

Sonia Miguélez-Ferreiro¹
Elena Moreno-Sánchez²
María Gutiérrez-de Antonio¹
Susana Hernando-Real³

Prescripción de antibióticos y cambios en las resistencias a antimicrobianos en el área de salud de Segovia (2007-2011)

¹Centro de Salud Segovia I.

²Servicio de Farmacia. Gerencia de Atención Primaria de Segovia

³Servicio de Microbiología del Hospital General de Segovia

RESUMEN

Introducción. Se analizó la prescripción de antibióticos y las resistencias de patógenos respiratorios y urinarios más frecuentes del Área de Salud de Segovia durante el periodo 2007-2011 para determinar su variabilidad, su tendencia temporal y su posible correlación con los cambios en los patrones de las resistencias microbianas.

Material y métodos. Estudio transversal retrospectivo. El consumo de antibióticos se expresó en dosis diaria definida (DDD) por 1000 habitantes día (DHD). La resistencia se expresó en porcentajes. El análisis de tendencias se realizó con los coeficientes de correlación de Spearman y de Pearson.

Resultados. La prescripción media de antibióticos fue 14,17 DHD, el coeficiente y razón de variación 38,93% y 17,94. Las penicilinas fueron el grupo más prescrito (73%). La ubicación rural, la ausencia de formación MIR, la distancia al hospital y el porcentaje de pacientes >65 años, mostraron relación significativa con mayor prescripción de antibióticos. Las resistencias de *E. coli* a cotrimoxazol y de *H. influenzae* a amoxicilina descendieron un 8% y la de *S. pyogenes* a eritromicina un 5%. Las resistencias de *S. pneumoniae* a penicilina y de *E. coli* a cefalosporinas aumentaron ambas un 12%. La correlación entre prescripción antibiótica y resistencias antimicrobianas no mostró resultados significativos.

Conclusiones. La prescripción de antibióticos descendió un 3,2% durante el periodo mientras que el uso de fármacos de amplio espectro se incrementó. La variabilidad entre médicos prescriptores fue importante, geográfica e interindividualmente. No se obtuvieron datos concluyentes de correlación entre prescripción antibiótica y resistencias.

PALABRAS CLAVE: antibióticos, resistencia bacteriana, prescripción, variabilidad, microorganismos.

Correspondencia:
Sonia Miguélez Ferreiro
Centro de Salud Segovia I
Calle Santo Tomás 9
40002- SEGOVIA
E-mail: tormentabranca@hotmail.com

Antibiotic prescribing and changes in antimicrobial resistances in the health area of Segovia (Spain) during the period between 2007 and 2011

ABSTRACT

Introduction. We analyzed the antibiotic prescribing and resistances of respiratory and urinary pathogens more common in the Health Area of Segovia in the period 2007-2011. The aim of the study was to investigate variability, time trends of antibiotic prescribing and correlation with changes in the antimicrobial resistance patterns.

Material and methods. Retrospective cross-sectional study. Antibiotic consumption was expressed in defined daily doses (DDD) per 1000 inhabitants per day (DHD). The antimicrobial resistance was expressed in percentages. Trend analysis was performed testing Spearman and Pearson correlation coefficients.

Results. The average antibiotic prescribing was 14.17 DHD, the coefficient and low ratio was 38.93% and 17.94. Penicillins was the most prescribed group (73%). Rural localization, lack of training MIR, distance to hospital and percentage of patients >65 years; showed significant association with increased antibiotic prescribing. Resistance of *E. coli* to cotrimoxazole and resistance of *H. influenzae* to amoxicillin decreased both by 8%. Resistance of *S. pyogenes* to erythromycin decreased by 5%. Resistances of *S. pneumoniae* to penicillin and *E. coli* to cephalosporins were both increased by 12%. Correlation between antibiotic prescription and resistances did not show significant results.

Conclusions. Prescribing of antibiotics decreased by 3.2% during the period. The use of broad-spectrum antibiotics was increased. Geographic wide variation in antibiotic prescribing was detected, also between physicians. There were not obtained conclusive data from the correlation between antibiotic prescribing and antimicrobial resistance.

KEYWORDS: antibiotics, antimicrobial resistance, prescribing, variability, microorganisms.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la existencia de microorganismos resistentes a antibióticos se remonta a los años 50, cuando se descubrió la primera cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina¹. Posteriormente se ha descubierto la existencia de muchas otras bacterias resistentes a antibióticos².

El fenómeno de resistencia como forma de protección de los microorganismos contra el entorno está determinado genéticamente y es un proceso de selección natural^{3,4}. En las últimas décadas ha sufrido un aumento asociado al uso de antibióticos en la prevención y tratamiento de enfermedades humanas y animales^{3,5}. El exceso de prescripción, con demasiada frecuencia innecesaria (infecciones víricas), mayoritariamente empírica, con una selección inadecuada del fármaco, abusando de antibióticos de amplio espectro y usando pautas con dosis o duración inadecuadas, la automedicación e incumplimiento terapéutico, entre otros muchos factores⁶, han supuesto una presión selectiva sobre las bacterias, que ha favorecido la prevalencia de las más resistentes y ha acelerado el proceso natural de adquisición de resistencias^{2,4,7}.

La magnitud de las consecuencias presentes y futuras y su repercusión mundial han hecho de la situación actual un problema de salud pública^{4,8}. La aparición de microorganismos cuya resistencia a antibióticos impida su tratamiento y permita su expansión, aumentando la morbilidad, la letalidad, la utilización de servicios sanitarios y el gasto sanitario, es un miedo latente que preocupa a los expertos de salud pública, clínicos y epidemiólogos^{4,6,7}.

Si analizamos la situación en Europa, se observa un patrón de resistencias bacterianas norte-sur correlacionado con el patrón de prescripción de antibióticos. Los países del sur presentan mayor consumo de antibióticos y mayores prevalencias de resistencias que los nórdicos y centroeuropeos⁹. España se sitúa en una posición intermedia dentro de Europa en lo que se refiere al consumo de antibióticos (rango 17,01-24,06 DHD)¹⁰ con una media en el periodo 1997-2009 de 20,15 DHD¹¹. Respecto a las resistencias en España, son altas para gérmenes causantes principalmente de infecciones comunitarias como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* o *Salmonella typhimurium* entre otros¹².

Dado que atención primaria es el ámbito de prescripción de aproximadamente el 90% de estos antibióticos¹³, hemos planteado un estudio en el área de salud de Segovia centrándonos en las infecciones respiratorias y urinarias, las más frecuentes en las consultas de atención primaria. El objetivo ha sido describir las tendencias y variabilidad en la prescripción antibiótica, identificar factores explicativos de las mismas y analizar su posible relación con la evolución de las resistencias a antimicrobianos de estos patógenos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal retrospectivo. Se incluyeron todos los médicos de atención primaria prescriptores de antibióticos

(179 médicos) del Área de Salud de Segovia, constituida por 159.322 habitantes (población total a 1 de enero de 2007)¹⁴ distribuidos en 16 Zonas Básicas de salud. Se excluyeron los pediatras. El periodo de estudio fue del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2011. Los datos de prescripción se obtuvieron del Sistema de Información de la Prestación Farmacéutica (Concylia) del Servicio de Salud de Castilla y León, que procesa toda la información sobre las recetas facturadas con cargo al Sistema Nacional de Salud. Se evaluaron todas las recetas de prescripción de antibióticos del Grupo Terapéutico J01 (antibacterianos de uso sistémico) según el *Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index* (ATC)¹⁵. El consumo se expresó en número de DDD (Dosis Diaria Definida) por 1000 habitantes día (DHD). Se utilizaron datos ajustados por edad de la población atendida.

Se analizaron las resistencias de los patógenos más frecuentemente implicados en patología respiratoria alta (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*) e infección urinaria no complicada (*E. coli*). La información fue proporcionada por el Servicio de Microbiología del Complejo Asistencial de Segovia, expresándose en porcentaje de cepas resistentes. Para su clasificación se siguieron los criterios vigentes del CLSI (*Clinical Laboratory and Standards Institute*).

Como factores que pudieran influir en la variabilidad de la prescripción se analizaron: edad, sexo, formación MIR, antigüedad en la plaza, situación laboral (propietario o interino), número de pacientes (población asignada por médico según la base de datos de Tarjeta Sanitaria), porcentaje de pacientes mayores de 65 años, presión asistencial (promedio de pacientes atendidos diariamente), ubicación de la consulta y distancia al hospital de referencia. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS 15.0.

Para efectuar el contraste de medias se utilizó el test de T-Student para muestras independientes, tras comprobar mediante el test de Kolmogorov-Smirnov que la variable dependiente (DHD antibióticos) cumplía criterio de normalidad. Las variables cuantitativas se analizaron con los coeficientes de correlación de Pearson o el coeficiente Rho de Spearman, en función de la normalidad o no de las variables. Se fijó la significación estadística en $p < 0,05$. Como indicadores de la variabilidad se emplearon la razón de variación y el coeficiente de variación^{16,17}.

RESULTADOS

Se analizaron datos de 179 médicos con una media de 783 pacientes por cupo, siendo el 26,21% mayores de 65 años. El promedio de presión asistencial fue de 24,34 (DE 10,69) pacientes por consulta y día. El tiempo medio de ocupación del médico en la plaza fue 5,77 años (DE 2,49). La distancia media al hospital de referencia fue 35,57 km (DE 27,62). La edad mínima fue 36 años y la máxima 68 años, con una media de 54,75 años. El 51,4 % fueron hombres. El 67% trabajaban en medio rural y el 33% en medio urbano. El 72% de los médicos tenían su plaza en propiedad. El 54,8 % tenían formación MIR.

Tabla 1 Prescripción media anual por subgrupo de antibióticos (DHD) y porcentajes en el Área de Salud de Segovia en el periodo 2007-2011.

SUBGRUPO TERAPÉUTICO	DHD	%
J01C / BETALACTÁMICOS PENICILINAS	11,01	73
J01M / QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS	1,47	10
J01D / OTROS BETALACTÁMICOS	1,18	8
J01F / MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINAS	1,02	7
J01E / SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIMA	0,21	1
J01X / OTROS ANTIBACTERIANOS	0,15	1

DHD: Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes y día

Durante el periodo de estudio el consumo de antibióticos mostró un descenso del 3,2 % en la DHD, pasando de 16,31 DHD en 2007 a 15,79 DHD en 2011 y del 4,6 % en la DDD pasando de 175.004 DDD en 2007 a 166.865 DDD en 2011. La media total del periodo fue de 169.667 DDD y 14,17 DHD. El coeficiente de variación fue de 38,93 % y el rango 2,1 y 37,67 DHD (razón de variación: 17,94). En las figuras 1 y 2 se detalla la evolución anual de la DHD por grupo y principio activo respectivamente.

El subgrupo J01C, penicilinas, supuso el 73% de las prescripciones con una media global de 11,01 DHD, seguido del subgrupo J01M, las fluoroquinolonas (tabla 1). El ratio de prescripción de amoxicilina-clavulánico respecto amoxicilina fue de 1,12 (figura 3). No se han apreciado diferencias significativas en la prescripción en función del sexo ni de la situación laboral. Sí se observaron diferencias significativas en base a la formación MIR, siendo menor la prescripción de antibióticos en aquellos que sí tenían la formación (DHD 13,17 vs 15,33 $p=0,009$). También se observaron diferencias significativas según la ubicación de la consulta en aquellos médicos que desarrollaban su labor en zonas rurales (DHD 15,44 vs 11,57; $p=0,000$).

Se ha observado correlación entre DHD de antibióticos y el porcentaje de pacientes mayores de 65 años en el cupo (coeficiente de correlación de Pearson: 0,182 $p=0,015$) y la distancia al hospital (coeficiente de correlación de Pearson: 0,241 $p=0,01$). La presión asistencial, la edad y tiempo de ocupación de la plaza no mostraron correlación.

La tabla 2 muestra los patrones de resistencias a los antibióticos de uso más habitual. Se ha visto que durante el periodo estudiado la resistencia media de *S. pneumoniae* a penicilina ha sido de 30,8%, de *S. pyogenes* a eritromicina 6,6% y *E. coli* a ciprofloxacino 28,4%. Destacaron un descenso del 8% de las resistencias de *E. coli* a cotrimoxazol (38% en 2007, 30% en 2011) y de *H. influenzae* a amoxicilina (30% a 22%).

La resistencia a eritromicina de *S. pyogenes* pasó del 12% en 2008 al 7% en 2011 (descenso del 5%). Se observa un aumento de la resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina del 30% al 42% (incremento del 12%). También se ha visto un aumento de la resistencia de *E. coli* para cefalosporinas del 12% en todo el periodo.

No se observaron correlaciones significativas entre la prescripción de antibióticos y la evolución de las resistencias bacterianas. Si se observó correlación entre el porcentaje de cepas de *E. coli* productoras de BLEE (Beta-lactamasas de espectro extendido) y la prescripción de cefalosporinas de 3ª generación dado que, a pesar de no alcanzar la significación estadística, se obtiene un coeficiente de correlación de Pearson de 0,555.

DISCUSIÓN

La aparición de resistencias bacterianas es un fenómeno que ha ido en aumento y que hoy por hoy no se puede evitar. Conocer los patrones de resistencia local y modificar los factores que están favoreciendo su aumento puede ser un modo de enlentecer este proceso. Uno de los factores implicados es el aumento en el consumo de antibióticos^{2,3}. Describir las tendencias y la variabilidad en la prescripción antibiótica en el área de salud de Segovia, identificar factores que las expliquen y analizar su posible relación con la evolución de las resistencias microbianas ha sido el objetivo de nuestro estudio. Estos datos son imprescindibles para iniciar una línea de trabajo que permita conocer las características de prescripción antibiótica en nuestra área, mejorarlas y adecuarlas a los patrones de susceptibilidad y de resistencias bacterianas existentes en la zona.

La interpretación de los resultados de nuestro estudio ha de hacerse teniendo en cuenta limitaciones. Se han analizado datos de prescripción de atención primaria, sin incluir datos de prescripción hospitalaria, pediátrica, ámbito privado y de automedicación. Se desconoce también el motivo de prescripción, así como el grado de cumplimiento terapéutico en cuanto al consumo. Por ello, los valores de DHD encontrados se alejan ligeramente del valor real, que sería previsiblemente mayor. El uso de DDD tiene también ciertas limitaciones que han de tenerse en cuenta¹⁸. Los datos de resistencia utilizados se basaron exclusivamente en hallazgos microbiológicos, sin tener en cuenta criterios clínicos. Respecto a los datos de prescripción se descarta, en principio, la existencia de inexactitudes (datos obtenidos de Concyli), por lo que la variabilidad apreciada no puede atribuirse a variaciones aparentes o ficticias, pero hay que tener en cuenta posibles sesgos o errores en la recogida y análisis de datos. Aunque el valor de DHD sí se ha calculado ajustando la población por grupos de edad, cuando hablamos de variabilidad no se valora el tipo población atendida ni la susceptibilidad a las infecciones objeto del estudio.

En el caso de Segovia la variabilidad que se observa no es sólo geográfica, sino también entre médicos, mostrando diferencias que alcanzan casi 40 DHD entre el médico que más prescribe y el que menos lo hace. La decisión de tratar o no

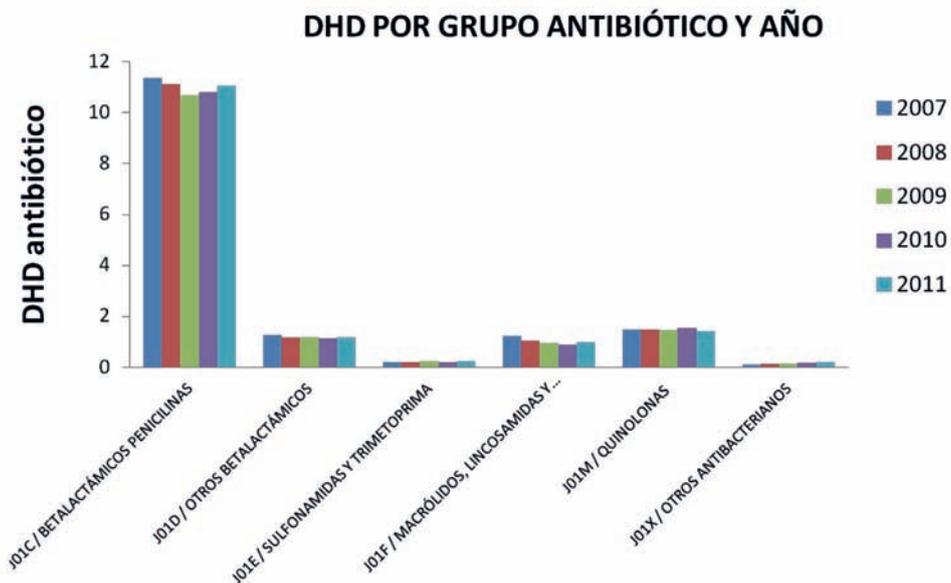


Figura 1 Prescripción por grupo de antibióticos (en DHD) por año. DHD: Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes y día

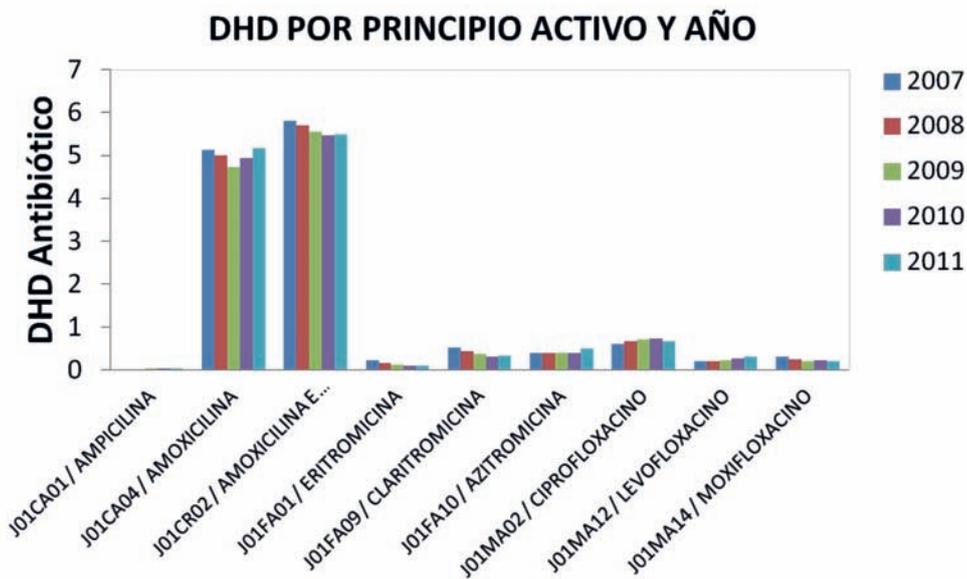


Figura 2 Prescripción por principio activo de antibiótico (en DHD) por año. DHD: Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes y día.

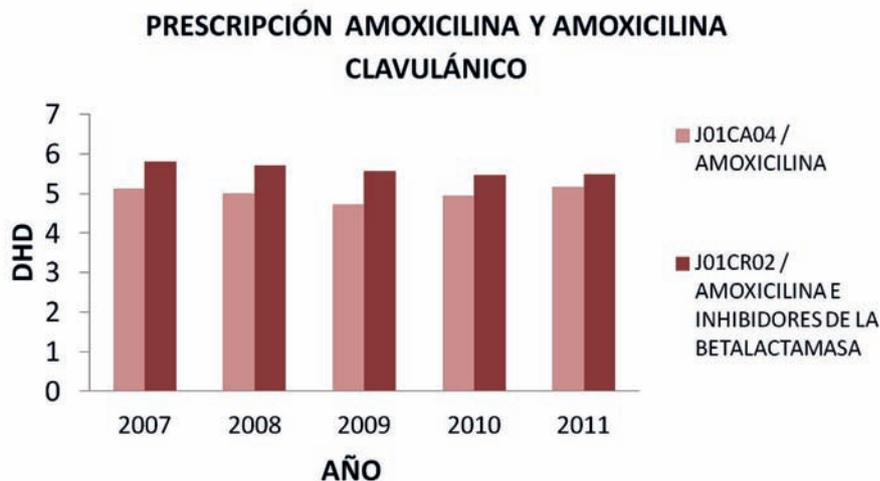


Figura 3 Relación entre la prescripción de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico. Razón 1,12.

una patología a priori de causa desconocida y la elección del antibiótico, están influenciadas por múltiples factores que interactúan en la práctica médica e intervienen en la toma de decisiones. La formación, lugar de trabajo, experiencia personal, "patrones" y "estilos" de práctica clínica del médico; pero también por las características de los pacientes, procesos infecciosos y su epidemiología, la estructura demográfica de la población y del propio sistema sanitario y sus recursos, y como no, la industria farmacéutica, son algunos de esos factores que contribuyen a esta variabilidad en la prescripción^{24,26}.

De todos los factores implicados, la incertidumbre (falta de evidencia científica) y el estilo de práctica clínica, son los mayores determinantes de variabilidad según los expertos^{25, 27,28}. Mejorar la formación, difundir el conocimiento de los datos de resistencias locales y la documentación científica existente ayudarían a hacer de la prescripción un acto más racional basado en evidencias científicas y criterios comunes (no opiniones individuales) que apoyarían la toma de decisiones y por tanto contribuirían a disminuir esta variabilidad. Esto se observa por ejemplo con los médicos formados vía MIR, quienes prescriben menos antibióticos que los que carecen de esa formación.

A pesar de que la prescripción de antibióticos descendió en el periodo, el uso de fármacos de amplio espectro se ha incrementado respecto años anteriores. Los grupos de antibióticos más frecuentemente usados y los porcentajes de prescripción encontrados (tabla 1) son concordantes con los referidos para España para el periodo 1997-2009 en el informe de Lázaro¹¹. Sin embargo la DHD media global de nuestro estu-

dio 14,17 ha sido inferior a la española (DHD de 20,15), y a la segoviana de años anteriores (DHD 18,06)¹⁹ y muy inferior a la de estudios realizados en otras áreas de Castilla y León, como Valladolid, con un consumo de 22,5 DHD en el periodo 1996-2000²⁰, Ávila con un consumo de 26,91 DHD²¹ en 2005, o Zamora con 19,42 DHD en el periodo 1996-2005²². Se ha visto además una disminución en el consumo global, mientras que los datos estatales muestran un descenso en el consumo de 1996 a 2005 y un consumo mantenido en los últimos años¹¹. Hemos de tener en cuenta que el estudio de comparación tuvo una duración de 12 años, y el nuestro refleja datos de cinco años. El subgrupo J01C fue el más prescrito, 73% del total de las DHD, aumentando respecto al de años anteriores que era de 64,42%¹⁹. El segundo subgrupo más prescrito fueron las quinolonas, a diferencia del periodo anterior que eran los macrólidos¹⁹. Respecto al aumento del uso de fármacos de mayor espectro, hemos visto que las dosis de amoxicilina-clavulánico superan ligeramente las de amoxicilina sola y las dosis de cefalosporinas en general también se han visto incrementadas siguiendo el repunte del estudio previo¹⁹. En general, en España, el uso de antibióticos de amplio espectro es elevado en comparación con otros países europeos²³. Habría que analizar en profundidad los factores que lo justifican, ya que no estaría basado clínica ni epidemiológicamente, ya que las infecciones bacterianas que con más frecuencia se atienden en atención primaria no son productoras de betalactamasas. El desconocimiento de las indicaciones farmacológicas, de los espectros de sensibilidad bacteriana local, así como la influencia de la industria farmacéutica, podrían tener relación con estos datos.

Tabla 2 Tendencias evolutivas en las resistencias bacterianas a antibióticos expresadas en porcentaje y por año.

<i>E. coli</i>	2007	2008	2009	2010	2011
Amoxicilina/clavulánico	22	25	22	21	21
Cefazolina	14	15	15	16	19
Cefuroxima	11	11	11	12	14
Cefotaxima	5	4	5	7	9
A. nalidixico	43	40	40	39	42
Norfloxacin	30	32	29	29	30
Ciprofloxacino	32	27	27	27	29
Nitrofurantoína	6	5	5	3	3
Cotrimoxazol	38	37	32	34	30
Fosfomicina	3	3	3	4	3
<i>S. pyogenes</i>	2007	2008	2009	2010	2011
Penicilina	0	0	0	0	0
Eritromicina	0	12	8	6	7
Clindamicina	0	2	4	1	3
<i>S. pneumoniae</i>	2007	2008	2009	2010	2011
Penicilina (sensibilidad disminuida)	30	22	24	36	42
Eritromicina	28	21	22	32	31
Cefotaxima	8	4	<1	4	5
<i>H. influenzae</i>	2007	2008	2009	2010	2011
Amoxicilina	30	16	16	14	22
Amoxicilina/clavulánico	0	0	1,17	0	0
Azitromicina	0	0	0	0	0
Cefuroxima	0	0	0	0	2,6
Cefotaxima	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i> BLEE	2007	2008	2009	2010	2011
	3,04	3,08	4,8	8	8,6

DHD: Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes y día

El mayor consumo se realiza a expensas de las zonas rurales con diferencias de casi 4 DHD respecto a las urbanas, datos que se alejan bastante de estudios como el de Ávila, donde las diferencias entre área rural y urbana alcanzan poco más del doble²¹ y del estudio realizado en Valladolid que muestra un consumo mayor en el área urbana²⁴. Las zonas más distantes al hospital de referencia y con cupos de población de más edad son también áreas con mayor consumo de antibióticos. Estas tres variables habitualmente están relacionadas entre sí. Las zonas rurales suelen presentar una población con mayor

envejecimiento, gran comorbilidad y bajo nivel sociocultural. Además presentan menor accesibilidad a los hospitales de referencia debido a la mayor distancia e incluso a los propios centros de salud por la menor periodicidad de las consultas respecto las urbanas. Estas características explican, en parte, la mayor disposición de estos pacientes para acudir al médico²⁵. Por otro lado la incertidumbre etiológica y evolutiva asociada a los procesos clínicos en general, y a las infecciones en particular, más común en estas zonas y tipos de pacientes con dificultad de acceso a la atención médica, a pruebas diagnósticas y al

hospital; puede explicar la prescripción de antibióticos, relativamente defensiva, por parte de los médicos ante procesos que pueden no precisarlos o cuyo seguimiento es difícil.

Nuestro estudio sólo ha mostrado cierta correlación entre *E. coli* BLEE y prescripción de cefalosporinas 3ª generación. Este es el más relevante de los ejemplos de bacteria implicada en infecciones hospitalarias y nosocomiales cuya presencia ha aumentado de forma progresiva en todos los países europeos^{5,29} y que ha adquirido una multiresistencia asociada, entre otros, al uso masivo de cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam^{30,31}. Consideramos que el periodo de nuestro estudio para valorar resistencias es relativamente corto. Es preciso realizar más estudios a largo plazo para alcanzar información más concluyente.

La variabilidad en la prescripción médica encontrada en Segovia y en otras áreas debe reducirse, y las decisiones médicas han de ir encaminadas a un uso más racional de los antibióticos, basado en la formación adecuada, en el conocimiento de los datos de resistencias locales y en la evidencia científica. La elaboración de guías de terapéutica antimicrobiana local donde no las hay y la difusión de las ya existentes es fundamental. Creemos también que se debe hacer hincapié en la educación sanitaria y conciencia social para que llegue no sólo a los sectores implicados en la prescripción y dispensación, sino también a toda la población (consumidores reales o potenciales de antibióticos). Solo así estaremos en el camino de controlar este importante problema de salud pública.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barber, M. Infection by penicillin resistant Staphylococci. *Lancet* 1948; 2: 641-4.
2. Resistencia a los antimicrobianos: los hechos. *Boletín de medicamentos esenciales de OMS*. Nº 28 y 29. 2000; 7-9.
3. Pastor-Sánchez R. Alteraciones del nicho ecológico: resistencias bacterianas a los antibióticos. *Gac Sanit* 2006; 20 (supl 1): 175-81.
4. World Health Organization. Overcoming antimicrobial resistance. *World Health Report on Infectious Diseases*, 2000.
5. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhulzen Ik, et al. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:278-82.
6. Pastor-Sánchez R. Problema con los antibióticos. *Aula de Farmacia* 2004; 1:52-60.
7. Linares-Rodríguez JF, Martínez-menéndez JL. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia bacteriana. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2005; 23:86-93.
8. Gervas J. La resistencia a los antibióticos, un problema de salud pública. *Aten Primaria* 2000; 25: 589-96.
9. Goossens H, Ferech M, Vander-Stichele R, Elseviers M, for the ESAC Project Group*. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
10. European Surveillance of Antimicrobial Consumption, (ESAC) disponible en: <http://app.esac.ua.ac.be/public> (fecha de consulta 4/09/2012).
11. Primer informe elaborado en el año 2007 por Ederne Lázaro Bengoa y Francisco José de Abajo Iglesias. Actualización realizada por Ederne Lázaro Bengoa y Dolores Montero Corominas en el año 2010: División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (AEMPS). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antibioticos.pdf>
12. Baquero F, Baraibar R, Campos J, Domínguez L, Garau X, García JA et al. Resistencia microbiana: ¿Qué hacer? Informe del panel de expertos. *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 445-61.
13. Palop V, Melchor A, Martínez I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria* 2003; 32:42-7.
14. Padrón Municipal del Instituto Nacional de Estadística Español. Disponible en : <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Ft260&file=inebase&L=0> (fecha de consulta 8/09/2012)
15. Antibióticos. En: Catálogo de especialidades farmacéuticas. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2005.
16. Oterino de la Fuente D y Peiró S. Evolución de la hospitalización infantil en España. Variabilidad entre comunidades autónomas. *Gac Sanit* 2001; 15:14-7.
17. Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marruga J, Elosua R, Vega G et al, en representación de los investigadores del estudio IBERICA. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:443-52.
18. Capellà D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1993; 67-93.
19. Pinilla JM, Eiros JM, Arahetes F, Vega S, Moreno E. Consumo de antibióticos en la población general del área de Segovia durante el periodo 1999 a 2007. *Rev Esp Quimioter* 2011;24: 99-106.
20. Pastor E, Eiros JM, Mayo A. Análisis de la variabilidad geográfica del consumo de antibióticos de uso sistémico en la provincia de Valladolid. *Med Gen* 2002; 45: 473-80.
21. Ripoll MA, Jiménez JI y A. Pedraza A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos en la provincia de Ávila. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20:44-50.
22. Díaz A, Ochoa C, Fe Brezmes M, López-Urrutia L, Rivas N. Co-

rrelación entre la prescripción de antibióticos y el descenso de las resistencias antimicrobianas en el área de salud de Zamora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:153-9.

23. Lázaro-Bengoa E, Francisco José de Abajo FJ, López-Navas A y Fernández-Cortizo MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(Supl 4):10-6.
24. Pastor E, Eiros JM, Mayo A. Influencia de la estructura de la población en el consumo de antibióticos sistémicos en la provincia de Valladolid. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76: 293-300.
25. Yagüe A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:78-84.
26. Caamaño F, Figueiras A, Gestal-Otero JJ. Condicionantes de la prescripción en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001; 27:43-48.
27. Gómez de la Cámara. La medicina basada en evidencias científicas: mito o realidad de la variabilidad de la práctica clínica y su repercusión en los resultados de salud. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26:11-26.
28. Sackett D, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone. London, 1997.
29. Gobernado M. Betalactamasas de espectro extendido en aumento. *Rev Esp Quimioter* 2005; 18:115-7.
30. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres E, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24:57-66
31. Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Extended-spectrum β -lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Supl. 1): 104-10