

Revisión

Actualización en antibioterapia

M.E. VÁZQUEZ FERNÁNDEZ¹, M.R. BACHILLER LUQUE², M.J. VÁZQUEZ FERNÁNDEZ³,
E. PASTOR GARCÍA⁴, J.M. EIROS BOUZA⁵

¹Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Benavente Sur. Zamora. ²Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Pilarica. Valladolid Este. ³Medicina de Familia. Centro de Salud La Puebla. Palencia. ⁴Medicina de Familia. Centro de Salud Rondilla 2. Valladolid Este. ⁵Profesor titular. Área de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valladolid

RESUMEN

Objetivo: Se trata de un artículo de revisión que pretende una puesta al día en el problema de las resistencias bacterianas a los antibióticos, que todos los que desarrollan su actividad en el ámbito pediátrico deben conocer.

Desarrollo: La resistencia a antibióticos es un problema de salud pública, que ha experimentado un elevado incremento en los últimos años, y España es uno de los países europeos más afectados. El consumo de antibióticos, especialmente elevado en población pediátrica, es la principal causa de este incremento. Los factores que determinan su consumo son variados: estilo de práctica médica, medicina defensiva, presión asistencial, automedicación, presión farmacéutica, políticas sanitarias, entre otros. Es necesario establecer estrategias que nos permitan reducir el impacto sanitario de las resistencias bacterianas.

Conclusiones: El conocimiento de las tendencias evolutivas en el consumo y la situación de la resistencia a antibióticos debe ser el primer paso que nos permita evaluar el consumo realizado y examinar los factores que en él han intervenido, con el fin de concretar áreas de mejora en el uso de los antibióticos y valorar el efecto de determinadas intervenciones modificadoras y de contención.

Palabras clave: Atención Primaria; Consumo de antibióticos; Estudios de utilización de antibióticos; Resistencia a antibióticos.

ABSTRACT

Objective: It is a question of an article of review that he claims a putting a day in the problem of the bacterial resistance to antibiotics, that all those who work with children must know.

Development: Antibiotic resistance is a public health problem that has become increasingly acute in last years and Spain is one of the most affected European countries. Antibiotic consumption specially elevated in paediatric population, is the main cause of this emerging resistance. The determinants of antibiotic use are varied: style of medical practice, defensive medicine, welfare pressure, self-medication, pharmaceutical pressure, sanitary policies, among others. It is necessary to establish strategies that allow reducing the sanitary impact of the bacterial resistances.

Conclusions: The knowledge of the tendencies in the consumption and the situation of the antibiotics resistances must be the first step that allows to evaluate the consump-

Correspondencia: Marta Esther Vázquez Fernández. C/ Palomares 31- 1º. Valladolid 47005
Correo electrónico: marvazfer@hotmail.com

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

tion and to examine the factors that have intervention, with the purpose of making specific areas of improvement in the antibiotic use and to value the effect of some modifiers and containment interventions.

Keys words: Primary care; Antibiotics consumption. Antibiotic use studies; Antibiotic resistance.

INTRODUCCIÓN

Entre los acontecimientos más importantes de la historia de la medicina se encuentra el descubrimiento de la penicilina por Fleming en 1928, aunque no fue hasta 1940 cuando Howard Florey y Ernst empezaron a utilizarla en seres humanos⁽¹⁾. Desde entonces se han descubierto, comercializado y empleado una gran cantidad de principios activos dentro del grupo terapéutico de los antimicrobianos, y estos se consideran uno de los avances más relevantes que la investigación farmacológica ha aportado para mejorar la salud de la población. Pero en la actualidad la aparición y diseminación de bacterias capaces de desarrollar resistencias a antibióticos ha cambiado de forma radical el panorama de las enfermedades infecciosas⁽²⁾.

Con la finalidad de contribuir a un mejor conocimiento del problema, en el presente trabajo se realiza un análisis de las tendencias evolutivas de consumo, se examinan algunos de los factores determinantes y se revisan las estrategias que demuestran reducir el impacto de las resistencias a antibióticos⁽³⁾.

SIGNIFICADO DE LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS

Las resistencias a antimicrobianos se han convertido en un grave problema de salud pública relacionado con su consumo⁽⁴⁾. En la comunidad científica se recoge un amplio seguimiento de la resistencia a los principales patógenos⁽⁵⁻¹⁰⁾: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus*, e incluso *Helicobacter pylori*, pero abundan especialmente las publicaciones sobre *Streptococcus pneumoniae*. Este microorganismo es el más frecuentemente aislado en muestras clínicas de infecciones del tracto respiratorio. Así, se recoge que la resisten-

cia del *Streptococcus pneumoniae* a macrólidos apareció por primera vez en España en 1979, con una incidencia menor del 1%. En 1988 se elevó al 5%, diez años después al 20%⁽¹¹⁾ y en el último estudio multicéntrico de vigilancia de sensibilidad a patógenos respiratorios realizado en España (proyecto SAUCE, publicado en el año 2005) al 36,9%⁽¹²⁾.

Aunque la relación entre el consumo de antibióticos en humanos y la aparición de resistencias es compleja, no siempre directa y, en ocasiones, difícil de establecer⁽¹³⁾, parece claro que ante la presión selectiva de un antibiótico en una población bacteriana sensible a este antibiótico aparece una bacteria mutante resistente o una bacteria adquiere plásmidos procedentes de otras bacterias, y da origen a la población dominante⁽¹⁴⁾ que se va a extender en la sociedad, favorecido por el movimiento, tanto de las personas como de los alimentos. Además, con frecuencia la resistencia afecta a múltiples familias de antibióticos (microorganismos multi-resistentes), lo cual disminuye las opciones terapéuticas alternativas^(15,16).

Aunque las consecuencias derivadas de las resistencias a antibióticos son múltiples (elevación del coste del tratamiento, recurrencias inesperadas, mayor riesgo de infectividad, complicaciones, ingresos hospitalarios e incluso muerte) el significado e importancia clínica de éstas en relación con la terapia de las enfermedades infecciosas siguen siendo poco evidentes para muchos médicos, debido en parte, al uso de antibióticos en procesos leves, autolimitados⁽¹⁷⁾, y a la escasa utilización del antibiograma como herramienta de trabajo, especialmente a nivel de Atención Primaria⁽¹⁸⁾ que, por otra parte, es de donde procede la mayoría de la prescripción de antibióticos. El problema de las resistencias adquiere especialmente relevancia en la población pediátrica, debido a que los primeros cinco años de la vida se produce la mayoría de las infecciones respiratorias y, por tanto, de exposición a antibióticos. Así, las resistencias para macrólidos del *Streptococcus pyogenes* son del 36% en la población pediátrica, frente al 33,2% de la población adulta y del *Streptococcus pneumoniae* del 36,9% en población adulta y del 53,3% en niños⁽¹²⁾.

La rapidez de aparición de las resistencias varía de unos microorganismos a otros y de unos antibióticos a otros, pero es indudable que una vez establecida la resistencia es difícil eliminarla. De todos modos varios estudios demuestran que al disminuir el consumo de antibióticos, disminuyen

las cepas resistentes. Así, Oteo y cols.⁽¹⁹⁾ constatan una disminución significativa de resistencias a penicilina en cepas pediátricas de *Streptococcus pneumoniae*, relacionándolo con la disminución de consumo de antibióticos y con la administración de la vacuna conjugada heptavalente antineumocócica desde junio de 2001.

En la actualidad son bastantes los programas que están abordando el tema de la resistencia a antibióticos. A nivel europeo destaca el EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*), que recoge información de algo más de 800 laboratorios de 31 países, entre los que se encuentra España y cuyos resultados pueden ser consultados a través de EARSS-España/www.earns.rivm.nl.

ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

El abordaje del uso racional de medicamentos se basa en los estudios de utilización de medicamentos (EUM) que pretenden evaluar el consumo realizado, examinar los factores que en él han intervenido y concretar áreas de mejora en el uso de antibióticos, aún cuando no existen criterios definitivos para concluir si el consumo de antibióticos de una comunidad es o no el adecuado (Tabla I). Aunque presentan el problema de contrastar la metodología (fuentes de información, indicadores, población asignada) de ellos se pueden deducir importantes diferencias en el consumo y patrón de prescripción de antibióticos a lo largo del tiempo^(19,21,25-27,29,31,32) en el ámbito de la Atención Primaria, que no se corresponden con un patrón geográfico determinado en los diferentes países europeos⁽¹⁹⁻²⁵⁾, Comunidades Autónomas^(26,27), provincias de nuestro país^(27,28) e, incluso dentro de la misma provincia^(27,29-32). España es uno de los países más consumidores de antibióticos. En el año 1997 en el estudio de Cars y cols. era el segundo país consumidor de antibióticos de la Unión Europea, cercano a Portugal y Francia y bastante alejado de los países del norte (Holanda, Dinamarca y Suecia)⁽²⁰⁾, observando, además, marcadas diferencias cualitativas, ya que los países más consumidores, como Francia y España utilizaban los antibióticos de espectro más amplio y los países menos consumidores, como Holanda y Dinamarca, los de espectro más reducido. En los últimos años España muestra una tendencia descendente en el consumo de antibióticos, así en el período de 1997 a 2002 en el

trabajo de Goosens y cols. se colocó en el puesto 12 de los 26 países de la Unión Europea⁽²¹⁾ y Lázaro y cols. registran el mínimo consumo por prescripción de antibióticos en el año 2001⁽²⁵⁾. El resto de autores ponen de manifiesto la gran variabilidad existente en el consumo en la de población general, tanto cuantitativa como cualitativa en las diferentes regiones estudiadas.

Respecto a la población pediátrica, solo recogemos tres estudios que valoren de forma específica la evolución del consumo de antibióticos de dicha población. De dos de estos se deduce que los niños italianos consumen cuatro veces más antibióticos que los daneses^(23,24). El más reciente realizado por nuestro grupo durante el período 2001 a 2005⁽²⁷⁾, refleja un mayor consumo en la población pediátrica de Castilla y León (cifras ligeramente por encima de 21 DHD), respecto a otro estudio reciente realizado en la población general de nuestro país (cifras en torno a 19 DHD) en el mismo período⁽²⁵⁾. Desde el punto de vista cualitativo también se constata un cambio en los hábitos de prescripción de antibióticos hacia las penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas.

ELEMENTOS DETERMINANTES DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Los elementos que forman parte de la cadena de consumo de antibióticos y que por tanto influyen en su utilización son: los médicos, los pacientes, los farmacéuticos la industria farmacéutica y la administración sanitaria⁽³³⁾.

La prescripción forma parte de la actividad diaria de los médicos de Atención Primaria, y de aquí proviene la mayor parte del consumo de antibióticos. Se estima que en torno a un 90-92% del consumo de antibióticos en humanos tiene lugar en el medio extrahospitalario y entre el 8-10% en el medio hospitalario^(34,35). Su utilización principalmente en infecciones respiratorias condiciona las peculiaridades de su uso, principalmente en la población pediátrica⁽³⁶⁾ donde el pediatra debe distinguir y catalogar los distintos cuadros infecciosos, sobre todo su posible etiología, por lo que se realiza habitualmente tratamiento empírico, que suele ser excesivo, a pesar de que se estima que la etiología vírica es el 88% de las infecciones respiratorias agudas de los niños, frente al 12% de origen bacteriano⁽³⁷⁾. En la decisión empírica de prescribir antibióticos tiene gran

importancia la interpretación de datos clínicos, la propia experiencia personal, conocer factores epidemiológicos, así como el patrón de resistencias que muestran los antibióticos habitualmente seleccionados para el tratamiento. Además, existe un patrón individual de prescripción de antibióticos, difícil de cambiar y sobre el que influyen factores de distinta índole: edad, sexo, tiempo trabajado, situación laboral que configuran estilos de práctica médica. Distintos estudios realizados en población infantil analizan de manera crítica el perfil de prescripción, en relación con patrones de uso más o menos aceptados y reconocen los errores⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Así en el trabajo realizado por Ochoa y cols.⁽³⁹⁾ encontraron que el 54,8% de las prescripciones realizada a población pediátrica no eran apropiadas.

Pero no es el pediatra de Atención Primaria el responsable de todo el consumo a este nivel, ya que un volumen considerable procede de la prescripción demandada por el paciente, que puede llegar a ser el 31% de la prescripción⁽⁴³⁾. En un contexto de medicina defensiva, el médico suele ser generoso en la prescripción de antibióticos cuando el paciente tiende a pedirlos. Junto a ello, en distintas publicaciones hay datos relativos al abuso de antibióticos, España se encuentra entre los países de Europa con mayor grado de automedicación con antibióticos⁽⁴⁴⁾. A esta actitud confiada y despreocupada de los españoles hay que añadir el incumplimiento de los tratamientos prescritos por los médicos, un 25% de los niños según un estudio pediátrico⁽⁴⁵⁾, que contribuyen a la formación del botiquín casero que es a su vez fuente de medicación⁽⁴⁶⁾.

Respecto al papel del farmacéutico cabe destacar su proximidad cotidiana a los consumidores, lo que le ubica en un lugar excepcional en el control de la automedicación no responsable y derivada del acceso a medicamentos que requieren recetas sin cumplir este requisito. La proporción de antibióticos consumidos por indicación del farmacéutico se sitúa en el 10,3 % del global⁽⁴⁷⁾.

La industria farmacéutica ha sido y es el elemento esencial para el desarrollo de los antimicrobianos ya disponibles y los que se desarrollen en el futuro. Pero en los últimos años se plantea un grave problema. Aunque, la resistencia bacteriana podría ser un estímulo suficiente para la investigación de nuevos productos; sin embargo, se establece una situación contradictoria, ya que la misma resistencia bacteriana se cierne como una amenaza que puede acortar la vida

de todo nuevo producto en el mercado. La industria farmacéutica muchas veces dirige sus esfuerzos en investigación a otras sustancias, con distintos fines terapéuticos, asumiendo como prioridad aquellos que tienden a resolver procesos crónicos y de esta forma aseguran una mayor estabilidad y seguridad en el mercado⁽⁴⁸⁾. El número total de antibióticos disponibles en España en el año 1985 era de 104, distribuidos en 2.478 presentaciones de especialidades farmacéuticas. En el año 2000, el número de principios activos y presentaciones pasó a ser de 85 y 1.097, respectivamente. En esos 16 años se introdujeron 23 nuevos principios activos y desaparecieron 42⁽²⁵⁾. Ante esta "sequía" de nuevos antibióticos la industria farmacéutica diseña nuevas fórmulas mejoradas farmacocinéticamente que, generalmente, no aportan relevancia clínica. Por otro lado, la industria farmacéutica es un importante factor responsable de la variabilidad en la prescripción, mencionado por Llor y cols.⁽²²⁾, a través de la presión ejercida sobre el profesional sanitario, de la disponibilidad de presentaciones farmacéuticas y del suministro en las farmacias.

En este contexto, con el objeto de mejorar la calidad de prescripción, las administraciones sanitarias establecen planes de política farmacéutica que afectan a todos los elementos determinantes del consumo de medicamentos, y ofrecen información representativa y útil sobre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencias. La difusión de campañas publicitarias y la aplicación de nuevas metodologías de trabajo con herramientas de gestión más eficientes (índices sintéticos y pactos de objetivos)⁽⁴⁹⁾ pretenden adecuar el arsenal farmacológico a pautas terapéuticas racionales.

ESTRATEGIAS DE USO RACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS

El uso irracional del medicamento supone un grave problema de salud multifactorial que precisa la participación de todos los actores, y especialmente el apoyo institucional. Las actividades de la denominada política de antibióticos actual no solo tienen en cuenta el problema de las resistencias, sino también minimizar el fracaso terapéutico, la toxicidad y el gasto en antibióticos. Este proceso continuado de establecimiento de criterios para la selección adecuada

TABLA I. ESTUDIOS DESCRIPTIVOS SOBRE EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Autor	Ámbito temporal	Ámbito geográfico	Fuente de datos	Indicador de consumo	Aportación
Cars y cols. ⁽²⁰⁾	1997	15 países de la UE	IMS ¹	DHD ⁷	Diferencias cualitativas y cuantitativas de consumo
Goosens y cols. ⁽²¹⁾	1997-2002 (6 años)	26 países de la UE	ESAC ² EARSS3 (resistencias a <i>Streptococcus pneumoniae</i>)	DHD ⁷	Analiza diferencias en el uso de antibióticos y describe picos estacionales
Llor y cols. ⁽²²⁾	Noviembre 2001	Dinamarca y España	Registro de visitas por infecciones respiratorias a nivel extrahospitalario	Porcentaje	Variabilidad en la prescripción de antibióticos por infecciones respiratorias en dos países europeos
Thrane y cols. ⁽²³⁾	1997	North Jutland (Dinamarca)	<i>Danish Health Service</i>	Prescripciones por 1.000 habitantes y día	Análisis cuantitativo y cualitativo en población pediátrica
Resi y cols. ⁽²⁴⁾	2000	Ravenna (Italia)	<i>Italian Nacional Health Service</i>	Prescripciones por 1.000 habitantes y día	Estudio cuantitativo y análisis del perfil de prescripción en la población pediátrica
Oteo y cols. ⁽¹⁹⁾	1998-2002 (5 años)	España	Ministerio de Sanidad y Consumo EARSS ³ (resistencias a <i>S. pneumoniae</i>)	DHD ⁷	Diferencias cualitativas y cuantitativas a lo largo del tiempo y su relación con resistencias
Lázaro y cols. ⁽²⁵⁾	1996-2005	España	Recetas facturadas	DHD ⁷	Evolución del consumo a lo largo del tiempo
Lázaro y cols. ⁽²⁶⁾	1985-2000 (16 años)	Comunidades Autónomas españolas	Base de datos ECOM ⁶ (recetas)	DHD ⁷	Diferencias cuantitativas y cualitativas a lo largo del tiempo
Vázquez y cols. ⁽²⁷⁾	2001-2005	Castilla y León	CONCYLIA (recetas)	DHD ⁷	Población pediátrica. Diferencias estacionales, rurales y urbanas
García Rey y cols. ⁽²⁸⁾	2002	15 provincias de España	IMS ¹ INE ⁴ INM ⁵ Resistencias	Unidades de antibióticos	Relaciona antibióticos, nivel educativo, estructura poblacional, clima, recursos económicos con el consumo y resistencias
Pedreira y cols. ⁽²⁹⁾	2000-2002 (3 años)	Comunidad Valenciana (20 Áreas de Salud)	Gestor de prestación farmacéutica GAIA (recetas facturadas)	DHD ⁷	Variabilidad en la prescripción de antibióticos en las distintas áreas de una comunidad
Siles y cols. ⁽³⁰⁾	1996	La Rioja. (17 Zonas Básicas de Salud)	Recetas facturadas de la SS	DHD ⁷	Consumo y perfil de prescripción

.../...

TABLA I. CONTINUACIÓN

Autor	Ámbito temporal	Ámbito geográfico	Fuente de datos	Indicador de consumo	Aportación
Pastor y cols. ⁽³¹⁾	1995-2000 (5 años)	Valladolid	IMS ¹	DHD ⁷	Diferencias cuantitativas y cualitativas
Sole y cols. ⁽³²⁾	1993-1996 2000-2002	Costa de Ponent (Area de Salud de Barcelona)	Registro de recetas del Servicio Catalan de Salud Resistencias	DHD ⁷	Comparan consumos por prescripción y resistencias en dos periodos

¹IMS: *International Marketing Services. Empresa privada internacional, que dispone de una base de datos de consumo de medicamentos recogidos mediante registro de las farmacias, de todos los productos que salen del mayorista a farmacias. Incluye, por tanto, consumos derivados de prescripción pública, privada y de automedicación.*

²ESAC: *European Surveillance of Antimicrobial Consumption.*

³EARSS: *European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Base de datos de consumo de medicamentos procedente de distintos países, con datos de dispensación en farmacia.*

⁴INE: *Instituto Nacional de Estadística (datos de estructura poblacional, recursos económicos y nivel educativo).*

⁵INM: *Instituto Nacional de Meteorología (datos climatológicos).*

⁶ECOM es una base de datos de consumo de medicamentos dispensados en farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud.

⁷DHD dosis medias cada mil habitantes y día.

de antibióticos no puede ser el mismo en Atención Primaria y Especializada⁽⁵⁰⁾:

- En el entorno hospitalario⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾, las Comisiones de Infecciones, Antibióticos y Farmacoterapéuticas establecen criterios de selección y utilización de antibióticos, las difunden y realizan un seguimiento para conseguir el máximo cumplimiento. Algunas de las estrategias que proponen para optimizar el uso de antibióticos son:
 - Cambios en los esquemas empíricos en respuesta a patógenos resistentes.
 - El ciclado de antibióticos durante un período de tiempo determinado⁽⁵²⁾.
 - Desintensificación del tratamiento antimicrobiano, tras el resultado microbiológico.
 - Medidas restrictivas que obliguen al uso de antibióticos solo por especialistas, con criterios estándar, logrando un descenso del consumo de antibióticos del 44,8%⁽⁵³⁾.

La revisión reciente de 16 trabajos⁽⁵⁴⁾ que evalúan el impacto de algunas de estas intervenciones, pone de manifiesto que con ellas se reducen las resistencias de bacterias gramnegativas y la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (infección adquirida asociada al uso de antibióticos).

- En Atención Primaria la situación es más compleja y no solucionable a corto plazo, debido a la diversidad de factores que influyen negativamente sobre el uso de los antibióticos. Así, en muchos estudios se preconizan la puesta en marcha de medidas y estrategias para racionalizar el uso de los antibióticos, obteniendo resultados favorables:
 - Mejorar las condiciones en la atención médica para proporcionar al médico el tiempo y las herramientas necesarias para hacer buen uso de los antibióticos⁽⁵⁵⁾.
 - Reuniones formativas para los profesionales sanitarios, junto con la remisión de guías de práctica clínica, basadas en información científica⁽⁵⁶⁾.
 - Educación sanitaria a la población, para corregir creencias erróneas y así evitar las presiones sobre el facultativo, la automedicación y el incumplimiento terapéutico⁽⁵⁷⁾.
 - Adecuación de los tamaños de los formatos comercializados a la duración del tratamiento, con el fin de reducir costes y evitar el almacenamiento de antibióticos en los hogares, reduciendo, de esta manera, las posibilidades de automedicación⁽⁵⁸⁾.
 - Creación de comisiones de antibióticos que desarrollen política de antibióticos extrahospitalaria⁽⁵⁹⁾.

- Implantación de un sistema de incentivos para profesionales, basado en indicadores de uso racional del medicamento⁽⁶⁰⁾.
- Restricción del uso de antibióticos en los productos animales y agricultura⁽⁶¹⁾.
- Acciones a favor de un servicio de mayor calidad por parte del colectivo farmacéutico, con el fin de erradicar la automedicación no responsable⁽⁶²⁾.
- La OMS recomienda acortar tratamientos en diversas enfermedades infecciosas, entre ellas otitis y neumonías, para contener resistencias⁽³⁾.
- Protocolos para retrasar el tratamiento antibiótico en la otitis media aguda no complicadas 48 horas, en combinación con tratamiento para aliviar el dolor⁽⁶³⁾.
- Identificación del patógeno. El grupo URANO evalúa con cautela la introducción de nuevas pruebas o métodos diagnósticos en Atención Primaria, como la detección rápida de antígeno estreptocócico, ya que en la faringitis no discrimina entre enfermos y portadores, y en algunos casos modifica poco la decisión terapéutica⁽⁶⁴⁾.
- Fomentar la utilización de vacunas⁽⁶⁵⁾.
- Disminución del precio medio por receta mediante la prescripción de la marca registrada más barata existente en el mercado, sin detrimento de la calidad terapéutica⁽⁶⁶⁾.
- Estrategias múltiples combinando distintas intervenciones⁽⁶⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Honorato J, Azanza JR. Penicilinas. En Drobnic L, ed. Tratamiento antimicrobiano. Barcelona: Doyma; 1993. p. 113-20.
2. Peiré García MA, Cruz Hernández M. Sinopsis farmacológica. En: Corretger Rauet JM, Cruz Hernández M, González Hachero J, Moraga Llop FA. Infectología pediátrica: bases diagnósticas y tratamiento. Barcelona: EXPAXS, S.A.; 2006. p. 425-6.
3. World Health Organisation. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO, 2001.
4. Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. The essentials of control are already well known. Br Med J 1998; 317: 613-614.
5. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Saéz JA, Baquero F y miembros del grupo European Antimicrobial Surveillance System. Resistencia a antibióticos en *Streptococcus pneumoniae*, aislados de LCR y sangre en 33 hospitales de la Red Europea de vigilancia de resistencia a antibióticos (2000). Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 129.
6. Colomina J, Villar J, Burgos A, Guerrero A. Resistencia antibiótica a *Streptococcus pyogenes* ¿Qué está pasando? Rev Clin Esp 2004; 204: 661.
7. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Saéz JA, Baquero F y miembros del grupo European Antimicrobial Surveillance System. Resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus*, aislados de LCR y sangre en 31 hospitales españoles de la Red Europea de vigilancia de resistencia a antibióticos (2000). Med Clin 2002; 119: 361-5.
8. Alonso Sanz M, Abad Bécquer MI. Fenotipos de resistencia en aislamientos urinarios de *Scherichia Coli* en la comunidad: implicaciones terapéuticas. Med Clin (Barc) 2003; 120: 361-4.
9. Gomollon F, Santolaria S, Sicilia B, Ferrero M, Revillo JM, Ducons J et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina: análisis descriptivo entre 1997 y 2000. Med Clin (Barc) 2004; 123: 481-5.
10. Campos Franco J, González Quintela A. Enterococo y resistencias. Rev Clin Esp 2004; 204: 241-3.
11. 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.
12. 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.
13. Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. J Antimicrob Chemother 1996; 38: 117-32.
14. Torrades S. Uso y abuso de los antibióticos. Offarm 2001; 20: 82-93.
15. García Rey C, Aguilar L, Baquero F, Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Influences of different factor on prevalence of ciprofloxacin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3481-2.
16. Llorente Marín JA, Placer Santos J, Salvadó costa C, Segura Álvarez C, Gelabert-Mas. Evolución de la resistencia antibiótica en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. Rev Clin Esp 2005; 24: 32-6.
17. Álvarez Carrera A, Martínez Cantarero C, Vidal Oliveras A, Saavedra Vilchez MD, Igesias Niubo A y Forga Visa X. Grupo de las infecciones del Bages Bergueda. Prescripción de antibióticos en el paciente ambulatorio. Aten Primaria 2002; 30: 490-5.
18. Alós JJ, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencias bacterianas: algo que te concierne. Med Clin (Barc) 1997; 109: 264-70.
19. Oteo J, Lázaro E, de Abajo F, Baquero F, Campos J and Spanish Members of the European antimicrobial Resistance Surveillance System. Trends in antimicrobial resistance in 1968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish Hospital (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. J Clin Microbiol 2004; 42: 5571-7.

20. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851-3.
21. Goosens 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.
22. Llor C, Cots JM, Boada A, Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck A et al. Variabilidad en la prescripción de antibióticos en las infecciones respiratorias de dos países de Europa. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 598-604.
23. 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.
24. 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.
25. Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2006; 30: 10-9.
26. 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.
27. Vázquez ME, Pastor E, Bachiller M R, Vázquez MJ, Eiros 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: 342-8.
28. 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.
29. Pedrera 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. *Enfem Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 385-9.
30. Siles M, Ortega J, Goldaracena M, Hernández JC, Obaldía C. Utilización de antiinfecciosos en Atención Primaria en la Rioja. *At Primaria* 1998; 22: 574-9.
31. Pastor García E. Estudio farmacoeconómico del consumo de antibióticos de uso sistémico en la provincia de Valladolid. Período 1996-2000. Tesis doctoral. Facultad de Medicina de Valladolid 2001.
32. Solé López J, Rodríguez Palomar G, Grahit Vidosa, Juncadella García E. Consumo de antibióticos y su posible relación con la resistencia bacteriana en la región Costa de Ponent: análisis evolutivo durante los periodos inicial y final de la última década. *Atenc Primaria* 2004; 34: 128-33.
33. Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en Atención Primaria. *Aten Primaria* 2003; 32: 42-7.
34. Baquero F. Informe sobre resistencias microbianas ¿qué hacer? Panel de expertos. Dirección General de Aseguramiento y Planificación sanitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Med Clin (Barc)* 1995; 106: 267-79.
35. Pérez Gorricho B, Baquero F. Antibiotic consumption in Spain. The last 10 years. Aliance for the prudent use of antibiotics. Newsletter 1988. p. 6-7.
36. Ripoll MA, Orero A, González J. Prescripción de antibióticos en Atención Primaria en España. Motivos y características. *Medicina General* 2002; 78: 785-90.
37. Álvarez Carrera A, Martínez Cantarero C, Vidal Oliveras A, Saavedra Vílchez MD, Igesias Niubo A y Forga Visa X. Grupo de las infecciones del Bages Bergueda. Prescripción de antibióticos en el paciente ambulatorio. *Aten Primaria* 2002; 30: 490-5.
38. Casaní C, Calvo F, Peris A, Álvarez de Laveda T, Díez J, Graullera M et al. Encuesta sobre el uso racional de antibióticos en Atención Primaria. *An Peditr (Barc)* 2003; 58: 10-6.
39. Ochoa C, Vilela M, Cueto M, Eiros JM, Inglada L y el grupo español de estudio de los tratamientos antibióticos. Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59: 31-40.
40. Albañil MR, Calvo C, Sanz T. Variación de la prescripción de antibióticos en Atención Primaria. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 420-6.
41. Calvo C, Albañil R, Sánchez MY, Ohres A. Patrones de prescripción de antibióticos en Atención Primaria ¿usamos racionalmente los antibióticos en pediatría? *An Esp Pediatría* 2000; 52: 157-63.
42. Ciruela P, Torner N, Domínguez A. Epidemiología de las infecciones respiratorias virales en niños. Cataluña, 1995-2000. *Vacunas* 2002; 3: 48-53.
43. Herranz Jordán B, Pérez Martín C. Encuesta sobre la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias pediátricas. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005; 7: 557-78.
44. Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp F, Burgerhof JGM, Mechtler R, Deschepper R, Tambic-Andrasevic A et al. Self medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 452-9.
45. Ras Vidal E, Noguera Vila I. Estudio sobre la adhesión al tratamiento antibiótico en las enfermedades agudas en la población infantil de Atención Primaria. *Aten Primaria* 2005; 35: 166.
46. Hernández Novoa B, Eiros Bouza JM. Automedicación con antibióticos: una realidad vigente. *Centro de Salud* 2001 Junio: 357-64.
47. Sociedad Española de Quimioterapia. Estudio sobre el uso de los antibióticos en España. Madrid: Gabinete Pfizer de Recursos Humanos; 1994.
48. U.S. Congreso. Office of Technology Assessment. Antibiotic development. Impacts of antibiotic resistant bacteria. OTA-H-629. Washington DC 1995; 5: 101-25.
49. Gómez Castro MJ, Arcos P, Rubiera G, Rigueira AI. Comparación de dos modelos de indicadores de la calidad de la prescripción farmacéutica en Atención Primaria. *Gac Sanitaria* 2003; 17: 375-83.
50. Llor Vila C, Naberan Torio K. La política de antibióticos en el ámbito de la Atención Primaria no debe ser la misma que impera en el hospital. *Aten Primaria* 2002; 29: 198-9.
51. Cobo J. Impacto de las políticas de antibióticos en el Hospital. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 183-5.

52. Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, Salvador A, Walsh M, Zetts L, et al. The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic resistant bacilli in a neonatal intensive care unit. *Pediatric* 2002; 110: 707-11.
53. Ozkurt Z, Erol S, Kadalani A, Erket M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 338-43.
54. Davey P, Brown E, Fenelson L, Finch R, Gould I, Holmes A, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 211-6.
55. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Resistencias microbianas ¿qué hacer? Informe del panel de expertos. *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 445-61.
56. Torrecillas Rojas MA, Lama Herrera L, González Suárez M, Ruiz Fernández J. Estrategias de intervención para el uso racional de antimicrobianos. *Aten Primaria* 2003; 3: 372-6.
57. Buñuel Álvarez JC, Fortea Gimeno E, Cortés Marina RB, Vila Pablos C, Blanch Risc F, Estany Delgado M. Utilización adecuada de antibióticos en Atención Primaria ¿sabemos qué piensan los padres? *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 298-304.
58. Sanmartín P, Pérez Encinas M, González González E, Lara C, González Tánago S. Modelo farmacoeconómico basado en el análisis de minimización de costes para la selección de antibióticos en el medio ambulatorio. *Rev Calidad Asistencial* 2003; 18: 277-85.
59. Rodríguez C, Campoamor F, Zaforteza M, Verdejo A, Muro V, Martín MV. Comisión de antibióticos en Atención Primaria: la experiencia en un área sanitaria. *Aten Primaria* 1998; 21: 315-20.
60. Pombo J, Portela M, Chavarri P, Vizoso JR. Evaluación de un programa de incentivación de la calidad de la prescripción en Atención Primaria. *As Nosas Melloras* 2005; 4: 46-51.
61. Carné X, Cruceta A. Reflexiones acerca del abuso de antibióticos en España: el individuo frente a la colectividad. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 583-4.
62. Andrés JC, Andrés NF, Fornos JA. Evaluación de la intervención farmacéutica sobre cumplimiento en terapia antibiótica. *Seguim Farmacoter* 2004; 2: 97-102.
63. Perkidis L. La prescripción de antibióticos mediante una red de seguridad de prescripción (Safety Net o SNAP), en combinación con tratamiento para aliviar el dolor, se asocia con una disminución de la utilización de antibióticos en el tratamiento de la otitis media aguda no complicada. *Evid Pediatr* 2006; 2: 38.
64. Grupo para el estudio del uso racional de los antibióticos orales (URANO). Informe acerca del uso racional de los antimicrobianos. Documento de consenso. Madrid: Ed Doyma; 1999.
65. Ruiz Contreras J. Estrategias para neutralizar el impacto de las resistencias bacterianas. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Suppl. 1): 59-64.
66. Amado Guirado E, Madrdejos Mora R, Pérez Rodríguez M, Puig X. Relation between quality and costo f the drug prescription in primary care. *Aten Primaria* 2000; 25: 464-8.