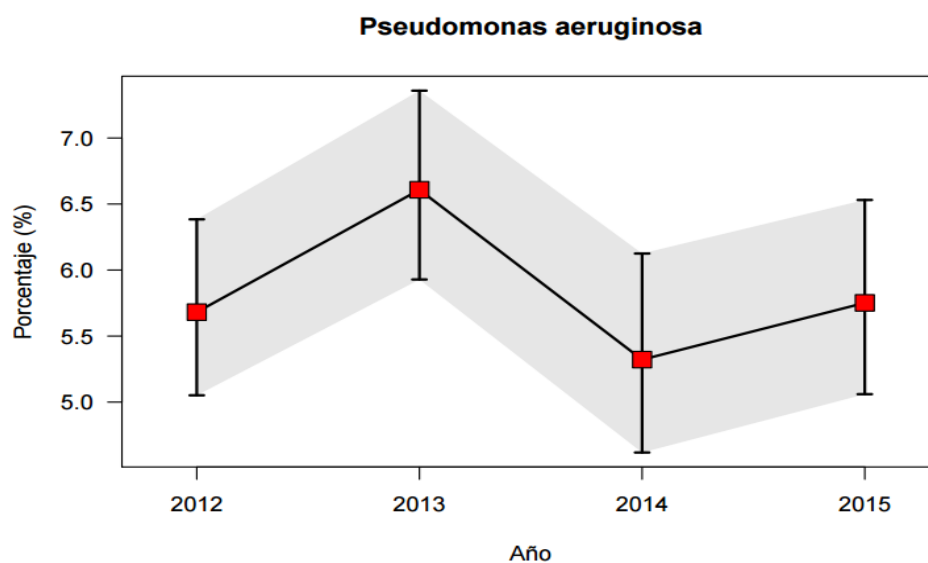


Figura 93 Evolución de la prevalencia (%) de *Pseudomonas aeruginosa* durante el periodo 2012–2015.

4. Análisis de la resistencia antibiótica de los microorganismos encontrados

Analizamos la resistencia antibiótica de los principales patógenos y familias de microorganismos atendiendo a la prevalencia en nuestra muestra y su relevancia.

Así, incluimos a los siguientes 18 microorganismos: *Acinetobacter sp.*; *Corynebacterium diphtheriae*; *Enterobacter sp.*; *Enterococcus faecium*; *Enterococcus sp.*; *Escherichia coli*; Estafilococos coagulasa negativos; *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Salmonella sp.*; *Salmonella Typhi*; *Shigella sp.*; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus sp.*

Para analizar la resistencia en tanto por uno de dichos patógenos se utilizan los siguientes antibióticos: Ácido nalidíxico; Amikacina; Amoxicilina-clavulánico; Ampicilina; Azitromicina; Aztreonam; Cefalotina/Cefadroxilo; Cefepime; Cefixima/Cefpodoxima; Cefoxitina; Ceftazidima; Ceftriaxona/Cefotaxima; Cefuroxima; Ciprofloxacino; Clindamicina; Cloranfenicol; Cloxacilina; Colistina; Cotrimoxazol; Doxiciclina; Eritromicina; Estreptomicina a alta dosis; Gentamicina; Gentamicina a alta dosis; Imipenem; Linezolid; Meropenem; Nitrofurantoína; Penicilina G; Piperacilina-tazobactam; Rifampicina y Vancomicina.

Para analizar la sensibilidad antibiótica se prueban distintos antibióticos en los cultivos positivos de forma que se determina la resistencia antibiótica de cada microorganismo al analizar la proporción de microorganismos resistentes a cada antibiótico respecto del total de microorganismos en los que se ha probado ese antibiótico. El resultado es un porcentaje que expresamos en tanto por uno, siendo 1 la resistencia máxima y 0 la mínima.

En estos cultivos positivos se probaron 195 917 discos de antibióticos para comprobar la sensibilidad de los gérmenes que crecían (Figura 94), de los cuales, a lo largo del periodo estudiado, fueron 53 430 en 2012 (27,3 %), 54 256 en 2013 (27,7 %), 40 601 en 2014 (20,7 %) y 47 630 en 2015 (24,3 %). Esta fluctuación, estadísticamente significativa (prueba de ji cuadrado, $\chi^2 = 2443,3$; $df = 3$; $p < 0,001$), no tiene una causa conocida.

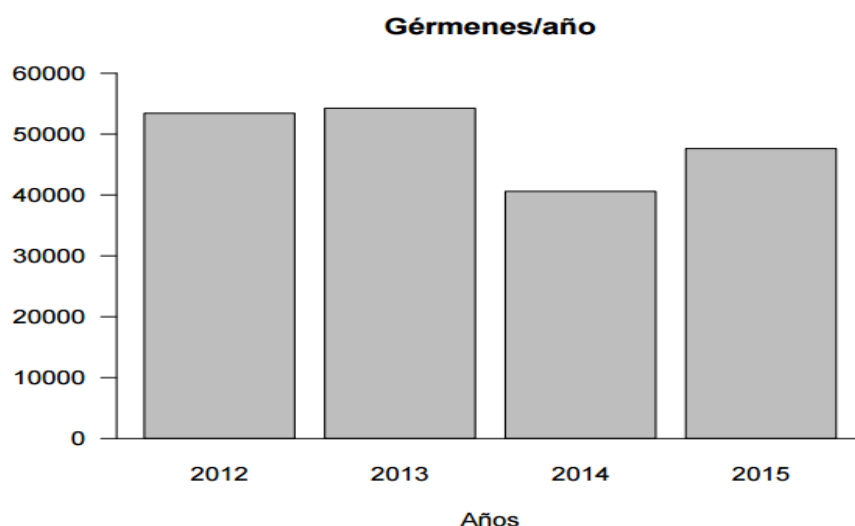


Figura 94 Antibióticos probados en los cultivos microbiológicos positivos realizados a los pacientes atendidos en los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg.

Los resultados de la sensibilidad antibiótica expresado como sensible (S), resistente (R) e intermedio (I) según año se recogen en la Figura 95.

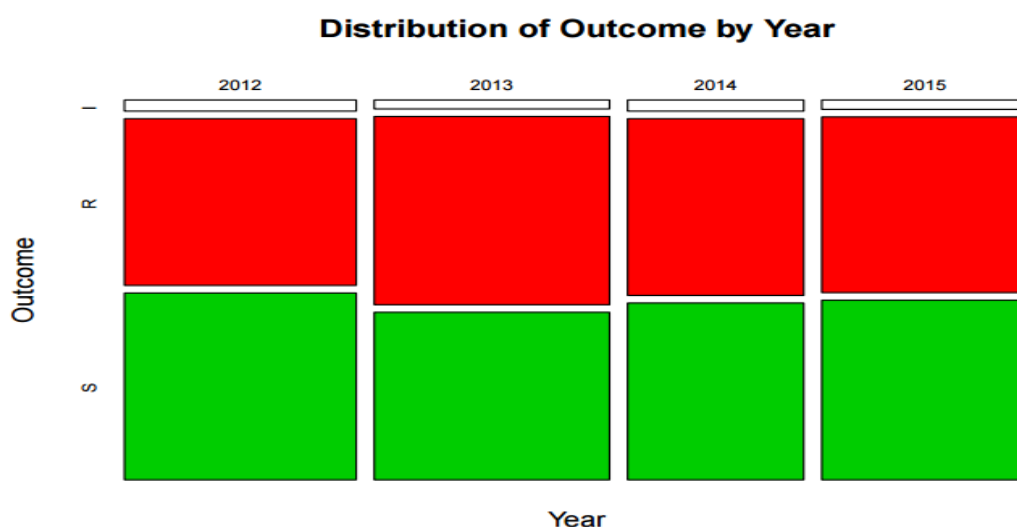


Figura 95 Sensibilidad antibiótica en 2012–2015 en los cultivos microbiológicos positivos realizados a los pacientes atendidos en los hospitales de Bathalapalli y Kalyandurg.

La resistencia global es muy alta, del 48,5 % (IC-95 %: 48,3 % a 48,7 %), similar a la sensibilidad 48,7 % (IC-95 %: 48,5 % a 48,9 %). Las edades de los sujetos en los que se probó la sensibilidad antibiótica fueron variables, pero predominaron los neonatos y los niños de [6, 12a) años (Figura 96).

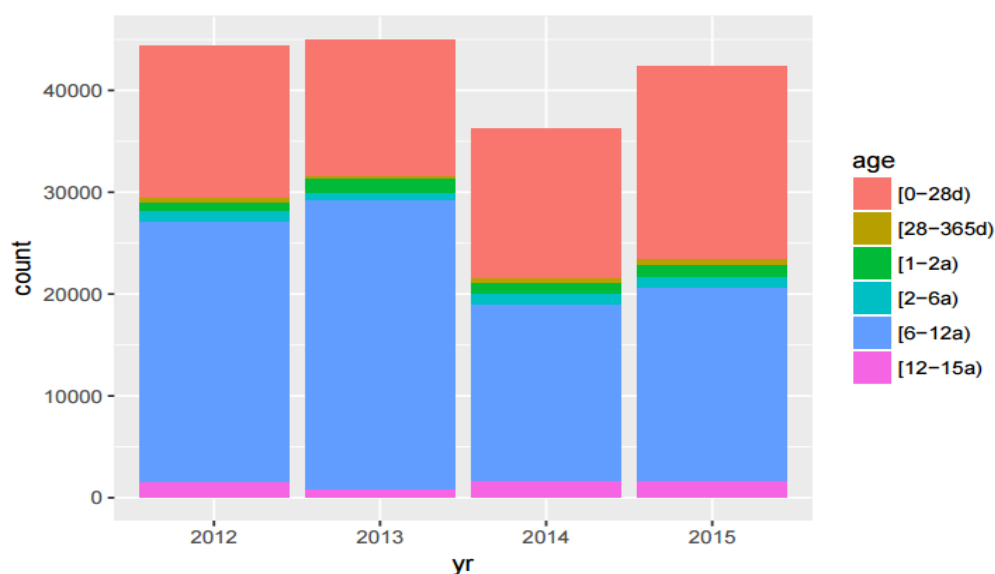


Figura 96 Cultivos microbiológicos realizados a los pacientes atendidos en los hospitales de Batahalapalli y Kalyandurg según la edad del paciente y el año de recogida de la muestra.

Se observa una asociación estadísticamente significativa (prueba de ji cuadrado, $\chi^2 = 4355,08$; $df = 15$; $p < 0,001$) entre los años y los grupos de edades, observándose una tendencia creciente a hacer más cultivos cada año al grupo de neonatos.

Una vez seleccionados los patógenos a describir y los antibióticos a analizar en cada uno de ellos, en los siguientes apartados vamos a describir la resistencia antibiótica de los patógenos encontrados en la muestra. En primer lugar, los analizaremos en conjunto para el total del periodo y para cada año, luego separados

en cada grupo de edad y por último lugar, analizaremos los patógenos seleccionados de forma individual.

1. Análisis de la resistencia antibiótica en tanto por uno 2012-2015

La mayor resistencia se observa para el *Acinetobacter sp.*, seguido de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecium* y *Shigella sp.* En la Figura 97 se muestran los patógenos de la muestra 2012-2015 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica, expresada en tanto por uno.

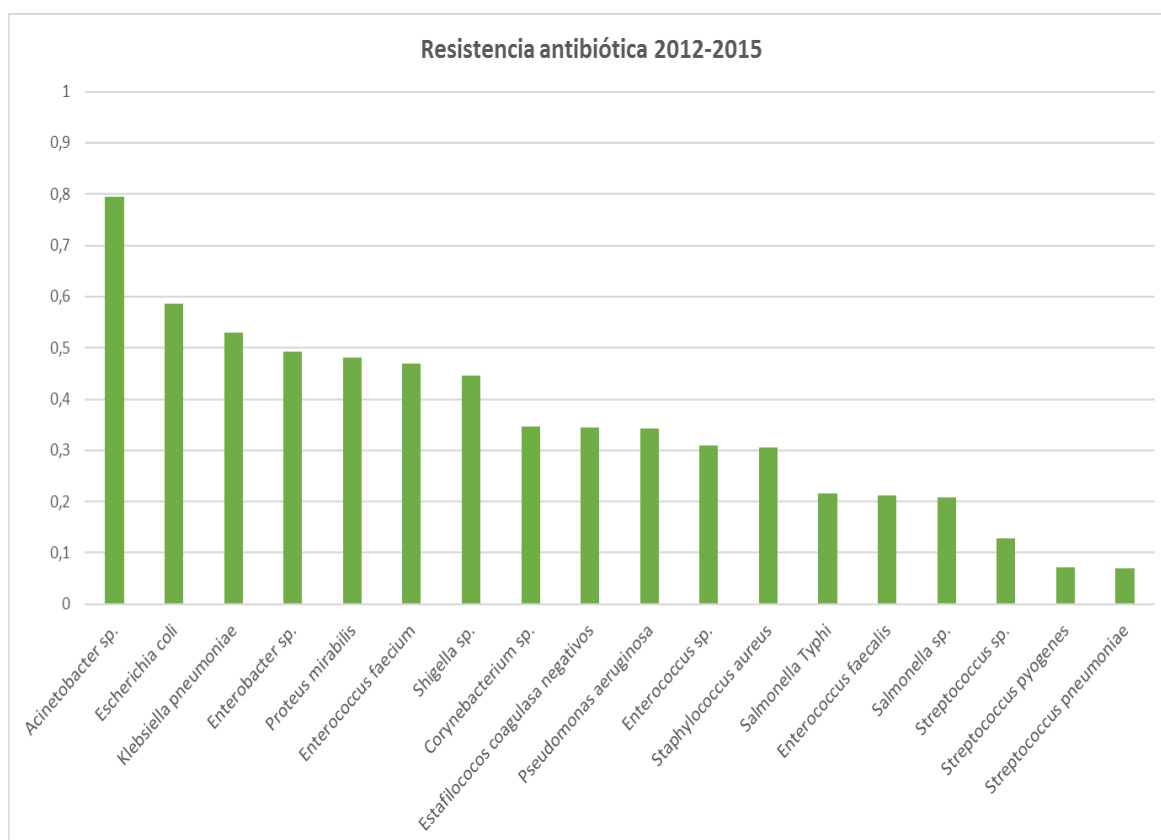


Figura 97 Patógenos de la muestra 2012-2015 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica

El análisis de la resistencia antibiótica se va a realizar en los 18 patógenos más importantes (lista de la OMS). En primer lugar, se analizará la resistencia global (durante todo el periodo 2012-2015), representada con su IC en la Figura 98 y la Tabla 29.

Tabla 29 Conducta de los distintos microorganismos ante los antibióticos: I = indiferente, R = resistencia y S = sensible. Las tres últimas columnas corresponden al porcentaje de resistencia y su intervalo de confianza del 95 %.

Microorganismos	Conducta			Total	Resistencia	IC-95 %	
	I	R	S			inf	sup
<i>Acinetobacter sp.</i>	528	13844	3046	17418	79.5	78.9	80.1
<i>Corynebacterium sp.</i>	65	855	1548	2468	34.6	32.8	36.5
<i>Enterobacter sp.</i>	80	1582	1553	3215	49.2	47.5	50.9
<i>Enterococcus faecalis</i>	54	407	1451	1912	21.3	19.5	23.2
<i>Enterococcus faecium</i>	85	1144	1207	2436	47.0	45.0	48.9
<i>Enterococcus sp.</i>	79	806	1721	2606	30.9	29.2	32.7
<i>Escherichia coli</i>	1571	35362	23421	60354	58.6	58.2	59.0
Estafilococos coagulasa negativos	390	6669	12315	19374	34.4	33.8	35.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	706	13183	10985	24874	53.0	52.4	53.6
<i>Proteus mirabilis</i>	100	2008	2068	4176	48.1	46.6	49.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	238	2722	4987	7947	34.3	33.2	35.3
<i>Salmonella sp.</i>	33	354	1307	1694	20.9	19.0	22.9
<i>Salmonella Typhi</i>	21	379	1347	1747	21.7	19.8	23.7
<i>Shigella sp.</i>	118	892	986	1996	44.7	42.5	46.9
<i>Staphylococcus aureus</i>	791	5344	11331	17466	30.6	29.9	31.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16	113	1469	1598	7.1	5.9	8.4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	40	205	2625	2870	7.1	6.3	8.1
<i>Streptococcus sp.</i>	18	253	2030	2301	11.0	9.8	12.3

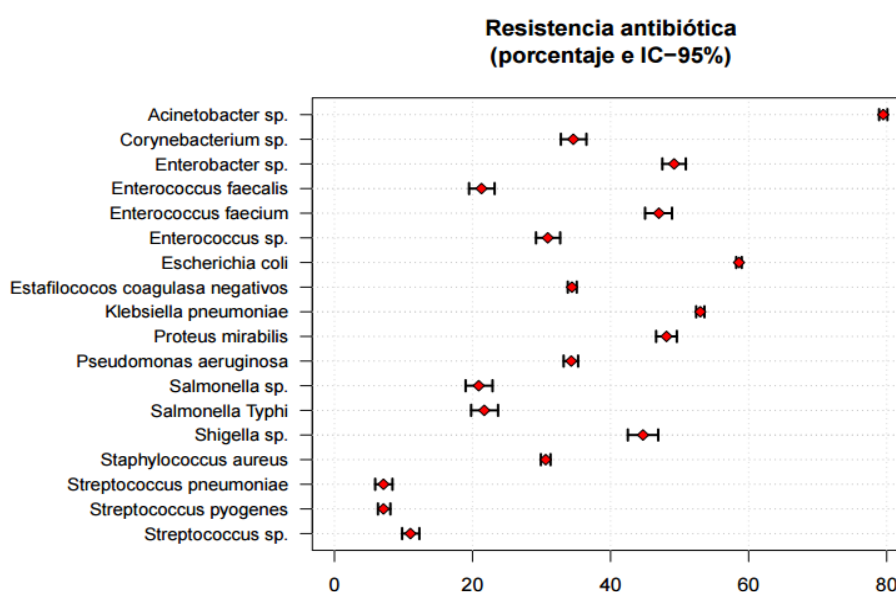


Figura 98 Resistencia antibiótica (%) de los 18 principales gérmenes a lo largo del periodo 2012 – 2015.

En la Figura 99 describimos la resistencia antibiótica que muestran los siguientes patógenos de forma individual frente a los antibióticos más representativos, en el periodo 2012-2015.

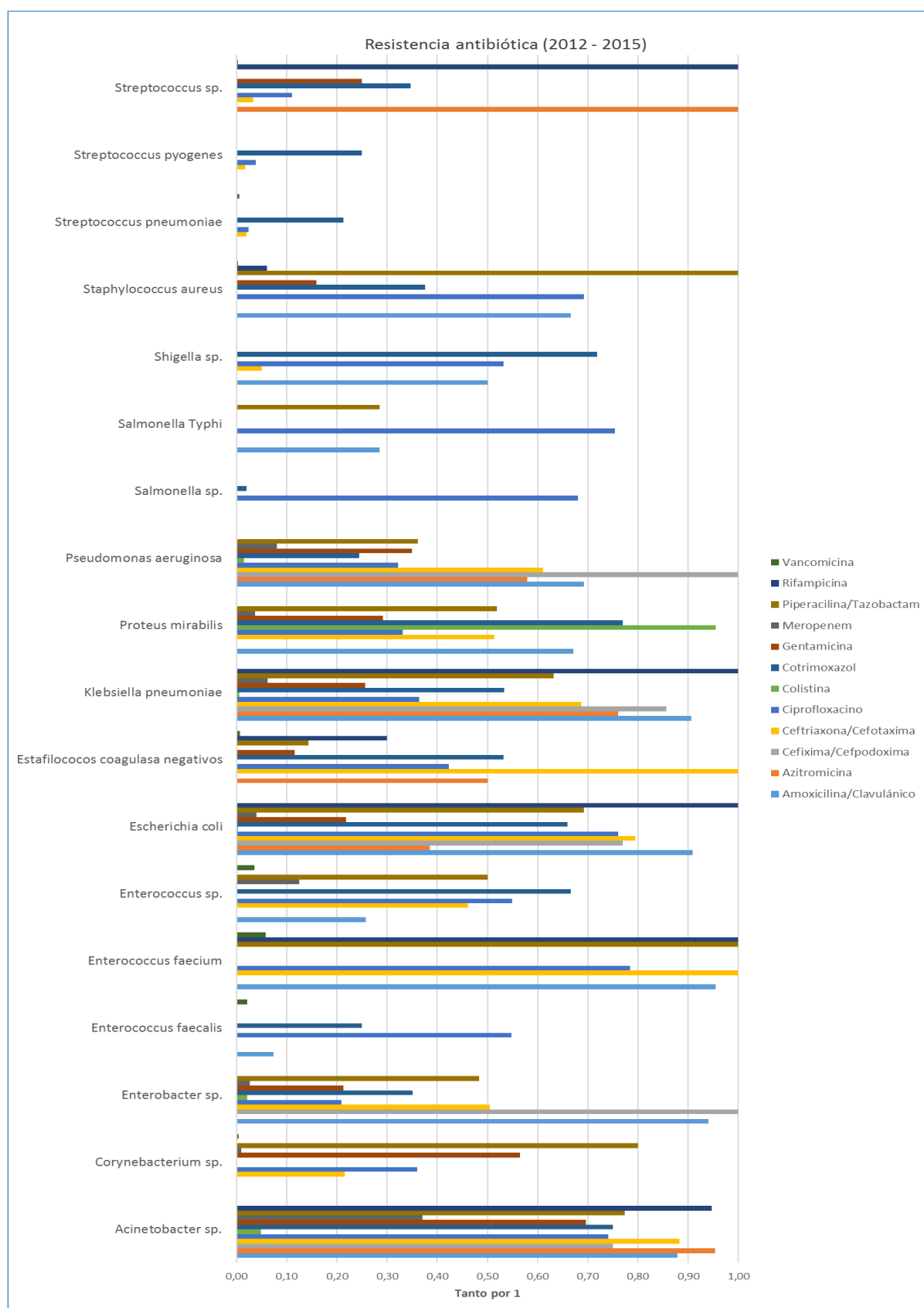


Figura 99 Resistencia antibiótica 2012 – 2015 atendiendo de forma individual a los principales antibióticos.

2. Análisis de la resistencia antibiótica en tanto por uno por cada año

Describiremos los resultados encontrados de 2012 a 2015 en nuestra muestra.

1. Resistencia antibiótica en el año 2012

La mayor resistencia antibiótica es la de *Acinetobacter sp.* seguido de *E. coli.*, *Enterobacter sp.* y *Klebsiella pneumoniae* que presentan resistencias superiores a 0.5. Además, *Shigella sp.*, *Enterococcus faecium* y *Proteus mirabilis* muestran resistencia antibiótica superior al 0.4. Las resistencias de los microorganismos en 2012 quedan recogidas en las Figuras 100-102 y en la Tabla 30.

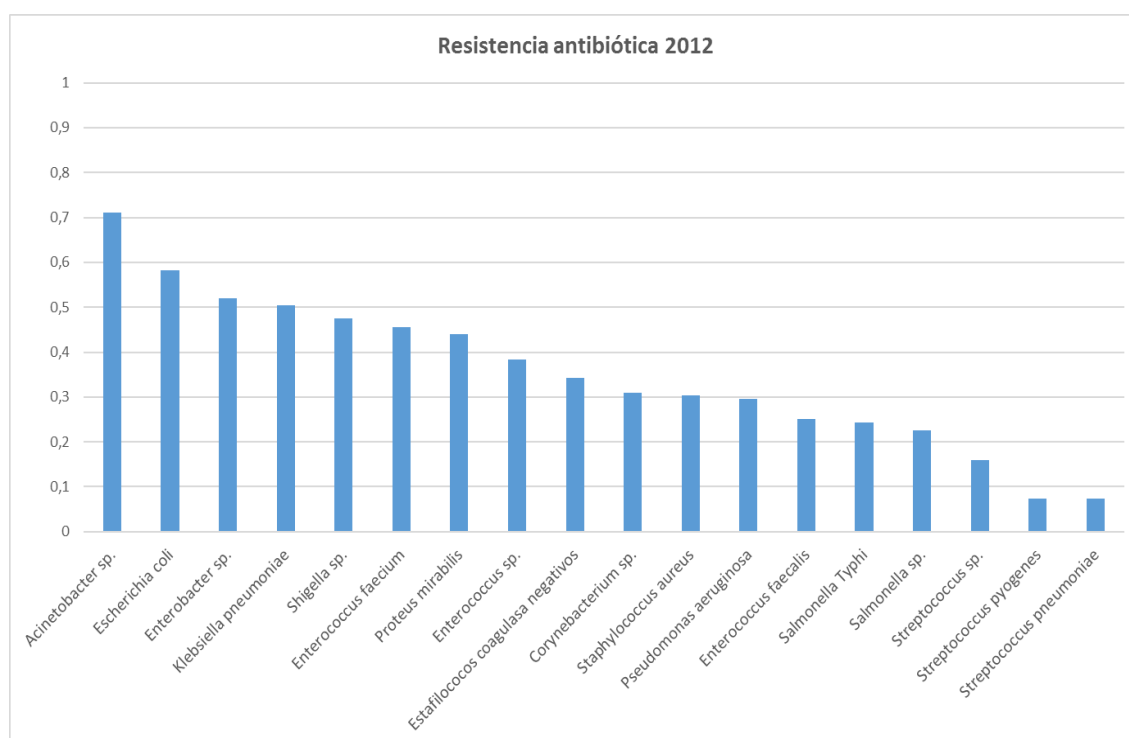


Figura 100 Patógenos en 2012 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica

Tabla 30 Conducta de los distintos microorganismos, en el año 2012, ante los antibióticos: I = indiferente, R = resistencia y S = sensible. Las tres últimas columnas corresponden al porcentaje de resistencia y su intervalo de confianza del 95 %.

Microorganismos	Conducta			Total	Resistencia	IC-95 %	
	I	R	S			inf	sup
<i>Acinetobacter sp.</i>	139	2677	945	3761	71.2	69.7	72.6
<i>Corynebacterium sp.</i>	14	232	506	752	30.9	27.7	34.2
<i>Enterobacter sp.</i>	31	533	462	1026	51.9	48.9	55.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	16	147	424	587	25.0	21.7	28.7
<i>Enterococcus faecium</i>	30	342	379	751	45.5	42.0	49.1
<i>Enterococcus sp.</i>	14	195	299	508	38.4	34.3	42.7
<i>Escherichia coli</i>	468	9060	6052	15580	58.2	57.4	58.9
Estafilococos coagulasa negativos	112	2052	3818	5982	34.3	33.1	35.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	145	2431	2246	4822	50.4	49.0	51.8
<i>Proteus mirabilis</i>	38	482	577	1097	43.9	41.0	46.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	71	636	1449	2156	29.5	27.6	31.5
<i>Salmonella sp.</i>	11	123	400	534	23.0	19.7	26.8
<i>Salmonella Typhi</i>	7	203	623	833	24.4	21.6	27.4
<i>Shigella sp.</i>	37	483	497	1017	47.5	44.4	50.6
<i>Staphylococcus aureus</i>	290	1572	3320	5182	30.3	29.1	31.6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	36	447	485	7.4	5.4	10.1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14	63	770	847	7.4	5.9	9.4
<i>Streptococcus sp.</i>	4	94	484	582	16.2	13.4	19.4

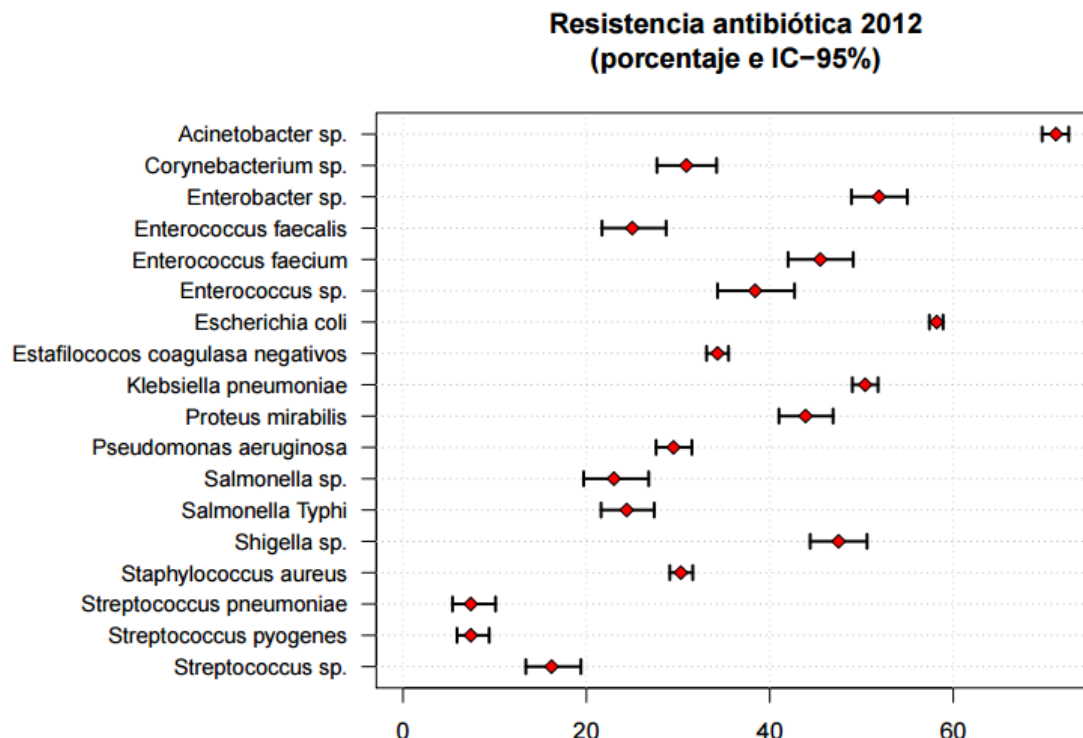


Figura 101 Resistencia antibiótica (%) de los 18 principales gérmenes en el año 2012.

En la Figura 102 se muestran la resistencia mostrada por los principales patógenos de forma individual a los antibióticos más representativos.

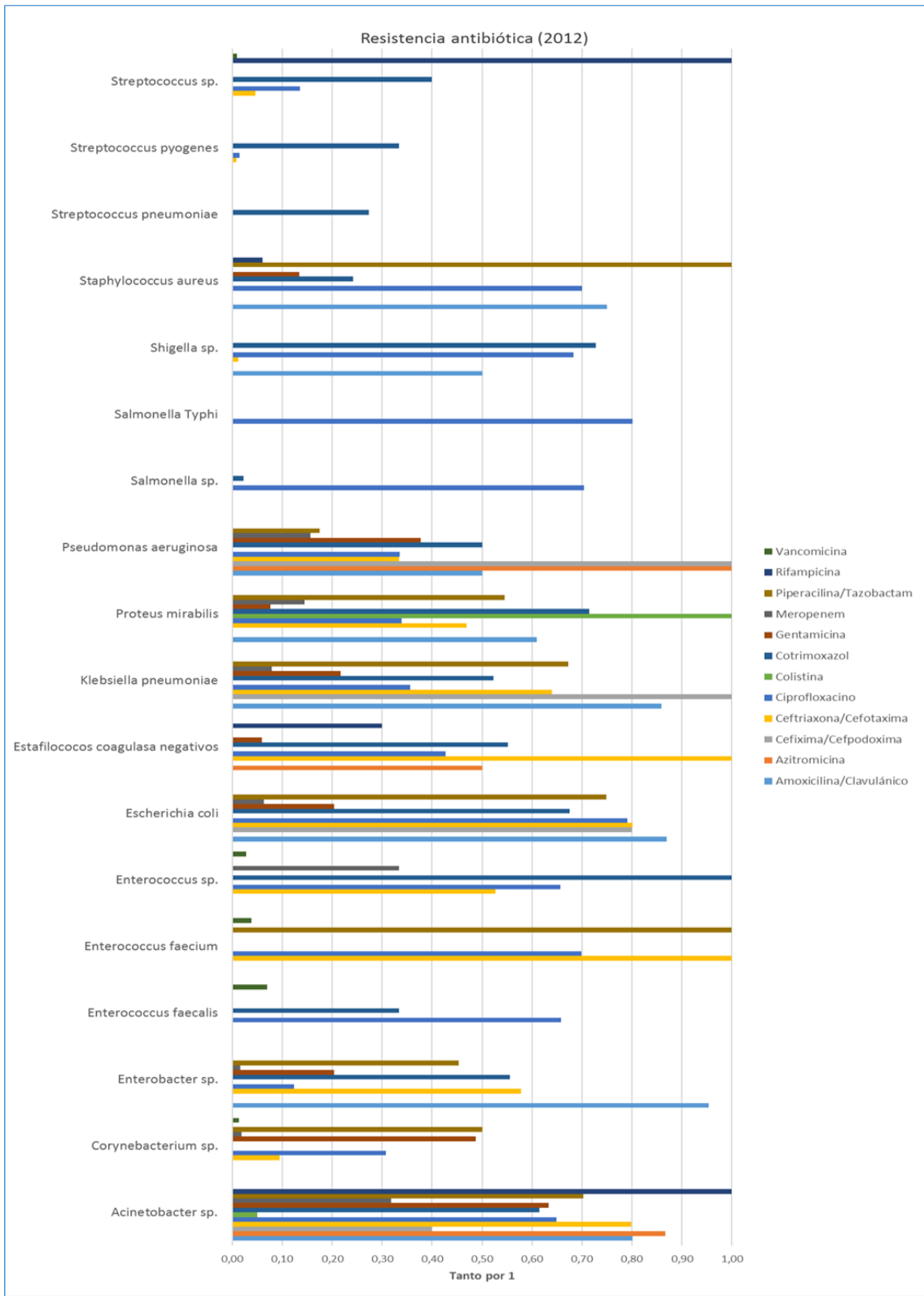


Figura 102 Resistencia antibiótica 2012 atendiendo de forma individual a los principales antibióticos.

2. Resistencia antibiótica en el año 2013

En 2013 se mantienen los cuatro microorganismos con más resistencia de 2012, incluso se observa un aumento de la resistencia global de los mismos (Figuras 103-105 y Tabla 31).

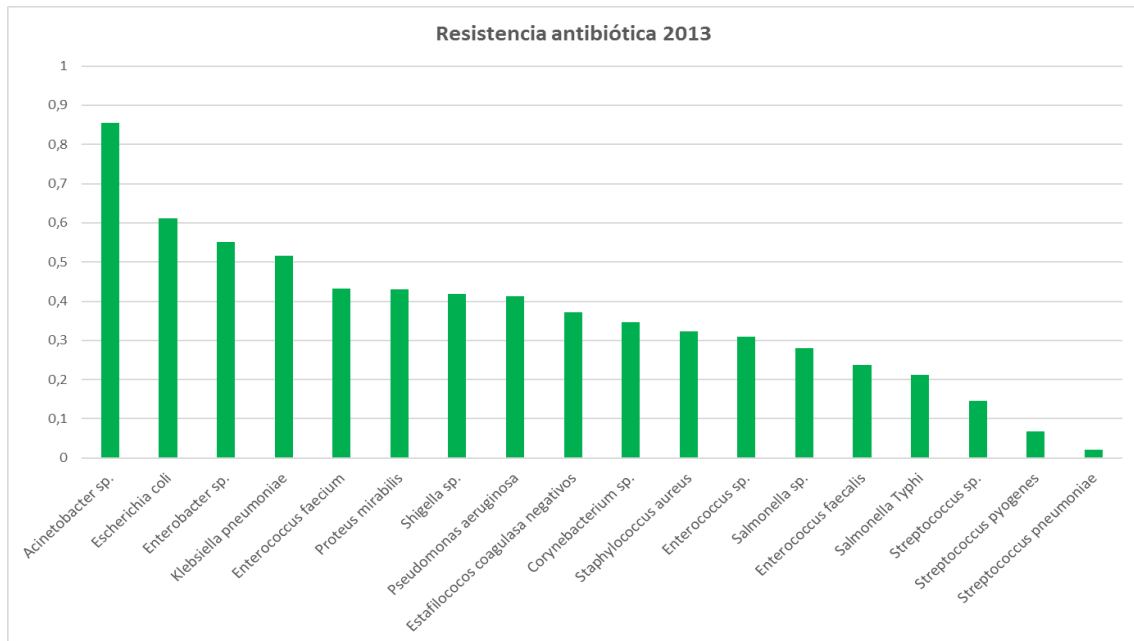


Figura 103 Patógenos en 2013 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica

Tabla 31 Conducta de los distintos microorganismos, en el año 2013, ante los antibióticos: I = indiferente, R = resistencia y S = sensible. Las tres últimas columnas corresponden al porcentaje de resistencia y su intervalo de confianza del 95 %.

Microorganismos	Conducta			Total	Resistencia	IC-95 %	
	I	R	S			inf	sup
Acinetobacter sp.	179	5319	728	6226	85.4	84.5	86.3
Corynebacterium sp.	19	324	590	933	34.7	31.7	37.8
Enterobacter sp.	9	358	283	650	55.1	51.2	58.9
Enterococcus faecalis	19	173	534	726	23.8	20.9	27.1
Enterococcus faecium	18	352	443	813	43.3	39.9	46.7
Enterococcus sp.	22	136	282	440	30.9	26.8	35.4
Escherichia coli	421	10289	6120	16830	61.1	60.4	61.9
Estafilococos coagulasa negativos	79	1587	2599	4265	37.2	35.8	38.7
Klebsiella pneumoniae	137	3865	3500	7502	51.5	50.4	52.6
Proteus mirabilis	19	546	705	1270	43.0	40.3	45.7
Pseudomonas aeruginosa	71	1068	1448	2587	41.3	39.4	43.2
Salmonella sp.	16	117	286	419	27.9	23.8	32.4
Salmonella Typhi	1	51	189	241	21.2	16.5	26.8
Shigella sp.	55	265	312	632	41.9	38.1	45.8
Staphylococcus aureus	143	1404	2801	4348	32.3	30.9	33.7
Streptococcus pneumoniae	2	8	376	386	2.1	1.1	4.0
Streptococcus pyogenes	7	50	685	742	6.7	5.1	8.8
Streptococcus sp.	2	86	546	634	13.6	11.1	16.5

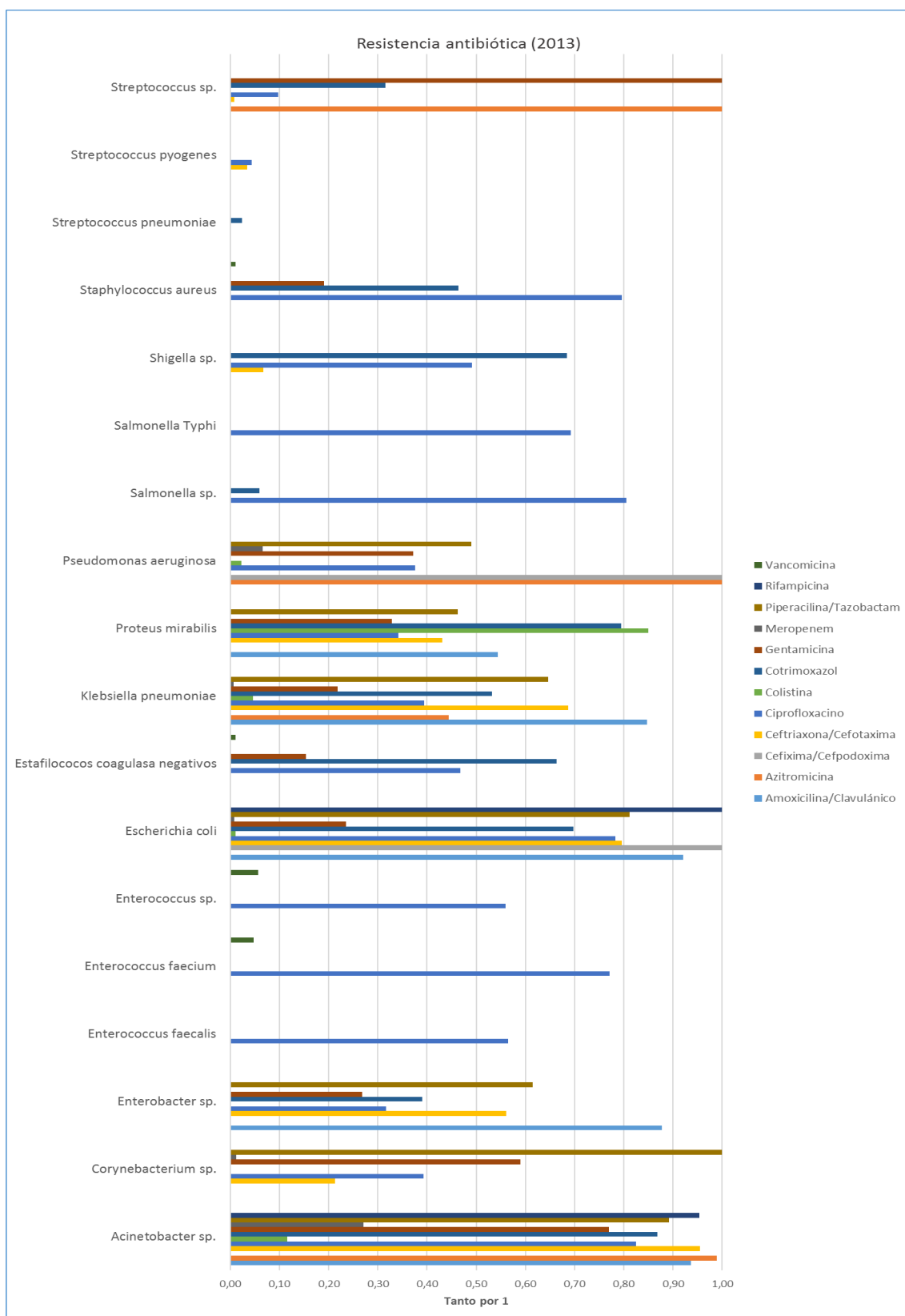


Figura 104 Resistencia antibiótica 2013 atendiendo de forma individual a los principales antibióticos.

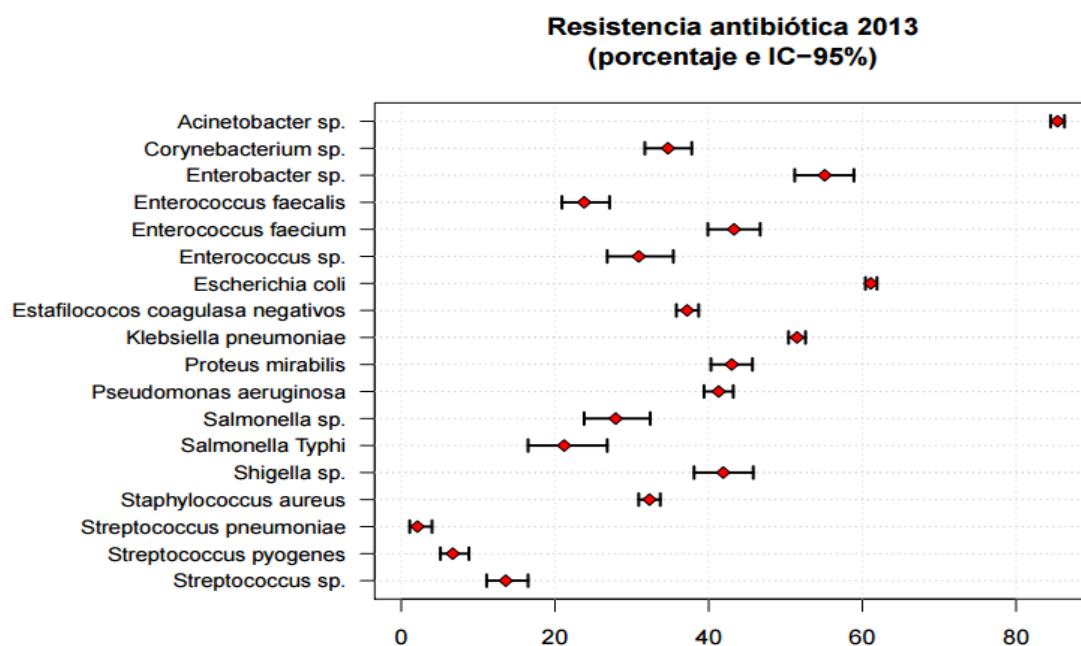


Figura 105 Resistencia antibiótica (%) de los 18 principales gérmenes en el año 2013.

3. Resistencia antibiótica en el año 2014

En 2013 destaca la disminución de la resistencia de *Enterobacter sp.* y *Acinetobacter sp.*, aunque aumenta la de *Klebsiella pneumoniae* respecto a los años previos. *Enterococcus faecium* se coloca entre los más resistentes (Figuras 106-108 y Tabla 32).

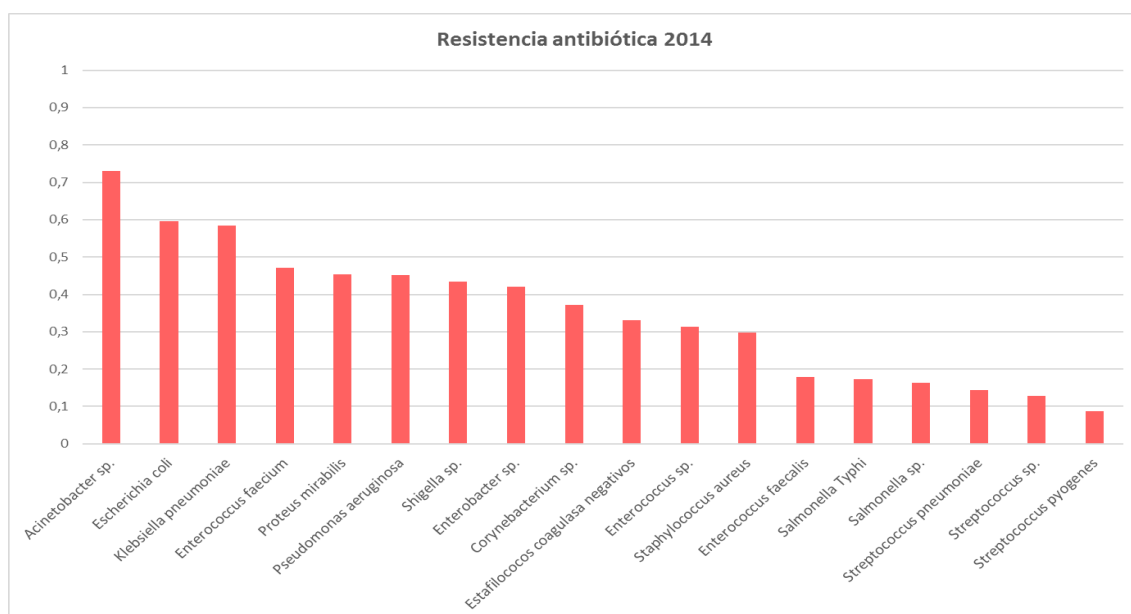


Figura 106 Patógenos en 2014 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica

Tabla 32 Conducta de los distintos microorganismos, en el año 2014, ante los antibióticos: I = indiferente, R = resistencia y S = sensible. Las tres últimas columnas corresponden al porcentaje de resistencia y su intervalo de confianza del 95 %.

Microorganismos	Conducta			Total	Resistencia	IC-95 %	
	I	R	S			inf	sup
<i>Acinetobacter</i> sp.	98	1797	569	2464	72.9	71.1	74.6
<i>Corynebacterium</i> sp.	24	199	312	535	37.2	33.2	41.4
<i>Enterobacter</i> sp.	24	358	470	852	42.0	38.7	45.4
<i>Enterococcus faecalis</i>	11	66	292	369	17.9	14.3	22.1
<i>Enterococcus faecium</i>	22	197	200	419	47.0	42.3	51.8
<i>Enterococcus</i> sp.	20	242	509	771	31.4	28.2	34.7
<i>Escherichia coli</i>	331	7461	4740	12532	59.5	58.7	60.4
Estafilococos coagulasa negativos	97	1472	2885	4454	33.0	31.7	34.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	244	3597	2315	6156	58.4	57.2	59.7
<i>Proteus mirabilis</i>	36	395	439	870	45.4	42.1	48.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	49	692	791	1532	45.2	42.7	47.7
<i>Salmonella</i> sp.	1	67	341	409	16.4	13.1	20.3
<i>Salmonella Typhi</i>	13	86	399	498	17.3	14.2	20.8
<i>Shigella</i> sp.	22	96	103	221	43.4	37.1	50.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	181	1149	2523	3853	29.8	28.4	31.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	53	304	367	14.4	11.2	18.4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7	58	603	668	8.7	6.8	11.1
<i>Streptococcus</i> sp.	5	40	298	343	11.7	8.7	15.5

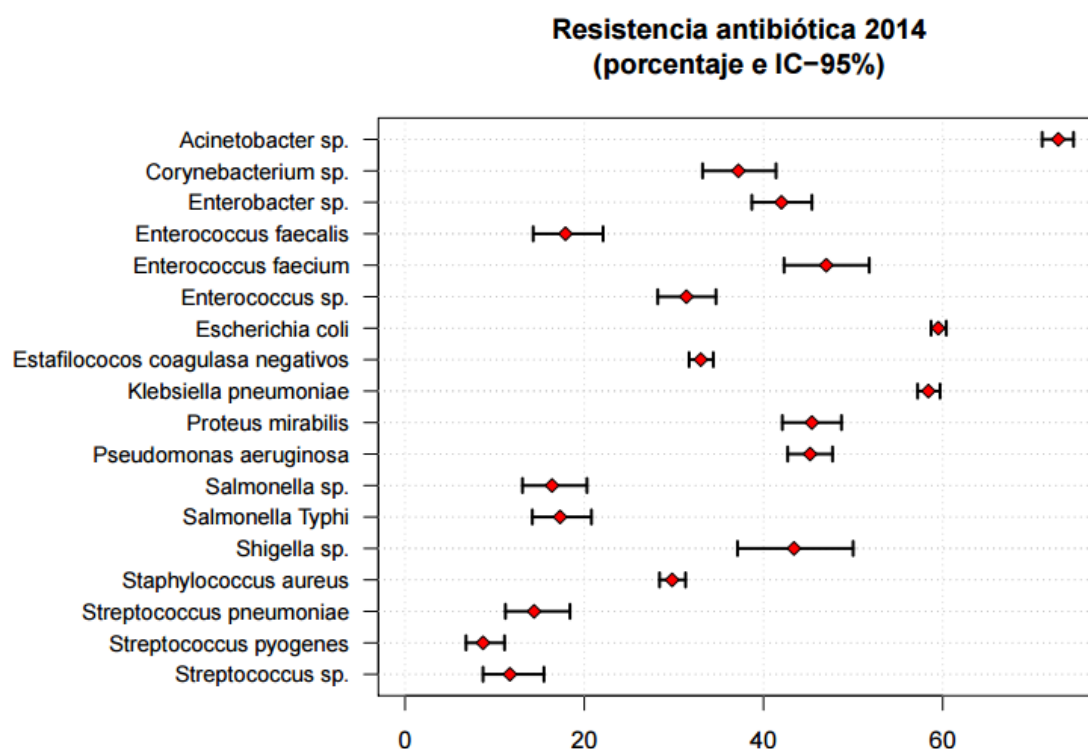


Figura 107 Resistencia antibiótica (%) de los 18 principales gérmenes en el año 2014.

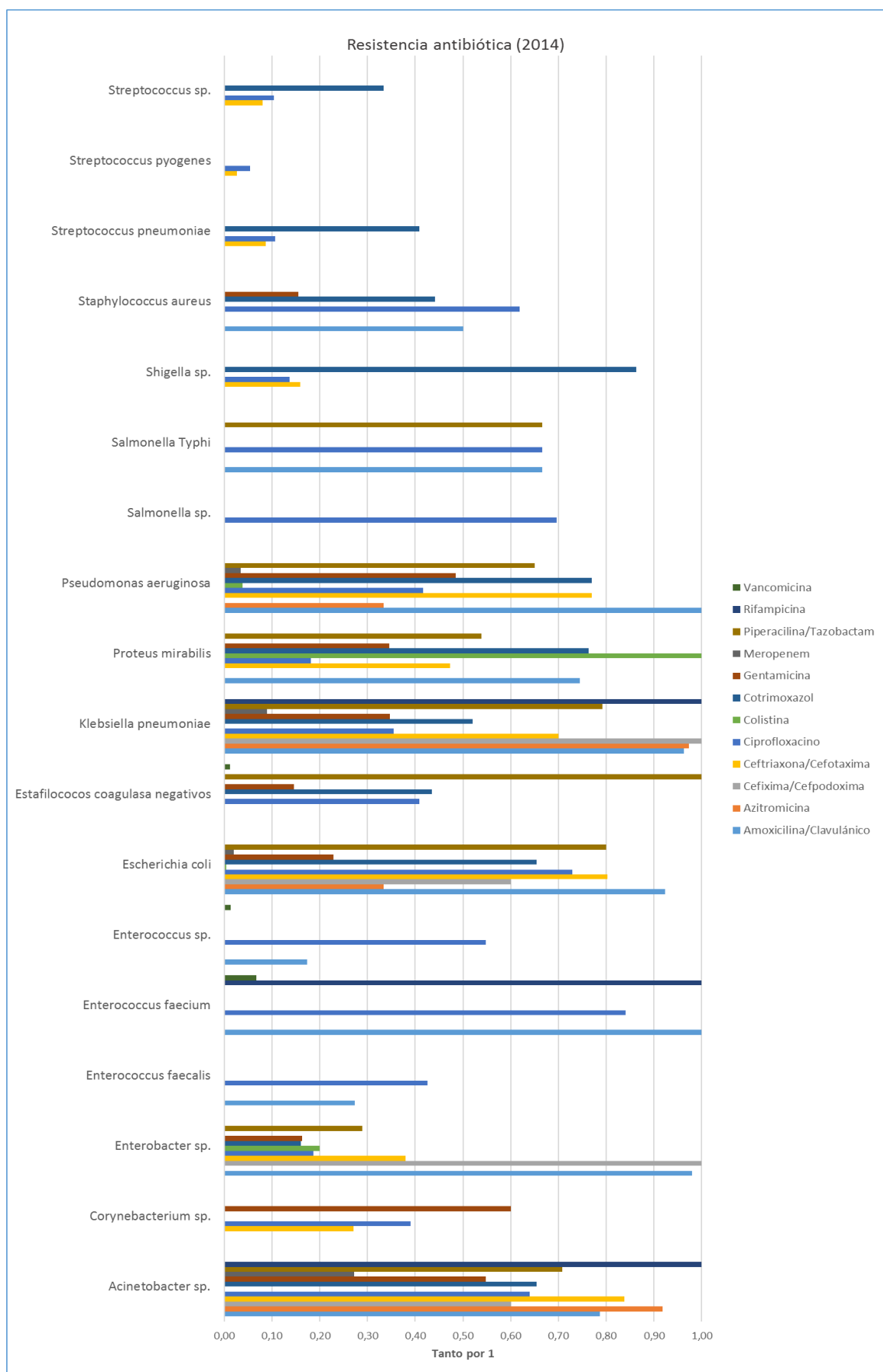


Figura 108 Resistencia antibiótica 2014 atendiendo de forma individual a los principales antibióticos.

4. Resistencia antibiótica en el año 2015

Acinetobacter sp. sigue siendo el más resistente de la muestra en 2015, seguido en este caso de *Proteus mirabilis* que aumenta de forma llamativa su resistencia respecto a los años anteriores. La resistencia de *Klebsiella pneumoniae* ha disminuido, aunque sigue siendo elevada, superior a 0.5 (Figuras 109-111 y Tabla 33).

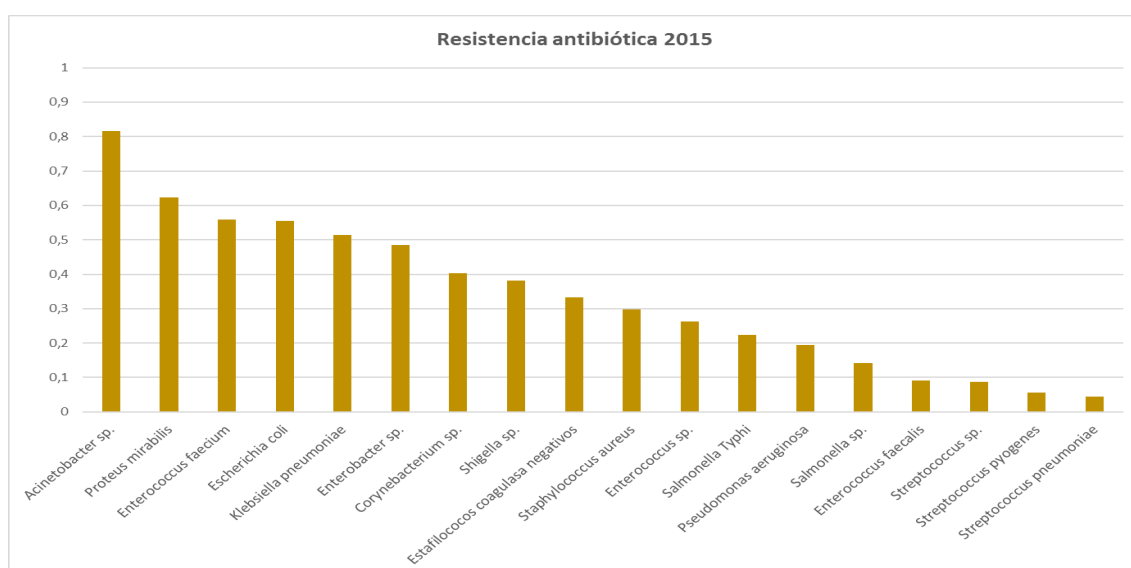


Figura 109 Patógenos en 2015 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica

Tabla 33 Conducta de los distintos microorganismos, en el año 2015, ante los antibióticos: I = indiferente, R = resistencia y S = sensible. Las tres últimas columnas corresponden al porcentaje de resistencia y su intervalo de confianza del 95 %.

Microorganismos	Conducta			Total	Resistencia	IC-95 %	
	I	R	S			inf	sup
<i>Acinetobacter sp.</i>	112	4051	804	4967	81.6	80.5	82.6
<i>Corynebacterium sp.</i>	8	100	140	248	40.3	34.4	46.5
<i>Enterobacter sp.</i>	16	333	338	687	48.5	44.8	52.2
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	21	201	230	9.1	6.0	13.6
<i>Enterococcus faecium</i>	15	253	185	453	55.8	51.2	60.4
<i>Enterococcus sp.</i>	23	233	631	887	26.3	23.5	29.3
<i>Escherichia coli</i>	351	8552	6509	15412	55.5	54.7	56.3
<i>Estafilococos coagulasa negativos</i>	102	1558	3013	4673	33.3	32.0	34.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	180	3290	2924	6394	51.5	50.2	52.7
<i>Proteus mirabilis</i>	7	585	347	939	62.3	59.2	65.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	47	326	1299	1672	19.5	17.7	21.5
<i>Salmonella sp.</i>	5	47	280	332	14.2	10.8	18.3
<i>Salmonella Typhi</i>	0	39	136	175	22.3	16.8	29.0
<i>Shigella sp.</i>	4	48	74	126	38.1	30.1	46.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	177	1219	2687	4083	29.9	28.5	31.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	16	342	360	4.4	2.8	7.1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	12	34	567	613	5.5	4.0	7.7
<i>Streptococcus sp.</i>	7	33	702	742	4.4	3.2	6.2

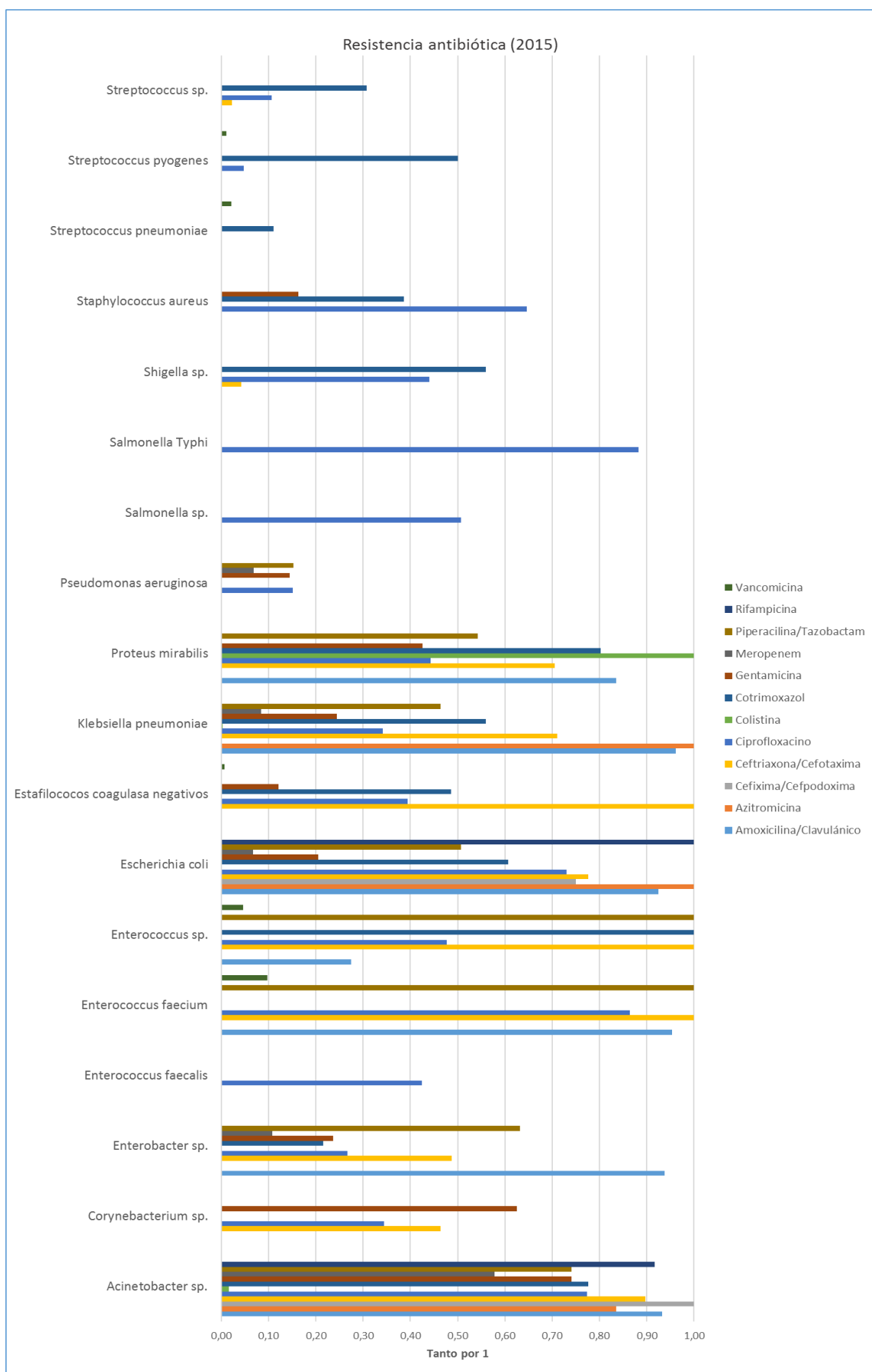


Figura 110 Resistencia antibiótica 2015 atendiendo de forma individual a los principales antibióticos.

3. Análisis de la resistencia antibiótica en tanto por uno por edad

En las siguientes figuras (Figuras 111 a 116) se muestra la resistencia antibiótica de los patógenos más prevalentes para los antibióticos más representativos separado por grupos de edad. La muestra está dividida en 6 grupos de edad:

[0-28 días), [28 - 365 días), [1-2 años), [2 - 6 años), [6 - 12 años) y [12 - 15 años).

Destacar la alta resistencia encontrada en los grupos de edad de [0-28 días), [28 - 365 días) y [12 - 15 años) en relación con el resto de grupos de edad.

1. Resistencia antibiótica de [0-28 días)

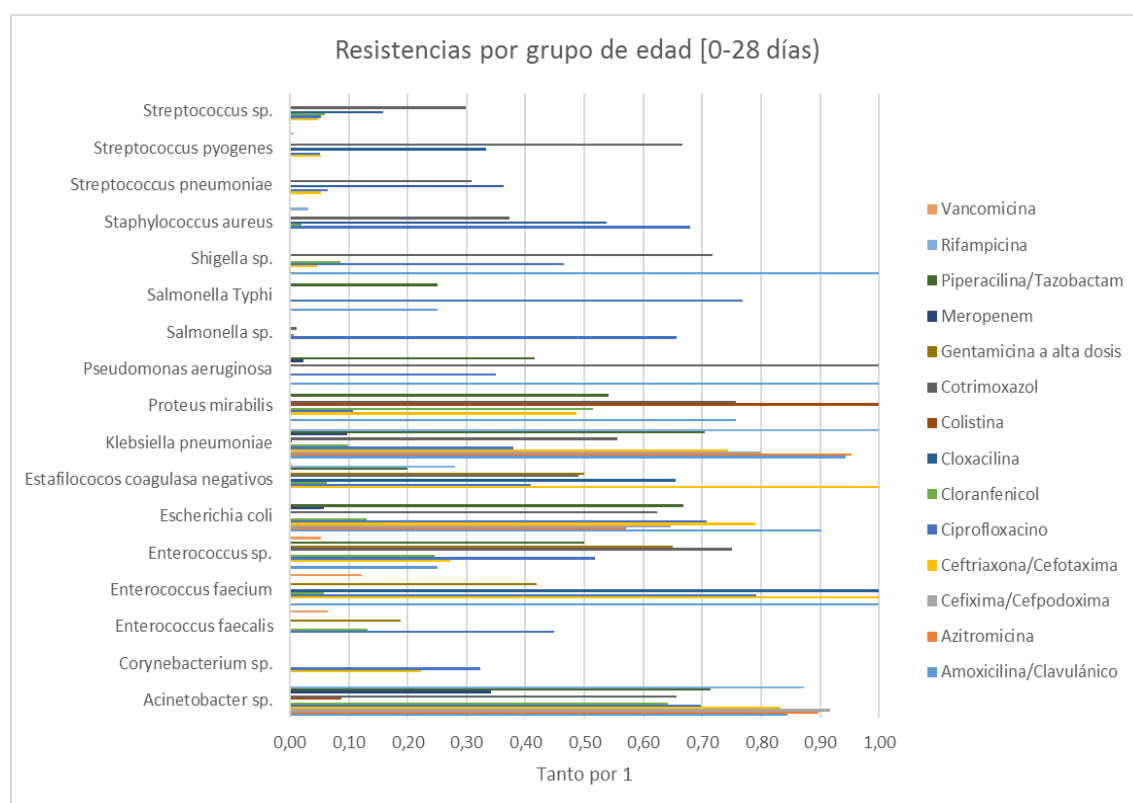


Figura 111 Resistencia antibiótica por grupo de edad [0 - 28 días)

2. Resistencia antibiótica de [28 - 365 días)

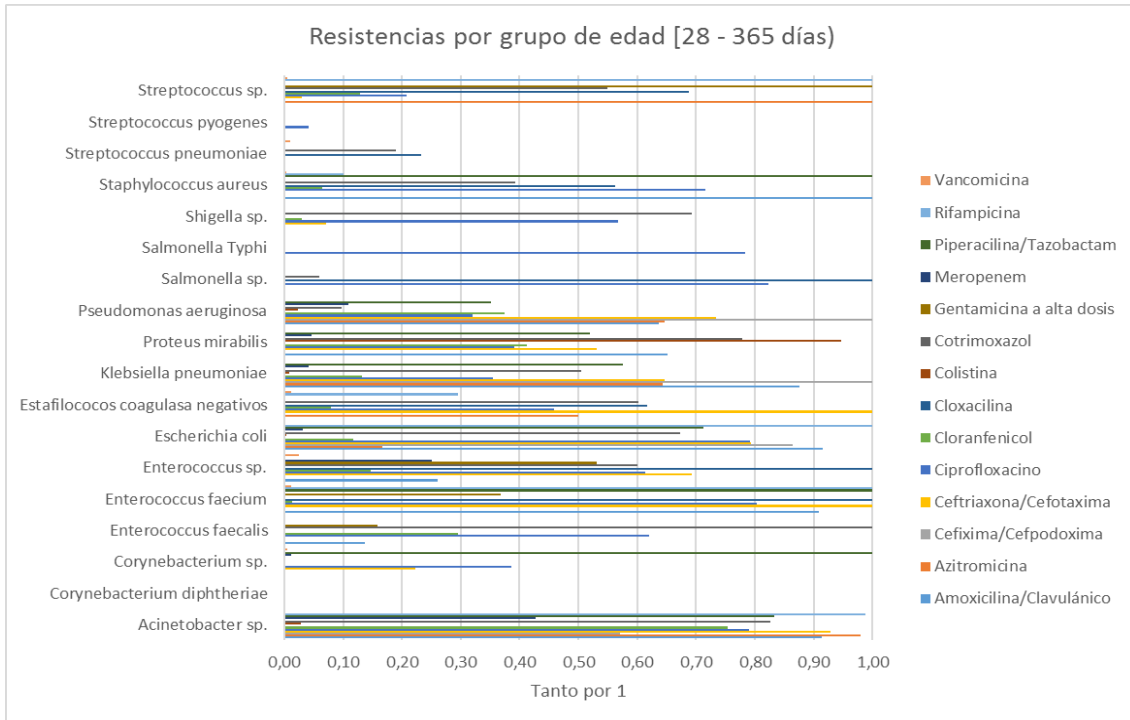


Figura 112 Resistencia antibiótica por grupo de edad [28 - 365 días)

3. Resistencia antibiótica de [1-2 años)

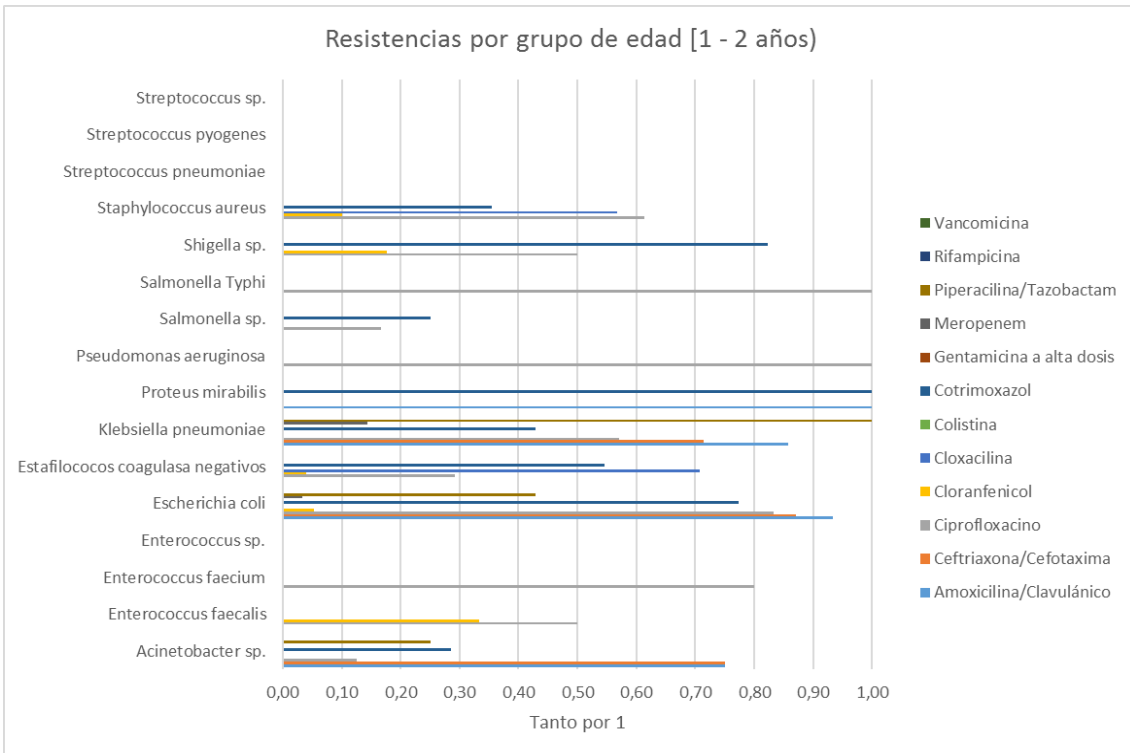


Figura 113 Resistencia antibiótica por grupo de edad [1 - 2 años)

4. Resistencia antibiótica de [2 - 6 años)

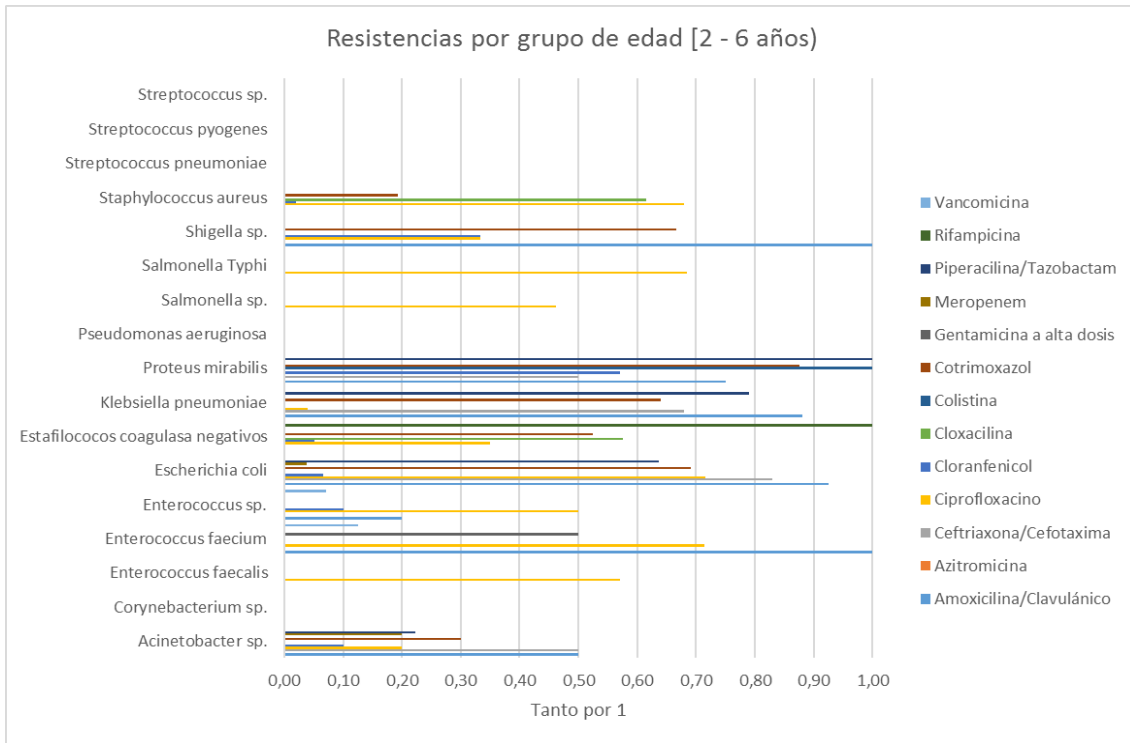


Figura 114 Resistencia antibiótica por grupo de edad [2 - 6 años)

5. Resistencia antibiótica de [6 - 12 años)

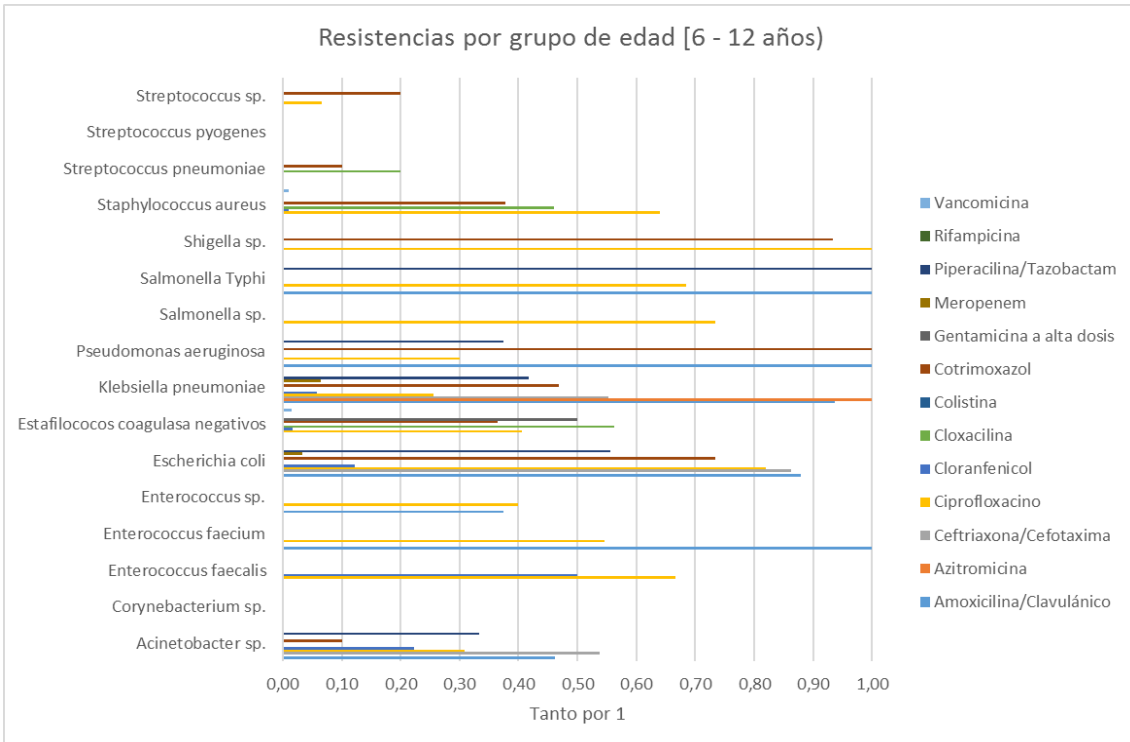


Figura 115 Resistencia antibiótica por grupo de edad [6- 12 años)

6. Resistencia antibiótica de [12 - 15 años)

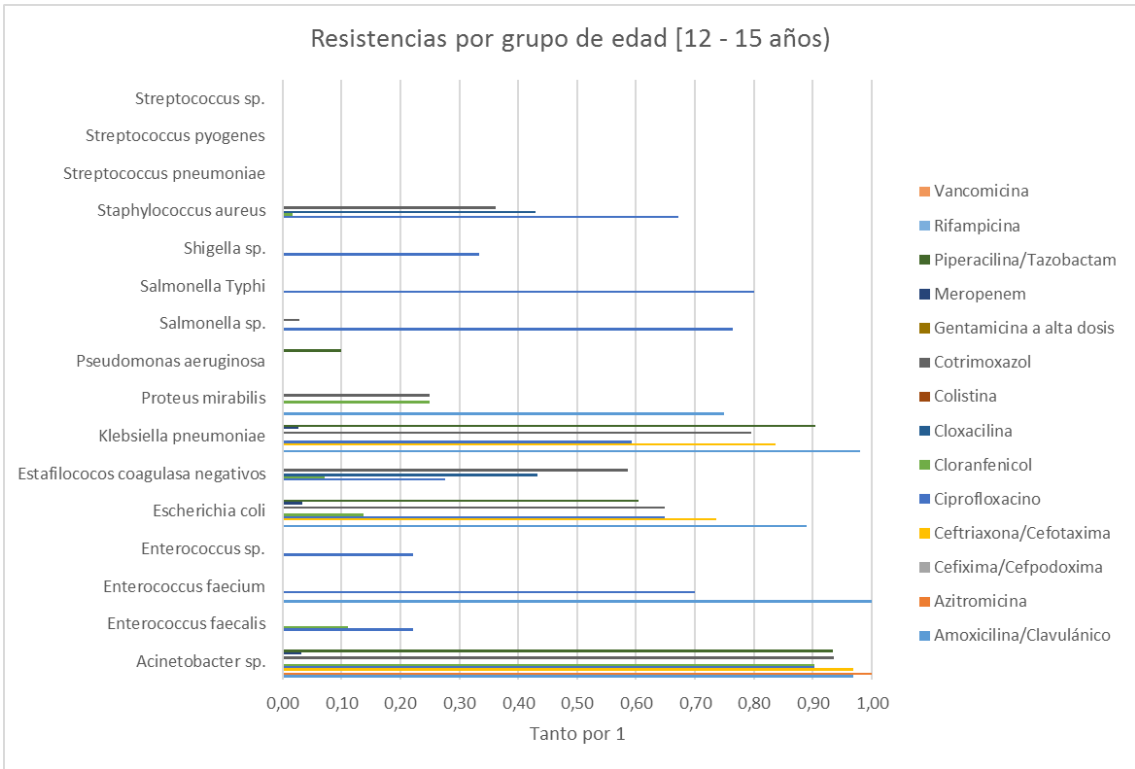


Figura 116 Resistencia antibiótica por grupo de edad [12 - 15 años)

5. Análisis de la resistencia antibiótica de los patógenos más relevantes (global, evolución anual y por grupo de edad)

1. Prioridad 1: CRITICA

1. *Acinetobacter baumannii*.

En la lista de prioridad crítica se encuentra el *Acinetobacter baumannii*. En nuestra muestra sólo tenemos un cultivo positivo a *Acinetobacter baumannii* así que vamos a analizar el conjunto *Acinetobacter sp.* de la misma (Figuras 117-119).

1. *Acinetobacter* sp.

Acinetobacter sp. muestra elevada resistencia antibiótica a lo largo de todo el periodo estudiado. Presenta resistencias elevadas a las cefalosporinas, linezolid y piperacilina-tazobactam. Se observa buena sensibilidad para colistina, imipenem (Figura 117).

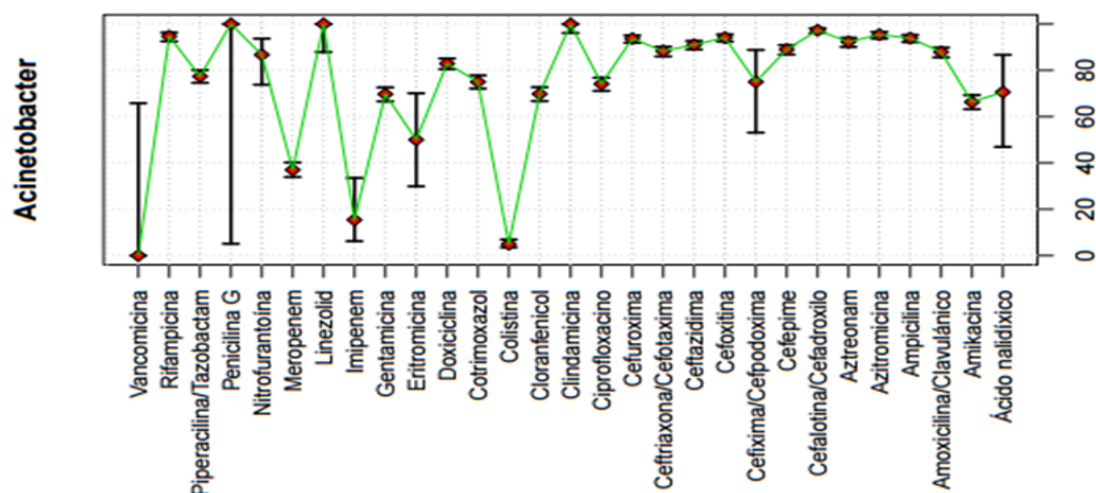


Figura 117 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Acinetobacter* sp. durante el periodo 2012-2015

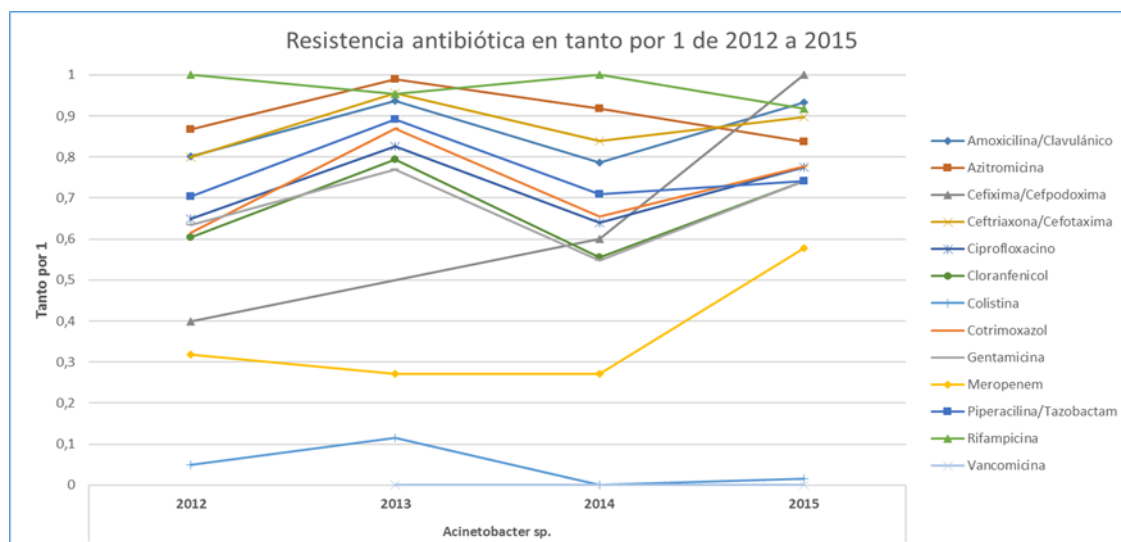


Figura 118 Resistencia antibiótica por año de *Acinetobacter* sp

A lo largo del periodo 2012-2015 se ha mantenido estable la resistencia, aumentando si cabe a meropenem y siendo baja a colistina (Figura 118).

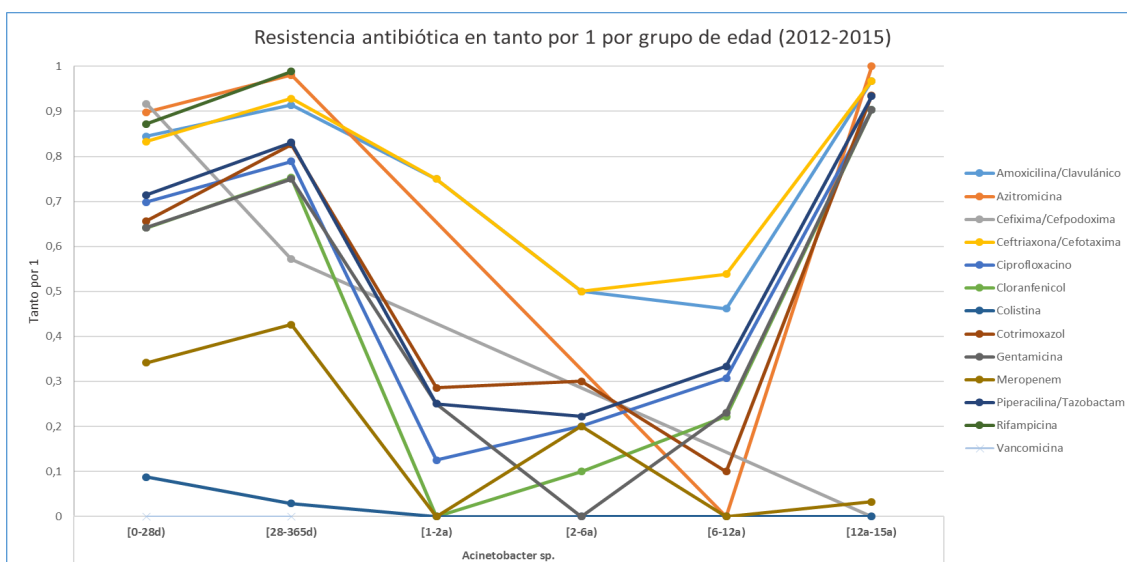


Figura 119 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Acinetobacter* sp.

Se observan mayor resistencia antibiótica en el grupo de menores de un año y el grupo de 12-15 años para todos los antibióticos salvo para colistina que se mantiene estable (Figura 119).

2. *Pseudomonas aeruginosa*

2. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa presenta elevadas resistencias frente a las cefalosporinas (por encima del 40 %), moderadas a ciprofloxacino, cloranfenicol, cotrimoxazol, gentamicina y piperacilina-tazobactam (20-40 %) y baja frente a colistina, imipenem-meropenem (Figura 120).

Respecto a su evolución a lo largo del periodo, se observa una tendencia oscilante, con tendencia a disminuir la resistencia a las cefalosporinas en el periodo 2015 (Figura 121).

Por grupo de edad no se observan tendencias diferenciadas según grupo (Figura 122).

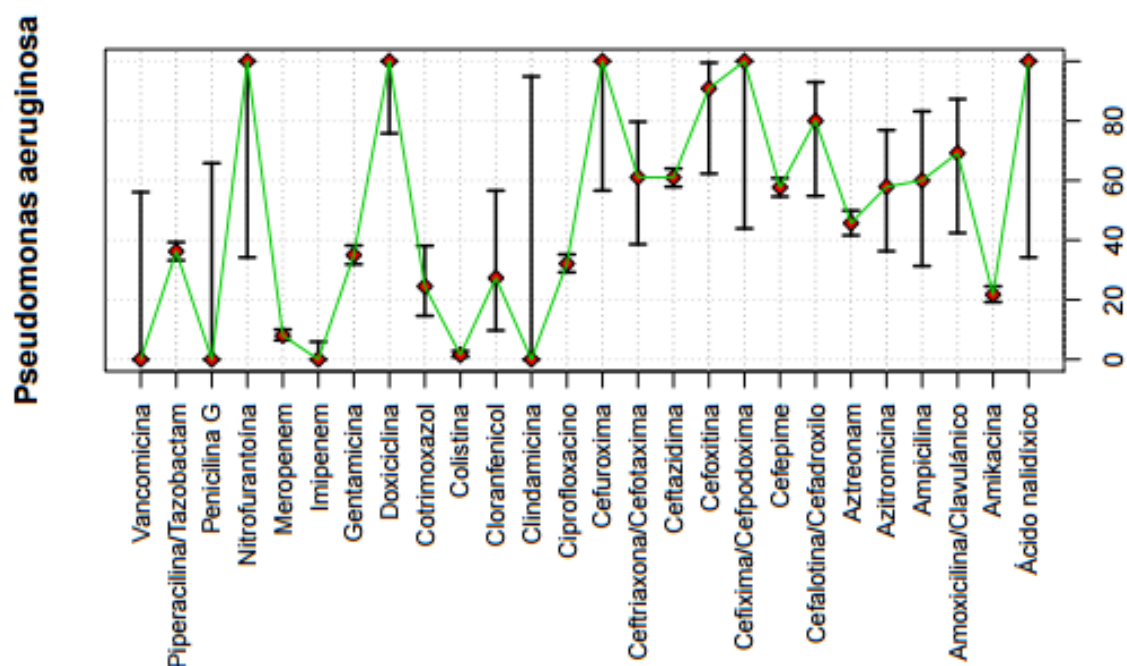


Figura 120 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Pseudomonas aeruginosa* durante el periodo 2012-2015

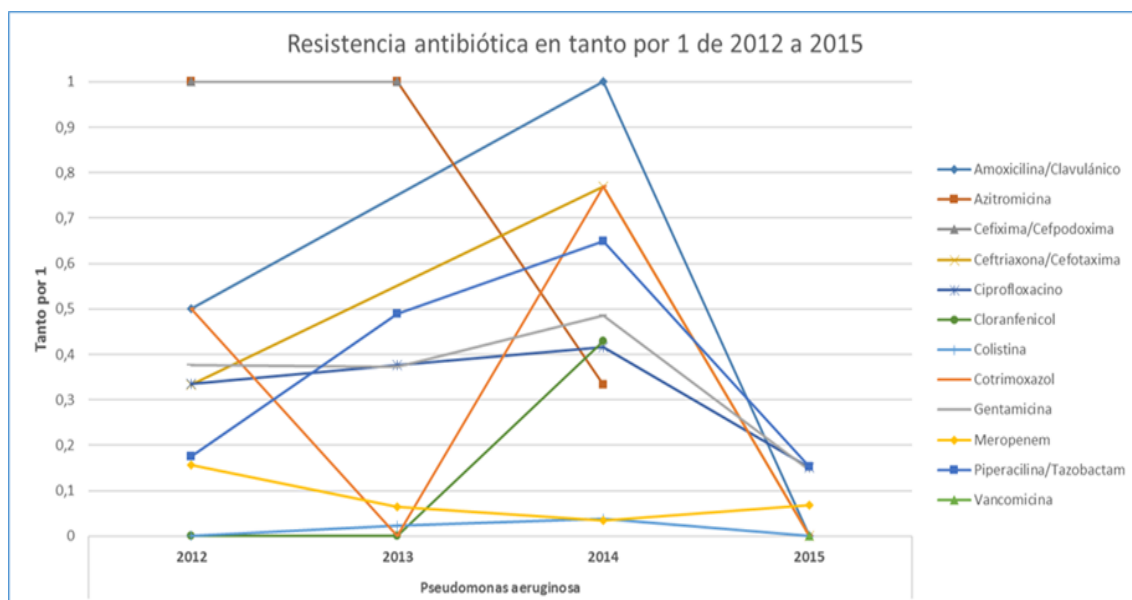


Figura 121 Resistencia antibiótica por año de *Pseudomonas aeruginosa*

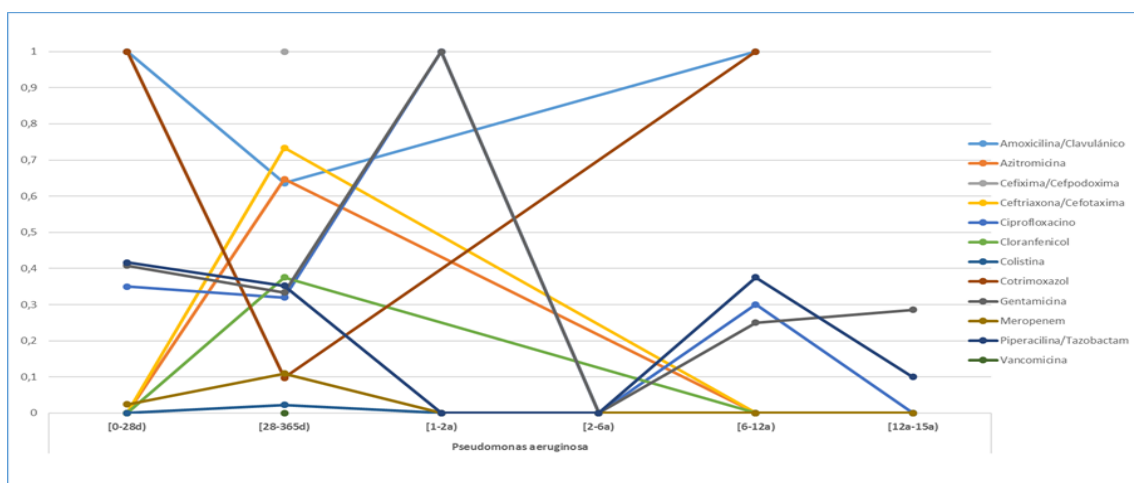


Figura 122 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Pseudomonas aeruginosa*

3. Enterobacteriaceae (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* y *Enterobacter sp.*)

3. *Escherichia coli*

Escherichia coli muestra elevada resistencia a cefalosporinas (hasta un 79 % de resistencias a cefotaxima-ceftriaxona), 69 % a piperacilina-tazobactam, un 66 % de resistencias a cotrimoxazol, a clindamicina y rifampicina por encima del 60 %), moderada a gentamicina y baja frente a nitrofurantoina, imipenem, meropenem, colistina, cloranfenicol y amikacina (Figura 123).

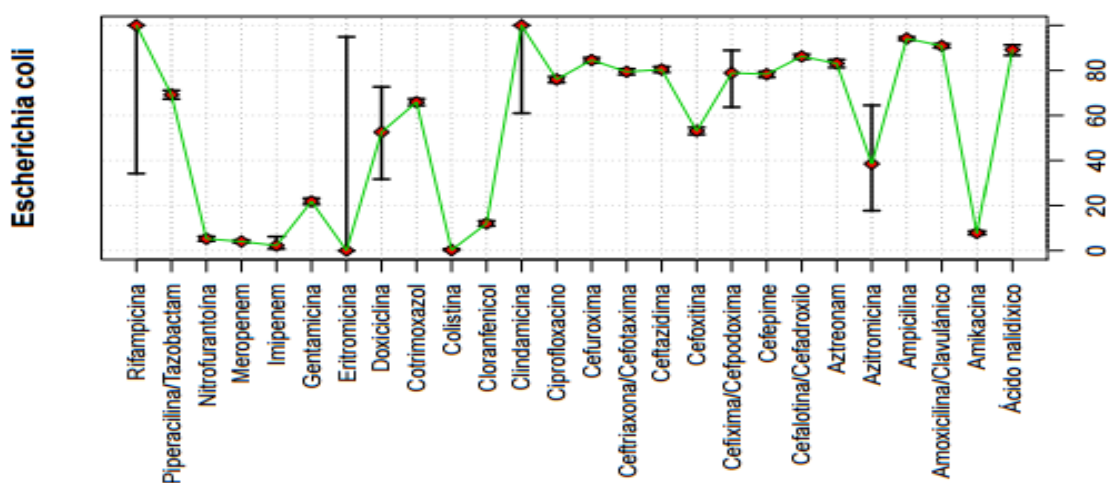


Figura 123 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Escherichia coli* durante el periodo 2012-2015

A lo largo del periodo 2012-2015, la resistencia de *Escherichia coli* se mantiene estable frente a la mayoría de los antibióticos salvo un aumento llamativo de la resistencia frente a azitromicina y un moderado descenso frente a piperacilina-tazobactam (Figura 124).

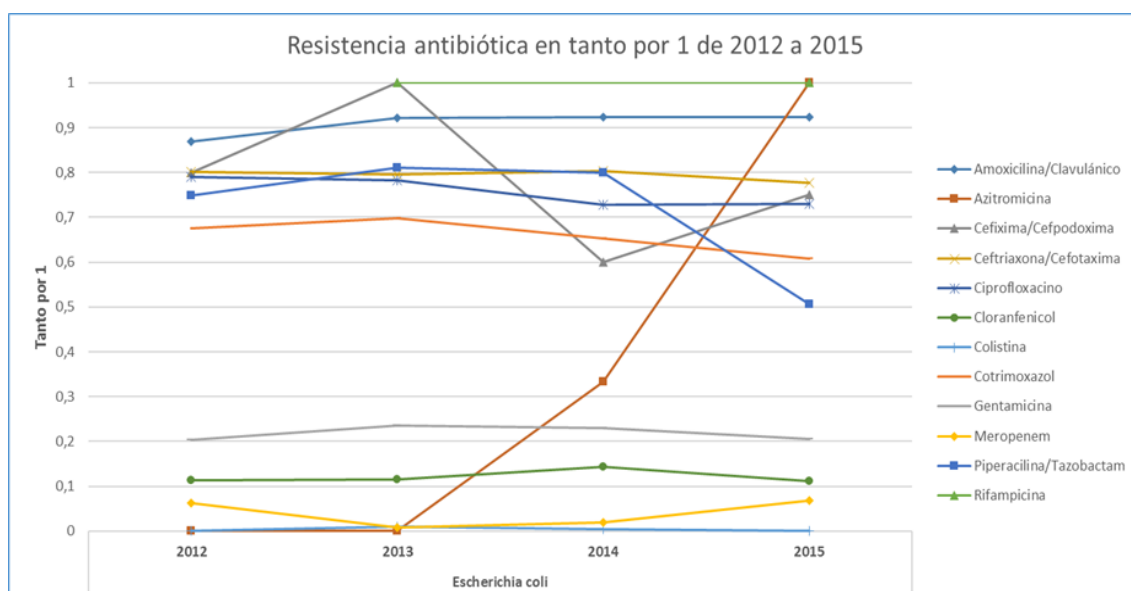


Figura 124 Resistencia antibiótica por año de *Escherichia coli*

Por grupo de edad no se observan cambios llamativos salvo la resistencia a azitromicina elevada en el grupo de neonatos (Figura 125).

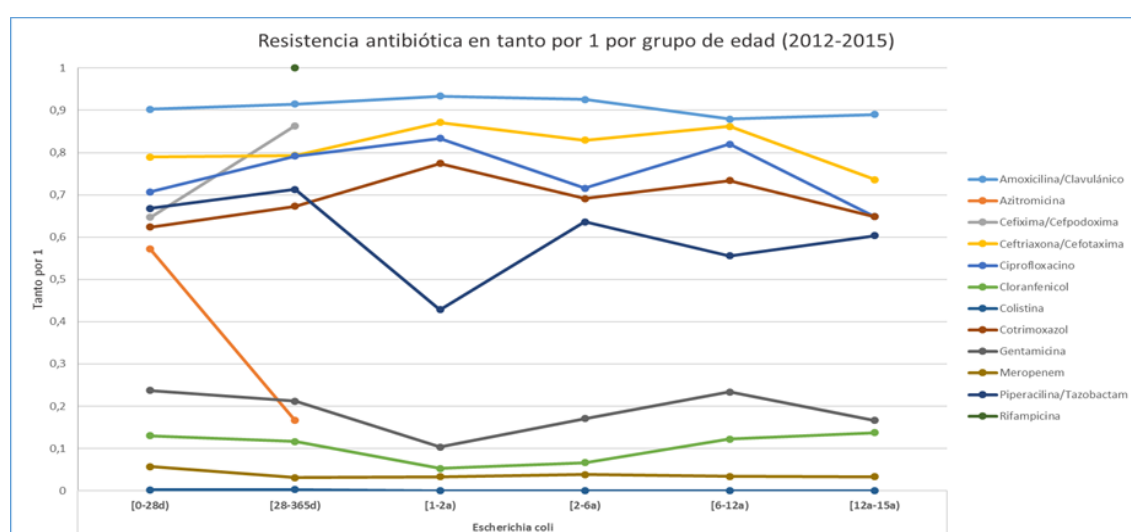


Figura 125 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Escherichia coli*.

4. *Klebsiella pneumoniae*

Respecto a la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* señalar resistencias por encima del 50 % a las cefalosporinas, piperacilina-tazobactam, azitromicina y rifampicina, moderadas a ciprofloxacino, cotrimoxazol, doxiciclina gentamicina y nitrofurantoína e inferiores al 20 % para amikacina, cloranfenicol, colistina, imipenem y meropenem (Figura 126).

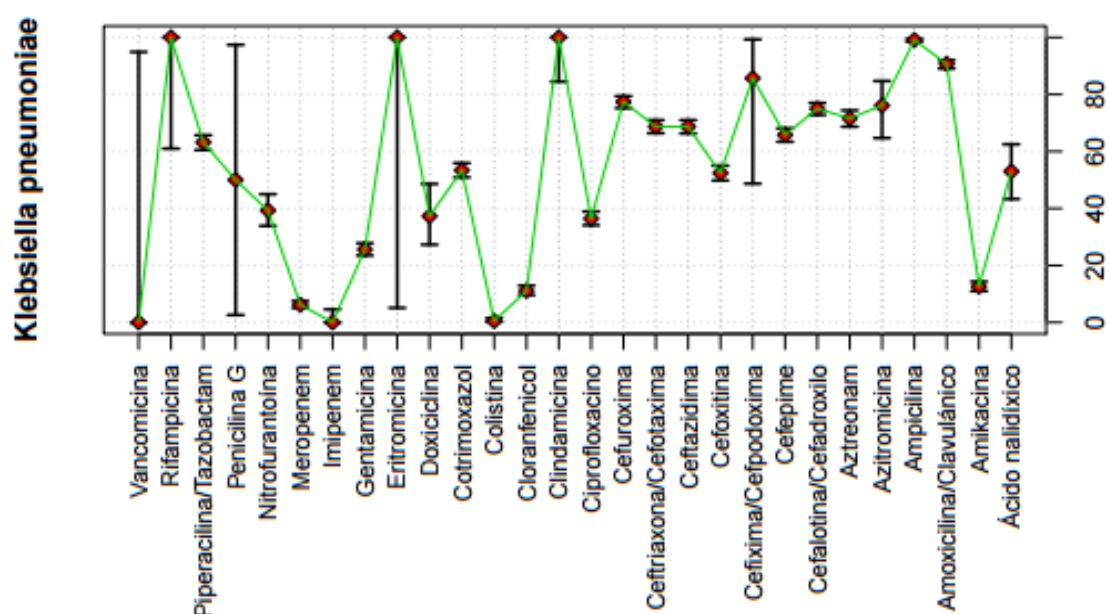


Figura 126 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Klebsiella pneumoniae* durante el periodo 2012-2015

Analizando la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* por año, observamos que se mantienen estables salvo el incremento de la resistencia a azitromicina, la oscilación de la resistencia a cefixima/cefpodoxima y el aparente descenso de la resistencia a piperacilina-tazobactam (Figura 127).

Por grupo de edad, las tendencias son muy variables salvo la buena sensibilidad de la colistina y la elevada resistencia a amoxicilina-clavulánico en todos los grupos de edad (Figura 128).

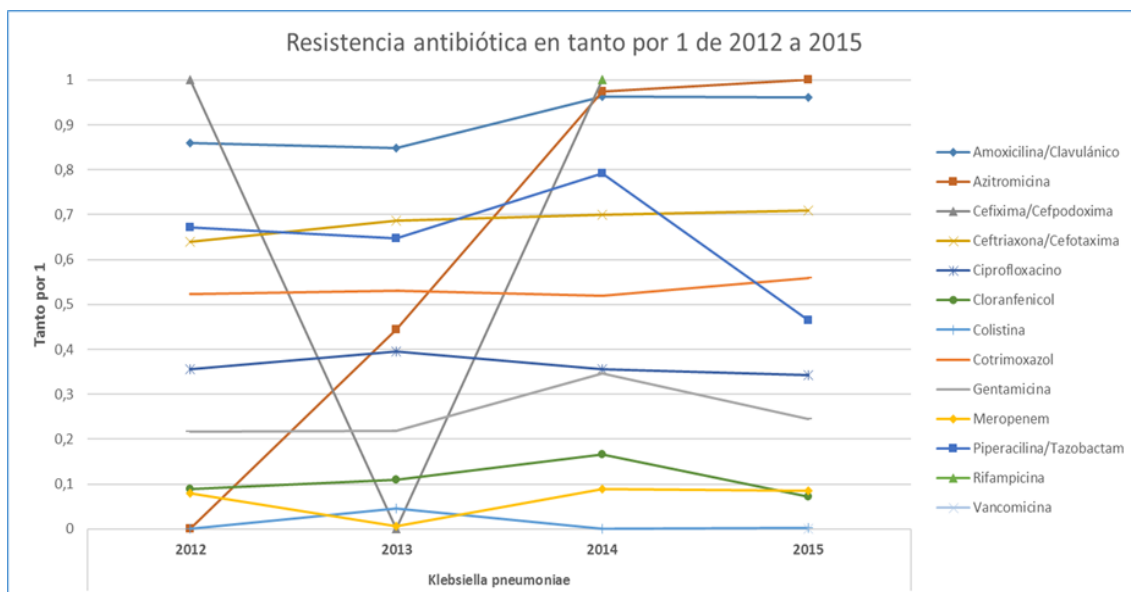


Figura 127 Resistencia antibiótica por año de *Klebsiella pneumoniae*.

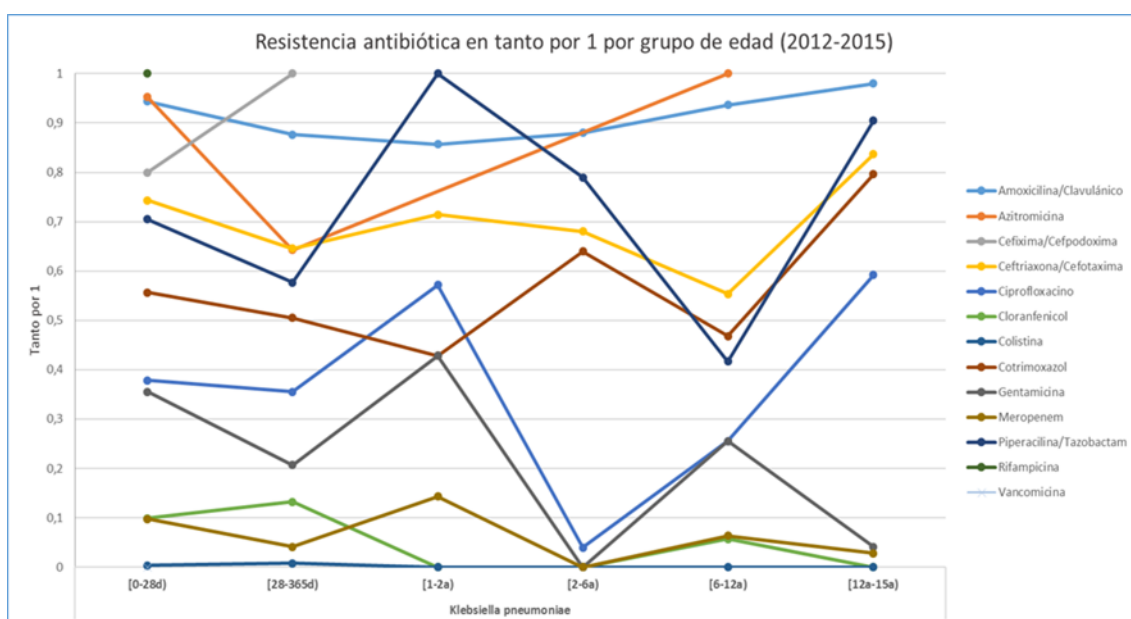


Figura 128 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Klebsiella pneumoniae*

5. *Proteus mirabilis*

Se observa una elevada resistencia de *Proteus mirabilis* frente a nitrofurantoina, cotrimoxazol, doxiciclina, pero destaca la elevada resistencia también

frente a colistina (por encima del 80 %), moderada frente a cefalosporinas y gentamicina y buena frente a imipenem, meropenem y azitromicina (Figura 129).

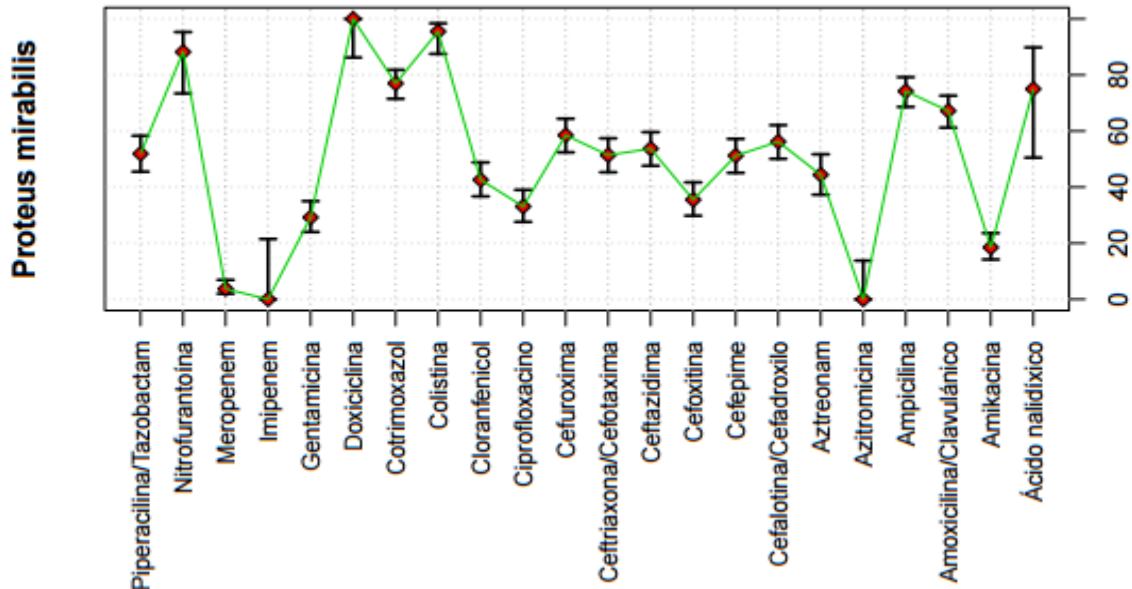


Figura 129 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Proteus mirabilis* durante el periodo 2012-2015

En relación a la evolución en el periodo de estudio, la resistencia de *Proteus mirabilis* parece tener una tendencia ascendente salvo para meropenem frente al que presenta buena sensibilidad (Figura 130).

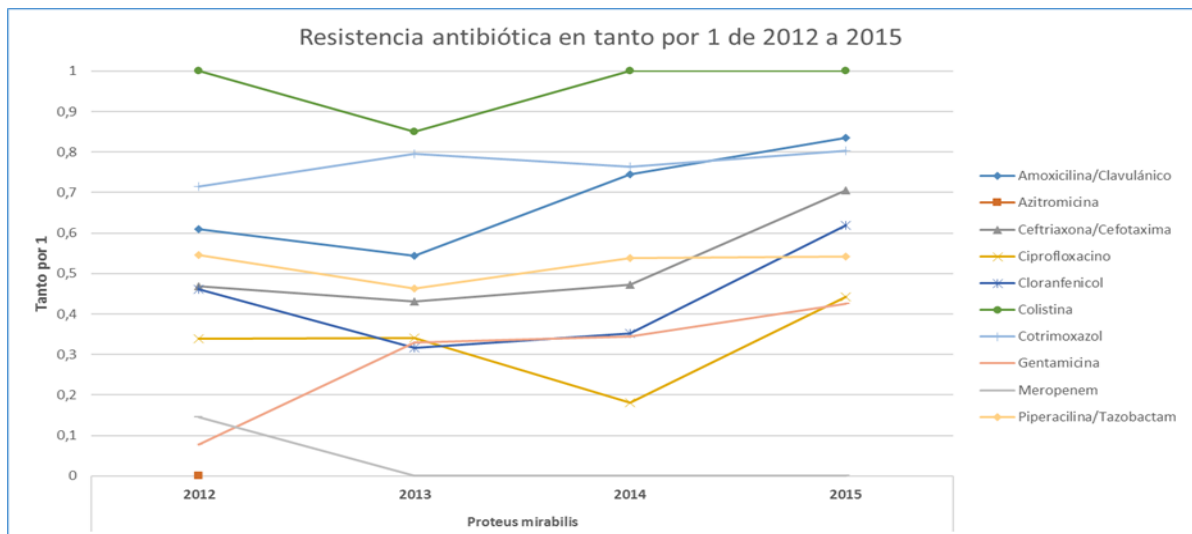


Figura 130 Resistencia antibiótica por año de *Proteus mirabilis*

Por grupo de edad, se observa una variación muy alta en general, que no permite extraer conclusiones (Figura 131).

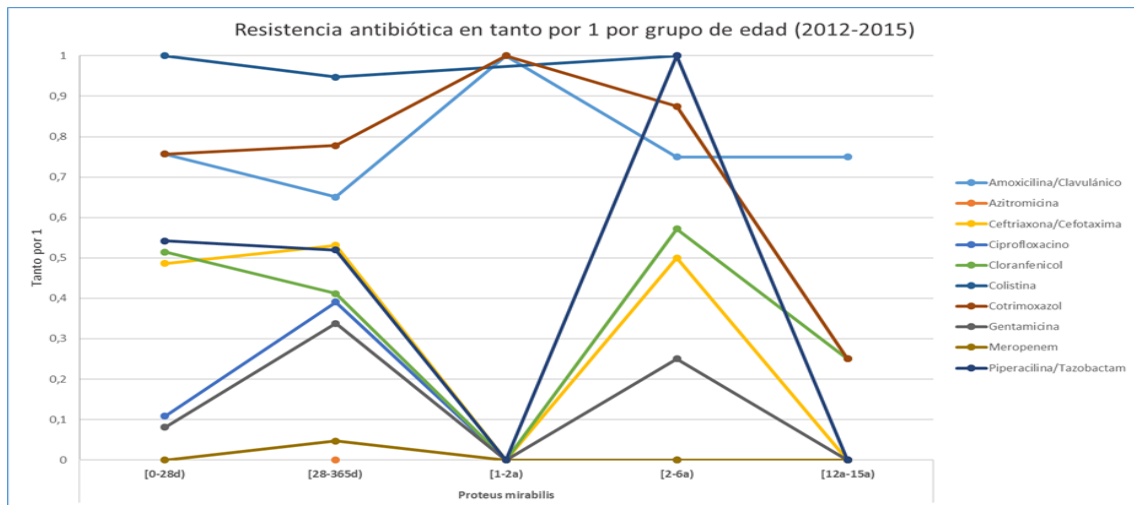


Figura 131 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Proteus mirabilis*

6. *Enterobacter sp.*

La resistencia de *Enterobacter sp.* frente a cefalosporinas de tercera generación se encuentra entre el 40- 60 %, estando por encima del 80 % para el resto de cefalosporinas. Presenta resistencia del 40-60 % piperacilina-tazobactam, del 10-30 % frente a gentamicina, cloranfenicol y ciprofloxacino y buena sensibilidad a colistina y meropenem (Figura 132).

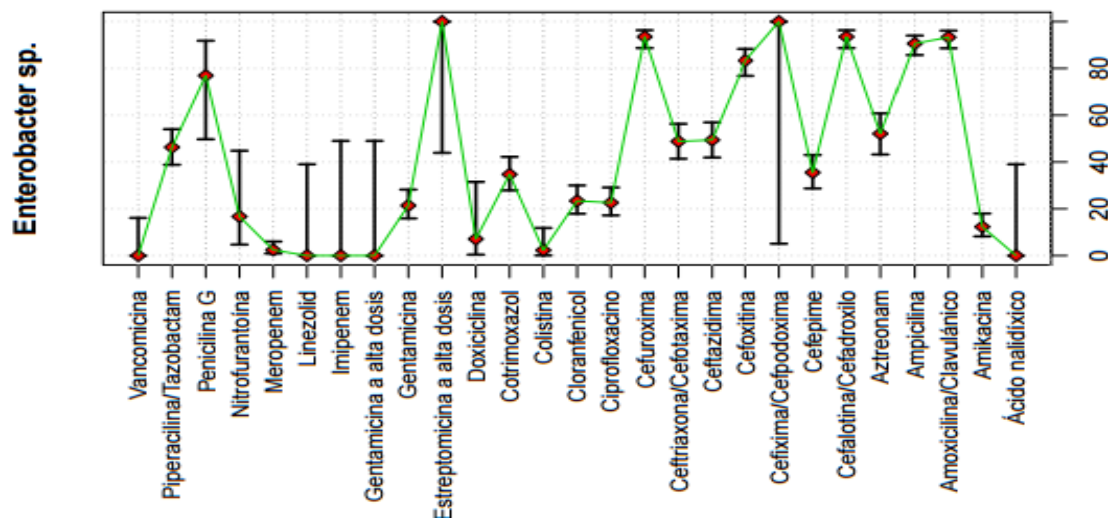


Figura 132 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Enterobacter sp.* durante el periodo 2012-2015

La evolución de *Enterobacter sp.* a lo largo del periodo muestra una tendencia al descenso hasta 2014 de las resistencias frente a cefalosporinas de tercera generación cotrimoxazol y cloranfenicol, aunque en 2015 parece producirse un incremento global de la resistencia salvo para colistina y cloranfenicol (Figura 133).

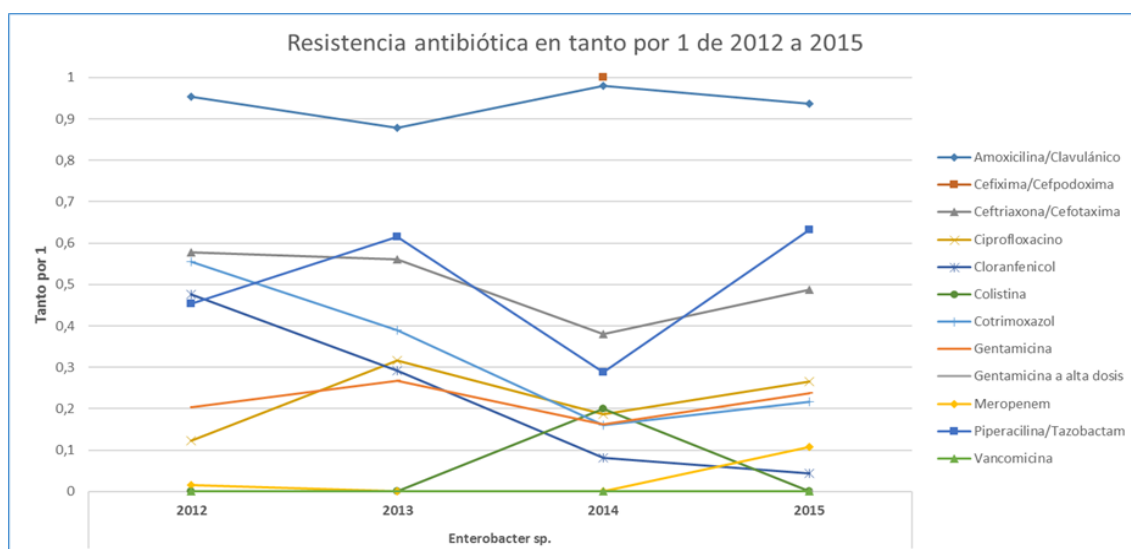


Figura 133 Resistencia antibiótica por año de *Enterobacter sp.*

Por grupo de edad, la tendencia es irregular, con aumento de resistencia a piperacilina-tazobactam, ceftriaxona/cefotaxima en el grupo de 1-2 años (Figura 134).

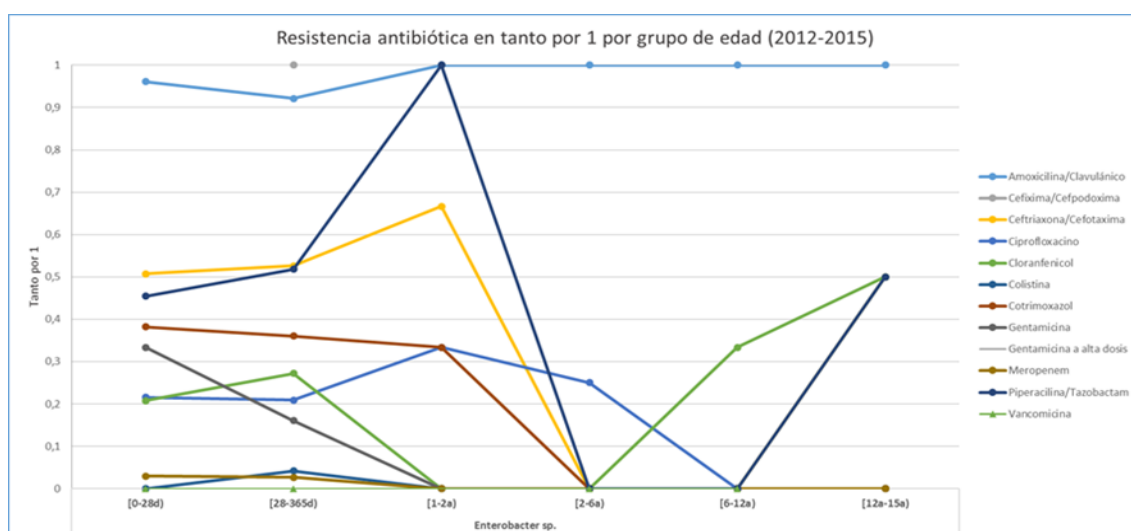


Figura 134 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Enterobacter sp.*

2. Prioridad 2: ALTA

1. *Enterococcus faecium*

Además de describir las características de *Enterococcus faecium* vamos a describir los cultivos encontrados de *Enterococcus sp.* y los de *Enterococcus faecalis* que son muy prevalentes en nuestra muestra.

7. *Enterococcus faecium*

En nuestro estudio se encuentra una resistencia de *Enterococcus faecium* frente a vancomicina del 6 %. La resistencia a cefalosporinas de tercera generación es muy elevada, presentando una sensibilidad buena frente a nitrofurantoina, cloranfenicol y linezolid (Figura 135).

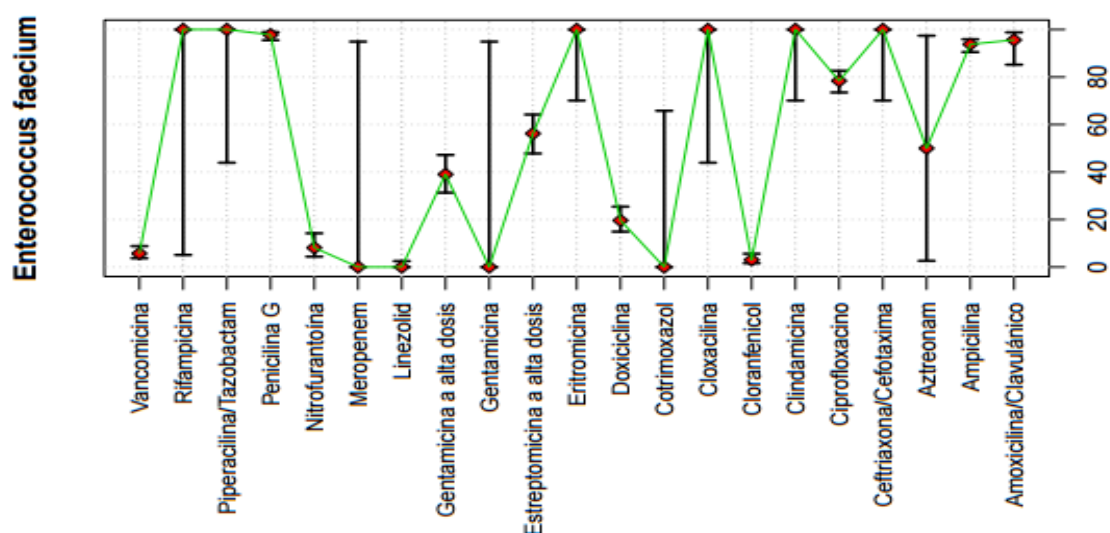


Figura 135 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Enterococcus faecium* durante el periodo 2012-2015

Respecto a la evolución de la resistencia a lo largo del periodo 2012-2015, *Enterococcus faecium* muestra una tendencia ascendente de resistencia, destacando el aumento de la resistencia a vancomicina, gentamicina y ciprofloxacino (Figura 136).

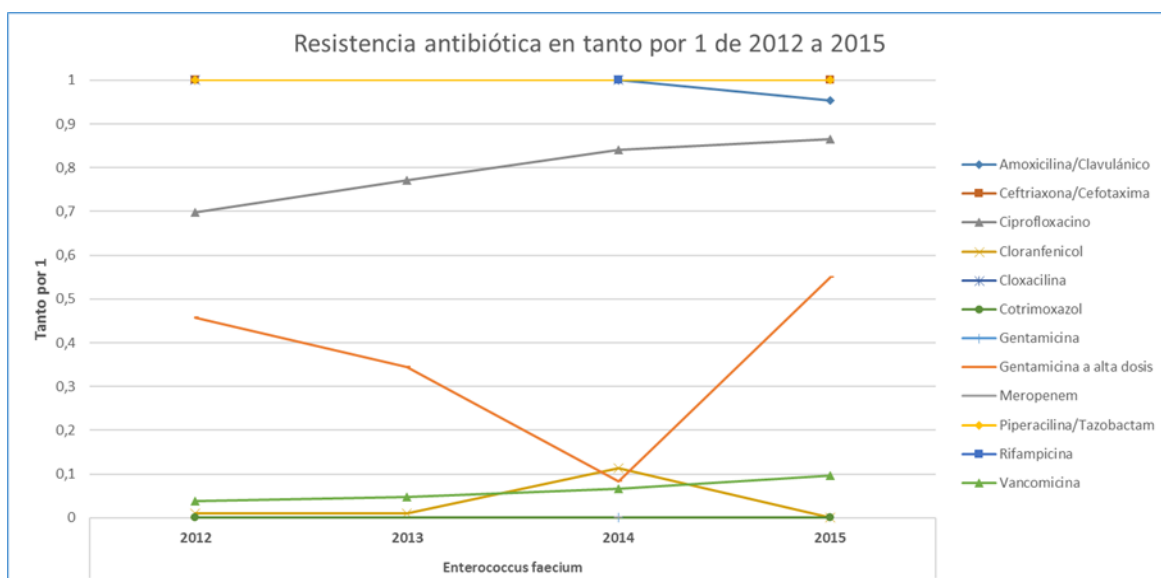


Figura 136 Resistencia antibiótica por año de *Enterococcus faecium*

Por grupo de edad, se observan las mayores resistencias antibióticas en los grupos de edad de menores de un mes (Figura 137).

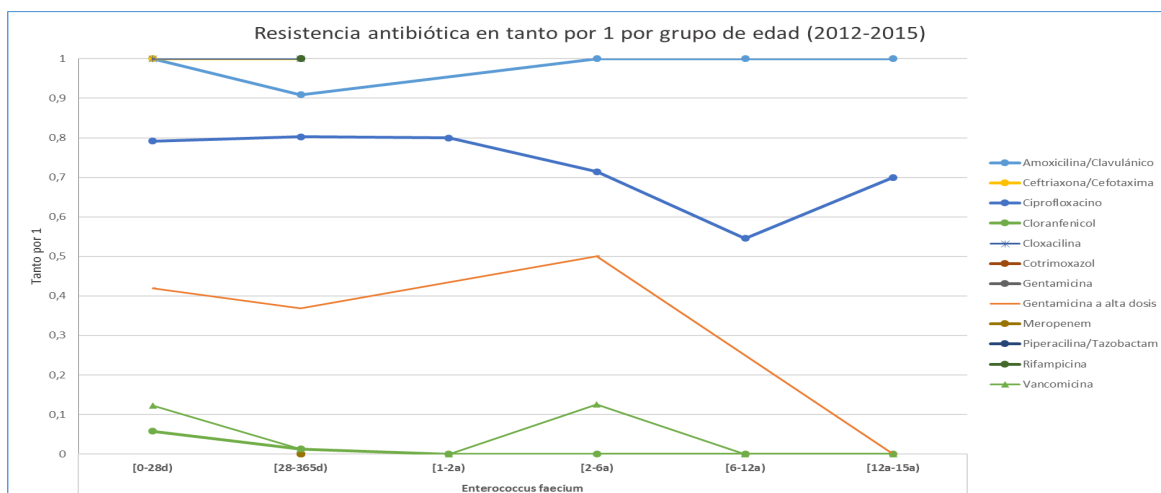


Figura 137 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Enterococcus faecium*

8. *Enterococcus faecalis*

Enterococcus faecalis muestra una resistencia aceptable frente a cefalosporinas de tercera generación, con buena sensibilidad a vancomicina (Figura 138).

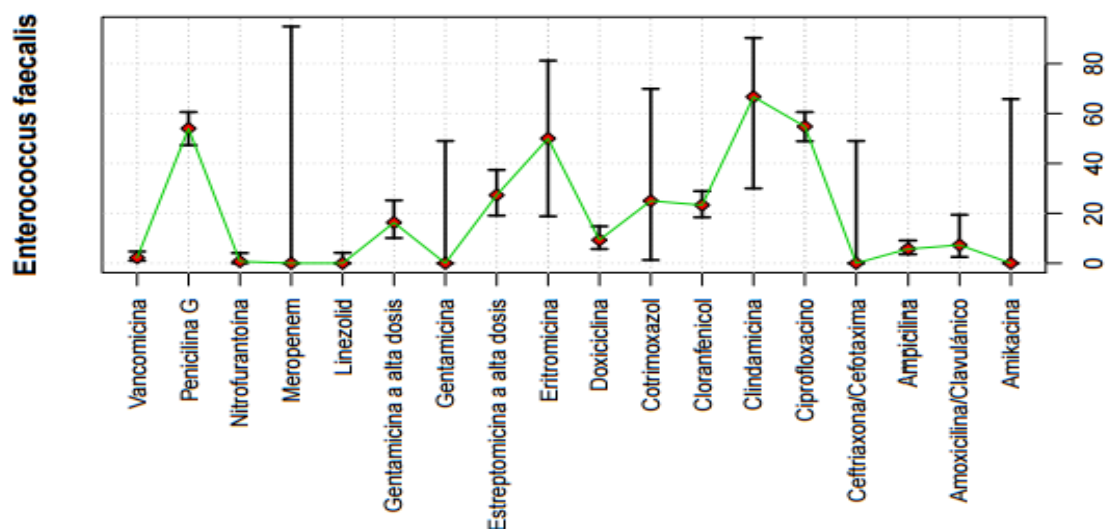


Figura 138 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Enterococcus faecalis* durante el periodo 2012-2015

La evolución de *Enterococcus faecalis* sigue una tendencia descendente de resistencia antibiótica (Figura 139).

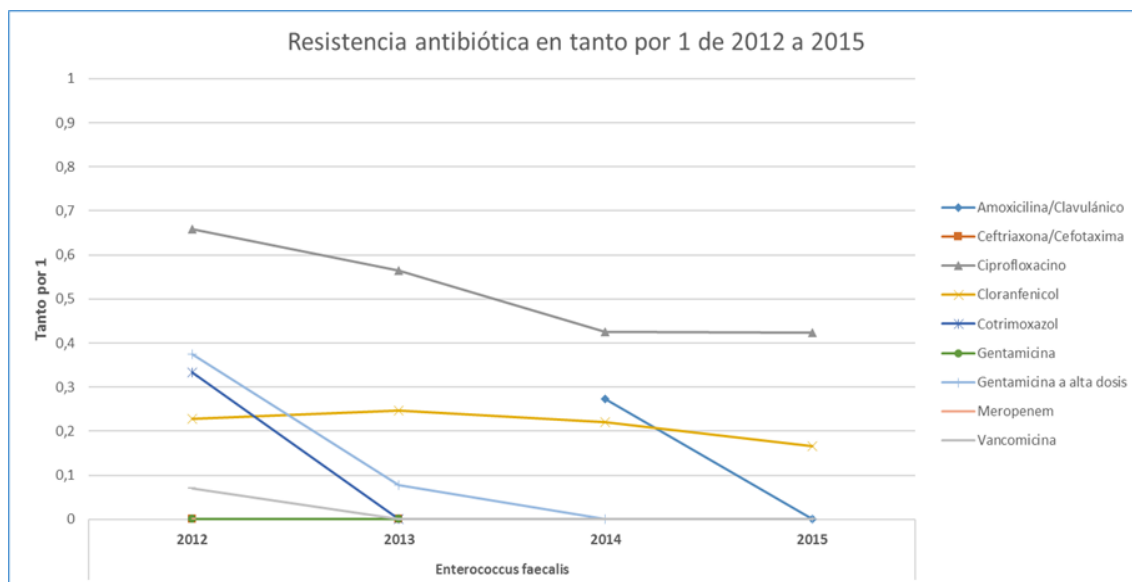


Figura 139 Resistencia antibiótica por año de *Enterococcus faecalis*

Por grupo de edad, se observan dos picos de resistencia en los grupos de edad de 1 mes a un año y de 6 a 12 años (Figura 140).

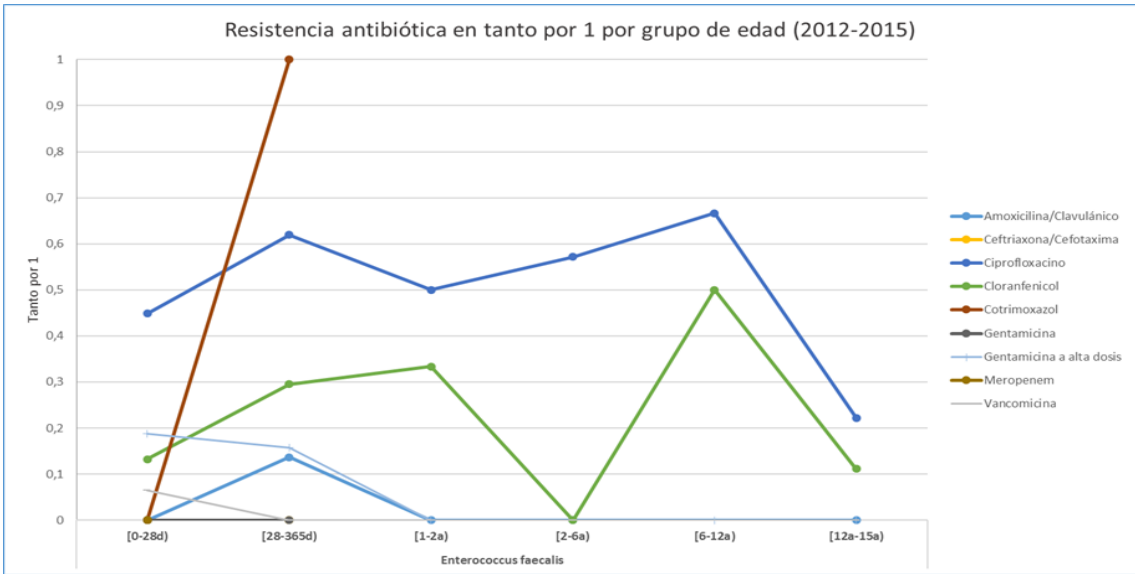


Figura 140 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Enterococcus faecalis*

9. *Enterococcus* sp.

Para *Enterococcus* sp. destacar la resistencia a vancomicina del 4 % y moderada resistencia a cefalosporinas de tercera generación (30-70 %) (Figura 141).

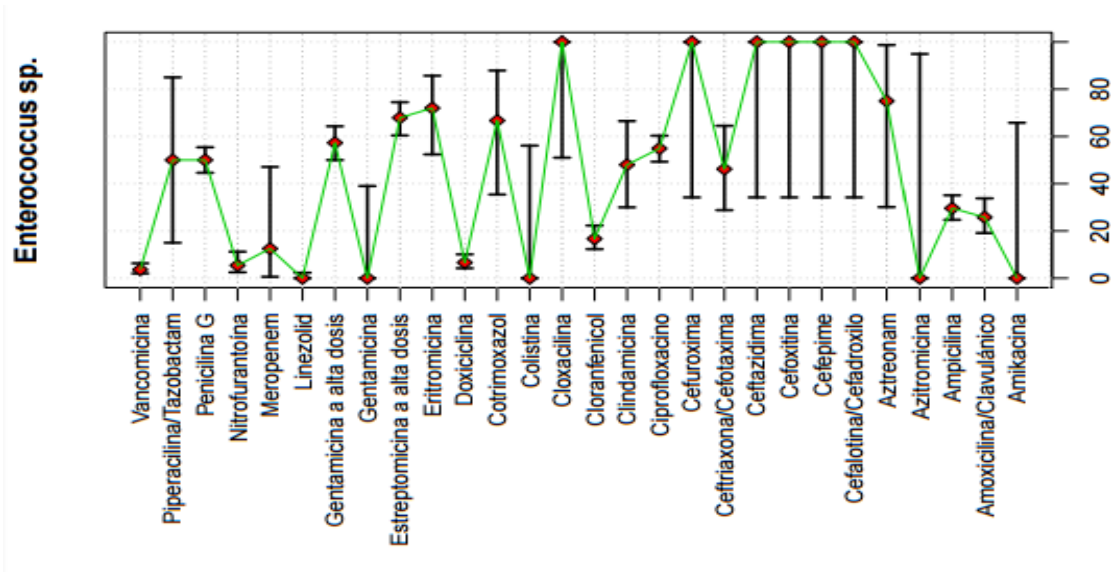


Figura 141 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Enterococcus* sp. durante el periodo 2012-2015

La evolución de las resistencias a lo largo del periodo es irregular, destacando el aumento de las resistencias a azitromicina y piperacilina-tazobactam y una estabilidad en la resistencia a vancomicina (Figura 142).

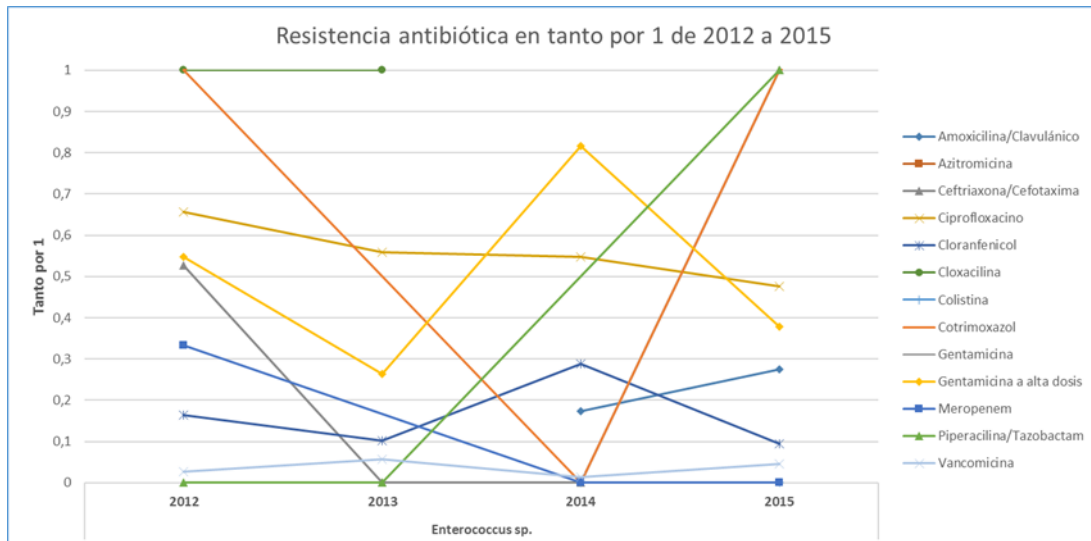


Figura 142 Resistencia antibiótica por año de *Enterococcus sp*

Por grupo de edad, solo señalar que las resistencias más elevadas se encuentran en los grupos de menor edad (Figura 143).

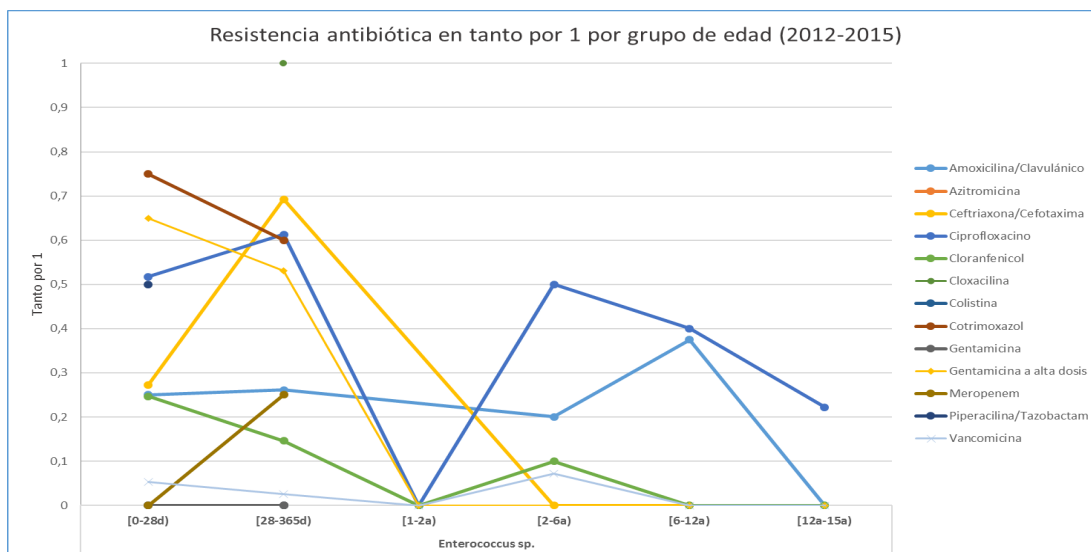


Figura 143 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Enterococcus sp*.

2. *Staphylococcus aureus*

En un principio analizaremos la muestra de estafilococos *Staphylococcus aureus* y seguidamente la del grupo de estafilococos coagulasa negativos de la muestra.

10. *Staphylococcus aureus*

La resistencia de *Staphylococcus aureus* a amoxicilina-clavulánico está por encima del 40 %, del 54 % a cloxacilina, sin observarse resistencia a vancomicina en nuestra muestra (Figura 144).

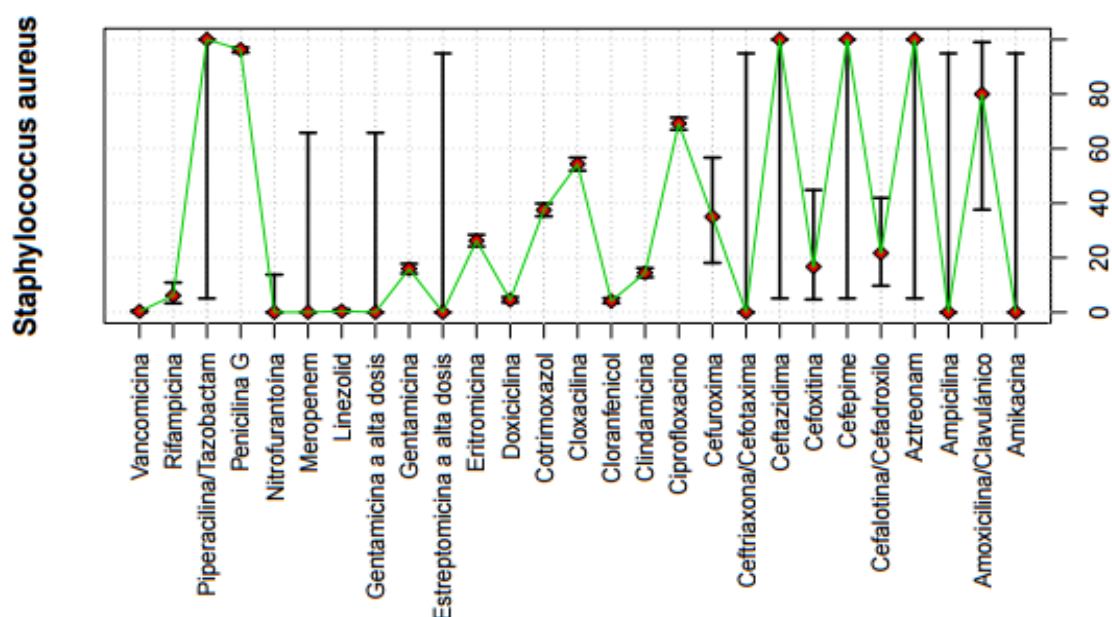


Figura 144 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Staphylococcus aureus* durante el periodo 2012-2015

La evolución a lo largo del periodo muestra una estabilidad en la resistencia de *Staphylococcus aureus* frente a vancomicina, cloranfenicol, gentamicina y cotrimoxazol, un descenso frente a amoxicilina-clavulánico y cloxacilina y un aumento de la resistencia a ciprofloxacino en 2015 respecto a 2014 (Figura 145).

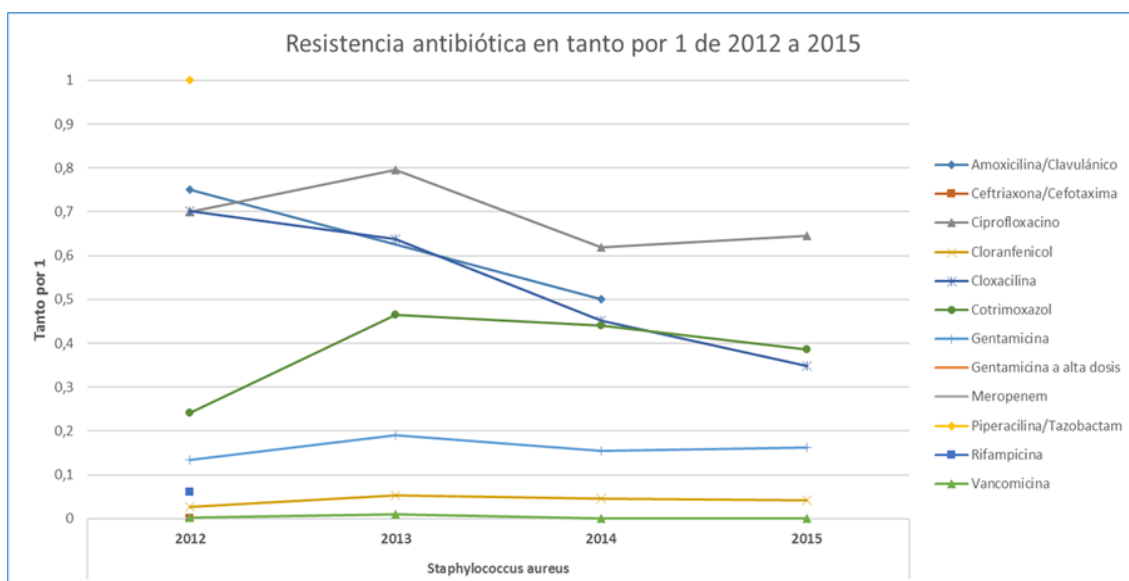


Figura 145 Resistencia antibiótica por año de *Staphylococcus aureus*

Por grupo de edad, la resistencia se mantiene estable en todos los grupos salvo un aumento de la resistencia a cloxacilina y amoxicilina-clavulánico y un descenso a cotrimoxazol en el grupo de 2-6 años que se estabilizan en los grupos de mayor edad (Figura 146).

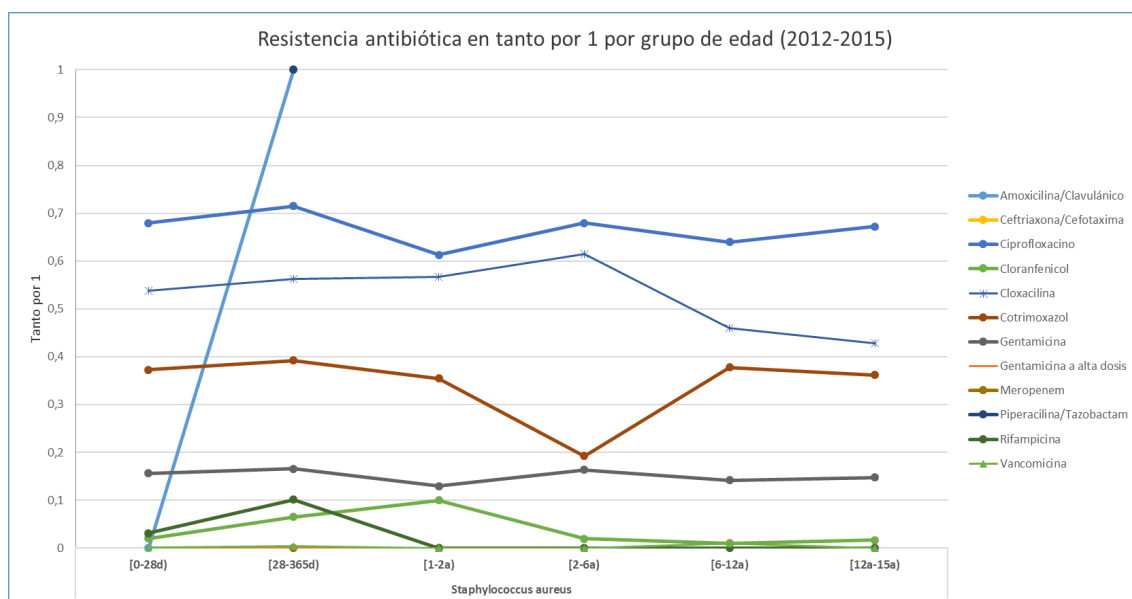


Figura 146 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Staphylococcus aureus*

11. Estafilococos coagulasa negativos

La resistencia del grupo de Estafilococos coagulasa negativos frente a cloxacilina es del 63 % y de un 1 % frente a vancomicina (Figura 147).

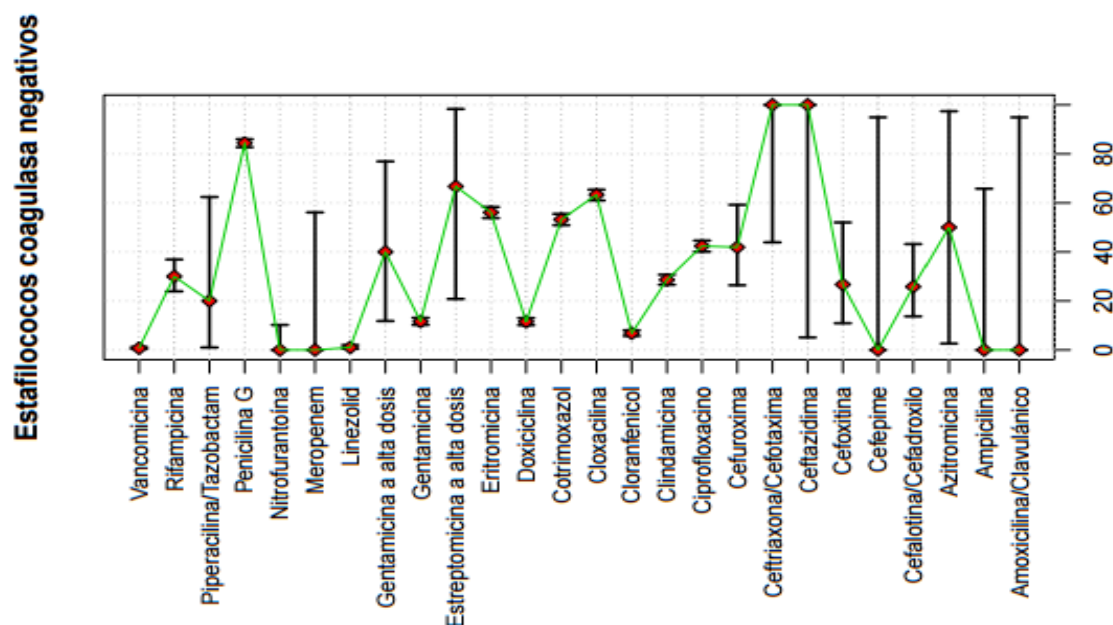


Figura 147 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de Estafilococos coagulasa negativos durante el periodo 2012-2015

La evolución de la resistencia de este grupo muestra un descenso en la resistencia a cloxacilina y ciprofloxacino, manteniéndose la elevada resistencia a amoxicilina-clavulánico y la buena sensibilidad a vancomicina (Figura 148).

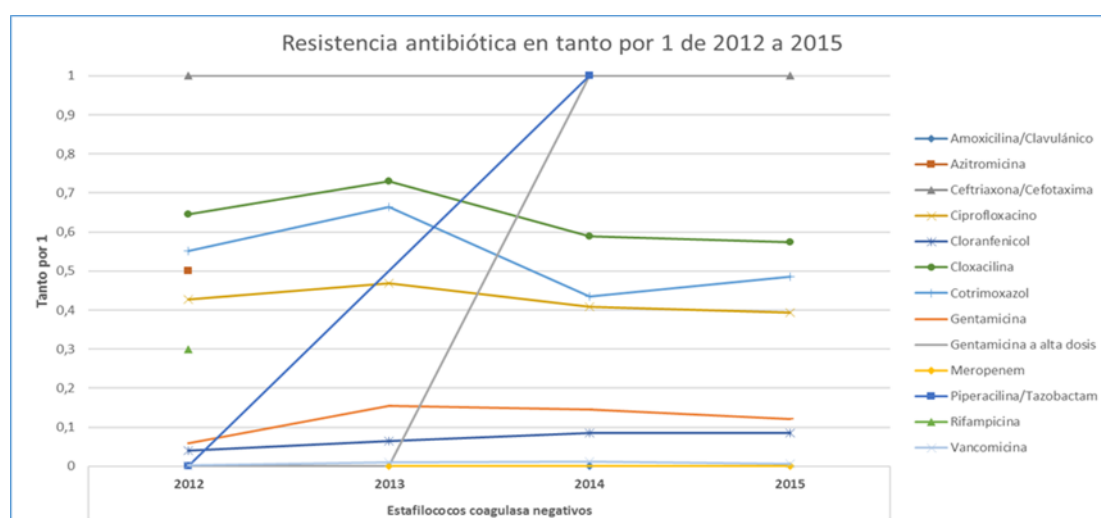


Figura 148 Resistencia antibiótica por año de Estafilococos coagulasa negativos

Por grupo de edad, se observa una estabilidad general en las resistencias. Se debe destacar la tendencia al descenso de la resistencia a cloxacilina al aumentar la edad y la irregularidad de la distribución de la resistencia a rifampicina con un pico a los 2-6 años seguido de un descenso brusco a los 6-12 años (Figura 149).

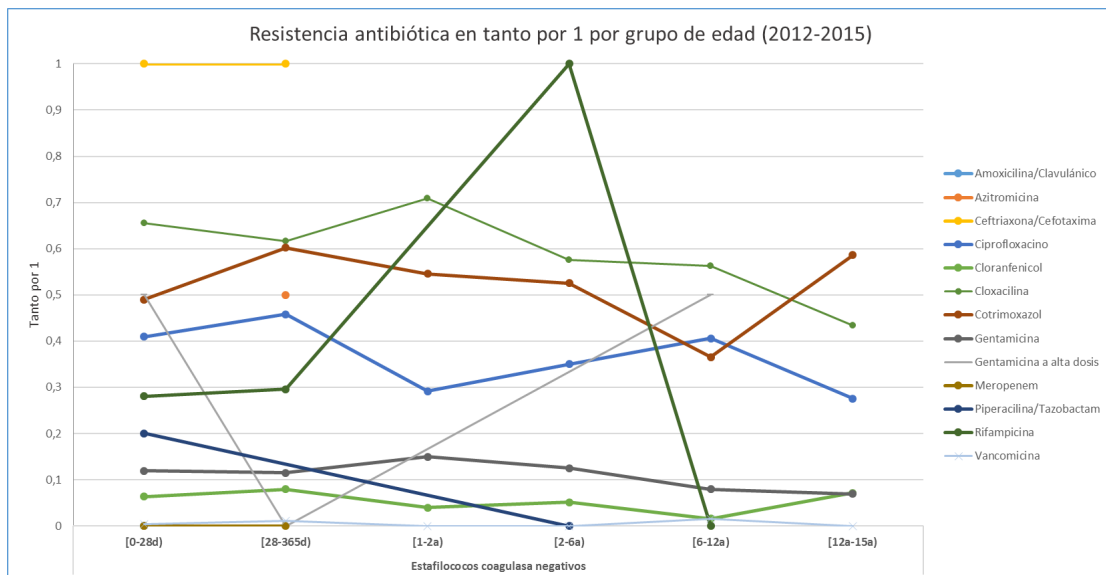


Figura 149 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Estafilococos coagulasa negativos*

3. *Salmonella sp.*

La mayor parte de la muestra de *Salmonella sp* corresponde a *Salmonella Typhi* por lo que hemos decidido analizar los datos de *Salmonella sp.* y de *Salmonella Typhi* por separado.

12. *Salmonella sp.*

Salmonella sp. muestra una sensibilidad aceptable a amoxicilina- clavulánico y muy buena a cefalosporinas de tercera generación y cloranfenicol. La resistencia a quinolonas de *Salmonella sp.* es de un 60-70 % para ciprofloxacino (Figura 150).

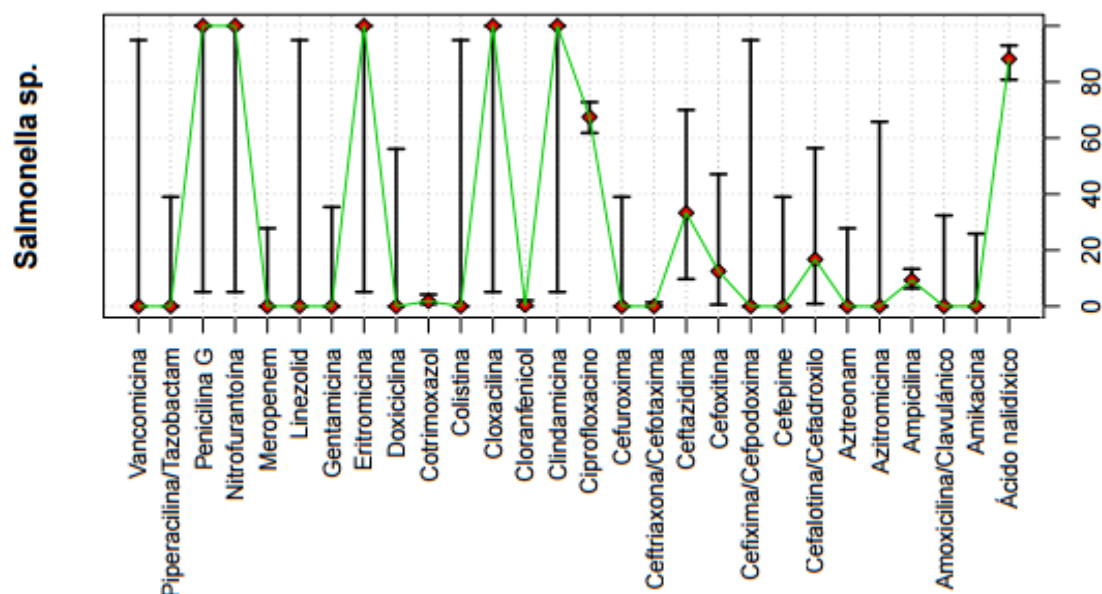


Figura 150 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Salmonella sp.* durante el periodo 2012-2015

A lo largo del periodo, la evolución de la resistencia a ciprofloxacino muestra una curva descendente, manteniéndose estable la sensibilidad al resto de antibióticos (Figura 151).

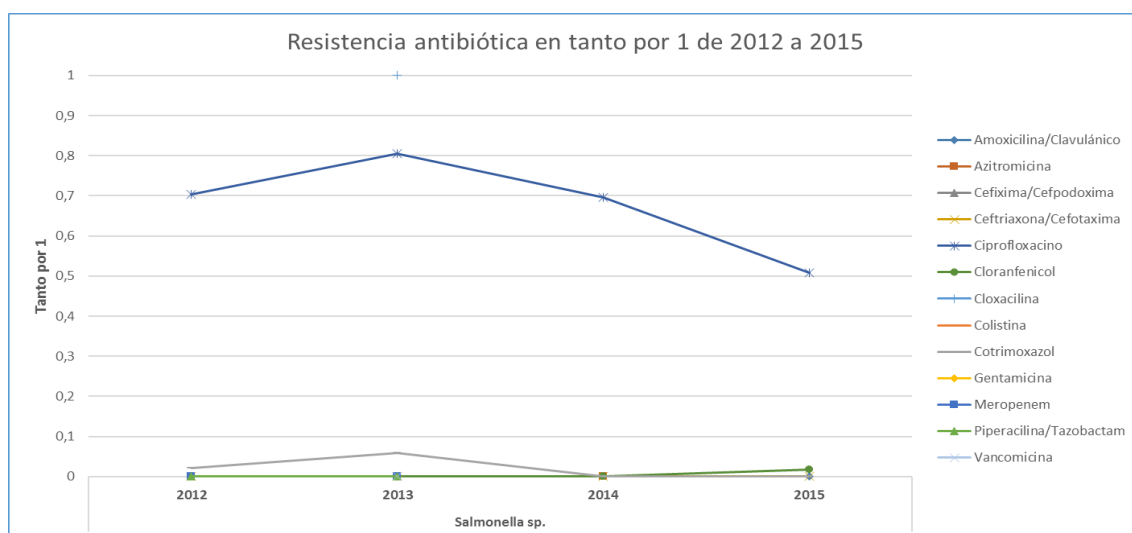


Figura 151 Resistencia antibiótica por año de *Salmonella sp.*

Por grupo de edad, se mantienen las elevadas resistencias a ciprofloxacino en todos los grupos salvo en el de 1 a 2 años, donde aparece un pico de resistencia a cotrimoxazol (Figura 152).

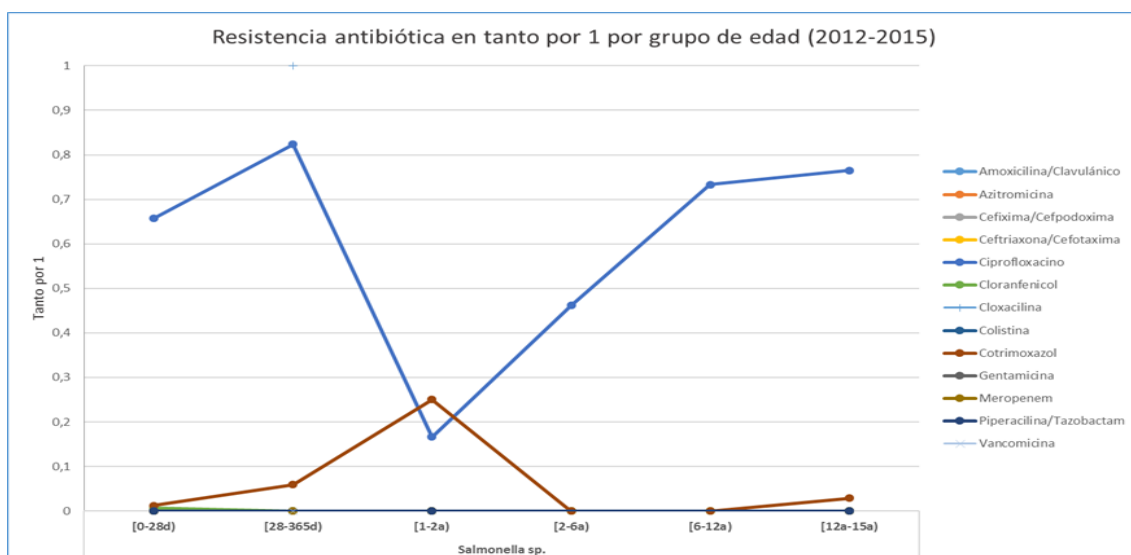


Figura 152 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Salmonella* sp.

13. *Salmonella Typhi*

La resistencia de *Salmonella Typhi* frente a amoxicilina-clavulánico es de un 30 %, con un intervalo de confianza que asciende hasta el 60 %. Buena sensibilidad a ceftriaxona, cotrimoxazol y cloranfenicol. *Salmonella Typhi* muestra un 75 % de resistencia a ciprofloxacino (Figura 153).

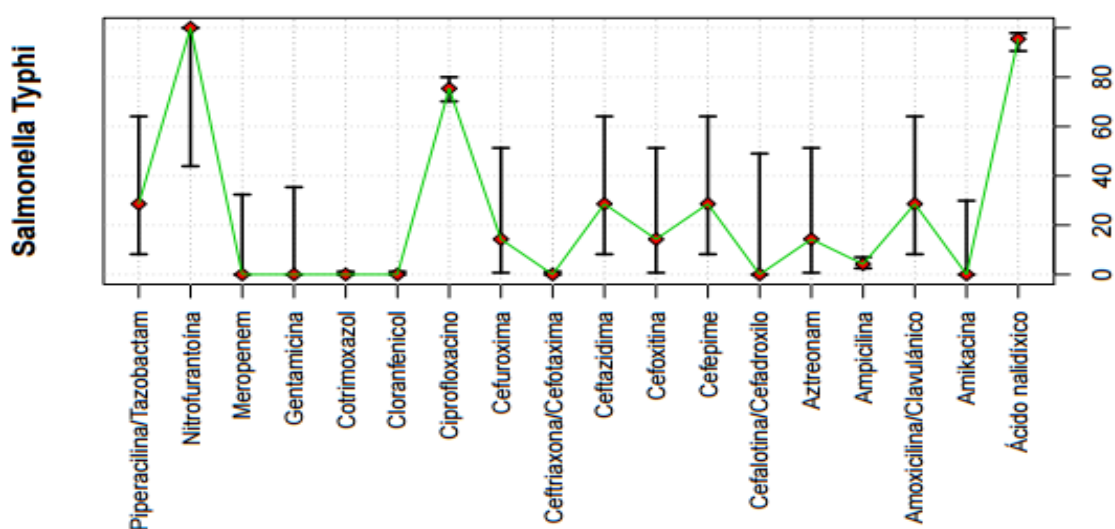


Figura 153 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Salmonella Typhi* durante el periodo 2012-2015

A lo largo del periodo, la resistencia a ciprofloxacino disminuye hasta 2014, presentando un incremento en 2015. La resistencia a piperacilina-tazobactam aumenta de forma llamativa en 2014. Las resistencias a los demás antibióticos son buenas y se mantienen estables (Figura 154).

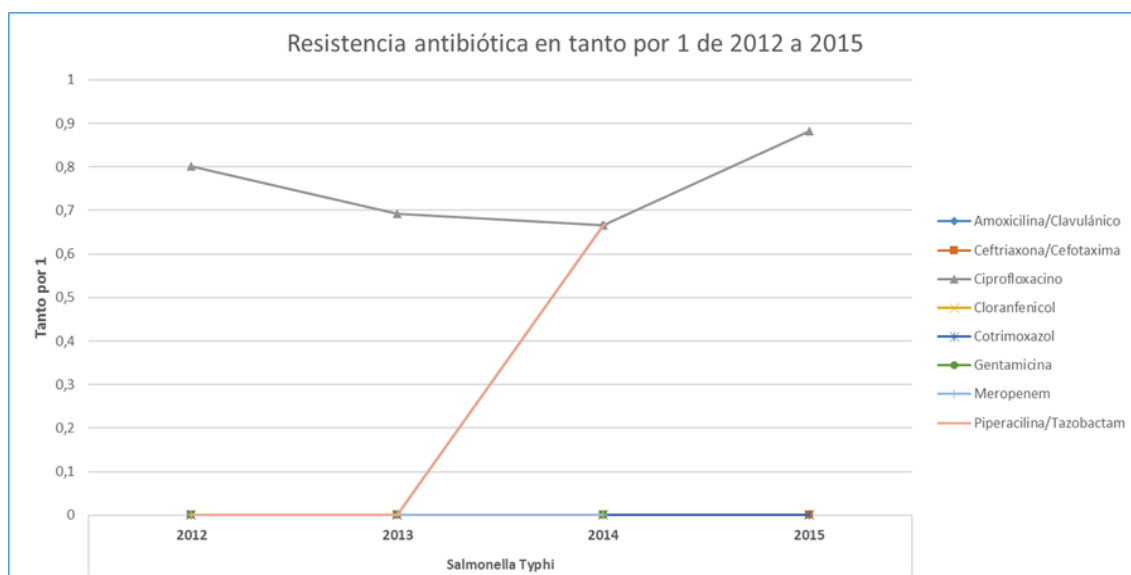


Figura 154 Resistencia antibiótica por año de *Salmonella Typhi*

Por grupo de edad, hay un pico de resistencia a ciprofloxacino en el grupo de 1-2 años y un pico a piperacilina-tazobactam en el grupo de 6-12 años (Figura 155).

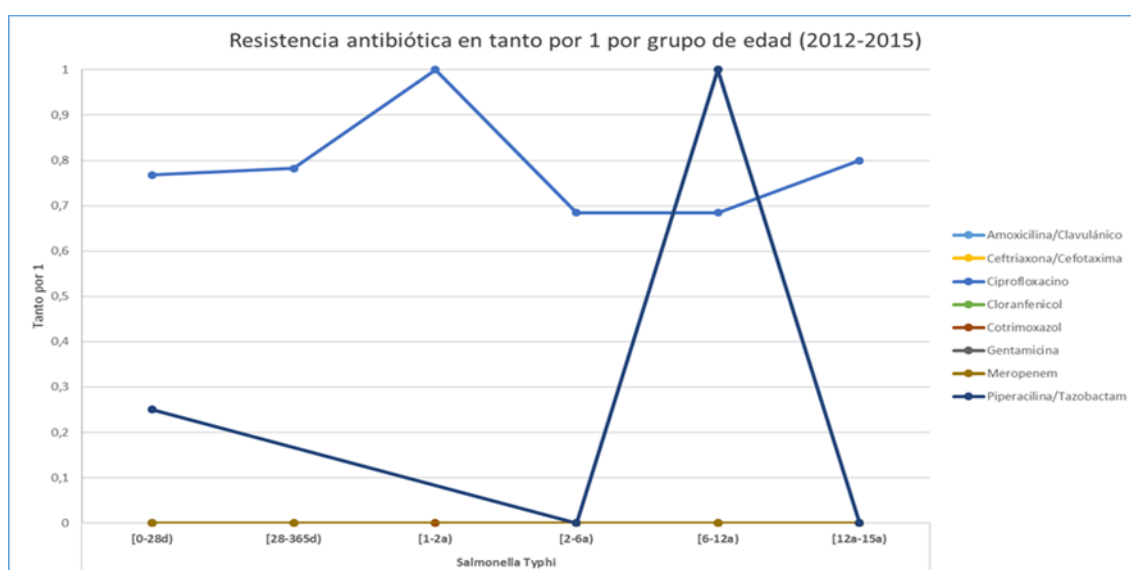


Figura 155 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Salmonella Typhi*

3. Prioridad 3: MEDIA

1. *Streptococcus pneumoniae*

Vamos a describir además los datos de *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus sp.*

14. *Streptococcus sp.*

La resistencia de *Streptococcus sp.* frente a amoxicilina-clavulánico llega hasta un 40 %, presentando buena sensibilidad a ceftriaxona-cefotaxima (Figura 156).

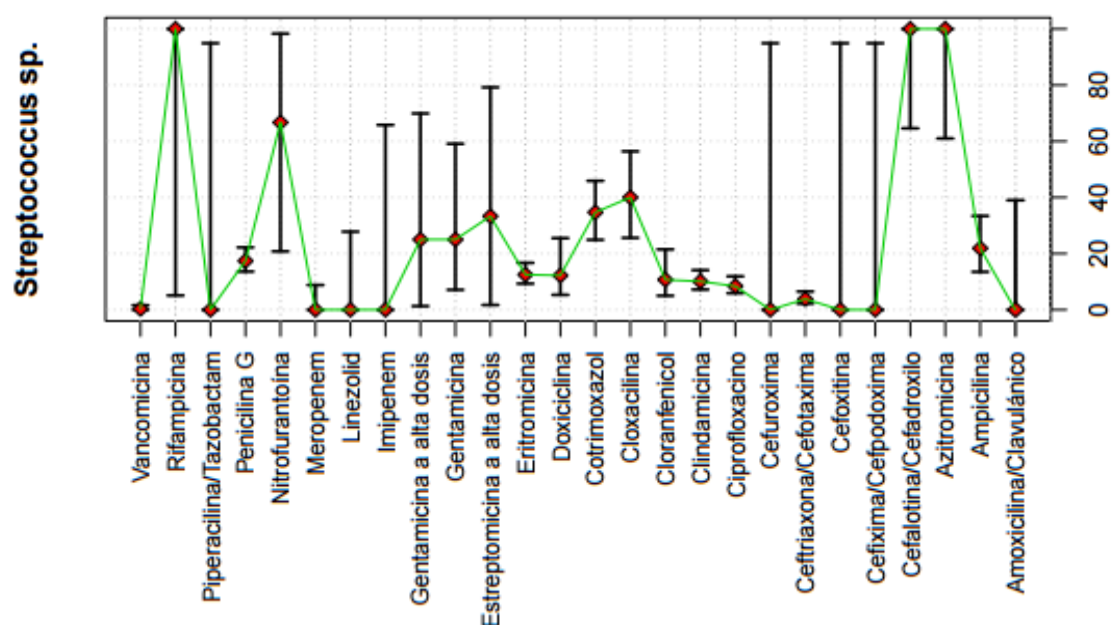


Figura 156 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Streptococcus sp.* durante el periodo 2012-2015

A lo largo del periodo se observa una estabilidad en la resistencia a amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas de tercera generación. Destaca el pico de resistencia a azitromicina en 2013 y el incremento en la resistencia a cloranfenicol en 2015 (Figura 157).

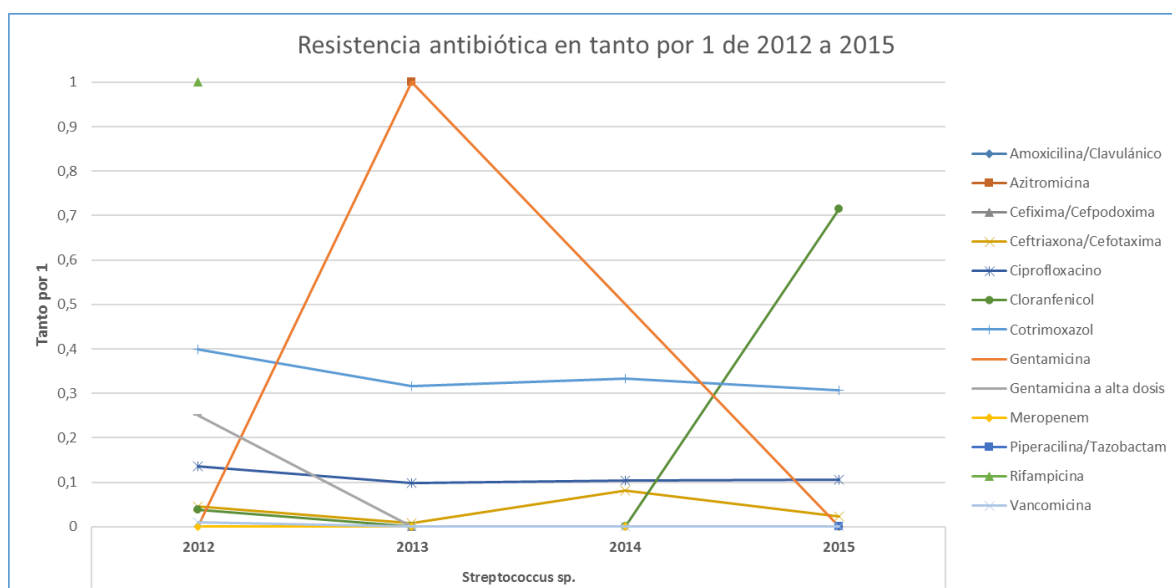


Figura 157 Resistencia antibiótica por año de *Streptococcus* sp.

Por grupo de edad, la mayor parte de las resistencias se observan en los grupos de edad menores, lo que puede deberse a que en estos grupos el número de muestras realizadas ha sido mayor (Figura 158).

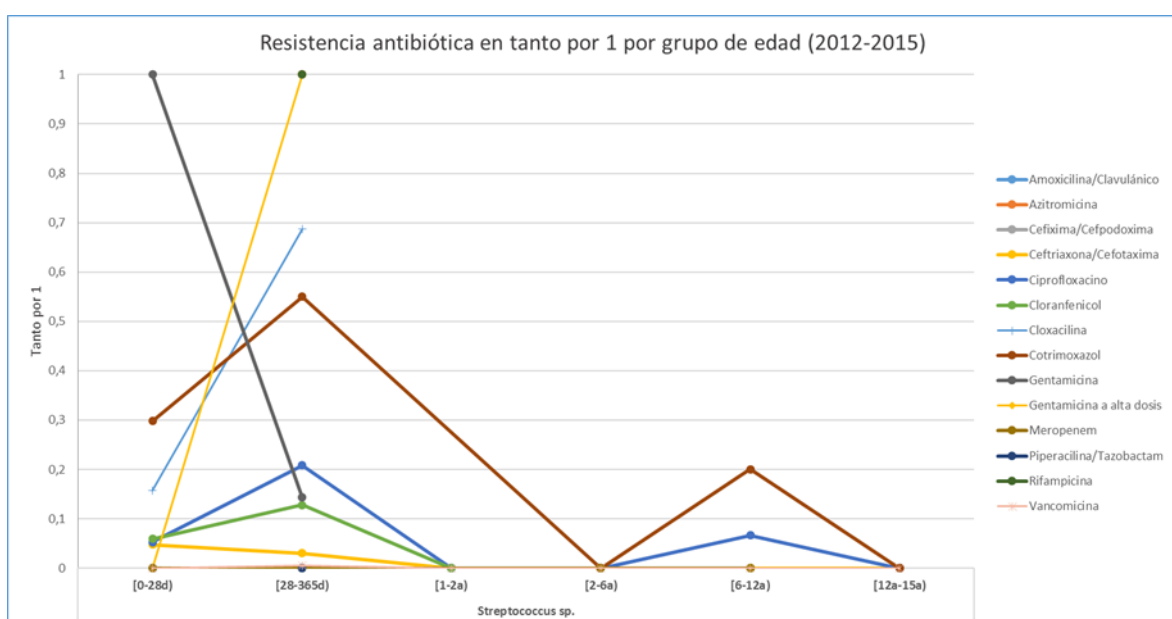


Figura 158 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Streptococcus* sp.

15. *Streptococcus pneumoniae*

La resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación es baja, de un 2 %, mientras que para amoxicilina-clavulánico, a pesar de ser baja, el intervalo de confianza es más amplio. Se observa una resistencia del 21 % a cotrimoxazol y del 10 % a eritromicina (Figura 159).

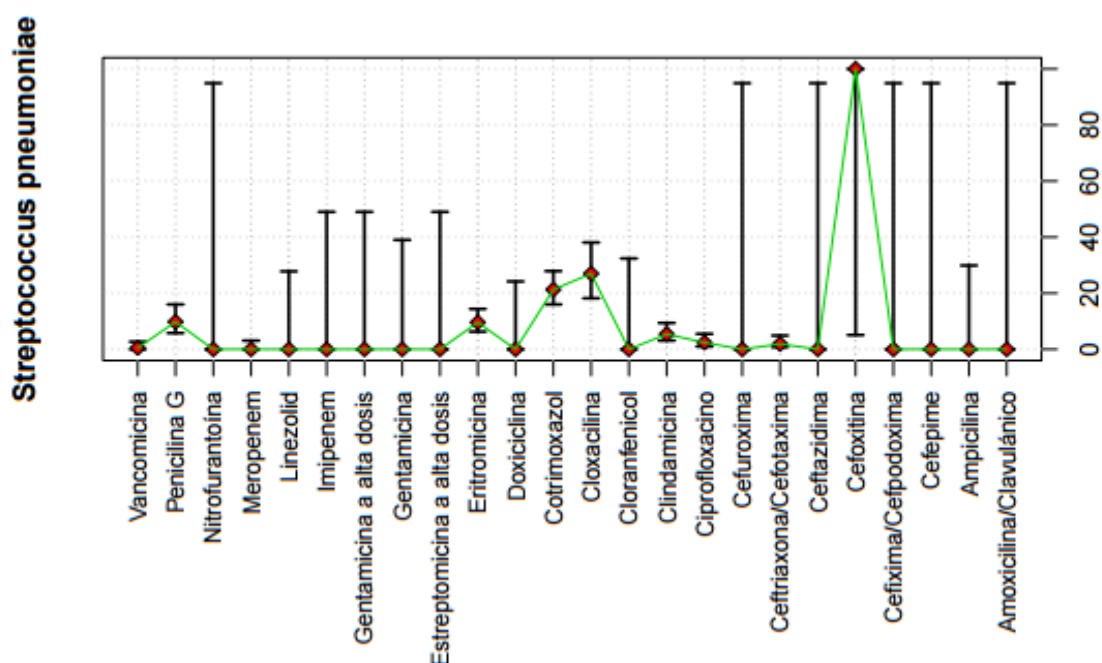


Figura 159 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Streptococcus pneumoniae* durante el periodo 2012-2015

La evolución a lo largo del periodo estudiado muestra un aumento de la resistencia en 2013 frente a ciprofloxacino, cloxacilina, cotrimoxazol y ceftriaxona/cefotaxima, que descienden en 2015 hasta ser menores del 10 %, salvo para cotrimoxazol (Figura 160).

La tendencia de las resistencias según grupo de edad muestra que las resistencias más altas se encuentran en los grupos de menor edad (Figura 161).

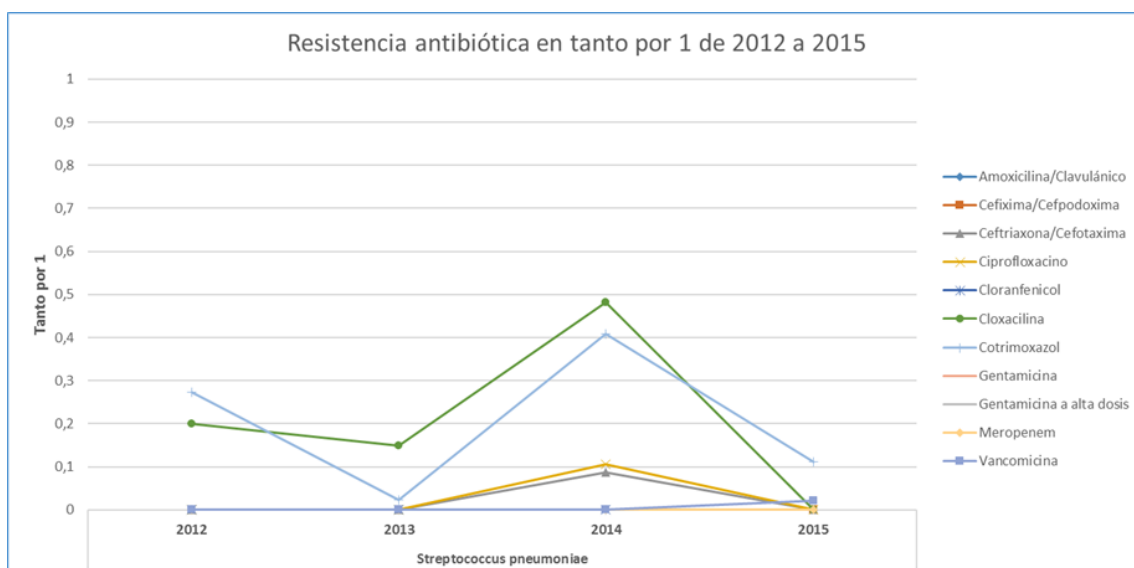


Figura 160 Resistencia antibiótica por año de *Streptococcus pneumoniae*

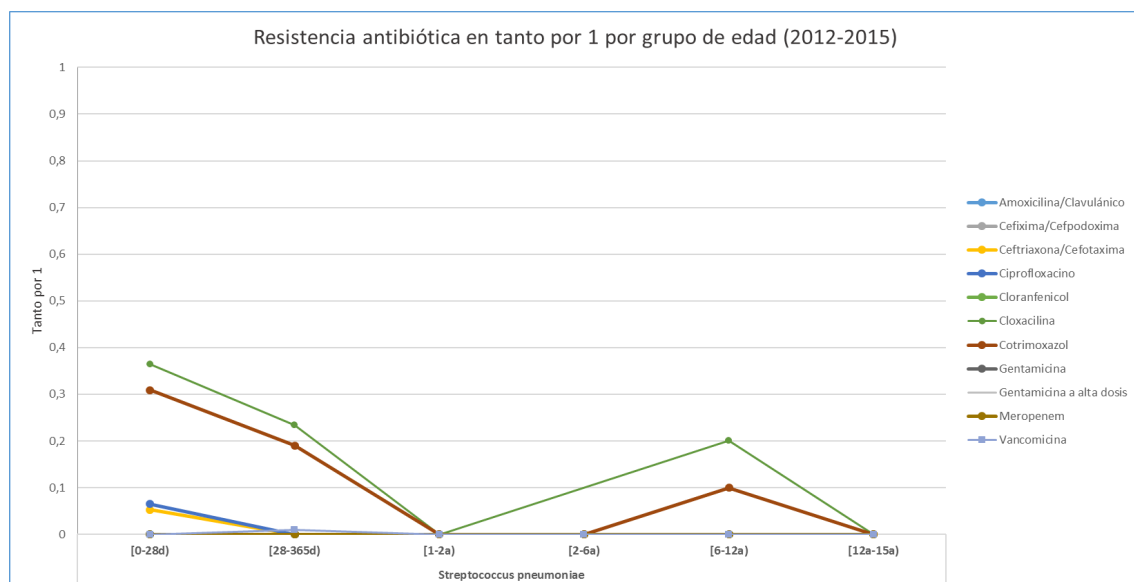


Figura 161 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Streptococcus pneumoniae*

16. *Streptococcus pyogenes*

Streptococcus pyogenes muestra buena sensibilidad frente a cefalosporinas de tercera generación (del 2 %), mientras que la resistencia a eritromicina y cotrimoxazol es moderada, del 25 % (Figura 162).

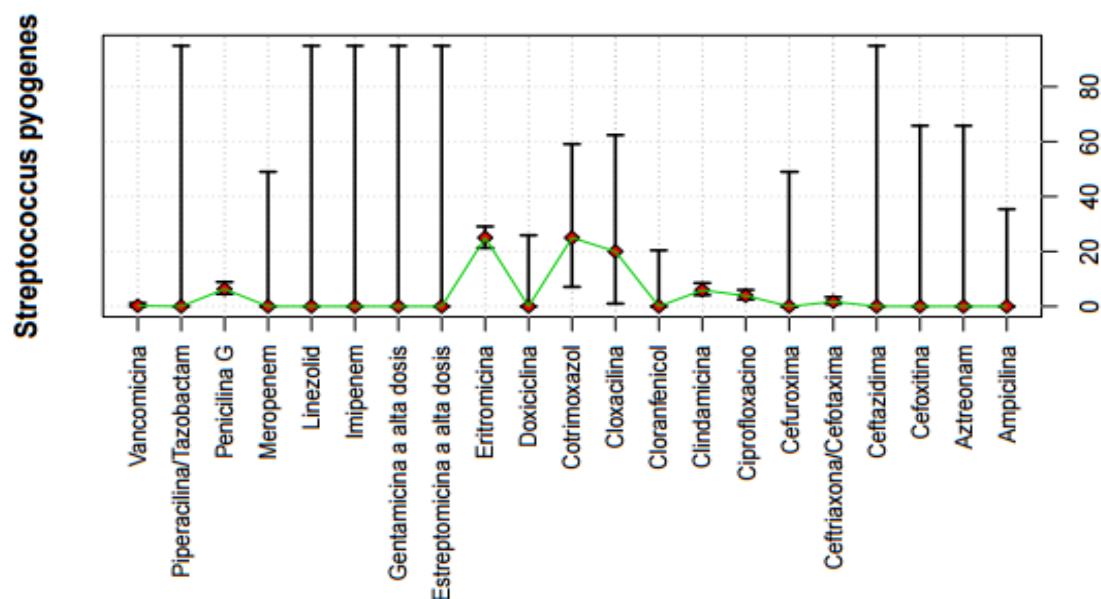


Figura 162 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Streptococcus pyogenes* durante el periodo 2012-2015

La evolución a lo largo del estudio muestra un aumento notable de la resistencia a cotrimoxazol en 2015, un aumento leve de la resistencia a ciprofloxacino, una tendencia descendente de la resistencia a cloxacilina y a ceftriaxona/cefotaxima (Figura 163).

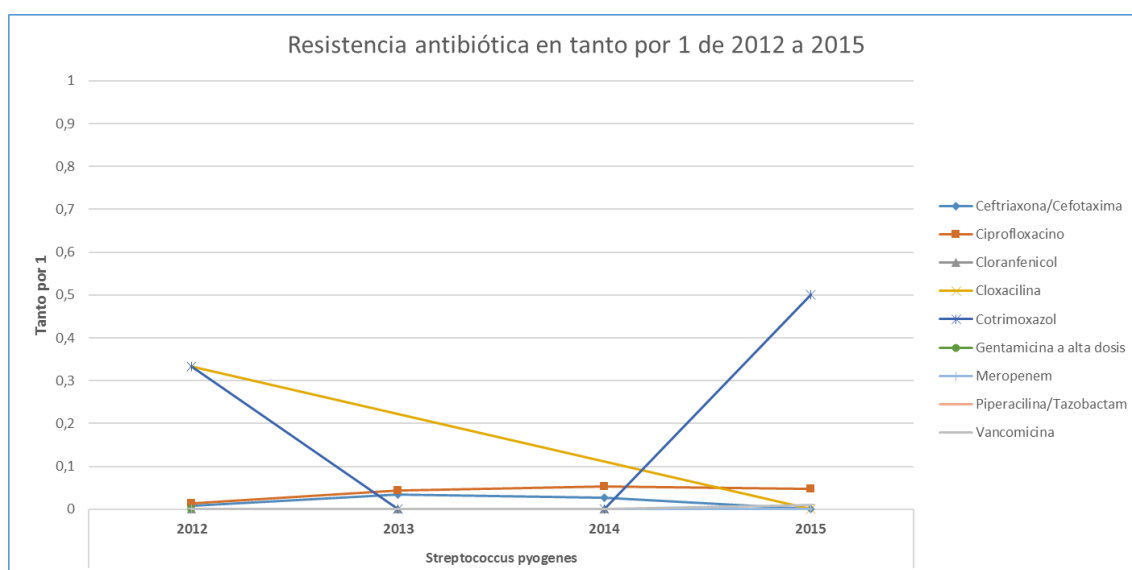


Figura 163 Resistencia antibiótica por año de *Streptococcus pyogenes*

Por grupos de edad, la mayor parte de los cultivos en los que se encuentra *S. pyogenes* corresponden al grupo de edad neonatal, con resistencias elevadas a cotrimoxazol y cloxacilina que disminuyen en los siguientes grupos de edad (Figura 164).

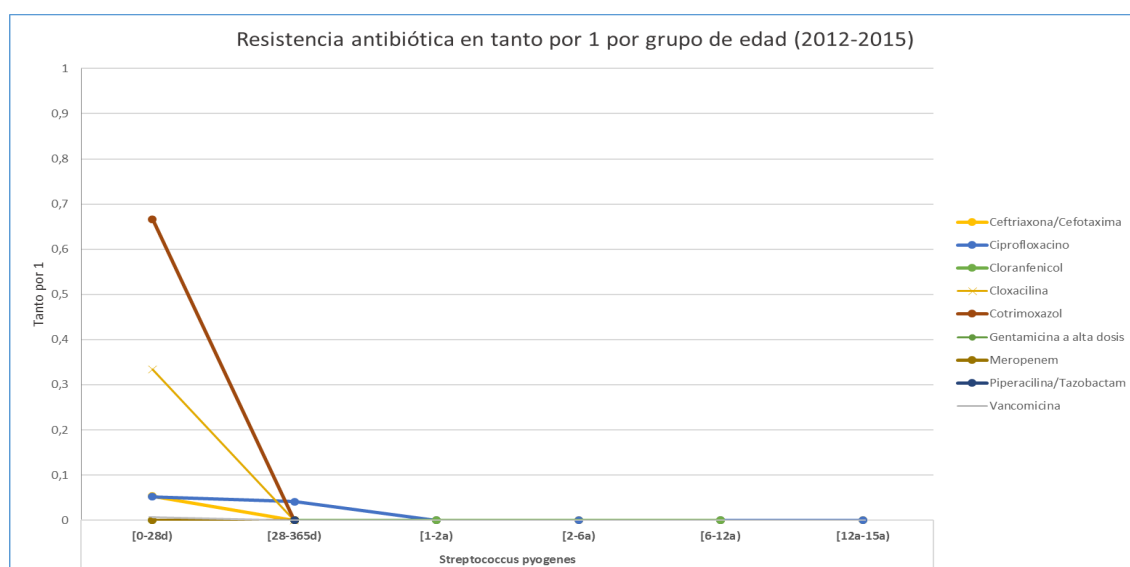


Figura 164 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Streptococcus pyogenes*

2. *Shigella sp.*

17. *Shigella sp.*

La resistencia de *Shigella sp.* frente a ciprofloxacino observada en nuestro estudio es del 53 %, también es elevada la resistencia a amoxicilina-clavulánico que es del 50 % con intervalos de confianza de hasta el 90 %. Existe buena sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación, del 5 % (Figura 165).

La evolución a lo largo del periodo estudiado muestra datos cambiantes en 2015 de forma que en este último año ha aumentado la resistencia a ciprofloxacino y cloranfenicol y ha disminuido la resistencia a ceftriaxona/cefotaxima y cotrimoxazol (Figura 166).

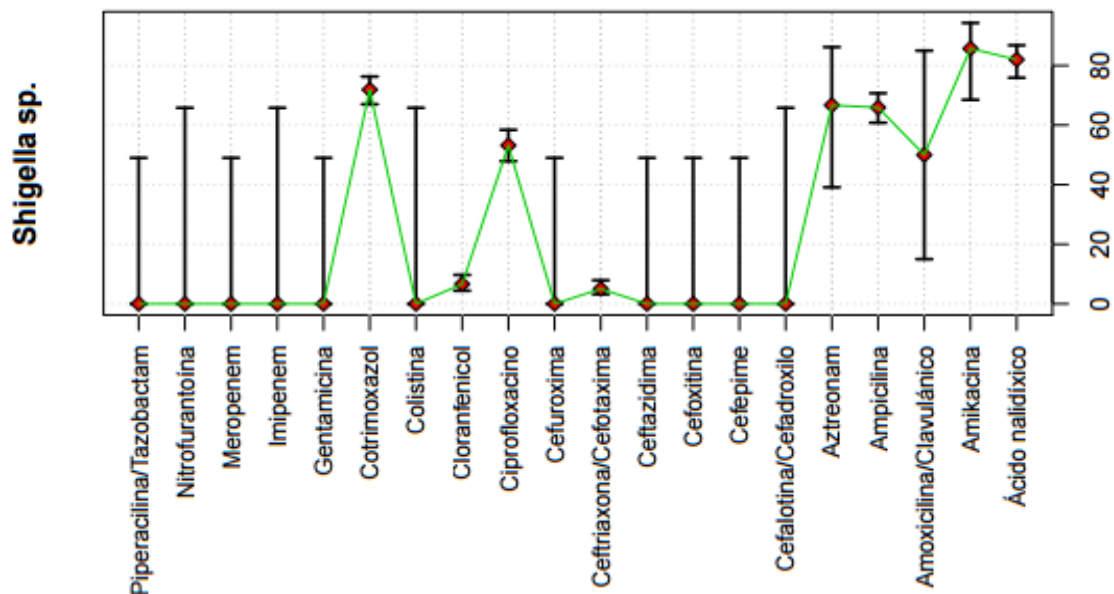


Figura 165 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Shigella sp.* durante el periodo 2012-2015

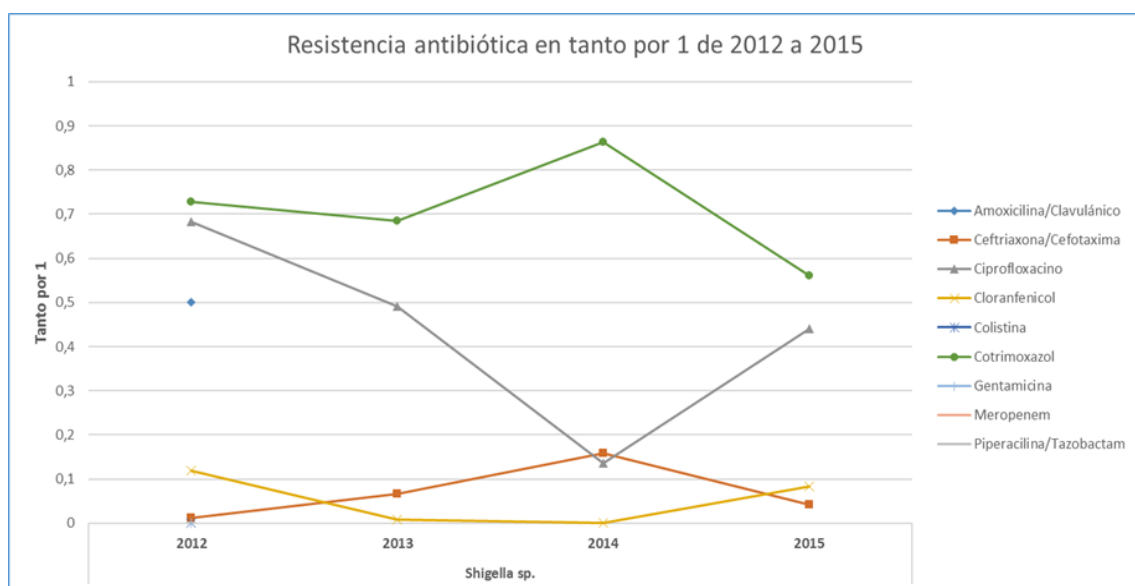


Figura 166 Resistencia antibiótica por año de *Shigella sp.*

Por grupo de edad, se observan cambios muy bruscos en las resistencias, probablemente debidos al bajo tamaño muestral en algunos grupos. Se debe destacar el aumento de la resistencia a ciprofloxacino y cotrimoxazol en el grupo de edad de 6-12 años y a amoxicilina-clavulánico en el de 2-6 años. La resistencia a cotrimoxazol es elevada en todos los grupos salvo en el de mayores de 12 años (Figura 167).

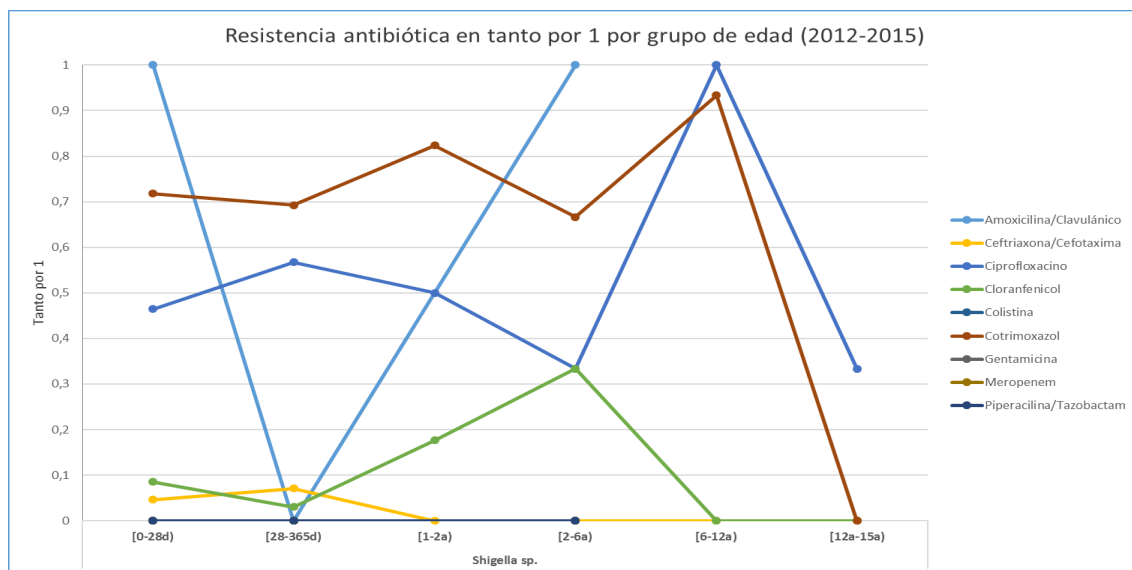


Figura 167 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Shigella* sp.

4. Análisis de patógenos que no forman parte de la lista de priorización de la OMS

En este apartado vamos a describir los patógenos no incluidos en la lista de la OMS pero que se encuentran más prevalentes en nuestra muestra. Estos son:

1. *Acinetobacter* sp.
2. *Enterococcus* sp. y *Enterococcus faecalis*
3. *Estafilococos coagulasa negativos*
4. *Streptococcus* sp y *Streptococcus pyogenes*
5. *Corynebacterium* sp.

En los apartados anteriores hemos ido analizando algunas de estas especies o grupos prevalentes que compartían grupo con los patógenos de la lista prioritaria de la OMS. El que nos falta por describir lo describir es el microorganismo *Corynebacterium* sp., muy prevalente en nuestra muestra.

18. *Corynebacterium* sp.

La prevalencia de esta bacteria en la muestra es elevada. La resistencia encontrada de *Corynebacterium* sp. es moderada frente a ceftriaxona/cefotaxima (22 %). Se observan resistencias superiores al 50 % para clindamicina, gentamicina y eritromicina. La sensibilidad a vancomicina es buena (Figura 168).

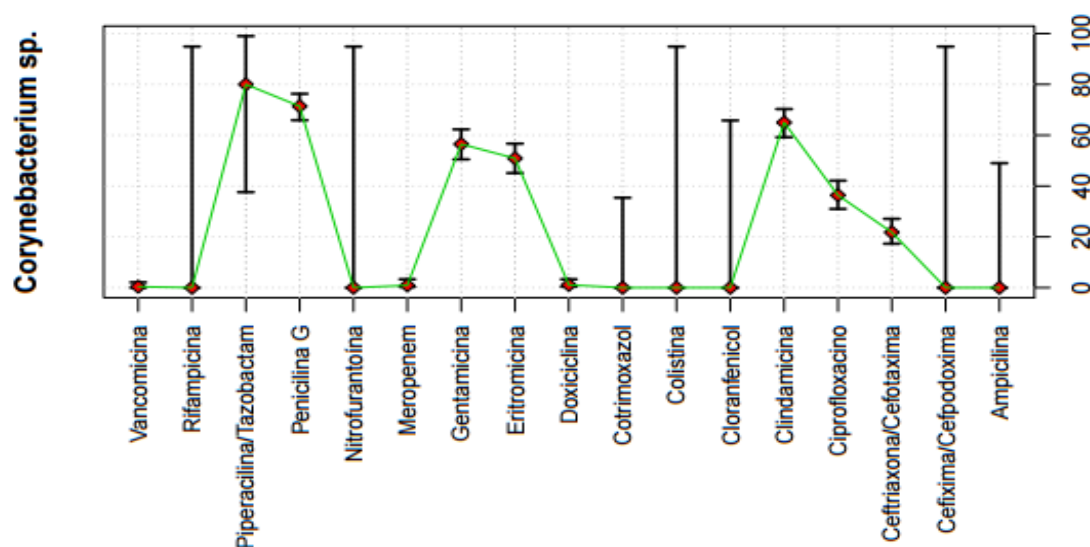


Figura 168 Porcentaje de resistencia antibiótica (e IC-95 %) de *Corynebacterium* sp. durante el periodo 2012-2015

La evolución durante el periodo muestra un aumento llamativo de la resistencia a cefalosporinas de segunda y tercera generación, una resistencia estable a quinolonas, vancomicina y meropenem (Figura 169).

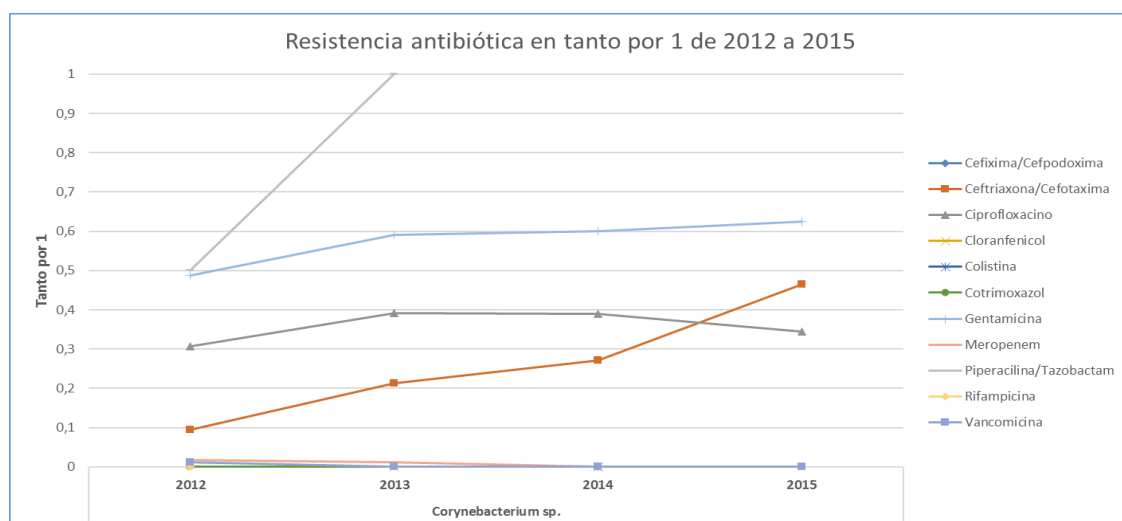


Figura 169 Resistencia antibiótica por año de *Corynebacterium* sp.

Por grupo de edad, se observa resistencia a piperacilina-tazobactam en el grupo de un mes a un año, lo cual es muy llamativo. En los grupos de menores de un año se observa una estabilidad en los resultados de las resistencias que desaparecen en los siguientes grupos de edad (Figura 170).

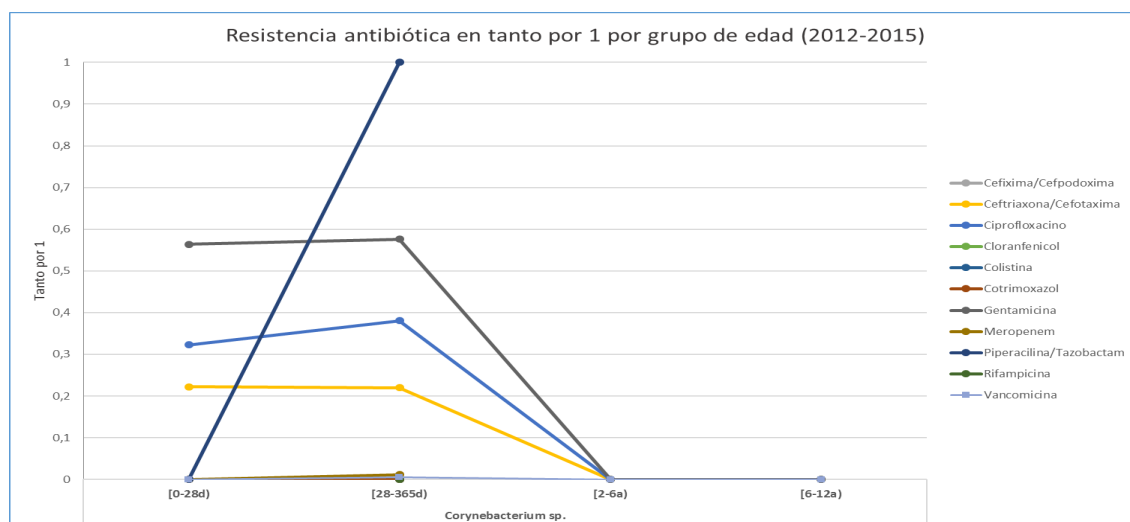


Figura 170 Resistencia antibiótica por grupo de edad de *Corynebacterium* sp.

6. Análisis de la eficacia bactericida de los antibióticos más relevantes

Analizamos en nuestro estudio la eficacia bactericida de los antibióticos usados en el antibiograma para establecer las características de resistencia de las bacterias encontradas (Figuras 171 y 172; Tabla 34).

Se debe destacar la alta eficacia bactericida que demuestra la vancomicina en su indicación para grampositivos.

Los siguientes puestos en eficacia bactericida los ocupan antibióticos de amplio espectro y reciente origen como son linezolid y los carbapenems (imipenem y meropenem).

Hay que destacar que, con una eficacia similar a estos antibióticos de nueva creación, se encuentran fármacos como la colistina (polimixina E) y la nitrofurantoína (una sulfamida), cuyo uso había caído en el olvido por sus efectos secundarios pero que actualmente se están volviendo a utilizar debido al aumento de

las resistencias antibióticas y a la mejor posibilidad de control de sus efectos secundarios.

Las bacterias de amplio espectro que siguen en eficacia bactericida son doxiciclina (tetraciclina), clindamicina (lincosamida) y los aminoglicósidos, que, atendiendo a su eficacia bactericida, serían amikacina, gentamicina y estreptomina. De amplio espectro se encontraría en siguiente lugar en eficacia el ciprofloxacino. El cotrimoxazol (trimetoprim y sulfametoxazol), juega un importante papel en eficacia bactericida con su papel bacteriostático.

Destacar la eficacia de eritromicina para bacterias gram positivas. En orden de eficacia frente a estas bacterias se encuentran posteriormente ceftriaxona/cefotaxima, cloxacilina y piperacilina-tazobactam, que llama la atención que su eficacia bactericida es inferior a lo esperado.

Hay que potenciar la eficacia bactericida de la cefoxitina, cefalosporina de segunda generación, que en eficacia bactericida se muestra muy similar a las de tercera generación.

La rifampicina, que se usa raramente en monoterapia, sigue a cefoxitina en eficacia bactericida.

Los antibióticos con menor eficacia bactericida corresponden al grupo de los beta-lactámicos, salvo la azitromicina que es un macrólido y el ácido nalidíxico que es una quinolona.

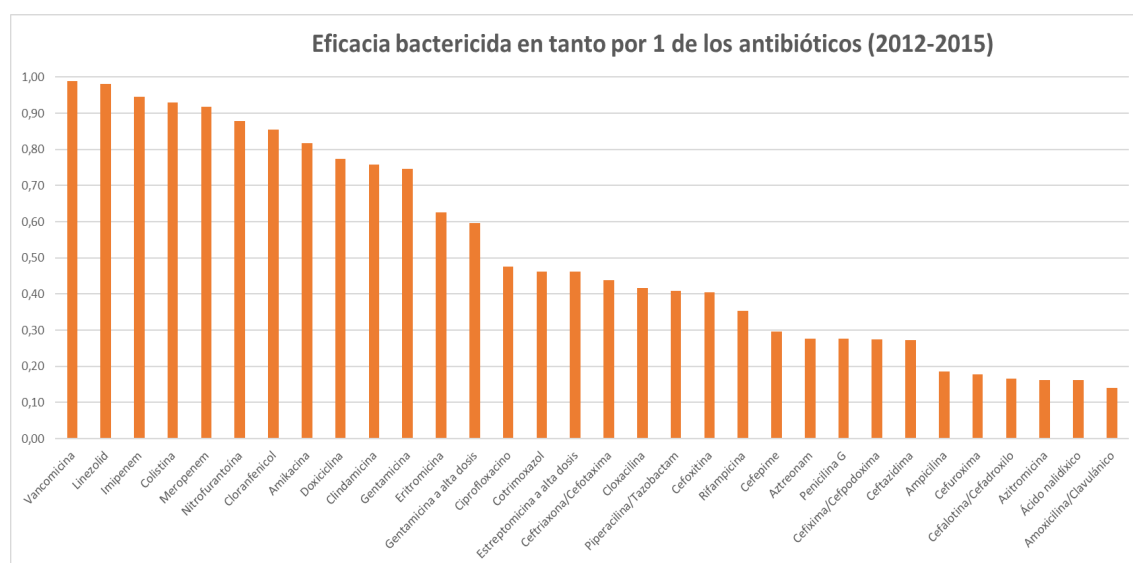


Figura 171 Eficacia bactericida de los antibióticos durante el periodo 2012-2015

Tabla 34 Conducta de los distintos microorganismos ante los antibióticos: I = indiferente, R = resistente y S = sensible. Las tres últimas columnas de la tabla corresponden al porcentaje de eficacia bactericida y su intervalo de confianza del 95 %.

Antibióticos	Conducta			Total	Eficacia bactericida	IC-95 %	
	I	R	S			inf	sup
1 Ácido nalidíxico	20	1 147	202	1 369	14.8	13.0	16.7
2 Amikacina	248	1 610	6 921	8 779	78.8	78.0	79.7
3 Amoxicilina/Clavulánico	14	6 893	1 104	8 011	13.8	13.0	14.6
4 Ampicilina	82	7 909	1 727	9 718	17.8	17.0	18.5
5 Azitromicina	46	919	132	1 097	12.0	10.2	14.1
6 Aztreonam	24	3 647	1 371	5 042	27.2	26.0	28.4
7 Cefalotina/Cefadroxi	135	6 413	1 144	7 692	14.9	14.1	15.7
8 Cefepime	60	6 186	2 534	8 780	28.9	27.9	29.8
9 Cefixima/Cefpodoxima	0	58	21	79	26.6	18.1	37.2
10 Cefoxitina	295	4 286	2 624	7 205	36.4	35.3	37.5
11 Ceftazidima	101	6 319	2 268	8 688	26.1	25.2	27.0
12 Ceftriaxona/Cefotaxima	87	5 815	4 445	10 347	43.0	42.0	43.9
13 Cefuroxima	185	6 376	1 200	7 761	15.5	14.7	16.3
14 Ciprofloxacino	813	8 317	6 718	15 848	42.4	41.6	43.2
15 Clindamicina	49	1 221	3 791	5 061	74.9	73.7	76.1
16 Cloranfenicol	288	1 804	10 288	12 380	83.1	82.4	83.8
17 Cloxacilina	0	2 171	1 555	3 726	41.7	40.2	43.3
18 Colistina	4	253	3 372	3 629	92.9	92.0	93.7
19 Cotrimoxazol	406	6 807	5 447	12 660	43.0	42.2	43.9
20 Doxiciclina	211	1 329	4 313	5 853	73.7	72.5	74.8
21 Eritromicina	270	1 903	2 900	5 073	57.2	55.8	58.5
22 Estreptomicina a alta dosis	9	219	179	407	44.0	39.2	48.8
23 Gentamicina	1 080	3 203	8 295	12 578	65.9	65.1	66.8
24 Gentamicina a alta dosis	6	175	252	433	58.2	53.5	62.8
25 Imipenem	9	21	355	385	92.2	89.1	94.5
26 Linezolid	1	38	1 995	2 034	98.1	97.4	98.6
27 Meropenem	570	739	7 681	8 990	85.4	84.7	86.2
28 Nitrofurantoina	257	326	2 102	2 685	78.3	76.7	79.8
29 Penicilina G	1	4 193	1 598	5 792	27.6	26.5	28.8
30 Piperacilina/Tazobactam	90	4 061	2 716	6 867	39.6	38.4	40.7
31 Rifampicina	16	634	332	982	33.8	30.9	36.8
32 Vancomicina	32	66	5 868	5 966	98.4	98.0	98.7
Total	5 409	95 058	95 450	195 917	48.7	48.5	48.9

Distribución del resultado según antibiótico

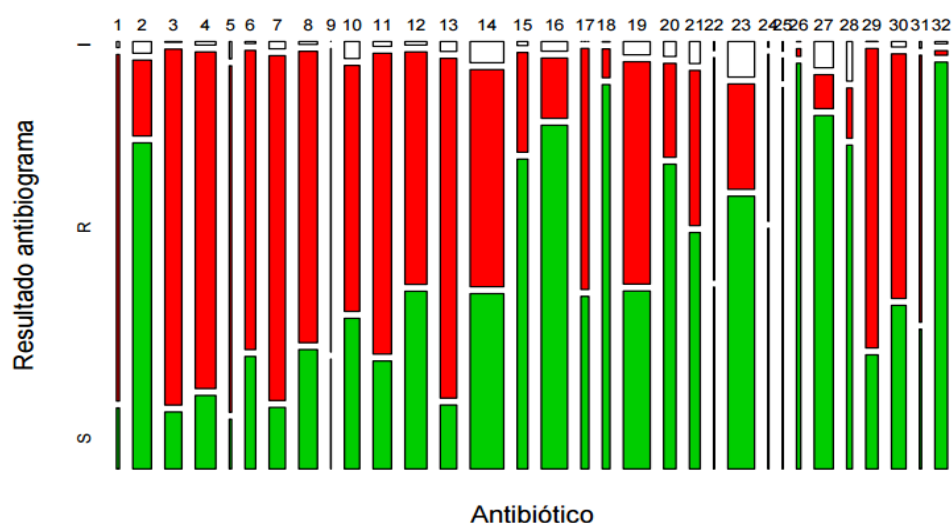


Figura 172 Eficacia antibiótica global durante el periodo 2012–2015 (los números son los antibióticos en el mismo orden que en la Tabla 34. El color verde es la sensibilidad, el color rojo la resistencia y el color blanco la indiferencia).

1. Análisis de la sensibilidad antimicrobiana de la colistina

La colistina se ha analizado en 3 629 cultivos en el periodo 2012– 2015. Según la edad de los pacientes, tal como se refleja en la Tabla 35, la colistina se analiza fundamentalmente en los neonatos, que es en los que más se usa en los hospitales de la FVF, un 36,7 % (IC-95 %: 35,1 a 38,3) y en el grupo de edad de [6, 12 años), 56,5 % (IC-95 %: 54,9 a 58,1).

Tabla 35 Análisis de sensibilidad de colistina en los cultivos por grupo de edad.

<i>Edad</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>IC-95 %</i>	
			<i>inf</i>	<i>sup</i>
[0 – 28d)	1331	36,7	35,1	38,3
[28 – 365d)	32	0,9	0,6	1,2
[1 – 2a)	62	1,7	1,3	2,2
[2 – 6a)	66	1,8	1,4	2,3
[6 – 12a)	2052	56,5	54,9	58,1
[12 – 15a)	86	2,4	1,9	2,9

1. Evolución de la resistencia a colistina en el periodo 2012-2015

El uso de la colistina en el antibiograma a lo largo del periodo de 2012 a 2015 se ha triplicado, como se puede ver en la Tabla 36. Por su parte, la resistencia encontrada a la colistina es cada vez menor (Figura 173).

Tabla 36 Evolución la prevalencia de colistina y del porcentaje de resistencia (e IC-95 %) a la colistina en el periodo 2012–2015 (I =indiferente, R = resistente y S = sensible).

<i>Año</i>	<i>Sensibilidad</i>			<i>Total</i>	<i>Resistencia</i> <i>%</i>	<i>IC-95 %</i>	
	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>S</i>			<i>inf</i>	<i>sup</i>
2012	2	76	452	530	14.3	11.6	17.6
2013	1	61	548	610	10.0	7.9	12.6
2014	0	22	636	658	3.3	2.2	5.0
2015	1	94	1736	1831	5.1	4.2	6.2
Total	4	253	3372	3629	7.0	6.2	7.8

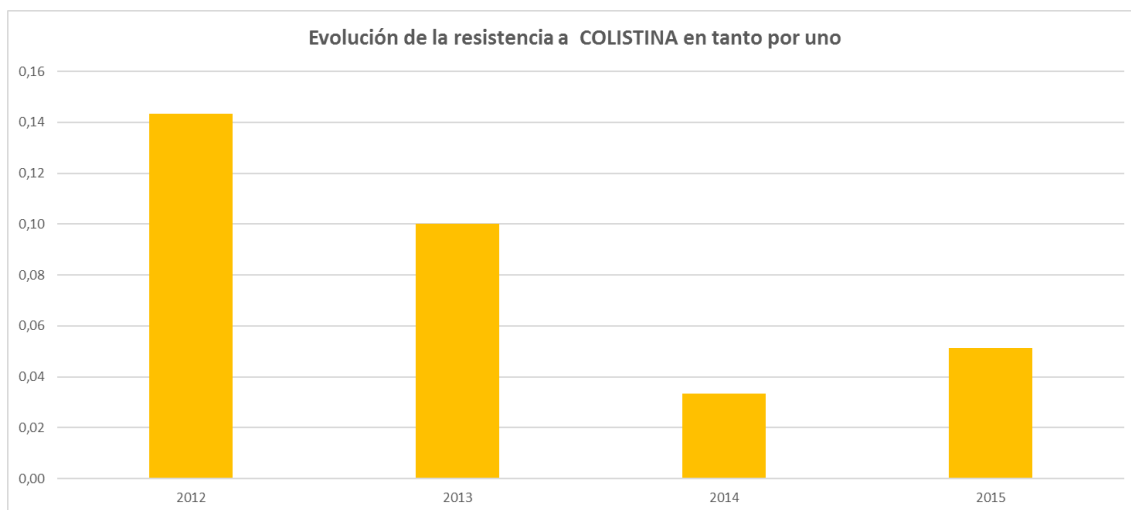


Figura 173 Evolución de la resistencia antibiótica frente a colistina de 2012-2015

Este descenso en la resistencia de las bacterias a colistina ha sido estadísticamente significativo (test de tendencia lineal de Armitage-Cochran $\chi^2 = 57,42$; $df = 1$; $p < 0,001$) como se aprecia en la Figura 174.

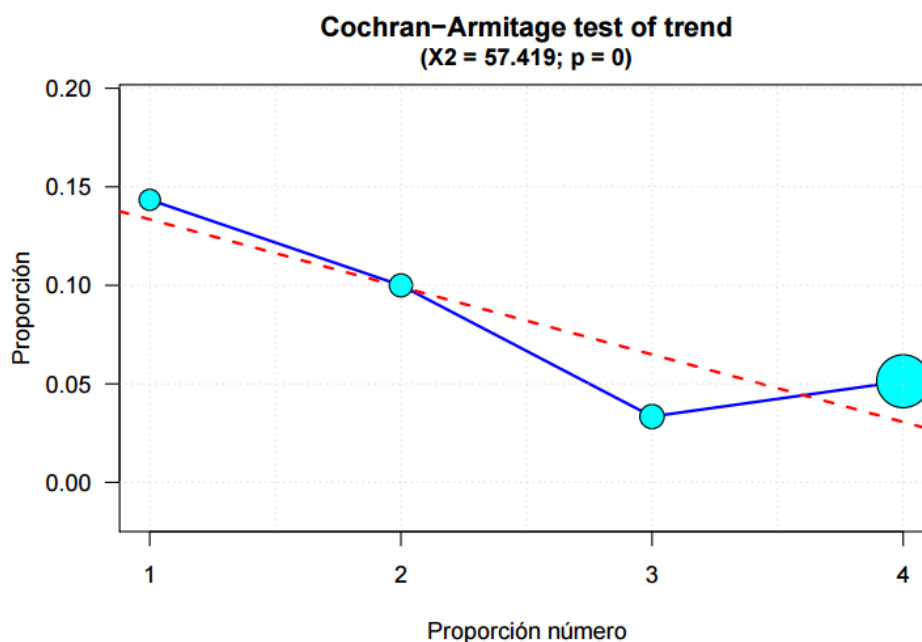


Figura 174 Proporciones de uso de colistina en 2012–2015.

2. Resistencia global a la colistina

La resistencia global a la colistina es muy baja, de manera que entre los 3 629 aislados solamente se encontró en un 7,9 % (IC-95 %: 6,2 a 7,8). La resistencia a cada uno de los gérmenes se presenta a continuación (Tabla 37 y Figura 175). Los intervalos de confianza son muy amplios cuando el tamaño muestral es pequeño.

Tabla 37 Resistencia a colistina de los microorganismos analizados de 2012-2015

Microorganism	I	R	S	total	PointEst	Lower	Upper
Acinetobacter baumannii	0	0	1	1	0.0	0.0	94.9
Acinetobacter sp.	0	30	579	609	4.9	3.5	6.9
Bacterias gram negativas	0	3	9	12	25.0	8.9	53.2
Bacterias gram negativas no fermentadoras	1	37	32	70	52.9	41.3	64.1
Citrobacter freundii	0	0	2	2	0.0	0.0	65.8
Citrobacter koseri (diversus)	0	0	3	3	0.0	0.0	56.1
Citrobacter sp.	0	0	16	16	0.0	0.0	19.4
Corynebacterium sp.	0	0	1	1	0.0	0.0	94.9
Edwardsiella ictaluri	0	0	2	2	0.0	0.0	65.8
Edwardsiella sp.	0	0	10	10	0.0	0.0	27.8
Enterobacter aerogenes	0	0	1	1	0.0	0.0	94.9
Enterobacter cloacae	0	0	1	1	0.0	0.0	94.9
Enterobacter sp.	0	1	43	44	2.3	0.1	11.8
Enterococcus sp.	0	0	3	3	0.0	0.0	56.1
Escherichia coli	3	3	1233	1239	0.2	0.1	0.7
Escherichia sp.	0	0	19	19	0.0	0.0	16.8
Klebsiella oxytoca	0	0	7	7	0.0	0.0	35.4
Klebsiella pneumoniae	0	3	585	588	0.5	0.2	1.5
Klebsiella sp.	0	0	23	23	0.0	0.0	14.3
Moraxella (Branh.) catarrhalis	0	0	2	2	0.0	0.0	65.8
Moraxella sp.	0	0	16	16	0.0	0.0	19.4
Neisseria canis	0	0	1	1	0.0	0.0	94.9
Neisseria meningitidis	0	2	0	2	100.0	34.2	100.0
Neisseria sp.	0	2	10	12	16.7	4.7	44.8
Proteus mirabilis	0	63	3	66	95.5	87.5	98.4
Proteus penneri	0	10	3	13	76.9	49.7	91.8
Proteus sp.	0	25	3	28	89.3	72.8	96.3
Proteus vulgaris	0	36	1	37	97.3	86.2	99.9
Providencia rettgeri	0	6	0	6	100.0	61.0	100.0
Providencia sp.	0	4	0	4	100.0	51.0	100.0
Providencia stuartii	0	1	0	1	100.0	5.1	100.0
Pseudomonas aeruginosa	0	10	649	659	1.5	0.8	2.8
Pseudomonas sp.	0	15	102	117	12.8	7.9	20.1
Salmonella sp.	0	0	1	1	0.0	0.0	94.9
Serratia rubidaea	0	0	1	1	0.0	0.0	94.9
Serratia sp.	0	2	7	9	22.2	6.3	54.7
Shigella sp.	0	0	2	2	0.0	0.0	65.8
Yersinia sp.	0	0	1	1	0.0	0.0	94.9

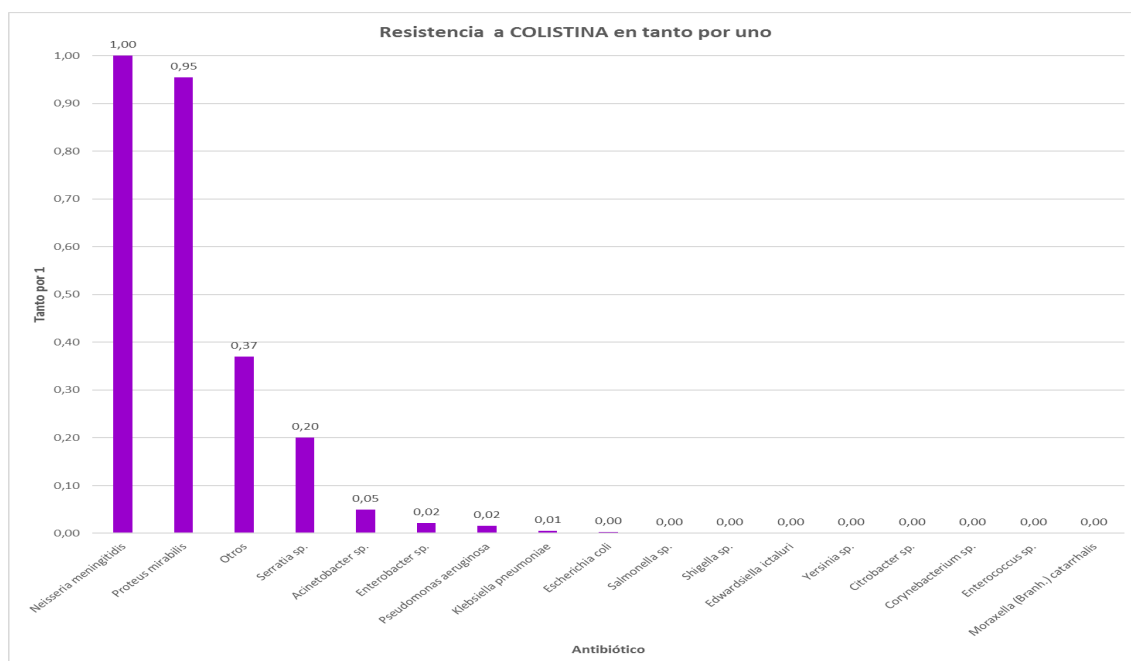


Figura 175 Resistencia a colistina en el periodo 2012-2015

3. Eficacia bactericida de la colistina

De la misma forma en la Figura 176 se muestra la eficacia bactericida de la colistina en tanto por uno frente a los principales microorganismos. La colistina es un arma importante para el tratamiento de bacterias multirresistentes (124).

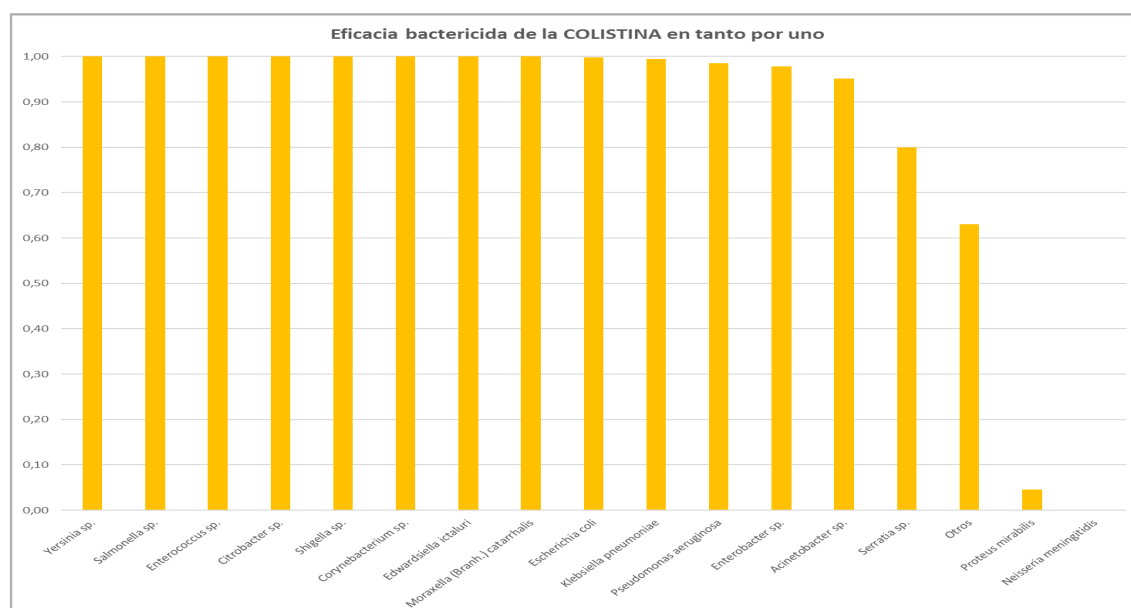


Figura 176 Eficacia bactericida de la colistina frente a los principales microorganismos

7. Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida por cada año

En las siguientes tablas resumimos los resultados de este estudio, en las que incluimos solo a los microorganismos más relevantes por su prioridad según la OMS y su prevalencia en nuestra muestra.

1. Tabla resumen de 2012

Tabla 38 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para 2012

Resistencia en tanto por 1	Acinetobacter sp.	Corynebacterium sp.	Enterobacter sp.	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Enterococcus sp.	Escherichia coli	Estafilococos coagulasa negativos	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella sp.	Salmonella Typhi	Shigella sp.	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogenes	Streptococcus sp.	EFICACIA BACTERICIDA
Ácido nalidíxico	0,63	0					0,91	0,45	0,57	1	0,90	0,95	0,89						0,15
Amikacina	0,63	0,02					0,05	0,08	0	0,23	0	0	0,86	0					0,84
Amoxicilina/Clavulánico	0,80	0,95					0,87	0,86	0,61	0,50	0	0	0,50	0,75					0,17
Ampicilina	0,86	0	0,94	0,08	0,97	0,34	0,89	0,99	0,68	0,40	0,04	0	0,61			0	0	0,21	0,26
Azitromicina	0,87						0	0,50	0	0	1								0,49
Aztreonam	0,84	0,48					0,79	0,67	0,46	0,32	0	0	0	1					0,36
Cefalotina/Cefadroxilo	0,92	0,89					0,85	0,28	0,70	0,55	1	0,33	0	0	0,29				0,18
Cefepime	0,82	0,43					0,78	0,66	0,49	0,38	0	1	0	1					0,34
Cefixima/Cefpodoxima	0,40	0					0,80	1		1									0,28
Cefoxitina	0,91	0,88					0,44	0,08	0,48	0,13	0,67	0,25	0	0	0,20		0	0	0,47
Ceftazidima	0,83	0,59					0,80	0,65	0,49	0,52	0	0	0	1					0,31
Ceftriaxona/Cefotaxima	0,80	0,10	0,58	0	1	0,53	0,80	1	0,64	0,47	0,33	0	0	0,01	0	0	0,01	0,05	0,51
Cefuroxima	0,85	0,92					0,85	0,35	0,71	0,57	1	0	0	0	0,33		0		0,20
Ciprofloxacino	0,65	0,31	0,12	0,66	0,70	0,66	0,79	0,43	0,36	0,34	0,33	0,70	0,80	0,68	0,70	0	0,01	0,14	0,47
Clindamicina	1	0,60	0,80	1	0,42		0,29							0,13	0,01	0,11	0,16		0,77
Cloranfenicol	0,60	0,48	0,23	0,01	0,16	0,11	0,04	0,09	0,46	0	0	0	0,12	0,03	0	0	0,04		0,88
Cloxacilina					1	1	0,64								0,70	0,20	0,33	0,75	0,34
Colistina	0,05	0					0	0	1	0	0	0		0					0,86
Cotrimoxazol	0,62	0	0,56	0,33	0	1	0,67	0,55	0,52	0,71	0,50	0,02	0	0,73	0,24	0,27	0,33	0,40	0,48
Doxiciclina	0,52	0,02	0,21	0,15	0,12	0,60	0,15	0	1	1				0,07	0	0	0,16		0,85
Eritromicina	0,49		0,60	1	0,74		0,57							0,29	0,10	0,31	0,22		0,60
Estreptomina a alta dosis			0,38	0,60	0,48									0		0	0,33		0,51
Gentamicina	0,63	0,49	0,20	0			0,20	0,06	0,22	0,08	0,38	0	0	0	0,13	0	0		0,78
Gentamicina a alta dosis			0,38	0,46	0,55		0										0	0,25	0,56
Imipenem	0,11	0					0,02	0	0	0				0		0	0	0	0,98
Linezolid			0	0	0		0							0,00	0	0	0		1,00
Meropenem	0,32	0,02	0,02	0	0,33	0,06	0,08	0,15	0,16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,90
Nitrofurantoína	0,75	0	0	0,02	0,07	0	0,03	0	0,21	1	1			0			0,67		0,91
Penicilina G	0,60	0,45	0,98	0,83			0,83			0				0,98	0,19	0,02	0,27		0,26
Piperacilina/Tazobactam	0,70	0,50	0,45	1	0	0,75	0	0,67	0,55	0,18	0	0	0	1		0			0,45
Rifampicina	1	0					0,30							0,06			1		0,70
Vancomicina	0,01	0	0,07	0,04	0,03		0,00							0,00	0	0	0,01		0,99
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA MEDIA	0,71	0,31	0,52	0,25	0,46	0,38	0,58	0,34	0,50	0,44	0,29	0,23	0,24	0,47	0,30	0,07	0,07	0,16	

2. Tabla resumen de 2013

Tabla 39 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para 2013

Resistencia en tanto por 1	Acinetobacter sp.	Corynebacterium sp.	Enterobacter sp.	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Enterococcus sp.	Escherichia coli	Estafilococos coagulasa negativos	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella sp.	Salmonella Typhi	Shigella sp.	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogenes	Streptococcus sp.	EFICACIA BACTERICIDA
Ácido nalidíxico	0,78						0,88	0,63	0,89		0,97	0,95	0,74						0,16
Amikacina	0,70	0,17					0,06	0,13	0,20	0,26	0	0							0,82
Amoxicilina/Clavulánico	0,94	0,88					0,92	0,85	0,54		0	0							0,13
Ampicilina	0,98	1	0,01	0,91	0,24	0,98		1	0,67		0,30	0,05	0,60			0		0,13	0,15
Azitromicina	0,99						0	0,44		1								1	0,09
Aztreonam	0,97	0,65					0,84	0,64	0,41	0,52	0	0							0,28
Cefalotina/Cefadroxilo	1,00	1					0,89	0	0,69	0,47	0,67	0	0		0,17				0,17
Cefepime	0,97	0,43					0,80	0	0,62	0,43	0,72	0	0						0,27
Cefixima/Cefpodoxima							1	0		1	0							0	0,25
Cefoxitina	0,98	0,79					0,58	1	0,49	0,30		0	0		0				0,38
Ceftazidima	0,97	0,59					0,81	0,65	0,44	0,82	0,50	0							0,24
Ceftriaxona/Cefotaxima	0,95	0,21	0,56	0		0	0,80	0,69	0,43		0	0	0,07			0	0,03	0,01	0,42
Cefuroxima	0,99	0,95					0,85	0	0,75	0,49		0	0		0,50				0,19
Ciprofloxacino	0,83	0,39	0,32	0,56	0,77	0,56	0,78	0,47	0,39	0,34	0,38	0,81	0,69	0,49	0,80	0	0,04	0,10	0,44
Clindamicina	1	0,57		0			0,30					1			0,14	0,02	0,01	0,14	0,78
Cloranfenicol	0,79	0	0,29	0,25	0,01	0,10	0,11	0,06	0,11	0,32	0	0	0	0,01	0,05	0	0	0	0,84
Cloxacilina						1	0,73					1			0,64	0,15		0,67	0,33
Colistina	0,12	0					0,01	0,05	0,85	0,02									0,90
Cotrimoxazol	0,87	0	0,39	0			0,70	0,66	0,53	0,79	0	0,06	0	0,68	0,46	0,02	0	0,32	0,40
Doxiciclina	0,81	0,01	0,10	0,24	0,05	0	0,13	0,42		1	0				0,04	0	0	0,14	0,65
Eritromicina	0	0,45		0			0,60					1			0,21	0,04	0,26	0,21	0,64
Estreptomina a alta dosis				0,31	0,51	0,62										0		0	0,54
Gentamicina	0,77	0,59	0,27	0			0,24	0,15	0,22	0,33	0,37	0	0		0,19			1	0,71
Gentamicina a alta dosis				0,08	0,34	0,26		0							0	0		0	0,77
Imipenem	0	0					0	0	0	0						0			1,00
Linezolid				0	0	0	0,01					0			0,01	0		0	0,99
Meropenem	0,27	0,01	0				0,01	0	0,01	0	0,07	0	0			0		0	0,95
Nitrofurantoina	1	1	0	0	0	0	0,05	0	0,28	1		1	1	0	0				0,90
Penicilina G	1	0,80	0,72	0,98	0,84		0,91	1				1			0,98	0,04	0,06	0,41	0,21
Piperacilina/Tazobactam	0,89	1	0,62			0	0,81	0,65	0,46	0,49	0	0							0,32
Rifampicina	0,95						1												0,06
Vancomicina	0	0		0	0,05	0,06	0,01				0				0,01	0	0	0	0,99
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA MEDIA	0,85	0,35	0,55	0,24	0,43	0,31	0,61	0,37	0,52	0,43	0,41	0,28	0,21	0,42	0,32	0,02	0,07	0,15	

3. Tabla resumen de 2014

Tabla 40 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para 2014

Resistencia en tanto por 1	Acinetobacter sp.	Corynebacterium sp.	Enterobacter sp.	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Enterococcus sp.	Escherichia coli	Estafilococos coagulasa negativos	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella sp.	Salmonella Typhi	Shigella sp.	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogenes	Streptococcus sp.	EFICACIA BACTERICIDA
Ácido nalidixico							1	0,33				1	1	1					0,32
Amikacina	0,51	0,14				0,07	0,17	0,22	0,23	0	0								0,81
Amoxicilina/Clavulánico	0,79	0,98	0,27	1	0,17	0,92	0	0,96	0,75	1	0,67		0,50					0	0,12
Ampicilina	0,87	0,74	0,13	0,92	0,26	0,95	0	0,98	0,80	0,75	0,03	0,08	1	0				0	0,21
Azitromicina	0,92					0,33	0,97	0,33	0										0,17
Aztreonam	0,89	0,53		1		0,86	0,84	0,49	0,61	0	0,33	1							0,21
Cefalotina/Cefadroxilo	0,96	0,96				0,86	0	0,81	0,47	0,78		0			0			1	0,17
Cefepime	0,81	0,25				0,79	0,70	0,45	0,63			0							0,29
Cefixima/Cefpodoxima	0,60	1				0,60	1												0,35
Cefoxitina	0,86	0,80				0,56	1	0,61	0,35	1	0,33								0,39
Ceftazidima	0,92	0,39				0,83	0,75	0,51	0,78	0,67									0,23
Ceftriaxona/Cefotaxima	0,84	0,27	0,38			0	0,80	0,70	0,47	0,77	0	0	0,16		0,09	0,03	0,08		0,43
Cefuroxima	0,87	0,98				0,88	0,75	0,87	0,55	1	0,33		0					0	0,14
Ciprofloxacino	0,64	0,39	0,19	0,43	0,84	0,55	0,73	0,41	0,36	0,18	0,42	0,70	0,67	0,14	0,62	0,11	0,05	0,10	0,50
Clindamicina	1	0,80				0,67	0,24	1							0,13	0,11	0,07	0,17	0,78
Cloranfenicol	0,56	0,08	0,22	0,11	0,29	0,14	0,09	0,17	0,35	0,43	0	0	0	0,05	0	0	0	0	0,86
Cloxacilina				1			0,59								0,45	0,48		0,06	0,48
Colistina	0	0	0,20			0	0,00	0	1	0,04									0,97
Cotrimoxazol	0,65	0	0,16			0	0,65	0,43	0,52	0,76	0,77	0	0	0,86	0,44	0,41	0	0,33	0,49
Doxiciclina	0,98	0	0	0	0,13	0,05	0	0,09	0,35	1	0				0,03			0	0,85
Eritromicina	0,53					0,80	0,52								0,24	0,11	0,20	0,22	0,64
Estreptomicina a alta dosis				0	0,18	0,90	0,67												0,32
Gentamicina	0,55	0,60	0,16		0	0,23	0,15	0,35	0,35	0,49		0		0,16					0,72
Gentamicina a alta dosis		0	0	0,08	0,82		1												0,38
Imipenem						0,25	0		0										0,35
Linezolid		0	0	0	0		0,04								0				0,99
Meropenem	0,27	0	0		0	0	0,02	0,09	0	0,03		0			0			0	0,94
Nitrofurantoina	0,89	0,20	0	0,17	0	0,07	0	0,59	0,33			1		0					0,83
Penicilina G	0,72	0,25	0,44	0,95	0,22		0,85								0,96	0,10	0,18	0,14	0,28
Piperacilina/Tazobactam	0,71	0,29				0,80	1	0,79	0,54	0,65	0,67								0,30
Rifampicina	1			1			1												0,22
Vancomicina		0	0	0	0,07	0,01	0,01								0	0	0	0	0,99
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA MEDIA	0,73	0,37	0,42	0,18	0,47	0,31	0,60	0,33	0,58	0,45	0,45	0,16	0,17	0,43	0,30	0,14	0,09	0,13	

4. Tabla resumen de 2015

Tabla 41 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para 2015

Resistencia en tanto por 1	Acinetobacter sp.	Corynebacterium sp.	Enterobacter sp.	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Enterococcus sp.	Escherichia coli	Estafilococos coagulasa negativos	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella sp.	Salmonella Typhi	Shigella sp.	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogenes	Streptococcus sp.	EFICACIA BACTERICIDA
Ácido nalidixico							1					0,57	1	0,33					0,28
Amikacina	0,73	0,18	0			0	0,13		0,12	0,33	0,11	0	0						0,80
Amoxicilina/Clavulánico	0,93	0,94	0	0,95	0,28	0,92			0,96	0,84	0	0				0	0		0,13
Ampicilina	1,00	0,94	0	0,95	0,33	0,95			1	0,85	0,50	0,07	0,13	0,76		0	0,38		0,13
Azitromicina	0,84						1		1										0,17
Aztreonam	0,98	0,58			0	0,75	0,86		0,80	0,40	0,22	0					0		0,18
Cefalotina/Cefadroxi	1	0,87				1	0,84	0,75	0,80	0,77								1	0,15
Cefepime	0,91	0,44				1	0,76		0,66	0,69	0,57					0			0,29
Cefixima/Cefpodoxima	1						0,75									0			0,19
Cefoxitina	0,97	0,90				1	0,53		0,51	0,64						1			0,38
Ceftazidima	0,91	0,49				1	0,79	1	0,70	0,73	0,30					0	0		0,30
Ceftriaxona/Cefotaxima	0,90	0,46			1	1	0,78	1	0,71	0,70	0	0	0	0,04		0	0	0,02	0,38
Cefuroxima	0,99	0,85				1	0,82	0,75	0,77	0,75						0		0	0,17
Ciprofloxacino	0,77	0,34	0,27	0,42	0,86	0,48	0,73	0,39	0,34	0,44	0,15	0,51	0,88	0,44	0,65	0	0,05	0,11	0,50
Clindamicina	1	0,73				0,67	1	0,31	1		0				0,18	0,10	0,05	0,12	0,71
Cloranfenicol	0,74	0,04	0,17		0	0,10	0,11	0,09	0,07	0,62		0,02	0	0,08	0,04			0,71	0,83
Cloxacilina								0,57							0,35	0	0	0	0,53
Colistina	0,02	0				0	0,00		0,00	1	0								0,95
Cotrimoxazol	0,78	0,22			0	1	0,61	0,49	0,56	0,80	0	0	0	0,56	0,39	0,11	0,50	0,31	0,48
Doxiciclina	0,89	0	0,20	0,07	0,23	0,08	0,88	0,09	0,60						0,04	0	0	0	0,78
Eritromicina	0,53	0,67				0	0	0,55	1						0,31	0,13	0,22	0,14	0,62
Estreptomina a alta dosis			1	0	0,84	0,43													0,42
Gentamicina	0,74	0,63	0,24				0	0,21	0,12	0,24	0,43	0,15			0,16	0		0	0,76
Gentamicina a alta dosis			0	0	0,55	0,38													0,63
Imipenem	0,40	0					0		0		0								0,92
Linezolid	1	0	0	0	0	0		0							0				0,89
Meropenem	0,58	0	0,11			0	0,07	0	0,08	0	0,07					0	0	0	0,87
Nitrofurantoina	0,82	0	0	0,08	0,10	0,07	0	0,44	0,60						0	0			0,86
Penicilina G		0,67	1	0,17	1	0,42	0,80	0							0,92	0	0	0,06	0,35
Piperacilina/Tazobactam	0,74	0,63			1	1	0,51		0,46	0,54	0,15							0	0,54
Rifampicina	0,92						1												0,09
Vancomicina	0	0	0	0	0,10	0,05	0,01	0	0						0	0,02	0,01	0	0,99
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA MEDIA	0,82	0,40	0,48	0,09	0,56	0,26	0,55	0,33	0,51	0,62	0,19	0,14	0,22	0,38	0,30	0,04	0,06	0,09	

8. Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para cada grupo de edad

1. Tabla resumen grupo de edad [0-28 días)

Tabla 42 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para el grupo de edad [0-28 días)

Resistencia en tanto por 1	Acinetobacter sp.	Corynebacterium sp.	Enterobacter sp.	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Enterococcus sp.	Escherichia coli	Estafilococos coagulasa negativos	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella sp.	Salmonella Typhi	Shigella sp.	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogenes	Streptococcus sp.	EFICACIA BACTERICIDA
Ácido nalidixico	0,57						0,85	0,50	0,63	1	0,88	0,95	0,86						0,16
Amikacina	0,63	0,17				0	0,10	0,16	0,03	0,24	0	0	0						0,80
Amoxicilina/Clavulánico	0,84	0,96	0	1	0,25	0,90	0	0,94	0,76	1	0	0,25	1	0				0	0,14
Ampicilina	0,91	0	0,88	0,08	0,95	0,27	0,94	0	0,99	0,81	0,50	0,10	0,03	0,71	0	0	0	0,26	0,22
Azitromicina	0,90						0,57	0,95		0	0								0,14
Aztreonam	0,90	0,51		1	0,75	0,84		0,85	0,55	0,49	0	0,25	0,67						0,23
Cefalotina/Cefadroxi	0,97	0,96				1	0,85	0,19	0,80	0,54	1	0,20	0		0,13			1	0,16
Cefepime	0,85	0,44				1	0,77	0	0,72	0,47	0,60	0	0,25	0					0,27
Cefixima/Cefpodoxima	0,92						0,65	0,80			0					0	0	0	0,29
Cefoxitina	0,93	0,84				1	0,54	0,25	0,57	0,37	1	0,20	0,25	0	0,50		0		0,39
Ceftazidima	0,88	0,54				1	0,80	1	0,76	0,51	0,63	0,20	0,25	0					0,25
Ceftriaxona/Cefotaxima	0,83	0,22	0,51	0	1	0,27	0,79	1	0,74	0,49	0	0	0	0,05		0,05	0,05	0,05	0,46
Cefuroxima	0,92	0,97				1	0,84	0,33	0,81	0,56	1	0	0,25	0	0,57		0	0	0,17
Ciprofloxacino	0,70	0,32	0,22	0,45	0,79	0,52	0,71	0,41	0,38	0,11	0,35	0,66	0,77	0,46	0,68	0,06	0,05	0,05	0,49
Clindamicina	1	0,68		0,67	1	0,25	1	0,27	1						0,18	0,06	0,10	0,13	0,74
Cloranfenicol	0,64	0,21	0,13	0,06	0,25	0,13	0,06	0,10	0,51	0	0,01	0	0,09	0,02	0	0	0	0,06	0,87
Cloxacilina					1		0,65								0,54	0,36	0,33	0,16	0,40
Colistina	0,09	0				0	0,00	0,00	1	0	0		0						0,95
Cotrimoxazol	0,66	0	0,38	0		0,75	0,62	0,49	0,56	0,76	1	0,01	0	0,72	0,37	0,31	0,67	0,30	0,50
Doxiciclina	0,77	0,02	0,11	0,06	0,22	0,05	0,67	0,09	0,57			0			0,04	0	0	0,06	0,81
Eritromicina	0,53	0,48		0,33	1	0,44	0,56	1							0,28	0,09	0,26	0,16	0,61
Estreptomicina a alta dosis			1	0,19	0,53	0,73		1							0	0		0	0,43
Gentamicina	0,64	0,56	0,33	0		0	0,24	0,12	0,36	0,08	0,41	0	0	0	0,16	0		1	0,74
Gentamicina a alta dosis			0	0,19	0,42	0,65		0,50							0	0		0	0,51
Imipenem	0	0					0,05		0	0	0								0,93
Linezolid	1	0	0	0	0	0		0,01							0,01	0		0	0,96
Meropenem	0,34	0	0,03	0		0	0,06	0	0,10	0	0,02	0	0	0		0	0	0	0,91
Nitrofurantoina	0,95	0,14	0,02	0,08	0,07	0,05	0	0,40	0,83	1	1	1		0				0	0,87
Penicilina G		0,70	0,90	0,47	0,98	0,31	0,86	0							0,96	0,05	0,11	0,23	0,26
Piperacilina/Tazobactam	0,71	0	0,45			0,50	0,67	0,20	0,70	0,54	0,42	0	0,25	0					0,40
Rifampicina	0,87						0,28	1							0,03				0,45
Vancomicina	0	0	0	0,07	0,12	0,05	0,00	0							0,00	0	0,01	0	0,99
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA MEDIA	0,76	0,34	0,51	0,18	0,48	0,31	0,58	0,34	0,57	0,45	0,36	0,20	0,22	0,45	0,31	0,09	0,10	0,11	

2. Tabla resumen grupo de edad [28-365 días)

Tabla 43 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para el grupo de edad [28-365 días)

Resistencia en tanto por 1	Acinetobacter sp.	Corynebacterium sp.	Enterobacter sp.	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Enterococcus sp.	Escherichia coli	Estafilococos coagulasa negativos	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella sp.	Salmonella Typhi	Shigella sp.	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogenes	Streptococcus sp.	EFICACIA BACTERICIDA
Ácido nalidíxico	0,78	0				0,92	0,58	1	0,86	0,92	0,74								0,18
Amikacina	0,70	0,08	0			0,06	0,11	0,22	0,21				0,92	0					0,82
Amoxicilina/Clavulánico	0,91	0,92	0,14	0,91	0,26	0,91	0,88	0,65	0,64				0	1	0		0		0,14
Ampicilina	0,97	0	0,94	0,04	0,93	0,32	0,95		0,99	0,73	0,50	0,15	0,26	0,64		0	0	0,11	0,13
Azitromicina	0,98					0	0,17	0,50	0,64	0	0,65							1	0,21
Aztreonam	0,94	0,56		0		0,83	0,63	0,43	0,45				0	1		0			0,30
Cefalotina/Cefadroxiilo	0,97	0,90				0,87	0,40	0,71	0,58	0,75			0	0,27					0,17
Cefepime	0,93	0,37				0,79	0,62	0,53	0,58				0	1	0				0,31
Cefixima/Cefpodoxima	0,57	0	1			0,86		1											0,24
Cefoxitina	0,97	0,83				0,52	0,29	0,36	0,89				0	0	1		0		0,41
Ceftazidima	0,94	0,53				0,81	0,63	0,55	0,62				0	1	0	0			0,28
Ceftriaxona/Cefotaxima	0,93	0,22	0,53	0	1	0,69	0,79	1	0,65	0,53	0,73	0	0	0,07	0	0	0	0,03	0,40
Cefuroxima	0,96	0,89				0,85	0,45	0,75	0,60	1			0	0,11	0				0,18
Ciprofloxacino	0,79	0,38	0,21	0,62	0,80	0,61	0,79	0,46	0,36	0,39	0,32	0,82	0,78	0,57	0,72	0	0,04	0,21	0,46
Clindamicina	1	0,64		0,67	1	0,53	0,34	1		0	1			0,12	0,05	0,05	0,21		0,74
Cloranfenicol	0,75	0	0,27	0,29	0,01	0,15	0,12	0,08	0,13	0,41	0,38	0	0	0,03	0,06	0	0	0,13	0,83
Cloxacilina					1	1	0,62					1			0,56	0,23	0	0,69	0,42
Colistina	0,03	0	0,04			0	0,00		0,01	0,95	0,02								0,92
Cotrimoxazol	0,83	0	0,36	1	0	0,60	0,67	0,60	0,50	0,78	0,10	0,06	0	0,69	0,39	0,19	0	0,55	0,42
Doxiciclina	0,82	0,01	0	0,12	0,19	0,09	0,17	0,16	0,19	1	1	0		0,06	0	0	0,23		0,75
Eritromicina	0	0,53		0,67	1	0,86	0	0,59				1		0,25	0,09	0,27	0,28		0,62
Estreptomicina a alta dosis				0,34	0,61	0,65		0									0	1	0,47
Gentamicina	0,75	0,58	0,16	0	0	0	0,21	0,12	0,21	0,34	0,33	0		0	0,17	0	0,14		0,74
Gentamicina a alta dosis			0	0,16	0,37	0,53		0									0	1	0,66
Imipenem	0,33	0				0,01		0	0	0				0		0	0	0	0,97
Linezolid				0	0	0	0,01					0			0	0	0	0	1,00
Meropenem	0,43	0,01	0,03		0	0,25	0,03	0	0,04	0,05	0,11	0	0	0	0	0	0	0	0,92
Nitrofurantoína	0,75	0	0,50	0	0,09	0,02	0,05	0	0,41	1				0	0	0		1	0,88
Penicilina G	1	0,72	0	0,61	0,97	0,72	0,84	1		0	1			0,96	0,14	0,04	0,22		0,27
Piperacilina/Tazobactam	0,83	1	0,52		1	0,71	0,58	0,52	0,35				0	1		0	0		0,41
Rifampicina	0,99	0			1	1	0,30							0,10			1		0,26
Vancomicina	0	0,00	0	0	0,01	0,03	0,01		0	0				0,00	0,01	0	0,01		0,99
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA MEDIA	0,83	0,35	0,50	0,24	0,47	0,34	0,59	0,36	0,50	0,49	0,34	0,27	0,28	0,44	0,31	0,06	0,06	0,17	

3. Tabla resumen grupo de edad [1-2 años)

Tabla 44 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para el grupo de edad [1-2 años)

Resistencia en tanto por 1	Acinetobacter sp.	Enterobacter sp.	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Enterococcus sp.	Escherichia coli	Estafilococos coagulasa negativos	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella sp.	Salmonella Typhi	Shigella sp.	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogenes	Streptococcus sp.	EFICACIA BACTERICIDA
Ácido nalidixico						1	0,50				1	1	0,86					0,13
Amikacina	0	0				0,03	0,29	0	1	0								0,94
Amoxicilina/Clavulánico	0,75	1	0			0,93	0,86	1		0							0	0,17
Ampicilina	0,88	1	0	0,80		1	1	1		0	0	0	0,75				1	0,22
Aztreonam	0,80	1				1			0		0		1					1,00
Cefalotina/Cefadroxilo	1	1				0,97	0,86	0		0				0				0,17
Cefepime	0,75	0,33				0,90	0,71	0	0,50		0							0,07
Cefoxitina	0,88	1				0,50	0,86	0			0							0,23
Ceftazidima	0,75	0,67				0,86	0,83	0	0,50		0							0,33
Ceftriaxona/Cefotaxima	0,75	0,67				0,87	0,71	0		0	0	0	0		0	0	0	0,26
Cefuroxima	0,88	1				0,94	0,71	0		0				1				0,61
Ciprofloxacino	0,13	0,33	0,50	0,80	0	0,83	0,29	0,57	0	1	0,17	1	0,50	0,61	0	0	0	0,12
Clindamicina						0,29								0,13	0	0	0	0,56
Cloranfenicol	0	0	0,33	0	0	0,05	0,04	0	0		0	0	0,18	0,10		0	0	0,84
Cloxacilina						0,71								0,57	0			0,92
Colistina	0	0				0	0			0								0,42
Cotrimoxazol	0,29	0,33				0,77	0,55	0,43	1		0,25	0	0,82	0,35	0			0,78
Doxiciclina			0		0	0,04	0							0			0	0,46
Eritromicina						0,44								0,27	0	0	0	0,99
Estreptomicina a alta dosis			0		0													0,74
Gentamicina	0,25	0				0,10	0,15	0,43	0	1	0			0,13				1,00
Gentamicina a alta dosis			0		0													0,85
Imipenem		0						0										1,00
Linezolid			0		0		0							0			0	1,00
Meropenem	0	0				0,03	0,14	0	0	0					0			1,00
Nitrofurantoina		0	0	0		0,08	0,17							0				0,97
Penicilina G			0,20	1		0,84								0,97	0	0,40	0,71	0,90
Piperacilina/Tazobactam	0,25	1				0,43	1	0	0	0								0,22
Rifampicina														0				0,75
Vancomicina			0	0	0		0							0	0	0	0	1,00
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA MEDIA	0,50	0,54	0,13	0,43	0,00	0,61	0,33	0,56	0,19	0,47	0,11	0,26	0,51	0,30	0,00	0,07	0,18	

4. Tabla resumen grupo de edad [2-6 años)

Tabla 45 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para el grupo de edad [2-6 años)

Resistencia en tanto por 1	Acinetobacter sp.	Corynebacterium sp.	Enterobacter sp.	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Enterococcus sp.	Escherichia coli	Estafilococos coagulasa negativos	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella sp.	Salmonella Typhi	Shigella sp.	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogenes	Streptococcus sp.	EFICACIA BACTERICIDA
Ácido nalidixico							0,86	0,50	0,67		0,75	1	1						0,14
Amikacina	0	0,25					0,02	0	0,13	0	0	0	0						0,92
Amoxicilina/Clavulánico	0,50	1	0	1	0,20	0,93	0,88	0,75				0	1						0,17
Ampicilina	0,70	0,63	0	1	0,17	0,95	1	0,75	0,08	0	0,33							1	0,31
Azitromicina											0								1,00
Aztreonam	0,75	0,75				0,87	0,93	1	0		0	0							0,21
Cefalotina/Cefadroxilo	0,90	1				0,90	0	0,76	0,63						0,50				0,16
Cefepime	0,40	0				0,82	0,64	0,57	0,30			1	0						0,34
Cefoxitina	0,56	1				0,56	0,16	0,43				0	0	0		0			0,49
Ceftazidima	0,44	0				0,83	0,68	0,63	0,07			0	0						0,36
Ceftriaxona/Cefotaxima	0,50	0	0		0	0,83	0,68	0,50		0	0	0	0		0	0	0		0,52
Cefuroxima	0,70	1				0,87	1	0,84	0,71			0	0	0,50		0			0,18
Ciprofloxacino	0,20	0	0,25	0,57	0,71	0,50	0,72	0,35	0,04	0	0	0,46	0,68	0,33	0,68	0	0	0	0,56
Clindamicina		1				1	1	0,11							0,12	0	0	0	0,87
Cloranfenicol	0,10		0	0	0	0,10	0,07	0,05	0	0,57		0	0	0,33	0,02				0,92
Cloxacilina							0,58								0,62				0,40
Colistina	0					0		0	1	0				0					0,91
Cotrimoxazol	0,30	0				0,69	0,53	0,64	0,88		0	0	0,67	0,19	0		0		0,52
Doxiciclina		0	0	0	0	0	1	0,09							0,02				0,96
Eritromicina		0				1	0,51							0,22	0	0,14	0		0,68
Estreptomina a alta dosis					0	0,67													0,50
Gentamicina	0	0	0			0,17	0,13	0	0,25	0		0	0	0,16					0,85
Gentamicina a alta dosis					0,50	0									0				0,88
Imipenem						0			0										0,40
Linezolid					0	0	0								0				1,00
Meropenem	0,20	0				0,04	0	0	0			0	0		0		0		0,96
Nitrofurantoina	1	0	0	0,17	0,09	0,03	0	0,50	0,67						0				0,86
Penicilina G		0	0,50	0,43	1	0,36	0,77							0,98	0	0	0,29		0,32
Piperacilina/Tazobactam	0,22	0				0,64	0	0,79	1	0		0	0						0,52
Rifampicina						1									0				0,67
Vancomicina		0	0	0	0,13	0,07	0								0	0	0	0	0,99
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA MEDIA	0,39	0,13	0,33	0,16	0,49	0,24	0,58	0,32	0,47	0,52	0,04	0,15	0,20	0,26	0,28	0,00	0,02	0,11	

5. Tabla resumen grupo de edad [6-12 años)

Tabla 46 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para el grupo de edad [6-12 años)

Resistencia en tanto por 1	Acinetobacter sp.	Corynebacterium sp.	Enterobacter sp.	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Enterococcus sp.	Escherichia coli	Estafilococos coagulasa negativos	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella sp.	Salmonella Typhi	Shigella sp.	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogenes	Streptococcus sp.	EFICACIA BACTERICIDA
Ácido nalidixico	1						0,92	0,33	1	0,88	0,95	1						0,09
Amikacina	0,31	0					0,10	0,06	0,16	0	0							0,89
Amoxicilina/Clavulánico	0,46	1		1	0,38	0,88	0,94	1		1								0,16
Ampicilina	0,62	0	0,17	0,91	0,45	0,90	0	1	0,02	0,02	0,27				0	0	0	0,46
Azitromicina	0							1	0									0,56
Aztreonam	0,86	0					0,83	0,56	0,45	0	0							0,36
Cefalotina/Cefadroxilo	1	1					0,88	1	0,76	1		0						0,14
Cefepime	0,62	0					0,85	0,62	0,50			0						0,27
Cefoxitina	0,54	1					0,60	0,42	1	0	0							0,44
Ceftazidima	0,78	0					0,84	0,60	0,50		1							0,27
Ceftriaxona/Cefotaxima	0,54	0	0			0	0,86	0,55	0	0	0	0	0		0	0	0	0,64
Cefuroxima	0,54	1					0,89	1	0,72	1		0						0,17
Ciprofloxacino	0,31	0	0	0,67	0,55	0,40	0,82	0,41	0,26	0,30	0,73	0,68	1	0,64	0	0	0,07	0,48
Clindamicina	0						0,10	1						0,11	0,09	0	0,09	0,89
Cloranfenicol	0,22	0,33	0,50	0	0	0,12	0,02	0,06	0	0	0	0	0	0,01		0	0	0,95
Cloxacilina							0,56							0,46	0,20			0,51
Colistina	0						0	0	0									0,99
Cotrimoxazol	0,10	0					0,73	0,37	0,47	1	0	0	0,93	0,38	0,10		0,20	0,60
Doxiciclina	0	0	0	0	0,50	0,14	0,10	1		0				0,05		0	0	0,92
Eritromicina	0						0,53							0,25	0,18	0,18	0,18	0,70
Estreptomicina a alta dosis				0		0		1										0,75
Gentamicina	0,23	0	0				0,23	0,08	0,26	0,25		0		0,14				0,82
Gentamicina a alta dosis				0		0		0,50										0,80
Imipenem							0			0								1,00
Linezolid			0	0	0	0		0,04						0,02				0,98
Meropenem	0	0					0,03	0,06	0		0				0		0	0,97
Nitrofurantoína	1			0	0,10	0	0,04	0	0,27	1								0,91
Penicilina G	0,20		0,75	1	0,64		0,78							0,97	0,14	0	0,23	0,30
Piperacilina/Tazobactam	0,33	0					0,56	0,42	0,38		1							0,54
Rifampicina							0							0				1,00
Vancomicina		0	0	0	0	0	0,02							0,01	0	0	0	0,99
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA MEDIA	0,43	0,03	0,24	0,30	0,44	0,26	0,59	0,29	0,48	0,31	0,20	0,18	0,49	0,29	0,07	0,03	0,09	

6. Tabla resumen grupo de edad [12-15 años)

Tabla 47 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida para el grupo de edad [12-15 años)

Resistencia en tanto por 1	Acinetobacter sp.	Enterobacter sp.	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Enterococcus sp.	Escherichia coli	Estafilococos coagulasa negativos	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella sp.	Salmonella Typhi	Shigella sp.	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogenes	Streptococcus sp.	EFICACIA BACTERICIDA
Ácido nalidixico						0,88		0			1	1	1					0,06
Amikacina	0,90	0				0,12		0,02	0	0,11	0	0						0,80
Amoxicilina/Clavulánico	0,97	1	0	1	0	0,89		0,98	0,75		0	0						0,10
Ampicilina	0,97	1	0	0,90	0,22	0,92		1	0,75		0,18	0	0,67		0			0,29
Azitromicina	1																	0,01
Aztreonam	0,97	0				0,71		0,95	0	0,17	0	0						0,23
Cefalotina/Cefadroxilo	1	1				0,82	0	0,86	0		0	0		0				0,18
Cefepime	0,97	0,50				0,68		0,73	0	0,50	0	0						0,31
Cefixima/Cefpodoxima	0																	1,00
Cefoxitina	0,97	1				0,52		0,31	0		0	0						0,47
Ceftazidima	0,97	0,50				0,74		0,85	0	0,50	1	0						0,25
Ceftriaxona/Cefotaxima	0,97	0,50				0,74		0,84	0		0	0	0		0	0	0	0,55
Cefuroxima	0,97	1				0,78	0	0,86	0,25		0	0	0		0		0	0,22
Ciprofloxacino	0,90	0	0,22	0,70	0,22	0,65	0,28	0,59	0	0	0,76	0,80	0,33	0,67	0	0	0	0,48
Clindamicina							0,18							0,16	0,09	0,06	0	0,89
Cloranfenicol	0,90	0,50	0,11	0	0	0,14	0,07	0	0,25		0	0	0	0,02	0			0,87
Cloxacilina							0,43							0,43	0			0,57
Colistina	0					0		0		0								0,98
Cotrimoxazol	0,94	0				0,65	0,59	0,80	0,25		0,03	0	0	0,36	0		0	0,49
Doxiciclina	1		0	0	0		0							0	0		0	0,42
Eritromicina						0,32								0,27	0,18	0,22	0,03	0,79
Estreptomina a alta dosis			0	0	0										0			1,00
Gentamicina	0,90	0				0,17	0,07	0,04	0	0,29	0	0		0,15				0,79
Gentamicina a alta dosis			0	0	0										0			1,00
Imipenem								0		0								1,00
Linezolid			0	0	0		0,14							0	0			0,98
Meropenem	0,03	0				0,03		0,03	0	0	0	0			0			0,97
Nitrofurantoina	1		0	0	0,50	0,07	0	0,25	1			1		0				0,88
Penicilina G			0,29	1	0,50		0,68							1	0	0,11	0,02	0,46
Piperacilina/Tazobactam	0,93	0,50				0,60		0,90	0	0,10	0	0						0,33
Rifampicina														0				1,00
Vancomicina			0	0	0		0							0	0	0	0	0,99
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA MEDIA	0,91	0,47	0,09	0,41	0,14	0,55	0,25	0,59	0,16	0,19	0,25	0,22	0,29	0,29	0,03	0,06	0,01	

9. Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida de los patógenos más relevantes atendiendo a su patogenicidad y prevalencia en el periodo 2012-2015

Tabla 48 Resumen del análisis de resistencia antibiótica y eficacia bactericida de los patógenos más relevantes atendiendo a su patogenicidad y prevalencia en el periodo 2012-2015

Resistencia en tanto por 1	Acinetobacter sp.	Corynebacterium sp.	Enterobacter sp.	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Enterococcus sp.	Escherichia coli	Estafilococos coagulasa negativos	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Pseudomonas aeruginosa	Salmonella sp.	Salmonella Typhi	Shigella sp.	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Streptococcus pyogenes	Streptococcus sp.	EFICACIA BACTERICIDA
Ácido nalidixico	0,71	0				0,89	0,53	0,75	1	0,89	0,96	0,82							0,16
Amikacina	0,66	0,11	0		0	0,08	0,13	0,18	0,22	0	0	0,86	0						0,82
Amoxicilina/Clavulánico	0,88	0,94	0,07	0,96	0,26	0,91	0	0,91	0,67	0,69	0	0,29	0,50	0,67	0	0	0	0	0,14
Ampicilina	0,94	0	0,89	0,06	0,94	0,30	0,94	0	0,99	0,74	0,55	0,10	0,04	0,66	0	0	0	0,21	0,19
Azitromicina	0,95					0	0,38	0,50	0,76	0	0,58	0						1	0,16
Aztreonam	0,92	0,54		0,50	0,75	0,83	0,72	0,44	0,46	0	0,14	0,62	1			0			0,28
Cefalotina/Cefadroxi	0,97	0,93			1	0,86	0,26	0,75	0,56	0,80	0,14	0	0	0,22			1		0,17
Cefepime	0,89	0,38			1	0,78	0	0,66	0,51	0,58	0	0,29	0	1	0				0,30
Cefixima/Cefpodoxima	0,75	0	1			0,77	0,86		1	0						0	0		0,28
Cefoxitina	0,94	0,84			1	0,53	0,27	0,52	0,36	0,91	0,13	0,14	0	0,17	1	0	0		0,41
Ceftazidima	0,91	0,52			1	0,80	1	0,69	0,54	0,61	0,29	0,29	0	1	0	0			0,27
Ceftriaxona/Cefotaxima	0,88	0,22	0,51	0	1	0,46	0,79	1	0,69	0,51	0,61	0	0	0,05	0	0,02	0,02	0,03	0,44
Cefuroxima	0,94	0,93			1	0,85	0,42	0,77	0,59	1	0	0,14	0	0,35	0	0	0		0,18
Ciprofloxacino	0,74	0,36	0,21	0,55	0,78	0,55	0,76	0,42	0,36	0,33	0,32	0,68	0,75	0,53	0,69	0,02	0,04	0,11	0,48
Clindamicina	1	0,64		0,67	1	0,48	1	0,29	1	0	1			0,14	0,05	0,06	0,14		0,76
Cloranfenicol	0,70	0	0,24	0,23	0,03	0,17	0,12	0,07	0,11	0,43	0,27	0,00	0	0,07	0,04	0	0	0,10	0,85
Cloxacilina					1	1	0,63				1			0,54	0,27	0,20	0,40		0,42
Colistina	0,05	0	0,02			0	0,00	0,01	0,95	0,02	0	0							0,93
Cotrimoxazol	0,75	0	0,35	0,25	0	0,67	0,66	0,53	0,53	0,77	0,24	0,02	0	0,72	0,38	0,21	0,25	0,35	0,46
Doxiciclina	0,83	0,01	0,07	0,09	0,20	0,07	0,53	0,11	0,37	1	1	0			0,04	0	0	0,14	0,77
Eritromicina	0,50	0,50		0,50	1	0,72	0	0,56	1		1			0,26	0,10	0,25	0,19		0,62
Estreptomicina a alta dosis			1	0,27	0,56	0,68	0,67								0	0	0	0,25	0,46
Gentamicina	0,70	0,57	0,21	0	0	0	0,22	0,12	0,26	0,29	0,35	0	0	0	0,16	0	0,25		0,75
Gentamicina a alta dosis			0	0,16	0,39	0,57	0,40								0	0	0	0,20	0,60
Imipenem	0,15		0			0,02	0	0	0	0	0			0	0	0	0		0,95
Linezolid	1	0	0	0	0	0	0,01				0			0,00	0	0	0		0,98
Meropenem	0,37	0,01	0,03	0	0	0,13	0,04	0	0,06	0,04	0,08	0	0	0	0	0	0	0	0,92
Nitrofurantoina	0,87	0	0,17	0,01	0,08	0,05	0,05	0	0,39	0,88	1	1	1	0	0	0	0	0,67	0,88
Penicilina G	1	0,71	0,77	0,54	0,98	0,50	0,84	0,50		0	1			0,96	0,10	0,06	0,21		0,28
Piperacilina/Tazobactam	0,77	0,80	0,48		1	0,50	0,69	0,14	0,63	0,52	0,36	0	0,29	0	1	0	0		0,41
Rifampicina	0,95	0			1		1	0,30	1					0,06			1		0,35
Vancomicina	0	0,00	0	0,02	0,06	0,04	0,01	0	0	0	0			0,00	0,00	0,00	0,00		0,99
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA MEDIA	0,79	0,35	0,49	0,21	0,47	0,31	0,59	0,34	0,53	0,48	0,34	0,21	0,22	0,45	0,31	0,07	0,07	0,13	

3. TERCERA PARTE: RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE LOS MICROORGANISMOS FRENTE A EFICACIA BACTERICIDA DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA PAUTADA

En primer lugar, para describir de forma más gráfica los resultados obtenidos, en el siguiente gráfico se representan los antibióticos ordenados de mayor a menor capacidad bactericida frente al patógeno, según lo observado en los antibiogramas analizados (Figura 177).

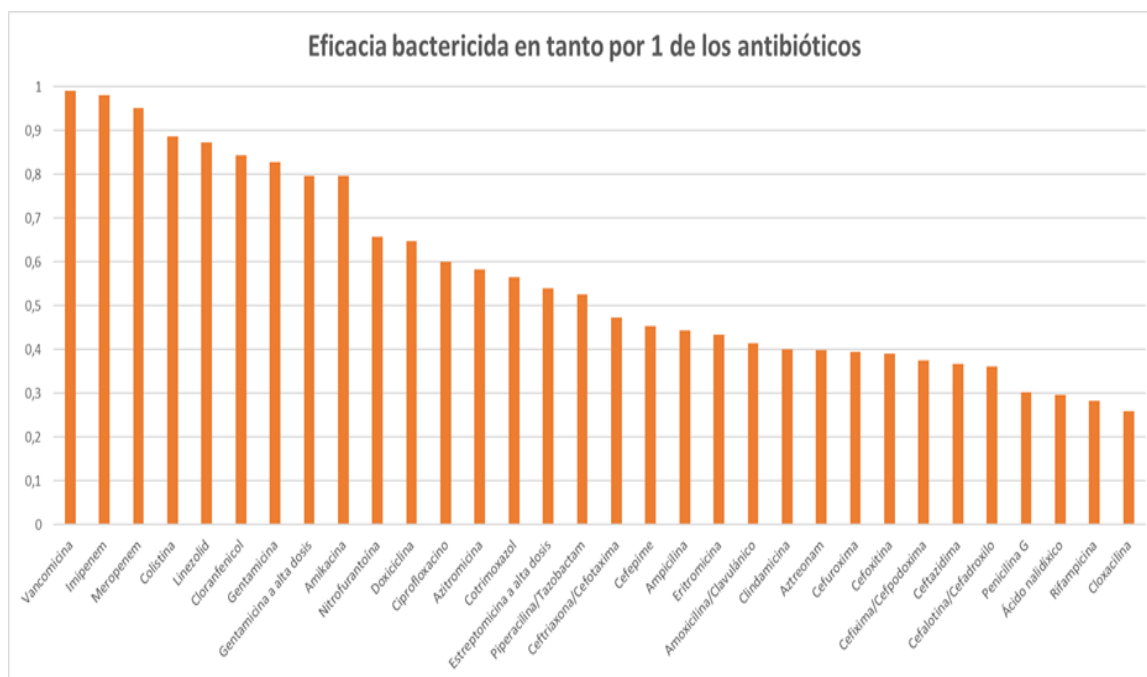


Figura 177 Antibióticos de la muestra 2012-2015 ordenados de mayor a menor eficacia bactericida

Por otro lado, es importante conocer las características de los microorganismos de nuestro estudio. Se describen en primer lugar las bacterias según su prevalencia (Figura 178) y, en segundo lugar, se describen las mismas según su capacidad de resistencia antibiótica (Figura 179).

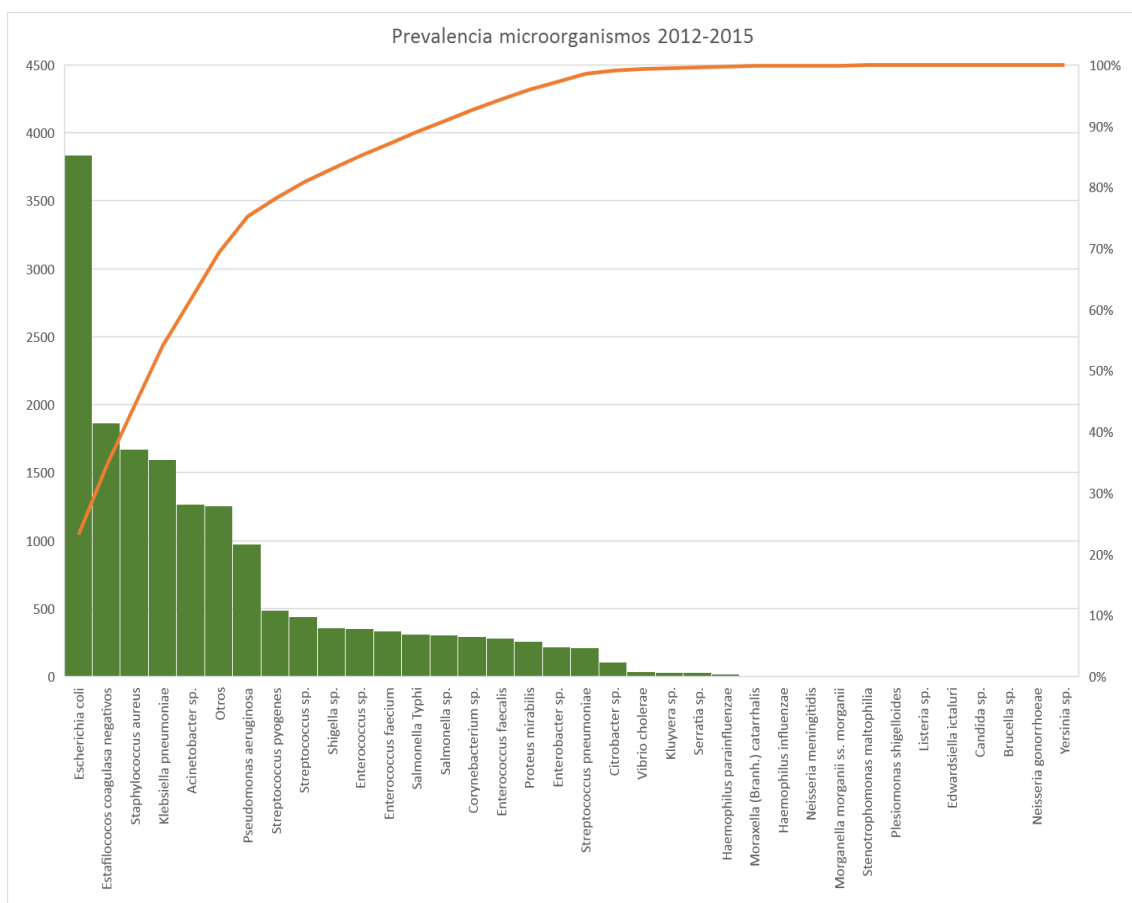


Figura 178 Microorganismos de la muestra 2012-2015 ordenados de mayor a menor prevalencia

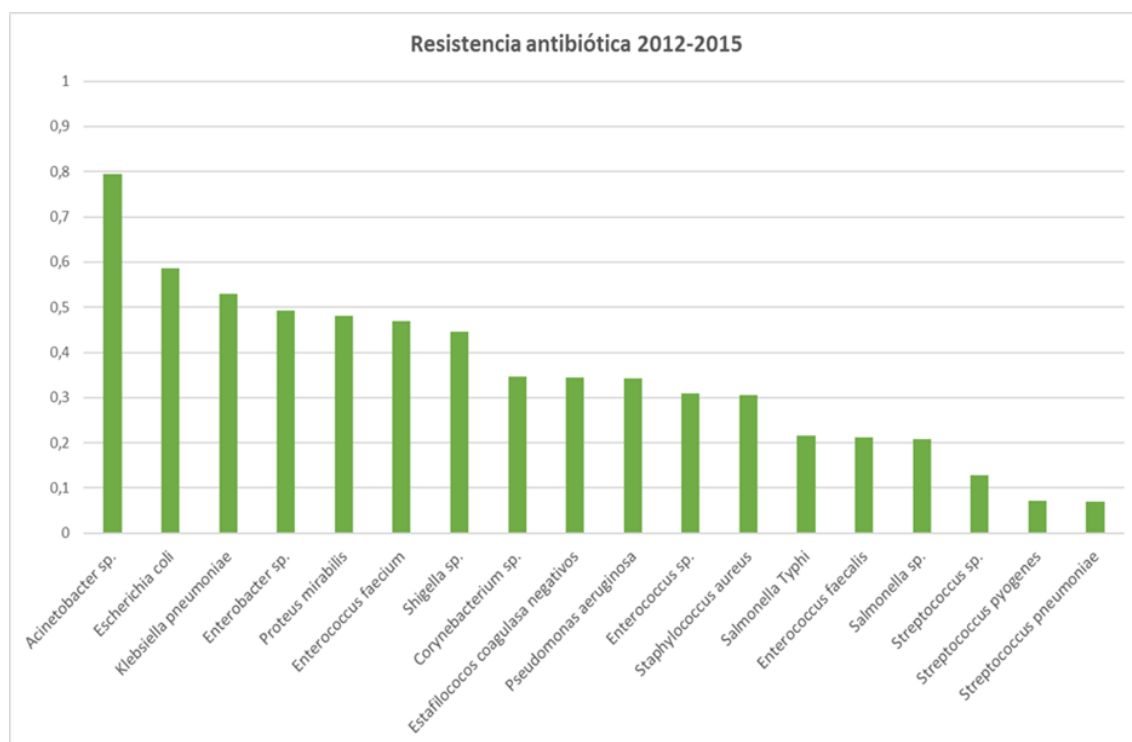
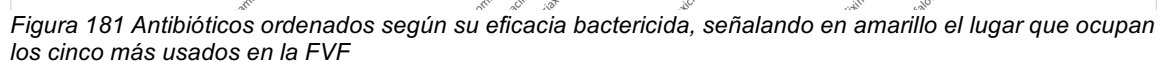


Figura 179 Microorganismos de la muestra 2012-2015 ordenados de mayor a menor resistencia antibiótica

Microorganismos ordenados según su resistencia antibiótica, destacando en color naranja la posición de los 6 más prevalentes de la muestra

Microorganismo	Frecuencia Relativa (aproximada)
Acinetobacter sp.	0,79
Escherichia coli	0,58
Klebsiella pneumoniae	0,53
Enterobacter sp.	0,49
Proteus mirabilis	0,48
Enterococcus faecium	0,47
Shigella sp.	0,45
Corynebacterium sp.	0,35
Estafilococos coagulasa negativos	0,34
Pseudomonas aeruginosa	0,34
Enterococcus sp.	0,31
Staphylococcus aureus	0,30
Salmonella Typhi	0,22
Enterococcus faecalis	0,22
Salmonella sp.	0,21
Streptococcus sp.	0,13
Streptococcus pyogenes	0,07
Streptococcus pneumoniae	0,07

En la siguiente figura (Figura 181) se muestran los antibióticos ordenados de acuerdo a su eficacia bactericida, señalando en color amarillo los 5 antibióticos más utilizados en los hospitales de la FVF según lo encontrado en la primera parte de este estudio.



Una vez visto los gráficos de resumen de los resultados, señalar que los antibióticos más utilizados en los hospitales de la FVF (amoxicilina-clavulánico, ceftriaxona, cotrimoxazol, ciprofloxacino tópico y cefadroxilo) quedarían situados en una posición media atendiendo a su capacidad bactericida mientras que las 6 bacterias más prevalentes (*Acinetobacter sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Estafilococos coagulasa negativos*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*), presentan una elevada resistencia antibiótica, siendo superior al 50 % en las tres primeras.

VI - DISCUSIÓN

En la discusión vamos a tratar de dar respuesta a las preguntas de la investigación mediante el análisis de los hallazgos más importantes de nuestro estudio. En primer lugar, el análisis de las características clínicas de la muestra y en segundo lugar el análisis de los cultivos recogidos en la población pediátrica de 2012 a 2015. Discutiremos los resultados en función de los objetivos de esta tesis y de las particularidades de la población pediátrica atendida y de su entorno.

1. Respecto a los resultados atendiendo a los datos sociodemográficos de la población

En nuestros pacientes, predominan los grupos de edad de 1 mes a 4 años, un 58 % de los pacientes valorados, lo que se corresponde con los datos demográficos de la pirámide de población de la India, que se caracteriza por ser de tipo progresiva y donde existe una tasa de natalidad muy alta, más del 22 ‰. La tasa de mortalidad es moderada, pero la tasa de mortalidad infantil es muy alta. Esta elevada mortalidad en el primer año de vida está muy relacionada con enfermedades infecciosas y falta de recursos (1)(71).

La pirámide de población de la India muestra como característico el predominio de la población masculina sobre la femenina. En nuestra muestra este dato también se observa, aunque sin significación estadística, donde el 58,3 % de los pacientes valorados son varones.

La distribución del origen de los pacientes es similar (Bathalapalli 53,3 % y Kalyandurg 46,7 %), aunque el riesgo de ingresar en el hospital de Bathalapalli es el doble que en el de Kalyandurg (OR 1,89). Esto puede deberse a que el hospital de Bathalapalli cuenta con más número de camas que el de Kalyandurg, donde se está acondicionando una nueva *Ward* porque el espacio es insuficiente.

2. Respecto a los resultados atendiendo a las patologías descritas en la población pediátrica

1. Estado de nutrición y su relación con las infecciones y otros factores

La distribución del peso en el primer año de vida es ligeramente superior en los varones, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Esto es similar a lo descrito en las curvas de la OMS (122). Desde el primer año de vida y hasta los 14 años, en nuestro estudio los pesos se igualan.

Dado que no disponemos de la talla de los pacientes de nuestra muestra, no podemos conocer el índice de masa corporal de los mismos, pero a través del peso, podemos saber cuántos de los pacientes valorados se encuentran en un percentil de peso inferior al p3 para edad según los patrones de crecimiento de la OMS.

Según un estudio que se ha publicado en la India en 2017, la prevalencia de bajo peso entre los niños de menos de 5 años de edad es de un 42,1 %. Las cifras correspondientes a las niñas fueron del 41,4 %. Así, aunque la percepción general es que las niñas están generalmente en desventaja en la India, la encuesta de la *National Nutrition Monitoring Bureau* (NNMB) considera que la prevalencia de desnutrición es marginalmente mayor entre los chicos. Para los adolescentes, las encuestas rurales de NNMB (2011-2012) mostraron diferencias significativas en la prevalencia de delgadez entre los varones (43,1 %) y las mujeres (27,6 %) y, como en el caso de los niños, se observaron variaciones significativas entre los estados. En general, la prevalencia de desnutrición fue alta en los estados de Karnataka, Andhra Pradesh, Gujarat, Madhya Pradesh, Orissa y Uttar Pradesh (125). En otros estudios realizados en nuestra zona, se encuentran cifras similares (126).

En nuestro estudio, realizado en el estado de Andhra Pradesh, encontramos una prevalencia de malnutrición en la primera década de la vida en los pacientes atendidos en los hospitales (peso menor del p3 para la edad) del 34,9 %, inferiores a las de los estudios de Shankar *et al.* (125) y de Reddy *et al.* (126), pero sí que observamos una mayor subnutrición en los varones que en las mujeres, donde la prevalencia de bajo peso en la población pediátrica de sexo masculino es del 38,6 %, mientras que en el sexo femenino es del 29,7 %, casi estadísticamente significativo ($p = 0.063$). Así, el riesgo de los niños es 1.5 veces mayor que en las niñas (OR 1.49), lo que probablemente se asociará a más mortalidad en el sexo masculino.

Dentro de los factores asociados a desnutrición que hemos analizado en nuestra muestra, se observa que el porcentaje de malnutridos va aumentando con la edad en los grupos analizados (hasta los 10 años de edad), yendo de un 6 % en menores de un mes hasta un 49,5 % en el grupo de 4 a 9 años de edad. Probablemente, la lactancia materna ayude a mantener tasas menores de desnutrición en los menores de un año (127).

Destaca la relación de la malnutrición con el hospital. En nuestro estudio destaca la diferencia estadísticamente significativa de hasta 2.32 kg en el peso medio de los niños atendidos, siendo menor en los del hospital de Kalyandurg. Esto seguramente se deba a la localización de los hospitales. El hospital de Kalyandurg se encuentra más alejado de los núcleos grandes de población y esto puede suponer un menor acceso a los recursos y así, se afecta la diversificación de los alimentos y, de este modo, existe un mayor riesgo de desnutrición, como se señala en varias publicaciones (128)(129). La mayor diferencia de peso entre ambos hospitales se da para el grupo de edad de 1 a 12 meses y es en este periodo cuando se introduce la alimentación complementaria. Existen grupos de población más vulnerables como el Chenchu, que son grupos de población más aislados y con menor acceso a los recursos. Este grupo habita en zonas del área de acción de nuestros hospitales (130)(131).

Además, la falta de asesoramiento nutricional que presentan los grupos con menor acceso a recursos socio sanitarios también puede influir en el estado nutricional (132). En relación con esto, destaca en nuestro estudio que la revisión de salud la realizan más niños con un estado nutricional adecuado, lo cual puede

deberse a falta de información de las familias o de acceso a los recursos socio sanitarios de las familias con niños desnutridos.

Por último, se observa en nuestro estudio que acuden más pacientes para ser valorados a urgencias del hospital de Kalyandurg y éstos presentan un peor estado nutricional. Esto puede deberse a que presentar un mal estado nutricional se relaciona con un estado de inmunosupresión y así, con mayor riesgo de presentar una enfermedad infecciosa, como describen numerosos estudios (116)(118)(119).

Respecto a los motivos de consulta, los niños con bajo peso consultan más frecuentemente por fiebre, vómitos y diarrea que los niños con un peso adecuado, lo cual es estadísticamente significativo. Esta clínica se observa asociada con malnutrición en varios estudios (133)(134). En un artículo publicado por UNICEF señalan un riesgo de hasta 9.5 veces de fallecer por diarrea en un niño con bajo peso respecto al niño de peso adecuado (135).

En nuestro estudio se aprecia que los pacientes con malnutrición tienen, de forma significativamente estadística, el doble de riesgo de padecer infecciones y otras enfermedades que los pacientes con una nutrición adecuada. Estas enfermedades son sobre todo de causa infecciosa, siendo el dengue y la infección gastrointestinal las más frecuentemente encontradas. Algunos estudios relacionan el cambio climático y la falta de agua con el aumento de enfermedades infecciosas como el dengue y la desnutrición por la falta de producción. Sí es cierto que los factores ambientales y sociales pueden influir en el estado nutricional y las enfermedades transmitidas por vectores (57)(136).

2. Motivos de consulta y diagnósticos realizados

El motivo de consulta más habitualmente atendido en los dos hospitales como proceso agudo es la fiebre. Los siguientes son rinorrea, dificultad respiratoria y vómitos y diarrea. La revisión de salud sería el segundo motivo de atención en estos hospitales si no consideramos únicamente los procesos agudos. Estos datos coinciden con lo referido en un estudio realizado por Chatterjee *et*

al. en 2015 (93) en varios hospitales docentes de Calcuta, donde se preguntaba a médicos, por medio de cuestionarios, sobre el uso racional de los antibióticos. En dicho cuestionario, los médicos señalaban como motivos de consulta relacionados con la indicación de uso de antibioticoterapia la congestión nasal (78.5 %), la fiebre (65.4 %) y la diarrea (62.3 %).

No se observan diferencias significativas en los motivos de consulta según el sexo. La distribución de los motivos de consulta también es similar en ambos hospitales, salvo que en el hospital de Kalyandurg la consulta por fiebre es significativamente mayor que en el de Bathalapalli. Esto puede estar relacionado con la mayor desnutrición en los pacientes atendidos en dicho hospital, como hemos comentado anteriormente y como se relaciona en otros estudios (137).

Respecto a los motivos de consulta en pacientes valorados en consultas externas e ingresados, se observa que los pacientes ingresados han consultado en mayor proporción por fiebre. Esto puede deberse a la relación entre fiebre y gravedad del proceso que motiva el ingreso. En un estudio similar, realizado con 303 pacientes en un hospital terciario indio, la fiebre también era el principal motivo de consulta de los pacientes ingresados (138).

Respecto a los motivos de consulta por edad, en todos los grupos se observa que el motivo principal de atención es la fiebre salvo en los neonatos donde es la revisión de salud. En el grupo de edad de 1 mes a un año junto con la fiebre destaca como motivo de consulta el cuadro respiratorio de vías altas.

Durante el análisis de los datos encontramos como principales diagnósticos los cuadros otorrinolaringológicos, es decir, otitis, sinusitis y otros cuadros respiratorios de vías altas, neumonía, dengue y las infecciones gastrointestinales. Esta patología prevalente coincide con lo registrado a nivel nacional para la India por la OMS (67), donde destacan las patologías infecciosas respiratorias, seguidas de las digestivas, siendo estas patologías las que se asocian a mayor mortalidad infantil como se ve en varios estudios (135)(139). En los meses de monzones, como ocurre en el periodo de recogida de los datos, se incrementan las enfermedades transmitidas por picaduras de mosquito, como la malaria y el dengue (140)(136).

No se aprecian diferencias significativas en los diagnósticos respecto al sexo, ni respecto a las infecciones de orina como se muestra en algunas publicaciones donde se asocia más riesgo de infecciones urinarias en varones no circuncidados menores de un año y, a partir del año de edad, en mujeres (141)(142).

Los diagnósticos de etiología infecciosa son significativamente más prevalentes en la población que presenta bajo peso, presentando el doble de riesgo de padecerlas, como ya hemos reseñado previamente.

La distribución de los diagnósticos de malaria, amigdalitis, conjuntivitis, infecciones cutáneas y urinarias es similar entre ingresados y pacientes externos. En los pacientes ingresados hay mayor prevalencia en los diagnósticos de neumonía, gastroenteritis aguda y dengue, mientras que las infecciones de vías respiratorias altas predominan en los pacientes vistos en consultas externas.

Respecto a los diagnósticos por grupo de edad, las infecciones respiratorias de vías altas y el dengue predominaron en todos los grupos de edad, salvo en el grupo de neonatos. En menores de un año y mayores de 5 años, la causa no infecciosa o la revisión de salud predominaron, mientras que en los grupos de 1 a 4 años las infecciones respiratorias de vías altas (*ENT affection*) fueron el diagnóstico principal.

Respecto a los diagnósticos y su relación con el uso de antibioticoterapia, conjuntivitis y amigdalitis siempre se asocian a prescripción antibiótica, mientras que neumonía, infección urinaria e infección cutánea la asocian con frecuencia. Solo en la mitad de los casos de gastroenteritis aguda se prescribe antibiótico, escasamente se prescribe en las infecciones respiratorias de vías altas o en el dengue y, en ningún caso, cuando se trata de malaria. Estos datos coinciden con lo publicado en otros estudios (143)(144)(145).

3. Antibioticoterapia pautada y cultivos solicitados

En el estudio comentado previamente realizado por Chatterjee *et al.*, la antibioticoterapia era prescrita de forma oral en el 51 %. En el estudio que hemos realizado, la forma de administración fue principalmente oral (44 %) en pauta de

2 veces al día en los pacientes valorados en consultas externas, e intravenosa-intramuscular (77 %) en pauta de 3 veces al día en los ingresados.

En el estudio comentado antes sobre la prescripción antibiótica oral más frecuente en los hospitales de Calcuta (93), los antibióticos más usados fueron amoxicilina-clavulánico (67 %) y cefpodoxima (63 %). Estos altos porcentajes de amoxicilina-clavulánico coinciden más con los observados en los pacientes ingresados de nuestro trabajo, donde el fármaco de primera elección es amoxicilina-clavulánico (60,42 %) por vía intravenosa, seguido por ceftriaxona (12,5 %) y cotrimoxazol (8,33 %). En el estudio de Chatterjee *et al.* los fármacos intravenosos más usados fueron cefotaxima y ceftriaxona (74.6 %), seguido de piperacilina-tazobactam (61.5 %). Como refieren en varios estudios, las cefalosporinas suponen más de la mitad de los antibióticos que se prescriben en la India (146)(147) adecuados a las recomendaciones de la OMS de uso de cefalosporinas como primera línea de tratamiento de infecciones, tales como fiebre entérica, meningitis y neumonía severa (100).

Si se compara el uso de antibioticoterapia con la solicitud de cultivos, este último valor es muy bajo. Así, el registro total de cultivos solicitados ha sido de 15 muestras en el total de pacientes valorados, respecto a un total de 110 antibióticos pautados en los 483 pacientes registrados en el periodo de recogida de los datos en ambos hospitales (3 % es el porcentaje de cultivos solicitados frente a 22,68 % de antibioticoterapia pautada). Esto ha sido señalado recientemente en el estudio de 2015 sobre percepción del mal uso de antibioticoterapia en hospitales de Calcuta (93). En este estudio se señala como posible solución a este mal uso la posibilidad de incrementar la solicitud de cultivos e implementar la política antibiótica en los hospitales.

3. Respecto a los resultados de los cultivos recogidos a la población pediátrica de los hospitales de la FVF en el periodo 2012-2015

Se registran en el laboratorio un total de 58 174 muestras de la población pediátrica de la red de hospitales FVF en el periodo de enero 2012 a diciembre 2015. Tras el análisis de las muestras recogidas se obtiene un total 16 076 cultivos en los que aparece crecimiento bacteriano, aislándose en ellas un total de 16 573 microorganismos.

1. Rendimiento de las muestras analizadas

Respecto al tipo de muestras recogidas, la mayor parte (32,8 %) son hemocultivos, seguido de orina (24,3 %), esputo (12,1 %), pus (8,5 %), LCR (7,9 %), heces (7,7 %), el resto ya en menor proporción.

Analizando los datos resultantes, se observa un descenso en el rendimiento de las muestras de 2014 y 2015 respecto a los años anteriores, del que se desconoce la causa. El rendimiento global de las muestras es elevado en las muestras de pus y tejido, apareciendo crecimiento en, aproximadamente, 1 de cada 5 del resto de muestras (20 %).

Así, el rendimiento del hemocultivo en nuestro estudio del 23,7 %, y es el tipo de muestra más usado para cultivo en nuestra población. La tasa encontrada es similar a la publicada como tasa habitual de positividad de hemocultivo del 25 %, como se describe en los estudios sobre perfil bacteriológico y antibiogramas de Tiwari *et al.*, Rose *et al.* y Prabhu *et al.* (143)(144)(145).

2. Prevalencia de microorganismos en la muestra

En primer lugar, en relación a los datos de prevalencia obtenidos en nuestro laboratorio, se debe tener en cuenta que existen patógenos que no aparecen en nuestra muestra, si la comparamos con otras series bibliográficas encontradas. Esto se debe fundamentalmente a la disponibilidad de realizar los cultivos especiales en el laboratorio y a su rentabilidad (148)(149). Este es el caso de *Campylobacter* y *Helicobacter pylori* que, a pesar de presentar una prevalencia alta en otras muestras, en nuestro laboratorio no es posible realizar dichos cultivos, por lo que no existen datos.

Respecto a los datos encontrados en nuestra muestra, se observa una llamativa prevalencia de las bacterias gramnegativas con respecto a las grampositivas, similar a lo descrito en la bibliografía, como se señala Murali *et al* (42) en su estudio realizado a lo largo de 10 años sobre la prevalencia de microorganismos y su resistencia antibiótica. También lo señala Dharmapalan *et al.* en su metaanálisis (99). En diversos artículos, como los publicados por Muley *et al.* y Roy *et al.*, se señala la llamativa prevalencia de infecciones por gramnegativos en neonatos (150)(151). Estos datos son también similares a lo publicado por Gupta *et al.* sobre una población de la India similar a nuestra muestra (152), aunque hay publicaciones como la de Thakur *et al.* que muestran el aumento de las bacterias grampositivas en los últimos años (153)(154). En un estudio sobre la etiología de la bacteriemia en la población infantil realizado en 6 países, entre los que se encontraba la India, se señala la gran importancia de la infección por *Staphylococcus aureus* (155).

Respecto a los resultados de nuestra muestra, predominan las bacterias gramnegativas, siendo *Escherichia coli* (23,16 %) el patógeno más encontrado seguido del grupo Estafilococos coagulasa negativos (11,24 %), *S. aureus* (10,09 %), *Klebsiella pneumoniae* (9,61 %), *Acinetobacter sp.* (7,64 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (5,88 %). Los siguientes patógenos ya se encuentran en menor proporción en nuestro estudio: *Salmonella sp.* (1,86 %), *Enterococcus sp.* (2,11 %), *Streptococcus pyogenes* (2,94 %) y *Shigella sp.* (2,15 %). Otros destacados son *Enterococcus faecium* (2,02 %), *Proteus mirabilis* (1,57 %), *Enterobacter sp.* (1,30 %) y *Streptococcus pneumoniae* (1,29 %).

En un estudio publicado en septiembre de 2014 en *Indian Pediatrics* por Rose W1, *et al.* (144) donde se analizó el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados en hemocultivos pediátricos, se encontraron en los primeros puestos en prevalencia los mismos organismos aunque en distinto orden, siendo el germen más habitual el grupo de *Estafilococos coagulasa negativos* (25.9 %), seguido de *Salmonella sp.* (17.3 %), *E. coli* (11 %), *Klebsiella sp.* (9.9 %), *Pseudomonas sp.* (6.4 %), *Enterobacter sp.* (2.9 %), *S. aureus* (10.8 %), *Enterococcus sp.* (5.5 %) y *S. pneumoniae* (4.7 %).

En otro estudio sobre el perfil bacteriológico y antibiograma de bacteriemia en niños menores de 10 años en un hospital de tercer nivel en Bangalore, India por Tiwari *et al.* (143), publicado en 2013 en *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, encontraron como patógeno más prevalente *Klebsiella sp.* (43,75 %), seguido por *Staphylococcus aureus* (18,75 %), *Pseudomonas aeruginosa* (9,38 %) y el grupo *Estafilococos coagulasa negativos* sólo supuso el 9,38 %.

En un estudio realizado en una unidad de cuidados intensivos en el *Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research (JIPMER)* se encontró como patógeno más prevalente el *Acinetobacter sp* (156).

Así, los 6 patógenos más prevalentes en nuestra muestra son los más frecuentemente encontrados en los estudios realizados en la población pediátrica india.

3. Resistencia en tanto por uno encontrada en el antibiograma

Las resistencias antibióticas están aumentando en todo el mundo de forma alarmante. Esto lo podemos observar en nuestro día a día cuando el niño no responde como esperábamos al tratamiento antibiótico prescrito de forma empírica. Cada vez son más las publicaciones sobre las resistencias antibióticas existentes. En nuestro entorno diario, las bacterias más resistentes se encuentran principalmente en contextos de hospitalización, como se describe en algunos de los estudios realizados sobre bacterias gramnegativas multirresistentes (157)(158)(159). En la India, esta situación de resistencia antibiótica parece sobrepasar el ámbito hospitalario y esto puede deberse a la facilidad de acceso a

la compra de antibióticos no pautados por personal sanitario, que puede conllevar a un mal uso de los mismos, debido, en muchas ocasiones, a la dificultad de acceso a los servicios de salud (1)(64)(65)(160)(161)(162). A nivel internacional existen revisiones internacionales que señalan a *E. coli*, *S. aureus* y *Klebsiella sp.* como los patógenos más prevalentes (163)(164).

Los estados miembros solicitaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el desarrollo de una lista de los patógenos prioritarios (PPL), respecto a su resistencia antibiótica, que ayudase a priorizar la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. En febrero de 2017 se ha publicado dicha lista en la que los patógenos se distribuyen clasificados en tres listas de prioridad (crítica, alta y media). El protocolo y los resultados completos están pendientes de ser publicados en la página web de la OMS a partir de mayo de 2017 (88). La lista muestra una elevada estabilidad, de forma que los principales patógenos no se modifican a pesar de estratificar los resultados de acuerdo al origen geográfico.

En dicha lista se incluyen en prioridad 1 CRÍTICA a *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y el grupo *Enterobacteriaceae*. Son prioridad 2 ALTA *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Salmonella sp.* y *Neisseria gonorrhoeae*. Por último, la prioridad 3 MEDIA la forman *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Shigella sp.*

En la discusión de los resultados obtenidos vamos a comentar los datos más relevantes siguiendo en el orden usado en el análisis, incluyendo los patógenos referidos por la OMS encontrados en nuestra muestra y otros patógenos prevalentes que merece la pena destacar.

1. Prioridad 1: CRÍTICA

1. *Acinetobacter baumannii*

Los datos de *Acinetobacter baumannii* en nuestra muestra son escasos. Sin embargo, nuestra muestra de *Acinetobacter sp.* es amplia, ocupando el quinto lugar en prevalencia. En el estudio de Murali *et al.* se observa que *Acinetobacter*

baumannii presenta una sensibilidad a amikacina del 25-35 %, a cefalosporinas de tercera generación del 23-33 %, a meropenem del 26-33 %, mientras que a colistina es del 80-100 % (42).

En nuestro medio, *Acinetobacter sp.* se muestra como el microorganismo de mayor resistencia. Recientemente se ha publicado el aumento alarmante de la resistencia a carbapenems en *Acinetobacter sp.* y en enterobacterias (156) (165). En un estudio de resistencia antibiótica realizado en población pediátrica en Nueva Delhi recién publicado por Manas *et al.* también destacan la resistencia de esta bacteria. En dicho estudio describen una resistencia a meropenem del 38,6 % (166). En nuestro estudio, la resistencia antibiótica observada en el grupo *Acinetobacter sp.* a meropenem fue similar, de un 37 % y de un 15 % a imipenem (Figura 117). Se debe destacar que la gráfica del periodo muestra una tendencia al aumento de la resistencia a meropenem en los últimos años (Figura 118).

2. *Pseudomonas aeruginosa*

En nuestra muestra, las resistencias a penicilina son superiores al 80 % y *Pseudomonas aeruginosa* presenta elevadas resistencias frente a las cefalosporinas (por encima del 40 %), siendo bajas frente a colistina (2 %) y meropenem (8 %).

En el estudio de Tiwari *et al* (143), la mayoría de los organismos gram negativos mostraron la máxima resistencia a la ampicilina (68,42 %) y el 33,33 % de las especies de *Pseudomonas* mostró resistencia a imipenem y meropenem. En el estudio de Dharmapalan se describe un 1,7 % de cepas resistentes a meropenem (99).

Se han publicado casos de infecciones oculares por *P. aeruginosa* multi-resistente que han respondido al tratamiento tópico con colistina (167).

Quisiera señalar la importancia de *Stenotrophomonas maltophilia* (anteriormente llamado *Pseudomonas maltophilia*), que en nuestra muestra sólo se aísla en cuatro cultivos, pero que se reconoce cada vez más como un patógeno emergente asociado a mortalidad en pediatría (168).

3. Enterobacteriaceae

Dentro de este grupo vamos a describir los siguientes microorganismos atendiendo a su prevalencia en nuestra muestra y a su relevancia clínica: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Enterobacter sp.*

La infección por estas bacterias se asocia a una elevada morbimortalidad y las resistencias se deben vigilar. En un estudio realizado en población pediátrica de un hospital de la India se obtuvieron tasas de mortalidad de hasta el 52 % (169).

1. Escherichia coli

Escherichia coli es la bacteria más prevalente de nuestra muestra, con una tendencia creciente a lo largo del periodo, lo que coincide con lo descrito por Alagesan *et al.* (42) y que puede suponer un riesgo de salud pública por su ubicuidad (170).

En nuestro estudio, se observa una elevada resistencia a cefalosporinas (hasta un 79 % a cefotaxima-ceftriaxona), ciprofloxacino (hasta un 76 %) y un 66 % a cotrimoxazol. También presenta alta resistencia frente a piperacilina-tazobactam, clindamicina y rifampicina (por encima del 60 %), siendo moderada a gentamicina y baja frente a nitrofurantoína, imipenem, meropenem, colistina, cloranfenicol (12 %) y amikacina. En el estudio de Dharmapalan *et al.* se observan datos similares salvo que encuentran menos resistencia a piperacilina-tazobactam (16,7 %) y más a cloranfenicol (63,9 %) (99).

2. Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae en nuestra muestra presenta una prevalencia creciente y está en cuarto lugar en resistencia antibiótica. Es muy resistente a cefalosporinas y hasta el 36 % son resistentes a piperacilina-tazobactam. Buena sensibilidad a colistina (1 %) y meropenem (6 %). La resistencia frente a amikacina es del 13 % y frente a ciprofloxacino del 36 %, muy inferior a lo encontrado en el

estudio de Manas *et al.* realizado en la población pediátrica de un hospital terciario de Nueva Delhi, donde se encontraron resistencias del 60 % (166).

Estas altas resistencias a los betalactámicos de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* encontradas en nuestra muestra, coincidirían con lo mostrado en el estudio de Rose *et al.* (144) donde se analizó el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados en hemocultivos pediátricos y se observaron altas tasas de cepas productoras de β -lactamasas (71 %) en *E. coli* y *Klebsiella sp.* y organismos productores de carbapenemasas en el 22 % de *Klebsiella sp.* y 9 % de *E. coli*. El aumento de las resistencias a carbapenems de las enterobacterias es similar a lo observado en otros países, como se describe en un estudio realizado por Zhang *et al.* en China, donde se observaron resistencias en el 8 % de *Klebsiella pneumoniae* y 2 % de *E. coli* (171), asociado con un aumento de la mortalidad infantil, al igual que se describe en Estados Unidos (172)(173). Como ocurre a nivel mundial, también en España y en nuestra región, Cantabria, se señala el gran problema de salud que producen las bacterias gramnegativas. En el estudio de Fariñas *et al.* se describe la elevada resistencia de las enterobacterias productoras de BLEE que son resistentes a penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos junto con elevadas resistencias a quinolonas y aminoglicósidos (159). A nivel europeo, el centro de control de enfermedades y el centro europeo de seguridad alimentaria alertan, en su informe de 2015, de *E. coli* resistentes a colistina observadas en carne de consumo (83).

Conviene destacar que la resistencia media de las bacterias gramnegativas *E. coli* y *K. pneumoniae*, a la combinación recomendada por la OMS para el manejo empírico de la sepsis neonatal ampicilina-gentamicina, es muy elevada (*E. coli* / ampicilina 94 %, *E. coli* / gentamicina 22 %; *K. pneumoniae* / ampicilina 99 %, *K. pneumoniae* / gentamicina 26 %;) y a cefotaxima también es elevada (*E. coli* / cefotaxima 79 %; *K. pneumoniae* / cefotaxima 69 %) (100).

3. *Proteus mirabilis*

Proteus mirabilis se encuentra en nuestra muestra como la quinta bacteria en resistencia. Presenta una elevada resistencia frente a nitrofurantoína (88 %), cotrimoxazol (77 %) y doxiciclina (100 %), pero destaca su elevada resistencia también frente a colistina (por encima del 80 %) aunque, según el estudio de Bhatt *et al*, *Proteus mirabilis* se considera resistente a colistina y tigeciclina (174). Estas elevadas resistencias, que se describen a nitrofurantoína y cotrimoxazol, se observan también en otras publicaciones como la realizada por Yakubov *et al*. donde se observa un 100 % de resistencia de *Proteus sp.* a cotrimoxazol y un 25 % a nitrofurantoína, lo cual choca con los protocolos de manejo empírico de las infecciones urinarias pautadas por la OMS (142)(100).

4. *Enterobacter sp.*

Enterobacter sp. es el cuarto patógeno de la muestra en resistencia. A pesar de esto, la resistencia a cefalosporinas de tercera generación es del 51 %, estando por encima del 80 % para el resto de cefalosporinas.

Llama la atención la elevada resistencia del 48 % frente a piperacilina-tazobactam, mientras que es moderada frente a gentamicina (21 %), cloranfenicol (24 %) y ciprofloxacino (21 %). Se observa una buena sensibilidad a colistina (2 %) y meropenem (3 %).

En el estudio realizado por Dharmapalan *et al*. los datos son muy diferentes. En este estudio se observa una resistencia a cefalosporinas de tercera generación en el 100 % de los *Enterobacter sp.* de la muestra, con un 16,7 % de resistencia a piperacilina-tazobactam. También destaca en este estudio la alta resistencia encontrada a cloranfenicol (91,1 %). Se observan datos similares a los nuestros respecto a la resistencia a meropenem (16,7 %) (99).

2. Prioridad 2: ALTA

1. *Enterococcus faecium*

Enterococcus sp, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* son muy prevalentes en nuestra muestra. Respecto a su resistencia, *E. faecium* se encuentra en sexta posición en nuestro estudio y expresa la mayor resistencia de los tres, muy alejados de *Enterococcus sp* y *Enterococcus faecalis* que se encuentran en undécimo y décimocuarto lugar, respectivamente.

Como describe Kapoor *et al.*, en su estudio realizado en población pediátrica india, las resistencias de este grupo son elevadas a estreptomicina (50 %) y a ciprofloxacino (50 %), presentando un 36 % de resistencia a amoxicilina-clavulánico y un 5 % a vancomicina (175).

En relación a la resistencia de *E. faecium*, conviene destacar que en nuestra muestra se ha observado un 6 % de resistencia a vancomicina. La resistencia a ciprofloxacino es elevada (78 %). Esta resistencia es mayor que la publicada recientemente por Chakraborti *et al.* donde se observa una resistencia hasta 49,7 % a ciprofloxacino (176). Destaca también la resistencia del 39 % a gentamicina en altas dosis y del 56 % a estreptomicina en altas dosis. Esta elevada resistencia a aminoglucósidos la señalan Padmasini *et al.* en un análisis realizado en Chennai, India, localización cercana a la de nuestro estudio (177). En el estudio de Chakraborti *et al.* la resistencia encontrada a estreptomicina es de un 71,2 % (176). La resistencia a cefalosporinas de tercera generación es muy elevada, presentando una sensibilidad buena frente a nitrofurantoína, cloranfenicol y linezolid. La resistencia a ampicilina de *E. faecium* es del 94 %, mientras que de *E. faecalis* es del 6 % y de *Enterococcus sp.* es del 30 %. Estos datos de resistencia a ampicilina de *E. faecium* contrastan con el estudio publicado por Simonsen *et al.* en los países nórdicos donde las tasas más elevadas son del 48,8 % para *E. faecium* (178). En este artículo se señala la importancia del bajo uso de antibioticoterapia en hospitales para el control de las resistencias.

Respecto a la evolución de la resistencia, *Enterococcus faecium* muestra una tendencia ascendente de resistencia, destacando el aumento de la resistencia a

vancomicina, gentamicina y ciprofloxacino. Esto coincide con lo publicado por Sreeja *et al.* donde se observó un aumento de la resistencia creciente a estos antibióticos, mostrando una resistencia a vancomicina de hasta el 27 % y a gentamicina hasta del 47 % (179).

2. *Staphylococcus aureus*

En este punto vamos a describir lo más llamativo que hemos encontrado al analizar los *S. aureus* de la muestra y el grupo de estafilococos coagulasa negativos.

1. *Staphylococcus aureus*

Se deben destacar los *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM o MRSA), es decir, los que presentan resistencia a derivados β -lactámicos, aunque las cepas SARM presentan, en general, resistencia múltiple a varios grupos de antibióticos (180). El aumento de cepas meticilin-resistentes se relaciona con los sistemas de salud y el uso de antibioterapia, pero también con el estado inmune del paciente, donde la situación social y nutricional puede tener un gran impacto, como lo destacan recientemente Uhlemann *et al.* (181), Kapil (182) y Rajkumar *et al.* (183) en sus publicaciones. También está descrito este incremento en España (180).

En el estudio de Rose *et al.* (144) al analizar los organismos Gram positivos, se observó un 40 % de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, mientras todos ellos eran susceptibles a la vancomicina y linezolid. En el estudio de Tiwari *et al.* (143), de los *Staphylococcus aureus*, el 33,33 % fueron detectados como resistente a la meticilina. Los estudios realizados por Red India de Vigilancia del grupo de resistencia a los antimicrobianos (INSAR), en la India, reportan una prevalencia del 41 % de MRSA (78) y hasta un 38 % en el estudio multicéntrico sobre infección neonatal DeNIS (184). Se describe en nuestra muestra un porcentaje muy superior, siendo el 54 % de *S. aureus* resistentes a cloxacilina,

similar a lo descrito por Dharmapalan *et al.*, donde encuentran, como nosotros, que todos son sensibles a vancomicina (99).

La resistencia de *Staphylococcus aureus* a amoxicilina-clavulánico en nuestra muestra es del 67 %, superior a lo encontrado por Dharmapalan *et al.* (25 %) y similar a lo publicado por Eshwara *et al.* (50 %)(185). Es importante destacar de este último estudio las resistencias encontradas de *S. aureus* frente a eritromicina (55 %) y ciprofloxacino (75 %), que en nuestro estudio son inferiores, del 26 % y 69 %, respectivamente.

2. Estafilococos coagulasa negativos

En el grupo de estafilococos coagulasa negativos, las especies más prevalentes son *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus epidermidis*, según describe en su estudio Rajkumar *et al.* (183). En este mismo estudio, se detalla una mayor resistencia global en este grupo que la observada para *S. aureus*. Aunque *S. aureus* es el más predominante, es importante señalar el aumento de la patogenicidad de los estafilococos coagulasa negativos, con casos de multirresistencias, como señala Singh *et al.* en su estudio (186).

En nuestra muestra, el grupo de estafilococos coagulasa negativos tiene un 63 % de resistencia a cloxacilina, que es similar lo encontrado en la bibliografía, como en el estudio de Singh *et al.*, donde las tasas de resistencia están en torno al 57,6 % (187). Además, se encuentra en nuestro estudio una resistencia del 12 % a gentamicina, del 42 % a cefuroxima, del 42 % a ciprofloxacino y del 100 % a ceftriaxona, similar a lo encontrado en la bibliografía, salvo para las tasas de resistencia a ceftriaxona que son muy llamativas. En el artículo publicado por Dharmapalan *et al.*, se describe un 50 % de resistencia a gentamicina, 35,4 % a ceftriaxona y hasta 38,9 % a ciprofloxacino (99). Todas las muestras eran sensibles a vancomicina, similar a lo encontrado en nuestra población, donde se observa una resistencia del 1% para vancomicina, que es el tratamiento de elección en cepas meticilínresistentes, como señala Tarai *et al.* en su artículo (188), aunque ya se están estudiando alternativas como la daptomicina para los casos resistentes (189).

3. *Salmonella sp.*

La prevalencia en nuestra muestra de *S. Typhi* es de un 1,89 %, lo que supone un porcentaje levemente superior al conjunto de las otras cepas de *Salmonella sp.* (1,86 %), al igual que lo describe Wain *et al.* (17) en su estudio. La resistencia global de *S. Typhi* también es superior (21,7 %) frente al 20,9 % que presentan las otras cepas.

Desde 1990, *S. Typhi* ha ido adquiriendo resistencia a los fármacos de primera línea recomendados por la OMS (ampicilina, cloranfenicol y quinolonas) (190). Tiwari *et al.* (143), encontraron *Salmonella Typhi* 50 % resistentes a la ampicilina y cotrimoxazol. En el estudio publicado en *Malays J Med Sci.* en 2013 por Gupta *et al.* (191) sobre las tendencias en los patrones de resistencia a los antibióticos en la fiebre entérica, los autores señalan, sobre el antibiograma de la *S. Typhi*, un enorme aumento de la resistencia a la ampicilina (56 %), ácido nalidíxico (100 %) y ciprofloxacino (13,6 %). Kumar *et al.* describen también esta alta resistencia a ácido nalidíxico, del 96 % en su muestra (192). En el estudio de Dharmapalan *et al.* las tasas de resistencia son similares a este estudio, del 50 % a ampicilina, del 14,3 % a ciprofloxacino y del 16 % a azitromicina (99). Se han descrito tasas de multirresistencia de *Salmonella sp.*, en zonas similares a la de nuestro estudio, del 50-75 %, como lo publicado por Kariuki *et al.* (193).

La *Salmonella Typhi* encontrada en nuestra población es sensible a cotrimoxazol, cefotaxima y ampicilina y presenta resistencia de un 75 % al ciprofloxacino y del 96 % a ácido nalidíxico. Este nivel de resistencia a quinolonas tan elevado llama la atención si lo comparamos con lo que hay publicado a nivel mundial (7)(194)(191)(195)(196)(197). Esta elevada resistencia a ciprofloxacino también se describe en nuestra muestra para el grupo de *Salmonella sp.* donde es del 68 %. En un estudio recientemente publicado por Harichandran *et al.*, realizado en Kerala, una región cercana a la nuestra, se encuentran cifras de resistencia a ciprofloxacino similares, de 67,1 % para *S. Typhi* y de 59,1 % para *S. Paratyphi A* (198). Ya en 2008, Harish *et al.* describen un caso de alta resistencia en Pondicherry, también cercano a nuestra área (199). Este aumento de resistencias podría deberse al uso de antibióticos en la carne para consumo humano, como lo describe Lekshmi *et al.* (200).

En nuestra población no se observan resistencias a ceftriaxona ni a azitromicina, que son el tratamiento indicado en casos de multirresistencias, aunque esto ya se ha reportado en algunos estudios (99)(201).

3. Prioridad 3: MEDIA

1. *Streptococcus pneumoniae*

La infección neumocócica invasiva continúa siendo, en la India, la principal causa de mortalidad entre los niños menores de 5 años. Por eso, es importante conocer los patrones de resistencia del *Streptococcus pneumoniae* en esta zona.

En un estudio realizado recientemente en población pediátrica india por Manoharan *et al.*, dentro del grupo *Alliance for Surveillance of Invasive Pneumococci* (ASIP), se encontró una resistencia a penicilina del 8 %, del 66 % a cotrimoxazol, 37 % a eritromicina y 9 % a cloranfenicol (202).

En la población estudiada, se ven hasta un 10 % de resistencias a la penicilina y hasta un 10 % de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a eritromicina. En un estudio realizado por Rosenblut *et al.* en población pediátrica chilena, se describen resistencias del 5 % a penicilina y del 33 % a eritromicina (203) y en el publicado por Balaji *et al.* de un 5,2 % a penicilina y un 30 % a eritromicina (204) en niños indios. Entre los *Streptococcus pneumoniae* observados por el INSAR, el 97 % eran susceptibles a la penicilina en comparación con el 94.1 % reportado por los CDC en el año 2012 (76). En el estudio multicéntrico realizado por Torumkuney *et al.*, se observaron resistencias a azitromicina de hasta el 45,2 % (205).

La resistencia a ciprofloxacino de nuestro estudio es del 2 %, de un 21 % a cotrimoxazol y de un 27 % a cloxacilina, sin existir resistencias a cloranfenicol. En un estudio sobre resistencias en queratitis bacteriana realizado por Prajna *et al.*, las resistencias encontradas de *S. pneumoniae* fueron de 24,2 % frente a ciprofloxacino (aunque solo 4,5 % para ofloxacino) y 14,1 % a cloxacilina (206).

Respecto al *Streptococcus pyogenes*, en nuestra muestra se observa una resistencia a penicilina del 6 %, a ciprofloxacino del 4 %. Se debe destacar que el 25 % son resistentes a eritromicina, dato superior al mostrado en la bibliografía existente, donde la prevalencia de resistencia a macrólidos es del 10,2 % (207). Se encuentran datos incluso similares a nuestro estudio en el artículo publicado por Shivekar *et al.* realizado en Puducherry, donde se encontró una resistencia a eritromicina del 38 % (208). En el estudio de Vanita *et al.*, la resistencia a eritromicina fue del 3,9 %, a azitromicina del 7,8 %, destacando el 25,5 % de resistencia a tetraciclina (209).

Respecto al *Streptococcus sp.* de nuestro estudio, los 6 cultivos en los que se analiza la azitromicina son resistentes, mientras que de los 384 en los que se analizó la eritromicina, solo el 19 % son resistentes. Hay que señalar la resistencia a nitrofurantoína del 67 %, un 11 % a ciprofloxacino y un 10 % a cloranfenicol. Se observa también un 21 % de resistencia a penicilina y a amoxicilina-clavulánico, y un 3 % a ceftriaxona.

2. *Shigella sp.*

Shigella sp. puede crear resistencias fácilmente. La resistencia a múltiples fármacos es un serio problema para el tratamiento de la shigelosis, sobre todo los cuadros clínicos debidos a *S. dysenteriae* tipo 1.

Mamatha *et al.* describen una prevalencia del 5,6 % de *Shigella sp.* en los casos de diarrea aguda analizados en niños de la ciudad india de Manipal, de los que un 45 % eran *Shigella flexneri*, seguida de *S. sonnei* (31 %), *S. boydii* (15 %), y *S. dysenteriae* (8 %)(210). En el estudio realizado por Aggarwal *et al.* sobre la prevalencia y resistencia de *Shigella sp.* en población pediátrica india, se observa que el 8.2 % de la diarrea y el 33.1 % de la disentería se debieron a *Shigella sp.*

La resistencia encontrada en el estudio de Aggarwal *et al.* fue elevada para cotrimoxazol (92.8 %), ácido nalidíxico (91.1 %), doxiciclina (87.5 %), ampicilina (58.9 %), ofloxacino (57.1 %) y ciprofloxacino (53.6 %). Entre los aminoglicósidos

dos, se encontró mayor resistencia para gentamicina (10.7 %) que para amikacina (3.6 %). El 16 % de las cepas eran resistentes a cefalosporinas de tercera generación, pero todas fueron sensibles a carbapenems (211).

En nuestro estudio destaca la resistencia del 53 % a ciprofloxacino, similar a lo encontrado en el estudio de Aggarwal *et al.* y en otros estudios realizados en la India como el realizado en las islas Andaman (212) o en Calcuta (213). Desde 2003 la resistencia a ciprofloxacino va en aumento según algunos estudios (214).

Además, al igual que los estudios descritos, también encontramos en el nuestro unas resistencias elevadas a cotrimoxazol (72 %), ácido nalidíxico (82 %), doxiciclina (72 %) y amikacina (86 %), siendo aceptable la resistencia encontrada para gentamicina (16 %).

Un estudio realizado en 2012 por Taneja *et al.* en la India, muestra resistencia a cefalosporinas de tercera generación en un 16,8 % de las muestras de *Shigella flexneri* (215). En nuestra población, la resistencia a cefotaxima es solo del 5 % con sensibilidad total a carbapenems.

4. Otros hallazgos de patógenos que no forman parte de la lista de priorización de la OMS

1. *Corynebacterium sp.*

A pesar de que se considera a *Corynebacterium sp.* en muchas ocasiones como una contaminación, su patogenicidad se describe cada vez con más frecuencia, sobretodo en complicaciones de la herida quirúrgica, como señala Rizvi *et al.* en su estudio (216). Desde que se incluyó en el calendario indio de vacunación, los casos descritos en población pediátrica son escasos y debidos a la vacunación incompleta o no realizada, según describe Dandinarasaiah *et al.* (217). La prevalencia en nuestra muestra es del 1,8 % y la resistencia global es del 40,3 % por lo que se encuentra en una posición media que se debe tener en cuenta.

En la población estudiada, *Corynebacterium sp.* muestra elevada resistencia frente a penicilina (71 %) y piperacilina-tazobactam (80 %). La resistencia a eritromicina es del 50 %, a clindamicina del 64 % y a gentamicina del 57 %. Presenta una buena sensibilidad a vancomicina, cloranfenicol y colistina.

En un estudio sobre *Corynebacterium sp.* realizado en la India por Chaudhury *et al.*, se observa que más de la mitad eran resistentes a penicilina, eritromicina y clindamicina, mientras que vancomicina, linezolid y la tigeciclina mostraron una excelente actividad. Cloranfenicol y la tetraciclina mostraron eficacia bactericida del 80 % (218).

Se ha descrito como causante de endoftalmitis en un estudio publicado por Joseph *et al.* en la India, donde se encontró buena sensibilidad con vancomicina, observándose resistencias a ceftazidima elevada y algunas mostraron resistencia a amikacina (219).

Corynebacterium sp. es una bacteria prevalente pero su resistencia conocida hasta la fecha no es elevada, a pesar de que se han descrito ya cepas multirresistentes, como se ha publicado recientemente en dos mujeres de León y Burgos con mastitis granulomatosa (220).

4. Eficacia bactericida de los antibióticos utilizados en el antibiograma

La vancomicina ocupa la primera posición en eficacia bactericida en nuestro estudio. Es un fármaco que se lleva utilizado desde hace más de medio siglo para el tratamiento de las infecciones por bacterias grampositivas, sobre todo para el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus sp.*, *Enterococcus sp.* y *Clostridium difficile*. La resistencia a los antimicrobianos en bacterias grampositivas sigue siendo un reto en las enfermedades infecciosas. *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (MRSA), *Enterococcus sp.* resistentes a la vancomicina (VRE) e infecciones por *C. difficile* suponen una amenaza médica. Ante la presencia de patógenos resistentes a vancomicina se debe incidir en la búsqueda de nuevas alternativas como son, por ejemplo, los lipoglupopéptidos, la

daptomicina y el linezolid, aunque su uso se debe controlar y restringir a los casos resistentes a vancomicina (221). Por otro lado, aún son necesarias investigaciones sobre la dosificación de vancomicina según edad y patología, ya que la nefrotoxicidad que puede ocasionar se ha asociado a mortalidad en algunos grupos como son los neonatos, como destaca Patel *et al.* en su publicación (222).

Los siguientes puestos en eficacia bactericida en nuestro estudio los ocupan los carbapenems (imipenem y meropenem). Son antibióticos de amplio espectro, activos principalmente frente a bacterias gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* y *Enterococcus sp.*). Cada vez se están encontrando bacterias gramnegativas que muestran resistencias a carbapenems, por lo que se deben hacer estudios de sensibilidad (223). En el estudio publicado por Moolchandani *et al.* realizado en unidades de cuidados intensivos en el sur de la India, encuentran elevada resistencia a carbapenems en bacterias gramnegativas y un 11,9 % de enterococos resistentes a vancomicina (224). Esto ocurre a nivel internacional, también en España se están observando estas resistencias a carbapenems (225).

Colistina, cloranfenicol y nitrofurantoína se encuentran entre los 10 fármacos en eficacia bactericida. Estos fármacos reemergentes se unen a los nuevos fármacos como linezolid, reservados para el manejo de las multirresistencias.

Los aminoglicósidos gentamicina, amikacina y estreptomicina constituyen una alternativa a considerar en el manejo de las resistencias, incluso a enterobacterias resistentes a carbapenems, como explica Zavascki *et al.* (226).

Se debe señalar que en una situación media atendiendo a su eficacia bactericida se encuentran fármacos como azitromicina, ciprofloxacino, piperacilina-tazobactam y ceftriaxona/cefotaxima. Estos fármacos son usados frecuentemente de forma empírica en el manejo de los pacientes ingresados. En siguiente posición por eficacia se encuentran los betalactámicos, cuya eficacia se encuentra en torno al 40 %.

Es destacable que en los últimos puestos de eficacia bactericida se encuentran el ácido nalidíxico, la rifampicina y la cloxacilina.

El ácido nalidíxico (NA), es una quinolona de primera generación que se desarrolló en 1962. NA tiene sólo una actividad modesta frente a bacterias gram-negativas y baja absorción oral (227). Actualmente su uso está limitado a las infecciones urinarias no complicadas.

La rifampicina significó un gran avance en el tratamiento de la tuberculosis y otras infecciones por micobacterias, por su efecto bactericida y sus propiedades farmacocinéticas. Asociada a otros antibióticos es útil para tratar endocarditis, osteomielitis y artritis séptica. También se usa como alternativa en el tratamiento de legionelosis y brucelosis. Actualmente su uso en monoterapia es limitado. Se usa para la profilaxis en los contactos de pacientes con meningitis meningocócica o por *H. influenzae tipo b*. La resistencia encontrada a rifampicina en la India es elevada, como señala Nair *et al.* en su estudio (228).

La cloxacilina es activa frente a bacterias grampositivas, principalmente estafilococos. Uno de sus usos habituales es en las artritis sépticas en mayores de 3 años, como se encuentra en el protocolo de la OMS, aunque su uso se está poniendo en entredicho debido al aumento de las resistencias, como señala Motwani *et al.* en su reciente estudio sobre artritis séptica en población pediátrica india (229).

5. Sensibilidad antimicrobiana de la colistina

Llama la atención entre los resultados, la buena sensibilidad antimicrobiana de la colistina (también llamada polimixina E). El aumento de los microorganismos Gram negativos multirresistentes y la disminución en el desarrollo de nuevos antibióticos ha llevado al resurgimiento de la colistina que previamente se había casi dejado de usar por la alta incidencia de nefrotoxicidad y neurotoxicidad (230). La colistina es un antibiótico polipéptido que pertenece al grupo de los antibióticos polimixina con actividad principalmente contra los organismos gram-negativos (231). El uso de colistina ha ido en aumento en los últimos años y los estudios más recientes han mostrado menor toxicidad y buena eficacia. La colistina actúa sobre la membrana celular bacteriana que resulta en aumento de la

permeabilidad celular y la lisis celular. La colistina se puede administrar oralmente, tópicamente (167), por vía inhalada, por vía intramuscular, por vía intratecal y también por vía intravenosa. La colistina parenteral (en forma de colistimetato de sodio) se está usando para el tratamiento de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) y bacteriemia causada por bacterias multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* (232), *Klebsiella pneumoniae*, y *Acinetobacter baumannii* (233)(234). Es importante señalarla como posibilidad terapéutica real ante el aumento de resistencias (235), aunque las bacterias van más adelantadas que la investigación y ya han aparecido algunas bacterias resistentes a la colistina (236). Así, se están planteando nuevas terapias con fármacos que presenten sinergia con colistina (237) ya que el uso combinado de antibióticos puede ayudar al control de las resistencias (238).

6. Situación de resistencia antibiótica encontrada y situación de resistencia antibiótica global

En un artículo publicado en 2014 por el presidente de la asociación india de pediatría (*Indian Academy of Pediatrics-IAP*) (96) se hace una llamada a la acción frente a resistencia antimicrobiana actual. Los datos presentados por los microbiólogos de diferentes regiones de la India mostraron que, a pesar de que la magnitud de la resistencia es mayor en organismos Gram negativos, la resistencia entre las bacterias Gram positivas también está mostrando una tendencia a empeorar (157). El uso indiscriminado de antibióticos parece ser el factor más importante junto con la fácil disponibilidad de antibióticos, la laxitud de los organismos reguladores, la falta de conciencia pública sobre la resistencia a los antibióticos y el uso imprudente (84). La infraestructura de salud sobrecargada y la inequidad en la atención de salud son otros obstáculos para el uso racional de los antibióticos (63)(239). La IAP plantea cuatro soluciones: (1) la difusión de las directrices nacionales de antibióticos para la Infancia 2014, que es el documento IAP-ICMR; (2) educar a los médicos sobre la práctica racional de antibióticos; (3)

desarrollar directrices de control de infección para los pequeños hospitales y (4) recopilar y seleccionar datos sobre la resistencia a los antimicrobianos.

En 2016, el Gobierno de la India puso en marcha las guías nacionales para el uso de antibióticos en el manejo de enfermedades infecciosas (250). Aunque este es un paso importante para garantizar un uso racional en el país, existe la necesidad de crear unas guías específicas para neonatos y niños. Además, es fundamental la participación de los pediatras en la vigilancia activa de la resistencia a los antibióticos a través de organismos como la ICMR, la academia india de pediatría, y otras redes internacionales. Se debe insistir en la necesidad de vigilancia de la resistencia a los antibióticos en la población pediátrica y establecer medidas y protocolos para asegurar un uso más racional (90).

La situación de aumento alarmante de la resistencia antibiótica no está limitada a la India, sino que es un problema global. La OMS ha hecho un llamamiento para el desarrollo de nuevos fármacos y ha creado las bases para aumentar la vigilancia epidemiológica de los patógenos en situación más alarmante a través de un documento inicial recién publicado (88).

En 2004, Gilbert *et al.* alertaron de las escasas alternativas farmacológicas para hacer frente a estas resistencias, motivo por el que crearon su lema “*bad, bugs, no drugs*”, eslogan que adoptó la sociedad americana de enfermedades infecciosas (240). En 2013, Gilbert y su equipo promovieron el lema “10 x 20” para incitar a desarrollar 10 antibióticos antes del año 2020 (241). Desde 2003 a 2017 se han aprobado por la FDA estos nuevos fármacos antibióticos: fidaxomicina, ceftarolina, ceftobibrol, bedaquilina, dalvabancina, tedizolid, oritavancina, ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam y, el más reciente, solitromicina (un macrólido) (242)(243)(244). De éstos, solo 3 (ceftalorina, ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam) están indicados para el manejo de los patógenos más resistentes “ESKAPE”: *Enterococcus faecium* (ERV, resistente a vancomicina), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *K. pneumoniae* (además de *E. coli*) resistente a b-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasa, *Acinetobacter baumannii* (resistente a carbapenémicos), *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter sp.* (multirresistentes) por su capacidad para “escapar” de la actividad de múltiples antibióticos (245)(246).

Esta falta de nuevos antibióticos se refleja en un reciente artículo publicado por Bartlett (247). El resurgimiento de fármacos ya existentes en los que se ha controlado su toxicidad, como la tigeciclina, colistina, polimixina y los aminoglicósidos para el control de los gramnegativos, y asociaciones de los mismos, como la asociación de polimixina B con meropenem y rifampicina para el control de la *K. pneumoniae* resistente a polimixina B o cefalosporinas con acción anti-pseudomonas con inhibidores de betalactamasas, son también nuevas vías de manejo disponibles (248)(246)(249).

La búsqueda de nuevos fármacos para poder hacer frente al creciente aumento de bacterias multirresistentes actuales, incluso a fármacos de última terapia como la colistina, debe ser una línea de investigación actual y futura necesaria. Poco antes de depositar esta tesis ha aparecido una noticia esperanzadora sobre la posible utilidad de otros fármacos no antibióticos como la pentamida, utilizada hasta ahora frente a protozoos, para mejorar la eficacia bactericida de la colistina al actuar en sinergia con ella alterando la membrana externa de las bacterias gramnegativas y facilitando su entrada (237).

Estas investigaciones son prometedoras para el manejo clínico de los pacientes pediátricos que tienen la mala fortuna de cruzarse con una bacteria multirresistente.

VII - LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Con respecto a la primera parte del estudio donde se describen las patologías de los pacientes ingresados o que acuden a los servicios de urgencias, hay que señalar, en primer lugar, la dificultad en la recogida y análisis de los datos. La recogida de los datos no siempre se realiza de forma uniforme, ya que los distintos médicos de la consulta son los que los rellenan. Para evitar este sesgo, se realizaron varias sesiones informativas previas a la recogida de los datos, y el día de la recogida de datos se realizó una supervisión continuada de la misma. A pesar de todo esto, se han observado discrepancias en dicha recogida. Uno de los problemas observados ha sido la nomenclatura de algunos términos médicos que, a pesar de que se habían señalado y expuesto anteriormente en la reunión, parece que no quedó del todo claro y eso ha podido generar algún error a la hora de la clasificación. Un ejemplo es el diagnóstico de “*ENT affection*” donde estaría incluido el diagnóstico de “*URTI: upper respiratory tract infection*” pero que, en algunos casos, se había incluido en “*other infectious diseases*” posiblemente por error de concepto, con lo que el número total de infecciones respiratorias podría estar infraestimado.

Otra de las limitaciones que nos hemos encontrado ha sido la pérdida de datos por no haber sido recogidos. La talla de los pacientes no se pudo recoger por no estar protocolizado en el servicio de urgencias. Otro ejemplo de esto es la variable temperatura, que no se tomaba en todos los casos, sino sólo cuando la enfermera subjetivaba que el niño estaba caliente o lo referían los padres. De lo contrario, la enfermera colocaba como temperatura el valor estimado de 98,6 °F. Otros datos como la tensión arterial también están incompletos y no se pueden analizar. En muchos casos esto se debió a la falta de personal para poder recogerlos y a la falta de material, como en el caso de los manguitos pediátricos para la toma de presión arterial o de los sistemas de monitorización de la saturación de oxígeno.

La indicación de antibioticoterapia y la selección del antibiótico de forma empírica por parte los médicos, puede estar influenciada por el sesgo de sentirse supervisados, y ésta es otra limitación que debemos asumir.

En la recogida de datos de los pacientes, llama la atención la baja solicitud de muestras de cultivos. Las causas pueden ser varias. Por un lado, están las

limitaciones propias de la prueba como son las dificultades técnicas, la necesidad de personal formado, el tiempo que se precisa para obtener resultados, etc., pero, en el contexto en el que nos encontramos, otra limitación importante es su precio. Un hemocultivo cuesta 600 rupias, que es un precio elevado para el salario de la población que acude a estos hospitales, comparado con las 75 rupias que cuesta un hemograma (Figura 182). Y este precio es en los hospitales de la FVF, que forman parte de una ONG, donde los precios son mucho más accesibles para la población, siendo inferiores a los hospitales públicos y privados de la zona. Por otro lado, existe la limitación de que el servicio de microbiología no está disponible en todos los hospitales. En nuestro caso. se encontraba en el recinto del hospital general de Bathalapalli y allí llegaban muestras del hospital de Kalyandurg que eran recogidas varias veces por semana a 2 horas en coche, lo cual supone un aumento del tiempo hasta obtener los resultados y una posible afectación de su resultado por el tiempo que se tarda en procesar la muestra. Así, tanto la limitación de la no disponibilidad diaria ni cercana de la realización del hemocultivo, unido al coste para el paciente hacen que la recogida de cultivos se vea afectada.

Doctor : ASHOK K.C. DR
PEDIATRICS - PAED 1

Sl No	Investigation Name	Unit	Cost	Tot Cost
1	BLOOD CULTURE	1	600	600
2	SERUM ELECTROLYTE	1	120	120
3	URINE ALBUMIN (STRIP)	1	15	15
4	URINE MICRO	1	15	15
5	URINE SUGAR (STRIP)	1	5	5
Proc Charge		0.00	Actual Total	755.00
Charity		755.00	Lab Due	0.00
		Total Advance Paid Rs.		100.00
		Total Med Cost Rs.		0.00
		Total Lab Cost Rs.		0.00
		Total Service Cost Rs.		0.00
		Total Cancel Amt Rs.		0.00
		Total Cost Rs.		0.00
		Refund Amount Rs.		(100.00)

Print Date : 28/07/2015 0:48:27
GET WELL SOON

Doctor : ASHOK K.C. DR
PEDIATRICS - PAED 1

Sl No	Investigation Name	Unit	Cost	Tot Cost
1	HAEMOGRAM	1	75	75
2	SERUM ELECTROLYTE	1	120	120
Proc Charge		0.00	Actual Total	195.00
Charity		195.00	Lab Due	0.00
		Total Advance Paid Rs.		100.00
		Total Med Cost Rs.		0.00
		Total Lab Cost Rs.		0.00
		Total Service Cost Rs.		0.00
		Total Cancel Amt Rs.		0.00
		Total Cost Rs.		0.00
		Refund Amount Rs.		(100.00)

Print Date : 29/07/2015 1:13:00
GET WELL SOON

Refund Amount Rs. (100.00)

Print Date : 28/07/2015 0:48:27
GET WELL SOON

Figura 182 Facturas de hemocultivo y hemograma, respectivamente.

En relación a las limitaciones encontradas en la segunda parte de este estudio, es decir, con respecto al análisis de los cultivos realizados, la dificultad ya explicada en la realización de cultivos conllevaría que solo se realicen cultivos a los casos más graves o cuando no ha habido una respuesta a un tratamiento previo, con lo que los resultados de esta parte están limitados a la población ingresada con patología más grave y no pueden extrapolarse a toda la población pediátrica que acude a los hospitales.

En relación a la recogida de los datos, ésta se realiza en primer lugar de forma manual y, en el caso de que exista crecimiento bacteriano, se recogen los resultados del antibiograma a través de los registros informáticos. Los registros manuales del número total de cultivos recogidos a la población pediátrica estaban incompletos en algunos casos. Esto ha supuesto una pérdida de datos para el cálculo del rendimiento de las muestras. Este registro ha dificultado el análisis final de la muestra, imposibilitando en algunos datos la obtención de los intervalos de confianza. Además, los datos de sensibilidad a cada antibiótico se señalan como resistente, intermedio o sensible, sin cuantificar la resistencia, por lo que los resultados muestran datos de resistencia en tanto por uno de la media de muestras resistentes respecto del total, por lo que no es tan exacto.

VIII - CONCLUSIONES

1. Los pacientes atendidos en los hospitales de la FVF se encuentran, principalmente, en el rango de edad de 1 mes a 4 años (58 %). En nuestra población, al igual que en el resto del mundo, predominan los varones (58.3 %) frente a las mujeres. La distribución del origen de los pacientes es similar (Bathalapalli 53,3 % y Kalyandurg 46,7 %), aunque el riesgo de ingresar en el hospital de Bathalapalli es el doble que en el de Kalyandurg (OR 1,89).

2. En nuestro estudio, realizado en el estado de Andhra Pradesh, encontramos una prevalencia de malnutrición en la primera década de la vida en los pacientes atendidos en los hospitales (peso menor del p3 para la edad) del 34,9 %, observando una mayor subnutrición en los varones que en las mujeres, casi estadísticamente significativo ($p = 0.063$), con un riesgo de los niños 1.5 veces mayor (OR 1.49).

3. Los pacientes de 1 a 10 años presentan bajo peso en proporción mayor que en los otros grupos de edad, principalmente en el área del hospital de Kalyandurg. Los niños con bajo peso consultan más frecuentemente por fiebre, vómitos y diarrea. Se aprecia que los pacientes con malnutrición tienen, de forma significativamente estadística, el doble de riesgo de padecer infecciones y otras enfermedades que los pacientes con una nutrición adecuada. Estas enfermedades son sobre todo de causa infecciosa, siendo el dengue y la infección gastrointestinal las más frecuentemente encontradas.

4. Los principales diagnósticos encontrados son los cuadros otorrinolaringológicos, es decir, otitis, sinusitis y otros cuadros respiratorios de vías altas, la neumonía, el dengue y las infecciones gastrointestinales. Conjuntivitis y amigdalitis siempre se asocian a prescripción antibiótica, mientras que neumonía, infección urinaria e infección cutánea la asocian con frecuencia. Solo en la mitad de los casos de gastroenteritis aguda se prescribe antibiótico, escasamente en las infecciones respiratorias de vías altas o en el dengue y en ningún caso cuando se trata de malaria.

5. Respecto al tipo de muestras recogidas, la mayor parte (32,8 %) son hemocultivos, seguido de orina (24,3 %), esputo (12,1 %), pus (8,5 %), LCR (7,9

%), heces (7,7 %), el resto ya en menor proporción. El rendimiento del hemocultivo en nuestro estudio del 23,7 %, similar a la tasa habitual de positividad de hemocultivo del 25 %. El cultivo de sangre es una de las pruebas microbiológicas disponibles más importantes para el clínico en el diagnóstico de bacteriemia. Una de las estrategias y recomendaciones es la de mejorar el rendimiento de los hemocultivos de los hospitales de la FVF.

6. La recogida de muestras para cultivo en los hospitales de la FVF es baja, al estar limitada por el nivel adquisitivo de los padres y la situación de gravedad del niño. Hay, además, otras dificultades añadidas, como las relativas al transporte de la muestra. Da la impresión de que se realizarían más cultivos si el precio del cultivo fuera inferior o los criterios de realización fueran independientes de las posibilidades económicas de la familia del niño. Esta limitación sociosanitaria es una característica de la atención sanitaria en la India por los recursos limitados de su sistema de salud.

7. Respecto a los datos encontrados en nuestra muestra, se observa una llamativa prevalencia de las bacterias gramnegativas con respecto a las grampositivas. *Escherichia coli* (23,16 %) es el patógeno más encontrado seguido del grupo Estafilococos coagulasa negativos (11,24 %), *S. aureus* (10,09 %), *Klebsiella pneumoniae* (9,61 %), *Acinetobacter sp.* (7,64 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (5,88 %). Los siguientes patógenos ya se encuentran en menor proporción en nuestro estudio.

8. Los antibióticos más utilizados en los hospitales de la FVF (amoxicilina-clavulánico, ceftriaxona, cotrimoxazol, ciprofloxacino tópico y cefadroxilo) quedarían situados en una posición media atendiendo a su capacidad bactericida mientras que las 6 bacterias más prevalentes de la zona (*Acinetobacter sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Estafilococos coagulasa negativos, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*), presentan una elevada resistencia antibiótica, siendo superior al 50 % en las tres primeras.

9. Se deben revisar las indicaciones de antibioticoterapia empírica usadas actualmente en los hospitales de la FVF y dar paso a otros antibióticos con un

espectro más adecuado a los microorganismos actuales. Se debe limitar el uso de fármacos como la cloxacilina, rifampicina y eritromicina con escasa eficacia bactericida actual, a las indicaciones señaladas por la OMS y las guías nacionales y ajustar más el uso de las cefalosporinas. A la hora de elegir el antibiótico más adecuado, es importante elegir uno con buena sensibilidad al microorganismo presente en el hemocultivo o sospechado por el clínico con un espectro de acción lo más reducido posible, teniendo en cuenta las características del paciente, los fármacos que puedan interaccionar y los efectos secundarios de dicho antibiótico.

10. Los estados miembros solicitaron a la OMS el desarrollo de una lista de los patógenos prioritarios (PPL) respecto a su resistencia antibiótica, que ayudase a priorizar la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. En febrero de 2017 se ha publicado dicha lista en la que se incluyen en prioridad 1 CRÍTICA a *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y el grupo *Enterobacteriaceae*. Son prioridad 2 ALTA *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Salmonella sp.* y *Neisseria gonorrhoeae*. Por último, la prioridad 3 MEDIA la forman *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Shigella sp.* La lista muestra una elevada estabilidad, de forma que los principales patógenos no se modifican a pesar de estratificar los resultados de acuerdo al origen geográfico.

11. Para los casos con patógenos multirresistentes, una opción posible sería retomar fármacos ya olvidados, como la colistina, que debido a su falta de uso en los últimos años se han convertido en una opción muy razonable.

12. Comparando con los estudios previos existentes en la India, estamos ante una situación complicada en el manejo de la patología infecciosa prevalente. Los antibióticos más usados están dejando de ser tan eficaces, pero seguimos utilizándolos, según lo visto en los resultados. En 2016, el Gobierno de la India puso en marcha las guías nacionales para el uso de antibióticos en el manejo de enfermedades infecciosas. Aunque este es un paso importante para garantizar un uso racional en el país, existe la necesidad de crear unas guías específicas para neonatos y niños.

13. Es fundamental la participación de los pediatras en la vigilancia activa de la resistencia a los antibióticos a través de organismos como el Consejo Indio de Investigación Médica (ICMR), la Academia India de Pediatría (AIP), y otras redes internacionales. Se debe insistir en la necesidad de realizar una vigilancia de la resistencia a los antibióticos en la población pediátrica y establecer medidas y protocolos para asegurar un uso más racional.

IX - BIBLIOGRAFÍA

1. John TJ, Dandona L, Sharma VP, Kakkar M. Continuing challenge of infectious diseases in India. *Lancet* [Internet]. 15 de enero de 2011;377(9761):252-69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227500>
2. Centers for disease control and prevention (CDC): [Internet]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/globalhealth/countries/india/>
3. Burden of disease in India [Internet]. Disponible en: [http://www.who.int/macrohealth/action/NCMH_Burden of disease_\(29 Sep 2005\).pdf](http://www.who.int/macrohealth/action/NCMH_Burden of disease_(29 Sep 2005).pdf)
4. India Major infectious diseases [Internet]. Disponible en: http://www.indexmundi.com/india/major_infectious_diseases.html
5. López-Vélez R, MartínEchevarría E. Geografía de las infecciones tropicales. Guía práctica por países. Undergraf, editor. 2005.
6. Noticias CNN:16-09-2015. Nueva delhi enfrenta el peor brote de dengue en cinco años [Internet]. Disponible en: <http://cnnespanol.cnn.com/2015/09/16/nueva-delhi-enfrenta-el-peor-brote-dedengue-en-cinco-anos/>
7. Ganesh R, Janakiraman L, Vasanthi T, Sathiyasekeran M. Profile of typhoid fever in children from a tertiary care hospital in Chennai-South India. *Indian J Pediatr*. 2010;77:1089-92.
8. GUÍA DE ESTILO. Disponible en: <http://www.aam.org.ar/descarga-archivos/ram/guía-estilo-final.pdf>
9. Ranjan S, Passi SJ, Singh SN. Prevalence and risk factors associated with the presence of Soil-Transmitted Helminths in children studying in Municipal Corporation of Delhi Schools of Delhi, India. *J Parasit Dis* [Internet]. 2015;39(3):377-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26345038>
10. De D, Nath UK. Disseminated Histoplasmosis in Immunocompetent Individuals- not a so Rare Entity, in India. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2015;7(1):e2015028. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25960856>
11. Román G, Sotelo J, Del Brutto O, Flisser A, Dumas M, Wadia N, et al. A proposal to declare neurocysticercosis an international reportable disease. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2000;78(3):399-406. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10812740>
12. Karimkhani C, Wanga V, Naghavi P, Dellavalle RP, Naghavi M. Global burden of cutaneous leishmaniasis. *www.thelancet.com/infection*. 2017;17:264.
13. Singh OP, Hasker E, Boelaert M, Sundar S. Elimination of visceral leishmaniasis on the Indian subcontinent. *Lancet Infect Dis* [Internet]. diciembre de 2016;16(12):e304-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692643>
14. Abraham P. Viral Hepatitis in India. *Clin Lab Med* [Internet]. junio de 2012;32(2):159-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726997>
15. Khuroo M, Khuroo M, Khuroo N. Transmission of Hepatitis E Virus in Developing Countries. *Viruses* [Internet]. 20 de septiembre de 2016;8(9):253. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27657112>
16. Singh K, Sidhu SK, Devi P, Kaur M, Kaur M, Singh N. Seroprevalence of Common Viral Diseases: A Hospital Based Study from Amritsar, India. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet]. diciembre de 2016;10(12):DC15-DC19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28208856>
17. Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, Keddy KH, Ochiai RL. Typhoid fever. *Lancet* [Internet]. 21 de marzo de 2015;385(9973):1136-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25458731>

18. Uthappa CK, Allam RR, Nalini C, Gunti D, Udaragudi PR, Tadi GP, et al. An outbreak of cholera in Medipally village, Andhra Pradesh, India, 2013. *J Heal Popul Nutr* [Internet]. 24 de diciembre de 2015;33(1):7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825056>
19. Khan MM, Sharma S, Tripathi B, Alvarez FP. Budget impact of polio immunization strategy for India: introduction of one dose of inactivated poliomyelitis vaccine and reductions in supplemental polio immunization. *Public Health* [Internet]. enero de 2017;142:31-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28057194>
20. Bhatnagar P, Gupta S, Kumar R, Halder P, Sethi R, Bahl S. Estimation of child vaccination coverage at state and national levels in India. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1 de octubre de 2016;94(10):728-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843162>
21. Datta M, Biswas J, Dasgupta S, Banerjee K, Choudhury S, Sengupta SK, et al. Comparative Study on Antenatal and Perinatal Outcome of Vivax and Falciparum Malaria in a Tertiary Care Hospital of Kolkata, India. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet]. enero de 2017;11(1):QC01-QC04. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274003>
22. Sharma J, Khan S, Soni M, Dutta P. Prevalence of multiple drug-resistant Plasmodium falciparum malaria cases in Northeast India. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2017;35(1):140. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303837>
23. Basu K, Das PK, Mondal T, Nandy A, Bhowmick PK, Addy M. Resurgence of malaria in Calcutta in 1995: a hospital based study. *Indian J Public Health* [Internet]. 42(2):50-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10389510>
24. National Vector Borne Disease Control Programme Directorate General of Health Services Ministry of Health & Family Welfare [Internet]. Disponible en: <http://www.nvbdc.gov.in/>
25. Shepard DS, Halasa YA, Tyagi BK, Adhish SV, Nandan D, Karthiga KS, et al. Economic and disease burden of dengue illness in India. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 3 de diciembre de 2014;91(6):1235-42. Disponible en: <http://www.ajtmh.org/cgi/doi/10.4269/ajtmh.14-0002>
26. Reddy MN, Dungdung R, Valliyott L, Pilankatta R. Occurrence of concurrent infections with multiple serotypes of dengue viruses during 2013–2015 in northern Kerala, India. *PeerJ* [Internet]. 14 de marzo de 2017;5:e2970. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28316881>
27. Thenmozhi V, Balaji T, Venkatasubramani K, Dhananjeyan KJ, Selvam A, Rajamannar V, et al. Role of Anopheles subpictus Grassi in Japanese encephalitis virus transmission in Tirunelveli, South India. *Indian J Med Res* [Internet]. septiembre de 2016;144(3):477-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139547>
28. Naresh Kumar CVM, Sai Gopal DVR. Reemergence of Chikungunya virus in Indian Subcontinent. *Indian J Virol* [Internet]. 3 de junio de 2010;21(1):8-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23637474>
29. Mutheneni SR, Upadhyayula SM, Kumaraswamy S, Kadiri MR, Nagalla B. Influence of socioeconomic aspects on lymphatic filariasis: A case-control study in Andhra Pradesh, India. *J Vector Borne Dis* [Internet]. 53(3):272-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27681551>
30. Karunamoorthi K. Tungiasis: a neglected epidermal parasitic skin disease of marginalized populations—a call for global science and policy. *Parasitol Res* [Internet]. 15 de octubre de 2013;112(10):3635-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949241>
31. Kumar S, Basu S, Bhartiya SK, Shukla VK. The Buruli Ulcer. *Int J Low Extrem Wounds* [Internet]. septiembre de 2015;14(3):217-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26286931>

32. Sivasankari K, Shanmughapriya S, Natarajaseenivasan K. Leptospiral renal colonization status in asymptomatic rural population of Tiruchirapalli district, Tamilnadu, India. *Pathog Glob Health* [Internet]. 3 de julio de 2016;110(4-5):209-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27549577>
33. Sankarappan A, Chellapandian B, Vimalanathan AP, Mani K, Sundaram D, Muthukalingan K. Vector ecology of human schistosomiasis in south India and description of a new species of the genus *Ferrissia* (Mollusca: Gastropoda: Planorbidae). *J Vector Borne Dis* [Internet]. septiembre de 2015;52(3):201-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26418649>
34. Chatterjee D, Chatterjee A, Agarwal M, Mathur M, Mathur S, Mallikarjun R, et al. Disseminated Histoplasmosis with Oral Manifestation in an Immunocompetent Patient. *Case Rep Dent* [Internet]. 2017;2017:1-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28255468>
35. Anbumani S, Gururajkumar A, Chaudhury A. Isolation of *Legionella pneumophila* from clinical & environmental sources in a tertiary care hospital. *Indian J Med Res* [Internet]. junio de 2010;131:761-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571163>
36. Prajapati S, Upadhyay K, Mukherjee A, Kabra SK, Lodha R, Singh V, et al. High prevalence of primary drug resistance in children with intrathoracic tuberculosis in India. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 2 de julio de 2016;36(3):214-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052730>
37. Jonckheree S, Furin J. Overcoming Challenges in the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 20 de marzo de 2017;28:1-10. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2017.1309294>
38. Sanker P, Ambika AP, Santhosh VT, Kottuthodi RP, Balakrishnan R, Mrithunjayan SK, et al. Are WHO approved nucleic acid amplification tests causing large-scale “false identification” of rifampicin-resistant tuberculosis?: Programmatic experience from south india. *Int J mycobacteriology* [Internet]. 6(1):21-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28317800>
39. Borrow R, Lee J-S, Vázquez JA, Enwere G, Taha M-K, Kamiya H, et al. Meningococcal disease in the Asia-Pacific region: Findings and recommendations from the Global Meningococcal Initiative. *Vaccine* [Internet]. 21 de noviembre de 2016;34(48):5855-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27780631>
40. Faber WR. Life-threatening mycobacteria infection. *Clin Dermatol* [Internet]. mayo de 2005;23(3):254-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896540>
41. ANESVAD: Actualidad sobre lepra en India [Internet]. Disponible en: <http://www.anesvad.org/es/actualidad/anesvad-denuncia-el-estigma-que-genera-lepra-todavia-en-2015/>
42. Alagesan M, Gopalakrishnan R, Panchatcharam SN, Dorairajan S, Mandayam Ananth T, Venkatasubramanian R. A decade of change in susceptibility patterns of Gram-negative blood culture isolates: a single center study. *GERMS* [Internet]. septiembre de 2015;5(3):65-77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26405674>
43. Fatima N. Sero Prevalence of Syphilis Infection among Patients Attending Antenatal Care & Sexually Transmitted Disease (STD) Clinics: Observations from a Tertiary Care Hospital of Northern India. *Am J Intern Med* [Internet]. 2014;2(1):6. Disponible en: <http://www.sciencepublishinggroup.com/journal/paperinfo.aspx?journalid=252&doi=10.11648/j.ajim.20140201.12>
44. Sharma A, Satpathy G, Nayak N, Tandon R, Sharma N, Titiyal JS, et al. Ocular Chlamydia trachomatis infections in patients attending a tertiary eye care hospital in north India: a twelve year study. *Indian J Med Res* [Internet]. diciembre de 2012;136(6):1004-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391797>
45. Status of endemicity for blinding trachoma. Data by country [Internet]. Disponible en:

<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A1645T?lang=en>

46. Khatoon R, Jahan N. Evaluation of seroprevalence of Hepatitis B virus infection among patients attending a hospital of semi-urban North India using rapid immunoassay test. *Niger Postgrad Med J* [Internet]. 2016;23(4):209. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28000642>
47. India not doing enough to tackle spread of Hepatitis B: WHO report [Internet]. Disponible en: <http://www.dnaindia.com/health/report-india-not-doing-enough-to-tackle-spread-ofhepatitis-b-who-report-2106105>
48. Shah SR, Rao PN, Sarin SK, Chowdhury A, Bhatia S, Dharamsi R, et al. Chronic hepatitis C virus infection in India: Regional demographics and distribution of viral genotypes. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 15 de noviembre de 2016;35(6):469-77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27844277>
49. Pendse R, Gupta S, Yu D, Sarkar S. HIV/AIDS in the South-East Asia region: progress and challenges. *J virus Erad* [Internet]. 28 de noviembre de 2016;2(Supl 4):1-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303199>
50. Wang H, Wolock TM, Carter A, Nguyen G, Kyu HH, Gakidou E, et al. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980–2015: the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV* [Internet]. agosto de 2016;3(8):e361-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27470028>
51. Jat SL, Gupta N, Kumar T, Mishra S, S A, Yadav V, et al. Prevalence of hepatitis D virus infection among hepatitis B virus-infected individuals in India. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 24 de marzo de 2015;34(2):164-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25902955>
52. Majumdar M, Singh MP, Goyal K, Chawla Y, Ratho RK. Detailed investigation of ongoing subclinical hepatitis E virus infections; occurring in outbreak settings of North India. *Liver Int* [Internet]. 2015;35(3):826-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24750588>
53. Abraham P, Hallett R, Radhakrishnan S, Raghuraman S, Sridharan G, Teo CG. Hepatitis G virus genotypes in a tertiary care centre in southern India. *J Clin Virol* [Internet]. agosto de 2002;25(2):187-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12367653>
54. Mani RS, Anand AM, Madhusudana SN. Human rabies in India: an audit from a rabies diagnostic laboratory. *Trop Med Int Heal* [Internet]. abril de 2016;21(4):556-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799375>
55. Kingston JJ, Tuteja U, Kapil M, Murali HS, Batra H V. Genotyping of Indian *Yersinia pestis* strains by MLVA and repetitive DNA sequence based PCRs. *Antonie Van Leeuwenhoek* [Internet]. 16 de octubre de 2009;96(3):303-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19449123>
56. Mittal V, Rana UVS, Jain SK, Kumar K, Pal IS, Arya RC, et al. Quick control of bubonic plague outbreak in Uttar Kashi, India. *J Commun Dis* [Internet]. diciembre de 2004;36(4):233-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16506545>
57. Chaudhari VP, Srivastava RK, Desai VK. Domestic environment and morbidity of under five children. *Indian J Pediatr* [Internet]. mayo de 2008;75(5):514-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18537016>
58. Gulati A, Ganesh-Kumar A, Shreedhar G, Nandakumar T. Agriculture and malnutrition in India. *Food Nutr Bull* [Internet]. marzo de 2012;33(1):74-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22624301>
59. Sen P, Bharati S, Som S, Pal M, Bharati P. Growth and nutritional status of preschool children in India: a study of two recent time periods. *Food Nutr Bull* [Internet]. junio de 2011;32(2):84-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22164970>

60. Patel A, Badhoniya N, Khadse S, Senarath U, Agho KE, Dibley MJ, et al. Infant and young child feeding indicators and determinants of poor feeding practices in India: secondary data analysis of National Family Health Survey 2005-06. *Food Nutr Bull* [Internet]. junio de 2010;31(2):314-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707236>
61. Bamji MS, Murthy PVVS. Promotion of the feeding minds and fighting hunger initiative in selected rural schools in Andhra Pradesh, India. *Food Nutr Bull* [Internet]. junio de 2006;27(2):105-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16786977>
62. Dongre AR, Deshmukh PR, Garg BS. Community-led initiative for control of anemia among children 6 to 35 months of age and unmarried adolescent girls in rural Wardha, India. *Food Nutr Bull* [Internet]. diciembre de 2011;32(4):315-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22590964>
63. Gopalakrishnan R, Sureshkumar D. Changing trends in antimicrobial susceptibility and hospital acquired infections over an 8 year period in a tertiary care hospital in relation to introduction of an infection control programme. *J Assoc Physicians India* [Internet]. diciembre de 2010;58 Suppl:25-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563610>
64. Ghafur A. Can India be the wing commander in the global fight against antimicrobial resistance? *J Assoc Physicians India* [Internet]. mayo de 2012;60:42-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23029721>
65. Voss A, Ghafur A. The Chennai declaration; -Indian doctors' fight against antimicrobial resistance. *Voss Ghafur Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2013;2:1. Disponible en: <http://www.aricjournal.com/content/2/1/7>
66. Fundación Vicente Ferrer [Internet]. Disponible en: <http://www.fundacionvicenteferrer.org/es/>
67. WHO India [Internet]. Disponible en: <http://www.who.int/countries/ind/en/>
68. Rural Development Trust (RDT) [Internet]. Disponible en: <https://rdtfvf.org/>
69. Sanidad: Proyectos de actuación de la Fundación Vicente Ferrer [Internet]. Disponible en: http://www.fundacionvicenteferrer.org/es/sites/default/files/sanidad_proyectos_de_actuacion.pdf
70. Banco mundial. India [Internet]. Disponible en: <http://www.worldbank.org/en/country/india>
71. Index mundi India [Internet]. Disponible en: <http://www.indexmundi.com/es/india/>
72. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control* [Internet]. 2004;32:470–85. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/datastat/nnis_2004.pdf
73. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 30 de noviembre de 2016;37(11):1288-301. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27573805>
74. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2013;34(1):1-14. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/E0171DA2A3DF4C69674BAECC7B1B52D1/S0195941700031921a.pdf/antimicrobialresistant_pathogens_associated_with_healthcareassociated_infections_summary_of_data_reported_to_the_national_health
75. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. [Internet].

- Disponibile en: http://www.who.int/drugresistance/%0AWHO_Global_Strategy_English.pdf.
76. World Health Organization. Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance [Internet]. 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstr%0Aeam/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf
 77. India clen. The INCLEN India Infectious Disease Initiative (IID) USAID/ INCLEN Final Report, 2014. 2014;
 78. Indian Network for Surveillance of Antimicrobial Resistance (INSAR) group I. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in India: prevalence & susceptibility pattern. Indian J Med Res [Internet]. febrero de 2013;137(2):363-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563381>
 79. Indian Council of Medical Research. National Policy for Containment of Antimicrobial Resistance, India. Directorate General of Health Services Ministry of Health & Family Welfare Nirman Bhawan [Internet]. New Delhi; 2011. Disponible en: http://www.ncdc.gov.in/ab_policy.pdf
 80. World Health Organization. Jaipur Declaration on Antimicrobial Resistance. 2011.
 81. Ghafur A, Mathai D, Muruganathan A, Jayalal JA, Kant R, Chaudhary D, et al. The Chennai Declaration: a roadmap to tackle the challenge of antimicrobial resistance. Indian J Cancer [Internet]. 2013;50(1):71-3. Disponible en: <http://www.indianjcancer.com/text.asp?2013/50/1/71/104065>
 82. Indian Council of Medical Research (ICMR). Standard operative procedures bacteriology 2015. Antimicrobial Resistance Surveillance and Research Network [Internet]. 2015. Disponible en: http://icmr.nic.in/Publications/SOP/SOP_Bacteriology.pdf
 83. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015. 2017;15(2):4694, 212 pp. Disponible en: https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/documents/4694.pdf
 84. Ghafur A, Nagvekar V, Thilakavathy S, Chandra K, Gopalakrishnan R, Vidyalakshmi P, et al. "Save Antibiotics, Save lives"; an Indian success story of infection control through persuasive diplomacy. Antimicrob Resist Infect Control [Internet]. 29 de agosto de 2012;1(1):29. Disponible en: <http://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-2994-1-29>
 85. Antimicrobial Stewardship: Implementation Tools & Resources. SHEA's Antimicrobial Stewardship Task Force [Internet]. Disponible en: <http://www.shea-online.org/PriorityTopics/AntimicrobialStewardship/ImplementationToolsResources.aspx>
 86. Lee TC, Frenette C, Jayaraman D, Green L, Pilote L. Antibiotic self-stewardship: trainee-led structured antibiotic time-outs to improve antimicrobial use. Ann Intern Med [Internet]. 18 de noviembre de 2014;161(10 Suppl):S53-8. Disponible en: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M13-3016>
 87. Antimicrobial Stewardship American Hospital Association's [Internet]. Disponible en: <http://www.ahaphysicianforum.org/resources/appropriate-use/antimicrobial/index.shtml#Hospital and Health System Resources>
 88. Tacconelli E, Magrini N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017; Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
 89. Chatterjee P, Fleck F. Mobilizing political will to contain antimicrobial resistance. Bull World Health Organ [Internet]. 2011;89(3):168-9. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/3/11-030311.pdf>
 90. Kumar R, Indira K, Rizvi A, Rizvi T, Jeyaseelan L. Antibiotic prescribing practices in primary and secondary health care facilities in Uttar Pradesh, India. J Clin Pharm Ther. 2008;33:625-34.

91. Sachdev HP, Mahajan SC, Garg A. Improving antibiotic and bronchodilator prescription in children presenting with difficult breathing: experience from an urban hospital in India. *Indian Pediatr* [Internet]. agosto de 2001;38(8):827-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520993>
92. Sureshkumar et al. Infection control program to rural community hospital in India - a reality. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;Suppl 1(2):P264.
93. Chatterjee D, Sen S, Begum SA, Adhikari A, Hazra A, Das AK. A questionnaire-based survey to ascertain the views of clinicians regarding rational use of antibiotics in teaching hospitals of Kolkata. *Indian J Pharmacol* [Internet]. 2 de junio de 2015;47(1):105-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4375802/>
94. Mukherjee P, Ramamurthy T, Mitra U, Mukhopadhyay AK. Emergence of high-level azithromycin resistance in *Campylobacter jejuni* isolates from pediatric diarrhea patients in Kolkata, India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):4248.
95. Yewale VN. Antimicrobial Resistance – A Ticking Bomb! *INDIAN Pediatr*. 2014;51(15):171-2.
96. Yewale VN. IAP-ICMR Call to Action to Tackle the Antimicrobial Resistance. *INDIAN Pediatr*. 2014;51(15):437-9.
97. Bielicki JA, Lundin R, Sharland M, ARPEC Project. Antibiotic Resistance Prevalence in Routine Bloodstream Isolates from Children's Hospitals Varies Substantially from Adult Surveillance Data in Europe. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. julio de 2015;34(7):734-41. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-201507000-00010>
98. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen J-A, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet* (London, England) [Internet]. 9 de enero de 2016;387(10014):168-75. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615004742>
99. Dharmapalan D, Shet A, Yewale V, Sharland M. High Reported Rates of Antimicrobial Resistance in Indian Neonatal and Pediatric Blood Stream Infections. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2017;0(0):1-7. Disponible en: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/jpids/PAP/10.1093_jpids_pi092/1/piw092.pdf?Expires=1491581332&Signature=bQOe4gyuANLimu~yc~13KThQa6cdIZJM8r01mS6ulsXue34ycLlztjBErfPFPVsyHVwp516NYDmXH9LPjEDTbC2q1YT42mclS6JGRGUjflQMwovTY
100. World, Organization H. Pocket Book of Hospital Care for Children: Guidelines for the Management of Common Illnesses with Limited Resources [Internet]. Geneva; 2005. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43206/1/9241546700.pdf>
101. A. C. El síndrome GIGO. *JANO*. 1995;49:481–482.
102. Le Doare K, Bielicki J, Heath PT, Sharland M. Systematic Review of Antibiotic Resistance Rates Among Gram-Negative Bacteria in Children With Sepsis in Resource-Limited Countries. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 1 de marzo de 2015;4(1):11-20. Disponible en: <https://academic.oup.com/jpids/article-lookup/doi/10.1093/jpids/piu014>
103. Venables W, Ripley B. *Modern Applied Statistics with S*. 4th ed. Ne. Springer. 2002.
104. EB W. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J Am Stat Assoc*. 1927;22:209–212.
105. Altman D, Machin D, Bryant T, Gardner M. *Statistics with confidence*. BMJ. 2000;
106. Shapiro S, Wilk M. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika*. 1965;52:591–611.

107. Cochran W. Some methods for strengthening the common chi-2 tests. *Biometrics*. 1954;10:417–451.
108. Armitage P. Tests for linear trends in proportions and frequencies. *Biometrics*. 1955;11:375–386.
109. Meyer D, Zeileis A, Hornik K. The Strucplot Framework: Visualizing Multi-Way Contingency Tables with vcd. *J Stat Softw*. 2006;17(3):1–48.
110. Team RC. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2016. Disponible en: <https://www.r-project.org/>
111. Harrell F, Dupont C. Hmisc: Harrell Miscellaneous. R package version 3.14-6. Cran-R. 2014.
112. Chongsuvivatwong V. Epicalc: Epidemiological calculator. R package version 2.15.1.0. Thailand: Cran-R; 2012.
113. Carstensen B, Plummer M, Laara E, Hills M. Epi: A package for statistical analysis in epidemiology [Internet]. 2016. Disponible en: <http://cran.r-project.org/package=Epi>.
114. Wickham H. *Elegant Graphics for Data Analysis. Use R! ggplot2*. Springer, editor. .NewYork; 2009.
115. Latham MC. *Nutrición humana en el mundo en desarrollo* [Internet]. FAO; 2002. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/006/w0073s/w0073s00.htm>
116. Ramachandran P, Gopalan HS. Undernutrition & risk of infections in preschool children. *Indian J Med Res* [Internet]. noviembre de 2009;130(5):579-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20090110>
117. Schlaudecker EP, Steinhoff MC, Moore SR. Interactions of diarrhea, pneumonia, and malnutrition in childhood: recent evidence from developing countries. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. octubre de 2011;24(5):496-502. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001432-201110000-00016>
118. Krawinkel MB. Interaction of nutrition and infections globally: an overview. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2012;61 Suppl 1(s1):39-45. Disponible en: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000345162>
119. Ganguly E, Sharma PK, Bunker CH. Burden of acute infections (except respiratory and diarrheal) and its risk factors among under-five children in India: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Child Health* [Internet]. 3(1):1-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170943>
120. Bharati P, Shome S, Chakrabarty S, Bharati S, Pal M. Burden of anemia and its socioeconomic determinants among adolescent girls in India. *Food Nutr Bull* [Internet]. septiembre de 2009;30(3):217-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19927601>
121. Iyer V, Azhar GS, Choudhury N, Dhruwey VS, Dacombe R, Upadhyay A. Infectious disease burden in Gujarat (2005-2011): comparison of selected infectious disease rates with India. *Emerg Health Threats J* [Internet]. 2014;7:22838. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647088>
122. *Patrones de crecimiento infantil Organización Mundial de la Salud* [Internet]. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/standards/es/>
123. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera M-F, le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Les standards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé pour les nourrissons et les jeunes enfants. *Arch Pédiatrie* [Internet]. enero de 2009;16(1):47-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036567>
124. Aguayo A, Mella S, Riedel G, Bello H, Domínguez M, González-Rocha G. [Colistin in the post-antibiotic era]. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. abril de 2016;33(2):166-76. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=en

125. Shankar B, Agrawal S, Beaudreault AR, Avula L, Martorell R, Osendarp S, et al. Dietary and nutritional change in India: implications for strategies, policies, and interventions. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. marzo de 2017;5:1-11. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/nyas.13324>
126. Reddy V, Kusuma Y, Pandav C, Goswami A, Krishnan A. Prevalence of malnutrition, diarrhea, and acute respiratory infections among under-five children of Sugali tribe of Chittoor district, Andhra Pradesh, India. *J Nat Sci Biol Med* [Internet]. 2016;7(2):155. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27433066>
127. Menon P, Bamezai A, Subandoro A, Ayoya MA, Aguayo V. Age-appropriate infant and young child feeding practices are associated with child nutrition in India: insights from nationally representative data. *Matern Child Nutr* [Internet]. enero de 2015;11(1):73-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23557463>
128. Jones AD, Ickes SB, Smith LE, Mbuya MNN, Chasekwa B, Heidkamp RA, et al. World Health Organization infant and young child feeding indicators and their associations with child anthropometry: a synthesis of recent findings. *Matern Child Nutr* [Internet]. enero de 2014;10(1):1-17. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/mcn.12070>
129. Griffiths PL, Balakrishna N, Fernandez Rao S, Johnson W. Do socio-economic inequalities in infant growth in rural India operate through maternal size and birth weight? *Ann Hum Biol* [Internet]. 3 de marzo de 2016;43(2):154-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26822350>
130. Rao KM, Kumar RH, Krishna KS, Bhaskar V, Laxmaiah A. Diet & nutrition profile of Chenchu population - A vulnerable tribe in Telangana & Andhra Pradesh, India. *Indian J Med Res* [Internet]. mayo de 2015;141(5):688-96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26139789>
131. Meshram II, Arlappa N, Balakrishna N, Mallikharjuna Rao K, Laxmaiah A, Brahman GNV. Trends in the prevalence of undernutrition, nutrient and food intake and predictors of undernutrition among under five year tribal children in India. *Asia Pac J Clin Nutr* [Internet]. 2012;21(4):568-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017315>
132. Malhotra N. Inadequate feeding of infant and young children in India: lack of nutritional information or food affordability? *Public Health Nutr* [Internet]. 3 de octubre de 2013;16(10):1723-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22939461>
133. Deshmukh P, Dongre A, Sinha N, Garg B. Acute childhood morbidities in rural Wardha : Some epidemiological correlates and health care seeking. *Indian J Med Sci* [Internet]. agosto de 2009;63(8):345. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770525>
134. Ganguly E, Sharma PK, Bunker CH. Prevalence and risk factors of diarrhea morbidity among under-five children in India: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Child Health* [Internet]. 2(4):152-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26925453>
135. Emily, White Johansson, Liliana Carvajal HN, and Mark Young T, Wardlaw. Pneumonia and diarrhoea. Tackling the deadliest diseases for the world's poorest children. (UNICEF), United Nations Child Fund [Internet]. Disponible en: https://www.unicef.org/media/files/UNICEF_P_D_complete_0604.pdf
136. Singh PK, Dhiman RC. Climate change and human health: Indian context. *J Vector Borne Dis* [Internet]. junio de 2012;49(2):55-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898475>
137. Singh MB, Lakshminarayana J, Fotedar R, Anand PK. Childhood illnesses and malnutrition in under five children in drought affected desert area of western Rajasthan, India. *J Commun Dis* [Internet]. marzo de 2006;38(1):88-96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17370694>
138. Ahmad A, Khan M, Malik S, Mohanta G, Parimalakrishnan S, Patel I, et al. Prescription patterns and appropriateness of antibiotics in the management of cough/cold and diarrhea in a rural tertiary care teaching hospital. *J Pharm Bioallied Sci* [Internet]. 2016;8(4):335. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28216959>

139. Gladstone BP, Muliyl JP, Jaffar S, Wheeler JG, Le Fevre A, Iturriza-Gomara M, et al. Infant morbidity in an Indian slum birth cohort. *Arch Dis Child* [Internet]. 1 de junio de 2008;93(6):479-84. Disponible en: <http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2006.114546>
140. Dhara VR, Schramm PJ, Lubner G. Climate change & infectious diseases in India: implications for health care providers. *Indian J Med Res* [Internet]. diciembre de 2013;138(6):847-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521625>
141. Mishra MP, Sarangi R, Padhy RN. Prevalence of multidrug resistant uropathogenic bacteria in pediatric patients of a tertiary care hospital in eastern India. *J Infect Public Health* [Internet]. mayo de 2016;9(3):308-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26617250>
142. Yakubov R, van den Akker M, Machamad K, Hochberg A, Nadir E, Klein A. Antimicrobial Resistance Among Uropathogens That Cause Childhood Community-acquired Urinary Tract Infections in Central Israel. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. enero de 2017;36(1):113-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741093>
143. Tiwari DK, Golia S, Sangeetha KT, Vasudha CL. A study on the bacteriological profile and antibiogram of bacteremia in children below 10 years in a tertiary care hospital in Bangalore, India. *J Clin Diagnostic Res*. 2013;7(12):2732-5.
144. Rose W1, Veeraraghavan B, Pragasaam AK VV. Antimicrobial susceptibility profile of isolates from pediatric blood stream infections. *Indian Pediatr* 2014 Sep. 2014;51(9):752-3.
145. Prabhu K, Bhat S, Rao S. Bacteriologic profile and antibiogram of blood culture isolates in a pediatric care unit. *J Lab Physicians*. 2010;2(2):85-8.
146. Ramesh L, Samgeeta S, Hussainy S. Analysis of antimicrobial prescriptions in pediatric patients in a teaching hospital. *Asian J Pharm Clin Res*. 2012;5:124-8.
147. Sriram S, Mathew L, Manjula A. Assessment of antibiotic use in pediatric patients at a tertiary care teaching hospital. *IJOPP*. 2008;1:30-6.
148. Ghosh R, Uppal B, Aggarwal P, Chakravarti A, Jha AK, Dubey AP. A comparative study of conventional and molecular techniques in diagnosis of campylobacter gastroenteritis in children. *Ann Clin Lab Sci* [Internet]. 2014;44(1):42-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24695473>
149. Balsalobre-Arenas L, Alarcón-Cavero T. Diagnóstico rápido de las infecciones del tracto gastrointestinal por parásitos, virus y bacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 23 de febrero de 2017;17:30022-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28238506>
150. Muley V, Ghadage D, Bhore A. Bacteriological profile of neonatal septicemia in a tertiary care hospital from Western India. *J Glob Infect Dis* [Internet]. 2015;7(2):75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26069427>
151. Roy MP, Bhatt M, Maurya V, Arya S, Gaiind R, Chellani HK. Changing trend in bacterial etiology and antibiotic resistance in sepsis of intramural neonates at a tertiary care hospital. *J Postgrad Med* [Internet]. 2017;0(0):0. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28272077>
152. Gupta A, Sharma S, Gupta A, Arora A. Changing trends of in vitro antimicrobial resistance patterns in blood isolates in a tertiary care hospital over a period of 4 years. *Indian J Med Sci* [Internet]. noviembre de 2010;64(11):485. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051940>
153. Thakur S, Thakur K, Sood A, Chaudhary S. Bacteriological profile and antibiotic sensitivity pattern of neonatal septicaemia in a rural tertiary care hospital in North India. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2016;34(1):67.

Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776121>

154. Tsering DC, Chanchal L, Pal R, Kar S. Bacteriological profile of septicemia and the risk factors in neonates and infants in sikkim. *J Glob Infect Dis* [Internet]. enero de 2011;3(1):42-5. Disponible en: <http://www.jgid.org/text.asp?2011/3/1/42/77295>
155. Hamer DH, Darmstadt GL, Carlin JB, Zaidi AKM, Yeboah-Antwi K, Saha SK, et al. Etiology of bacteremia in young infants in six countries. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. enero de 2015;34(1):e1-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389919>
156. Gatti CB, Doradla S, Belgode HN, Kumar H, Swaminathan RP. Healthcare Associated Infections in a Resource Limited Setting. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet]. enero de 2017;11(1):OC01-OC04. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273989>
157. Wattal C, Goel N, Oberoi JK, Raveendran R, Datta S, Prasad KJ. Surveillance of multidrug resistant organisms in tertiary care hospital in Delhi, India. *J Assoc Physicians India* [Internet]. diciembre de 2010;58 Suppl:32-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563611>
158. Varghese GK, Mukhopadhyaya C, Bairy I, Vandana KE, Varma M. Bacterial organisms and antimicrobial resistance patterns. *J Assoc Physicians India* [Internet]. diciembre de 2010;58 Suppl:23-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563609>
159. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. junio de 2013;31(6):402-9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X13000955>
160. Lai C-C, Lee K, Xiao Y, Ahmad N, Veeraraghavan B, Thamlikitkul V, et al. High burden of antimicrobial drug resistance in Asia. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. septiembre de 2014;2(3):141-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27873720>
161. Rodríguez-Cundín P, Antolín F, Wallmann R, Fabo M, Portal T R-RH. Epidemiología de los Gérmenes Multirresistentes. *Rev Médica Vald* [Internet]. 2016;1(1):26-30. Disponible en: http://www.humv.es/revista-valdecilla/1_1/rev_med_valdecilla_1_1_completa.pdf
162. Canut-Blasco A, Calvo J, Rodríguez-Díaz JC, Martínez-Martínez L. Informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2016;34(8):524-30. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-resumen-informes-acumulados-sensibilidad-los-antimicrobianos-S0213005X15001421>
163. Downie L, Armiento R, Subhi R, Kelly J, Clifford V, Duke T. Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics--systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* [Internet]. 1 de febrero de 2013;98(2):146-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142784>
164. Thaver D, Ali SA, Zaidi AKM. Antimicrobial Resistance Among Neonatal Pathogens in Developing Countries. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. enero de 2009;28(Supplement):S19-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106758>
165. Hsu L-Y, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwatarat N, Ghafur A, Tambyah PA. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2017;30(1):1-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27795305>
166. Roy MP, Gaiind R, Aggarwal KC, Chellani HK, Biswal I. Pattern of Pediatric Bacterial Infection and Antibiotic Resistance in New Delhi. *Indian Pediatr* [Internet]. 15 de febrero de 2017;54(2):153-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28285291>

167. Chatterjee S, Agrawal D. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* keratitis and its effective treatment with topical colistimethate. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. febrero de 2016;64(2):153. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27050354>
168. Nayyar C, Thakur P, Tak V, Saigal K. *Stenotrophomonas maltophilia* : An Emerging Pathogen in Paediatric Population. *J Clin Diagn Res* [Internet]. enero de 2017;11(1):DC08-DC11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273966>
169. Nabarro LEB, Shankar C, Prakasam A, Mathew G, Jeyaseelan V, Veeraraghavan B, et al. Clinical and Bacterial Risk Factors for Mortality in Children with Carbapenem- Resistant Enterobacteriaceae Bloodstream Infections in India. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2016;0(0):0. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28005691>
170. Maloo A, Fulke AB, Mulani N, Sukumaran S, Ram A. Pathogenic multiple antimicrobial resistant *Escherichia coli* serotypes in recreational waters of Mumbai, India: a potential public health risk. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 18 de marzo de 2017;1:1-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28316051>
171. Zhang R, Chan EW, Zhou H, Chen S. Prevalence and genetic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae strains in China. *Lancet Infect Dis* [Internet]. marzo de 2017;17(3):256-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28244381>
172. Pannaraj PS, Bard JD, Cerini C, Weissman SJ. Pediatric Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Los Angeles, California, a High-prevalence Region in the United States. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. enero de 2015;34(1):11-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093977>
173. Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, Laxminarayan R, CDC Epicenters Prevention Program. Extended-Spectrum -Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999-2011. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 1 de diciembre de 2014;3(4):320-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26625452>
174. Bhatt P, Tandel K, Shete V, Rathi KR. Burden of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacteria at a tertiary-care centre. *New Microbes New Infect* [Internet]. noviembre de 2015;8:166-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27257498>
175. Kapoor L, Randhawa VS, Deb M. Antimicrobial resistance of enterococcal blood isolates at a pediatric care hospital in India. *Jpn J Infect Dis*. 2005;58(2):101-3.
176. Chakraborty A, Pal N, Sarkar S, Gupta M. Antibiotic resistance pattern of Enterococci isolates from nosocomial infections in a tertiary care hospital in Eastern India. *J Nat Sci Biol Med* [Internet]. 2015;6(2):394. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26283837>
177. Padmasini E, Padmaraj R, Ramesh SS. High level aminoglycoside resistance and distribution of aminoglycoside resistant genes among clinical isolates of *Enterococcus* species in Chennai, India. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2014;2014:329157. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672306>
178. Simonsen GS, Småbrekke L, Monnet DL, Sørensen TL, Møller JK, Kristinsson KG, et al. Prevalence of resistance to ampicillin, gentamicin and vancomycin in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates from clinical specimens and use of antimicrobials in five Nordic hospitals. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. febrero de 2003;51(2):323-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12562698>
179. Sreeja S, Babu P R S, Prathab AG. The prevalence and the characterization of the enterococcus species from various clinical samples in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res* [Internet]. noviembre de 2012;6(9):1486-8. Disponible en: http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2012&month=November&volume=6&issue=9&page=1486-1488&id=2539

180. Camarena JJ, Sánchez R. Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina [Internet]. Control Calidad SEIMC. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/sarm.pdf>
181. Uhlemann A-C, Otto M, Lowy FD, DeLeo FR. Evolution of community- and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* [Internet]. enero de 2014;21:563-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23648426>
182. Arti Kapil. Risk Factors Associated With MRSA Infection in Children. *Indian Pediatr* [Internet]. 2015;52:22-4. Disponible en: <http://www.indianpediatrics.net/jan2015/jan-22-24.htm>
183. Rajkumar S, Sistla S, Manoharan M, Sugumar M, Nagasundaram N, Parija S, et al. Prevalence and genetic mechanisms of antimicrobial resistance in *Staphylococcus* species: A multicentre report of the indian council of medical research antimicrobial resistance surveillance network. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2017;35(1):53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303819>
184. Investigators of the Delhi Neonatal Infection Study (DeNIS) collaboration. Characterisation and antimicrobial resistance of sepsis pathogens in neonates born in tertiary care centres in Delhi, India: a cohort study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. octubre de 2016;4(10):e752-60. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X16301486>
185. Eshwara VK, Munim F, Tellapragada C, Kamath A, Varma M, Lewis LE, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in an Indian tertiary care hospital: observational study on clinical epidemiology, resistance characteristics, and carriage of the Panton–Valentine leukocidin gene. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2013;17:e1051-5. Disponible en: [http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(13\)00213-0/pdf](http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(13)00213-0/pdf)
186. Singh L, Cariappa MP, Das NK. Drug sensitivity pattern of various *Staphylococcus* species isolated at a tertiary care hospital. *Med J Armed Forces India* [Internet]. diciembre de 2016;72(Suppl 1):S62-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28050073>
187. Singh S, Dhawan B, Kapil A, Kabra S, Suri A, Sreenivas V, et al. Coagulase-negative staphylococci causing blood stream infection at an Indian tertiary care hospital: Prevalence, antimicrobial resistance and molecular characterisation. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2016;34(4):500. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27934830>
188. Tarai B, Das P, Kumar D. Recurrent challenges for clinicians: emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin resistance, and current treatment options. *J Lab Physicians* [Internet]. julio de 2013 [citado 7 de abril de 2017];5(2):71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24701097>
189. Yen H-W, Yang W-C, Tarng D-C, Yang C-Y, Chuang C-L, Huang L-J, et al. Daptomycin antibiotic lock therapy for hemodialysis patients with Gram-positive bloodstream infections following use of tunneled, cuffed hemodialysis catheters: retrospective single center analysis. *Hemodial Int* [Internet]. abril de 2016 [citado 7 de abril de 2017];20(2):315-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26549513>
190. Kundu R, Ganguly N, Ghosh TK, Yewale VN, Shah RC, Shah NK, et al. IAP Task Force Report: management of enteric fever in children. *Indian Pediatr* [Internet]. octubre de 2006 [citado 3 de abril de 2017];43(10):884-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079831>
191. Gupta V, Singla N, Bansal N, Kaistha N, Chander J. Trends in the Antibiotic Resistance Patterns of Enteric Fever Isolates – a Three Year Report from a Tertiary Care Centre. *Malays J Med Sci*. 2013;20(4):71-5.
192. Kumar Y, Sharma A, Mani KR. High level of resistance to nalidixic acid in *Salmonella enterica* serovar Typhi in Central India. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 1 de julio de 2009;3(6):467-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762961>
193. Kariuki S, Gordon MA, Feasey N, Parry CM. Antimicrobial resistance and management of invasive *Salmonella*

- disease. Vaccine [Internet]. 19 de junio de 2015;33:C21-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25912288>
194. Vala S, Shah U, Ahmad SA, Scolnik D, Glatstein M. Resistance Patterns of Typhoid Fever in Children: A Longitudinal Community-Based Study. Am J Ther [Internet]. 2016;23(5):e1151-4. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00045391-201609000-00005>
 195. Dahiya S, Sharma P, Kumari B, Pandey S, Malik R, Manral N, et al. Characterisation of antimicrobial resistance in *Salmonellae* during 2014–2015 from four centres across India: An ICMR antimicrobial resistance surveillance network report. Indian J Med Microbiol [Internet]. 2017;35(1):61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303820>
 196. Mobilizing political will to contain antimicrobial resistance. Bull World Health Organ [Internet]. 2011;89(3):168-9. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/3/11-030311.pdf>
 197. Menezes G, Harish B, Khan M, Goessens W, Hays J. Antimicrobial resistance trends in blood culture positive *Salmonella* Paratyphi A isolates from Pondicherry, India. Indian J Med Microbiol [Internet]. 2016;34(2):222. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27080779>
 198. Harichandran D, Dinesh K. Antimicrobial susceptibility profile, treatment outcome and serotype distribution of clinical isolates of *Salmonella enterica* subspecies *enterica*: a 2-year study from Kerala, South India. Infect Drug Resist [Internet]. marzo de 2017;Volume 10:97-101. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28352198>
 199. Harish BN, Menezes GA, Sarangapani K, Parija SC. A case report and review of the literature: Ciprofloxacin resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi in India. J Infect Dev Ctries [Internet]. 1 de agosto de 2008;2(4):324-7. Disponible en: <http://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/229>
 200. Lekshmi M, Ammini P, Kumar S, Varela MF. The Food Production Environment and the Development of Antimicrobial Resistance in Human Pathogens of Animal Origin. Microorganisms [Internet]. 14 de marzo de 2017;5(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28335438>
 201. Zaki SA, Karande S. Multidrug-resistant typhoid fever: a review. J Infect Dev Ctries [Internet]. 28 de mayo de 2011 [citado 3 de abril de 2017];5(5):324-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21628808>
 202. Manoharan A, Manchanda V, Balasubramanian S, Lalwani S, Modak M, Bai S, et al. Invasive pneumococcal disease in children aged younger than 5 years in India: a surveillance study. Lancet Infect Dis [Internet]. marzo de 2017;17(3):305-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27956163>
 203. Rosenblut A, Napolitano C, Pereira A, Moreno C, Kolhe D, Lepetic A, et al. Etiology of acute otitis media and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Chilean children <5 years of age. Medicine (Baltimore) [Internet]. febrero de 2017;96(6):e5974. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178138>
 204. Balaji V, Jayaraman R, Verghese V, Baliga P, Kurien T. Pneumococcal serotypes associated with invasive disease in under five children in India & implications for vaccine policy. Indian J Med Res [Internet]. septiembre de 2015;142(3):286. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458344>
 205. Torumkuney D, Chaiwarith R, Reechaipichitkul W, Malatham K, Chareonphaibul V, Rodrigues C, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2012–14 in Thailand, India, South Korea and Singapore. J Antimicrob Chemother [Internet]. 5 de mayo de 2016;71(suppl 1):i3-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048580>
 206. Lalitha P, Manoharan G, Karpagam R, Prajna N V, Srinivasan M, Mascarenhas J, et al. Trends in antibiotic resistance in bacterial keratitis isolates from South India. Br J Ophthalmol [Internet]. febrero de 2017;101(2):108-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130916>

207. Jain A, Shukla VK, Tiwari V, Kumar R. Antibiotic resistance pattern of group-a beta-hemolytic streptococci isolated from north Indian children. *Indian J Med Sci*. 2008;62(10):392-6.
208. Shivekar S, Menon T. Molecular Basis for Erythromycin Resistance in Group A Streptococcus Isolated From Skin and Soft Tissue Infections. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet]. noviembre de 2015;9(11):DC21-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26672671>
209. Dhanda V, Chaudhary P, Toor D, Kumar R, Chakraborti A. Antimicrobial susceptibility pattern of beta-haemolytic group A, C and G streptococci isolated from North India. *J Med Microbiol* [Internet]. 2013;62:386-93. Disponible en: http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmm/62/3/386_jmm046672.pdf?expires=1491585033&id=id&accname=guest&checksum=66D90298CF65F6CF24C8C8F88BC1E980
210. Mamatha B, Pusapati BR, Rituparna C. Changing patterns of antimicrobial susceptibility of Shigella serotypes isolated from children with acute diarrhea in Manipal, South India, a 5 year study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* [Internet]. septiembre de 2007;38(5):863-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18041303>
211. Aggarwal P, Uppal B, Ghosh R, Krishna Prakash S, Chakravarti A, Rajeshwari K. True Prevalence of Shigellosis in Indian Children with Acute Gastroenteritis: Have We Been Missing the Diagnosis? *J Res Health Sci* [Internet]. 2016;16(1):11-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27061990>
212. Bhattacharya D, Bhattacharya H, Sayi d. s., Bharadwaj a. p., Singhania M, Sugunan a. p., et al. Changing patterns and widening of antibiotic resistance in Shigella spp. over a decade (2000–2011), Andaman Islands, India. *Epidemiol Infect* [Internet]. 24 de febrero de 2015;143(3):470-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763083>
213. Pazhani GP, Ramamurthy T, Mitra U, Bhattacharya SK, Nigoyi SK. Species diversity and antimicrobial resistance of Shigella spp. isolated between 2001 and 2004 from hospitalized children with diarrhoea in Kolkata (Calcutta), India. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2 de junio de 2005;133(6):1089. Disponible en: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0950268805004498
214. Muthuirulandi Sethuvel DP, Devanga Ragupathi NK, Anandan S, Veeraraghavan B. Update on: Shigella new serogroups/serotypes and their antimicrobial resistance. *Lett Appl Microbiol* [Internet]. enero de 2017;64(1):8-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27783408>
215. Taneja N, Mewara A, Kumar A, Verma G, Sharma M. Cephalosporin-resistant Shigella flexneri over 9 years (2001-09) in India. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 de junio de 2012;67(6):1347-53. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dks061>
216. Rizvi M, Rizvi MW, Shaheen, Sultan A, Khan F, Shukla I, et al. Emergence of coryneform bacteria as pathogens in nosocomial surgical site infections in a tertiary care hospital of North India. *J Infect Public Health* [Internet]. agosto de 2013;6(4):283-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23806703>
217. Dandinarasaiah M, Vikram BK, Krishnamurthy N, Chetan AC, Jain A. Diphtheria Re-emergence: Problems Faced by Developing Countries. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 25 de diciembre de 2013;65(4):314-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24427590>
218. Chaudhury A, Jayaprada R, Ramana B, Reddy B, Kalawat U, Reddy G. Isolation, speciation, and antibiogram of clinically relevant non-diphtherial Corynebacteria (Diphtheroids). *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2012;30(1):52. Disponible en: <http://www.ijmm.org/text.asp?2012/30/1/52/93033>
219. Joseph J, Nirmalkar K, Mathai A, Sharma S. Clinical features, microbiological profile and treatment outcome of patients with Corynebacterium endophthalmitis: review of a decade from a tertiary eye care centre in southern India. *Br J Ophthalmol* [Internet]. febrero de 2016;100(2):189-94. Disponible en: <http://bj.o.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2015-306910>

220. Fernández-Natal I, Rodríguez-Lázaro D, Marrodán-Ciordia T, Sáez-Nieto JA, Valdezate S, Rodríguez-Pollán H, et al. Characterization and antimicrobial susceptibility of one antibiotic-sensitive and one multidrug-resistant *Corynebacterium kroppenstedtii* strain isolated from patients with granulomatous mastitis. *New Microbes New Infect* [Internet]. noviembre de 2016;14:93-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27818775>
221. Doernberg SB, Lodise TP, Thaden JT, Munita JM, Cosgrove SE, Arias CA, et al. Gram-Positive Bacterial Infections: Research Priorities, Accomplishments, and Future Directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de marzo de 2017;64(suppl_1):S24-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28350900>
222. Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: We Can't Get There From Here. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de abril de 2011;52(8):969-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21460308>
223. García-Sánchez JE, García-Sánchez E, García-García MI. Estudios de sensibilidad en bacterias anaerobias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. febrero de 2014;32:23-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630580>
224. Moolchandani K, Sastry AS, Deepashree R, Sistla S, Harish BN, Mandal J. Antimicrobial Resistance Surveillance among Intensive Care Units of a Tertiary Care Hospital in South India. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet]. febrero de 2017;11(2):DC01-DC07. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28384858>
225. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: What should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. diciembre de 2014;32:17-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25542048>
226. Zavascki AP, Klee BO, Bulitta JB. Aminoglycosides against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the critically ill: the pitfalls of aminoglycoside susceptibility. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017;0:0. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28375030>
227. Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. septiembre de 2000;16(1):5-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11185413>
228. Nair SA, Raizada N, Sachdeva KS, Denkinge C, Schumacher S, Dewan P, et al. Factors Associated with Tuberculosis and Rifampicin-Resistant Tuberculosis amongst Symptomatic Patients in India: A Retrospective Analysis. Subbian S, editor. *PLoS One* [Internet]. 26 de febrero de 2016;11(2):e0150054. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918818>
229. Motwani G, Mehta R, Aroojis A, Vaidya S. Current trends of microorganisms and their sensitivity pattern in paediatric septic arthritis: A prospective study from tertiary care level hospital. *J Clin Orthop Trauma* [Internet]. enero de 2017;8(1):89-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28360506>
230. Falagas ME, Kasiakou SK, Saravolatz LD. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 de mayo de 2005;40(9):1333-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825037>
231. Michalopoulos A, Falagas ME. Colistin and Polymyxin B in Critical Care. *Crit Care Clin* [Internet]. abril de 2008;24(2):377-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18361952>
232. Martis N, Leroy S, Blanc V. Colistin in multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* blood-stream infections: a narrative review for the clinician. *J Infect* [Internet]. julio de 2014;69(1):1-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631777>
233. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res* [Internet].

- junio de 2006;4(2):138-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809407>
234. Soman R, Gupta N, Suthar M, Kothari J, Almeida A, Shetty A, et al. Antibiotic Lock Therapy in the Era of Gram-Negative Resistance. *J Assoc Physicians India* [Internet]. febrero de 2016;64(2):32-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27730778>
 235. Dhariwal A, Tullu M, Tullu MS. Colistin: Re-emergence of the «forgotten» antimicrobial agent. *J Postgr Med* [Internet]. 2013;59(3):208-15. Disponible en: <http://www.jpgmonline.com/printarticle.asp?issn=0022->
 236. Okdah L, Leangapichart T, Hadjadj L, Olaitan AO, Al-Bayssari C, Rizk R, et al. First report of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Lebanon. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 9 de junio de 2017;9:15-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286141>
 237. Stokes JM, MacNair CR, Ilyas B, French S, Côté J-P, Bouwman C, et al. Pentamidine sensitizes Gram-negative pathogens to antibiotics and overcomes acquired colistin resistance. *Nat Microbiol* [Internet]. 2017;2(17028):1-8. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nmicrobiol201728>
 238. Mehta KC, Dargad RR, Borade DM, Swami OC. Burden of antibiotic resistance in common infectious diseases: role of antibiotic combination therapy. *J Clin Diagn Res* [Internet]. junio de 2014;8(6):ME05-8. Disponible en: http://jcd.r.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2014&volume=8&issue=6&page=ME05&issn=0973-709x&id=4489
 239. Braykov NP, Morgan DJ, Schweizer ML, Uslan DZ, Kelesidis T, Weisenberg SA, et al. Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:1220-7.
 240. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. enero de 2009;48(1):1-12. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/595011>
 241. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al. 10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. junio de 2013;56(12):1685-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23599308>
 242. Barrera CM, Mykietiak A, Metev H, Nitu MF, Karimjee N, Doreski PA, et al. Efficacy and safety of oral solithromycin versus oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: a global, double-blind, multicentre, randomised, active-controlled, non-inferiority trial (SOLITAIRE-ORAL). *Lancet Infect Dis* [Internet]. abril de 2016;16(4):421-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26852726>
 243. Deak D, Outterson K, Powers JH, Kesselheim AS. Progress in the Fight Against Multidrug-Resistant Bacteria? A Review of U.S. Food and Drug Administration–Approved Antibiotics, 2010–2015. *Ann Intern Med* [Internet]. 6 de septiembre de 2016;165(5):363. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27239977>
 244. Hahn AW, Jain R, Spach DH. New Approaches to Antibiotic Use and Review of Recently Approved Antimicrobial Agents. *Med Clin North Am* [Internet]. julio de 2016;100(4):911-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27235621>
 245. Liscio JL, Mahoney M V., Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. septiembre de 2015;46(3):266-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26143591>
 246. Long TE, Williams JT. Cephalosporins currently in early clinical trials for the treatment of bacterial infections. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 23 de octubre de 2014;23(10):1375-87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24956017>

247. Bartlett JG. John Bartlett's Take on Critical Infectious Disease Topics: Part 2 [Internet]. Medscape infectious diseases. 2017. p. 1-7. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/877719_print
248. Diep JK, Jacobs DM, Sharma R, Covelli J, Bowers DR, Russo TA, et al. Polymyxin B in Combination with Rifampin and Meropenem against Polymyxin B-Resistant KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. febrero de 2017;0(0):0. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27872078>
249. Pintado V. [Old and new antibiotics for therapy of multidrug resistant bacteria]. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. septiembre de 2016;29 Suppl 1:39-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27608312>
250. Bhawan N. National Centre for Disease Control. National Treatment Guidelines for Antimicrobial Use in Infectious Diseases, version 1.0. New Delhi; 2016.

X - ANEXOS

1. Anexo 1: Ficha recogida de datos de consultas externas (outpatient-O) en Bathalapalli

[illegible]

2. Anexo 2: Ficha recogida de datos de consultas externas (outpatient-O) en Kalyandurg

REGISTRATION DATA IN RDTs - OUTPATIENT SHEET																																		
DATE					NUMBER OF SHEET	KALYANDURG HOSPITAL				CONSULTATION						1	2	3	4	5	6	7	8	9	PHYSICIAN NAME									
PATIENT	CODE	AGE (years, months/12)	WEIGHT	TEMPERATURE	SEX		REASON FOR CONSULTATION								MAIN DIAGNOSIS								MANAGEMENT		ANTIBIOTIC THERAPY									
					MALE	FEMALE	ACUTE ILLNESS								INFECTIOUS DISEASE								Well monitored	Admitted	YES (In this case you need to fill the "Impatic antibiotic sheet")	MARK HERE IF ANY ANTIBIOTIC THERAPY HAS BEEN GIVEN DURING THE LAST WEEK								
							FEVER	RESPIRATORY DISTRESS	VOMITING/DIARRHEA	DYSURIA	SEIZURES	OTHER NEUROLOGICAL DYSFUNCTION	EXANTHEMA/SWELLING/JAUNDICE	EYE AFFECTION	ENT AFFECTION	MUSCULOSKELETAL AFFECTION	WOUND/BURN	PNEUMONIA	GASTROINTESTINAL INFECTION	URINARY TRACT INFECTION	MENINGITIS	MUSCULOSKELETAL INFECTION	SKIN INFECTION	CONJUNCTIVITIS	TONSILLITIS	OTITIS/SINUSITIS-OTHER ENT INFECTION	DENGUE FEVER	MALARIA	OTHER INFECTIOUS DISEASES	OTHER DISEASES				
1																																		
2																																		
3																																		
4																																		
5																																		
6																																		
7																																		
8																																		
9																																		
10																																		
11																																		
12																																		
13																																		
14																																		
15																																		
16																																		
17																																		
18																																		
19																																		
20																																		
21																																		
22																																		
23																																		
24																																		
25																																		
26																																		
27																																		
28																																		
29																																		
30																																		
31																																		
32																																		
33																																		
34																																		
35																																		
36																																		
37																																		
38																																		
39																																		
40																																		

297

[illegible]

298

[illegible]

5. Anexo 5: Ficha recogida de datos de niños ingresados (inpatient-I) en Bathalapalli

REGISTRATION DATA IN RDTs - INPATIENT SHEET																											
DATE	BATHALAPALLI HOSPITAL										WARD	1	2	3	PICU	NUMBER OF SHEET											
PACIENT	CODE	AGE (years, months/12)	WEIGHT	TEMPERATURE	SEX	REASON FOR ADMISSION										MAIN DIAGNOSIS						MANAGEMENT		ANTIBIOTIC THERAPY			
						OTHER:	ACUTE ILLNESS										INFECTIOUS DISEASE						OTHER DISEASES	ADMITTED	DISCHARGED	YES (in this case you need to fill the "Empiric antibiotic sheet")	NO
							FEVER	RESPIRATORY DISTRESS	VOMITING/DIARRHEA	DYSURIA	SEIZURES	OTHER NEUROLOGICAL DYSFUNCTION	EXANTHEMA/SWELLING/JAUNDICE	EYE AFFECT	ENT AFFECT	MUSCULOSKELETAL AFFECT	WOUND/BURN	PNEUMONIA	GASTROINTESTINAL INFECTION	URINARY TRACT INFECTION	MENINGITIS	MUSCULOSKELETAL INFECTION					
1																											
2																											
3																											
4																											
5																											
6																											
7																											
8																											
9																											
10																											
11																											
12																											
13																											
14																											
15																											
16																											
17																											
18																											
19																											
20																											
21																											
22																											
23																											
24																											
25																											
26																											
27																											
28																											
29																											
30																											
31																											
32																											
33																											
34																											
35																											
36																											
37																											
38																											
39																											
40																											

6. Anexo 6: Ficha recogida de datos de niños ingresados (inpatient-I) en Kalyandurg

REGISTRATION DATA IN RDTs - INPATIENT SHEET																																		
DATE		NUMBER OF SHEET		KALYANDURG HOSPITAL										WARD		OLD		NEW		PHYSICIAN NAME														
PACIENT	CODE	AGE (years, months/12)	WEIGHT	TEMPERATURE	SEX		REASON FOR CONSULTATION										MAIN DIAGNOSIS										MANAGEMENT		ANTIBIOTIC THERAPY					
					MALE	FEMALE	ACUTE ILLNESS										INFECTIOUS DISEASE										HOMOTILED	HOSPITALIZED	YES (In this case you need to fill the "Empiric antibiotic sheet")	NO MARK HERE IF ANY ANTIBIOTIC THERAPY HAS BEEN GIVEN DURING THE LAST WEEK				
							MEDICAL CHECK	FEVER	RESPIRATORY DISTRESS	VOMITING/DIARRHEA	DYSURIA	SEIZURES	OTHER NEUROLOGICAL DYSFUNCTION	EXANTHEMA/SWELLING/AURODCE	EYE AFFECTION	ENT AFFECTION	MUSCULOSKELETAL AFFECTION	WOUND/BURN	PNEUMONIA	GASTROINTESTINAL INFECTION	URINARY TRACT INFECTION	MENINGITIS	MUSCULOSKELETAL INFECTION	SKIN INFECTION	CONJUNCTIVITIS	TONSILLITIS					OTITIS/OTISITIS-OTHER ENT INFECTION	DENGUE FEVER	MALARIA	OTHER INFECTIOUS DISEASES
1																																		
2																																		
3																																		
4																																		
5																																		
6																																		
7																																		
8																																		
9																																		
10																																		
11																																		
12																																		
13																																		
14																																		
15																																		
16																																		
17																																		
18																																		
19																																		
20																																		
21																																		
22																																		
23																																		
24																																		
25																																		
26																																		
27																																		
28																																		
29																																		
30																																		
31																																		
32																																		
33																																		
34																																		
35																																		
36																																		
37																																		
38																																		
39																																		
40																																		

7. Anexo 7: Ficha antibiototerapia empírica niños ingresados (inpatient-I) en Bathalapalli

EMPIRIC ANTIMOTIC CHOICES IN RIFTS - INPATIENT SHEET - BATHALAPALLI HOSPITAL															
PATIENT NAME		WARD 3		WARD 3		WARD 3		WARD 3		WARD 3		WARD 3		WARD 3	
PATIENT NAME		WARD 3		WARD 3		WARD 3		WARD 3		WARD 3		WARD 3		WARD 3	
PATIENT NAME		WARD 3		WARD 3		WARD 3		WARD 3		WARD 3		WARD 3		WARD 3	
DATE OF EVALUATION DATE OF ADMISSION TEMPERATURE RESPIRATORY RATE HEART RATE ISOLATION ROOM WOUND 3 WOUND 3 WOUND 3 WOUND 3 WOUND 3 WOUND 3 WOUND 3 WOUND 3 WOUND 3 WOUND 3 WOUND 3 WOUND 3															
REASON FOR CONSULTATION DIAGNOSIS RESPIRATORY TRACT INFECTIONS: Community Acquired Pneumonia (CAP) ENT TRACT INFECTIONS: TONSILLITIS-OTITIS-SINUSITIS-OTHER ENT INFECTION GASTROINTESTINAL INFECTION UROGENITAL INFECTIONS SKIN INFECTIONS NEPHROLOGICAL INFECTIONS EYE INFECTIONS: CONJUNCTIVITIS MUSCULOSKELETAL AND SKIN INFECTIONS GENERAL INFECTIONS OTHERS															
DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day) DOSE OF ANTIBIOTIC DRUGS (mg/kg/day)															
ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS ANTIBIOGRAM RESULTS															
GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH GROUP & RH															

302

[illegible]

9. Anexo 9: Cronograma y plan de trabajo

1. Cronograma

1. Actividades previas a acudir al terreno

1. Elección de la propuesta de proyecto planteada.
2. Búsqueda bibliográfica sobre la zona de actuación: localización, características sociodemográficas, aspectos relacionados con la fundación Vicente Ferrer.
3. Búsqueda bibliográfica sobre el proyecto a realizar: patología infecciosa en la zona, justificación de la política antibiótica.
4. Creación de los materiales: fichas de registro de datos de consulta y de uso de antibioticoterapia.

2. Actividades realizadas en el terreno

1. Toma de contacto y observación para conocer el funcionamiento de los hospitales, de los servicios de pediatría y de los otros servicios como los de farmacia y microbiología que son necesarios conocer para el proyecto.
2. Integración en el equipo para conocer las necesidades reales, las capacidades y la predisposición y así valorar la viabilidad del proyecto.
3. Adaptación del proyecto y de las fichas de los datos al contexto real con las sugerencias aportadas por el equipo de los distintos departamentos e impresión de las fichas finales.
4. Reunión con el servicio de microbiología y de informática para la realización de la base de datos de los cultivos.
5. Reunión con el equipo de pediatría para unificar criterios, resolver dudas y elegir la fecha de recogida de los datos.
6. Recogida de datos para el estudio.

3. Actividades realizadas a la vuelta del terreno

1. Exportación de las hojas de registro de datos a dos bases de datos en SPSS (una base de las fichas de registro de datos y otra base de las fichas de antibioticoterapia empírica).
2. Análisis de los datos recogidos y elaboración del proyecto.

2. Plan de trabajo

1. Previo a acudir al terreno

1. Búsqueda bibliográfica sobre la zona de actuación: localización, características sociodemográficas, aspectos relacionados con la fundación Vicente Ferrer: desde marzo 2015 hasta la fecha del viaje.
2. Búsqueda bibliográfica sobre el proyecto a realizar: patología infecciosa en la zona, justificación de la política antibiótica: desde marzo 2015 hasta la fecha del viaje.
3. Creación de los materiales: fichas de registro uso de antibióticos: de mayo a julio de 2015.

2. En el terreno

1. Toma de contacto y observación para conocer el funcionamiento de los hospitales, de los servicios de pediatría y de los otros servicios como los de farmacia y microbiología que son necesarios conocer para el proyecto: las 4 primeras semanas en el proyecto.
2. Integración en el equipo para conocer las necesidades reales, las capacidades y la predisposición y así valorar la viabilidad del proyecto: las 4 primeras semanas en el proyecto.

3. Adaptación del proyecto y de las fichas de los datos al contexto real con las sugerencias aportadas por el equipo de los distintos departamentos e impresión de las fichas finales: las 4 primeras semanas en el proyecto.
4. Reunión con el servicio de microbiología y de informática para la realización de la base de datos de los cultivos: de forma semanal durante mi estancia.
5. Reunión con el equipo de pediatría para unificar criterios, resolver dudas y elegir la fecha de recogida de los datos: alrededor de una semana previa a la recogida de los datos.
6. Recogida de datos para el estudio: 24 de julio de 2015 en el hospital de Bathalapalli y el día 31 de julio de 2015 en el hospital de Kalyandurg.
7. Repaso de los datos y completar los resultados de los cultivos pendientes: sexta y séptima semanas.

3. A la vuelta del terreno

1. Exportación de las hojas de registro de datos a dos bases de datos en SPSS (una base de las fichas de registro de datos y otra base de las fichas de antibioticoterapia empírica): agosto y septiembre de 2015.
2. Recogida de datos de laboratorio de microbiología: a partir de enero 2016
3. Análisis de los datos recogidos: a partir de enero 2016.

10. Anexo 10: Ponderación del estudio

1. Importancia de los resultados

La importancia de este estudio radica en poder conocer los microorganismos existentes más prevalentes que afectan a la población pediátrica de un país en desarrollo donde la patología infecciosa supone una gran parte del total de afecciones que afectan directamente a la salud infantil. Conociendo estos resultados se pueden adecuar los protocolos antibióticos de la zona de acuerdo a los patógenos existentes y realizar un seguimiento de las resistencias antibióticas en los últimos años para adecuar su uso.

2. Difusión y aplicabilidad de los resultados

Esperamos que los resultados de este estudio puedan generar, al menos, dos publicaciones en revistas con factor de impacto.

De este modo se intentará aumentar la base de datos de vigilancia epidemiológica o, al menos, recordar que es vital que exista esta vigilancia dentro de un programa de salud pública nacional.

Por último, los hallazgos de este trabajo permitirán, posiblemente, actualizar los protocolos de antibioticoterapia de los servicios de pediatría de la red de hospitales de la fundación Vicente Ferrer adecuando la antibioticoterapia empírica a utilizar en los pacientes ingresados.

11. Anexo 11: Experiencia del equipo investigador

Los dos directores de tesis se complementan ya que Carlos G. Redondo Figuero (MD, PhD) es pediatra y director de otras tesis en la Universidad de Cantabria, Granada y Madrid y aporta el conocimiento en análisis estadístico y pediatría al estudio. Fernando Aguiló Lucía (MD, PhD), por su parte, como coordinador de sanidad de la Fundación Vicente Ferrer y médico con amplia experiencia en docencia e investigación, aporta la visión metodológica desde la búsqueda del fin práctico que debe tener toda tesis y especialmente, en el área de cooperación.

Los dos directores de tesis tienen amplia experiencia en investigación con varias becas FISS. Carlos G. Redondo Figuero (MD, PhD) ha dirigido varias tesis, es asesor metodológico del IDIVAL y coordina varios proyectos de investigación. El Dr. Fernando Aguiló Lucía ha recibido 5 becas para investigación de las que hay 5 FISS y ha dirigido una tesis.

Además, han colaborado otras personas en este proyecto. El Dr. Ashok, pediatra jefe del hospital de Kalyandurg ha sido la persona que me ha aconsejado desde el terreno en la preparación previa de este proyecto. Ha sido él quien ha sugerido al equipo coordinador de pediatría de la FVF la importancia de realizar este proyecto para describir las resistencias de los microorganismos prevalentes en la zona y cuantificarlo después de haber objetivado este cambio en el uso de antibioticoterapia empírica como médico especialista en pediatría que atiende desde hace años a esta población.

Como coordinadores desde España del servicio de pediatría de la FVF y orientadores iniciales en las directrices de este proyecto están el Dr. Xavier Krauel Vidal, neonatólogo del HSJD y la Dra. María Tasso Cereceda, pediatra especialista en oncología infantil en el hospital de Alicante y máster en medicina humanitaria. Ambos conocen en profundidad el funcionamiento de la FVF y en concreto el servicio de pediatría que asesoran.

12. Anexo 12: Aspectos éticos y legales

1. Aspectos éticos

No se plantean problemas éticos ya que se va a seguir la práctica clínica habitual y solo se van a recoger datos obtenidos mediante una hoja de registro de datos desde la consulta o la planta sin datos personales.

Los investigadores se comprometen a acatar las normas de la Declaración de Helsinki (Anexo 13) y las normas de Buena Práctica Clínica en Investigación.

2. Aspectos legales

En todo momento se va a respetar la confidencialidad, de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y se van a seguir la Normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki de 2013 (Fortaleza, Brasil) (Anexo 13).

13. Anexo 13: Declaración de Helsinki

Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975; 35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983; 41a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989; 48a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996; 52a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 59a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008; 64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.
2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta
11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.

13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo, los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la

recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensayo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

****Los párrafos 26, 27, 28 y 29 han sido revisados editorialmente por el Secretariado de la AMM el 5 de mayo de 2015.***

(ver en http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/17c_es.pdf y en <http://www.bioetica.unam.mx/assets/helsinki.pdf>)

14. Anexo 14: Aspectos económicos

1. Medios disponibles para la realización del trabajo

En la fundación Vicente Ferrer disponen de todos los medios necesarios para llevar a cabo este estudio.

Este estudio no ha recibido financiación para su realización.

2. Justificación detallada de la ayuda solicitada

No se precisa ninguna ayuda económica para su realización.

15. Anexo 15: Compromisos de los investigadores

1. Compromiso del investigador principal

Doña Elena Gil Camarero (MD), especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas, con ejercicio profesional como Peditra de Atención primaria en el Centro de Salud de Meruelo (Cantabria), es la persona responsable de la realización de este estudio y hace constar:

- 1.- Que conoce y acepta ser investigador principal (IP) en el estudio titulado *Análisis de la situación actual de resistencia antibiótica y descripción de las enfermedades más prevalentes como paso previo para establecer futuras líneas de actuación respecto a la política antibiótica en la atención a la población pediátrica de la red de hospitales de la Fundación Vicente Ferrer en Anantapur, India.*
- 2.- Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Cantabria.
- 3.- Que declara tener la suficiente experiencia y capacidad investigadora para llevar adelante el estudio, en función de sus obligaciones asistenciales y de los compromisos previamente adquiridos con otros protocolos de investigación.
- 4.- Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios: Declaración de Helsinki, versión vigente aprobada en Fortaleza, Brasil (2013) y Normas de Buena Práctica Clínica de la Comisión Europea (CPM/ICH/135/95).
- 5.- Que respetará la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- 6.- Que dispone de unas instalaciones con la adecuada dotación para llevar adelante este proyecto.
- 7.- Que archivará el listado de las personas debidamente cualificadas en las que haya delegado obligaciones importantes relacionadas con el estudio.
- 8.- Que realizará el estudio de acuerdo con el protocolo.

DNI: 71104000Y

Categoría profesional: Pediatra.

Formación especializada: Médico Especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas.

Centro de trabajo: Hospital de Laredo. Cantabria.

En Santander, a 28 de abril de 2017.

Fdo. Elena Gil Camarero (doctoranda)

2. Compromiso del investigador colaborador-1

Don Fernando Aguiló Lucía (MD, PhD) especialista en urología, con ejercicio profesional en la Fundación Vicente Ferrer y coordinador del área de sanidad de la fundación Vicnete Ferrer, es corresponsable de la realización de este estudio, hace constar:

1.- Que conoce y acepta ser codirector de la tesis titulada en el estudio titulado *Análisis de la situación actual de resistencia antibiótica y descripción de las enfermedades más prevalentes como paso previo para establecer futuras líneas de actuación respecto a la política antibiótica en la atención a la población pediátrica de la red de hospitales de la Fundación Vicente Ferrer en Anantapur, India.*

2.- Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Etico de Investigación Clínica (CEIC) de Cantabria.

3.- Que declara tener la suficiente experiencia y capacidad investigadora para llevar adelante el estudio, en función de sus obligaciones asistenciales y de los compromisos previamente adquiridos con otros protocolos de investigación.

4.- Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios: Declaración de Helsinki, versión vigente aprobada en Fortaleza, Brasil (2013) y Normas de Buena Práctica Clínica de la Comisión Europea (CPM/ICH/135/95).

5.- Que respetará la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

6.- Que dispone de unas instalaciones con la adecuada dotación para llevar adelante este proyecto.

DNI: 22484113A

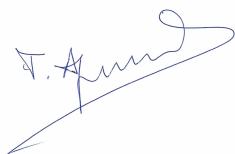
Categoría profesional: Urólogo.

Formación especializada: Médico Especialista en Urología.

Centro de trabajo: Fundación Vicente Ferrer. Barcelona

En Barcelona, a 28 de abril de 2017.

Fdo. Fernando Aguiló Lucía (Co-director)



3. Compromiso del investigador colaborador-2

Don Carlos Godofredo Redondo Figuero (MD, PhD), especialista en Pediatría, con ejercicio profesional en el Centro de Atención Primaria (Vargas), profesor asociado del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria y asesor metodológico y estadístico del HvV, es responsable de la realización de este estudio, hace constar:

- 1.- Que conoce y acepta ser codirector de la tesis titulada en el estudio titulado *Análisis de la situación actual de resistencia antibiótica y descripción de las enfermedades más prevalentes como paso previo para establecer futuras líneas de actuación respecto a la política antibiótica en la atención a la población pediátrica de la red de hospitales de la Fundación Vicente Ferrer en Anantapur, India.*
- 2.- Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Etico de Investigación Clínica (CEIC) de Cantabria.
- 3.- Que declara tener la suficiente experiencia y capacidad investigadora para llevar adelante el estudio, en función de sus obligaciones asistenciales y de los compromisos previamente adquiridos con otros protocolos de investigación.
- 4.- Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios: Declaración de Helsinki, versión vigente aprobada en Fortaleza, Brasil (2013) y Normas de Buena Práctica Clínica de la Comisión Europea (CPM/ICH/135/95).
- 5.- Que respetará la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

6.- Que dispone de unas instalaciones con la adecuada dotación para llevar adelante este proyecto.

DNI: 13695998G

Categoría profesional: Pediatra. Carrera profesional nivel 4 y Prof. Asociado de La Universidad de Cantabria

Formación especializada: Médico Especialista en Pediatría.

Centro de trabajo: Centro de Atención Primaria Vargas, C/Vargas 57. 39010 Santander (Cantabria).

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria.

En Santander, a 28 de abril de 2017.

Fdo. Carlos G. Redondo Figuero (Co-director)

16. Anexo 16: Carta de presentación al CEIC

Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria

Edificio IDIVAL, Avda. Cardenal Herrera Oria s/n

39011. Santander (Cantabria)

Estimados miembros del CEIC:

Como investigador principal del proyecto *Análisis de la situación actual de resistencia antibiótica y descripción de las enfermedades más prevalentes como paso previo para establecer futuras líneas de actuación respecto a la política antibiótica en la atención a la población pediátrica de la red de hospitales de la Fundación Vicente Ferrer en Anantapur, India*, me dirijo a ustedes para solicitar su valoración de dicho estudio.

Este estudio se llevará a cabo íntegramente en los hospitales de Bathalipalli y de Kalyandurg de la Fundación Vicente Ferrer en Anantapur, India.

Uno de los objetivos del proyecto es la presentación del mismo como Tesis Doctoral por parte del investigador principal, así como su publicación en las revistas de la especialidad.

Junto con el proyecto adjuntamos el compromiso de los investigadores junto con los currículums vitae y las hojas de recogida de datos.

Si recibimos la conformidad del CEIC para llevar a cabo el proyecto, procederemos a continuación a su presentación en la Universidad de Cantabria.

Muchas gracias por la dedicación de su tiempo a la valoración del proyecto.

En Santander, a 23 de junio de 2016.

Fdo. Elena Gil Camarero

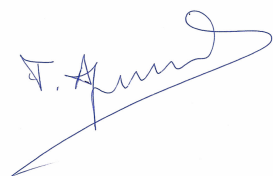
Firmas del doctorando y de los dos directores

La doctoranda Elena Gil Camarero (MD) y los dos directores de tesis, Fernando Aguiló Lucía (MD, PhD) y Carlos G. Redondo Figuero (MD, PhD y Prof. Asociado del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la UC) han revisado y consensuado contenido el de este documento de Tesis Doctoral. El doctorando ha llevado a cabo dicha investigación siguiendo escrupulosamente este protocolo aprobado por el CEIC. Los directores se han comprometido en el mismo sentido para que bajo su apoyo y supervisión esta Tesis se haya ejecutado en el tiempo establecido.

En Santander, a 25 de abril de 2017.

Fdo. Elena Gil Camarero (doctorando)

Fdo. Fernando Aguiló Lucía (co-director)



Fdo. Carlos G. Redondo Figuero (co-director)

Fin de la tesis