

Original

Factores a considerar en el análisis de la prescripción de antibióticos en pediatría

V. Olmo Quintana^{1,6}, E. Santana Deniz⁴, F. Domínguez Ortega², S. Domínguez Ramírez³,
J. Maturral Pita⁵ y A. de la Nuez Castro⁶

¹Director General de Farmacia, Gobierno de Canarias, Farmacéutico, Grupo Urano (Uso Racional de los Antibióticos Orales);

²Médico Pediatra, Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias;

³Médico Pediatra, Servicio de Oncología, Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias;

⁴DUE Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias, Servicio de Neonatología;

⁵Médico de Familia de Atención Primaria, Servicio de Farmacia; ⁶Farmacéutico de Atención Primaria.

RESUMEN

El objetivo del estudio fue analizar la utilización de antiinfectivos (excluyendo antivirales y antimicóticos) en las siete áreas de salud de la Comunidad Autónoma de Canarias (CCAA), durante el quinquenio 2001-2005, a partir de los datos de facturación de recetas obtenidos de los programas DIGITALIS y pharmaCANARIAS del Servicio Canario de la Salud. Para ello utilizamos el concepto de dosis diaria definida (DDD) como unidad técnica de medida y el de dosis diaria definida/1000 habitantes/día (DHD) como indicador comparativo, de acuerdo con lo recomendado por la OMS y siguiendo la clasificación ATC. Se trata de un estudio observacional retrospectivo sobre el total de prescripciones realizadas por médicos cuyas claves Cias los identifican como pediatras tanto hospitalarios como extrahospitalarios. Los datos demográficos se obtuvieron de las Tarjetas Sanitaria Individuales (TSI) según los cupos asignados a los pediatras de atención primaria de las diferentes áreas de salud de la CCAA. El total de prescripciones en número de envases fue: 277.332 en 2001, 243.702 en 2002, 268.072 en 2003, 210.879 en 2004 y 207.347 en 2005. Las especialidades analizadas fueron las de los subgrupos terapéuticos J01 antibióticos sistémicos. También se consideró la modificación de la clasificación ATC en relación con las fluoroquinolonas. Durante el periodo de estudio, el consumo total de antibióticos en pediatría fue de 1.207.726 envases (646.139 en la provincia de Tenerife y 561.587 en la provincia de Las Palmas), y el importe con cargo al Servicio Canario de la Salud fue de 6.119.679,01 € en Tenerife y 4.808.654,12 € en Las Palmas. La acumulación anual de las DHD varió entre 103,044 en 2001 y 68,168 en 2005, siendo este año el de menor consumo de antibióticos. Se determinó el coste absoluto de los cinco años de estudio de todos los principios activos, por provincia y subgrupos terapéuticos de antimicrobianos. También se analizó el coste por mil habitantes/día (CHD), siendo de 27,686 € y 19,183 € para Tenerife y Las Palmas, respectivamente. Al analizar la evolución de los diferentes subgrupos terapéuticos escogiendo como patrones los extremos de los años estudiados, se observó un descenso importante en el consumo de penicilinas de amplio espectro (amoxicilina) en Tenerife (11,773-5,934) DHD, mientras que en Las Palmas se mantenía estable (1,843-1,152). Asimismo se apreció un descenso homogéneo en el consumo de tetraciclinas en ambas provincias, de 0,553-0,264 en Tenerife y 0,045-0,033 en Las Palmas, además de un descenso superior a cuatro puntos en las DHD de penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas, más marcado en Tenerife (11,017-6,998) que en Las Palmas (2,956-2,367), y un alto consumo de cefalosporinas, que en Tenerife se produjo a expensas principalmente de las de tercera generación, sobre todo cefixima (8,261-5,535), siendo el año 2003 el de mayor consumo en DHD de cefixima (8,323), mientras que en Las Palmas es a expensas de las de segunda generación (1,578-1,143), sobre todo cefuroxima y cefaclor. La evolución de las DHD de los macrólidos sigue una línea descendente (12,175-7,599) durante este periodo, sobre todo a costa de la claritromicina en ambas provincias: Tenerife (6,874-3,768) y Las Palmas (1,161-0,514). Por último, es destacable la prescripción de fluoroquinolonas, con 7939 envases en Tenerife, fundamentalmente de ciprofloxacino, y 4846 envases en Las Palmas, fundamentalmente de norfloxacino y ciprofloxacino. Se detectan cambios en los patrones de prescripción entre ambas provincias, que no parecen correspon-

derse con modificaciones en los patrones microbiológicos. Las Palmas presentó hábitos de prescripción de antibióticos en pediatría más coincidentes con la práctica basada en la evidencia. Creemos que la puesta en marcha, en 2003, de cursos de formación continuada en antibioterapia en Las Palmas ha coincidido con estos cambios en los patrones de prescripción. Parece importante la necesidad de comenzar a trabajar asociando las prescripciones de antibióticos con los patrones de resistencias existentes en nuestras áreas de salud, lo cual llevaría implícita una mayor coordinación entre ambos niveles asistenciales (atención primaria y atención hospitalaria), mediante la realización de protocolos consensuados. Finalmente, resulta necesario determinar el origen de las prescripciones de fluoroquinolonas, determinando si su indicación fue correcta.

Palabras clave: Antibióticos - Utilización medicamentos - Farmacoepidemiología.

Antibiotic use in the pediatric population: factors to consider

SUMMARY

The aim of this retrospective study was to analyze the use of antibiotics in pediatrics in the Canary Islands during the period 2001-2005. We used the defined daily dose (DDD) as a technical unit of measurement as well as the DDD/1000 inhabitants/day (DHD), following the ATC classification system. The demographic data were obtained from individual patient health cards assigned to the primary care pediatricians. During the period 2001-2005, the total number of prescriptions for antibiotics in pediatrics was 1,207,726 at a cost of 6,119,679 Euros to the Canarian Health Service in Tenerife and 4,808,654 Euros in Las Palmas. The annual number of DHD in the Canary Islands decreased from 103,044 in 2001 to 68,168 in 2005. The cost for 1000 inhabitants/day (CHD) was 27,686 Euros and 19,183 Euros in Tenerife and Las Palmas, respectively. In analyzing the therapeutic classes of antibiotics, we found that the consumption of broad-spectrum penicillins (amoxicillin) in Tenerife decreased, while in Las Palmas it remained stable. There was also a significant decrease in the use of tetracyclines in both provinces. The DHD of beta-lactamase inhibitors was more significantly reduced in Tenerife than in LPA. The consumption of cephalosporins, mainly cefixime, was high in Tenerife, while in Las Palmas the second-generation cephalosporins (cefuroxime and cefaclor) were widely consumed. The use of macrolide antibiotics gradually decreased. Interestingly, there were 7,939 prescriptions for fluoroquinolones (mainly ciprofloxacin) in Tenerife and 4,846 in Las Palmas (mainly norfloxacin and ciprofloxacin). There were differences in the prescribing practices between Tenerife and Gran Canaria that don't coincide with changes in the microbiological spectrum. Prescribing practices in Las Palmas are based on scientific data, probably because of the continuing education courses on antibiotherapy that began in 2003.

Key words: Drug use - Antibiotics - Pharmacopidemiology

INTRODUCCIÓN

La patología infecciosa, sobre todo la de vías respiratorias altas, constituye una de las primeras causas de consulta en medicina de familia (1, 2) y en pediatría (3, 4), a pesar de las mejoras socioeconómicas, del empleo mayoritario de vacunas preventivas y del arsenal terapéutico tan importante que suponen los antimicrobianos (5, 6). Además, estamos conociendo el inicio del resurgir de infecciones que ya se creía controladas (por ejemplo la tuberculosis), así como la aparición de otras nuevas. Es en el nivel asistencial de la atención primaria donde se realiza el 92% de las prescripciones de antibióticos (7).

Las enfermedades infecciosas pediátricas extrahospitalarias se presentan en la comunidad y pueden ser diagnosticadas y tratadas sin necesidad de ingresar al niño en el hospital. Suelen ser procesos agudos, en su mayoría banales y autolimitados, pero a veces encierran una gravedad potencial no evidente y casi siempre suelen alarmar al niño y a sus padres (8).

Desde el descubrimiento de la penicilina se ha comercializado un elevado número de antibióticos, se ha generalizado su consumo, ha mejorado la esperanza de vida y disminuido el sufrimiento infantil, pero como contrapartida este desarrollo ha dado lugar a la aparición y la expansión de resistencias bacterianas.

Las infecciones constituyen entre el 50% y el 75% de las consultas de pediatría, cuanto más pequeños son los niños mayor es el consumo de antibióticos (Fig. 1), y los niños suelen representar uno de cada dos a tres afectados por infecciones respiratorias, convirtiéndose en uno de los principales motivos de consulta en los servicios de urgencias hospitalarios. Dos de cada tres pacientes consultan por un proceso infeccioso. Las infecciones respiratorias de vías altas son una de las mayores causas de absentismo escolar, sin olvidar que la mayoría de la población infantil recibe algún tratamiento con antibióticos a lo largo del año.

Estas características del consumo, unidas a la etiología de las infecciones pediátricas, han puesto de manifiesto que

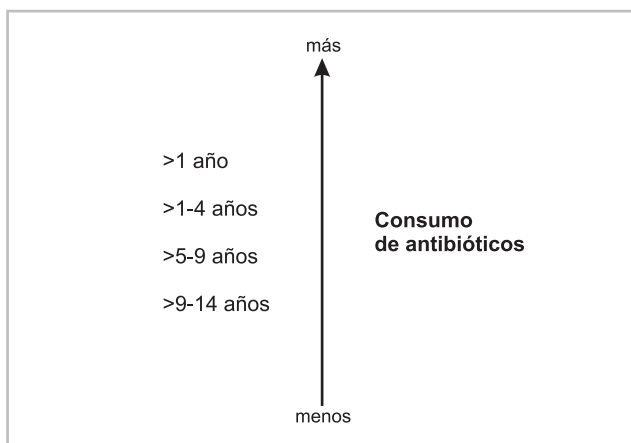


Figura 1. Consumo de antibióticos en pediatría en relación con la edad.

hasta un 85% de las prescripciones de antibióticos en niños han sido inapropiadas (9), principalmente por su utilización en infecciones virales, tanto en asistencia primaria como en urgencias hospitalarias (10-14). Por otro lado, este consumo inapropiado parece haber facilitado el resurgimiento de las resistencias, a su vez asociado con una mayor morbilidad, una mayor demanda sanitaria, un aumento del gasto sanitario y la ineficacia de los antibióticos más empleados.

España presenta una de las tasas más altas de resistencias de toda la Unión Europea, debido en parte al alto consumo de antibióticos (15), al incumplimiento terapéutico y a la automedicación por parte de los pacientes (8). En un estudio publicado por Cars y cols. (16) en el año 2001, con datos referentes al año 1997, en el cual se comparaba el consumo de antibióticos en 15 países de la Unión Europea, España había consumido 32,4 DHD, quedando sólo Francia por delante.

Todo esto hace que el estudio del consumo de antimicrobianos sea especialmente importante, y que la elección de estos medicamentos deba hacerse siempre bajo criterios de eficacia, seguridad, calidad y coste (17), logrando así una "utilización racional del antibiótico".

El uso racional del medicamento es definido en un informe de la OMS (18) como "la utilización, la comercialización, la distribución, la prescripción y el uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes". Los estudios de utilización de medicamentos se constituyen en una de las herramientas básicas para promover su uso racional.

El objetivo de este trabajo ha sido analizar la prescripción de antiinfecciosos de uso sistémico, incluyendo antibacterianos para uso sistémico (J01) y antituberculosos

(J04), y excluyendo sueros e inmunoglobulinas (J06), antivirales de uso sistémico (J05) y vacunas (J07), realizada por los médicos pediatras de la Comunidad Autónoma de Canarias tanto hospitalarios como de atención primaria durante el periodo 2001-2005, utilizando para ello la metodología ATC de la OMS.

MATERIAL Y MÉTODO

Para la realización de este trabajo se utilizaron los datos procedentes del programa de gestión farmacéutica del Servicio Canario de la Salud (SCS), DIGITALIS y PharmaCanarias. En él se recogen todos los envases dispensados y facturados al SCS a través de las oficinas de farmacia, prescritos por facultativos de ambos niveles asistenciales (primario y hospitalario), cuyos códigos de identificación asistencial (Cias) los relacionaban con pediatría. Se estudiaron los datos de las siete áreas de salud de la CCAA: La Palma, La Gomera, El Hierro, Tenerife, Lanzarote, Fuerteventura y Gran Canaria.

Se incluyeron los envases de todas las especialidades farmacéuticas que entran a formar parte de los subgrupos terapéuticos J01* (antibióticos sistémicos) y J04* (antituberculosos), prescritos entre enero de 2001 y diciembre de 2005, en recetas del SCS. No se recogen los datos de consumo originados en farmacia de los hospitales, ni las recetas privadas, de ISFAS o MUFACE, ni los casos de automedicación.

Los datos informatizados obtenidos de dicho programa incluían los siguientes parámetros: especialidad farmacéutica, presentación y número de envases prescrito, código nacional de la especialidad dispensada, principio o principios activos de cada especialidad, precio del envase, unidades por envase, dosis por unidad y dosis diaria definida (DDD), área de prescripción, código de identificación asistencial (Cias), número de colegiado del médico prescriptor y código identificativo de la farmacia dispensadora.

Con estos datos se calcularon los miligramos totales, la DDD y la DHD ($\text{mg totales} \times 1000/365 \text{ días} \times \text{DDD} \times \text{población pediátrica de cada área}$) para cada principio activo. Posteriormente se calculó el coste absoluto en los cinco años de estudio de todos los principios activos y subgrupos antimicrobianos, y también el coste por mil habitantes y día durante el tiempo de estudio ($\text{CHD} = [\text{coste} \times 1000]/[365 \times 5 \times \text{n}^\circ \text{ habitantes}]$).

Los consumos parciales de cada antibiótico se fueron sumando para obtener el total de cada subgrupo terapéutico, en cada área y provincia.

La clasificación de los diferentes principios activos se realizó siguiendo la Clasificación Anatómica Terapéutica

Química (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification, ATC*) (18), que se basa en la clasificación anatómica de la *European Pharmaceutical Market Research Association (EPHMA)* y del *International Pharmaceutical Market Research Group (IPMRG)*. Ésta es la clasificación generalmente utilizada para realizar estudios nacionales e internacionales, y la que emplea el *Drug Utilization Research Group (DURG)*, vinculado formalmente a la OMS.

Para cuantificar la dispensación se utilizó como unidad técnica de medida la DDD (19), que es la recomendada por la OMS como estándar internacional para la realización de estudios farmacoepidemiológicos, expresándose en forma de DHD. En aquellos casos en que no existía DDD se consideró la dosis diaria de mantenimiento recomendada en la ficha técnica del medicamento para su indicación más frecuente.

Exceptuando las asociaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas, en el resto de las asociaciones se calculó la cantidad de principio activo por separado, incluyendo solamente las sustancias antiinfecciosas.

Las poblaciones que tomamos para determinar las DHD fueron facilitadas por el Servicio de Informática de la Secretaría General del Servicio Canario de la Salud, de acuerdo con los datos de la Tarjeta Sanitaria Individual (TSI) disponibles en el momento de su solicitud y de acuerdo con la Tabla 1.

Con el objeto de hacer los datos mas manejables sólo se han considerado los datos provinciales y los extremos de los años estudiados, no los años intermedios, a la hora de su representación.

RESULTADOS

En el año 2000 existían en España 85 principios activos y 1097 presentaciones de antibióticos; en los últimos años

fueron autorizados cinco nuevos principios activos y unas 45 presentaciones.

Durante el periodo de estudio se prescribieron 1.207.726 envases, de los cuales 646.139 correspondieron a la provincia de Tenerife y 561.587 a la de Las Palmas, con un coste total de 10.928.333,34 €, de ellos 6.119.679,01 € en la provincia de Tenerife y 4.808.654,32 € en la provincia de Las Palmas.

Los datos cuantitativos de consumo de antibióticos por provincias en envases e importe se muestran en la Tabla 2. El coste por mil habitantes y día (CHD) durante los cinco años de estudio se cifró en 27,686 € en la provincia de Tenerife, fundamentalmente a costa de penicilinas con inhibidores de betalactamasas (6610 €), cefalosporinas de segunda generación (3371 €), cefalosporinas de tercera generación (5429 €) y macrólidos (9821 €); y 19.183 € en la provincia de Las Palmas a costa de los mismos subgrupos terapéuticos: 5894 €, 3445 €, 2131 € y 5935 €, respectivamente.

A lo largo del estudio, el porcentaje de prescripción de antibióticos con respecto al total de prescripciones se situó entre el 15,24 del año 2001 en La Gomera y el 25,05 del año 2005 en El Hierro, constatándose una disminución continuada durante los cinco años (Fig. 2), con la excepción de la isla del El Hierro, donde durante 2003 se produjo un aumento marcado en el consumo total de antiinfecciosos, con un 32,24% frente al total de las prescripciones realizadas por los pediatras.

Existen diferencias en el hábito de prescripción de ambas provincias canarias. En Las Palmas se aprecia una mayor prescripción de envases de penicilinas con inhibidores de betalactamasas, con 203.890 frente los 188.398 de Tenerife. También se ha observado que la prescripción de penicilinas sensibles a las betalactamasas, fundamentalmente fenoximetilpenicilina, fue tres veces mayor en la provin-

Tabla 1. Población pediátrica anual por Áreas de Salud, según datos de las TSI.

DP	Área	Pob media 01	Pob media 02	Pob media 03	Pob media 04	Pob media 05	Media interanual
35	Gran Canaria	104.214	104.214	110.935	107.503	109.003	107.174
	Lanzarote	14.870	14.870	17.895	18.935	20.545	17.423
	Fuerteventura	9852	9852	13.834	14.913	16.256	12.941
	Total	128.936	128.936	142.664	141.350	145.803	137.538
38	Tenerife	102.327	102.327	110.816	111.689	116.137	108.659
	La Palma	10.204	10.204	11.403	10.594	10.582	10.597
	El Hierro	720	720	719	733	759	730
	La Gomera	1141	1141	1052	1104	2106	1309
	Total	114.392	114.392	123.989	124.119	128.685	121.115
Total		243.328	243.328	266.654	265.469	274.487	258.653

Tabla 2. Datos cuantitativos acumulados en importe y unidades prescritas de antibióticos en las provincias de Tenerife y Las Palmas.

Subgrupos terapéuticos/principios activos	Env TFE	% Env TFE	Env LPA	% Env LPA	Imp TFE	CHD TFE	Imp LPA	CHD LPA
Tetraciclinas	1887	0,292	849	0,151	9342	0,042	3967	0,016
Penicilinas amplio espectro	67.658	10,471	58.334	10,387	237.746	1,076	192.378	0,767
J01CA01/Ampicilina	112	0,017	682	0,121	303	0,001	932	0,004
J01CA04/Amoxicilina	66.836	10,344	57.629	10,262	265.728	1,066	191.338	0,763
J01CA06/Bacampicilina	6	0,001	11	0,002	34	0,000	72	0,000
J01CA51/Ampicilina/ Ampicilina benzatina	704	0,109	12	0,002	1681	0,008	37	0,000
Penicilinas sensibles a betalactamasas	26.672	4,128	43.964	7,829	54.232	0,245	97.778	0,390
a betalactamasas								
J01CE01/Bencilpenicilina	210	0,033	255	0,045	279	0,001	333	0,001
J01CD02/Fenoximetilpenicilina	3140	0,486	10.016	1,784	11.010	0,050	38.418	0,153
J01CE08/Bencilpenicilina-Benzatina	1027	0,159	2802	0,499	1930	0,009	49780,020	
J01CE09/Bencilpenicilina-Procaína	17.320	2,681	26.107	4,649	32.584	0,147	47.112	0,188
J01CE10/Fenoximetilpenicilina-Benzatina	1267	0,196	3	0,001	2254	0,010	100,000	
J01CE30/Penicilinas sensibles a betalactamasas en asociación	3708	0,574	4781	0,851	6175	0,0028	6927	0,028
Penicilinas resistentes a betalactamasas	2008	0,311	2076	0,370	5813	0,026	5901	0,024
Penicilinas con inhibidores de betalactamasas	188.398	29,158	203.890	36,306	1.461.115	6,610	1.477.608	5,894
J01CR02/Amoxicilina+Ácido clavulánico	188.391	29,156	203.866	36,302	1.461.067	6,610	1.477.484	5,894
Cefalosporinas 1ª generación	2571	0,398	1998	0,356	12.645	0,057	8788	0,035
J01DB01/Cefalexina	235	0,036	314	0,056	1026	0,005	1002	0,004
J01DB04/Cefazolina	871	0,135	751	0,134	2560	0,012	2598	0,010
J01DB05/Cefadroxilo	1197	0,185	931	0,166	7404	0,033	5176	0,021
J01DB09/Cefradina	268	0,041	2	0,000	1656	0,007	13	0,000
Cefalosporinas 2ª generación	72.847	11,274	76.096	13,550	745.018	3,371	863.649	3,445
J01DC02/Cefuroxima	25.022	3,873	41.521	7,394	357.127	1,616	570.558	2,276
J01DC04/Cefaclor	30.181	4,671	23.762	4,231	264.378	1,196	192.315	0,767
J01DC06/Cefonicida	16.448	2,546	6209	1,106	107.474	0,486	39.767	0,159
J01DC10/Cefprozilo	1196	0,185	4605	0,820	16.040	0,073	61.009	0,243
Cefalosporinas 3ª generación	100.364	15,533	46.664	8,309	1.200.098	5,429	534.264	2,131
J01DD04/Ceftriaxona	41	0,006	26	0,005	399	0,002	318	0,001
J01DD08/Cefixima	86.825	13,438	39.675	7,065	980.646	4,437	433.989	1,731
J01DD13/Cefpodoxima	8713	1,348	2868	0,511	137.621	0,623	41.731	0,166
J01DD14/Ceftibuteno	4634	0,717	4073	0,725	75.649	0,0342	57.534	0,230
J01DD16/Cefditoreno pivoxilo	138	0,021	16	0,003	5698	0,026	662	0,003
Sulfametoxazol/trimetoprima	16.154	2,500	8035	1,431	34.082	0,154	16.430	0,066
J01EE01/Cotrimoxazol	16.116	2,494	7325	1,304	33.997	0,154	15.214	0,061
Macrólidos	153.524	23,760	109.330	19,468	2.170.739	9,821	1.487.852	5,935
J01FA01/Eritromicina	6412	0,992	6083	1,083	37.050	0,168	33.662	0,134
J01FA01/Eritromicina	681	0,105	621	0,111	2781	0,013	2707	0,011
J01FA02/Espiramicina	358	0,055	436	0,078	1477	0,007	1713	0,007
J01FA06/Roxitromicina	260	0,040	49	0,009	3504	0,016	649	0,003
J01FA07/Josamicina	2178	0,337	1343	0,239	23.548	0,107	12.812	0,051
J01FA09/Claritromicina	42.351	6,554	28.725	5,115	881.589	3,988	598.737	2,388
J01FA10/Azitromicina	95.110	14,720	68.803	12,252	1.130.068	5,113	791.593	3,158
J01FA11/Midecamicina	5771	0,893	3144	0,560	77.153	0,349	41.567	0,166
J01FA15/Telitromicina	394	0,061	126	0,022	13.447	0,061	4412	0,018
Lincomicinas	359	0,056	98	0,017	2825	0,013	647	0,003
Aminoglucósidos	2773	0,429	2385	0,425	7955	0,036	5947	0,024
J01GB01/Tobramicina	1965	0,304	941	0,168	6069	0,027	2957	0,012
J01GB03/Gentamicina	618	0,096	1247	0,222	1209	0,005	2404	0,010
J01GB07/Netilmicina	190	0,029	197	0,035	677	0,003	585	0,002
Fluoroquinolonas	7939	1,229	4846	0,863	159.423	0,721	96.359	0,384
J01MA01/Ofloxacino	162	0,025	56	0,010	2686	0,012	943	0,004
J01MA02/Ciprofloxacino	4697	0,727	2668	0,475	88.636	0,401	51.009	0,203
J01MA06/Norfloxacino	1243	0,192	928	0,165	10.615	0,048	8006	0,032
J01MA14/Moxifloxacino	1247	0,193	904	0,161	36.544	0,165	26.684	0,106
Combinaciones de antibacterianos	1345	0,208	509	0,091	6204	0,028	2341	0,009
Otros antibacterianos	1212	0,188	1499	0,267	10.105	0,046	9408	0,038
J01XC01/Ácido fusídico	204	0,032	102	0,018	2581	0,012	1297	0,005
J01XE01/Nitrofurantoina	175	0,027	325	0,058	301	0,001	537	0,002
J01XX01/Fosfomicina	783	0,121	1008	0,179	7015	0,032	7404	0,030
J01XX04/Espectinomicina	20	0,003	6	0,001	42	0,000	20	0,000
J01XD03/Metronidazol	24	0,004	46	0,008	43	0,000	84	0,000
Antituberculosos	428	0,066	1014	0,181	2337	0,011	5336	0,021
J04AB02/Rifampicina	428	0,066	1014	0,181	2337	0,011	5336	0,021
Acumulado	646.139		561.587		6.119.679	27,686	4.808.654	19,183

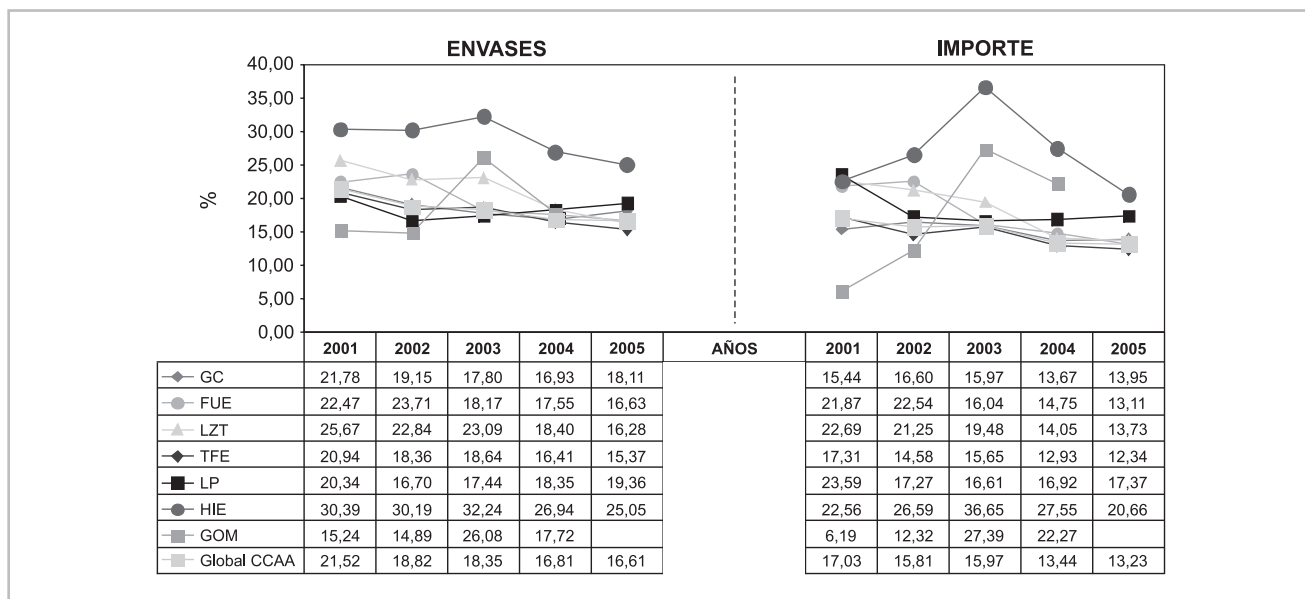


Figura 2. Porcentaje de prescripción de antibióticos frente al total de prescripciones en envases e importe.

cia de Las Palmas. Por el contrario, en la provincia de Tenerife el consumo en envases de penicilinas de amplio espectro fue de 67.658, frente a los 58.334 de la provincia de Las Palmas.

En relación con el consumo de envases de tetraciclinas (1887 frente a 849) y aminoglucósidos (2773 frente a 2385) también se observa un mayor consumo en las islas occidentales.

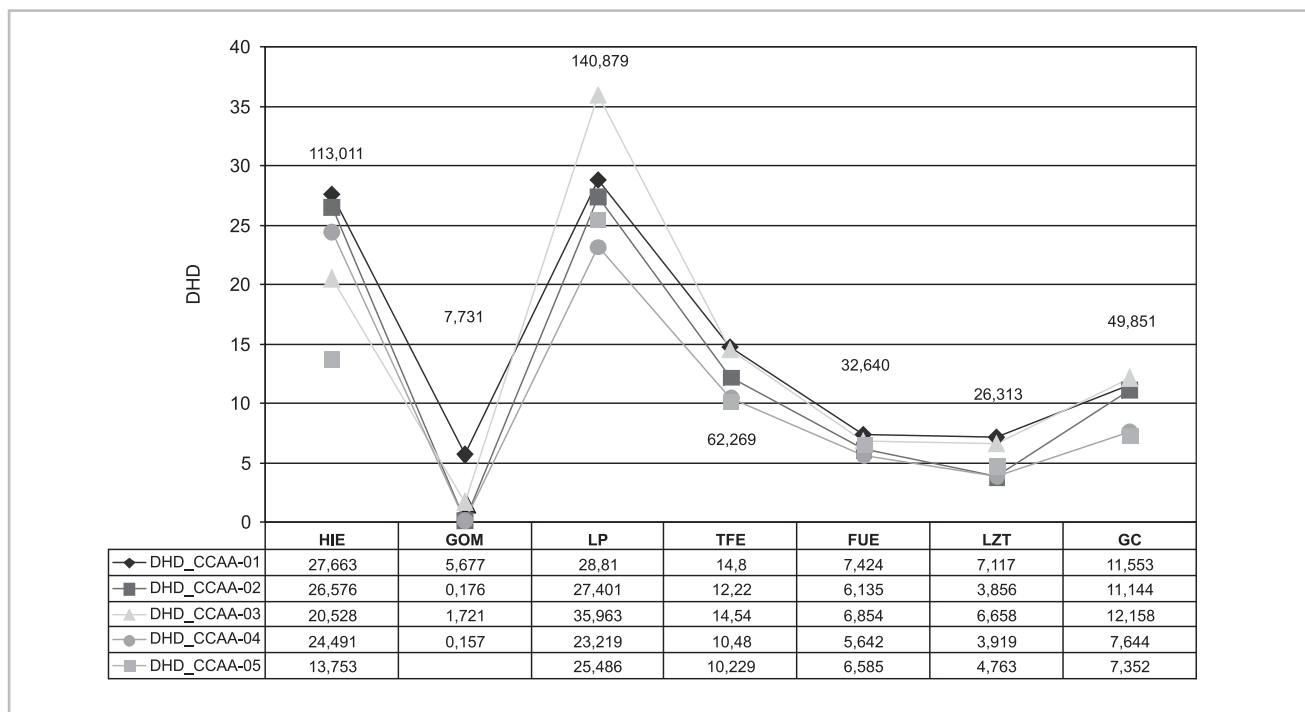


Figura 3. Evolución de las DHD en cada Área de Salud (los números indican el valor acumulado interanual).

La prescripción de macrólidos constituyó, durante este periodo, el 23,70% (153.524) y el 19,46% (109.330) del total de prescripciones de ambas provincias, respectivamente. Destaca una mayor prescripción de eritromicina, josamina, espiramicina, claritromicina, midecamicina, azitromicina y telitromicina en la provincia de Tenerife.

En cuanto a la prescripción de cefalosporinas, mientras que en la provincia de Tenerife predomina la de cefalosporinas de tercera generación, sobre todo cefixina con 86.825 unidades, en la provincia de Las Palmas destacan las de segunda generación, sobre todo cefuroxima y cefaclor con 41.521 y 23.762 envases, respectivamente.

Por último, en relación con los datos cuantitativos de la Tabla 2 cabe destacar la prescripción de fluoroquinolonas en este grupo de profesionales, que en ambas provincias se situó entre el 1,229% (7939) y el 0,863% (4846) del total de las prescripciones realizadas, destacando los envases de ciprofloxacino (4697), norfloxacino (1243) y moxifloxacino (1247) en la provincia occidental, frente a norfloxacino (928), ciprofloxacino (2668) y moxifloxacino (904) en la provincia oriental.

Al revisar la evolución de las DHD (Fig. 3), el consumo medio varió desde las 27.663 DHD del El Hierro en 2001 y las 25,486 DHD de La Palma en 2005. El consumo acumulado en los cinco años de estudio osciló entre las 7731 DHD del Área de Salud de La Gomera y las 140.879 DHD de La Palma; en este periodo se produce un mayor consumo de antibióticos en las áreas de salud de la provincia de Tenerife. Durante el trienio 2002-2004, todas las áreas de salud redujeron las DHD de antibióticos, situándose incluso por debajo de la media nacional (21,6). En el año 2005, en todas las áreas salvo en El Hierro se frena la tendencia a la disminución observada en los cuatro años anteriores, produciéndose un aumento de las DHD.

En los años 2002 a 2004, todas las áreas de salud reducen las DHD, como se observa en la Fig. 2, situándose en valores por debajo del consumo nacional de DHD en el Sistema Nacional de Salud, con tendencia a su disminución.

Cuando analizamos la evolución en el uso de los diferentes subgrupos terapéuticos de antibióticos desde un punto de vista cualitativo, los cambios son muy notables a lo largo del tiempo de estudio (Tabla 3). En la provincia de Tenerife, las DHD de las tetraciclinas pasan del 1,21% (0,552 DHD) en el año 2001 al 0,20% (0,264 DHD) en 2005; las penicilinas de amplio espectro constituían el 23,87% de las DHD, pasando en el año 2005 a significar sólo un 19,66%. Este descenso se asoció con un aumento en el consumo de penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas, que pasa del 22,34% (11,017 DHD) al 23,39% (6,996 DHD).

Con respecto a las cefalosporinas, se aprecia que mientras el consumo de las de primera generación permanece invariable, las de segunda disminuyen un 5% (5,80 frente a 4,28 DHD) y las de tercera generación pasan de un 16,74% (4,908 DHD) del total del consumo en el año 2001 a un 12,48% en 2002 y un 20,04% en 2003, para luego descender, en 2005, hasta el 18,51% de las DHD (7,40 DHD).

En el subgrupo terapéutico de los macrólidos se pasó de un 24,68% (12,175 DHD) durante 2001 a un 25,41% (7,533 DHD). Es importante el aumento que se produce en azitromicina (9,76%, 2,921 DHD) y claritromicina (12,60%, 3,768 DHD) respecto del total de DHD.

Ese mismo análisis en la provincia de Las Palmas puso de manifiesto que las tetraciclinas pasaban de un 0,20% de las DHD consumidas en el año 2001 al 0,241% (0,033 DHD) en 2005. Las penicilinas de amplio espectro disminuyen en las DHD con respecto al año 2001, pero su porcentaje permanece estable, mientras que el consumo de penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas permanece estable con respecto al año 2001 (3,479 frente a 2,367 DHD).

En cuanto a las cefalosporinas, son especialmente las de segunda generación, sobre todo cefaclor y cefuroxima, las que se prescribieron en mayor medida, y aunque su aumento no es importante, sólo de 0,9 DHD, sí lo es su porcentaje de participación en el total de las DHD. Globalmente, las cefalosporinas de segunda generación aumentan su participación del 7,37% al 8,29%.

Con respecto a los macrólidos se observa una disminución de las DHD de eritromicina (0,339-0,081 DHD), claritromicina (1,61-0,514 DHD), midecamicina (0,093-0,021 DHD) y azitromicina (1,030-0,601 DHD).

La Fig. 4 muestra un resumen de la evolución de los subgrupos terapéuticos de mayor consumo en DHD, comparando cada unas de las áreas de salud, durante el periodo de estudio.

DISCUSIÓN

El presente trabajo se encuadra dentro de los estudios de utilización de medicamentos auspiciados por la OMS. Estos estudios, aunque limitados y con problemas metodológicos, algunos de los cuales mencionaremos en esta discusión, constituyen sin lugar a dudas el elemento básico para conocer la utilización de los medicamentos y sus variaciones a lo largo del tiempo, intuir factores ligados a la prescripción, detectar errores en dicha prescripción, valorar el cumplimiento terapéutico (15), etc.

Dentro de las limitaciones que nos hemos encontrado podemos citar que sólo se han considerado aquellas prescripciones realizadas por los facultativos del SCS que tie-

Tabla 3. Datos cualitativos de los años 2001-2005. Evolución de las DHD en Tenerife y Las Palmas.

Subgrupo/ Principios activos	DHD TF 01	DHD TF 02	DHD TF 03	DHD TF 04	DHD TF 05	DHD LP 01	DHD LP 02	DHD LP 03	DHD LP 04	DHD LP 05
Tetraciclinas	0,553	0,223	0,213	0,400	0,264	0,045	0,042	0,048	0,016	0,033
Penicilinas amplio espectro	11,773	7,508	7,607	7,428	5,934	1,843	1,501	1,317	0,900	1,152
Penicilinas sensibles										
a betalactamasas	0,365	0,241	0,290	0,266	0,319	0,237	0,190	0,162	0,152	0,339
Penicilinas resistentes										
a betalactamasas	0,135	0,055	0,143	0,164	0,082	0,027	0,021	0,024	0,012	0,012
Penicilinas con inhibidores										
de betalactamasas	11,017	8,004	7,642	7,827	6,996	3,479	2,953	2,856	2,205	2,367
Cefalosporinas 1ª generación	0,067	0,025	0,016	0,014	0,011	0,014	0,010	0,007	0,006	0,007
J01DB01/Cefalexina	0,029	0,004	0,006	0,002	0,002	0,003	0,002	0,002	0,003	0,001
J01DB04/Cefazolina	0,002	0,002	0,001	0,002	0,000	0,002	0,002	0,001	0,000	0,000
J01DB05/Cefadroxilo	0,022	0,014	0,009	0,009	0,009	0,009	0,006	0,0046	0,004	0,007
J01DB09/Cefradina	0,015	0,006	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Cefalosporinas 2ª generación	5,805	4,283	3,294	2,589	2,028	1,578	1,474	1,571	1,183	1,143
J01DC02/Cefuroxima	2,929	2,141	1,780	1,401	1,366	0,745	0,849	1,079	0,891	0,969
J01DC04/Cefaclor	2,447	1,897	1,331	1,091	0,576	0,691	0,508	0,449	0,272	0,158
J1EC06/Cefonicida	0,255	0,142	0,163	0,081	0,086	0,033	0,022	0,018	0,011	0,011
J01DC10/Cefprozilo	0,174	0,102	0,019	0,015	0,000	0,109	0,095	0,026	0,010	0,004
Cefalosporinas 3ª generación	8,261	4,908	8,848	7,406	5,535	0,582	0,829	0,872	0,673	0,404
J01DD08/Cefixima	7,728	4,597	8,323	6,652	5,031	0,496	0,724	0,766	0,586	0,364
J01DD13/Cefpodoxima	0,333	0,134	0,315	0,631	0,377	0,020	0,032	0,044	0,029	0,015
J01DD14/Ceftibuteno	0,199	0,173	0,210	0,121	0,095	0,065	0,073	0,062	0,058	0,021
J01DD16/Cefditoreno pivoxilo	0,000	0,000	0,000	0,003	0,032	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003
Sulfametaxazol-trimetoprima	0,650	0,545	0,528	0,419	0,443	0,127	0,128	0,110	0,084	0,060
Macrólidos	12,175	9,457	14,706	7,533	7,599	2,582	2,571	3,727	1,558	1,236
J01FA01/Eritromicina	1,256	0,929	0,474	0,357	0,403	0,339	0,193	0,157	0,085	0,081
J01FA01/Eritromicina	0,022	0,016	0,035	0,008	0,010	0,012	0,011	0,006	0,004	0,005
J01FA02/Espiramicina	0,014	0,015	0,013	0,020	0,011	0,009	0,010	0,009	0,003	0,002
J01FA06/Roxitromicina	0,017	0,015	0,017	0,004	0,002	0,003	0,001	0,001	0,000	0,001
J01FA07/Josamicina	0,078	0,084	0,054	0,116	0,040	0,026	0,022	0,015	0,012	0,007
J01FA09/Claritromicina	6,874	4,887	4,986	2,876	3,768	1,161	1,220	1,077	0,689	0,514
J01FA10/Azitromicina	2,613	2,771	8,484	3,558	2,921	0,939	1,031	2,360	0,709	0,601
J01FA11/Midecamicina	0,913	0,708	0,620	0,573	0,412	0,093	0,082	0,097	0,053	0,021
J01FA13/Diritromicina	0,001	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
J01FA15/Telitromicina	0,387	0,032	0,024	0,021	0,032	0,000	0,001	0,005	0,003	0,003
Lincomicinas	0,754	0,031	0,016	0,009	0,011	0,001	0,002	0,003	0,002	0,001
Aminoglucósidos	0,017	0,032	0,028	0,007	0,005	0,007	0,006	0,003	0,001	0,001
Fluoroquinolonas	0,903	0,633	0,631	0,452	0,582	0,136	0,145	0,182	0,100	0,111
J01MA01/Ofloxacino	0,035	0,031	0,040	0,023	0,013	0,003	0,001	0,001	0,002	0,002
J01MA02/Ciprofloxacino	0,426	0,389	0,382	0,252	0,281	0,073	0,082	0,101	0,056	0,060
J01MA03/Pefloxacino	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
J01MA06/Norfloxacino	0,239	0,100	0,076	0,075	0,099	0,033	0,029	0,039	0,015	0,015
J01MA12/Levofloxacino	0,024	0,029	0,053	0,033	0,118	0,005	0,004	0,004	0,007	0,022
J01MA14/Moxifloxacino	0,135	0,077	0,072	0,063	0,068	0,018	0,028	0,034	0,017	0,012
J01MB04/Ácido pipemídico	0,039	0,008	0,009	0,005	0,003	0,004	0,001	0,002	0,003	0,001
Combinaciones antibacterianos	0,093	0,114	0,053	0,075	0,040	0,011	0,013	0,011	0,008	0,008
Otros antibacterianos	0,088	0,032	0,055	0,022	0,043	0,018	0,020	0,041	0,017	0,016
Antituberculosos	0,018	0,063	0,073	0,026	0,007	0,039	0,015	0,022	0,017	0,013
J04AB02/Rifampicina	0,018	0,063	0,073	0,026	0,007	0,039	0,015	0,022	0,017	0,013
Total DHD	49,321	39,298	44,145	34,636	29,900	21,407	19,801	21,860	13,853	13,772

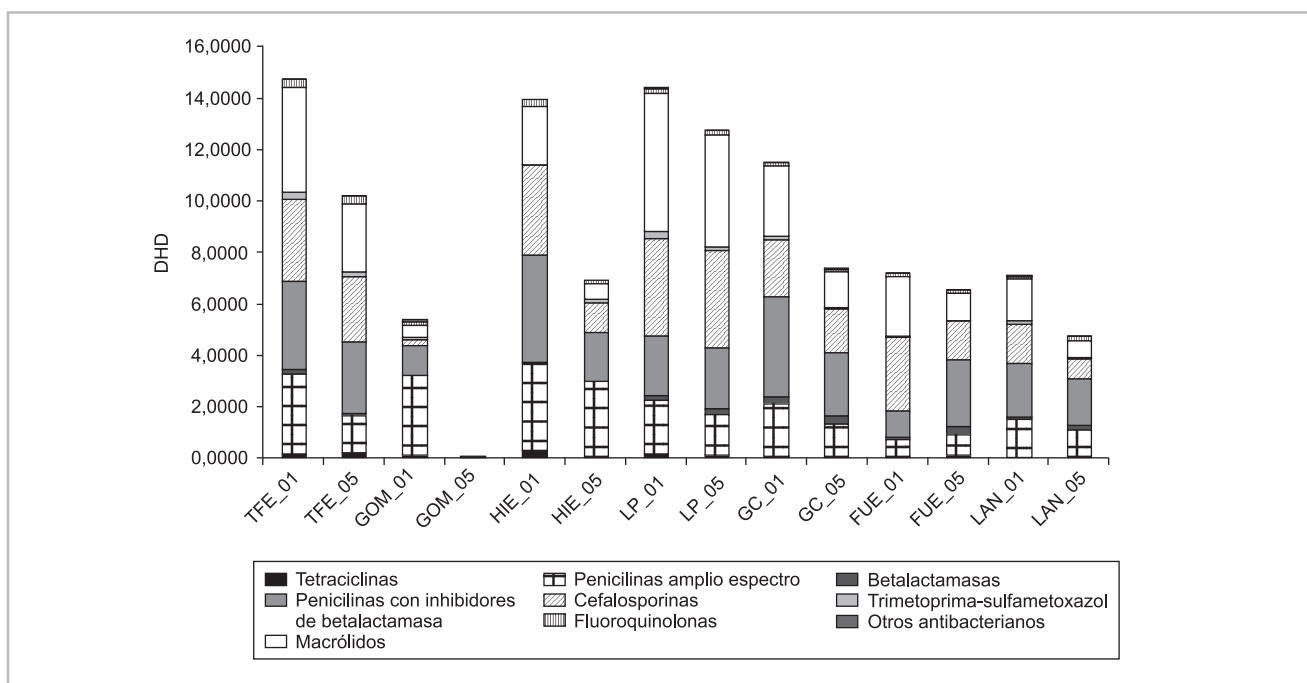


Figura 4. Evolución por áreas de salud de las DHD en los subgrupos terapéuticos durante los años 2001 y 2005.

nen su sello y talonario de recetas, y en el hospital no todos los pediatras tienen sello y talonario de recetas.

Quizás la limitación más importante de este estudio es que las fuentes de información DIGITALIS y PharmaCanarias no contemplan el consumo que se produce con cargo a otras entidades gestoras diferentes al Servicio Canario de la Salud, tales como MUFACE e ISFAS entre otros, ni el realizado mediante receta privada, ni tampoco se recogen el consumo intrahospitalario y el producido de manera anómala por la dispensación de antibióticos sin las correspondientes recetas.

Cuando hablamos de consumo damos por hecho que los pacientes no van a incurrir en errores de dosificación, y que van a realizar la pauta y duración de tratamiento marcadas por el clínico, pero en realidad sabemos que este proceso no es siempre así y que los pacientes incumplen las pautas y las duraciones de los tratamientos, interrumpiéndolos cuando mejoran los síntomas (2, 8, 20, 21) o bien simplemente no adquiriendo el antibiótico. En un estudio del grupo URANO (22) se puso de manifiesto que la automedicación con antibióticos alcanzaba el 32,1% de las personas que habían adquirido un antibiótico en la farmacia y el 28,8% de las especialidades farmacéuticas adquiridas.

Con respecto a los datos demográficos puede existir otra limitación, y es que no todos los pacientes pediátricos tuvieran su correspondiente TSI o bien que la base de datos no estuviera del todo actualizada en el momento de su so-

licitud, lo que nos puede llevar a algún error en la población de estudio.

Estos estudios se centran fundamentalmente en aquellos grupos farmacológicos de mayor consumo, o bien en grupos terapéuticos de los que es importante tener un conocimiento lo más exacto posible sobre cuáles son los hábitos de prescripción de los clínicos, como los antibióticos. También son de gran utilidad en el seguimiento del consumo de nuevos medicamentos.

Precisamente los antimicrobianos constituyen uno de los grupos de medicamentos más importantes, por varias razones:

- Los antibióticos suelen tener una alta frecuencia de utilización, sobre todo en pediatría en atención primaria. El 92% de su consumo se origina en este nivel asistencial, y el resto en el hospital (23).
- Las infecciones extrahospitalarias constituyen entre el 20% y el 25% de las enfermedades que se diagnostican en los centros de salud en adultos, pero esta prevalencia aumenta en el caso de pediatría, llegando a ser en torno al 60% a 75% (8). En ambos casos se calcula que a uno de cada dos a tres pacientes se le prescribe un antibiótico. Un gran número de estas infecciones en pediatría suelen ser procesos banales de vías respiratorias altas, de resolución espontánea y rápida, que tienen una alta morbilidad y en consecuencia se producen altos índices de absentismo escolar y costes sanitarios (24).

- En una revisión exhaustiva de la literatura, Holmberg y cols. (25) concluyen que las infecciones por bacterias resistentes se asocian con una mayor morbimortalidad y un mayor coste del tratamiento que aquellas causadas por bacterias sensibles de la misma especie. En el trabajo de Alós y Carnicero (26) se puso de manifiesto que un aumento en el consumo extrahospitalario de penicilinas sensibles a las betalactamasas produjo un aumento de la resistencia del neumococo a las penicilinas, pasando de menos del 10% en la década de 1980 a casi el 30% en los años 1990.
- Repercusiones económicas: comparados con otros grupos de medicamentos, podemos catalogar a los antimicrobianos como caros. Si a ello unimos su elevado consumo resulta obvio que tienen un papel importante desde el punto de vista económico. Según algunos trabajos, se trata de los medicamentos de mayor gasto tras los antihipertensivos (17).

La importancia del consumo de antibióticos es de tal magnitud que muchas sociedades científicas y la propia OMS han proclamando la necesidad de su uso racional, con criterios de selección y prescripción correctos, junto a la necesidad de realizar evaluaciones económicas que permitan a los clínicos determinar cuál es la mejor relación coste/beneficio, y de acuerdo a esos datos seleccionar los antibióticos con los mejores criterios de calidad y evidencia científica disponibles (27, 28).

El consumo global de antibióticos en nuestra CCAA ha sido errático, dependiendo del área de salud estudiada, lo que pone de manifiesto las posibles modificaciones en los patrones de empleo de los diferentes subgrupos de antibióticos. Durante este periodo se ve una disminución generalizada en el consumo de antibióticos en todas las áreas de salud, más marcadas en los últimos años (hasta 13 DHD en los años estudiados), debido fundamentalmente a campañas formativas e informativas desarrolladas desde la propia Dirección General de Farmacia y dirigidas a todos los agentes implicados en el consumo de antibióticos: médicos prescriptores, farmacéuticos dispensadores y usuarios consumidores (Fig. 5).

En el año 2001 llama poderosamente la atención que las DHD de El Hierro (27,66) y La Palma (28,81) se situaban por encima de los datos nacionales aportados en el trabajo de Lázaro y cols. (15), de 20 DHD en el año 2000 según el Sistema Nacional de Salud, e incluso en el mismo estudio el consumo en las islas se situaba en 16,92 DHD.

En el año 2001 Cars y cols. (16) publicaron un estudio sobre consumo de antibióticos en la Unión Europea, en el cual observaron que España tenían 32,4 DHD, cifra muy

próxima a las de nuestro estudio; el resto de las áreas de salud se situaron por debajo de los datos obtenidos en el trabajo de Lázaro y cols. (15).

En el año 2005 el consumo había disminuido fundamentalmente en las dos islas más orientales y en El Hierro en casi 13 DHD.

En ambas provincias las penicilinas constituyen entre el 45% y el 52% de todas las DHD, tanto al inicio del estudio como en el año 2005, lo cual coincide con los datos de Lázaro y cols. (15). Algo similar ocurrió con el consumo de penicilinas de amplio espectro, pues en la provincia de Tenerife se produce una reducción de 4 DHD mientras que en la de Las Palmas, a pesar de disminuir las DHD de este subgrupo al final del estudio con respecto al año 2001, su porcentaje de participación en el consumo total en DHD es mayor.

Se detectó un descenso, en ambas provincias, del consumo de penicilinas de amplio espectro, así como de penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas, siendo particularmente interesante en la provincia de Las Palmas, donde este grupo supuso en el año 2005 el 17,185% de las DHD (2,367 DHD). Las cefalosporinas, en especial la cefixima, disminuyen de forma considerable a lo largo del estudio en la provincia de Tenerife, mientras que en las islas orientales se observa una estabilización, sobre todo de las cefalosporinas de segunda generación (cefactor y cefuroxima).

Nuestro estudio debería ser completado con un estudio de consumo de las dispensaciones realizadas por otras mutuas y las realizadas directamente en las oficinas de farmacia, y teniendo en cuenta los datos facilitados por la empresa IMS.

En el presente estudio, los datos de consumo los expresamos en DHD, siguiendo la metodología empleada por otros trabajos anteriores y por la propia OMS. Sin embargo, debemos tener en cuenta que aunque la DDD es una unidad de medida que permite establecer comparaciones válidas en el tiempo y en el espacio, no necesariamente debe coincidir con las dosis empleadas por la población (15). Por tanto, el consumo expresado en DDD por 1000 habitantes y día puede ser interpretado como la prevalencia de uso de un antibiótico en la población pediátrica cualquier día del año en cuestión, pero esta aproximación sólo será buena si la DDD seleccionada se corresponde con la prescrita y consumida, y si el consumo no experimenta grandes cambios durante el año.

Los estudios de dispensación pueden acercarnos, además, a cuantificar el fenómeno de la automedicación. De diversos estudios de investigación realizados se puede concluir que uno de cada cuatro antibióticos adquiridos en la farmacia lo es por automedicación (8, 23, 29); además, los



Figura 5. Póster de sensibilización sobre el uso racional de los antimicrobianos de la DGF de Canarias.

antibióticos se encuentran en la tercera posición, por detrás de los analgésicos y los antigripales, entre los fármacos que la población adquiere sin prescripción médica.

El coste de los tratamientos con antibióticos por provincias fue de 6.119.679,01 € en Tenerife, con un coste por 1000 habitantes día (CHD) de 27,686 €, y de 4.808.654,32 € en Las Palmas, con un CHD de 19,181 €.

Los subgrupos de antimicrobianos que más coste han supuesto en ambas provincias durante este estudio fueron, por orden, los macrólidos (35,47% en Tenerife y 30,94% en Las Palmas), las penicilinas con inhibidores de betalactamasas (23,87% y 30,72%), las cefalosporinas de tercera generación (19,61% y 11,11%), las cefalosporinas de segunda generación (12,17% y 17,96%) y las penicilinas de amplio espectro (3,88% y 4,00%).

Analizando el coste por principios activos, observamos que los que más gasto generaron en las provincias de Tenerife y Las Palmas fueron la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (CHD=6,61 y 5,89), la cefixima (CHD=4,43 y 1,73), la azitromicina (CHD=5,13 y 3,15), la claritromicina (CHD=3,98 y 2,38) y la cefuroxima axetilo (CHD=1,61 y 2,27). El coste de los medicamentos, y más concre-

tamente de un principio activo, viene determinado por dos factores: en primer lugar si es más o menos utilizado, y en segundo lugar su precio (17).

Sólo nos queda realizar un comentario en relación con el consumo de fluoroquinolonas, ya que tanto las de primera generación como las de generaciones posteriores inducen artropatías en las articulaciones que soportan peso en animales inmaduros de ciertas especies y a altas dosis. Hasta la fecha no existe explicación patogénica de esta artropatía, pero dicho efecto adverso constituye una contraindicación para su uso en pacientes prepúberes. Por el momento las nuevas fluoroquinolonas no están aprobadas para su empleo en niños, salvo formando parte de estudios controlados o como uso compasivo (30).

Para correspondencia: Vicente J. Olmo Quintana, Dirección General de Farmacia, Hospital Militar del Rey, C/ Real del Castillo nº 152, 35114 Las Palmas. Tfno.: 928 302 851; Fax: 928 302 855; e-mail: volmqui@gobiernodecanarias.org

Declaración de conflicto de intereses: El presente trabajo no ha contado con subvención de ningún tipo y no ha existido ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- García, L., García, A., Gérvás, J., López, A., Palomo, L., Sánchez, F. Morbilidad atendida en las consultas de medicina general. Red Española de Atención Primaria, Madrid 1994.
- Picazo, J.J., Romero, J. *La infección en la comunidad: Situación e implicaciones de la resistencia a los antimicrobianos*. JANO 1998; LIV (1242): 380-386 (28-34).
- Ripol, M.A., Orero, A., González, J.; por el grupo URANO. *Prescripción de antibióticos en atención primaria en España. Motivos y características*. Medicina General 2002; 48: 785-790.
- Romero, J., Sánchez, A., Corral, O., Rubio, M., Picazo, J.J. *Estudio de las infecciones pediátricas en el medio extrahospitalario*. Rev An Esp Pediatr 1994; Supl. 63: 112-116.
- Daza Pérez, R.M. *Resistencia bacteriana a antimicrobianos. Su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria*. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1998; 22: 57-67.
- Grupos de trabajo de enfermedades infecciosas de la Sociedad Balear, Valenciana y Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria. *Las enfermedades infecciosas en atención primaria. Mejorar su manejo y utilizar adecuadamente los antimicrobianos*. Aten Primaria 1999; 24: 553-555.
- Palop Larrea, V., Melchor Penellas, A., Martínez Mir, I. *Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria*. Aten Primaria 2003; 32: 42-47.
- García Rodríguez, J.A. (coord.) y otros (Grupos URANO)-Proyecto URANO. Informe acerca del uso racional de los antimicrobianos en pediatría. Documento de consenso. Ediciones SCM, Madrid 2002.
- Resi, D., Milandri, M., Moro, M.L., Romagna, E. *Antibiotic prescription in children*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 282-286.

10. Saturno, P.J., Gascón, J.J., Fonseca, Y. *¿Es adecuada la atención médica en los casos de resfriado común? Resultados de una evaluación en ocho centros de salud.* Med Clin (Barc) 1995; 104: 521-525.
11. Almirante, B. *¿Sabemos tratar el resfriado común?* Med Clin (Barc) 1995; 104: 535-537.
12. Formento, J.A., Prieto, I., Celemín, I., Álvarez, F., Crespo, A., Arenas, A. *Análisis de la prescripción de antibióticos en las infecciones respiratorias agudas de un centro de salud.* Aten Primaria 1995; 16: 281-284.
13. Solanas, J.V., Valero, A., Soler, J.M., Ros, A. *¿Es adecuada la prescripción de antibióticos en atención primaria?* Aten Primaria 1995; 15: 59.
14. Vergels, J.M., Arroyo, J., Hormeño, K., Elías, F., Cordero, J.A., Buitrago, F. *Calidad y características de la prescripción de antibióticos en un servicio hospitalario de urgencias.* Rev Esp Salud Pública 1998; 72: 111-118.
15. Lázaro Bengoa, E., Madurga Sanz, M., De Abajo Iglesia, F.J. *Evolución del consumo de ATB en España 1985-2000.* Med Clin (Barc) 2002; 118: 561-568.
16. Cars, O., Molstad, S., Melander, A. *Variation in antibiotic use in the European Union.* Lancet 2001; 357: 1851-1853.
17. Abasola Osinaga, E., Abecia Inchaurregui, L.C., Bañares Onraitia, M.T., Rada Fernández de Jáuregui, D. *Dispensación y coste de antimicrobianos en España (1998-2000).* Rev Esp Quimioterap 2005; 18: 300-307.
18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Anatomical chemical classification index with defined daily doses (DDD's).* WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo 2003.
19. Laporte, J.R., Tognoni, G. *Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia.* En: Laporte, J.R., Tognoni, G. (Eds.). *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª ed. Masson-Salvat, Barcelona 1993; 1-24.
20. Abasola Osinaga, E., Abecia Inchaurregui, L.C., Hermosilla Najera, L. *Prescripción de antimicrobianos en un centro de salud.* Farmacia de Atención Primaria 2003; 1: 58-65.
21. Urbano Rodríguez, B., Magro Perteguer, R., Masip López, M., Vacas Garrido, R. *Automedicación en pediatría general.* Aten Primaria 1994; 13: 313-316.
22. Orero González, A., Ripio Lozano, M.A., González Nuñez, J. *Análisis de la automedicación con antibióticos en la población española.* Enferm Infecc Microbiol Clin 1998; 16: 328-333.
23. Sociedad Española de Quimioterapia. *Informe. Evaluación del consumo de antibióticos en la atención primaria de salud (1999).* Rev Esp Quimioterap 2001; 14: 69-74.
24. Romero Vivas, J., Rubio Alonso, M., Corral, O., Pacheco, S., Agudo, E., Picazo, J.J. *Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias.* Enferm Infecc Microbiol Clin 1997; 15: 289-298.
25. Holmberg, S.D., Salomón, S.L., Blake, P.A. *Health and economic impacts of antimicrobial resistance.* Rev Infect Dis 1987; 9: 1065-1078.
26. Alós, J.I., Carnicero, M. *Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: "Algo que te concierne".* Med Clin (Barc) 1997; 109: 264-270.
27. Abad Santo, F., Fernández Muñoz, J., Martínez Sancho, E., Galica de Pedro, I. *Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos.* Farmacoterapia 1997; 14: 86-89.
28. Organización Mundial de la Salud. *Conferencia de expertos. La contención de las resistencias a los antimicrobianos: Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos.* Abril 2005.
29. González, J., Orero, A. *Consumo de antibióticos en España.* Rev Esp Quimioterap 1996; 9(Supl. 4): 155.
30. Mensa, J., Gatell, J.M., Fortuny, C., Corretger, J.M., Arístegui, J. *Guía de terapéutica antimicrobiana en pediatría 2004.* Editorial Antares, Sabadell 2004.