

F. Baquero<sup>1</sup>  
J. González<sup>2</sup>  
D. Martínez<sup>3</sup>  
V. Olmo<sup>4</sup>  
A. Orero<sup>5</sup>  
J. Prieto<sup>6</sup>  
(por el Grupo MUSA)

# Importancia de la cobertura antimicrobiana y de las resistencias bacterianas en la elección de antibióticos en Pediatría

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría  
Hospital Infantil La Paz, Madrid  
<sup>2</sup> Doctor en Farmacia  
Instituto de Estudios del Medicamento, Madrid  
<sup>3</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense, Madrid

<sup>4</sup> Farmacéutico de Atención Primaria  
Servicio Canario de Salud, Las Palmas  
<sup>5</sup> Médico de atención primaria  
Centro de Salud Puerta del Ángel, Madrid  
<sup>6</sup> Catedrático de Microbiología  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense, Madrid

**Objetivo.** Conocer la importancia de la cobertura antimicrobiana y de las resistencias bacterianas, así como su relación con otros parámetros terapéuticos, a la hora de elegir un tratamiento antimicrobiano en pacientes pediátricos.

**Material y métodos.** Estudio observacional transversal, enmarcado en el Proyecto MUSA (Mejora del Uso de los Antimicrobianos) en la atención primaria de salud, realizado mediante entrevista personal a 210 pediatras, seleccionados de forma aleatoria, con representatividad a nivel nacional. Esta muestra fue extraída de otra mayor (855 médicos), que representaba a la práctica totalidad de médicos responsables de la prescripción de antimicrobianos en el ámbito extrahospitalario (error muestral del 3,3% para un margen de confianza del 95% y un grado de dispersión de respuesta máximo:  $p=q=50$ ).

Los resultados del estudio en pediatría se sometieron a un análisis comparativo con los obtenidos con un estudio de las mismas características realizado 10 años atrás y con los resultados globales del estudio general.

El cuestionario utilizado en la entrevista tenía dos partes claramente diferenciadas: en la primera de ellas, se trataba de preguntas abiertas con objeto de conseguir respuestas espontáneas de los participantes; la segunda parte, contenía cuestiones con respuestas sugeridas.

**Resultados.** La eficacia clínica es el aspecto más valorado de forma espontánea por los pediatras españoles a la hora de elegir un antimicrobiano; a la eficacia, le siguen la tolerancia/seguridad y la posología. La cobertura antimicrobiana es citada por uno de cada 4-5 pediatras participantes en el estudio (21,9%), mientras que las resistencias bacterianas sólo son citadas por el 3,8%.

A nivel sugerido, la eficacia clínica sigue siendo el parámetro más valorado, identificándola en 7 de cada 10 entrevistados con la erradicación bacteriana. En este caso, la cobertura

antimicrobiana es el siguiente parámetro en importancia, apareciendo como sinónimo de «actividad frente a microorganismos específicos» en 2 de cada 3 casos.

En relación a su propia evaluación, 3 de cada 4 pediatras dicen tener en cuenta «mucho» las resistencias bacterianas, las cuales se entienden fundamentalmente como «tasa global» para 5-6 de cada 10 entrevistados, si bien a 4 de cada 10 lo que más les preocupa es la resistencia mostrada por el neumococo. Esta importancia dada a las resistencias bacterianas en la segunda parte del estudio contrasta con la relativa baja consideración mostrada cuando se compara con otros parámetros y se plantea la valoración de forma espontánea.

En relación al estudio realizado en el año 97 (Proyecto Urano), se observa que la eficacia clínica ha sustituido a la tolerancia/seguridad como principal parámetro a tener en cuenta, seguramente como consecuencia de una mayor experiencia y confianza con los antimicrobianos que hoy constituyen la mayoría de las prescripciones antibióticas en pediatría. Por su parte, las resistencias bacterianas siguen ocupando un lugar muy relegado en la estimación espontánea del pediatra, hecho que es compartido con la mayoría de colectivos participantes en el estudio general. Los demás parámetros se mantienen de forma parecida.

**Conclusión.** Es necesario enfatizar acerca de la importancia de las resistencias bacterianas en el uso racional de antimicrobianos en el paciente pediátrico. Conforme se ha ido mejorando el perfil de tolerancia de los antimicrobianos en los últimos 10 años, la eficacia clínica, entendida como «erradicación bacteriana», ha pasado a ser el parámetro más determinante a la hora de elegir antimicrobianos.

**Palabras clave:**  
Antimicrobianos. Pediatría. Resistencias bacterianas. Cobertura antibiótica. Eficacia clínica.

*Rev Esp Quimioter 2009;22(1):38-47*

## Importance of the antimicrobial spectrum and the bacterial resistances in the antibiotic choice for the treatment of pediatric patients with community infections

**Objective.** This study aimed to know the importance of the antimicrobial spectrum and the bacterial resis-

Correspondencia:  
José González  
Pl. de la Meseta, 3  
28008 Madrid  
Correo electrónico: pgn@kos.es

tances for the antibiotic choice in the extrahospitalary pediatric area, at the same time that establish the relationship with others therapeutics parameters.

**Material and methods.** Cross-sectional, observational study within the MUSA (Improvement of Use of Antimicrobial Agents in Primary Health Care) Project made by personal interview of 210 pediatrician doctors randomly selected with national representativity. This target is included in a bigger universe (855 doctors) representative of the most doctors responsible of the antibiotic prescriptions in the extrahospitalary area (sample error of the 3,3% for a 95% confidence interval and maximum response dispersion:  $p=q=50$ ).

The results of the pediatric study were subjected to a comparative analysis with the results of a similar study made ten years ago and with the global results of the general study.

The questionnaire used for the interview had two clearly differenced parts: in the first part, the questions were open with the objective to get spontaneous answers from the participants; the second part had questions with suggested answers.

**Results.** Clinical efficacy is the most spontaneously valued issue by the spanish pediatricians when it comes to choosing an antimicrobial agent; efficacy is followed by tolerance/safety and posology. Antimicrobial spectrum is mentioned by one out of 4-5 pediatricians that have participated in the study (21,9%), while the bacterial resistances are only mentioned by a 3,8%.

In a suggested level, clinical efficacy is still the most valued parameter, being identified by 7 out of 10 interviewed with the bacterial eradication. In this case, the antimicrobial spectrum is the following parameter on significance, appearing as a synonym of «activity against specific microorganisms» in 2 out of 3 cases.

In relation to his own evaluation, 3 out of 4 pediatricians say they take «a lot» the bacterial resistences into consideration, who are mostly understood as «global rate» for 5-6 out of 10 interviewed, whether the resistance showed by the neumococo is what worried the most to 4 out of 10 of them.

This importance given to the bacterial resistences at the second part of the study contrasts with the low consideration showed when it is compared eith other parameters and the valoration is treated in a spontaneous way.

In relation to a similar study realized on 1997 (Urano Project), we observe that clinical efficacy has replaced tolerance/safety as a parameter to bear in mind, probably as a consequence of more experience and confidence with the most important antimicrobial agents in the antibiotic prescriptions in podiatry.

On the other hand, the bacterial resistences still being left out on the pediatricians spontaneous consideration, a fact that is shared with the majority of the collectives participating on the general study. The rest of the parameters stay in a similar way.

**Conclusions.** Is necessary to emphasize at the importance of bacterial resistences in the antimicrobials rational use on the pediatric patient. As the antimicrobial tolerance profile has been improving in the last ten years, clinical efficacy, understood as «bacterial eradication» has become the most determinating parameter when choosing antimicrobial agents.

**Key words:**

Antimicrobials. Pediatrics. Bacterial resistences. Antibiotic spectrum. Clinical efficacy.

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de los antibióticos, junto a las vacunas y las drásticas mejoras en las condiciones higiénicas de la población, han contribuido decisivamente en la extraordinaria reducción de la mortalidad infantil, que pasó a lo largo del siglo xx del 50% al 1% en los países desarrollados<sup>1</sup>. Las infecciones han dejado de ser la principal causa de muerte en la población infantil, habiéndose sustituido por otros procesos no transmisibles, entre los que se deben destacar los accidentes<sup>2</sup>.

Por otra parte, los antibióticos han tenido un papel fundamental en el desarrollo de la Pediatría moderna, la cual ha dejado de ser «la patología en el niño» para convertirse en aquella parte de la Medicina que se ocupa íntegramente del binomio salud-enfermedad en la infancia, es decir, en la actualidad, la Pediatría estudia al niño en su totalidad: sano, enfermo, miembro de una comunidad y ser en crecimiento<sup>3</sup>.

La dimensión médica y social de las enfermedades infecciosas en el niño y, de ahí, la imperiosa necesidad de su adecuado tratamiento, pueden resumirse en el hecho de que representan el 50%-75% de las consultas de Pediatría, son los motivos de atención en los Servicios de Urgencia en 2 de cada 3 pacientes pediátricos, constituyen la mayor demanda de atención domiciliaria de los pacientes pediátricos y representan el principal motivo de absentismo escolar<sup>4,5</sup>. Además, la incidencia de infecciones en los niños es dos o más veces superior a la de la población adulta (4-8 episodios/año frente a 1-2 episodios/año) y la inmensa mayoría de la población infantil recibe algún tratamiento antibiótico a lo largo del año<sup>4,6</sup>.

La antibioterapia infantil constituye uno de los capítulos más relevantes de la farmacología pediátrica y, como ella, es todavía una auténtica desconocida entre las diferentes ramas de la Pediatría por su escaso desarrollo y por la consideración muchas veces del niño como «un adulto en miniatura»<sup>3</sup>. No obstante, la cara jánica de su empleo muestra que, junto a los enormes logros conseguidos en el aumento de la esperanza de vida y la reducción del sufrimiento infantil, se ha producido un importante desarrollo de las resistencias bacterianas, como consecuencia de un uso inadecuado, que tiene en el llamado «círculo vicioso de la

antibioterapia»: incumplimiento-almacenamiento-automedicación, así como en la sobreutilización de antimicrobianos en procesos infecciosos de origen vírico, algunas de sus causas principales. Todo ello se traduce, en ocasiones, en la consiguiente reducción de la eficiencia terapéutica de algunos tratamientos<sup>7,8</sup>.

La población infantil representa 1 de cada 4-5 de las personas que toman antibióticos, estimándose que 2 de cada 3 niños recibe antibióticos al cabo del año y que 5 de cada 100 niños se encuentran diariamente bajo tratamiento antibiótico. La población infantil consume 1/4 parte de los antibióticos empleados en la atención primaria de salud y utiliza 2,5 veces más antibióticos que la población adulta<sup>4</sup>. La frecuencia de uso de antimicrobianos es inversamente proporcional a la edad, siendo los más pequeños los que presentan un mayor consumo<sup>4</sup>.

La amplia utilización de antimicrobianos en nuestro medio puede estar motivada por la actitud más pragmática y confiada de los españoles, así como por la consideración generalizada de los antibióticos como productos eficaces y seguros, lo que repercute en la amplia medicalización general y en la necesidad urgente de los padres de curar a sus hijos<sup>9,10</sup>.

A pesar de sus limitaciones, los estudios observacionales han hecho importantes contribuciones no sólo al conocimiento de las causas de las enfermedades, sino también a la mejora de la calidad de los tratamientos<sup>11</sup>. En el ámbito de las enfermedades infecciosas y de la terapéutica antimicrobiana, los estudios que vienen realizando desde hace más de 10 años diferentes grupos de trabajo, bajo el auspicio de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), han posibilitado conocer muy de cerca la realidad sociosanitaria del consumo de antimicrobianos y, a partir de ella, impulsar el uso racional, razonado y razonable de los mismos<sup>6,12</sup>. En el ámbito de la antibioterapia pediátrica, los estudios observacionales permiten identificar aspectos que no se detectan en los ensayos clínicos, estimar los efectos de determinadas intervenciones y circunstancias que no es posible reproducir en los mismos y analizar las conductas de los pacientes y los profesionales sanitarios, relacionándolas con las actitudes de los mismos y sus sistemas de creencias.

En base a toda la serie de estudios realizados dentro del Proyecto URANO en los años anteriores, la SEQ elaboró en el año 2002 un informe acerca del uso racional de los antimicrobianos en Pediatría<sup>6</sup>. Ahora, transcurrido más de un lustro de este documento y más de una década desde el inicio de los estudios observacionales<sup>13,14</sup>, el Proyecto MUSA (Mejora del Uso los Antimicrobianos) trata de analizar la situación actual y servir de espejo a los estudios anteriores<sup>5</sup>. El trabajo que aquí se analiza es uno de los primeros de una serie de estudios que verán la luz próximamente y que servirán para proyectar nuevos programas de educación a la población y de formación continuada a los profesionales sanitarios. En él se abordan dos de los principales criterios

microbiológicos a tener en cuenta a la hora de elegir un antimicrobiano: la cobertura o espectro antibacteriano y las resistencias bacterianas, al tiempo que se analiza la erradicación bacteriológica como parámetro fundamental de la eficacia terapéutica de los antimicrobianos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal mediante entrevista telefónica, según un cuestionario estructurado realizado con una muestra aleatoria de pediatras, que guarda relación con la distribución poblacional y el colectivo médico de la especialidad, estando representado tanto el área rural como la urbana. Aunque los datos sólo tienen significación estadística a nivel nacional, prácticamente están representadas todas las Comunidades Autónomas. Los cuestionarios fueron cumplimentados en el 56,2% por hombres y el 43,8% por mujeres, siendo el tiempo medio de ejercicio profesional de 14,2 años (2-28 años).

El trabajo se efectuó durante los meses de noviembre y diciembre del año 2006, y la labor de campo fue realizada por personal experimentado en este tipo de estudios perteneciente a una empresa especializada en investigación del mercado farmacéutico.

La muestra incluyó 210 pediatras y fue extraída de otra mayor (855 médicos), que representaba a la totalidad de médicos responsables de la prescripción extrahospitalaria de antimicrobianos (significación estadística del  $\pm$  3,3% para una confianza del 95%). Los criterios de inclusión en la muestra fueron: ser pediatra y estar en ejercicio en un Centro de Salud, consultas externas hospitalarias, Servicio de Urgencia y consulta privada, mientras que los criterios de exclusión en la muestra fueron la negativa a responder al cuestionario.

Para la recopilación de la información se confeccionó un protocolo de recogida de datos en forma de cuestionario estructurado que se divide en las siguientes secciones:

- Cuestionario filtro, que recoge las siguientes variables: especialidad médica, años de experiencia en la profesión y lugar de trabajo y tipo de ejercicio profesional.

- Cuestionario para el estudio de conocimientos, creencias y actitudes de los pediatras, que engloba 10 variables distintas, entre las que se encontraban los ítems objeto del presente análisis:

- Características más importantes a la hora de elegir un antibiótico y evaluación de los principales parámetros por los pediatras.

- Evaluación de las resistencias bacterianas.

El cuestionario final se sometió a un test de calidad en el 6,7% de los entrevistados.

Los resultados se sometieron a un análisis comparativo con los obtenidos en un estudio de las mismas características realizado 10 años atrás con los resultados globales del estudio general.

## RESULTADOS

La valoración se realizó a partir de dos cuestiones distintas: una primera, de respuesta múltiple y espontánea acerca de los parámetros más importantes a tener en cuenta a la hora de elegir un antimicrobiano; la segunda, de respuesta sugerida sobre los cuatro aspectos principales sobre los que se apoya la terapéutica antimicrobiana: clínicos (eficacia, tolerancia/efectos secundarios), microbiológicos (cobertura o espectro antimicrobiano y resistencias bacterianas), farmacológicos (pauta posológica) y farmacoeconómicos (precio), se analiza desde la ponderación de la respuesta dada (1 al 6) por los diferentes médicos entrevistados.

En relación a los principales criterios de elección que se dicen tener en cuenta, existe una gran dispersión de respuestas, las cuales se pueden dividir en tres bloques distintos: un primer grupo de parámetros en el que se sitúa la eficacia clínica, la tolerancia clínica/efectos secundarios y la pauta posológica; un segundo grupo de factores importantes representados por el espectro antibacteriano, el precio del tratamiento y la vía de administración; finalmente un tercer grupo, en el que se incluyen las resistencias bacterianas y otros aspectos, como la rapidez de acción, el «estar indicado», la experiencia de uso y el buen sabor. Analicemos con detalle cada uno de ellos.

La eficacia clínica es el aspecto más valorado por los pediatras, siendo mencionado por prácticamente el 55% de los médicos participantes, porcentaje que se sitúa por debajo de la media general (62,2%) y de la de los médicos generales y de familia (68,4%). La tolerancia/seguridad es mencionada por 43,8% de los pediatras, porcentaje muy por encima del general (31,6%) y del de los médicos generales y de familia (23,8%). En cuanto a la posología prácticamente es mencionada por 1 de cada 3 pediatras, porcentaje ligeramente por encima del general y del mostrado por los médicos generales y de familia (alrededor del 30%).

El espectro o cobertura antimicrobiana es citado por 1 de cada 4-5 pediatras (21,9%), siendo esta respuesta algo superior a la dada a nivel general (18,2%) o por parte de los médicos generales y de familia (15,1%). El siguiente parámetro en importancia para los pediatras es el precio (17,1% de las respuestas frente al 13,8% a nivel general y el 11,1% a nivel de los médicos generales y de familia). A continuación se sitúa la vía de administración, con un porcentaje de respuesta del 13,8%, similar al del colectivo general y el de médicos generales y de familia (15,3% y 14,0% respectivamente). El sabor agradable es mencionado por 1 de cada 10 pediatras entrevistados y éste es un rasgo diferencial, ya que apenas aparece en el resto de colectivos.

Otras citaciones que merecen destacarse son: «estar indicado» (7,1%), las resistencias bacterianas (3,8%), rapidez de acción (2,9%) y experiencia de uso (2,4%) como principales respuestas. En el caso de las resistencias bacterianas, el porcentaje de citaciones se sitúan prácticamente a la mitad del colectivo global (7,7%) y del de los médicos generales y de familia (7,1%).

En relación al estudio del año 97, se observa que la eficacia clínica ha sustituido a la tolerancia/seguridad como principal parámetro a tener en cuenta, seguramente como consecuencia de una mayor experiencia y confianza con los antimicrobianos que hoy constituyen la mayoría de las prescripciones antibióticas. Por su parte, las resistencias bacterianas siguen ocupando un lugar muy relegado en la estimación espontánea del pediatra, hecho que es compartido con el resto de colectivos participante en el estudio general, excepto los médicos de urgencia y geriatras. Los demás parámetros se mantienen de forma parecida.

En cuanto a la parte del estudio realizada a partir de preguntas con diferentes respuestas sugeridas acerca de los principales parámetros a tener en cuenta a la hora de instaurar un tratamiento antimicrobiano, la valoración se ha realizado evaluando los porcentajes de respuesta según los valores dados a cada uno de los factores (ponderación de 1 –valor más importante– a 6 –valor menos importante–). Los valores de los distintas especialidades médicas fueron bastante homogéneos, con la eficacia clínica como parámetro más apreciado y el precio, el que menos, no habiendo diferencias sustanciales entre los pediatras y el resto de colectivos.

Para los pediatras, la eficacia clínica es el aspecto más importante para un pediatra, identificándola 7 de cada 10 participantes con la erradicación bacteriana, mientras que la fiebre se percibe como el primer parámetro sintomatológico (en un 27,2%)

Cobertura antibiótica es el segundo parámetro en importancia para este colectivo, siendo para 2 de cada 3 entrevistados (69%) sinónimo de la cobertura frente a «microorganismos específicos» y para uno de cada 6 (17%) de la cobertura para la «mayoría de microorganismos». La especificidad es más tenida en cuenta por los pediatras que a nivel general (58,2%).

La tasa de resistencias bacterianas es clasificado como tercer factor en importancia para el pediatra, considerando 5-6 de cada 10 entrevistados la «tasa global» de resistencias como el parámetro más a tener en cuenta, aunque 4 de cada 10 considera las resistencias al neumococo como las más determinantes. Estos datos son muy similares a los de los demás colectivos, excepto para los geriatras que dan más importancia a la resistencia del neumococo.

Los efectos secundarios –siguiente factor en importancia– que más preocupan a los pediatras son los gastrointes-



tinales (2 de cada 3 y los alérgicos (1 de cada 4). Otro tipo de efectos secundarios o colaterales quedan muy relegados. En general, puede decirse que a los pediatras les preocupan más los efectos alérgicos (65,7% frente a 48,4%) y menos los gastrointestinales (25,2% frente a 40,5%).

La pauta posológica de una toma al día es la preferida por los pediatras, aunque su grado de preferencia se sitúa casi 10 puntos por debajo del general (67,1% frente a 77,7%). En cambio, la pauta de una toma cada 12 h es preferida por el 11,6% en relación al 6,3% general y la de una toma cada 8 h por el 17,1% frente a 8,4%. Todavía existe casi un 5%, es decir, uno de cada 20 pediatras que siguen prefiriendo la toma con las comidas. Curiosamente, y en relación inversa con el estudio del año 97, los pediatras prefieren menos la pauta de 1 toma al día que los médicos generales y de familia y los geriatras.

El precio es al que menos importancia se otorga entre los factores analizados, siendo el significado más valorado el de coste/efectividad tanto por los pediatras (56,2%) como a nivel general (52,3%). El coste/efectividad también fue el más valorado en el estudio anterior.

En relación a la evaluación aislada de las resistencias bacterianas, 3 de cada 4 pediatras dicen tenerlas «mucho» en cuenta a la hora de elegir un antimicrobiano, frente a 2 de cada 3 a nivel general. Uno de cada 6 dicen tenerlas bastante en cuenta, por lo que podemos concluir que para 9 de cada 10 pediatras las resistencias constituyen un aspecto importante a la hora de instaurar un tratamiento. En relación al estudio anterior, las proporciones entre «mucho» y «bastante» se han invertido, aunque en su conjunto se mantienen de forma parecida. Contrasta esta opinión casi unánime con el papel secundario que se otorga a las resistencias bacterianas en relación a otros parámetros como la eficacia clínica, tolerancia, posología, etc.

Por otra parte, el 83,3% de los pediatras entrevistados considera que las resistencias bacterianas influyen «mucho» (44,3%) o «bastante» (39,0%) en la efectividad terapéutica de un antibiótico. Esta apreciación es superior a la del colectivo general (80,1%) y el de médicos generales y de familia (76,2%).

En relación a la apreciación de las resistencias bacterianas de los principales microorganismos patógenos causantes de infecciones comunitarias en relación a los antibióticos más utilizados, los principales resultados fueron los siguientes:

*Streptococcus pneumoniae*: Los porcentajes de resistencia varían desde el 18,7% en el caso de amoxicilina-clavulánico a dosis altas al 32,5% en el caso de amoxicilina sola y el 38,8% para los macrólidos. En general, los resultados guardan concordancia con el estudio anterior, aunque quizás destaque los mayores valores de resistencias a los macrólidos.

*Streptococcus pyogenes*: Los porcentajes de resistencia van desde el 15,5% para amoxicilina-clavulánico (altas dosis) hasta el 25,2% para amoxicilina sola y el 33,8% para los macrólidos. En relación al estudio anterior, se obtienen tasas de resistencias más altas para todas las familias y destacan las más altas tasas dadas por los pediatras a los macrólidos.

*Haemophilus influenzae*: El rango de resistencia se establece en el 21,6% para amoxicilina-clavulánico a altas dosis (rango inferior) y el 38,5% para la amoxicilina sola (rango superior). También aquí los resultados guardan similitud con el estudio anterior, salvo un aumento mayor en el porcentaje de resistencias para macrólidos.

*Moraxella catarrhalis*: En general se obtienen porcentajes altos de resistencias, que van desde el 20,7% (amoxicilina-clavulánico a altas dosis) hasta el 31,8% (macrólidos) y 34,0% (amoxicilina). Los resultados son parecidos a los del estudio anterior, salvo el mayor porcentaje atribuido a macrólidos.

*Escherichia coli*: Las tasas de resistencias varían desde el 21,0% en el caso de amoxicilina-clavulánico a altas dosis al 37,9% para la amoxicilina sola, con un 33,8% para macrólidos. Los resultados presentan ligeras variaciones en relación al anterior, mostrando menores tasas para los betalactámicos (aminopenicilinas y cefalosporinas), permaneciendo prácticamente idéntica la de macrólidos.

*Staphylococcus aureus*: Muestra las más altas tasas de resistencia de todos los microorganismos analizados, siendo el rango de 22,7% (amoxicilina-clavulánico a altas dosis) hasta el 44,2% (amoxicilina sola). En relación al estudio anterior, se aprecia unas mayores tasas, siendo estas diferencias más acusadas para macrólidos.

Finalmente, algo más de la mitad de los pediatras (53,8%) considera que el aumento de dosis puede ser una estrategia adecuada para vencer las resistencias bacterianas, aunque un 27,2% opina lo contrario y un 19% no sabe o no contesta. En este sentido, los pediatras se muestran algo más optimistas que el colectivo general (50%) y que el de médicos generales y de familia (45,3%), considerando 8 de cada 10 de los que así opinan, que éste es un mecanismo mucho o bastante adecuado en el caso de amoxicilina-clavulánico. Con el resto de antimicrobianos el porcentaje es bastante inferior.

## DISCUSIÓN

Durante la última década se ha producido un descenso notable en el consumo de antimicrobianos por parte de la población infantil, el cual ha corrido paralelo a la disminución experimentada también a nivel de la población general<sup>4,8</sup>. En nuestra opinión, ello ha sido debido a diversas causas, entre las que caben destacar las mejoras en el uso racional de los antibióticos que han supuesto la disminución de la automedicación —o mejor de la medicación de los ni-

ños por parte de sus padres—, tanto directa como encubierta, de la disminución de las prescripciones antibióticas en procesos como la gripe o el resfriado común, la mayor concienciación por parte de los prescriptores acerca de la etiología mayoritariamente vírica de infecciones respiratorias, como la faringoamigdalitis y la bronquitis aguda, y la mejora general de los criterios de calidad de la prescripción, como consecuencia de los programas de formación continuada para los profesionales sanitarios y de educación sanitaria para la población puestos en marcha durante los últimos años.

No obstante, de acuerdo con los datos publicados<sup>15</sup>, se estima que, en el momento actual, se consumen en España alrededor de 13 millones unidades de antibióticos al año para el tratamiento de las infecciones pediátricas en el ámbito de la atención primaria de salud. Ello supone aproximadamente una cuarta parte del consumo general de antibióticos a nivel extrahospitalario<sup>15</sup>, lo que significa, teniendo en cuenta el peso de la población infantil en el conjunto de la población española, que los niños son más consumidores de antibióticos que los adultos; aún más, los niños son más consumidores de antibióticos que de cualquier otro tipo de medicamentos. Ello seguramente es debido a la mayor prevalencia de los procesos infecciosos en la población infantil y a la mayor demanda de atención sanitaria y farmacoterapéutica de los más pequeños realizadas por sus padres o familiares<sup>6</sup>.

La mayoría del consumo de antibióticos en Pediatría corresponde a una prescripción del médico —los pediatras son los responsables de dos de cada tres prescripciones—, que habitualmente busca la curación y la evitación de recidivas<sup>5,6</sup>. En la práctica, como el diagnóstico etiológico y el control de la terapéutica resultan difíciles, la prescripción médica suele ser de carácter empírico<sup>4,8</sup>. Es más, la utilización de antimicrobianos en la población infantil es doblemente empírica en la mayoría de los casos, ya que a lo anteriormente comentado debe añadirse el hecho de que los antimicrobianos son generalmente fármacos experimentados en el adulto y prescritos a los niños a partir de la extrapolación de dosis, pautas, etc., referidas a aquellos<sup>3,4</sup>. Por otra parte, la utilización de antimicrobianos por parte de la población infantil resulta más compleja que en cualquier otra edad, sobre todo en los grupos etarios menores, ya que, junto al propio paciente, intervienen decisivamente otros elementos, como los padres y/o familiares<sup>6,8</sup>.

Aunque no siempre existe una correlación directa, la prescripción antibiótica refleja la actitud y conocimientos del médico, las cuales determinan unos determinados criterios de elección<sup>12</sup>. El presente estudio muestra como en los últimos años se ha producido un cierto cambio en los criterios de elección, con una mayor preponderancia de la eficacia terapéutica, entendida no sólo como remisión clínica de los síntomas y los signos, sino fundamentalmente como erradicación bacteriológica. Junto a la eficacia, la seguridad/incidencia de los efectos secundarios y la posología

constituyen el trípode sobre las que parecen apoyarse las decisiones terapéuticas de la mayoría de los pediatras. Esta variación en los criterios señalados seguramente ha jugado un papel importante en las modificaciones que también se han producido en el patrón de empleo, que viene determinado actualmente por el uso habitual de antibióticos orales, seguros y con buena tolerancia (*primum non nocere*), eficaces (por tanto, con una buena relación beneficio/riesgo), fáciles de administrar y con buena actividad frente a los más importantes patógenos responsables de la mayoría de las infecciones pediátricas de la comunidad<sup>8</sup>. Los antibióticos betalactámicos, como amoxicilina —sola y, sobre todo, asociada a ácido clavulánico— y cefuroxima axetilo, son los preferidos (representan las 2/3 partes del consumo), teniendo a los macrólidos, fundamentalmente claritromicina y azitromicina, como alternativa<sup>15</sup>.

Entre los distintos parámetros clínicos, microbiológicos y farmacológicos que determinan la elección de antimicrobianos el presente estudio se centra en el papel desempeñado por la cobertura o espectro antibacteriano y las resistencias bacterianas. Se trata de un análisis observacional realizado entre una muestra significativa de pediatras, realizado dentro de un estudio más amplio en el que se involucran los principales colectivos responsables de las prescripciones en la atención primaria de salud<sup>16,17</sup>. A pesar de sus limitaciones y problemas metodológicos, los estudios sobre utilización de medicamentos son impulsados por la propia Organización Mundial de la Salud (OMS), ya que permiten analizar evoluciones temporales y tendencias, considerar factores ligados a la prescripción y al empleo, detectar errores y necesidades de mejora y diseñar planes educativos<sup>18-20</sup>.

Tradicionalmente se ha considerado la erradicación bacteriológica como un objetivo secundario, por detrás de la resolución clínica, en las infecciones de la comunidad, salvo en el caso de la faringoamigdalitis estreptocócica<sup>21</sup>. Sin embargo, la erradicación bacteriológica debe ser tenida en cuenta como una variable primaria de eficacia terapéutica en las infecciones comunes, ya que, por una parte, se ha demostrado su influencia en la mejor y más rápida resolución clínica, así como en la evitación de recidivas, y, por otra parte, la ausencia de erradicación bacteriológica permite la selección de patógenos resistentes y su diseminación de unos a otros individuos<sup>21</sup>. Por tanto, consideramos un aspecto muy interesante que 7 de cada 10 médicos entrevistados consideren la erradicación bacteriológica como el principal parámetro de eficacia.

En cuanto a la cobertura antibacteriana, durante mucho tiempo se ha tenido la creencia de que el «amplio espectro» era sinónimo de eficacia a la hora de establecer un tratamiento empírico<sup>12,22</sup>. No obstante, lo verdaderamente importante es la especificidad del antimicrobiano frente a los patógenos presumiblemente responsables del proceso infeccioso a tratar, la correcta selección en base a los patrones de resistencia, el mecanismo de acción —siempre son preferi-

bles los antimicrobianos que presentan actividad bactericida— y la relación Fc/Fd, es decir, entre parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos predictivos de eficacia<sup>8,21</sup>. Así pues, entendemos bastante positivo que 7 de cada 10 pediatras relacionen la cobertura antibiótica con la actividad frente a microorganismos específicos, mientras que sólo 1 de cada 6 lo relaciona con la actividad frente a la mayoría de microorganismos.

La aparición de resistencias bacterianas a los antimicrobianos es una consecuencia ineludible del uso de los mismos, ya que cualquier bacteria puede desarrollar resistencias a cualquier antibiótico si éste se utiliza durante el tiempo suficiente y con la intensidad necesaria<sup>23</sup>, pues no en vano las resistencias son uno de los principales objetivos de los microorganismos para cumplir sus objetivos biológicos: sobrevivir y perpetuarse, así como una muestra de la inusitada capacidad de invención de unos seres tan minúsculos como «inteligentes»<sup>24-26</sup>. Sin embargo, el tipo de antibiótico y la inadecuada utilización son factores que contribuyen decisivamente a la evolución de la emergencia tanto en rapidez como en intensidad. Lo más frecuente es que el desarrollo de la resistencia sea progresivo, evolucionando desde niveles bajos hasta intermedios y altos<sup>21,23</sup>.

El problema de las resistencias bacterianas no es nuevo, pero sí ha cobrado en la actualidad una dimensión como en ninguna otra etapa histórica hasta el punto que desde diversos organismos internacionales y la propia OMS se ha dado desde hace años la voz de alarma ante el problema clínico que representa que la población de cepas resistentes de determinados patógenos comunes llegue a ser predominante<sup>12,26</sup>.

En efecto, el desarrollo de resistencias bacterianas ha sido una constante desde la introducción clínica de las sulfamidas en la década de 1930 y de la penicilina a principios de los años 40 del pasado siglo, e incluso antes: a finales del siglo XIX, Kossiakoff ya describió la resistencia de *B. subtilis* a dos antisépticos, el cloruro mercurico y el ácido bórico, explicando el fenómeno como un mecanismo de adaptación a las condiciones del medio externo. Posteriormente, en 1917, durante los ensayos realizados para valorar la utilidad terapéutica de la optoquina en el tratamiento de la neumonía neumocócica, se detectaron resistencias bacterianas relacionadas con la utilización de sustancias con propiedades antibióticas, hecho que también se pudo comprobar de forma inmediata a la introducción clínica de las primeras sulfamidas, tras el descubrimiento de Domagk. Y la historia volvió a repetirse tras el descubrimiento y la llegada al arsenal terapéutico de la penicilina y sus derivados<sup>22</sup>.

Era el propio Fleming quien, poco después de la introducción clínica del antibiótico, advertía de que «el mal uso de la penicilina podría llevar a la selección y la propagación de mutantes resistentes al antibiótico» y, poco después, comentaba: «Si la dosis es demasiado pequeña, los gérmenes no sucumbirán, y existe el peligro de que resulten habituados a resistir a la penicilina. Una vez que un germen deter-

minado ha resultado adiestrado en esta forma para resistir la acción de la droga, no pierde fácilmente esta propiedad. Puede, pues, ocurrir que haya alguien que se trate inadecuadamente una simple angina con penicilina y, con ello, adiestre a los gérmenes a resistir la acción terapéutica del medicamento. Estos gérmenes, que han aprendido a ser resistentes, pueden ser luego transmitidos por el primer paciente a su mejor amigo, quien puede con ello contraer una neumonía, y por tratarse en esta ocasión de un germen resistente, la penicilina carecerá de efecto. De este modo, el primer paciente, gracias al uso irreflexivo de la penicilina, sería moralmente responsable de la muerte del amigo más querido»<sup>24</sup>.

Las palabras de Fleming resultaron premonitorias y, en la actualidad, todos somos testigos de las importantes repercusiones del carácter societario (el tratamiento individual puede influir en el conjunto de la colectividad) de los antimicrobianos. Desde entonces, se puede afirmar que, en cada década, se ha ido identificando uno o varios problemas importantes de resistencias bacterianas: durante los años 50 y 60: *S. aureus*, cuya problemática se ha ido agravando con el tiempo; en las décadas de 1960 y 1970 diferentes bacterias gramnegativas, entre ellas algunas multiresistentes; en el período de los años 80 y 90, el auge de las cepas resistentes de patógenos frecuentes en el ámbito extrahospitalario, como *H. influenzae* y *M. catarrhalis*; a partir de los años 90, la eclosión de la tasa de resistencia del neumococo, que en España, en el caso de la penicilina, alcanza a casi la mitad de las cepas; durante los últimos 10 años se han producido dos fenómenos importantes: la extensión de la resistencia del estreptococo betahemolítico del grupo A a los macrólidos, con la consiguiente problemática en la atención terapéutica de los pacientes alérgicos a la penicilina, y el considerable incremento de las cepas de *E. coli* resistentes a fluorquinolonas<sup>23,25</sup>.

En la actualidad, se considera que en la aparición y desarrollo de las resistencias bacterianas a los antimicrobianos intervienen numerosos factores, aunque la mayoría de expertos está de acuerdo en que el consumo —humano y no humano— de antimicrobianos es uno de los factores más importantes<sup>27,28</sup>; existen muchos datos acumulados, tanto procedentes de estudios globales como de análisis más restringidos a determinadas áreas o comunidades, que permiten establecer que la sensibilidad bacteriana a los antimicrobianos guarda una relación inversa con su empleo, y no sólo con la cantidad sino también con la forma de utilización: indicación incorrecta (uso en infecciones víricas, como la gripe o el resfriado común, o de etiología mayoritariamente vírica, como la faringoamigdalitis y bronquitis aguda), elección inadecuada del antimicrobiano, duración del tratamiento, dosis empleadas, administración errática, incumplimiento terapéutico. Por otra parte, las resistencias bacterianas se asocian con una mayor morbimortalidad, fracasos terapéuticos, efectos secundarios evitables, costes farmacoterapéuticos y sociosanitarios e impacto ecológico<sup>23,27-30</sup>.

El estudio pone de manifiesto una cierta ambigüedad en relación a las resistencias bacterianas por parte de los pediatras en particular y de los médicos en general, ya que aunque se considera su importancia a la hora de elegir un antimicrobiano y su influencia en la efectividad del tratamiento, la verdad es que se relativiza mucho su peso cuando se compara con otros parámetros clínicos, bacteriológicos o farmacológicos, siendo la situación actual similar a la que existía hace 10 años. En general, se sobrestima la tasa de resistencias de *S. pyogenes* a los antibióticos betalactámicos y, en cambio, se infravaloran ligeramente las de otros patógenos comunes, como el neumococo, en cuyas tasas de resistencia, España se coloca a la cabeza de los países desarrollados desde hace casi dos décadas. Un hecho ciertamente importante es que 1 de cada 2 pediatras considere que la superación de las resistencias mediante el aumento de dosis puede resultar un medio eficaz, aunque sólo en el caso de amoxicilina-clavulánico —el tratamiento de elección en la mayoría de los procesos infecciosos pediátricos en la comunidad— adquiere una consideración verdaderamente importante. No es de extrañar si se tiene en cuenta que diversos estudios multicéntricos realizados en nuestro país han puesto de manifiesto su buena relación entre los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos así como la mejor actividad entre los antibióticos orales utilizados en pediatría frente a cepas de neumococos y otros patógenos procedentes de las vías respiratorias.

En definitiva, entre los criterios microbiológicos a tener en cuenta a la hora de establecer el tratamiento antimicrobiano hay que tener en cuenta que la etiología de las infecciones bacterianas en la infancia varía con la edad del paciente y, en muchos procesos frecuentes en la práctica clínica de la atención primaria de salud, es distinta a la del adulto<sup>6,8</sup>. A nivel microbiológico, lo primero que hay que considerar es el conocimiento de los microorganismos responsables con más frecuencia en las diferentes infecciones pediátricas extrahospitalarias, según el área geográfica, la topografía y los patrones de cambio, si es que los hubiera habido. En este sentido, hay que significar el papel prepon-

derante de *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* y *E. coli*. Estreptococos, neumococos, *Haemophilus* y *Moraxella* son responsables de la inmensa mayoría de las infecciones bacterianas respiratorias y pararespiratorias, mientras que estafilococos y colibacilos son los responsables de la mayor parte de las infecciones dermatológicas y urinarias respectivamente. Por tanto, puede concluirse que, aunque las infecciones pediátricas de la comunidad suelen ser de etiología múltiple, este grupo de microorganismos es el responsable del 80% o más de los procesos bacterianos, si bien hay que tener en cuenta la etiología vírica en una buena parte de los procesos respiratorios y en la mayoría de las infecciones gastrointestinales de la infancia<sup>6,8</sup>.

Una vez establecidos los patrones de frecuencia, aspecto clave si el tratamiento se lleva a cabo de forma empírica, es necesario plantear la sensibilidad esperada y el grado de resistencia. El grupo de microorganismos anteriormente comentado ha ido incrementando en las dos últimas décadas la tasa de resistencia adquirida a la mayoría de antibióticos, frente a los cuales presentaban originariamente una alta sensibilidad intrínseca, encontrándose España a la cabeza de los países desarrollados en cuanto a las tasas de resistencia que presentan microorganismos tan comunes, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *E. coli*. En general, esta pérdida de sensibilidad ha sido debida, en buena parte, al mal empleo de los antimicrobianos y la propia OMS, en su último informe acerca de la situación de las enfermedades infecciosas en el mundo, llega a la conclusión de que «allí donde existe abuso y mal uso de los antibióticos proliferan las resistencias bacterianas»<sup>6,8</sup>.

La situación de las resistencias bacterianas se agrava en el caso de la pediatría, ya que se ha puesto de manifiesto que existe un 30% o más de cepas resistentes en los aislados procedentes de pediatría que en los de medicina interna y, aunque se trata de datos procedentes de estudios realizados en hospitales, muchas veces no se trata de infecciones nosocomiales sino de infecciones de origen comunitario,

Tabla 1

Clasificar por importancia los siguientes parámetros (valores medios para cada parámetro)

| Especialidad | Eficacia clínica | Cobertura antimicrobiana | Resistencias bacterianas | E. Secundarios/tolerancia | Pauta posológica | Precio |
|--------------|------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------|--------|
| MG/MF        | 1,5              | 2,6                      | 3,3                      | 4,1                       | 4,1              | 5,4    |
| Pediatría    | 1,6              | 2,0                      | 3,3                      | 4,1                       | 4,4              | 5,6    |
| M. Interna   | 1,5              | 2,2                      | 3,4                      | 4,0                       | 4,0              | 5,9    |
| Geriatria    | 2,0              | 2,5                      | 3,7                      | 2,8                       | 4,0              | 6,0    |
| M. Urgencia  | 1,7              | 2,0                      | 3,8                      | 3,5                       | 4,0              | 5,0    |
| General      | 1,6              | 2,4                      | 3,4                      | 4,0                       | 4,2              | 5,5    |

MG: Medicina general; MF: Medicina de familia.



Tabla 2

## Factores a tener en cuenta (parámetro eficacia clínica)

| Especialidad | Remisión Fiebre |      | Remisión Dolor |     | Erradicación Bacteriana |      | Remisión Inflamación |      | Total |       |
|--------------|-----------------|------|----------------|-----|-------------------------|------|----------------------|------|-------|-------|
|              | N               | %    | N              | %   | N                       | %    | N                    | %    | N     | %     |
| MG/MF        | 81              | 18,0 | 27             | 6,0 | 3,5                     | 70,0 | 27                   | 6,0  | 450   | 100,0 |
| Pediatría    | 57              | 27,2 | 3              | 1,4 | 147                     | 70,0 | 3                    | 1,4  | 210   | 100,0 |
| M. Interna   | 20              | 19,0 | 4              | 3,8 | 78                      | 74,3 | 3                    | 2,9  | 105   | 100,0 |
| Geriatría    | 2               | 4,4  | 3              | 6,7 | 35                      | 77,8 | 5                    | 11,1 | 45    | 100,0 |
| M. Urgencia  | 9               | 20,0 | 2              | 4,4 | 32                      | 71,2 | 2                    | 4,4  | 45    | 100,0 |
| General      | 169             | 19,8 | 39             | 4,6 | 607                     | 71,0 | 40                   | 4,6  | 855   | 100,0 |

MG: Medicina general; MF: Medicina de familia.

debiendo buscarse la diferencia más en función de los pacientes y sus distintos patrones de enfermedad<sup>6,8</sup>.

Como guía, cuando el tratamiento ha de realizarse de forma empírica no deben considerarse como terapéutica de primera elección aquellos antimicrobianos para los que estén documentadas tasas de resistencia superiores al 20%. Por tanto, a la hora de plantearse un tratamiento antibiótico en pediatría hay que considerar<sup>6,8</sup>:

- El empleo debe estar indicado, es decir, se debe tratar de una infección bacteriana, no estando recomendado el empleo de antibióticos en aquellos casos en los que se tenga certeza o se sospeche fuertemente de la etiología vírica.
- No se deben utilizar antibióticos con poca actividad antibacteriana frente a patógenos habitualmente responsables de determinados procesos, ni tampoco aquellos que presentan tasas de resistencia elevada.
- Se ha de promover la erradicación bacteriológica y no sólo la remisión clínica.

Estos criterios microbiológicos han de completarse con otros de tipo clínico y farmacológico (tablas 1 y 2) e incluso con los derivados del llamado «factor humano» de la antibioterapia.

En resumen, los antibióticos se acercan mucho a esas «balas mágicas» de las que hablaba Ehrlich, pero solamente cuando son empleados de forma adecuada, con criterios de uso racional, razonable y razonado. Por eso, retomando las palabras del maestro Gregorio Marañón, podemos concluir diciendo que: «Es necesario hacer un esfuerzo para que el maravilloso progreso de la terapéutica no se desvíe o se frustre por excesos de los que todos somos responsables»<sup>22</sup>.

A la vista de los resultados obtenidos, es necesario seguir formando activamente a los profesionales sanitarios en los

criterios de reducción y evitación de las resistencias bacterianas, así como educando a la población en el carácter «societario» de los antimicrobianos y en la necesidad de reducir la demanda de prescripciones antibióticas. Intervenciones en este sentido suponen considerables mejoras en la calidad de los tratamientos<sup>31,32</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

GRUPO MUSA: J. A. García Rodríguez (coordinador), Catedrático y Jefe de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca; F. Baquero Artigao, Hospital Infantil La Paz, Madrid Especialista en Pediatría; J. Barberán López, Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Gómez-Ulla, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; J. L. Cañada Merino, Grupo Enfermedades Infecciosas SEMERGEN; J. González Núñez, Doctor en Farmacia, Instituto de Estudios del Medicamento, Madrid; S. López Chamón, Médico de Atención Primaria, Centro de Salud Puerta del Ángel, Madrid; C. Llor Vilá, Grupo Enfermedades Respiratorias WONCA, Tarragona; M. Marín Becerra, Médico de Atención Primaria, Centro de Salud General Ricardos, Madrid; D. Martínez-Hernández, Profesor Titular, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid; M. Moya Mir, Servicio de Urgencia, Hospital Puerta de Hierro, Madrid; A. Navarro Siguero, Médico de Atención Primaria, Centro de Salud Puerta del Ángel, Madrid; V. Olmo Quintana, Farmacéutico de Atención Primaria, Servicio Canario de Salud, Las Palmas; A. Orero González, Médico de Atención Primaria, Centro de Salud Puerta del Ángel, Madrid; C. Parra Vázquez, Doctora en Medicina, Grupo Ars XXI de Comunicación, Barcelona; B. Pérez Gorricho, Servicio de Medicina Preventiva y Enfermedades Infecciosas, Hospital del Niño Jesús, Madrid; J.J. Picazo de la Garza, Catedrático y Jefe del Servicio de Microbiología, Hospital Clínico San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid; J. Pietro Prieto, Catedrático de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid; M.A. Ripoll Lozano, Médico de Atención Primaria, Centro de Salud Ávila Rural, Ávila.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barberán J, García JA, González J, Prieto J. Historia de los antimicrobianos. Madrid: SCM, 2003.
2. Anónimo. Plan estratégico nacional de infancia y adolescencia 2006-2009. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 2006.
3. Orero A, González J. Pediatría e Historia. Madrid: Ediciones Doyma, 1998.
4. González J, Orero A. Bases de Datos SEQ. Utilización de Antimicrobianos en Pediatría (Edición CD-ROM). Madrid: XXI, Grupo Ars XXI de Comunicación, 2006.
5. Grupo Urano. Uso de antimicrobianos en los extremos de edad. Madrid: SCM, 2001.
6. Grupo Urano. Informe acerca del uso racional de antimicrobianos en Pediatría (Documento de Consenso). Madrid: Ediciones Doyma, 2002.
7. González J, Orero A, Prieto J, De la Torre M, Pérez Gorricho B. Infecciones Médicas para Mejorar el Cumplimiento Terapéutico con Antimicrobianos Orales en Pediatría (IMPACTO). Madrid: Grupo Ars XXI de Comunicación, 2004.
8. Sociedad Española de Quimioterapia. Ayuda a la toma de decisiones terapéuticas. Uso de antibióticos orales en pediatría. Documentos SEQ. Grupo Ars XXI de Comunicación, 2007.
9. Branthwaite A, Pechère J.C. Pan-European survey of patient attitudes to Antibiotic and antibiotic use. *Int Med Research* 1996; 24-238.
10. Ripoll MA, Pérez B, Rodicio L y Grupo PACE. ¿Esperan nuestros pacientes que los prescribamos antibióticos para las infecciones respiratorias? *Aten Primaria* 2001;28 (supl 1):104.
11. Rothwell MM, Bhatia M. Comunicación de los estudios de observación. *BMJ* (edición en español) 2008;2:12-3.
12. Grupo Urano. Informe acerca del uso racional de los antimicrobianos (Documento de Consenso). Madrid: Ediciones Doyma, 1999.
13. Orero A, González J, Prieto J. Antibióticos en los hogares españoles. Implicaciones médicas y Socioeconómicas. *Med Clí (Barc)* 1997;109:782-5.
14. Orero A, Ripoll MA, González J. Análisis de la automedicación con antibióticos de la población española. *Enferm Infecc Microbiol Clí* 1998;16:328-33.
15. International Marketing Services. El Mercado Farmacéutico Español (Informe Mensual de ventas correspondiente a Diciembre 2007). Madrid: IMS, 2007.
16. Orero A, Navarro S, López S, Olmo V, González J, Prieto J. Conocimiento y actitud de los médicos de atención primaria en el tratamiento de las infecciones comunitarias. *Rev Esp Quimioter* 2007;20:323-9.
17. Orero A, Navarro S, López S, Ripoll MA, González J, Prieto J. Comportamiento de los médicos de atención primaria en el tratamiento de las infecciones comunitarias. *Rev Esp Quimioter* (en prensa).
18. Olmo V, Santana E, Domínguez F, Domínguez S, Matorral J, De la Nuez A. Factores a considerar en el análisis de la prescripción de antibióticos en pediatría. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20: 409-20.
19. Lázaro E, Madurga M, De Abajo FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España 1985-2000. *Med Clin (Barc)* 2002;118: 561-8.
20. WHO. Anatomical chemical classification index with defined daily doses (DDD's). Oslo: Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, 2003.
21. Aguado-García JM, Martín-Herrero JE, Lumbreras-Bermejo C. Resistencias bacterianas y farmacodinamia como bases de la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clí* 2004;22:230-7.
22. García JA, Gomis M, González J, Prieto J. Historia de la antibioterapia. Madrid: Ediciones Doyma, 1997.
23. Ruiz J. Estrategias para neutralizar el impacto de las resistencias bacterianas. *Anales Españoles de Pediatría* 2002;56:59-64.
24. García JA, González J, Prieto J. Una historia verdaderamente fascinante. Madrid: Grupo Ars XXI de Comunicación, 2004.
25. Barberán J, González J, Orero A, Prieto J. En García Rodríguez (coord). La otra historia de los antimicrobianos. Madrid: Grupo Ars XXI de Comunicación, 2006.
26. González J. La historia oculta de la humanidad. Madrid: Grupo Ars XXI de Comunicación, 2006.
27. Alós JI, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: «algo que te concierne». *Med Clin (Barc)* 1997;109:264-70.
28. Gervás J. La resistencia a los antimicrobianos, un problema de Salud Pública. *Aten. Primaria* 2001;25:589-94.
29. Daza RM. Resistencias bacterianas a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sis Nac salud* 1998;22:57-67.
30. Bretón JR. Vigilancia de la resistencia bacteriana en pediatría y su relación con el uso de antibióticos por medio de análisis de series temporales. Tesis doctoral. Departamento de Microbiología I Ecología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia, 2004.
31. Trepka MJ, Belongia EA, Chyou P-H, Davis JP, Schwartz B. The effect a community intervention trial on parental knowledge and awareness of antibiotic resistance and appropriate antibiotic in children. *Pediatrics* 2001;107:e6.
32. Mayor S. Antibiotics still overprescribed, study finds. *BMJ* 2007; 335:176.