

Análisis del consumo de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante el período 2001 a 2005

M.E. Vázquez Fernández, F.J. Luquero Alcalde, E. Pastor García, M.R. Bachiller Luque, M.J. Vázquez Fernández y J.M. Eiros Bouza

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina y Área Este de SACYL. Valladolid. España.

Objetivos

Analizar la evolución de la utilización de antibióticos en la población pediátrica, durante los últimos 5 años en la Comunidad Autónoma de Castilla y León.

Material y métodos

Se procesaron los antibióticos prescritos a la población pediátrica en el ámbito extrahospitalario, utilizando la base de datos CONCYLIA. La unidad técnica de medida fue la dosis diaria definida (DDD) y el indicador comparativo utilizado la DDD por 1.000 habitantes por día (DHD).

Resultados

El consumo global fue elevado (21,21 DHD). A lo largo de los 5 años estudiados se observaron variaciones importantes, especialmente en el año 2003 en que se alcanzó el mayor consumo (25,05 DHD). Los subgrupos terapéuticos más prescritos fueron las penicilinas de amplio espectro (8,08 DHD) y penicilinas asociadas a inhibidores de la betalactamasa (7,29 DHD), seguidas a mayor distancia por cefalosporinas (2,81 DHD) y macrólidos (2,52 DHD). El porcentaje de prescripción de penicilinas de amplio espectro fue más elevado que el de penicilinas asociada a inhibidores de la betalactamasa durante los años 2001 y 2002, se igualó en el 2003 y se invirtió esta tendencia los últimos 2 años.

Conclusiones

Las diferencias de consumo fueron notables a lo largo del tiempo. Se observó un cambio en el patrón de uso, principalmente a favor de las penicilinas asociadas a inhibidores de la betalactamasa los últimos 2 años.

Palabras clave:

Antibióticos. Atención Primaria. Estudio farmacoepidemiológico.

ANALYSIS OF ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN THE PEDIATRIC POPULATION OF CASTILE AND LEÓN (SPAIN) FROM 2001 TO 2005

Objectives

To analyze trends in antibiotic use among the pediatric population of Castile and León from 2001 to 2005.

Material and methods

The antibiotics prescribed to the pediatric population in primary care were processed using the CONCYLIA database. The technical unit of measurement was the defined daily dose (DDD) and the comparative indicator used was the DDD per 1000 inhabitants/day (DID).

Results

Overall consumption was high (21.21 DID). Throughout the 5 years of the study we observed substantial variations, especially in 2003, the year in which consumption was highest (25.05 DID). The therapeutic subgroups most frequently prescribed were wide-spectrum penicillins (8.08 DID) and penicillins associated with beta-lactamase inhibitors (7.29 DID), followed by cephalosporins (2.81 DID) and macrolides (2.52 DID). The percentage of wide-spectrum penicillin prescription was higher than that of penicillins associated with beta-lactamase inhibitors between 2001 and 2002. These percentages were similar in 2003, and the percentage of wide-spectrum penicillin prescription was lower than that of penicillins associated with beta-lactamase inhibitors in the last 2 years of the study.

Conclusions

Marked differences in consumption were observed over the study period. Changes in patterns of use were found, with an increase in the use of penicillins associated with beta-lactamase inhibitors in the last 2 years of the study.

Correspondencia: Dr. J.M. Eiros Bouza.
Servicio de Pediatría. Facultad de Medicina.
Avda. Ramón y Cajal, 7. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: eiros@med.uva.es

Recibido en noviembre de 2006.
Aceptado para su publicación en marzo de 2007.

Key words:

Antibiotics. Primary Care. Pharmacoepidemiologic Study.

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos se consideran uno de los avances más relevantes que la investigación farmacológica ha aportado para mejorar la salud de la población. Sin embargo desde su introducción en 1940¹ se ha constatado un aumento de las resistencias y hay evidencia científica que apoya la idea de que el consumo de antibióticos es el factor más importante que ha acelerado dicho fenómeno biológico evolutivo natural^{2,3}; este hecho podría suponer un grave problema de salud pública.

España es uno de los países más afectados, presentando tasas de consumo de antibióticos muy elevadas entre los países de la Unión Europea^{4,5}. Pese a ello, los estudios que evalúan el consumo y los factores que intervienen se desarrollan de forma progresiva⁶⁻⁸, y existen escasos estudios descriptivos basados en datos oficiales a nivel de población pediátrica^{9,10}.

Con la finalidad de contribuir a un mejor conocimiento de los patrones de uso de antibióticos en la población pediátrica se realizó el presente trabajo que ha tenido dos objetivos fundamentales. En primer término describir la evolución del consumo extrahospitalario de antibióticos en la población pediátrica de la Comunidad Autónoma de Castilla y León, a lo largo de los últimos 5 años, y en segundo lugar analizar los cambios temporales en el patrón de uso de los antibióticos en dicha población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y fuentes de información

Se desarrolló un estudio ecológico observacional descriptivo, en el que se analizó la tendencia en el consumo de antibióticos por prescripción. Se consideraron para el análisis los antibióticos de uso sistémico incluidos en el grupo J01 de la Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC) de medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo¹¹.

La fuente de información fue el registro de consumo de antibióticos facilitado por la Gerencia Regional de la Comunidad Autónoma de Castilla y León. Esta información procede del nuevo Sistema de Información de Farmacia (CONCYLIA), el cual permite conocer y evaluar los procesos de prescripción, dispensación y facturación de antibióticos con cargo al Sistema Nacional de Salud.

De las 243 Zonas Básicas de Salud en que se subdivide Castilla y León, se analizó el consumo de la población pediátrica de las 110 en las que la asistencia sanitaria era responsabilidad de un pediatra.

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. Se consideraron 5 grupos: 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, cefonicida, cefadroxilo, cefalexina, cefradina), y el resto de subgrupos terapéuticos fueron agrupados bajo la denominación "resto". En este subgrupo incluimos penicilinas sensibles a betalactamasas (fenoximetilpenicilina), penicilinas resistentes a betalactamasas (cloxacilina), aminoglucósidos (gentamicina), sulfamidas (sulfametoxazol-trimetoprima), tetraciclinas (doxiciclina, minociclina), quinolonas (ciprofloxacino) y otros (fosfomicina, nitrofurantoína).

Análisis estadístico

Se calculó el consumo anual medio de antibióticos y se realizó un análisis estratificado en función de los distintos subgrupos terapéuticos. Para comparar los subgrupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis tras comprobar ausencia de normalidad por el método de Shapiro-Wilk. Se consideraron diferencias significativas entre grupos cuando el valor de $p < 0,05$. A su vez, se calculó el porcentaje de cada uno de los subgrupos terapéuticos del total de antibióticos consumidos en el período de estudio y el intervalo de confianza del 95%.

Se describió la tendencia en el consumo anual medio de antibióticos de uso sistémico en los 5 años considerados. También se realizó una valoración de la tendencia estratificando en función de los distintos subgrupos terapéuticos. Por otro lado, se calculó el cambio interanual en el consumo de antibióticos de uso sistémico.

Por último, se calculó la prescripción media durante el período de estudio para los principios activos más destacables, y se compararon mediante la prueba de Kruskal-Wallis, considerándose diferencias significativas cuando el valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

El volumen global de antibióticos de uso sistémico prescritos anualmente a la población infantil en Castilla y León durante el período 2001-2005, fue de 21,21 DDD (DE 2,26) por 1.000 habitantes y día.

La evolución anual de la prescripción de antibióticos, a lo largo del período de estudio presentó un curso fluctuante con escasa variación durante los años 2001 y 2002 (19,5 DHD), un destacado incremento en 2003 (25,1 DHD) y un posterior descenso y estabilización durante los años 2004-2005 (21,0 y 20,9 DHD, respectivamente). Esta evolución se hace evidente en los cambios interanuales de consumo, produciéndose el mayor incremento en el año

Figura 1. Evolución anual del consumo por prescripción de antibióticos de uso sistémico en promedios de dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD) en la población pediátrica de Castilla y León.

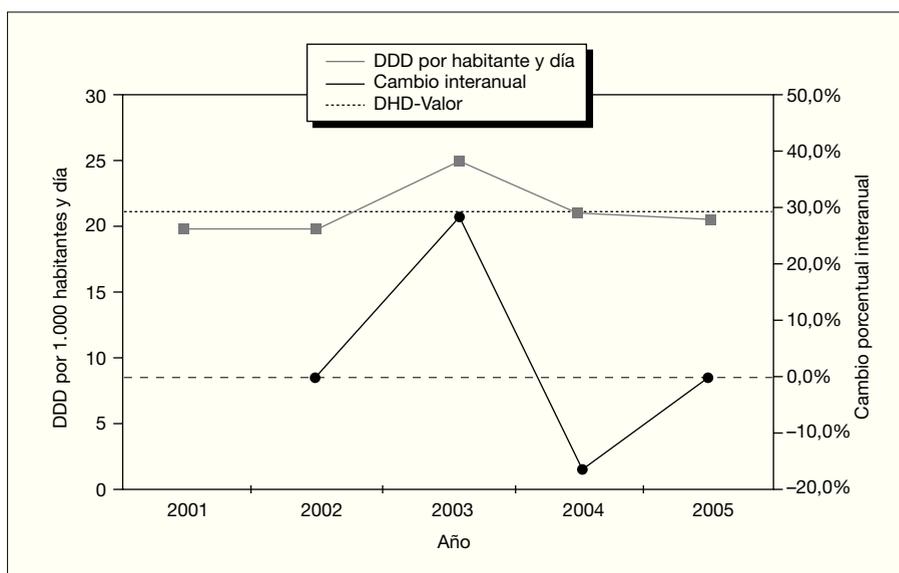


TABLA 1. Consumo medio anual por subgrupos ocasionado por el consumo de antibióticos de uso sistémico en dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día (DHD)

Subgrupo	Media DHD (DE)	Porcentaje (n = 106)	IC 95 %
Penicilinas de amplio espectro	8,08 (0,801)	38,1 (40,4)	28,3-48,9
Penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasa	7,29 (1,913)	34,4 (36,4)	24,6-43,7
Cefalosporinas	2,80 (0,333)	13,2 (14,0)	6,3-20,1
Macrólidos	2,51 (0,362)	11,8 (12,5)	5,3-18,3
Resto	0,53 (0,053)	2,5 (2,6)	0,5-7,1
Total	21,21 (2,258)	100,0	

2003 (28,3%), seguido de la disminución más acusada en el año 2004 (-16,2%) (fig. 1).

El análisis estratificado por subgrupos terapéuticos muestra diferencias significativas en el consumo medio anual de los distintos grupos ($p < 0,001$). Las penicilinas de amplio espectro fueron el subgrupo de mayor prescripción, con un 38,1% de las DDD totales, seguidas de las penicilinas asociadas a inhibidores de la betalactamasa con un 34,4% (tabla 1). Respecto a la evolución del consumo a lo largo del período de estudio, se observaron tendencias diferentes para los subgrupos terapéuticos considerados (fig. 2). Las penicilinas asociadas a inhibidores de la betalactamasa experimentaron un progresivo aumento, igualando prácticamente la prescripción de las penicilinas de amplio espectro en el año 2003 y las superaron en los años 2004 y 2005. La evolución interanual de cefalosporinas y macrólidos fue paralela, presentando una tendencia descendente con un pico de consumo en el año 2003. El "resto" de los subgrupos representaron porcentajes que se mantuvieron constantes y estuvieron todos los años por debajo del 3%, suponiendo el 2,5% de los antibióticos prescritos para el período de estudio.

Al analizar la prescripción por principios activos se observan también diferencias significativas ($p < 0,001$), destacando el consumo de amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico (fig. 3).

DISCUSIÓN

Aunque los estudios basados en prescripción de recetas de la Seguridad Social nos proporcionan una visión global del consumo de antibióticos, tienen una serie de limitaciones. Por un lado, infravaloran el consumo de antibióticos ya que no recogen el consumo de antibióticos intrahospitalarios, las prescripciones procedentes de consultas privadas ni el consumo por automedicación, que en España alcanza cifras nada despreciables¹². Por otro lado y sobrestimando el consumo está el hecho de que no todo lo que se vende se consume ya que hay personas que no inician o abandonan los tratamientos prescritos antes de finalizarlos¹³. Pese a ello y aunque la prescripción no es sinónimo de consumo de antibióticos, actualmente se acepta como un buen marcador de consumo. Por último, aunque la DDD se refiere a dosis de mantenimiento en adultos y puede subestimar el número

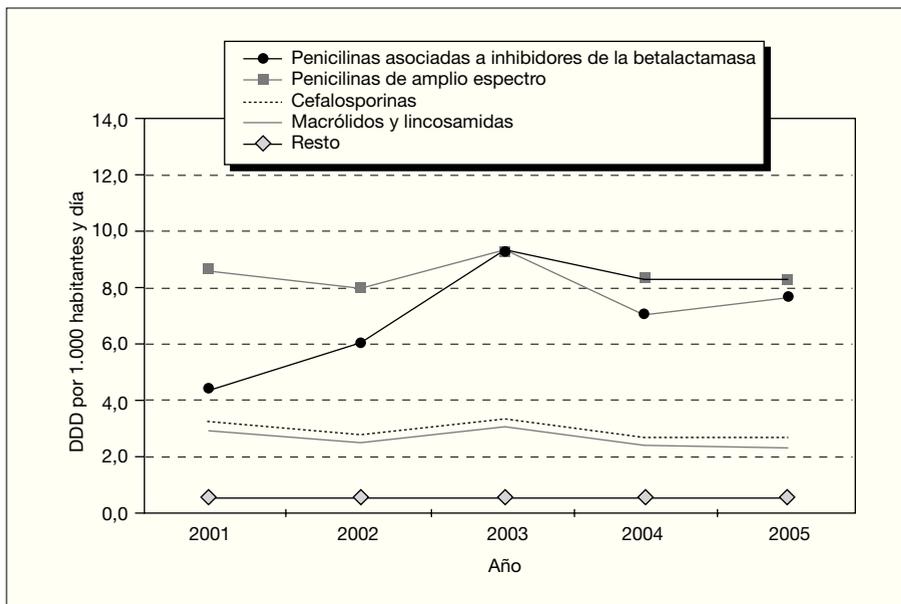


Figura 2. Evolución anual del consumo de antibióticos por prescripción estratificado por los principales subgrupos terapéuticos. Promedios de dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD) en la población pediátrica de Castilla y León.

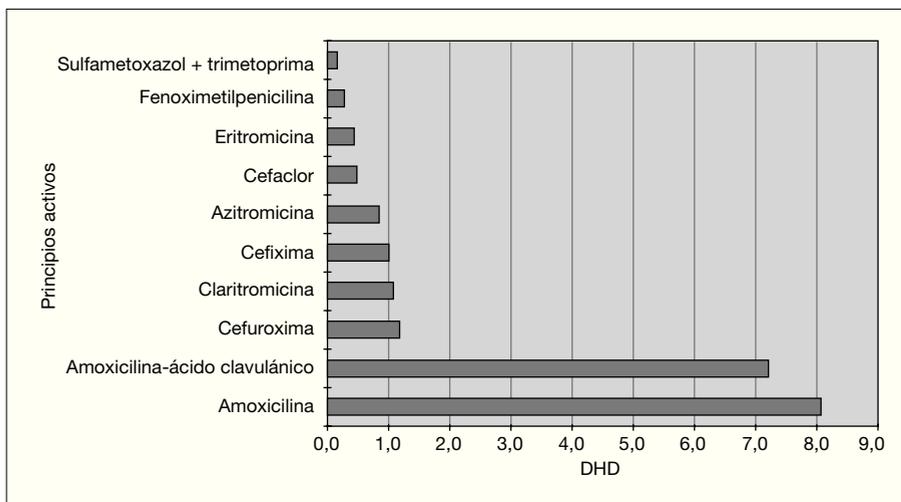


Figura 3. Datos globales de la prescripción de los principios activos más destacables en promedios de DDD por 1.000 habitantes y día (DHD) en el período de estudio (2001-2005).

de personas en tratamiento con antibióticos cuando se analiza la prescripción en población pediátrica, es una unidad técnica de medida que no refleja necesariamente la dosis recomendada o prescrita ni siquiera en los adultos, ni con las pautas terapéuticas de cada zona. De hecho, es necesario aclarar que la DDD de 1 g utilizada para la amoxicilina se corresponde más con el tratamiento habitual de un niño que de un adulto y que las DDD del resto de principios activos se aproximan a las dosis utilizadas habitualmente cuando el niño pesa en torno a los 25 kg. El principal propósito del sistema ATC/DDD, usado desde los inicios de 1970, es servir de herramienta para presentar estadísticas de utilización de medicamentos con el objetivo de mejorar el uso de éstos. De manera complementaria cabe apuntar que este sistema se ha desarrollado para poder realizar estudios comparativos de

consumo en distintas zonas geográficas y dentro de una misma zona en distintos períodos de tiempo.

Como un hallazgo principalmente destacable en nuestra investigación subrayamos el dato de consumo global a lo largo del período estudiado de 21,21 DDD por 1.000 habitantes y día, lo que supuso un alto consumo en la Comunidad de Castilla y León, en concordancia con el hiperconsumo de este grupo de fármacos que se produce en España, respecto a otros países de nuestro entorno^{4,5} y a algunas comunidades autónomas en distintos períodos de estudio⁶. De esta manera se estima que aproximadamente 21 niños por cada 1.000 se encuentran diariamente en tratamiento antibiótico. Pero disponemos de pocos estudios de utilización de medicamentos de tipo descriptivo que analicen de forma exclusiva el consumo en población pediátrica y que nos permitan contrastar nues-

tros resultados. El único estudio que hace referencia al consumo pediátrico en DDD, utilizando una base de datos oficial, ha sido realizado en una región de Italia (Ravenna) en el año 1999¹⁴, encontrando cifras de prescripción de 23,6 DDD en la población de 0 a 9 años. Los otros dos estudios^{9,10} de prescripción de antibióticos en niños utilizan como indicador de consumo el número de prescripciones cada 1.000 niños por año, no comparables con las DDD del nuestro.

Las posibles causas de la variabilidad observada en la evolución interanual, especialmente en el año 2003, pueden residir en los prescriptores (pediatras) y los consumidores, así como en la etiología y variabilidad de las infecciones. Por lo que respecta a los pediatras es posible una cierta tendencia a la medicina defensiva, que adopta la prescripción de antibióticos para procesos aparentemente banales en previsión de una posible complicación posterior. Respecto al papel del consumidor, destacar que la población española con frecuencia participa activamente en la utilización de antibióticos, demandando la prescripción de antibióticos por los propios médicos. En un reciente estudio publicado, el 31 % de los pediatras encuestados dijo recibir frecuentemente presiones de los padres para recetar antibióticos¹⁵. Como la prescripción y consumo de antibióticos están ligados a los procesos infecciosos, principalmente a las infecciones respiratorias, la variabilidad de éstas determina cambios en los datos de prescripción de los mismos. En Atención Primaria con frecuencia es difícil distinguir y catalogar los distintos cuadros infecciosos, especialmente los de vías respiratorias y sobre todo su posible etiología, con frecuencia viral.

Al analizar la evolución anual de los distintos subgrupos de antibióticos de uso sistémico observamos dos hechos importantes: por una parte destacamos la centralización de la prescripción en las penicilinas de amplio espectro y en las asociadas a inhibidores de betalactamasa que a lo largo del quinquenio supusieron casi las tres cuartas partes de las DDD, seguidas por las cefalosporinas y macrólidos y lincosamidas, que en conjunto representaron el 97,5 % del total de la prescripción. Por otra parte observamos una evolución no uniforme de los distintos subgrupos y principios activos a lo largo del período 2001-2005.

Respecto a las penicilinas de amplio espectro observamos un cambio en el patrón de uso, mostrando un consumo máximo en el año 2003, declinando su prescripción en los últimos 2 años hacia las penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas. Dentro de este subgrupo destacó la prescripción de amoxicilina como el más elevado de todos los principios activos. Este hecho no parece extraño ya que son muchas las guías y protocolos de uso práctico¹⁶ que muestran sus indicaciones clínicas, constituyendo el tratamiento de elección o una opción terapéutica de primera línea en distintos procesos infecciosos, principalmente de vías respiratorias, en los que esta-

rían implicados especialmente dos microorganismos: *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*. El primero sigue siendo 100% sensible a penicilina, en cambio *S. pneumoniae* presenta disminución de sensibilidad a la penicilina con tasas de resistencias que en nuestro país alcanzan un 22%, en datos obtenidos del estudio multicéntrico de vigilancia de sensibilidad de patógenos respiratorios (proyecto SAUCE)¹⁷. Si bien en nuestra serie existe un alto consumo de amoxicilina, lo que sería deseable es la no prescripción de ningún antibiótico cuando no existe indicación clínica.

El segundo principio activo más prescrito fue la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico. El fuerte arraigo y estabilidad observado en la prescripción de este compuesto entre los pediatras de Castilla y León en la era de las resistencias a antibióticos podrían explicarse por la aportación que la molécula asociada (el inhibidor de betalactamasa) realiza, aumentando el espectro de acción de la amoxicilina a bacterias que se han hecho resistentes por producción de estas enzimas¹⁸. Sin embargo, la resistencia al neumococo se produce como consecuencia de modificaciones en las dianas a las que los betalactámicos deben unirse para actuar, no a la síntesis de betalactamasa, por lo que en estas circunstancias el uso de inhibidores enzimáticos como el ácido clavulánico no estaría justificado.

Las cefalosporinas constituyen un extenso subgrupo terapéutico de antibióticos bactericidas, de amplio espectro y farmacología diversa, cuyos efectos secundarios no son generalmente muy frecuentes ni severos. Su indicación son infecciones muy concretas y casi nunca en profilaxis. A pesar de todo, son el tercer subgrupo más prescrito suponiendo el 13,23% de las DDD prescritas. El porcentaje de prescripción de cefalosporinas en nuestra zona fue menor que el observado en niños italianos donde se convirtió en el subgrupo terapéutico más utilizado en niños mayores de 6 años, a expensas fundamentalmente del cefaclor¹⁰. Respecto a otros trabajos realizados en población general encontramos más prescripción en nuestro estudio^{6,19}, quizá por la desviación de la prescripción hacia las quinolonas en la población adulta, que presentan un auge progresivo siendo utilizadas en múltiples procesos infecciosos urinarios, respiratorios y dermatológicos. La administración por vía oral de estos compuestos en 1 o 2 dosis diarias, generalmente bien toleradas o el marketing de los laboratorios farmacéuticos, podrían explicar el uso de esta categoría de antibióticos más allá de lo que supuestamente serían sus indicaciones.

La evolución del subgrupo de macrólidos y lincosamidas, presentó un comportamiento paralelo al de las cefalosporinas, con una tendencia decreciente a lo largo del período de estudio, con un pico de prescripción el año 2003. Aunque son el tratamiento empírico de elección de la neumonía supuestamente debida a patógenos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp. o *Legionella*

pneumophila), muestran una excelente actividad frente a *Bordetella pertussis* y *Campylobacter jejuni* y son la alternativa terapéutica tradicionalmente utilizada en el tratamiento de las infecciones cuando se ha documentado una alergia a los betalactámicos²⁰, en la actualidad se replantea su utilidad en el tratamiento empírico de las infecciones respiratorias de supuesta etiología neumocócica, principalmente otitis, sinusitis y neumonías adquiridas en la comunidad, debido a que las cifras de resistencia del *S. pneumoniae* están llegando al 53,3% en niños¹⁷. Destacaron por su importancia terapéutica los datos de la claritromicina sobre el resto de los principios activos de este subgrupo, principalmente la eritromicina, interviniendo en esta supremacía en primer lugar su cómoda posología y un espectro amplio, en segundo lugar su baja incidencia de efectos secundarios gastrointestinales comparada con la eritromicina, en tercer lugar la claritromicina presenta nuevas indicaciones terapéuticas con fuerte impacto en la prescripción, como la erradicación del *Helicobacter pylori*²¹ y por último es sin duda un fármaco donde las campañas de marketing de las compañías farmacéuticas han influido notablemente.

El resto de los subgrupos terapéuticos representaron porcentajes muy pequeños, de forma que agrupados supusieron el 2,5% del consumo total, y mostraron en su conjunto una evolución homogénea a lo largo del período. Las clásicas penicilinas como la fenoximetilpenicilina son el noveno principio activo más prescrito, hecho que contrasta con los resultados obtenidos en poblaciones europeas, como Holanda, Dinamarca y Suecia donde es el principio activo más utilizado y que parece demostrar que siguen siendo medicamentos perfectamente válidos en el tratamiento de la faringoamigdalitis aguda y que su utilización tan escasa en nuestra Comunidad se deba al mal sabor, escasez de presentaciones aptas para niños pequeños, posología incómoda y escasa promoción de la industria farmacéutica debido al estrecho margen comercial. Nuestro estudio mostró un bajo consumo de trimetoprima-sulfametoxazol (en torno a 0,15 DHD) en concordancia, con el aumento de resistencias encontradas frente a *Escherichia coli* en las infecciones urinarias (70%)²² y *Salmonella* spp. en las infecciones gastrointestinales (85-90%), aunque constituye una excelente opción terapéutica para el tratamiento, en presencia de un antibiograma, que muestre sensibilidad a su agente causal. Apenas apreciamos consumo de quinolonas y tetraciclinas debido a que su utilización en niños está limitada.

En conclusión, el consumo de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León ha experimentado cambios importantes a lo largo de los últimos 5 años, tanto en lo cuantitativo como en lo cualitativo. Es especialmente destacable el cambio en los hábitos de prescripción de antibióticos de uso sistémico a partir del año 2003, a favor de las penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas.

BIBLIOGRAFÍA

- Honorato J, Arzanza JR. Penicilinas. En: Drobnic L, editor. Tratamiento antimicrobiano. Barcelona: Doyma; 1993. p. 113-20.
- Bronzwaer S, Cars O, Buchholz U, Molstad S, Goettsch W, Veldhuijzen I, et al. A European Study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:278-82.
- García Rey C, Fenoll A, Aguilar L, Casal J. Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:465-71.
- Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet.* 2001;357:1851-3.
- 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.
- Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, De Abajo Iglesias J. Evolución del consumo de antibióticos en España 1985-2000. *Med Clin (Barc).* 2002;118:561-8.
- Pedrerá V, Schwartz H, De la Torre MP, Gil-Guillén V, Orozco D, Caselles JM. Análisis del consumo de antibióticos en la Comunidad Valenciana durante los años 2000-2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:385-9.
- Pastor García E. Estudio farmacoeconómico del consumo de antibióticos de uso sistémico en la provincia de Valladolid. Período 1996-2000. Facultad de Medicina de Valladolid 2001. Tesis doctoral.
- Thrane N, Steffensen FH, Mortensen JT, Schonheyder HC, Sorensen HT. A population based study of antibiotic prescriptions for Danish children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:333-7.
- Resi D, Milandri M, Moro ML, and the Emilia Romagna Study Group on the Use of Antibiotics in children. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:282-6.
- Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC.
- Grigoryan L, Haaijer-Rysjamp FM, Burgerhoff JG, Meechtler R, Deschepper R, Tambic-Andrasevic A, et al. Self medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:452-9.
- Plaza Ugalde A, Inesta García A. Estudio sobre el uso de los medicamentos en un área de salud por medio de una encuesta. *Ars Pharmaceutica.* 2001;42:185-202.
- Vaccheri A, Bjerrum L, Resi D, Bergman U, Montanaro N. Antibiotic prescribing in general practice: Striking differences between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:989-97.
- Casani C, Calvo F, Peris A, Álvarez de Lavida T, Díez J, Graullera M, et al. Encuesta sobre el uso racional de antibióticos en Atención Primaria. *An Pediatr (Barc).* 2003;58:10-6.
- 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.
- Pérez Trallero E, García de la Fuente C, García Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1965-72.

18. Martín M, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:42-55.
19. Reese RE, Betts RF. El uso de los antibióticos. En: Reese RE, Betts RF, editors. *Un planteamiento práctico de las enfermedades infecciosas.* Manual MSD. 3ª ed. Madrid: Jarpyo Editores; 1991. p. 907-1117.
20. Garrido AJ, De la Cal M, Aramburu JF, Velasco VI, Lamas MA, Montes I. Uso inadecuado de cefalosporinas de tercera generación en Atención Primaria. *Aten Primaria.* 2001;27:581-2.
21. Leandro Liberato SV, Hernández Galindo M, Torroba Álvarez L, Sánchez Miramón F, Leandro Ciriza, Gómez Abadía A, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en población infantil: prevalencia, factores asociados e influencia sobre el crecimiento. *An Pediatr (Barc).* 2005;63:489-94.
22. 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.