

Marta Esther Vázquez¹,
José María Eiros²,
Fernando Martín³,
Sergio García⁴,
Rosario María Bachiller⁴,
María Jesús Vázquez⁵

Prescripción de antibióticos a la población pediátrica de Castilla y León en la última década: tendencias, fluctuaciones estacionales y diferencias geográficas

¹Centro de Salud Arturo Eyries, Área Oeste Valladolid y Universidad de Valladolid.

²Área de Microbiología, Facultad de Medicina de Valladolid.

³Subdirector de Redes de la Universidad de Valladolid.

⁴Centro de Salud Pilarica, Área Este Valladolid.

⁵Centro de Salud, Área 1, Madrid

RESUMEN

Introducción. El desarrollo de resistencias a antibióticos es un hecho peligroso para la salud de la población, especialmente la infantil, debido al escaso arsenal antimicrobiano disponible para ellos.

Material y métodos. Se realiza un estudio observacional retrospectivo referido a las dispensaciones de antibióticos de uso sistémico a la población pediátrica de la Comunidad Autónoma de Castilla y León mediante receta durante los años 2001 a 2010.

Resultados. El uso total de antibióticos en el ámbito extrahospitalario está en torno a 20,7 DHD (dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día). Se diferencian dos fases: la primera desde el 2001 hasta el 2007 donde se produce un aumento de consumo, con un pico de 25 DHD en el 2003. A continuación una fase de descenso, con un mínimo de 18 DHD en el 2010. Las penicilinas de amplio espectro son el grupo más usado. Además observamos cambios en las tendencias de prescripción. Se mantiene un claro perfil de prescripción estacional relacionado con las infecciones respiratorias agudas (IRAs) del invierno, destaca febrero. La utilización de antibióticos varía sustancialmente entre las distintas Áreas de Salud.

Conclusiones. Se observa un descenso en la prescripción de antibióticos a la población infantil en los últimos tres años. Los cambios en el perfil de prescripción a favor de la amoxicilina y en detrimento de antibióticos de mayor espectro antibacteriano indican una mayor adecuación a las guías terapéuticas en los últimos años. La variabilidad encontrada en las distintas Áreas de Salud sugiere la necesidad de mejora en el uso racional del antibiótico, al menos en alguna.

Palabras claves: antibióticos, resistencia a antibióticos, dosis diaria definida por 1000 habitantes por día, atención primaria, infección respiratoria.

Correspondencia:
Marta Esther Vázquez Fernández
Centro de Salud Arturo Eyries
C/ Puerto Rico s/n.47014 Valladolid
E-mail: marvazfer@hotmail.com

Antibiotic prescribing to the paediatric population of Castilla y León in the last decade: trends, seasonal fluctuations and geographical differences

ABSTRACT

Introduction. The development of antibiotic resistance is a danger to the health of the population, especially for children, due to low antimicrobial arsenal available to them.

Material and methods. We performed a retrospective observational study referred to the prescriptions of systemic antibiotic in the paediatric population of Castilla y León in the years 2001 to 2010.

Results. The total use of antibiotics outside hospitals is around to 20.7 DID (defined daily dose per 1,000 inhabitants per day). There are two different phases: the first from 2001 to 2007 where there is an increase of consumption, with a peak of 25 DID in 2003, following a phase of decline, with a minimum of 18 DID in 2010. Broad-spectrum penicillins are the most used. We also observe changes in prescription trends. It has a clear seasonal prescription profile related to acute respiratory infections (ARI) of winter, stands in February. The use of antibiotics varies substantially between different Health Areas. **Conclusions.** We observed a decrease in antibiotic prescription to children in the last three years. Changes in the prescription profile for amoxicillin and at the expense of greater spectrum antibacterial antibiotics indicate a better match to therapeutic guidelines in recent years. The variability found in different Health Areas suggests the need for improvement in the rational use of antibiotic, at least to some.

Key words: antibacterial agents, antibiotic resistance, defined daily dose per 1000 inhabitants per day, primary care, respiratory infection.

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son un bien común que tienen el riesgo de convertirse en un recurso escaso e ineficaz para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Son muchos los grupos de trabajo y asociaciones importantes a nivel nacional e internacional que alertan de los cambios en la sensibilidad

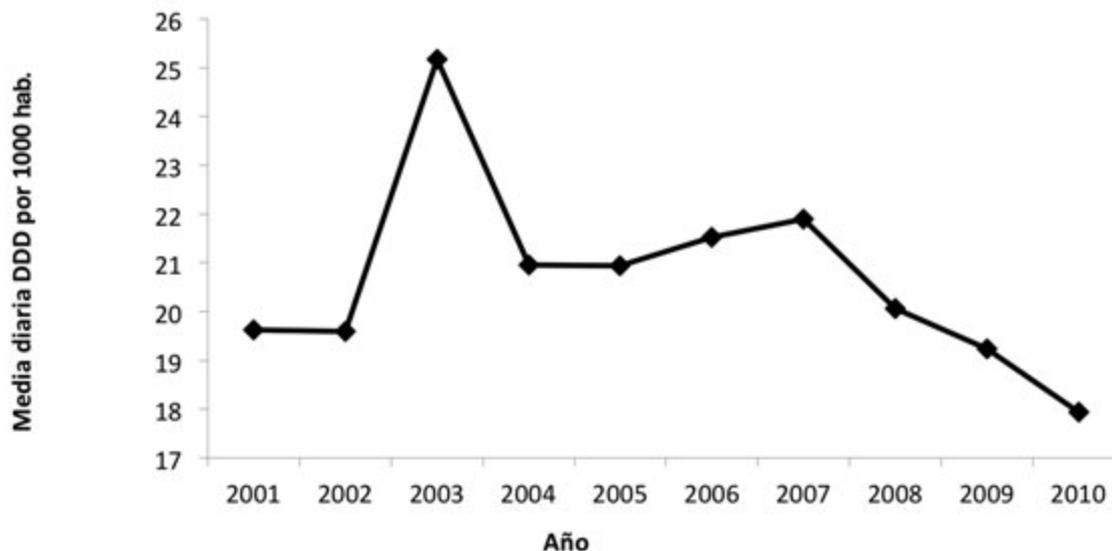


Figura 1

Datos globales de la evolución anual de la prescripción de antibióticos.

antibiótica y de la posibilidad de un incremento en la virulencia de patógenos¹⁻⁴, e incluso de desarrollo de asma⁵.

Todo indica que España sigue siendo uno de los países europeos con más alto nivel de consumo de antibióticos y también de resistencias antimicrobianas⁶, relacionadas con arraigados hábitos de mal uso de antibióticos a lo largo de los años. En población infantil los antibióticos representan los agentes terapéuticos más prescritos (20-23% respecto al total de medicamentos)⁷, estando dirigido este consumo principalmente al tratamiento de diversas infecciones del tracto respiratorio^{8,9}. La excesiva prescripción favorece la creencia de que estos medicamentos son útiles, aunque sin embargo se ha comprobado que esta medicalización de las infecciones respiratorias se correlaciona con una escasa mejoría clínica, con mayor incidencia de efectos secundarios y con una mayor frecuentación futura al médico ya que alimenta las expectativas de los pacientes¹⁰. Esto acompañado de un escaso desarrollo de nuevos antimicrobianos, especialmente en población infantil supone para nosotros y para generaciones futuras un problema sanitario de considerable magnitud, haciendo necesario reducir la prescripción de antibióticos^{11,12}.

El conocimiento detallado de su uso es necesario para aplicar estrategias de mejora y para hacer frente a la amenaza planteada por los microorganismos resistentes. El uso de estos datos permite mejorar los factores determinantes de su consumo, la evaluación de políticas educativas dirigidas a

profesionales de la salud y pacientes y la investigación de la aparición de resistencias asociadas a los antibióticos. En este trabajo analizamos la tendencia en el consumo de antibióticos de la población infantil durante la última década, los cambios temporales en el patrón de uso de los subgrupos terapéuticos más prescritos a nivel de Atención Primaria, las fluctuaciones estacionales observadas y las variaciones de consumo entre las Áreas de Salud de nuestra Comunidad Autónoma.

MATERIAL Y METODOS

Diseño. Se realiza un estudio observacional retrospectivo referido a las dispensaciones de antibióticos a la población pediátrica de la Comunidad Autónoma de Castilla y León mediante receta de la Seguridad Social durante los años 2001 a 2010. Se consideraron para el análisis los antibióticos de uso sistémico incluidos en el grupo J01 de la Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC)¹³ de medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo agrupados en 5 subgrupos: penicilinas de amplio espectro (amoxicilina, ampicilina), penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico), macrólidos y lincosamidas (claritromicina, azitromicina, eritromicina, midekamicina, josamicina, espiramicina), cefalosporinas (cefuroxima, cefixima, cefaclor, ceftibuteno, cefpodoxima proxetilo, cefprozilo, cefonicid, cefadroxilo, cefalexina, cefradina), y el resto de subgrupos terapéuticos. En este subgrupo incluimos penicilinas sensibles a betalactamasas

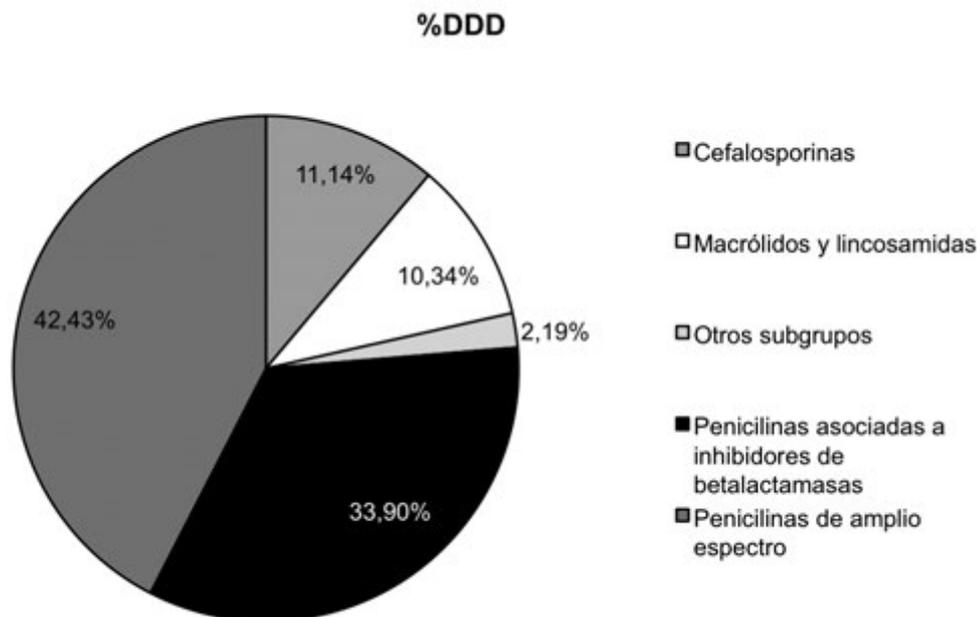


Figura 2

Prescripción porcentual en subgrupos antimicrobianos en la última década (años 2001-2010).

(fenoximetilpenicilina), penicilinas resistentes a betalactamasas (cloxacilina), aminoglucósidos (gentamicina), sulfamidas (trimetoprim-sulfametoxazol), tetraciclinas (doxiciclina, minociclina), quinolonas (ciprofloxacino) y otros (fosfomicina, nitrofurantoína).

Fuente de datos y variables. Se analizó el consumo de la población pediátrica cuya asistencia sanitaria era responsabilidad de un pediatra de manera global, por meses y por Áreas de Salud. El volumen promedio de población analizada fue de 220.109 niños. Los datos de farmacia se obtuvieron de la base de datos de la Gerencia Regional de Salud, Concylija. Esta base de datos contiene el número de dosis diarias definida (DDD) dispensado en las farmacias con receta. No incluye por tanto el consumo a cargo de mutuas, el consumo hospitalario, el de recetas privadas ni el procedente de la automedicación. Posteriormente se relacionó esta base de datos expresada en dosis diaria definida (DDD) con los datos de población obtenidos de la base de datos de Tarjeta Sanitaria, obteniendo para cada uno de los principios activos las DDD por 1.000 habitantes y día (DHD); y se procedió a la agrupación en sus respectivos subgrupos terapéuticos.

Análisis. Se calculó el consumo anual medio de antibióticos describiendo la tendencia en el consumo anual medio. Se realizó una valoración de la tendencia estratificando en función de los distintos subgrupos terapéuticos y se calculó la prescripción durante el período de estudio para los principios

activos más destacables. También se agrupó la tendencia de prescripción de antibióticos de uso sistémico en los últimos 10 años de manera global a lo largo de los meses. Por último, se analizó de forma cuantitativa el uso de antimicrobianos por Áreas de Salud y de forma cualitativa en función de los principios activos más prescritos. Los resultados se compararon mediante la prueba de Kruskal-Wallis, considerándose diferencias significativas cuando el valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

El uso total de antibióticos en Castilla y León en el ámbito extrahospitalario está en torno a 20,70 DHD (figura 1). Se diferencian dos fases en la evolución de la prescripción de antimicrobianos. Una fase que abarca desde el 2001 hasta el 2007 donde se produce un aumento de consumo, con un pico llamativo que alcanza las 25 DHD en el 2003. A continuación una fase de descenso progresivo los últimos 3 años, con un mínimo de 18 DHD en el 2010.

De manera global el 76,3% del consumo de antibióticos se concentra en el subgrupo de penicilinas (las penicilinas de amplio espectro, PAE, suponen el 42,4% de las prescripciones y las penicilinas asociadas a inhibidores de la betalactamasa, PIB, el 33,9%). Los subgrupos más utilizados después de las penicilinas son las cefalosporinas (11,14%) y los macrólidos (10,34%) (figura 2).

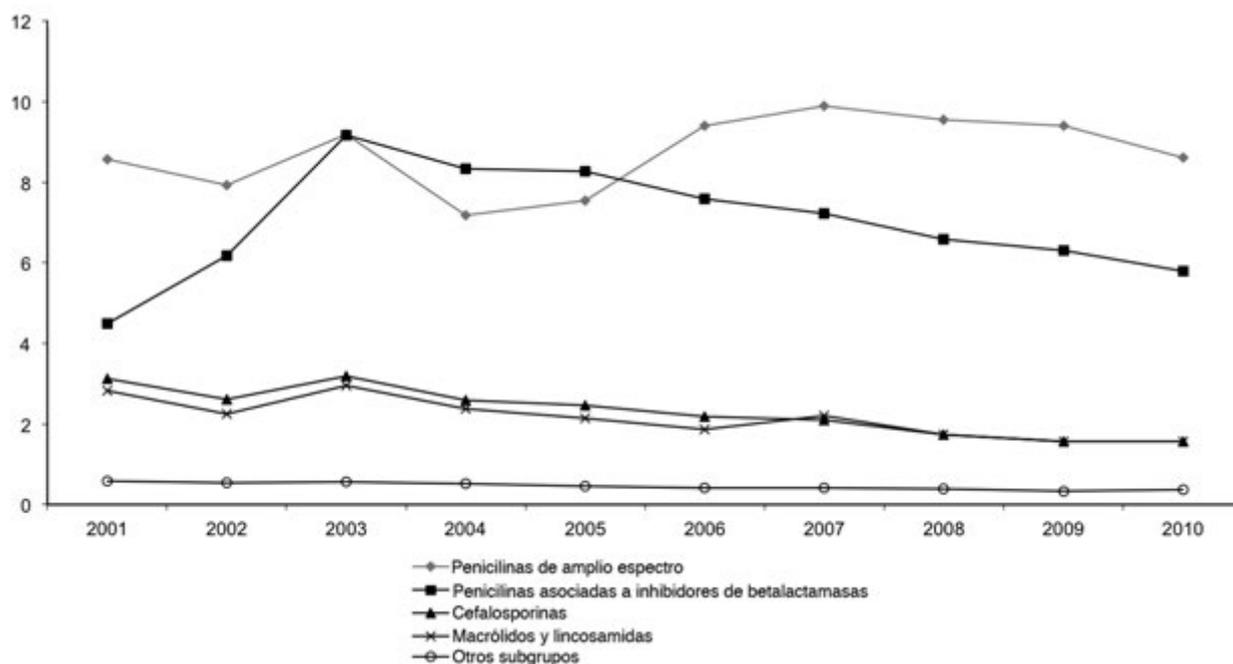


Figura 3

Evolución anual del consumo de antibióticos por prescripción estratificado por los principales subgrupos terapéuticos. Promedios de dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) en la población pediátrica de Castilla y León.

Además observamos cambios importantes en las tendencias de prescripción (figura 3 y 4). Aunque con fluctuaciones a lo largo de los diez últimos años las PAE, fundamentalmente amoxicilina es el antibiótico más prescrito a la población infantil. Mantiene el predominio respecto al resto de principios activos la mayoría de los años excepto en el 2004 y 2005 donde alcanzan el mínimo (7,2 DHD), siendo superada por las PIB, fundamentalmente amoxicilina-clavulánico. Amoxicilina-clavulánico presenta su máximo consumo en el año 2003 coincidiendo con el pico generalizado de prescripción de antibióticos y posteriormente se inicia un descenso mantenido hasta el año 2010 (5,8 DHD). En los últimos años se acentúan las diferencias entre amoxicilina y amoxicilina-clavulánico. El grupo de cefalosporinas ha experimentado un importante descenso de uso, de 3,14 DHD en el año 2001 ha descendido a 1,58 DHD en el año 2010, lo que supone un descenso del 50%. Evolución paralela y muy similar experimenta el subgrupo de macrólidos, su utilización ha descendido de 2,81 DHD en el año 2001 a 1,56 DHD en el año 2010, suponiendo el 45% de disminución. El resto de subgrupos antimicrobianos suponen un bajo porcentaje de prescripción en torno al 2%. Por principios activos, destacan tres: fenoximetilpenicilina, trimetoprim-sulfametoxazol y cloxacilina. En todos ellos se aprecia un importante descenso de su uso a lo largo de los diez años, del 42, 46 y 58%, respectivamente.

La variabilidad mensual que experimenta la utilización de este tipo de medicamentos se muestra en la figura 5. De esta manera objetivamos un consumo máximo en el mes de febrero

(30,99 DHD), seguido de marzo, diciembre y enero; y un descenso brusco los meses estivales principalmente agosto (9,86 DHD).

El consumo desmenuzado en las distintas gerencias también mostró diferencias estadísticamente significativas. León fue la gerencia que presentó mayor consumo (23,63 DHD) y Segovia la de menor (17,52 DHD), encontrando diferencias de más de 6 DHD entre ambas. El análisis interanual durante el decenio también muestra importantes variaciones entre ellas, destacando como hecho común un pico de prescripción en el año 2003 en todas las Áreas excepto Segovia. El estudio cualitativo por principios activos muestra los siguientes aspectos reseñables: Burgos y Soria presentaron la prescripción más alta de amoxicilina-clavulánico respecto al total de antibióticos, superando a amoxicilina. En Segovia destacó la prescripción de amoxicilina (10,21 DHD, lo que supuso el 60% del total). Azitromicina fue en general el macrólido más prescrito, destacando especialmente Zamora (1,67 DHD). El resto de subgrupos terapéuticos representan un bajo porcentaje de prescripción (por debajo de 0,5 DHD) en todas las Áreas de Salud.

DISCUSIÓN

Aunque está claro que el consumo real es superior a las cifras presentadas en este trabajo, ya que nuestros datos proceden de las prescripciones con cargo al Sistema Nacional de

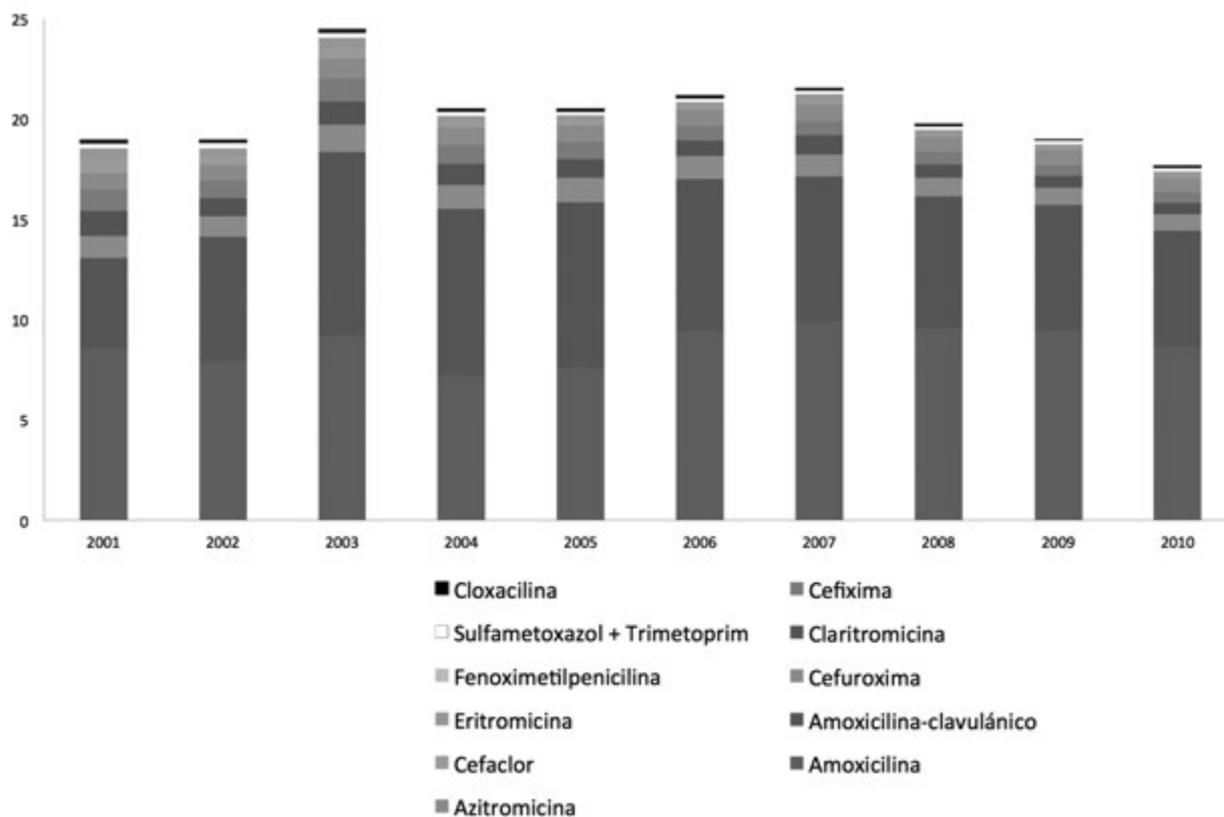


Figura 4

Evolución de la prescripción de los principios activos más destacables en DDD por 1.000 habitantes y día (DHD) en el período de estudio.

Salud que han sido dispensadas en oficinas de farmacia. En base a estos datos podemos hacernos una idea del consumo de antibióticos a la población infantil de nuestra comunidad autónoma en la última década. Lo que no sabemos es la magnitud de esta diferencia que variará en función del momento y del principio activo que se estudien.

Como dato fundamental de nuestra investigación destacamos que el uso de antibióticos en nuestra población infantil durante el periodo analizado se ha mantenido en niveles medios de 20,7 DHD, comparado con estudios realizados en países de Europa (en 2005, se observan cifras que van desde 32,2 DHD en Francia a 10 DHD en Holanda)⁶. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en colaboración con Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios publica en España a nivel de población general resultados similares al nuestro (20,15 DHD de promedio desde los años 1997 a 2001 y 19,7 DHD en el año 2009)¹⁴. De esta manera podemos estimar que casi 21 niños por cada 1.000 se encuentran diariamente en tratamiento con un antibiótico prescrito por su pediatra.

Los resultados de las tendencias de prescripción de antibióticos en nuestro estudio son bastante alentadores. Apreciamos un descenso sustancial de su uso durante los dos últimos años de la década. De ello se deduce una mayor concienciación del profesional y también del paciente en el uso racional del medicamento, debido probablemente al impacto de las campañas nacionales y locales para mejorar su utilización¹⁴.

Aunque el arsenal terapéutico antimicrobiano en pediatría es bastante limitado, es importante como conocer la variedad de antibióticos que se están utilizando. Destacamos la amoxicilina como principal antibiótico utilizado, hecho ya observado en otros estudios realizados en población infantil¹⁵, pero sin embargo no observamos en ella el descenso de uso que experimentan el resto de principios activos en los últimos años del trabajo, más bien al contrario su uso se ha incrementado ligeramente. Este resultado puede ser explicado por las circunstancias de que la causa más frecuente de prescripción de antibióticos en población infantil son las otitis agudas¹⁶ y que España es uno de los países europeos con mayor porcentaje de resistencias del neumococo a amoxicilina (22% en el año 2009)¹⁷. Se ha descrito que dosis altas de amoxicilina (80-100

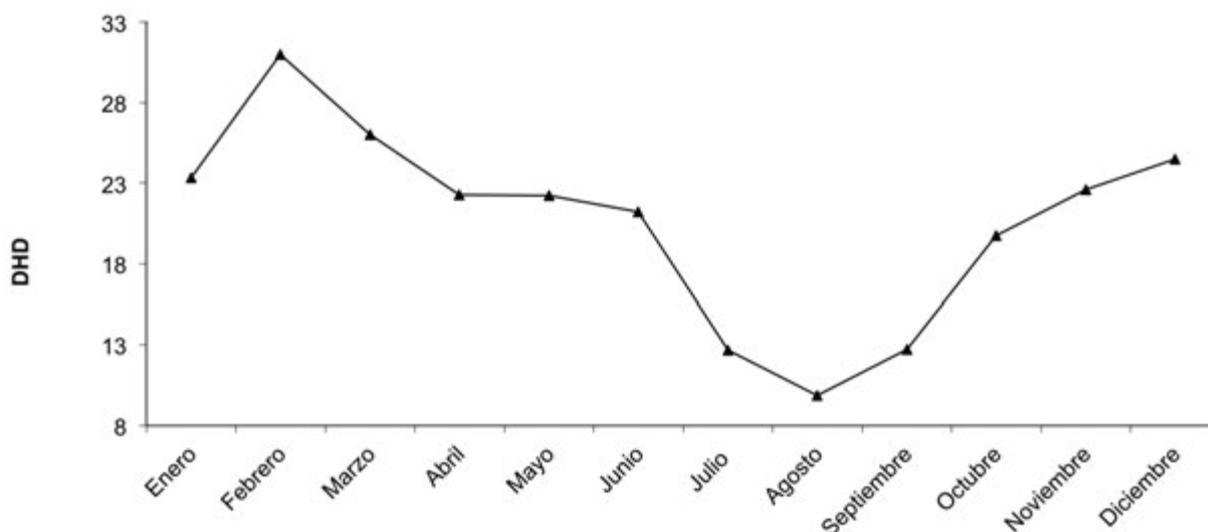


Figura 5 Evolución mensual de la prescripción de antibióticos en DDD/1000hab/día en la población pediátrica de Castilla y León.

mg/kg/día) son capaces de superar dicha resistencia¹⁸, lo que podría explicar que pese a ser menos utilizada se prescriba a dosis elevadas, llevando a un consumo bastante alto durante el periodo analizado. Otra circunstancia a tener en cuenta sería la consideración realizada por otros autores que demuestran la efectividad similar de pautas más cortas de tratamiento en procesos como faringoamigdalitis y otitis^{19, 20}, y que al parecer no es tenida en cuenta por nuestros pediatras. En cuanto a amoxicilina asociada a ácido clavulánico se aprecia una tendencia descendente de uso, justificado porque ni frente al neumococo ni a *Streptococcus pyogenes* ofrece ventajas. También la alerta del año 2006 sobre riesgo de hepatitis asociada a su elevado uso²¹ que se difundió en todas las Áreas de Salud, podría haber tenido algún impacto en su prescripción por parte de los facultativos. No existen estudios que determinen el impacto directo de la vacuna antineumocócica indicada en la mayoría de los niños sobre la prescripción de antibióticos²². Los macrólidos y cefalosporinas experimentan un claro descenso que indica el conocimiento de los prescriptores de las guías terapéuticas, donde figuran como alternativas al tratamiento en caso de alergias medicamentosas y fracaso terapéutico²³.

Esta disminución de consumo de consumo de antibióticos en general y de amoxicilina-clavulánico y de macrólidos en particular se correlaciona con la tendencia de resistencias de *Streptococcus pneumoniae*¹⁷. El sistema europeo de vigilancia de resistencias (EARS-Net) recoge unas cifras de resistencias para penicilinas del 37,6% en el año 2001 y del 22,03% en el

2009 y para macrólidos en el 2001 del 31,02% y en el 2009 del 19,37%. En esta tendencia pensamos en la contribución de la vacuna antineumocócica, ampliamente utilizada en la población infantil de nuestra comunidad desde el año 2001. Sin embargo, el descenso de utilización de cefalosporinas de 3ª generación en población infantil no se nota en las resistencias observadas para *Escherichia coli* que continua su tendencia ascendente (de 0,62% de resistencias en el año 2001 hemos pasado a cifras de 11,31% en el 2009), quizás debido a que estos datos están referidos a muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo recogidas en población general, no infantil.

Sorprende el escaso arraigo en nuestra comunidad autónoma de las penicilinas sensibles a betalactamasas principalmente la fenoximetilpenicilina, ya que es el antibiótico más prescrito en países del norte de Europa como Dinamarca y se considera que no hay razones para que estos antibióticos no sean tan usados en otros países. A pesar de que *S. pyogenes* no presenta ninguna resistencia a la fenoximetilpenicilina y es el antibiótico de elección en faringoamigdalitis estreptocócica apenas se prescribe en nuestra comunidad. Las recomendaciones de las guías nacionales y regionales²³ no han podido optimizar su utilización. Su bajo uso podría deberse, fundamentalmente, a la escasa promoción de la industria farmacéutica con presentaciones orales escasas (solo en sobres de 250 mg). La utilización de test antigénico rápido para verificar el diagnóstico de faringitis estreptocócica podría ayudar a aumentar su utilización. Nuestro estudio mostró un bajo consumo de trimetoprim-sulfametoxazol y cloxacilina. Las sulfamidas justificado

por el aumento observado de resistencias frente a *E. coli* en las infecciones urinarias (70%)²⁴ y *Salmonella* spp (85-90%). La cloxacilina por sus limitadas indicaciones terapéuticas en infecciones de la piel y tejidos blandos: forunculosis, heridas y quemaduras infectadas, celulitis y piodermis²⁵.

Las variaciones de uso mensual observadas son características de este grupo de fármacos, de acuerdo a la epidemiología de los procesos infecciosos respiratorios. Se muestra un alto consumo los meses de invierno y bajo en verano, típico de los países del sur de Europa. A diferencia de los del norte que presentan consumos más bajos con escasa variación entre el invierno y el verano^{6,26}.

El análisis de la evolución interanual del volumen de prescripción y el patrón de prescripción observado en cada Área de Salud de nuestra Comunidad fue heterogéneo. Las variaciones de consumo entre zonas geográficas tanto dentro de España entre áreas sanitarias, como entre países de Europa está ampliamente descrito en la bibliografía^{1,14,27-30}, por lo que no sorprende las diferencias apreciadas en este estudio. Aunque en términos generales no encontramos causas epidemiológicas que justifiquen las variaciones halladas en el patrón de prescripción, está claro que la mayoría de la prescripción de antibióticos en pediatría va dirigida al tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superiores y que la mayoría de los casos se realiza de forma empírica, sin medios diagnósticos, por lo que el facultativo debe discernir entre dar o no antibiótico. Esto asociado a la presencia de una sociedad hiperdemandante y frecuentadora de los servicios sanitarios justifica en ocasiones la conducta variable de los pediatras.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra una mejora en la utilización de antibióticos, con una tendencia a usar los de menor espectro bacteriano (amoxicilina) y menos los de mayor espectro (amoxicilina-clavulánico, macrólidos y cefalosporinas), lo que atribuimos fundamentalmente a la mayor concienciación de los profesionales y del usuario en el uso racional del antibiótico. Esto parece revertir en la amenaza que suponen las resistencias antimicrobianas para la salud pública.

Quizás sea posible mejorar al menos en algunas áreas de salud por lo que proponemos varias estrategias: más estudios que aclaren la efectividad, la dosis y la duración apropiada del antibiótico en las enfermedades infecciosas, principalmente en las IRAs de la población infantil, con el fin de optimizar el uso de antibióticos. Por otro lado señalamos interesante la difusión periódica de los datos de resistencias locales entre los prescriptores para ayudarles en la toma de decisiones y la disponibilidad en las consultas de Atención Primaria de test diagnósticos rápidos (gripe, virus respiratorio sincitial, *S. pyogenes*).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Gerencia Regional de Salud el habernos facilitado los datos de consumo, así como la financiación de

este estudio incluido en los Proyectos de Investigación en Biomedicina aprobados en el año 2010.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. Incluido en los Proyectos en Biomedicina, Biotecnología y Ciencias de la Salud a desarrollar en las Gerencias de Atención Primaria. Resolución 17/07/2010. GRS587/B/10.

BIBLIOGRAFÍA

- Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (suppl 3): 12-5.
- Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2006; 30: 10-9.
- De Kraker M, Van de Sande-Bruinsma N. Trends in antimicrobial resistance in Europe: update of EARSS results. *Euro Surveill* 2007;12(11):pii=3156. Consultado el 20 de Enero de 2011. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3156>.
- Chaves F. Emergencia de infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina asociados a la comunidad ¿debemos dar la alerta? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:672-4.
- Marra F, Marra C, Richardson K, Lynd L; Kozyrskyj, A; Patrick, D. El empleo de antibióticos en los niños se asocia con un aumento del riesgo de asma. *Pediatrics (Ed. Esp)* 2009; 67:164-72.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotics use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
- Clavenna A, Berti A, Gualandi L, Rossi E, De Rosa M, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *European Journal of Pediatrics* 2009; 168: 173-80.
- Serna MC, Ribes E, Real J, Galván L, Gascó E. y Godoy P. Alta exposición a antibióticos en la población y sus diferencias por género y edad. *Aten Primaria* 2010. doi:10.1016/j.aprim.2010.04.015.
- Bryant V, Timoner J, Oliva B, Gil M, Alegre P, De Abajo FJ. Análisis de la utilización de antibióticos en población pediátrica con patología respiratoria: Estudio en la base de datos BIFAP. *Rev Pediatr Aten Primaria* [revista en la Internet]. [citado 2011 Feb 08]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322009000700048&lng=es
- Prescribing of antibiotics for self limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. *Respiratory tract infections*. NICE Clinical Guideline 69. 2008, National Institute for Health and Clinical Excellence. United Kingdom. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG69>.
- Llor C. Hay que reducir la precepción de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio. *Aten Primaria* 2005; 35: 449-50.
- Arnold SR, Straus SE. Intervenciones para mejorar las prácticas de prescripción de antibióticos en la atención ambulatoria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus 2008. Número 2. Oxford: Update SoftwareLtd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane

- Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd).
13. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD) [consultado 20 de enero de 2011]. Disponible en http://www.whocc.no/atc_ddd_index.
 14. Uso de antibióticos en España [consultado 20 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/antibioticos.pdf>
 15. Vázquez ME, Luquero JF, Pastor E, Bachiller MR, Vázquez MJ, Eiros Bouza JM. Análisis del consumo de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante el periodo 2001 a 2005. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 11-7.
 16. Finkelstein Jonathan A, Joshua P. Metlay, Robert L. Davis, Sheryl L. Rifas-Shiman, Scott F. Dowell, Richard Platt. Antimicrobial Use in Defined Populations of Infants and Young Children *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 395-400.
 17. EARSS Annual Report 2009 [consultado 20 de enero de 2011]. Disponible en: <http://www.hpsc.ie/hpsc/AZ/MicrobiologyAntimicrobialResistance/EuropeanAntimicrobialResistanceSurveillanceSystemEARSS/EARSSurveillanceReport/s/2009Reports/File,3811,en.pdf>
 18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Effects of new penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* -- United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 1353-5.
 19. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.:CD004872.DOI:10.1002/14651858.CD004872.pub2
 20. Kozyrskij AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SEA et al. Ciclos cortos de antibióticos para la otitis media aguda (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus* 2008. Número 4. Oxford: Update SoftwareLtd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd).
 21. Comunicación sobre riesgos de medicamentos a profesionales sanitarios. Ref. 2006/01, 13 de marzo de 2006. Uso de la asociación amoxicilina-clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. Disponible en: <http://agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/amoxiclavulanic.htm>.
 22. Campos J. ¿Afecta la vacunación a la prescripción de antibióticos? *Rev Esp Quimioter* 2007; 20: 115-8.
 23. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Gerencia Regional de Salud. Guía terapéutica Sacyl. Problemas de salud prevalentes en pediatría. Valladolid; 2008.
 24. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García Rodríguez JA y Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:4-9.
 25. David N, Gilbert MD, Robert C, Moellering MD Jr, George M, Eliopoulos MD, et al. Guía Sanford de Terapéutica Antimicrobiana. A.W.W.E. S.A., Buenos Aires, Argentina. 35th ed. 2005.
 26. Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goosens H, ESAC proyect group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 115-23.
 27. Steinman MA, Yang KY, Byron SC, Maseli JH, Gonzales R. Variation in outpatient antibiotic prescribing in the United States. *Am J Manag Care* 2009; 15: 861-8.
 28. Miguel A. Ripoll Lozano, J.I. Jiménez Arce, A. Pedraza Dueñas. Variabilidad en la prescripción de antibióticos en la provincia de Ávila. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20: 44-50.
 29. Díaz A, Ochoa C, Brezmes MF, López-Urrutia L, Rivas N. Correlación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Zamora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:153-9.
 30. Metz Gercek S, Maieron A, Strauss R, Wieninger P, Apfalter P, Mittermayer H. Ten years of antibiotic consumption in ambulatory care: trends in prescribing practice and antibiotic resistance in Austria. *BMC Infect Dis* 2009; 13: 9-61.