

Laura Calle-Miguel¹
Gracia Modroño Riaño²
Ana Isabel Iglesias Carbajo³
María Agustina Alonso
Álvarez¹
Celia Vicente Martínez¹
Gonzalo Solís Sánchez¹

Variabilidad entre áreas sanitarias en el consumo extrahospitalario de antibióticos de uso sistémico en la población pediátrica del Principado de Asturias, España (2005-2018)

¹Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n, 33011 Oviedo, Asturias.
²Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital de Cabueñes. Camino los Prados, 395, 33394 Gijón, Asturias
³Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n, 33011 Oviedo, Asturias.

Article history

Received: 20 September 2020; Revision Requested: 29 September 2020; Revision Received: 25 October 2020; Accepted: 8 November 2020; Published: 26 January 2021

RESUMEN

Introducción. Más del 90% de las prescripciones de antibióticos en España se realizan en ámbito extrahospitalario, con una alta variabilidad entre regiones sanitarias. El objetivo de este estudio es describir la variabilidad entre áreas sanitarias del consumo extrahospitalario de antibióticos en la población pediátrica asturiana entre 2005 y 2018.

Material y métodos. Análisis comparativo y retrospectivo del consumo de antibacterianos de uso sistémico (grupo J01 de la clasificación ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification) en ámbito extrahospitalario en la población pediátrica de las ocho áreas sanitarias del Principado de Asturias entre 2005 y 2018, expresado en número de dosis diarias definida (DDD) por mil habitantes y día (DHD).

Resultados. El consumo medio de antibacterianos en la población pediátrica asturiana (2005-2018) fue de 14 DHD (IC95% 13,4 – 14,6), con un aumento hasta 2009 (15,2 DHD) y descenso a partir de 2015 (11,9 DHD en 2018) y predominio del grupo β -lactámicos penicilinas (10,7 DHD). El consumo medio experimentó diferencias estadísticamente significativas entre las áreas de mayor y menor consumo (Avilés, 19 DHD; Oviedo, 11,5 DHD). Se observó una amplia variabilidad entre áreas en el análisis temporal (diferencia de 11,8 DHD en 2011) y de grupos terapéuticos. El consumo de macrólidos en el área de Langreo y de quinolonas en el área de Jario fue 2,3 y 4,1 veces superior, respectivamente, que dichos consumos en el área de Gijón.

Conclusiones. Existe una amplia variabilidad cuantitativa y cualitativa en el consumo extrahospitalario de antibióticos en la población pediátrica de las diferentes áreas sanitarias de Asturias.

Palabras clave: consumo de antibióticos; extrahospitalario; pediatría.

Variability between health areas in antibiotic consumption among pediatric outpatients of Principado de Asturias, Spain (2005-2018)

ABSTRACT

Background. Antibiotics in Spain are mainly prescribed in the community sector, remarking a high variability between areas. The aim of this study is to describe the variability between health areas in the antibiotic consumption in the pediatric population of Asturias during 2005-2018 period.

Methods. Retrospective and comparative study using data about consumption of antibacterial agents for systemic use (J01C group in ATC, Anatomical Therapeutic Chemical, classification) in the pediatric outpatients of the eight health areas of Principado de Asturias between 2005 and 2018, based on defined daily dose (DDD) per 1000 inhabitants and day (DID).

Results. Mean antibiotic consumption in pediatric outpatients in Principado de Asturias (2005-2018) was 14 DID (CI95% 13.4 – 14.6). Consumption increased until 2009 (15.2 DID) and decreased from 2015 onwards (11.9 DID in 2018). β -lactam penicillins was the most consumed therapeutic group (10.7 DID). There were statistically significant differences among the areas with the highest and the lowest consumption rates (Avilés, 19 DID; Oviedo, 11.5 DID)—A high variability between health areas was observed when analysing data temporally (difference of 11.8 DID in 2011) and therapeutic groups. The consumption of macrolides in Langreo health area and quinolones in Jario health area were 2.3 and 4.1 times higher, respectively, comparing to Gijón health area.

Conclusions. There is a wide quantitative and qualitative variability of antibiotic consumption in the pediatric outpatients among the different health areas of Asturias.

Keywords: antibiotic consumption; outpatients; pediatrics.

Correspondencia:
Laura Calle Miguel
Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n,
33011 Oviedo, Asturias.
Teléfono: 985108000
E-mail: lcallemiguel@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El uso excesivo e inadecuado de antibióticos es un problema de salud pública y constituye la causa más importante del desarrollo de resistencias bacterianas. Para la vigilancia y control de ambos problemas se han creado en los últimos años diversas estrategias a nivel nacional e internacional [1-3]. El programa European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) viene monitorizando el consumo de antibióticos en 31 países europeos desde 1997, observando una amplia variabilidad, con un claro patrón Norte-Sur en las cifras de consumo de antibióticos y de prevalencia de las principales resistencias bacterianas [3,4]. En España, en 2014, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó el Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) [2].

Más del 90% de las prescripciones de antibióticos se realizan en ámbito extrahospitalario y el principal motivo son las infecciones del tracto respiratorio, siendo la mitad de las prescripciones innecesarias e inadecuadas [3,5]. En 2018, España fue el cuarto país europeo con mayor consumo de antibióticos a nivel extrahospitalario [3].

La mayoría de los estudios de utilización de medicamentos (EUM) sobre consumo de antibacterianos en España se han llevado a cabo en población adulta y destacan una alta exposición a antibióticos, un aumento progresivo del uso de principios activos de amplio espectro y una amplia variabilidad entre regiones sanitarias [6-11]. Existen escasos EUM sobre consumo de antibióticos en población pediátrica en nuestro país, pero no por ello, el problema es menos relevante. Se estima que en torno al 60% de los niños menores de 4 años están expuestos a antibióticos al menos una vez al año y se ha documentado hasta un 30% más de cepas resistentes en los aislamientos de microorganismos adquiridos en la comunidad procedentes de pediatría respecto a los de medicina interna [6,7,12,13].

El objetivo de este estudio es describir el consumo extrahospitalario de antibióticos en la población pediátrica del Principado de Asturias entre los años 2005 y 2018 y analizar la variabilidad de consumo entre las diferentes áreas sanitarias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y ámbito del estudio. Análisis descriptivo y comparativo, con carácter retrospectivo, del consumo de antibacterianos de uso sistémico (grupo J01 de la clasificación anatómico-terapéutica-química o ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification) [14] en ámbito extrahospitalario por la población pediátrica (0-13 años) de las ocho áreas sanitarias del Principado de Asturias entre los años 2005-2018. Se excluye el consumo de antibióticos de uso no sistémico y de otros antiinfecciosos no antibacterianos de uso sistémico.

El ámbito de estudio fue la población pediátrica del Principado de Asturias. El mapa sanitario del Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA) se divide en ocho áreas sanitarias (figura 1), con sendos hospitales de la red pública con atención pediátrica especializada. La población asturiana a fe-

cha 1 de enero de 2019 fue de 1.002.205 habitantes (104.130 niños menores de 14 años) [15].

Información de consumo. Fue obtenida a través de la sección de Farmacia de la Subdirección de Organización de Servicios Sanitarios del SESPA a partir de la base de datos de facturación mensual de recetas médicas oficiales. Se recogieron los datos referentes al número de envases de antibacterianos de uso sistémico dispensados en las oficinas de farmacia del Principado de Asturias con cargo al SESPA entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2018, a partir de recetas oficiales prescritas a pacientes con edad comprendida entre los 0 y 13 años. Los datos fueron agregados por código nacional del antibiótico, por niveles 3 (grupo terapéutico), 4 (subgrupo terapéutico) y 5 (principio activo) de la clasificación ATC, por área sanitaria y por año.

Medida e indicadores de consumo. La medida de consumo fue la dosis diaria definida (DDD) según la última actualización realizada en enero de 2019 por el Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [14]. Como indicadores de consumo, se calcularon el número de DDD por 1000 habitantes y día (DHD) para los antibióticos de consumo elevado y el número de DDD por 1000 habitantes y año (n° DDD/1000/año) para los principios activos con un consumo inferior a 0,5 DHD, según las siguientes fórmulas:

$$DHD = \frac{n^{\circ} DDD \times 1000}{Población \times 365}$$

$$N^{\circ} DDD/1000/año = \frac{n^{\circ} DDD \times 1000}{Población}$$

En el denominador, se tuvieron en cuenta las cifras de población pediátrica protegida por Tarjeta Sanitaria Individual (TSI), en cada año y área sanitaria. Dichos datos se obtuvieron a partir del Sistema de Información de la Población y Recursos Sanitarios de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del SESPA, y que son publicados anualmente en las Memorias de Salud del SESPA [16].

Análisis estadístico y aspectos éticos. Se llevó a cabo con el programa estadístico SSPS versión 23.0. Siendo el consumo de antibióticos una variable cuantitativa con distribución normal, se analizaron las medias e intervalos de confianza al 95% (IC95%). La dispersión de los datos se evaluó a través del rango intercuartílico (RIC). La comparación del consumo entre las áreas sanitarias se realizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA) y el test de Bonferroni para analizar diferencias *post hoc*. Se mantuvo una significación estadística del 5%. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias.

RESULTADOS

El consumo medio de antibacterianos de uso sistémico (grupo J01 de la clasificación ATC) en la población pediátrica del Principado de Asturias durante el periodo 2005-2018 fue de 14 DHD (IC95% 13,4 - 14,6). El consumo medio experi-

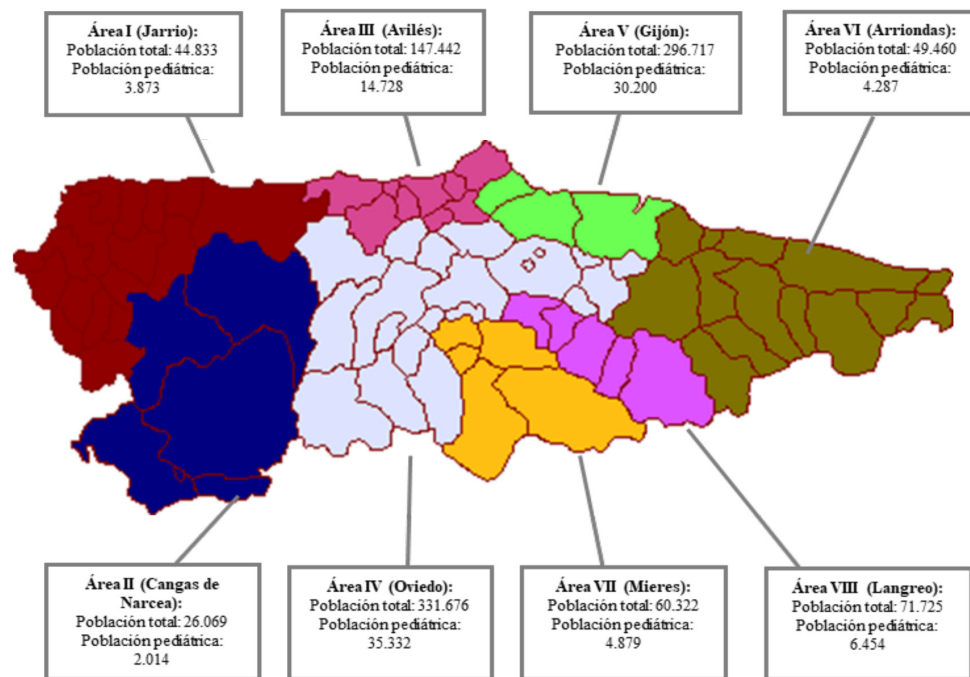


Figura 1 Mapa sanitario del Principado de Asturias. Población total y pediátrica protegida por TSI en cada área sanitaria (2018).

Tomado de la Memoria de Salud del Servicio de Salud del Principado de Asturias 2018 [16].

TSI: Tarjeta Sanitaria Individual

mentó un aumento hasta 2009 (15,2 DHD), un valor máximo de 15,3 DHD en 2014 y descenso posterior hasta cifras mínimas de 11,9 DHD en 2018 (figura 2). El consumo medio de cada área sanitaria se observa en la tabla 1. Las áreas con mayor consumo fueron Avilés (19 DHD) y Mieres (17,7 DHD) y con menor consumo, Oviedo (11,5 DHD) y Gijón (13,1 DHD). En el análisis evolutivo del consumo (figura 2) se observó la máxima diferencia entre áreas en el año 2011 (Avilés, 21,7 DHD; Oviedo, 9,9 DHD). La máxima variabilidad interanual en un área se observa en la de Jarrio (21 DHD en 2016; 9,7 DHD en 2018). Los grupos terapéuticos más consumidos fueron: J01C (β -lactámicos penicilinas; 10,7 DHD, 76,7% del total), J01F (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas; 1,8 DHD, 12,8%) y J01D (otros β -lactámicos, cefalosporinas; 1,2 DHD, 8,9%). En el grupo J01C se incluyen dos subgrupos principales: J01CA (penicilinas de amplio espectro; amoxicilina representó el 97,1% del consumo de este subgrupo) y J01CR (combinaciones de penicilinas, representado únicamente por amoxicilina-clavulánico).

La figura 3 muestra el consumo de estos grupos y subgrupos en cada área sanitaria. El consumo del grupo J01CR fue superior al del grupo J01CA en 5 de las 8 áreas; en el área de Jarrio el consumo de J01CR fue 2,2 veces superior al de J01CA. El consumo de J01CA respecto al de J01CR fue superior en el área de Gijón (diferencia de 1,3 DHD) y ligeramente superior en las áreas de Arriandas (0,7 DHD) y de Oviedo (0,03 DHD).

El área de Langreo encabezó el consumo de antibióticos del grupo J01F (2,8 DHD), que fue 2,3 veces superior al del área de Gijón. Azitromicina y claritromicina fueron los dos principios activos más consumidos (91,4%) del grupo J01F, con 1 y 0,6 DHD, respectivamente. La variabilidad entre áreas del consumo de azitromicina aumentó a lo largo del periodo de estudio (figura 4). En 2018, el consumo de azitromicina en el área de Langreo (3 DHD) fue 5 veces superior al del área de Gijón (0,6 DHD).

El resto de antibacterianos está representado mayoritariamente por el subgrupo J01CE (penicilinas sensibles a β -lactamasas; 0,5 DHD, 3,6%) y los grupos J01A (tetraciclinas; 0,1 DHD, 0,7%) y J01E (sulfonamidas y trimetoprim; 0,08 DHD, 0,5%). El consumo de quinolonas (grupo J01M) supuso el 0,1% del consumo global (5,4 DDD/1000/año) y fue 4,1 veces superior en el área de Jarrio (13,8 DDD/1000/año) respecto al del área de Gijón (3,4 DDD/1000/año).

DISCUSIÓN

La DDD es la unidad técnica internacional de medida recomendada por la OMS para la realización de EUM. Presenta como principales limitaciones que puede no reflejar las dosis utilizadas en la práctica y subestimar el consumo en pediatría. En los últimos años, se han estudiado otras medidas para analizar el consumo de antibióticos en pacientes pediátricos

Área Sanitaria (cabecera)	Población pediátrica protegida por TSI (2018)	% sobre población pediátrica	Consumo medio (DHD)	IC95%	RIC
I (Jarrio)	3.873	3,8%	15,7	14,2-17,2	2,3
II (Cangas de Narcea)	2.014	2%	14,7	13,2-16,2	4,9
III (Avilés)	14.728	14,5%	19,0	18,2-19,8	1,7
IV (Oviedo)	35.332	34,7%	11,5	10,9-12,1	2,2
V (Gijón)	30.200	29,7%	13,1	12,3-13,8	1,7
VI (Arriandas)	4.287	4,2%	13,4	12,4-14,5	1,7
VII (Mieres)	4.879	4,8%	17,7	16,5-18,9	3,7
VIII (Langreo)	6.454	6,3%	16,1	14,6-17,5	3,3
TOTAL	101.767	100%	14,0	13,4-14,6	

Consumo medio: $p < 0,001$. Test post-hoc de Bonferroni: Área I se diferencia de III, IV, V; Área II se diferencia de III, IV, VII; Área III se diferencia de IV, V, VI, VIII; Área IV se diferencia de VII, VIII; Área V se diferencia de VII, VIII; Área VI se diferencia de VII, VIII.

DHD: nº DDD/1000 habitantes/día; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RIC: rango intercuartílico; TSI: Tarjeta Sanitaria Individual.

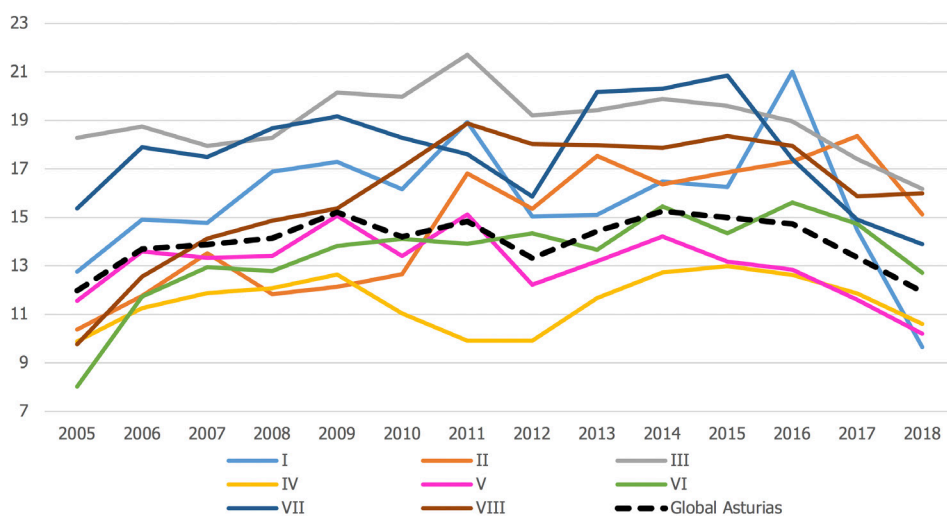


Figura 2 Consumo (DHD) evolutivo de antibióticos global y por áreas sanitarias.

DHD: nº DDD/1000 habitantes/día

ingresados, sin lograr identificar, a día de hoy, la unidad idónea. Estas medidas requieren datos a nivel de paciente que son habitualmente inaccesibles para los EUM que analizan el consumo extrahospitalario y en grandes poblaciones [17-19]. En enero de 2019, la OMS llevó a cabo la última actualización de las DDD y modificó los valores de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico, los principales antibióticos consumidos en España. Los datos de este estudio han sido actualizados según esta última revisión y pueden ser así comparados con los publicados por el grupo ESAC-Net [3,14].

En nuestra comunidad, la diferencia de consumo medio entre las zonas de mayor y menor consumo fue de 7,5 DHD.

La variabilidad es más acusada cuando se analizan los datos de manera anual o por subgrupos terapéuticos y principios activos. Así, se observa que en 2011 el consumo en el área de Avilés fue 2,2 veces superior al del área de Oviedo, que el consumo de macrólidos fue 2,3 veces superior en el área de Langreo respecto a la de Gijón (5 veces superior para el caso de azitromicina en 2018) y que las quinolonas fueron 4,1 veces más prescritas en el área de Jarrio que en el área de Gijón.

Otros estudios realizados en diferentes regiones españolas han observado también una amplia variabilidad en la prescripción antibiótica [6,7,9,10,20,21]. Se ha intentado explicar esta variabilidad por diferentes factores: 1) la estructura demográ-

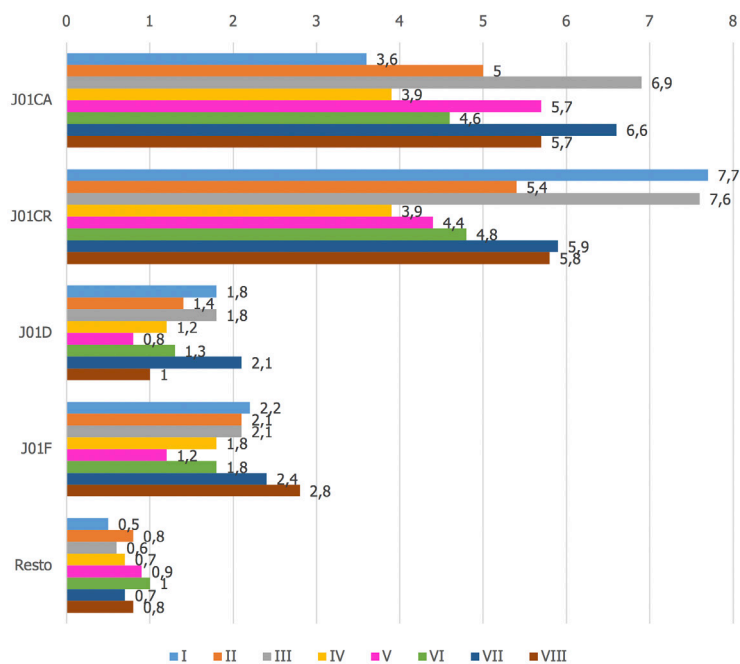


Figura 3 Consumo (DDD) de grupos y subgrupos terapéuticos en cada área sanitaria.

J01CA: $p < 0,001$. Test post-hoc de Bonferroni: Área I se diferencia de II, III, V, VII, VIII; Área II se diferencia de III, IV, VII; Área III se diferencia de: IV, V, VI, VIII; Área IV se diferencia de V, VII, VIII; Área V se diferencia de VI; Área VI se diferencia de VII.

J01CR: $p < 0,001$. Test post-hoc de Bonferroni: Área I se diferencia de II, IV, V, VI, VII, VIII; Área II se diferencia de III, IV; Área III se diferencia de IV, V, VI, VII, VIII; Área IV se diferencia de VII, VIII; Área V se diferencia de VII.

J01D: $p < 0,001$. Test post-hoc de Bonferroni: Área I se diferencia de V, VIII; Área II se diferencia de VII; Área III se diferencia de V, VIII; Área IV se diferencia de VII; Área V se diferencia de VII; Área VI se diferencia de VII; Área VII se diferencia de VIII.

J01F: $p < 0,001$. Test post-hoc de Bonferroni: Área I se diferencia de V, VIII; Área II se diferencia de V, VIII; Área III se diferencia de V, VIII; Área IV se diferencia de V, VII, VIII; Área V se diferencia de VI, VII, VIII; Área VI se diferencia de VII, VIII.

DHD: nº DDD/1000 habitantes/día; J01CA: penicilinas de amplio espectro; J01CR: combinaciones de penicilinas; J01D: otros β -lactámicos; J01F: macrólidos, lincosamidas y estreptograminas.

fica de la población; se observa una mayor exposición a antibióticos en edades extremas de la vida y en el sexo femenino y una mayor prescripción de cefalosporinas en edades pediátricas y de quinolonas en población anciana [6,7,9]; 2) ámbito de la población, con mayor consumo de antibióticos en áreas rurales y económicamente más desfavorecidas [10,20]; 3) epidemiología de las infecciones, con mayor uso de antibióticos en los meses de invierno y en zonas frías [9,21]; 4) formación del médico prescriptor; la prescripción en población infantil es significativamente superior si está realizada por médicos no pediatras [22]; 5) perfil del paciente a tratar [23]. Factores extrínsecos que intervienen en el acto de la prescripción son la vigilancia e incentivación por una buena calidad de prescripción, la influencia de la industria farmacéutica, la relación médico-paciente y la presión asistencial [24-26]. La prescripción

de antibióticos en población infantil es el doble en los hiperfrecuentadores moderados y el triple en los hiperfrecuentadores extremos [27].

Hemos observado una mayor dispersión de las cifras de consumo respecto a la mediana en las áreas de Jarrio, Cangas de Narcea, Mieres y Langreo. Son áreas periféricas, con características orográficas difíciles, escasa población pediátrica y un alto índice de rotación del personal médico, que puede explicar una amplia variabilidad individual en la toma de decisiones de prescripción de antibióticos. Las áreas centrales (Gijón, Avilés, Oviedo) son áreas eminentemente urbanas, que concentran cerca del 80% de la población pediátrica asturiana. A pesar de la similitud entre ellas, Avilés sobresale por ser el área con mayor consumo de antibióticos, mientras que en el área de Oviedo se detectó el consumo más bajo y en Gijón el mejor patrón

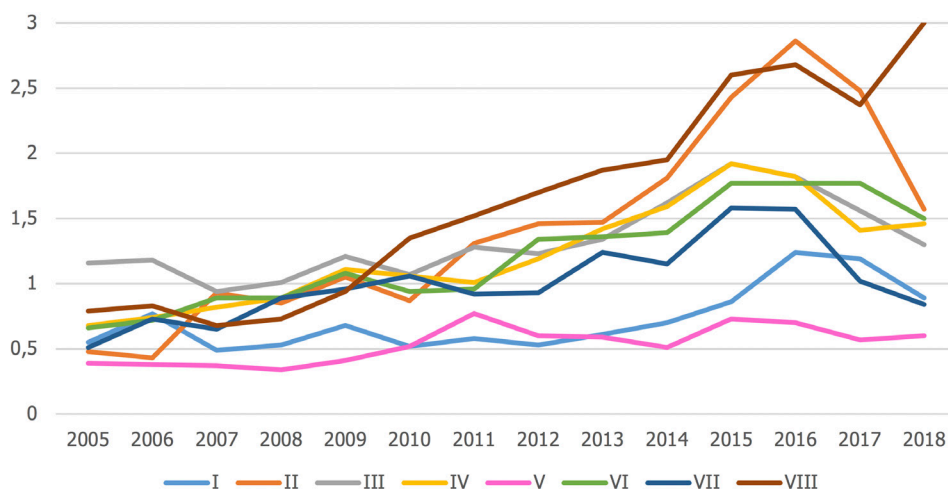


Figura 4 Consumo (DHD) evolutivo de azitromicina en cada área sanitaria.

DHD: n° DDD/1000 habitantes/día

de uso de antibacterianos. La estandarización del uso del test rápido de *Streptococcus pyogenes* y del virus de la gripe, así como una mayor concienciación sobre el problema del elevado uso de antibióticos en la población infantil pueden explicar el descenso del consumo en las todas las áreas en los últimos años del estudio.

Los dos principios activos más consumidos en todas las áreas y todos los años fueron amoxicilina y amoxicilina-clavulánico. En el área de Jarrío el consumo de amoxicilina-clavulánico fue superior al de amoxicilina todos los años del estudio, mientras que sólo en el área de Gijón el consumo de amoxicilina fue constantemente superior al de amoxicilina-clavulánico. En población adulta se observa un predominio del consumo de amoxicilina-clavulánico sobre el de amoxicilina desde principios de los años 2000, alcanzando el 56% del total de las prescripciones extrahospitalarias en el año 2018 [3,6-11,28]. Un consumo elevado de amoxicilina-clavulánico en población pediátrica no está justificado por el tipo de infecciones que se atienden a nivel comunitario.

El grupo J01F fue el segundo más consumido, con un aumento desigual del consumo de azitromicina en todas las áreas a lo largo del periodo de estudio (incremento del 280% en el área de Langreo entre 2005-2018 y del 500% en el área de Cangas de Narcea entre 2005-2016). La principal consecuencia del uso excesivo de antibióticos es la producción de resistencias bacterianas, pero otros efectos secundarios no pueden ser menospreciados y cabe recordar la reciente notificación sobre el riesgo de arritmias graves asociadas al uso de azitromicina en niños [29]. Se describe una prescripción muy elevada e inadecuada de azitromicina en la población pediátrica de Estados Unidos y es actualmente el principal objetivo de mejora en los programas de optimización de antibioterapia a nivel comunitario en este país [22].

El estudio presenta una serie de limitaciones, comunes a los EUM que aplican la misma metodología. Se desconoce la prescripción sin receta y en ámbito privado o a cargo de otras entidades gestoras. Sin embargo, se estima que este porcentaje es escaso en nuestra población, teniendo en cuenta la obligatoriedad desde el año 2002 en España de presentación de una prescripción médica para la dispensación de un antibiótico en oficinas de farmacia, el porcentaje inferior de prescripción de antibióticos a través de mutuas y entidades privadas en Asturias respecto a la media nacional [30] y la alta cobertura de la población pediátrica asturiana bajo TSI (98% en 2018) [16], por lo que podemos estimar que los datos expuestos proporcionan una idea fiel a la realidad. No se analiza el consumo por grupos de edad o por formación del médico prescriptor, ni la adecuación e idoneidad del tratamiento antibiótico, teniendo en cuenta que el objetivo final es observar la exposición global a los antibióticos en la población infantil de las diferentes áreas sanitarias de Asturias.

Es importante que los profesionales médicos tengamos conocimiento del consumo de antibióticos en nuestro entorno para poder aplicar estrategias de mejora y reflexionar sobre los determinantes de su prescripción, con el objetivo de contener el desarrollo de resistencias bacterianas.

PRESENTACIONES PREVIAS

Parte de la información de este trabajo ha sido presentada bajo el título "Increase and high variability in consumption of antimicrobial agents for systemic use in the paediatric population in Northern Spain. Time period 2005-2015" en el 37th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), celebrado en Ljubljana (Eslovenia) entre el 6 y 11 de mayo de 2019.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Fundación Ernesto Sánchez Villares de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos 2019-2021. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2019. NIPO 733-19-002-6.
3. European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption database (ESAC-Net) [base de datos en Internet]. Sweden: ECDC [acceso el 1 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>.
4. European Center for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [base de datos en Internet]. Sweden: ECDC [acceso el 1 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>.
5. Caminal J, Rovira J. Antibiotic prescription in primary health care: clinical and economic perspectives (Catalonia, Spain). *Eur J Public Health* 2005;15(3):276-81. DOI:10.1093/eurpub/cki080
6. Serna MC, Ribes E, Real J, Galván L, Gascó E, Godoy P. Alta exposición a antibióticos en la población y sus diferencias por género y edad. *Aten Primaria* 2011;43(5):236-44. DOI:10.1016/j.aprim.2010.04.015
7. Lallana-Alvarez MJ, Feja-Solana C, Armesto-Gómez J, Bjerrum L, Rabanaque-Hernández MJ. Prescripción extrahospitalaria de antibióticos en Aragón y sus diferencias por género y edad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(10):591-6. DOI:10.1016/j.eimc.2012.03.004
8. Pinilla Sánchez JM, Eirós Bouza JM, Arahuetes Benito F, Vega Quiroga S, Moreno Sánchez E. Consumo de antibióticos en la población general del área de Segovia durante el período 1999 a 2007. *Rev Esp Quimioter* 2011;24(2):99-106. PMID: 21667003
9. Pastor García E, Eirós Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis de la variabilidad geográfica del consumo de antibióticos de uso sistémico en la provincia de Valladolid. *Med Gen* 2002;45:473-80.
10. Ripoll Lozano MA, Jiménez Arce JI, Pedraza Dueñas A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos en la provincia de Ávila. *Rev Esp Quimioter* 2007;20(1):44-50. PMID: 17530035
11. Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2006; 30:10-9.
12. Baquero F, González J, Martínez D, Olmo V, Orero A, Prieto J. Importancia de la cobertura antimicrobiana y de las resistencias bacterianas en la elección de antibióticos en Pediatría. *Rev Esp Quimioter* 2009;22(1):38-47. PMID: 19308746
13. García-de-Lomas J, García-Rey C, López L, Gimeno C. Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: the SAUCE project. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl S2):21-6. DOI: 10.1093/jac/dkf503
14. World Health Organization. ATC/DDD [base de datos en Internet]. Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [actualizada el 16 de diciembre de 2019; acceso el 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.whocc.no>.
15. Instituto Nacional de Estadística [base de datos en Internet]. Madrid: INE [acceso el 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es>.
16. Portal de salud del Principado de Asturias [Internet]. Oviedo: Astursalud [acceso el 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.astursalud.es/categorias/-/categorias/ciudadania/03000estructura-organizativa-y-directorios/02000servicio-de-salud-del-principado-de-asturias/01000servicios-centrales>.
17. Fortin É, Fontela PS, Manges AR, Platt RW, Buckering DL, Quach C. Measuring antimicrobial use in hospitalized patients: a systematic review of available measures applicable to paediatrics. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(6):1447-56. doi:10.1093/jac/dku003
18. Montecatine-Alonso E, Gil-Navarro MV, Fernández-Llamazares CM, Fernández-Polo A, Soler-Palacin P, Llorente-Gutiérrez J *et al*. Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019;37(5):301-6. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.07.011
19. Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes. *Methodology, opportunities and challenges. Infect Dis Clin N Am* 2014;28:195-214. DOI: 10.1016/j.idc.2014.01.006
20. Vázquez Fernández ME, Bachiller Luque MR, Vázquez Fernández MJ, Pastor García E, Eirós Bouza JM. Variabilidad de la prescripción de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005 en el medio urbano o rural. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(2):139-44. PMID: 17692259
21. Vázquez ME, Pastor E, Bachiller MR, Vázquez MJ, Eirós JM. Variabilidad geográfica de la prescripción de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005. *Rev Esp Quimioterap*. 2006;19(4):342-8. PMID: 17235403.
22. Watson JR, Wang L, Klima J, Moore-Clingenpeel M, Gleeson S, Kelleher K *et al*. Healthcare claims data: an underutilized tool for pediatric outpatient antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2017;64(11):1479-85. DOI: 10.1093/cid/cix195
23. Malo S, Rabanaque MJ, Feja C, Lallana MJ, Aguilar I, Bjerrum L. High antibiotic consumption: a characterization of heavy users in Spain. *Basic Clin Pharmacol* 2014; 115:231-6. DOI: 10.1111/bcpt.12211
24. Caamaño F, Figueiras A, Gestal-Otero JJ. Condicionantes de la prescripción en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;27(1):43-8. DOI: 10.1016/s0212-6567(01)78772-0
25. Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre

- la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria* 2003;32(1):42-7. DOI: 10.1016/s0212-6567(03)78855-6
26. Serna MC, Real J, Ribes E, Marsal JR, Godoy P, Galván L. Determinantes de la prescripción de antibióticos en atención primaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(3):193-200. DOI:10.1016/j.eimc.2010.09.012
 27. Balaguer Martínez JV, del Castillo Aguas G, Gallego Iborra A. Prescripción de antibióticos y realización de pruebas complementarias en función de la frecuentación y de la fidelización en Atención Primaria. *An Pediatr (Barc)* 2018;89(4):197-204. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.11.011
 28. 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(3):153-9. DOI:10.1016/j.eimc.2008.03.003
 29. Asociación Española de Pediatría. Documento técnico: Informe del Comité de Medicamentos de la AEP sobre el riesgo de arritmias graves asociadas al uso de azitromicina. Madrid: Comité de Medicamentos de la AEP; 2018. Report No.: 1/2018.
 30. Plan Nacional de Resistencias a Antibióticos [base de datos en Internet]. Madrid: PRAN [acceso el 11 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es>