

Universidad Cardenal Herrera- CEU
Departamento de Farmacia

**Evaluación de un Modelo Integrado para el
Uso Racional de Antimicrobianos (proyecto
MIURA) en un Departamento de Salud**

TESIS DOCTORAL

Presentada por: Gema Sarrió Montés

Tutora: Dra. Lucrecia Moreno Royo

Dirigida por: Dr. Javier Colomina Rodríguez y

Dr. Antonio Guerrero Espejo

VALENCIA

2012

D. JAVIER COLOMINA RODRÍGUEZ (Jefe del Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Valencia), D. ANTONIO GUERRERO ESPEJO (Director de Investigación y Docencia, Departamento de Salud de La Ribera, Alzira, Valencia) y Dña. LUCRECIA MORENO ROYO (profesora del Departamento de Fisiología, Farmacología y Toxicología de la Universidad CEU Cardenal Herrera)

INFORMAN:

Que la Tesis Doctoral titulada “**Evaluación de un Modelo Integrado para el Uso Racional de Antimicrobianos (proyecto MIURA) en un Departamento de Salud**” de la que es autora Dña. Gema Sarrió Montés, farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria, ha sido realizada bajo nuestra dirección, y reúne las condiciones científicas y formales necesarias para ser presentada ante el Tribunal correspondiente a fin de obtener el Grado de Doctor.

Y para que conste, firmamos el presente en Valencia a 25 de Octubre de 2011.



Fdo: Lucrecia Moreno Royo



Fdo: Javier Colomina Rodríguez



Fdo: Antonio Guerrero Espejo

AGRADECIMIENTOS

Ante todo me gustaría expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido de alguna manera a la realización de este trabajo:

A Javier, Antonio y Lucrecia por su apoyo, paciencia y dedicación.

A Águeda porque aunque los años pasan sigue siendo mi “R” mayor.

Al Hospital Universitari de la Ribera y a todos los que han participado en el proyecto MIURA.

A los compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de la Ribera donde me formé como especialista y empecé a elaborar este trabajo.

A los compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital de Alcoi donde finalicé este trabajo.

A mi familia y amigos.

ÍNDICE GENERAL	
1. INTRODUCCIÓN.	11
1.1. USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS.	12
1.1.1. Concepto.	12
1.1.2. Uso racional de antibióticos en Atención Primaria.	12
1.1.2.1. Situación actual.	12
1.1.2.2. Factores implicados y métodos de mejora.	14
1.1.2.2.1. Los médicos.	14
1.1.2.2.2. Los farmacéuticos.	17
1.1.2.2.3. Los pacientes.	18
1.1.2.2.4. La industria farmacéutica.	20
1.1.2.2.5. Las sociedades científicas.	20
1.1.2.2.6. La administración sanitaria.	21
1.1.3. Uso racional de antibióticos en Atención Especializada.	23
1.1.3.1. Situación actual.	23
1.1.3.2. Factores implicados y métodos de mejora.	24
1.1.4. Nivel de conocimiento de la población europea sobre antibióticos.	25
1.2. REPERCUSIONES DE LA SOBREUTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS.	27
1.3. ACTITUD FRENTE AL USO INAPROPIADO DE ANTIMICROBIANOS.	30
1.3.1. Intervenciones para promover el uso racional de antibióticos.	32
1.3.2. Estrategias y campañas para el uso racional de antibióticos.	34
1.3.2.1. Estrategias internacionales.	34
1.3.2.2. Campañas para el uso racional de antibióticos.	37
1.4. ESTUDIOS DE CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS.	40
1.4.1. Consumo de antibióticos.	41
1.4.1.1. Consumo de antibióticos en Europa.	41
1.4.1.2. Consumo de antibióticos en España.	46
1.4.1.3. Consumo de antibióticos en la Comunidad Valenciana.	48
1.5. PROYECTO MIURA.	49
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	51

3. MATERIAL Y MÉTODOS.	53
3.1. DISEÑO DEL TRABAJO.	54
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.	59
3.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES.	59
3.4. ÁMBITO DE ESTUDIO.	60
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	62
3.6. PROYECTO MIURA.	62
3.6.1. Descripción del proyecto.	62
3.6.2. Objetivos del proyecto.	63
3.6.3. Escenario de trabajo.	63
3.6.4. Equipo multidisciplinar.	64
3.6.5. Intervenciones realizadas.	65
3.6.5.1. Intervenciones dirigidas al personal sanitario.	66
3.6.5.2. Intervenciones dirigidas a la población general.	68
3.6.6. Utilidad de los resultados.	72
4. RESULTADOS.	75
4.1. ANÁLISIS DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.	76
4.1.1. Consumo global de antibióticos.	76
4.1.2. Consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos.	78
4.1.3. Consumo de antibióticos por principios activos.	82
4.2. ANÁLISIS DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALZIRA.	87
4.2.1. Consumo global de antibióticos.	87
4.2.2. Consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos.	89
4.2.3. Consumo de antibióticos por principios activos.	93
4.3. PROYECTO MIURA.	98
4.3.1. Evolución del consumo de antibióticos.	98
4.3.1.1. Análisis por años del consumo global de antibióticos.	98
4.3.1.2. Análisis por periodos del consumo global de antibióticos.	99
4.3.2. Evolución del consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos.	100
4.3.2.1. Análisis por años del consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos.	100
4.3.2.2. Análisis por periodos del consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos.	105
4.3.3. Evolución del consumo de antibióticos por principios activos.	109
4.3.3.1. Análisis por años del consumo de antibióticos por principios activos.	109
4.3.3.2. Análisis por periodos del consumo de antibióticos por principios activos.	117
4.4. ANÁLISIS DE LOS ANTIMICROBIANOS COMERCIALIZADOS DURANTE LA DÉCADA 1999-2008.	123

5. DISCUSIÓN.	127
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.	128
5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.	129
5.2.1. Análisis global de los resultados.	129
5.2.2. Análisis individual de los resultados.	131
5.2.2.1. Betalactámicos (J01C).	131
5.2.2.2. Otros betalactámicos (J01D).	133
5.2.2.3. Macrólidos y lincosamidas (J01F).	134
5.2.2.4. Quinolonas (J01M).	135
5.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	136
5.4. DIFERENCIAS EN EL CONSUMO ENTRE ÁREAS.	139
5.5. PROYECTO MIURA. APLICABILIDAD.	141
5.6. ANÁLISIS DEL MERCADO DE ANTIBIÓTICOS.	143
5.6.1. Registro de antibióticos en España.	147
5.7. RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIAS BACTERIANAS.	149
6. CONCLUSIONES.	157
7. BIBLIOGRAFÍA.	161

1. INTRODUCCIÓN

1.1. USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS.

1.1.1. Concepto.

En la práctica médica diaria, el uso de los antibióticos representa un alto porcentaje de todos los medicamentos prescritos. De ello se desprende que el uso racional de los antibióticos, tendrá una incidencia directa en la salud del paciente y de la comunidad. La Organización Mundial de la Salud define como uso racional de antibióticos “el uso eficiente de los mismos con el cual se obtiene el máximo efecto clínico-terapéutico y simultáneamente se minimiza la toxicidad del medicamento y el desarrollo de resistencias microbianas” (OMS, 2001).

Asimismo, se define la prescripción prudente como: "El empleo más adecuado de antimicrobianos para el tratamiento, o la prevención, de enfermedades infecciosas humanas, con respecto al diagnóstico (o supuesto diagnóstico), las pruebas de efectividad clínica, los beneficios posibles, la seguridad, el coste (en comparación con las opciones alternativas pertinentes) y la propensión a la aparición de resistencias. El modo más adecuado implica que la indicación y, de ser necesario, la elección del fármaco, vía, dosis, frecuencia y duración de la administración se han determinado rigurosamente"(Davey *et al.* 2007).

1.1.2. Uso racional de antibióticos en Atención Primaria.

1.1.2.1. Situación actual.

Una tercera parte de las consultas de Atención Primaria está relacionada con las enfermedades infecciosas y algo más de la mitad de éstas obedece a infecciones del tracto respiratorio (Llor *et al.* 2010a). La mayor parte de estas infecciones son autolimitadas y revisiones recientes muestran que la efectividad de los antibióticos es marginal en el catarro común (Arroll *et al.* 2002), la faringoamigdalitis (Del Mar *et al.* 2004), la bronquitis aguda (Smucny *et al.* 2004), la otitis media (Glasziou *et al.* 2004) y la sinusitis (Young *et al.* 2008). Sin embargo, en estas dos últimas infecciones los médicos de familia españoles prescriben antibióticos en más del 80% de las ocasiones, pero también en más de la mitad de las faringoamigdalitis y de las bronquitis agudas (Llor *et al.* 2010b).

El 90% de la prescripción de antibióticos se realiza en las consultas de Atención Primaria (Palop *et al.* 2003) y cerca de un 40% de estas prescripciones se consideran inadecuadas (Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995). Entre las causas que favorecen el exceso de la prescripción antibiótica por parte de los pediatras y médicos de Atención Primaria se encuentra la presión asistencial junto con la presión ejercida por los padres y pacientes (Smith *et al.* 2002). Asimismo, existen grandes diferencias con la asistencia hospitalaria respecto al control de su uso. En el ámbito hospitalario existen comisiones asesoras sobre infección hospitalaria, listas restringidas, antibióticos de reserva, guías terapéuticas, la prescripción se hace por el médico en función de las resistencias bacterianas, no existe automedicación y se controla la evolución clínica y el cumplimiento del tratamiento a diario (Palop *et al.* 2003).

Por otro lado, en Atención Primaria se dispone de información muy detallada sobre el consumo de los antibióticos a cargo del Sistema Nacional de Salud y del gasto que generan, pero casi no hay tradición en el desarrollo de actividades en el campo de la política de antibióticos. Esto no debe extrañar si tenemos en cuenta la situación problemática en dos cuestiones que son clave: las dificultades para conseguir una información fiable, representativa y útil sobre el estado de las resistencias bacterianas y su seguimiento, y la ausencia de medidas reguladoras de la oferta de los antibióticos disponibles y del cumplimiento de los criterios de selección de antibióticos (papel que en los hospitales tiene la Comisión Farmacoterapéutica, la Comisión de Infecciones o la Comisión de Antibióticos). Si a esto se añade el papel de la autoridad reguladora y de la industria farmacéutica, hemos de reconocer que la situación es aún más compleja y difícil, ya que se comercializan muchos compuestos nuevos, que en su mayoría son incluidos en el sistema de financiación pública, y aunque su aportación es muchas veces marginal, los precios son cada vez más altos y las actividades de promoción comercial más intensas.

Por tanto, la situación actual en el uso de antibióticos en el medio extrahospitalario es desfavorable en comparación con el medio hospitalario, situación paradójica pues, tal y como hemos comentado, es en Atención Primaria donde se prescriben el 90% de los antibióticos totales (Palop *et al.* 2003), por ello, toda acción dirigida a promover el uso racional de los antibióticos en Atención Primaria es de vital importancia. Ante esta realidad, en el año 2006, la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, la Red

Española de Atención Primaria, la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, elaboraron un documento para contribuir a mejorar el tratamiento antiinfeccioso en Atención Primaria en España (Documento de consenso sobre la utilización de antibióticos en atención primaria, 2006).

1.1.2.2. Factores implicados y métodos de mejora.

1.1.2.2.1. *Los médicos.*

El 36% de las prescripciones de antibióticos en Atención Primaria son inapropiadas y cuando la indicación es la apropiada, la mayoría de los antibióticos se recetan sin interrogatorio sobre antecedentes personales, en el 18,8% no se dan instrucciones al paciente sobre su uso, en más de un 30% no se indica la dosis o ésta es incorrecta, y en más del 70% de los casos la duración del tratamiento es errónea (Drobnic *et al.* 1984).

La elección de un agente antimicrobiano debe realizarse siguiendo una metodología que nos permita plantearnos la existencia de la infección, su localización y los microorganismos posiblemente implicados, para finalmente, en el caso de que fuese necesario, optar por un tratamiento antibiótico empírico. Además, hay que tener en cuenta la situación del paciente (alergias, edad, peso, función renal y hepática, embarazo, antecedentes de hospitalización, cirugía reciente y tratamientos concomitantes), la gravedad del proceso, los efectos adversos y las interacciones con otros fármacos. Probablemente el médico está influido por lo que Kunin, en 1981, denomina a los antibióticos como «fármacos del miedo» en referencia al temor de no administrar el mejor y más amplio tratamiento antimicrobiano disponible, con frecuencia no necesario, sin evaluar las consecuencias; a lo que se suma la presión de la industria farmacéutica para prescribir los antibióticos más nuevos, las dificultades para conseguir una información fiable sobre las resistencias bacterianas a antibióticos, la incertidumbre en la práctica médica y el poco tiempo que se dispone en la consulta de Atención Primaria para explicar por qué los antibióticos no son necesarios y, por lo tanto, los prescriben para ahorrar tiempo debido a la presión que ejercen los mismos pacientes para que se les prescriban antimicrobianos (Kunin, 1981).

Existen múltiples guías de consulta obligada del médico de Atención Primaria que facilitan la prescripción empírica adecuada de los antibióticos. Las funciones del médico no terminan en la prescripción, debe también controlar el cumplimiento, la posibilidad de que aparezcan efectos adversos y evaluar la eficacia del tratamiento (Rodríguez *et al.* 1998). El incumplimiento del tratamiento antimicrobiano para procesos infecciosos agudos es muy elevado. Sin embargo, el médico da escasa importancia, no informa a los pacientes de su repercusión y no lo analiza (Palop *et al.* 2002; Martínez-Mir *et al.* 2001). Hasta el año 2000 sólo existían dos artículos sobre el cumplimiento del tratamiento antibiótico en Atención Primaria (Cabezas *et al.* 1989; Gil *et al.* 1999). El médico debe conocer también los patrones de resistencia de su área de salud, participar en las políticas de uso racional, controlar la automedicación inducida y educar a los pacientes en el buen uso de estos medicamentos. Los pacientes que reciben información escrita sobre el fármaco que van a tomar mejoran su utilización, están más satisfechos con su tratamiento y más alertas de posibles efectos adversos (Palop *et al.* 2003).

Se han estudiado métodos con el fin de mejorar la prescripción de antibióticos en la comunidad por parte de los médicos (Arnold *et al.* 2007). El uso de materiales educativos impresos o auditoría y retroalimentación (feedback) solos no producen cambios o provocan solamente cambios pequeños en la prescripción. Las reuniones educativas interactivas parecen ser más eficaces que las clases didácticas. Las visitas de extensión educativa y los recordatorios médicos producen resultados variados. Las prescripciones diferidas disminuyen el uso de antibióticos sin aumentar el riesgo de enfermedades graves (una prescripción diferida es la que el médico le proporciona al paciente unos días después de su visita. Se cree que si la infección no es grave, desaparecerá sola durante ese tiempo y el paciente no necesitará los antibióticos). Esto queda demostrado en dos estudios (Little *et al.* 1997a; Little *et al.* 1997b) en los cuales se comparan 3 grupos de pacientes: antibioterapia en consulta, inicio diferido 3 días si no hay mejoría clínica (el 31% recogió la receta) y sin tratamiento (el 13% utilizó finalmente el antibiótico). No hubo diferencias en la evolución al tercer día entre los grupos (excepto la menor fiebre con el antibiótico), ni en la duración del cuadro o las complicaciones a largo plazo. Estas conclusiones son similares a las obtenidas en una revisión Cochrane (Del Mar *et al.* 2007). Debido a que existen muchas razones por las que los médicos en la comunidad prescriben antibióticos de forma

inadecuada, no es posible recomendar un método sólo. Pero utilizar muchos métodos para modificar la prescripción puede ser exitoso.

Por lo tanto, el profesional sanitario tiene un papel clave en el uso responsable y prudente de los antibióticos (Campos *et al.* 2002; Pichichero *et al.* 2002, Perz *et al.* 2002; Nyquist *et al.* 1998). El criterio clínico acerca de qué infecciones deben ser tratadas con antibióticos es fundamental. Son posibles diversas actuaciones adaptadas a cada situación o centro de salud en particular. A modo de resumen de lo que ya hemos comentado antes, cabe mencionar algunas de las labores principales del médico:

- Participar en las actividades de formación continuada del personal sanitario y de forma concreta en los Programas de Formación en el Uso Responsable de Antibióticos de su área de salud (comisiones internas mixtas, seminarios de formación y grupos de trabajo con los microbiólogos y otros especialistas de área, elaboración de guías de utilización de antibióticos o utilización de las ya existentes), encaminadas a facilitar la correcta prescripción de antibióticos teniendo en cuenta factores como:
 - La identificación del microorganismo responsable.
 - El espectro de actividad antibacteriana del antibiótico y sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (Soriano *et al.* 2002).
 - La sensibilidad bacteriana en su área.
 - La edad del paciente.
 - La situación clínica y social del paciente (Bearden *et al.* 2000).
 - La localización de la infección motivo de la instauración del tratamiento (Andes 2001).
 - Las dosis y la duración del tratamiento antibiótico pueden diferir según la localización de la infección, puesto que el objetivo del tratamiento es alcanzar la concentración necesaria de antibiótico en el lugar de la infección.
 - La elaboración de documentos de consenso es imprescindible para mejorar la práctica clínica diaria.
- El éxito del tratamiento antibiótico depende en gran medida de la calidad de la información proporcionada a pacientes y familiares.

- Se debe cumplimentar correctamente la receta, para evitar posibles errores posteriores.
- Ante un posible fracaso de un antibiótico, son muchos los factores que pueden estar implicados, bien relacionados con la enfermedad, con el paciente, con el fármaco o con el microorganismo. Es necesario tener todas estas posibilidades en cuenta para encontrar la terapia alternativa.

1.1.2.2.2. Los farmacéuticos.

La adquisición de antibióticos sin receta en oficinas de farmacia es demasiado frecuente en España, cercana al 32%, en comparación con otros países desarrollados. Los motivos de mayor demanda de los mismos son las infecciones respiratorias altas y las bucales, habitualmente víricas. Entre el 5 y el 24% de los pacientes que al ser vistos en consultas están consumiendo un antibiótico declara que un farmacéutico se lo recomendó y el 36,2% de los antibióticos en botiquines caseros procede de adquisición libre en farmacias. En un estudio se estimó que aproximadamente el 13,1% del total de antibióticos demandados en las farmacias se dispensaron sin receta, negándose la dispensación únicamente en el 1,3% de los casos. La venta sin receta se concentró en el grupo de las penicilinas, y fundamentalmente en la amoxicilina y la amoxicilina/ácido clavulánico que contribuyeron con un 56% (Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995).

Los farmacéuticos deben fomentar el uso racional de antibióticos y para ello deberían ajustarse a la legislación (Orden del 7 de Noviembre de 1985) y no dispensar ninguno sin prescripción médica; al negarse a dispensarlos sin receta disminuyen su consumo y educan a la población al poner de manifiesto la necesidad de una exploración médica y un diagnóstico clínico previos a la prescripción.

Los farmacéuticos de oficina de farmacia, por el conocimiento que tienen sobre los medicamentos y la confianza que dan a los pacientes, deben participar en los programas y políticas de uso racional de antibióticos. Asimismo, el momento de la dispensación debe servir para utilizar estrategias educativas establecidas con el fin de mejorar el conocimiento que se tiene sobre los antibióticos y disminuir la automedicación. Las oficinas de farmacia

son lugares idóneos donde transmitir mensajes educativos en salud. Algunas de las funciones principales del farmacéutico para una utilización óptima de los antibióticos son:

- Recordar al paciente que los antibióticos no pueden dispensarse sin receta.
- Informar al paciente de los problemas que pueda acarrear su uso indiscriminado, y por qué es tan importante seguir las recomendaciones del médico u odontólogo.
- Asegurarse de que el paciente ha comprendido las indicaciones del prescriptor acerca de la duración del tratamiento y de la pauta posológica, ya que esto asegurará mucho mejor su cumplimiento. Entre ellas:
 - Cómo administrar el antibiótico.
 - Dosis.
 - Horario (intervalo entre dosis).
 - Duración del tratamiento.
 - Conservación y preparación del medicamento.

1.1.2.2.3. Los pacientes.

La forma de autocuidado de la salud más frecuente en España es la automedicación; siete de cada diez pacientes utilizan medidas de autocuidado en los 15 días antes de ir a la consulta por una enfermedad de inicio, el 76% con medicamentos (Clanchet *et al.* 1993). La automedicación supone el 25% de la demanda sin prescripción médica. Los antibióticos son el tercer grupo terapéutico (más del 30%) con el que se automedica la población española tras los analgésicos y antigripales (Orero *et al.* 1998). Cerca del 50% de los mismos se utilizan en infecciones de vías respiratorias superiores de etiología vírica en las que no son necesarios, lo que concuerda con trabajos sobre la utilización de antibióticos en la gripe y el catarro común (Flor *et al.* 1991; Llauguer *et al.* 1992). No obstante, también tiene lugar como consecuencia de los botiquines caseros, ya que se estima que aproximadamente la mitad de los hogares españoles tienen antibióticos (Grigoryan *et al.* 2006).

Presentaciones farmacéuticas con más unidades de las necesarias o el incumplimiento de los tratamientos, favorecen el almacenamiento de los antibióticos en los hogares. El hecho de almacenarlos, incrementa las posibilidades de la automedicación.

Las modalidades más comunes de automedicación afectan a los tres pilares de la sanidad: médicos, farmacéuticos y pacientes (Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995).

- Automedicación a través de los médicos:
Solicitud por parte del paciente de antibióticos en consulta del Sistema Nacional de Salud:
 - Automedicación “encubierta”.
 - Ausencia de información sobre el uso correcto de antibióticos.
 - Mecanismo “defensa-complacencia”.
- Automedicación a través de farmacéuticos:
 - Adquisición “directa” en las farmacias.
 - Tercer grupo de mayor dispensación de fármacos (tras analgésicos y antigripales).
- Automedicación a nivel de los pacientes:
 - Reutilización de una receta anterior.
 - Administración a partir de botiquín “casero”.
 - Dispensación en la farmacia por solicitud directa del paciente.

España se encuentra entre los países con mayor automedicación con antibióticos (Gigoryan *et al.* 2006) y, como consecuencia, de mayor porcentaje de cepas bacterianas resistentes. Otras consecuencias de la automedicación son:

- Uso innecesario en procesos no infecciosos.
- Deficiencias en la pauta y duración del tratamiento.
- Génesis de complicaciones.
- Disfunción de la ecología microbiana.
- Alteración del coste económico.

Es importante señalar que el tratamiento prescrito, salvo que aparezca alguna reacción adversa clínicamente significativa, se prolongue el tiempo que indique el médico, y que el paciente no deje de tomar la medicación tan pronto como sienta mejoría. La resistencia a antibióticos es más probable que ocurra si éstos se administran de forma intermitente o a dosis por debajo de las terapéuticas.

1.1.2.2.4. La industria farmacéutica.

Las campañas de promoción de antibióticos deben tener en cuenta los patrones geográficos de resistencias y el ámbito de las indicaciones de los mismos concreto, en vez de ser campañas generalizadas con el fin de influir sobre los prescriptores e incrementar el volumen de ventas. La industria ha percibido el problema de las resistencias más como un estímulo para la investigación de nuevas moléculas que como un problema de excesiva presión de mercado de los antimicrobianos ya comercializados, factor fundamental de sobreconsumo (Chopra *et al.* 1996). Existe una relación perversa entre la aparición de resistencias y la investigación de nuevos antibióticos de amplio espectro para combatirlos, que podría motivar a la industria farmacéutica a realizar una presión excesiva sobre los profesionales sanitarios y la población para un consumo irracional (Reed *et al.* 2002).

Los progresos en investigación son habitualmente lentos y en el caso de los antibióticos no suelen ser rentables debido a la rápida aparición de resistencias o su restricción una vez salen al mercado para evitar la aparición de las mismas.

Para minimizar este problema se le debe proporcionar el apoyo necesario con incentivos económicos que les permita recuperar el gasto realizado en investigación y desarrollo de nuevas moléculas capaces de disminuir las resistencias bacterianas (Palop *et al.* 2002; Reed *et al.* 2002).

1.1.2.2.5. Las sociedades científicas.

Estas sociedades deben realizar recomendaciones encaminadas a mejorar el buen uso de antibióticos, mediante la edición de guías terapéuticas y de hojas de información al paciente. Igualmente, deben participar en el diseño, desarrollo y difusión de las políticas de uso racional de antibióticos (Palop *et al.* 2002; Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas, 1999).

Las sociedades científicas, en aras a realizar un uso más racional de antibióticos, deben promover una formación continuada de médicos y farmacéuticos, cursos de enfermedades infecciosas, actividades científicas relacionadas con el uso racional de antibióticos en congresos o con estudios de investigación en estos temas.

1.1.2.2.6. La administración sanitaria.

Informes oficiales nacionales e internacionales detallan que la administración sanitaria conoce los problemas del mal uso de antibióticos en Atención Primaria, los factores que condicionan la aparición y transmisión de las resistencias y las estrategias para combatirlas (Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995; Smith *et al.* 2002). Sin embargo, en España las directrices en relación con este problema de salud pública están por desarrollar. Para ello sería imprescindible realizar, al menos, las siguientes medidas:

- Mejorar las condiciones en la atención médica para proporcionar al médico el tiempo y las herramientas necesarias para hacer un buen uso de antibióticos. La presión asistencial es una de las causas principales de prescripción a demanda (Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995).
- Controlar la prescripción de nuevos antibióticos para que su utilización sea hospitalaria o de especial control médico. Los nuevos antimicrobianos, con una mejora notable de su espectro y tolerancia, son muy útiles para el tratamiento de infecciones graves o en poblaciones seleccionadas. Sin embargo, su uso en la comunidad va más allá de las indicaciones recomendadas, lo que favorece el desarrollo de resistencias, incrementa el coste y expone a la población tratada a un riesgo innecesario (Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995, Rodríguez *et al.* 1998; Palop *et al.* 2002).
- Adaptar las especialidades farmacéuticas a las pautas más comunes de la duración de los tratamientos. Medida que evita los abandonos terapéuticos, el uso del fármaco prescrito durante más tiempo del necesario y disminuye la presencia de antibióticos en los botiquines caseros (González-Núñez *et al.* 1998; Orero *et al.* 1998; Orero *et al.* 1997).
- Controlar las campañas de publicidad de la industria farmacéutica. El artículo 86 de la Ley del Medicamento recoge que «la información y promoción de medicamentos dirigida a los profesionales sanitarios deberá ser rigurosa, bien fundada y objetiva y no inducir a error de acuerdo con la legislación vigente, y ajustarse a la ficha técnica» (Ley del Medicamento 25/1990, de 20 de diciembre).
- Mejorar el prospecto y la ficha técnica del producto para que incluya información actualizada sobre la prevalencia local de resistencias, las consecuencias negativas

del uso inapropiado, y que todo antibiótico por vía general o tópica precisa de receta médica para ser dispensado (Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995).

- Controlar la dispensación de antibióticos sin receta en oficinas de farmacia (Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995; Palop *et al.* 2002; González-Núñez *et al.* 1998; Orden del 7 de Noviembre de 1985 del Ministerio de Sanidad y Consumo, 1985).
- Controlar el uso de antimicrobianos en veterinaria. Su utilización masiva, el 40% del consumo total de los mismos en España, y su fácil incorporación a la cadena alimentaria humana son factores importantes que determinan un incremento de resistencias (Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995).
- Facilitar a los médicos mapas de resistencias actualizados para cada área de salud, imprescindibles para el tratamiento empírico eficaz de un proceso infeccioso bacteriano (Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995; Rodríguez *et al.* 1998; Palop *et al.* 2002; Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas, 1999; Palop *et al.* 1999; González-Núñez *et al.* 1998).
- Impulsar programas nacionales sobre uso racional de antibióticos para sanitarios y población general, ya que mejoran la prescripción, modifican el comportamiento de los pacientes y reducen el uso inapropiado de éstos. El descenso del consumo de estos fármacos desde el año 1996 al 2000, en las comunidades autónomas de España, se ha relacionado con este tipo de actividades (Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995; Lázaro *et al.* 2002; Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas, 1999; González-Núñez *et al.* 1998; Orero *et al.* 1998; Emmer *et al.* 2002).
- Crear y desarrollar políticas de uso racional de antibióticos en Atención Primaria (Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995; Rodríguez *et al.* 1998; Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas, 1999; González-Núñez *et al.* 1998; Orero *et al.* 1998).
- Controlar el uso, aplicación y promoción de los antibióticos por las industrias agroalimentarias y químico-farmacéuticas. Las empresas deben asumir como meta

un medioambiente sostenible, y desarrollar productos y políticas empresariales que faciliten el uso racional de los antibióticos y eviten las resistencias microbianas.

- Extender la política del uso racional de antibióticos a las consultas de medicina privada, promoviendo la implantación de un modelo de receta normalizado que debería ser consensuado a través de los correspondientes Colegios Profesionales y Sociedades Científicas.

1.1.3. Uso racional de antibióticos en Atención Especializada.

1.1.3.1. Situación actual.

Algunos estudios muestran que más del 50% de las prescripciones de antimicrobianos en el medio hospitalario son inapropiadas (Pestotnik *et al.* 2005; López-Medrano *et al.* 2005) y que hasta el 29% de las prescripciones de antibióticos de amplio espectro no están justificadas (Pestotnik *et al.* 2005; Paterson 2006). El uso inadecuado de antimicrobianos tiene consecuencias a tres niveles: para el propio paciente, en el ecosistema favoreciendo la selección de cepas resistentes y a nivel económico (Owens *et al.* 2004).

En España, las bacterias intrahospitalarias exhiben tasas de resistencia elevadas pero no muy diferentes a las tasas encontradas en otros países europeos (Wenzel *et al.* 2003). La utilización de antimicrobianos en los hospitales españoles se ha incrementado paulatinamente pero sostenidamente, sobre todo debido al consumo de combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, quinolonas y carbapenémicos (Asensio *et al.* 2002). Según los últimos estudios de prevalencia, el Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España y el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en unidades de cuidados intensivos, en 2006 el 39,5% de los pacientes hospitalizados tomaba antimicrobianos, cifra que se eleva al 57% en los pacientes críticos de los servicios de medicina intensiva (Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene 2006 y Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, 2006).

Las causas y las consecuencias del uso inapropiado de antimicrobianos tienen en el hospital su peor escenario posible. En el hospital, y dentro de él, en las unidades de cuidados intensivos, se concentra la mayor densidad de consumo de antimicrobianos, de

microorganismos resistentes, de mecanismos de transmisión de éstos (las manos de los sanitarios) y de huéspedes vulnerables (los pacientes).

Es por ello que en el hospital se producen, como en ningún otro lugar, las dos principales consecuencias adversas del uso inapropiado de antimicrobianos: la muerte de pacientes con infecciones graves que no reciben tratamiento antimicrobiano apropiado, y la muerte de pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes adquiridas en el hospital.

Esto ha llevado a que diversos organismos profesionales y sociedades científicas hayan publicado recomendaciones para la prevención y disminución de la resistencia antimicrobiana en los hospitales en las que se hace hincapié en la necesidad de mejorar el uso de antimicrobianos en los hospitales (Shlaes *et al.* 1997; Lawton *et al.* 2000). Así, en la mayoría de los hospitales se dispone de una política de antibióticos y de comisiones de Infección Hospitalaria, considerándose estas estrategias como elementos imprescindibles para el correcto funcionamiento de cualquier hospital (López-Medrano *et al.* 2005).

1.1.3.2. Factores implicados y métodos de mejora.

El uso irracional de antibióticos y sus consecuencias pueden aparecer tanto en Atención Primaria como en los hospitales, pero durante mucho tiempo ha sido, casi exclusivamente, en el entorno hospitalario donde se han identificado estos problemas como prioritarios, y se ha impulsado la denominada política de antibióticos. En los hospitales la política de antibióticos se ha desarrollado fundamentalmente como una respuesta al problema de las resistencias bacterianas, y uno de sus objetivos ha sido evitar la utilización de antibióticos de amplio espectro y, más en general, evitar la sobreutilización de los antibióticos para situaciones en las cuales no estaban indicados. La política de antibióticos hospitalaria ha tenido un apoyo institucional y se ha realizado en el seno de diferentes comisiones (Comisión de Infecciones, Comisión de Antibióticos, Comisión Farmacoterapéutica), que son las que establecen unos criterios de selección y utilización de antibióticos, los difunden y realizan un seguimiento para conseguir al máximo su cumplimiento, a pesar de que no siempre consiguen este objetivo. Actualmente, las actividades de la política de antibióticos no tan sólo tienen en cuenta el problema de las resistencias sino que también incluyen como objetivo minimizar los otros problemas (el

fracaso terapéutico, la toxicidad y el gasto de los antibióticos); por esta razón se utilizan criterios de relación beneficio/riesgo y coste/efectividad en la selección de antibióticos (Arnau *et al.* 2004).

El rápido y continuo agotamiento de antimicrobianos eficaces, con visos de hacerse aún más intenso a medio plazo, hace más necesaria que nunca la mejora del uso de los antimicrobianos en los hospitales. Se trata de un problema global del hospital generado básicamente por un déficit entre el nivel de conocimientos de los médicos prescriptores y el volumen de información disponible para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas (Cisneros *et al.* 2010).

Existen numerosas actividades cuyo fin es el uso racional de antibióticos en los hospitales, tales como:

- Realización de Auditorías de la utilización de antibióticos mediante la selección al azar de un número prefijado de Historias Clínicas de pacientes tratados con antibióticos, tanto en tratamiento como en profilaxis.
- Monitorización de la Prescripción simultánea de varios antibióticos.
- Desarrollo de Guías de práctica clínica y monitorización de la cumplimentación.
- Establecer Programas de rotación de antibióticos (Paterson *et al.* 2006; Shlaes *et al.* 1997).
- Retirada selectiva o restricción en la prescripción de determinados antibióticos (Shlaes *et al.* 1997 y Martin *et al.* 2005).
- Utilización de las herramientas informáticas para la promoción de medidas educativas y de decisión clínica (Pestotnik *et al.* 2005 y Macdougall *et al.* 2005).

1.1.4. Nivel de conocimiento de la población europea sobre antibióticos.

Recientemente se acaba de publicar el último Eurobarómetro (*Special Eurobarometer, 2010*), con los resultados de una encuesta realizada desde el 13/11 al 09/12/2009 a ciudadanos de los 27 países de la Unión Europea, algunos de los datos más importantes que se extraen del estudio son que:

- El 40% de los europeos ha tomado antibióticos durante los últimos doce meses. El porcentaje de uso de antibióticos es más elevado en el sur de Europa (53% en

España), entre las mujeres (43% contra el 37% de los hombres) y entre los encuestados más jóvenes (15-24 años).

- El uso de antibióticos es más elevado entre la gente con un conocimiento objetivo más pobre sobre el tema, mientras que los que están mejor informados sobre antibióticos muestran una actitud más responsable en cuanto a su uso.
- Aunque la gran mayoría de los europeos (83%) es consciente de que tomar demasiados antibióticos los hace ineficaces, su conocimiento sobre antibióticos podría mejorar. Tratar la gripe es la principal razón (20%) por la que los europeos dicen tomar antibióticos, a pesar de que éstos no son efectivos contra los virus y no deberían ser tomados para la gripe.

En España, el porcentaje de personas que dice haber tratado una gripe con antibióticos es del 35%, el más elevado de Europa. Por otro lado, un 14% de europeos ha tomado antibióticos para el resfriado y un 5% para el dolor de cabeza. Otro dato preocupante se desprende de las respuestas a un breve cuestionario sobre el nivel de conocimientos sobre antibióticos, ya que sólo el 20% de los entrevistados (12% en España) respondió correctamente a si son verdaderas o falsas las cuatro siguientes afirmaciones (el número medio europeo de aciertos es de 2,3 de 4 preguntas):

1. “Los antibióticos matan los virus” (falso). El 53% de los encuestados europeos y el 63% de los españoles, dio la respuesta equivocada.
2. “Los antibióticos son eficaces contra los resfriados y la gripe” (falso). El 47% de los encuestados europeos y el 61% de los españoles, dio la respuesta equivocada.
3. “El uso innecesario de antibióticos hace que se conviertan en ineficaces” (verdadero). El 83% de los encuestados europeos y el 88% de los españoles, respondió correctamente.
4. “Tomar antibióticos a menudo tiene efectos secundarios como la diarrea” (verdadero). El 68% de los encuestados europeos y el 70% de los españoles, respondió correctamente.

Los entrevistados que dieron el menor número de respuestas erróneas son los que dijeron haber recibido información desaconsejando la toma innecesaria de antibióticos (37% de los europeos, 51% de los españoles) en los 12 meses previos a la entrevista.

La encuesta ha puesto de manifiesto que existen diferencias significativas entre los Estados miembros. Los médicos parecen estar en mejor situación para transmitir el mensaje ya que el 88% de los europeos afirma que recurriría a un médico para obtener información de confianza sobre antibióticos; y el 30% de los encuestados que había recibido información sobre el uso correcto de antibióticos durante los 12 meses previos a la encuesta señaló a un médico como fuente de dicha información. Por lo tanto, el colectivo médico debe participar en las campañas de sensibilización, aunque las que se emiten en televisión y se dirigen al público en general siguen siendo válidas como un modo de alcanzar a un gran número de personas. Así pues, una mezcla de medios y fuentes de información (incluyendo la televisión) podría ser utilizada con el fin de concienciar a los ciudadanos y conseguir un impacto lo más amplio y duradero posible.

1.2. REPERCUSIONES DE LA SOBREUTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS.

Como resultado de la utilización de los antimicrobianos surge la aparición de la resistencia a los mismos, la cual está cobrando un ritmo excesivamente acelerado en los últimos años. Se trata de un problema multifactorial, con implicaciones microbiológicas, terapéuticas, epidemiológicas y de salud pública (Levy *et al.* 2004). Aunque, las poblaciones microbianas contienen de forma natural individuos resistentes, circunstancia que es independiente de que se usen o no antimicrobianos (Allen *et al.* 2010 y Cantón *et al.* 2009), está demostrado que el grado de resistencia a los antibióticos se correlaciona con el grado de utilización inapropiada de estos fármacos (Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, 2005; Bauraind *et al.* 2004). Esta relación causa-efecto entre el uso de antibióticos y la aparición de resistencias a los mismos, se basa en distintas líneas de evidencia. Aunque dicha relación es compleja y dependiente a su vez de múltiples factores, ha sido demostrada en numerosos estudios. Por ejemplo, en un estudio multicéntrico (Goosens *et al.* 2005), los autores demuestran la asociación: a) del consumo y resistencia a eritromicina en neumococo en 16 países ($p= 0,0008$); b) del consumo de penicilinas y resistencia a las mismas en neumococo en 19 países ($p< 0,0001$); c) de resistencia a eritromicina y consumo de macrólidos en *Streptococcus pyogenes* en 21 países ($p: 0,0023$); y d) del consumo de quinolonas y resistencia a ciprofloxacino en *E. coli* en 14 países ($p: 0,0023$).

Por lo tanto, la introducción y la utilización de antibióticos actúan como «fuerza selectiva». Un uso de antibióticos de una clase determinada (betalactámicos, macrólidos, quinolonas, etc.), dentro de un intervalo distinto para cada especie bacteriana, hace que bacterias resistentes se seleccionen, por eliminación de sus compañeras sensibles al antibiótico. En ausencia de antibiótico se convertirían en muy minoritarias y en la mayoría de los casos tenderían a desaparecer. Al alcanzar una cierta importancia numérica la población resistente, lo cual es específico de cada pareja especie bacteriana-grupo de antibióticos hace que se alcance el equilibrio entre uso de antibióticos (que obviamente favorece a la parte resistente de la población) y «resistencia». Una vez que se ha asentado la resistencia es difícil de erradicar. El equilibrio es distinto en cada pareja clase de antibióticos-especie bacteriana para un determinado nivel de consumo. Por ejemplo, a igual consumo de betalactámicos en España el 90-95% de los aislados de *S. aureus* son resistentes a ampicilina mientras que lo son el 50-60% de las cepas de *E. coli* (Alos *et al.* 1997).

Una vez seleccionada, la cepa resistente puede diseminarse entre los contactos, por lo que la resistencia a antibióticos puede afectar a otras personas incluso mucho tiempo después de que hayan sido consumidos. De esta forma, los antibióticos se convierten en los únicos fármacos cuyos efectos indeseables pueden afectar no solo al individuo que los toma sino también a su familia, a la comunidad y a la sociedad en su conjunto. La situación es más delicada cuando una cepa resistente infecta a pacientes inmunodeprimidos o con patologías de base, especialmente susceptibles, que pueden sufrir una morbimortalidad mayor derivada de los efectos adversos de un uso de antibióticos.

La resistencia compromete gravemente la eficacia del tratamiento antimicrobiano. La mortalidad de los pacientes que reciben un tratamiento antibiótico adecuado suele ser similar en infecciones causadas por bacterias sensibles que en las causadas por cepas resistentes. Sin embargo, las opciones terapéuticas para bacterias resistentes son menores, y en ocasiones menos eficaces. Varios estudios han demostrado un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con infecciones graves que reciben un tratamiento empírico inadecuado durante las primeras horas, y que el riesgo de esta situación aumenta de forma paralela con las tasas de resistencia del entorno sanitario considerado (Peralta *et al.* 2007; Evans *et al.* 2007). Las infecciones por cepas resistentes suelen aparecer en

pacientes más graves. Además, la aparición de una cepa resistente disminuye considerablemente las opciones para un tratamiento dirigido correcto, obligando al uso de antimicrobianos con mayor espectro o actividad intrínseca, que podrían haberse reservado para una menor proporción de casos. Las infecciones por cepas resistentes también se asocian a una mayor estancia hospitalaria. Todo ello, finalmente, contribuye también a que la resistencia incida negativamente en el coste de los servicios sanitarios (Rubio-Terrés *et al.* 2010).

La selección de cepas resistentes no sólo es importante para un paciente aislado que esté recibiendo antimicrobianos, pues dichas cepas pueden acabar colonizando e infectando a individuos sanos o a pacientes no infectados. Cabe, pues, la diseminación entre unidades del mismo hospital, o entre hospitales de la misma zona (Rahal *et al.* 2002), e incluso entre centros de diferentes áreas, en el caso de pacientes trasladados, a veces procedentes de países donde la resistencia supone un problema grave. Además, incluso si no se produce la transmisión de una cepa resistente entre pacientes, algunos de los elementos genéticos responsables de la resistencia pueden transmitirse entre microorganismos, y éstos a su vez a nuevos pacientes.

Es obvio, por todo ello, que las consecuencias de la resistencia sobrepasan el ámbito del paciente, para entrar en el de la salud pública. El imparable aumento y la diseminación de microorganismos resistentes implican la necesidad de desarrollar a corto y medio plazo nuevos antimicrobianos que puedan ser usados en un entorno de multiresistencia creciente.

Todas estas circunstancias exigen la aplicación de medidas de uso racional de antimicrobianos y de control de infección que contribuyan a frenar la expansión de cepas resistentes, tanto en el hospital como en el medio extrahospitalario (Martínez-Martínez *et al.* 2010). La resistencia a los antimicrobianos es uno de los problemas de salud pública más graves del mundo. Muchos de los microorganismos han dejado de responder a los antimicrobianos de uso común. El problema es tan grave que, si no se emprende una acción concertada a escala mundial, corremos el riesgo de regresar a la era preantibiótica (Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, 2005).

Asimismo, además de la inducción de resistencias, los efectos negativos del uso inapropiado de antibióticos, se resumen en los siguientes puntos:

- Fracaso terapéutico.

- Enmascaramiento de procesos infecciosos.
- Cronificación: la falta de erradicación de un número suficiente de bacterias dará lugar a la persistencia de algunas que mantienen su grado de patogenicidad sin ocasionar manifestaciones agudas.
- Recidiva: las cepas supervivientes, sean resistentes o sensibles, inician una nueva proliferación que provocará una recaída o una reinfección.
- Efectos adversos debidos a la acción del medicamento (independientes de que sea o no eficaz). La toxicidad de algunos antibióticos es potencialmente grave y su aparición es inaceptable si el paciente no necesitaba el fármaco.
- Aparición de interacciones entre medicamentos.

Del mismo modo, los factores que influyen en el uso irracional de los antibióticos son los siguientes:

- Escasos medios diagnósticos.
- Poco acceso a información médica o información médica inadecuada.
- Calidad de dispensación.
- Dificultades en el abastecimiento.
- Pacientes ya tratados.
- Información al paciente.
- Supersticiones y preferencias.
- Insuficiente formación terapéutica en pre y post grado.
- Divulgación e información farmacológica de laboratorios fabricantes.

1.3. ACTITUD FRENTE AL USO INAPROPIADO DE ANTIMICROBIANOS.

La evaluación del uso de antimicrobianos permite identificar los problemas relacionados con el uso de determinados antimicrobianos o con el tratamiento de determinadas infecciones.

Muchos son los factores que afectan la forma en que se utilizan los antimicrobianos. Así pues, se requiere un enfoque multidisciplinar para concebir, poner en práctica y evaluar las intervenciones que fomenten el uso óptimo de los antimicrobianos y mejoren los programas de lucha contra las infecciones (Alós *et al.* 1997). De vez en cuando se deben investigar las razones subyacentes del uso inapropiado, como pueden ser la incertidumbre

del diagnóstico, el conocimiento y la práctica del prescriptor, la disponibilidad sin restricciones de antimicrobianos, el exceso de trabajo, el fomento impropio de los antimicrobianos, la búsqueda de lucro y el temor a las imputaciones. La comprensión de tales razones permite la elección de estrategias adecuadas, eficaces y correctivas (Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, 2005). Se necesita un grupo de trabajo especial que disponga de los medios adecuados para coordinar las políticas y las estrategias en la nación, tanto en el sector público de la salud como en el privado. La estructura del grupo de trabajo especial puede variar, pero siempre debe contar con la participación del gobierno (Ministerio de Sanidad), el laboratorio de microbiología de referencia nacional, los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeras), las instituciones docentes, la autoridad reguladora nacional en materia de medicamentos, la industria farmacéutica y los grupos de consumidores.

En la actualidad no está consensado ni existe un método de referencia para mejorar el uso eficiente de antibióticos en un área salud. Está demostrado que las acciones voluntaristas llevadas a cabo por personal poco experimentado y las intervenciones puntuales que no se consolidan en el tiempo terminan en fracaso (Thomson *et al.* 2007). Por este motivo, para que los programas de uso racional de medicamentos resulten exitosos deben combinar varios tipos de intervenciones, y ser conducidos por personal multidisciplinar, especializado y en condiciones de liderazgo. Como la finalidad de estas estrategias es su consolidación en el tiempo, el método a aplicar debe adaptarse a las características de la institución y al personal al cual va dirigido, con el objeto de que el programa resulte aceptable y se asegure la mejor calidad de la atención médica al menor coste.

Para el manejo adecuado y racional de antibióticos se requiere de una serie de conocimientos: la farmacología y farmacocinética de los diversos antibióticos, las indicaciones de primer orden y las alternativas en las diversas enfermedades infecciosas y los efectos adversos y las contraindicaciones.

En los establecimientos de mayor complejidad de salud que manejan pacientes hospitalizados, se debe: formar los comités de control de enfermedades infecciosas; realizar en forma obligatoria las vigilancias epidemiológicas local, regional y nacional de los

gérmenes implicados en infecciones hospitalarias; efectuar estudios de sensibilidad antibiótica; y, aplicar las normas de prevención de control de las enfermedades infecciosas. Se requiere de campañas de educación en todos los niveles, de lo contrario asistiremos al preocupante aumento de los gérmenes resistentes a uno o más antibióticos tanto en la comunidad como en los servicios de hospitalización.

Si bien el manejo de los antibióticos sigue siendo un arte, no debe ser considerado como una simple receta de cocina, el médico y el personal de salud deberán estar en constante actualización, a fin de evitar problemas de resistencia, reacciones adversas a los medicamentos, lo que permitirá un mejor manejo de las diversas patologías que afectan al ser humano.

1.3.1. Intervenciones para promover el uso racional de antibióticos.

Diversos estudios sobre intervenciones efectivas para promover la prescripción prudente de antibióticos muestran que una variedad de intervenciones han mejorado el tratamiento antibiótico para pacientes y que los cambios en la prescripción pueden relacionarse con mejorías en los resultados clínicos o microbiológicos. La mayoría de las intervenciones analizan la elección del fármaco o la dosificación. Sin embargo, la mayoría de los estudios aportan pruebas directas de la repercusión potencial sobre el coste (en comparación con las opciones alternativas pertinentes), pero no sobre la efectividad clínica, los beneficios probables, la seguridad o la propensión a la aparición de resistencia (Davey *et al.* 2007). La monitorización e información dinámica sobre los procesos infecciosos y el consumo de antimicrobianos son de gran relevancia para la gestión clínica, pues permiten observar la evolución de un conjunto de características de la población asistida y permite la toma de decisiones sobre actividades de control (Tonna *et al.* 2008).

Asimismo, las intervenciones para promover el uso racional de antibióticos se pueden clasificar en tres grupos diferentes.

- Intervenciones persuasivas: basadas en la distribución de materiales educativos; reuniones educativas; procesos de consenso local; visitas de extensión educativa; líderes de opinión locales; recordatorios proporcionados verbalmente, por escrito o por computadora; auditoría y retroalimentación (*feedback*).

- Intervenciones restrictivas: basadas en la información selectiva de las susceptibilidades del laboratorio; restricción de la lista de medicamentos disponibles; autorización previa de las prescripciones por médicos especialistas en enfermedades infecciosas, microbiólogos, farmacéuticos; sustituciones terapéuticas; órdenes de detención automática y estrategias de cambio de la política de antibióticos, como ciclos, rotación y estudios cruzados (*cross-over*). Este tipo de intervención sólo puede ser realizada en atención secundaria.
- Intervenciones estructurales: basadas en la influencia en la prescripción de antibióticos del reemplazo de los registros escritos por registros electrónicos y de la introducción u organización de mecanismos de monitorización de la calidad.

Ante la falta de comparaciones directas, cualquier conclusión sobre la efectividad de las diferentes intervenciones debe ser por un período de tiempo. La cuestión clave es cómo se puede identificar la intervención o las intervenciones más efectivas. Una revisión reciente de 235 estudios sobre la implementación de guías concluyó que "se necesita más investigación para desarrollar y validar un marco teórico coherente de conductas profesionales y organizativas de salud y cambios de conducta, para dar a conocer de manera más adecuada las opciones de intervención en ámbitos de investigación y de servicios" (Grimshaw *et al.* 2004). Esta revisión agrega dos conclusiones importantes. La primera es que las intervenciones tienen menos probabilidad de ser exitosas si existen pruebas de que la práctica ya está cambiando en la dirección deseada (es decir, hay una pendiente significativa anterior a la intervención en la dirección del efecto deseado). Como tal, parecería ser una cuestión de intuición, pero el hecho es que en siete estudios, los investigadores implementaron una intervención a pesar de pruebas claras de que la práctica ya estaba cambiando en la dirección prevista (Avorn *et al.* 1988; Belliveau *et al.* 1996; Berild *et al.* 2002; Inaraja *et al.* 1986; Saizy-Callaert *et al.* 2003; Wilson *et al.* 1991; Woodward, *et al.* 1987). La segunda conclusión es que las intervenciones restrictivas tienen una mayor repercusión inmediata que las intervenciones persuasivas. Por otro lado, sólo el 11% de los estudios proporcionaron información sobre el coste de la intervención.

Un sondeo de los recursos disponibles para la implementación de guías en el Reino Unido concluyó que la mayoría de las organizaciones de atención sanitaria no tiene un presupuesto lo suficientemente amplio como para resistir estrategias complejas de

diseminación o implementación. En su lugar, se espera que las organizaciones logren cambios mediante la diseminación de materiales educativos y las reuniones educativas breves (Grimshaw *et al.* 2004). Aunque la información limitada sobre los recursos necesarios para implementar intervenciones revela claramente que estas expectativas son poco realistas.

1.3.2. Estrategias y campañas para el uso racional de antibióticos.

1.3.2.1. Estrategias internacionales.

Diversas Organizaciones Internacionales dedicadas a promover la salud de la población (Organización Mundial de la Salud, *Centers for Diseases Control*, *European Centre for Disease Prevention and Control*), reconocen la gran importancia de promover medidas sanitarias para preservar la eficacia de los antibióticos. Cada vez es más frecuente encontrar casos de pacientes infectados por microorganismos que han desarrollado una resistencia a los antimicrobianos.

En septiembre de 1998, se celebró en Copenhague la conferencia Europea “The Microbial Threat” (*The Copenhagen Recommendations*, 1998), que reunió a profesionales de la salud, veterinaria, alimentación, autoridades, industria, universidad y consumidores de los estados miembros de la Unión Europea. De esta reunión salieron las conocidas como Recomendaciones de Copenhague. La conferencia se organizó en torno a grupos de trabajo multisectoriales sobre los siguientes aspectos:

- Implicaciones para la salud humana del aumento de la resistencia a los antimicrobianos.
- Vigilancia de los microorganismos resistentes a los antimicrobianos.
- Medición del uso de los antimicrobianos.
- Buenas prácticas del uso de los antimicrobianos.
- Desarrollo de programas de investigación en resistencia a antimicrobianos.

A partir de la conferencia de Copenhague se han celebrado otras conferencias europeas similares, la última de las cuales es la “V Conferencia Internacional de Seguridad del Paciente: Infección relacionada con la atención sanitaria y resistencia antimicrobiana”, organizada por la Presidencia Española de la Unión Europea en junio de 2010.

En septiembre de 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2001) presentó la primera estrategia mundial para combatir la emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana. Conocida como “*WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*”, se basa en que la resistencia antimicrobiana es un problema global que se debe abordar en todos los países. Ningún país individual, no importa lo efectivo que sea en la contención de la resistencia dentro de sus fronteras, puede protegerse de la importación de patógenos resistentes.

La estrategia de la OMS propone varias áreas de actuación; en cada área se proponen intervenciones y actuaciones prioritarias para su implementación en programas nacionales. Se formulan 67 recomendaciones, de las cuales se identifican 14 de especial prioridad (OMS 2001). Por ejemplo, la prioridad 5.1, considerada fundamental, propone que el control de la resistencia antimicrobiana se considere una prioridad nacional de los gobiernos. Esta prioridad incluye la creación de grupos de trabajo nacionales interdisciplinarios, es decir, formados por miembros de los sectores afectados por los antibióticos, y el establecimiento de una estrategia nacional de acción contra la resistencia antimicrobiana. En una reunión celebrada en la Organización Mundial de la Salud en Ginebra en 2002 para el seguimiento de la puesta en práctica de las recomendaciones, se observó que la implementación de estas medidas era compleja y tenía limitaciones importantes (Implementation Workshop on the WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance, 2002).

Las intervenciones propuestas por la Organización Mundial de la Salud se organizan mediante la cooperación entre grupos (consumidores, médicos prescriptores, farmacéuticos, veterinarios, dirigentes de hospitales y laboratorios de diagnóstico, gobiernos nacionales, la industria farmacéutica, sociedades profesionales y otros) capaces de influir en la resistencia a antimicrobianos y en los cuales los cambios propuestos es probable que tengan un impacto significativo (WHO, 2001).

En noviembre de 2001, el Consejo de la Unión Europea publicó las recomendaciones para el uso prudente de los antimicrobianos en medicina humana (*Council Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. Official Journal of the European Communities*, 2001), un documento importante en el que se proponen acciones a todos los países miembros para implementar medidas de uso

prudente de antimicrobianos en medicina. En junio de 2008, el Consejo de la Unión Europea publicó un nuevo documento de conclusiones acerca de la resistencia a antimicrobianos en Europa (*Council Conclusions on Antimicrobial Resistance*, 2008). En junio de 2009, el Consejo de la Unión Europea publicó sus recomendaciones sobre la seguridad del paciente, incluyendo la prevención y el control de las infecciones asociadas a los centros de salud (*Council Recommendation on patient safety*, 2009), otro documento importante con recomendaciones para la prevención de las infecciones, incluyendo las infecciones por bacterias resistentes.

En el año 2005 se crea el Centro Europeo para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades (ECDC), dónde, la resistencia a los antimicrobianos es una de sus actuaciones prioritarias. El Centro Europeo para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades promueve la celebración del Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos el 18 de noviembre de cada año (*European antibiotic Awareness Day launch seminar*, 2009). Dicho día se celebra en todos los países europeos con multitud de actos institucionales, profesionales y de gran repercusión en los medios (Earnshaw *et al.* 2009). Algunos países han hecho coincidir sus propias campañas nacionales con la del Centro Europeo para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades (Figura 1.1).

Figura 1.1. Logotipo español del Día Europeo para el Uso Prudente de Antibióticos



Por otro lado, En 1998, la V Dirección General de la Unión Europea fundó el proyecto *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) (Oteo *et al.* 2002), cuya finalidad es reducir la resistencia a antimicrobianos mediante la elaboración de bases de datos globales que permitan evaluar y comparar la resistencia a antibióticos en los distintos estados miembros de la Unión Europea a lo largo del tiempo, así como facilitar la adopción de nuevas directrices en el uso de antibióticos. Este proyecto recoge actualmente información de aislamientos invasivos, procedentes de sangre o líquido cefalorraquídeo, de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. En 2008, más de 900 laboratorios de 31 países participaron en el *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*, con una cobertura poblacional de alrededor de 100 millones de habitantes.

Se trata del primer sistema público de vigilancia de la resistencia a antibióticos en Europa que funciona como una red de redes nacionales. Desde 2007, EARSS ha pasado a depender directamente del European Center for Disease Prevention and Control (ECDC).

En España, la subred nacional de *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* se ha constituido a su vez en la Red Española para la Vigilancia y Estudio de la Resistencia a Antibióticos (REVERA-EARSS). En paralelo a este proyecto, la Unión Europea puso en funcionamiento en 2002 la *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC) para la vigilancia del consumo de antibióticos en Europa (Campos *et al.* 2002). Esta red pretende obtener información fiable del consumo comunitario e intrahospitalario de antibióticos en los distintos países europeos y relacionarlos con los datos de resistencia para obtener, así, una visión en conjunto de esta problemática.

1.3.2.2. Campañas para el uso racional de antibióticos.

Entre las estrategias para reducir el riesgo de la resistencia a antimicrobianos, tales como, vigilancia de la resistencia y el consumo, reducción de la carga de la enfermedad mediante vacunación, control de la infección, las medidas educativas dirigidas al público y a los profesionales de la salud son de gran importancia en la mayoría de programas para reducir el uso inapropiado, tanto el uso excesivo (p. ej., para tratar infecciones virales

respiratorias) como el mal uso (p. ej., mala elección del antibiótico, de la ruta, de la dosis o de la duración).

Las infecciones respiratorias agudas adquiridas en la comunidad, sobre todo en niños, son una de las causas más importantes de uso inapropiado (Nyquis *et al.* 1998; Gonzales *et al.* 1997), por lo que la mayoría de las campañas educativas se centran en este tipo de infecciones.

Tal y como hemos observado en el Eurobarómetro (*Special Eurobarometer*, 2010) el conocimiento de la población acerca de los antibióticos es pobre.

La emisión de las campañas por televisión durante las horas de mayor audiencia es el medio más efectivo (aunque también el más caro) de llegar al público; un modo efectivo de acceder a los profesionales es mediante las visitas educativas personalizadas o *academic detailing*, un procedimiento por el cual expertos locales mantienen visitas educativas personalizadas con los médicos (Finch *et al.* 2004; O'Brien *et al.* 2007).

Para mejorar el impacto de las campañas, es conveniente que cuenten primero con una planificación adecuada y con el apoyo de los responsables de la política sanitaria; es recomendable conocer previamente las actitudes y el grado de información del público y los profesionales; es mejor que el objetivo sea cambiar las actitudes que sólo dar información general; los destinatarios deben estar bien definidos (profesionales de la salud, padres, etc.); la campaña debe coincidir con la época de mayor incidencia de las infecciones respiratorias agudas; los mensajes deben ser claros, consistentes y positivos; deben utilizarse múltiples medios y una vez concluida debe evaluarse (Finch *et al.* 2004)

Dar la información adecuada y suponer que el destinatario la asumirá y cambiará de actitud puede no ser cierto, ya que el cambio de conducta es un proceso complejo y en múltiples fases (Finch *et al.* 2004; O'Brien *et al.* 2007). En el caso de las campañas educativas sobre el uso de los antibióticos, se espera conseguir cambios en dos poblaciones muy distintas y heterogéneas: el público (incluyendo pacientes y padres) y profesionales de la salud (médicos, sobre todo, pero también farmacéuticos, enfermeras, dentistas, etc.); ambos requieren estrategias diferentes.

En España se han celebrado dos campañas nacionales en el otoño de 2006 y 2007 con el lema “Uso responsable de antibióticos. Usándolos bien hoy mañana nos protegerán” (Campaña para el uso responsable de antibióticos, 2006 y 2007). Tuvieron un formato

multimedia intensivo, se centraron en pediatría, en la automedicación, en el uso con receta y en el uso apropiado (Figura 1.2).

Figura 1.2. Carteles divulgativos de las campañas españolas de uso prudente de antibióticos.



La evaluación de la efectividad de las campañas es generalmente un punto débil de éstas (Finch *et al.* 2004; Huttner *et al.* 2010). De las campañas nacionales más duraderas, las de Francia y Bélgica, se deduce que es necesario exponer a la población diana a campañas repetidas anuales durante largos períodos para obtener un efecto mantenido en el tiempo (Sabuncu *et al.* 2009; Goossens *et al.* 2005; Goossens *et al.* 2006). Es difícil valorar la efectividad de las intervenciones a gran escala, sobre todo si son de corta duración, ya que no suelen tener un grupo de control, el diseño es cuasi experimental y hay demasiadas variables que pueden confundir, como es el caso de la variabilidad estacional de las infecciones respiratorias (Arnold *et al.* 2007; Ranji *et al.* 2008). En condiciones experimentales controladas, se han observado reducciones importantes del consumo de antibióticos en la comunidad después de intervenciones múltiples (Perz *et al.* 2002).

En Bélgica, se observó un 36% de reducción de las prescripciones de antibióticos entre 1999-2000 y 2006-2007; en Francia, entre 2002 y 2007, se observó un 26,5% de descenso en las prescripciones de antibióticos; la reducción más acusada fue en niños, uno de los objetivos de las campañas francesas (Sabuncu *et al.* 2009).

Acerca del impacto de la disminución en el consumo sobre la resistencia a antimicrobianos hay poca información. En Francia y en Bélgica se ha observado la disminución de la resistencia de *Streptococcus pyogenes* a macrólidos, y neumococo a

penicilina y macrólidos en cepas invasivas, pero ese efecto ha ocurrido también en España (Oteo *et al.* 2004) y podría deberse, en parte, al uso de vacunas conjugadas. No se han evaluado en detalle los posibles efectos adversos de las campañas, es decir, su impacto en el aumento de la morbilidad, por ejemplo en neumonías y otitis (Huttner *et al.* 2010).

En el caso de las campañas españolas de 2006 y 2007, el análisis preliminar sugiere un efecto limitado en la reducción del consumo de antibióticos, aunque podría haber tenido otros efectos no estudiados sobre la automedicación (Campos *et al.* 2010).

1.4. ESTUDIOS DE CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS.

El abordaje del uso racional de medicamentos se basa, entre otros, en los estudios de utilización de medicamentos. Estos estudios, forman parte de una disciplina de la farmacología conocida como farmacoepidemiología y 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. 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 (Oteo *et al.* 2004; Goosens *et al.* 2005; Lázaro *et al.* 2006; Lázaro *et al.* 2002; Vázquez *et al.* 2006; Pedrera *et al.* 2004; Pastor García, 2001; Solé *et al.* 2004) en el ámbito de la Atención Primaria, que no se corresponden con un patrón geográfico determinado en los diferentes países europeos (Oteo *et al.* 2004; Cars *et al.* 2001; Goosens *et al.* 2005; Llor *et al.* 2005; Thrane *et al.* 1999; Resi *et al.* 2003 y Lázaro *et al.* 2006), Comunidades Autónomas (Lázaro *et al.* 2002; Vázquez *et al.* 2006), provincias de nuestro país (Vázquez *et al.* 2006; Garcia-Rey *et al.* 2004) e, incluso dentro de la misma provincia (Vázquez *et al.* 2006; Pedrera *et al.* 2004; Siles *et al.* 2004; Pastor García, 2001; Solé *et al.* 2004).

Por otro lado, estos estudios son de vital importancia puesto que tal y como ya hemos comentado en el apartado anterior, existe una relación causa-efecto entre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencia a estos fármacos (Goosens *et al.* 2005).

El continuo desarrollo de nuevas moléculas de antibióticos ha paliado hasta la fecha la falta de eficacia de otras frente a las cuales se había desarrollado resistencia, pero puede

llegar el momento en el cual nuestro arsenal terapéutico se vea superado por la rápida capacidad adaptativa de las bacterias (Metlay *et al.* 2006). Por tanto, es necesario establecer estrategias locales, nacionales e internacionales que nos ayuden a combatir eficazmente la resistencia a antibióticos, o al menos minimizar su impacto. En este sentido la reducción del consumo innecesario o inapropiado de antibióticos y la vigilancia epidemiológica de la resistencia son algunas de las más importantes (Williams *et al.* 1998). Los estudios de consumo describen las cantidades de los medicamentos dispensados. Son útiles como sistemas de alerta, para detectar desviaciones de consumo, comparar zonas de salud o médicos, y aproximar la calidad del medicamento prescrito.

1.4.1. Consumo de antibióticos.

1.4.1.1. Consumo de antibióticos en Europa.

Hay mucha información sobre la prevalencia de las resistencias en patógenos humanos a antimicrobianos, y estos datos muestran que hay importantes diferencias geográficas (Goossens *et al.* 1998). No obstante, hasta hace pocos años, las bases de datos nacionales sobre uso de antibióticos utilizaban diferentes métodos tanto de clasificación de medicamentos como de unidad de medida del consumo de los mismos, por lo que la realización de estudios comparativos de uso de antibióticos entre diferentes países no era posible. Por este motivo, en el año 2001, la Unión Europea (Council recommendation of 15 November 2001) publicó estrategias específicas que se deben seguir para recoger datos sobre el uso de antibióticos. Ese mismo año, tal y como hemos comentado anteriormente, se fundó el proyecto Europeo de vigilancia del consumo de antimicrobianos (ESAC), con el fin de obtener datos comparables y fiables sobre el uso de antibióticos en Europa. Con los datos obtenidos a través del proyecto se realizó un estudio del consumo de antibióticos en Europa (Goossens *et al.* 2005). En este estudio se analiza el consumo de antibióticos en 26 países europeos, incluido España, durante un periodo de 6 años (1997-2002). La información recogida por este proyecto se basa en las prescripciones con cargo al Sistema Nacional de Salud que cubre prácticamente al 100% de la población; por lo tanto, la estimación no está basada en un muestreo sino que se refiere a la población diana en su conjunto. Sin embargo, los datos de prescripciones del Sistema Nacional de Salud

subestiman el consumo de antibióticos, dado que en España el consumo sin receta médica sigue siendo alto a pesar de que está prohibido por la ley.

El consumo y uso de antibióticos presenta importantes variaciones entre los distintos países europeos con respecto a la cantidad total consumida, a las familias de antibióticos utilizadas e, incluso, a los principios activos más consumidos dentro de cada una de las familias. Se observan valores máximos de consumo de antibióticos de 32,2 DHD en Francia y mínimos de 10,0 DHD en Noruega en el estudio europeo (Goossens *et al.* 2005) se observa un incremento en el consumo que va desde los países del norte hacia los países del sur de Europa. A su vez, se observa que las tasas de resistencias a antibióticos son bajas en los países del norte de Europa, mientras que estas tasas llegan a niveles alarmantes en los países del sur y centro de Europa. También se observan fluctuaciones en la utilización de antibióticos asociadas a los cambios de estaciones del año. Estas fluctuaciones son superiores en los países del sur y este de Europa respecto a los países del norte.

En la mayoría de los países, se observa un uso creciente de los antibióticos de aparición más reciente (antibióticos de amplio espectro) tales como la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico y los nuevos antibióticos de los grupos de macrólidos y quinolonas respecto a un uso decreciente de los antibióticos más antiguos (espectro reducido) penicilinas y cefalosporinas. Sin embargo, las penicilinas y las cefalosporinas de primera generación son todavía ampliamente prescritas para el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad en algunos países del norte de Europa.

En el análisis estacional, los picos de consumo de antibióticos en invierno en países con altos niveles anuales de utilización de antibióticos pueden estar relacionados con una elevada incidencia de diagnósticos de infecciones de vías respiratorias con etiología bacteriana. En un estudio se observó que en los países bajos (donde existe un bajo consumo de antibióticos y menor pico en los meses de invierno), en el diagnóstico de infección de las vías superiores se asociaba con mayor frecuencia etiología vírica mientras que en los países del sur (mayor consumo de antibióticos y mayor pico en los meses de invierno) se observaba una mayor asociación de infección respiratoria superior a episodios de bronquitis y por tanto, un aumento en la prescripción de antibióticos (Deschepper *et al.* 2002). En ningún país salvo en uno (Portugal) se han registrado fluctuaciones estacionales de

consumo de ciprofloxacino lo que sugiere que este fármaco fue utilizado principalmente para el tratamiento de infecciones del tracto urinario. Las fluctuaciones encontradas en Portugal indican que utilizan el ciprofloxacino para tratar infecciones en invierno especialmente del tracto respiratorio. El ciprofloxacino tiene poca actividad frente a estreptococos por lo que este fármaco no debe utilizarse para tratamiento de pacientes con infecciones respiratorias (Hooper *et al.* 2002). Una baja fluctuación estacional de las primeras fluoroquinolonas, como ciprofloxacino, es un buen marcador de uso restringido. Levofloxacino y Moxifloxacino tienen mejor actividad contra neumococos (Hooper *et al.* 2002), su introducción en Europa tuvo mucho éxito en países con alto consumo de antibióticos y con elevadas tasas de resistencias. En Francia, el uso de cefalosporinas para tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio no complicadas ha aumentado a pesar de la recomendación de no usar cefalosporinas en tales circunstancias (Guillemot *et al.* 1999). Este alto consumo de cefalosporinas es debido a una elevada utilización de cefalosporinas orales de tercera generación, es decir, cefpodoxima y cefixima.

Las diferencias en el uso de antibióticos entre los países se podrían explicar por (De Laat *et al.* 2002):

- Diferentes condiciones de mercado para los antibióticos. Los precios de los antibióticos (y de otros productos) varían entre los diferentes países europeos. Por ejemplo, si el precio en Francia es 100, el nivel sería de 160 en Gran Bretaña y de 175 en Alemania. El bajo nivel de los precios de farmacia en Francia puede ser un importante factor del alto consumo de medicamentos. En la mayoría de países europeos la economía farmacéutica esta regulada por el control del precio del producto. Sin embargo, en Francia ha sido estructurado como sistema de bajo precio y alta cantidad, mientras que en otros países, como por ejemplo Alemania, ha sido estructurado hacia un sistema de alto precio y baja cantidad. El sistema de bajo precio y de alta cantidad que existe en Francia induce a las compañías farmacéuticas a desarrollar esfuerzos promocionales agresivos y campañas de marketing para aumentar las ventas y compensar los bajos precios. Como consecuencia, es obvio que los médicos de familia en Europa estén expuestos a muy diferentes fuerzas de marketing, las cuales influirán en la prescripción de antibióticos.

- Diferentes regulaciones de autoridades sanitarias. Las prescripciones de antibióticos están influidas por la política de reembolso y la estructura del mercado farmacéutico. Otro factor importante en las tasas de prescripción antibiótica en los diferentes países europeos es el poder regulador de las autoridades sanitarias. En Alemania, por ejemplo, las autoridades sanitarias han asignado un límite de gastos en antibióticos y, por lo tanto, tienen un mayor impacto sobre el uso de medicamentos que el ejercido por entidades en los países que no hay límite de gasto, como Francia y España. En 1990 la introducción de límites en los presupuestos médicos y un sistema de fijación de precios de referencia en Alemania condujo a un cambio en las preferencias de prescripción y un incentivo para los médicos alemanes en evitar los nuevos antibióticos más caros.
- Diferente organización de la Atención Primaria. La mayoría de médicos de familia están empleados por los municipios y pagados a través de los impuestos. A los médicos de familia privados se les paga un precio por visita. Las farmacias están monopolizadas en Dinamarca y Suecia y los pacientes sólo pueden acceder a los antibióticos a través de las prescripciones médicas.
- En algunos países europeos, como por ejemplo en Dinamarca, todos los individuos están asignados a un médico de familia y contactan con él para cualquier tipo de problema independientemente de la edad. En otros países como España, todos los individuos están asignados también a un médico de familia, pero la Atención Primaria de los niños la realizan los pediatras y el número de médicos de familia por habitante es superior a la mayoría de países europeos.
- Diferentes tipos de antibióticos. Los médicos de familia de los países nórdicos prefieren las penicilinas de espectro reducido, como penicilina V, para la mayoría de pacientes con infección del tracto respiratorio. En contraste, los médicos de familia de los países de Europa del sur prefieren las penicilinas de amplio espectro, tanto solas como en combinación con ácido clavulánico. Las quinolonas y las cefalosporinas se utilizan 10 veces más frecuentemente en España en los pacientes con infección de tracto respiratorio respecto a los médicos de familia daneses. Las penicilinas de amplio espectro como quinolonas y cefalosporinas, se han asociado a

un mayor riesgo de provocar resistencias bacterianas comparado con las penicilinas de espectro reducido.

Los programas de intervención son necesarios para mejorar la calidad de prescripción antibiótica y para influir en la elección de antibióticos para pacientes con infección de tracto respiratorio en Atención Primaria. Los medicamentos genéricos juegan un papel pequeño (<5%) en Francia, pero suponen la mayoría de medicamentos en Dinamarca y aproximadamente la mitad de todos los medicamentos prescritos en Alemania. Esta característica contribuye a que se observe en Francia una tendencia a utilizar nuevos y más potentes antibióticos. En Dinamarca y Alemania, por el contrario, se utilizan los antibióticos genéricos de espectro reducido. En España un 15% de todos los medicamentos consumidos corresponden a genéricos.

- Diferente uso de tests diagnósticos por los médicos de familia. Desde hace varios años se utilizan rutinariamente los tests de diagnóstico rápido para distinguir entre infecciones de etiología viral o bacteriana en los países nórdicos. En Dinamarca, 9 de cada 10 pacientes en medicina general con síntomas indicativos de amigdalitis son examinados con técnicas antigénicas rápidas para antígeno estreptocócico (StrepA). Además, a la mayoría de pacientes con sospecha de infección respiratoria de vías bajas se realiza el test de proteína C reactiva. En Noruega y Suecia el uso de los tests de diagnóstico rápido en medicina general es similar a Dinamarca. Sin embargo, en los Países bálticos y en los países del Sur de Europa, los tests de diagnóstico rápido no se han implementado como herramientas diagnósticas en la práctica diaria. Un nuevo estudio piloto (*happy audit*) indica que se puede conseguir una considerable reducción en la prescripción antibiótica al introducir StrepA y proteína C reactiva en medicina general en España. Los estudios han demostrado una reducción en el uso de antibióticos por parte de los médicos de familia que tratan amigdalitis de acuerdo con las guías de actuación.

1.4.1.2. Consumo de antibióticos en España.

Tal y como hemos comentado en apartados anteriores, la mayor parte del consumo de antibióticos en España, al igual que en otros países, se produce en el ámbito

extrahospitalario donde alcanza aproximadamente el 90% del total. A su vez, el 85% de este consumo se destina a tratar infecciones respiratorias. El uso de antibióticos tiene un fuerte carácter estacional, concentrado en los meses de noviembre a febrero, es decir, coincidiendo con el período de máxima prevalencia de infecciones respiratorias, la mayoría de ellas virales.

En un estudio publicado en el año 2001 (Cars *et al.* 2001), España figuraba como el segundo país más consumidor de antibióticos de Europa, después de Francia. Además no sólo se observaron diferencias cuantitativas muy marcadas (el más consumidor, Francia, utilizaba 3 veces más antibióticos que el menos consumidor, Holanda), sino también cualitativas, ya que los países menos consumidores utilizan más los antibióticos de espectro bacteriano reducido en contraste con los países más consumidores como Francia y España, en los que no sólo se utilizan más antibióticos, sino que éstos son de espectro más amplio.

Asimismo, según un estudio europeo comparativo reciente (Grigoryan *et al.* 2006), ya comentado anteriormente, España se encuentra entre los países con mayor grado de automedicación con antibióticos en Europa y de acopio de los mismos en el hogar.

Por otro lado, en otro artículo (Lázaro *et al.* 2006) que estudia la evolución en la utilización de antibióticos en España durante un periodo de 11 años (1995-2005) se observa que el consumo de antibióticos en España alcanzó su máximo histórico en 1995, con 22,1 dosis diaria definida (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD). A partir de ese momento disminuyó hasta las 18 DHD que se contabilizaron en 2001. Lamentablemente a partir de esa fecha se ha registrado un aumento del consumo llegando en el año 2005 a 19,3 DHD.

Este cambio en la tendencia se debe fundamentalmente al incremento del uso de penicilinas. El aumento del consumo total de penicilinas observado en los últimos años es consecuencia del incremento del uso del subgrupo de penicilinas combinadas con inhibidores de β -lactamasas, principalmente amoxicilina/ácido clavulánico. El uso de penicilinas de amplio espectro, básicamente amoxicilina, descendió durante todo el periodo siendo más pronunciado en los primeros años. No obstante, los datos del artículo proceden de las prescripciones con cargo al Sistema Nacional de Salud que han sido dispensadas en oficinas de farmacia. Por lo tanto, no incluyen la dispensación de antibióticos sin receta médica ni la prescripción privada. Esto debería suponer un sesgo mínimo ya que la dispensación de antibióticos sólo debe realizarse bajo prescripción médica. No obstante, en

otro artículo (Barbaro-González *et al.* 2006) se estimó que aproximadamente el 13,1% del total de antibióticos demandados se dispensaron sin receta, negándose la dispensación únicamente en el 1,3% de los casos. La venta sin receta se concentró en el grupo de las penicilinas, y fundamentalmente en la amoxicilina y la amoxicilina/ácido clavulánico que contribuyeron con un 56%.

Existen distintas fuentes de información para el estudio del consumo extrahospitalario de antibióticos en España. Una de ellas es la base de datos que gestiona el Ministerio de Sanidad y que recoge las prescripciones a cargo del Sistema Nacional de Salud. Otra es el *International Medical Statistics*, que recoge información de ventas totales de los mayoristas farmacéuticos. El primer sistema puede infravalorar el consumo total ya que no considera el realizado con prescripciones de la medicina privada ni, principalmente, el consumo sin receta médica. Sin embargo, es posible que las cifras obtenidas del *International Medical Statistics* tengan el problema contrario, es decir, que sobreestimen el consumo de antibióticos en España. Las razones para este supuesto son que consideran cualquier venta, incluyendo no solo las ventas sin receta sino también los antibióticos para animales e incluso para la exportación, ya que los antibióticos son más baratos en España que en otros países europeos. Si con datos españoles de las prescripciones del Sistema Nacional de Salud, incluyéramos los datos del *International Medical Statistics* de ventas totales en España, España pasaría a ser el segundo país más consumidor de antibióticos en Europa.

A nivel del consumo extrahospitalario de antibióticos, encontramos un estudio (Campos *et al.* 2007) que comparó dicho consumo en nuestro país de las dos maneras anteriormente descritas, por un lado, mediante los datos de prescripciones con cargo al Sistema Nacional de Salud y por otro lado, mediante los datos de ventas del *International Medical Statistics*. Para ello se obtuvo información del consumo en 2002, 2004 y 2005 y se expresó en forma de Dosis Diaria Definida (DDD) por 1.000 habitantes por día. El consumo de antibióticos en España basado en datos de prescripciones y datos de ventas en 2002 fue 18,01 y 26,33 DDD/1000 habitantes/día, respectivamente; en 2004 fue 18,48 y 28,12 DDD/1000 habitantes/día, respectivamente; y en 2005 19,29 y 28,93 DDD/1000 habitantes/día, respectivamente. Las diferencias anuales entre el consumo según datos de prescripciones y datos de ventas fueron de 8,32 (31,6%) DDD/1000 habitantes/día en 2002;

9,64 (34,3%) DDD/1000 habitantes/día en 2004, y 9,64 (33,3%) DDD/1000 habitantes/día en 2005. Los antibióticos en los que se observó una mayor diferencia entre ambas fuentes fueron los más consumidos, amoxicilina y amoxicilina/ácido clavulánico, sobre todo amoxicilina posiblemente por ser, además, más barato. Las diferencias en el uso de amoxicilina y amoxicilina/ácido clavulánico (3,65 y 1,93 DDD/1000 habitantes/día, respectivamente, en 2005) consideradas en conjunto representaban el 57,9% del total de las diferencias entre datos de prescripciones y datos de ventas en 2005. Los autores concluyen que la medida del uso comunitario de antibióticos en España varía mucho en función de las fuentes utilizadas. El consumo sin receta podría ser la principal causa de estas diferencias detectadas.

1.4.1.3. Consumo de antibióticos en la Comunidad Valenciana.

En la Comunidad Valenciana, tal y como muestra el estudio de Pedrera (Pedrera *et al.* 2004) se observa una tendencia decreciente en los datos globales de consumo de antibióticos los años 2000 y 2001, para estabilizar este descenso en el año 2002; así, el consumo de antibióticos fue de 26,47 DDD/1.000 hab./día (DHD) para bajar a 23,56 en 2001 y 23,48 DHD en 2002.

El grupo terapéutico más prescrito en la Comunidad Valenciana en los años 2000-2002 fue el de las penicilinas de amplio espectro, seguido de macrólidos, y otros betalactámicos. Existen importantes diferencias entre prescripción a pensionistas (DHDFG) y activos (DHDF A), observando para penicilinas de amplio espectro que la DHD es de casi el doble, casi 4 veces más para macrólidos y casi 8 veces más para quinolonas. En cuanto a la evolución a lo largo de los 3 años, existe una discreta disminución entre los años 2000 y 2002 de todos los grupos de antibióticos a excepción del grupo de otros antibacterianos, que presenta un discreto aumento. Se destaca la nula prescripción de amfenicoles durante todo este período. Al analizar cada grupo por separado comparando las diferentes áreas de salud de la Comunidad Valenciana, se observan amplias diferencias. Se destaca una gran variabilidad en la prescripción de los cuatro grandes grupos de antibióticos y el hallazgo de diferencias importantes por áreas de salud.

Volviendo de nuevo al estudio europeo (Cars *et al.* 2001) ya comentado en apartados anteriores, se observan algunas diferencias en la utilización de antibióticos por

grupos terapéuticos entre España y la Comunidad Valenciana; así, en España, el orden de consumo era penicilina de amplio espectro, macrólidos, quinolonas y cefalosporinas. En la Comunidad Valenciana, el orden en 2002 fue penicilinas, macrólidos, cefalosporinas y quinolonas.

La gran variabilidad existente entre las diferentes áreas de salud indica que ante la igualdad del sistema sanitario en todas las áreas sanitarias analizadas son las creencias, actitudes y el comportamiento, tanto de los médicos como de los pacientes, lo que puede explicar estas diferencias, por lo que cualquier estudio de intervención debe ir dirigido a valorar estos factores.

1.5. PROYECTO MIURA.

El MIURA es un proyecto de múltiples intervenciones que pretende fomentar el uso racional de antimicrobianos en un área de salud. Para ello, un grupo multidisciplinar de especialistas del Hospital, representando a diversos Servicios (Microbiología, Farmacia Hospitalaria, Medicina Interna, Pediatría, Atención Primaria y Farmacia Comunitaria), planificó un cronograma de intervenciones de tipo educativo y no restrictivas, que se iniciaron en enero de 2004 y finalizaron en diciembre de 2006.

Las intervenciones fueron programadas y realizadas trimestralmente, e iban dirigidas a personal sanitario (médicos de Atención Primaria, Especializada y personal de enfermería; [nivel I]), oficinas de farmacia; [nivel II]), y la comunidad (pacientes; [nivel III]).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La implantación de un proyecto de uso racional de antibióticos en un Departamento de Salud tiene una repercusión positiva en el consumo de los mismos en dicho Departamento.

OBJETIVOS

1. Objetivo primario:

El objetivo primario del presente trabajo es evaluar el impacto que tuvo la implantación de un proyecto de uso racional de antibióticos en un Departamento de Salud de la Comunidad Valenciana mediante el análisis del consumo de antibióticos.

2. Objetivos secundarios:

2.1. Estudio pormenorizado del consumo de antibióticos, por subgrupos terapéuticos y por principios activos, en el Departamento de Salud de Alzira, durante un periodo de 9 años (2000-2008).

2.2. Estudio del consumo de antibióticos en la Comunidad Valenciana.

2.3. Análisis comparativo del consumo de antibióticos en los periodos pre y post-MIURA.

2.4. Análisis comparativo del consumo de antibióticos en los Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana.

2.5. Análisis de los nuevos antibióticos comercializados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL TRABAJO.

Se realizó un estudio comparativo sobre la evolución de la dispensación de antibióticos con receta médica durante los periodos 2000-03 (pre-MIURA), 2004-06 (MIURA) y 2007-08 (post-MIURA) en el Departamento de Salud 11 de la Comunidad Valenciana. También se analizó el consumo de antibióticos en todos los Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana para estos periodos (9 años). Además, se realizó, en el Departamento 11, un estudio descriptivo en el que se analizaron todas las dispensaciones de los nuevos antimicrobianos comercializados entre los años 1999-2008 en España.

Los datos se obtuvieron a través de la aplicación GAIA (de la Conselleria de Sanitat), que recoge información sobre los medicamentos dispensados con receta. Mediante el recuento de envases prescritos se analizó el grado de utilización de las novedades antimicrobianas desde su comercialización. También se analizaron los costes de tratamiento/día de cada nuevo antiinfeccioso y se compararon con los de sus fármacos de referencia.

Se utilizó el sistema de clasificación ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) de la Organización Mundial de la Salud (WHO CCDSM, 1995, Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1348/2003; Casani *et al.* 2003). Esta clasificación recoge el sistema u órgano sobre el que actúa el fármaco, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y su estructura química. Los antibióticos analizados fueron los del grupo J01 = antiinfecciosos de uso sistémico (Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Clasificación ATC: Antibióticos sistémicos (J01).

GRUPO J01: ANTIINFECCIOSOS DE USO SISTÉMICO	
CLASIFICACIÓN ATC	SUBGRUPO TERAPÉUTICO
J01A	Tetraciclinas.
J10B	Amfenicoles.
J01C	Antibacterianos betalactámicos, penicilinas (de amplio espectro, betalactamasas sensibles y resistentes, asociación de penicilinas).
J01D	Otros antibacterianos betalactámicos (cefalosporinas, y similares, monobactamas y carbapenems).
J01E	Sulfonamidas y trimetoprima.
J01F	Macrólidos y Lincosamidas.
J01G	Aminoglucósidos.
J01M	Derivados de las quinolonas
J01R	Asociación de antibacterianos (espiramicina + metronidazol).
J01X	Otros antibacterianos (glucopéptidos, polimixinas, fosfomicina, espectinomocina, fosfomicina trometamol).

Para la obtención de los datos se utilizó el sistema de información GAIA (Gestor Integral de la Prestación Farmacéutica), que integra la dispensación de medicamentos a través de las oficinas de farmacia de la Comunidad Valenciana.

El sistema GAIA es una herramienta estratégica para la asistencia a los profesionales sanitarios en sus labores clínico-gestoras en materia farmacoterapéutica y tiene como objetivo final ser una ayuda para obtener la máxima calidad de asistencia para y en el paciente (Trillo *et al.* 2002). Se diferencian dos áreas claras de utilidad: su faceta como herramienta de gestión y administración farmacéutica y, por otra parte, su faceta como herramienta auxiliar en la prescripción y dispensación. Comprende numerosos módulos. Para el presente estudio se ha utilizado el Módulo de gestión, conocido como Gestión de la prestación farmacéutica, que permite la explotación de la información generada de la facturación de recetas oficiales del Sistema Nacional de Salud, mediante la explotación de los datos de dispensación. También permite analizar los datos de la

prescripción electrónica, así como explotar la actividad que se realiza desde la inspección médica con relación a la gestión de tratamientos con visado y recientemente permite utilizar la información generada de la dispensación de recetas electrónicas.

Las rutas seguidas para la obtención de datos se muestran en las siguientes imágenes (Figuras 3.1-3.5):

Figura 3.1. Obtención de datos GAIA (I).

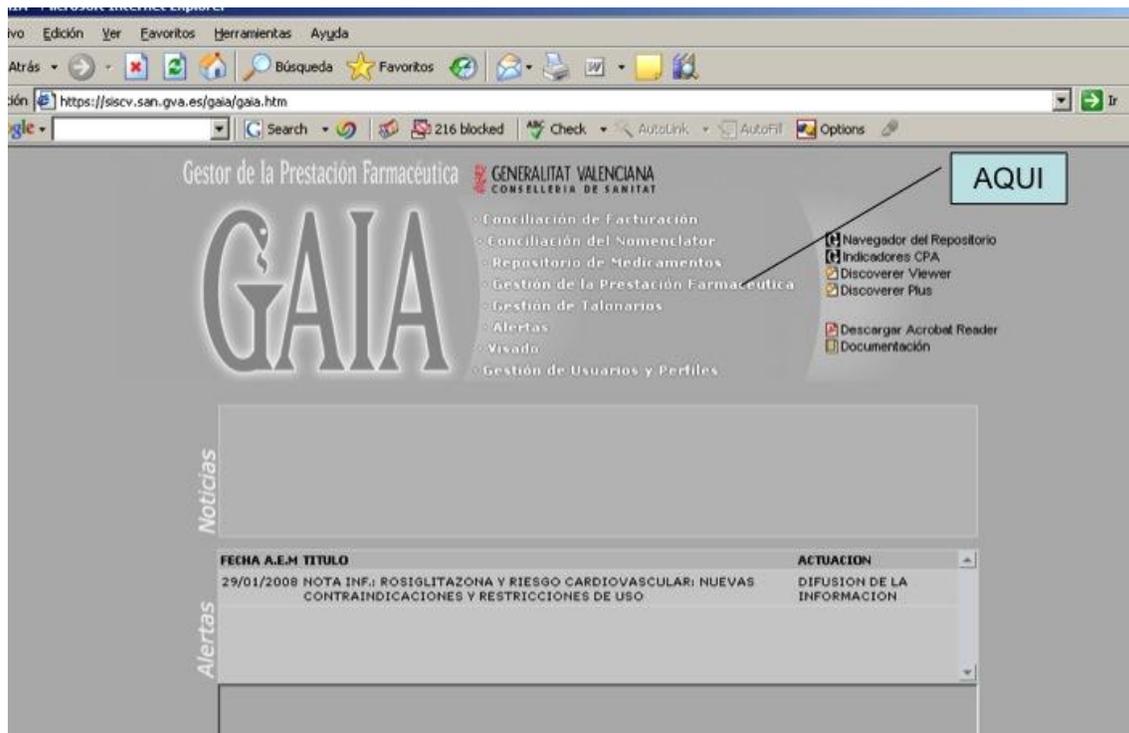


Figura 3.2. Obtención de datos GAIA (II).

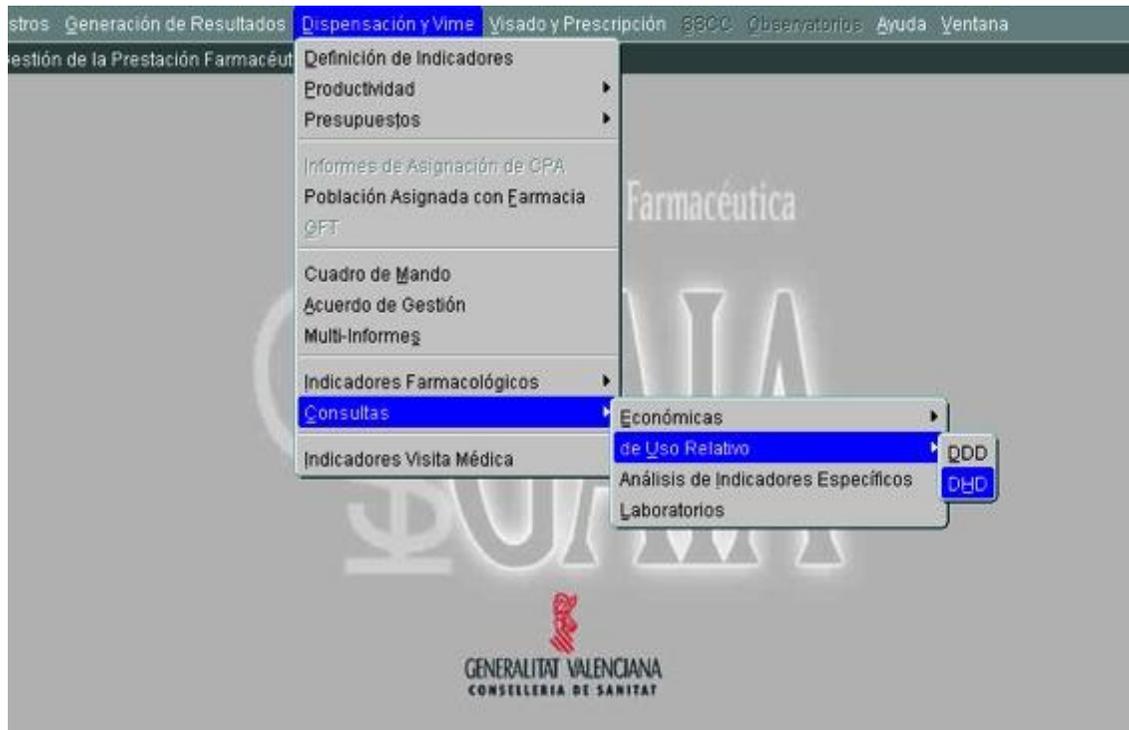


Figura 3.3. Obtención de datos GAIA (III).

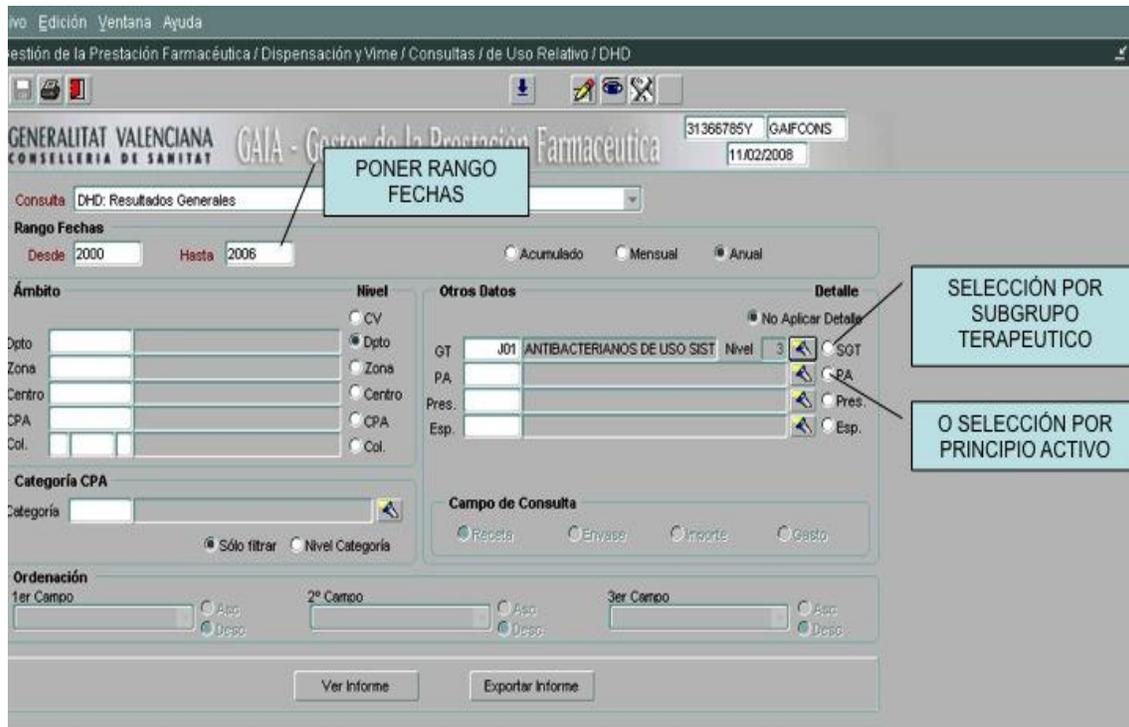


Figura 3.4. Obtención de datos GAIA (IV).

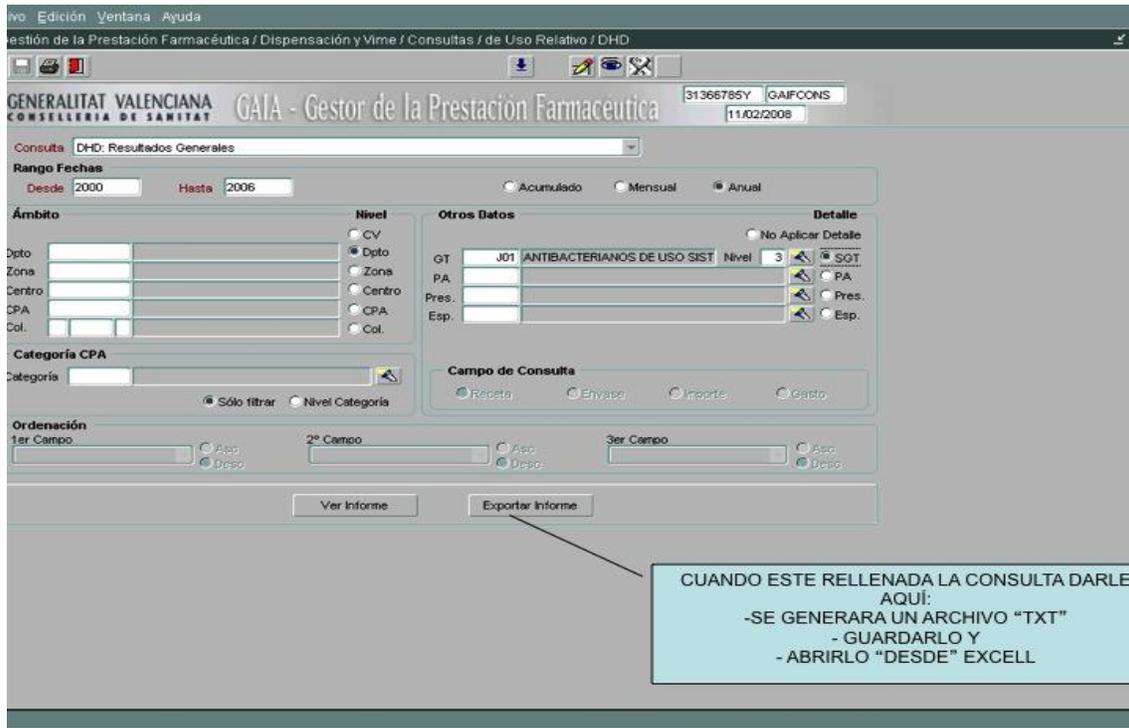


Figura 3.5. Obtención de datos GAIA (V).

The screenshot shows an Excel spreadsheet with the following columns: Año, Cód Depto, Cód Ppio Activo, Ppio Activo, DHD FG, DHD FA, DHD Prot, DHD Stand, and others. The data is organized by year and antibiotic type.

Título Informe	Año	Cód Depto	Cód Ppio Activo	Ppio Activo	DHD FG	DHD FA	DHD Prot	DHD Stand
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	825A	CEFADROXILO MONOHIDRATO	.01	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	828A	CEFUROXIMA	2.57	1.38	1.43	1.52
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	967A	CLARITROMICINA	1.62	.9	1.06	1.07
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	986A	SULFADIAZINA	.08	0	.02	.02
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	1006A	AMPICILINA	.01	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	1159A	MOXIFLOXACINO	1.07	.33	.34	.26
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	1642A	GENTAMICINA	.02	0	.01	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	2049A	CIPROFLOXACINO	3.06	.83	1.18	1.22
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	2081A	OXITETRACICLINA	0	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	2146A	FOSFOMICINA-TROMETAMOL	.29	.09	.13	.14
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	2637A	CEFPROZILO	0	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	2791A	LEVOFLOXACINO	2.7	.29	.84	.88
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	3121A	TIMIDAZOL	0	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2006	2	3197A	VANCOMICINA	0	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	2	1041A	BACAMPICILINA CLORHIDRATO	0	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	2	1159A	MOXIFLOXACINO	1.14	.14	.39	.39
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	2	1395A	DOXICICLINA	.33	.37	.36	.36
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	2	1430A	ESPECTINOMICINA CLORHIDRATO	0	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	2	1599A	FOSFOMICINA	.05	.01	.02	.02
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	2	1642A	GENTAMICINA	.01	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	2	2081A	OXITETRACICLINA	0	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	2	2146A	FOSFOMICINA-TROMETAMOL	.24	.07	.11	.11
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	2	2223A	OFLOXACINO	.05	.01	.02	.02
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	2	2225A	ROXITROMICINA	.05	.01	.02	.02
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	2	2340A	AZTREONAM	0	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	616A	CLINDAMICINA	.08	.03	.04	.04
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	967A	CLARITROMICINA	3.02	1.32	1.74	1.75
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	1006A	AMPICILINA	0	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	1041A	BACAMPICILINA CLORHIDRATO	0	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	1159A	MOXIFLOXACINO	1.45	.36	.48	.48
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	1419A	ERYTROMICINA	.32	.13	.17	.18
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	1434A	ESPRAMICINA	.07	.02	.04	.03
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	1599A	FOSFOMICINA	.07	.01	.02	.02
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	1642A	GENTAMICINA	.01	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	1848A	LINCOSAMINA CLORHIDRATO	.01	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	2081A	OXITETRACICLINA	0	0	0	0
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	2146A	FOSFOMICINA-TROMETAMOL	.32	.08	.14	.14
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	2223A	OFLOXACINO	.09	.01	.03	.03
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	2225A	ROXITROMICINA	.08	.03	.04	.04
2º INFORME DE RESULTADOS GENERALES	2004	3	2340A	AZTREONAM	0	0	0	0

3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Se incluyeron todos los datos de consumo de antibióticos (grupo J01) constatados en el registro oficial de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana. Se excluyeron los antivirales (J05), antimicóticos (J02), antimicobacterianos (J04) y los antibióticos de uso no sistémico. No obstante, para la realización del estudio descriptivo sobre utilización de nuevos antibióticos comercializados se incluyeron todos los subgrupos.

3.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

La unidad de medida utilizada fue la dosis diaria definida (DDD). Las DDD son establecidas por el *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (ATC/WHO, 1993), dependiente de la Organización Mundial de la Salud, para el estudio estadístico del consumo de fármacos.

El número de dosis diaria definida de un principio activo (Molstad *et al.* 2003) es el promedio de dosis de mantenimiento por día para su indicación principal y por una vía de administración determinada. Para su cálculo se aplica la siguiente fórmula:

$$\text{N}^{\circ} \text{ de DDD} = \text{mg de principio activo} / \text{DDD del principio activo}$$

Las dosis diarias definidas proveen una unidad fija de medición independiente del precio y la formulación que permite a los investigadores evaluar el consumo de fármacos y realizar comparaciones entre grupos de poblaciones.

Para poder comparar por áreas de salud y por año, el indicador cuantitativo que se utiliza son las DDD por 1.000 habitantes y día (DHD) que estima, con carácter de tasa poblacional, el número de personas que, en un momento dado (prevalencia de punto), están consumiendo una dosis terapéutica diaria de un determinado medicamento o grupo terapéutico. Por lo tanto, la medida de consumo que hemos utilizado para la elaboración del trabajo ha sido la DHD según los criterios vigentes del *WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology*. Para su cálculo se aplica la siguiente fórmula:

$$\text{DHD} = ([\text{mg de antibiótico} / \text{DDD}] / [\text{n.}^{\circ} \text{ habitantes} \times \text{n.}^{\circ} \text{ días}]) \times 1.000$$

La ventaja de la DHD respecto a otras unidades de medida, como por ejemplo el número de envases, es que permite realizar comparaciones en el tiempo y entre países, ya que no se ve influenciada ni por el número de formas farmacéuticas, ni por la concentración del principio activo por envase, ni por la población. La presentación de los datos obtenidos en los estudios de utilización de medicamentos requiere, para garantizar la calidad y la comparabilidad de los mismos, de una clasificación adecuada de los medicamentos o las especialidades farmacéuticas, el sistema ATC y de unos parámetros de medida cuantitativos adecuados. Las DHD se consideran un indicador de la prevalencia de uso de un determinado medicamento en la población.

A través del sistema GAIA, se obtuvieron los datos de DHD de antibióticos para farmacia gratuita (DHD-pensionista), farmacia activa (DHD-activa) y DHD-estandarizada (DHD estadísticamente corregida en base a la estructura poblacional, por situación de activo o pensionista, del Departamento de Salud). También se obtuvieron los datos de DHD de antibióticos por subgrupos terapéuticos y por principios activos. En el estudio de utilización de nuevos antibióticos se utilizó como variable el número de envases prescritos.

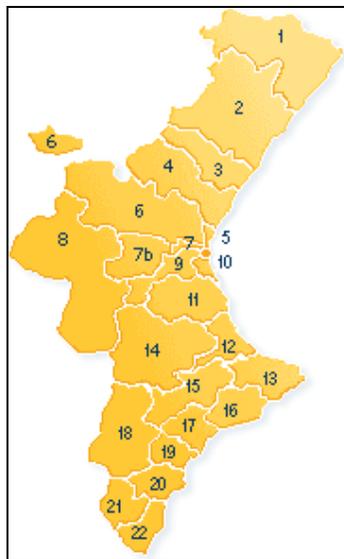
3.4. ÁMBITO DE ESTUDIO.

La población objeto del estudio es la Comunidad Valenciana que tiene una población de 4.885.029 habitantes, según el censo de 1 Enero de 2007 según el Instituto Nacional de Estadística (INE 2007), lo que representa un 10,81% de la población de España y la convierte en la cuarta región del país por número de habitantes. Su población se encuentra muy desigualmente distribuida, estando concentrada en la franja costera y presentando una densidad de población media de 210,1 hab./km². Aunque actualmente la Comunidad está repartida en 23 Departamentos de Salud, en el momento de realizar el presente estudio, el territorio se repartía en 22 Departamentos de Salud, numerados del 1 al 22, con una población media de unos 200.000 habitantes por Departamento (Orden de 12 de mayo de 2005). Estos Departamentos de Salud quedaban distribuidos de la siguiente forma (Figura 3.6):

- La provincia de Castellón se divide en 3 Departamentos correspondientes al Hospital de Vinaroz (Departamento 1), Hospital General de Castellón (Departamento 2) y Hospital de La Plana (Departamento 3).

- La provincia de Valencia esta distribuida en los Departamentos 4 (Hospital de Sagunto), 5 (Valencia-Hospital Clínico), 6 (Valencia-Hospital Arnau de Vilanova), 7 (Valencia-Hospital La Fe), 8 (Hospital de Requena), 9 (Centro de Especialidades Juan Llorens-Torrent-Aldaya y Atención Primaria), 10 (Valencia-Hospital Doctor Peset), 11 (Hospital de La Ribera), 12 (Hospital de Gandia) y 14 (Hospitales Xàtiva-Ontinyent).
- La provincia de Alicante se divide en los Departamentos 13 (Hospital de Denia), 15 (Hospital de Alcoy), 16 (Hospital de Villajoyosa), 17 (Hospitales General de Alicante-San Juan), 18 (Hospital de Elda), 19 (Hospital General de Alicante), 20 (Hospital General de Elche), 21 (Hospital de Orihuela) y 22 (Hospital de Torrevieja). En cuanto a este último Departamento, su funcionamiento (asistencial, presupuestario y organizativo) no tendrá lugar hasta la puesta en funcionamiento del nuevo Hospital de Torrevieja. Hasta ese momento, todas sus funciones asistenciales, presupuestarias y organizativas serán por asumidas el Departamento de Salud 21.

Figura 3. 6. Mapa sanitario de la Comunidad Valenciana.



A su vez, el proyecto MIURA se realizó en el Departamento de Salud 11, cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario de La Ribera (282 camas). Se encuentra situado en la localidad Alzira y atiende a la población de la comarca de La Ribera (1.011 Km² de superficie) en la provincia de Valencia. Esta zona geográfica está cerca del mar,

con una altitud media de 14 metros sobre el nivel del mar, y se encuentra atravesada por el río Júcar y diversos afluentes. El clima es de tipo mediterráneo, con una brusca transición del estiaje estival a las abundantes lluvias otoñales, que producen ocasionales inundaciones. El área dependiente del Hospital engloba a algo más de 250.000 habitantes (con aproximadamente 40.000 niños menores de 14 años), lo que representa un 6% de la población de la Comunidad Valenciana. La densidad de población del área es de unos 200 habitantes/Km² y casi el 80% vive en municipios de más de 10.000 habitantes. En la figura 3.7 se observa el mapa sanitario del Departamento 11.

Figura 3.7. Mapa sanitario del Departamento 11.



3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS v12.0. Se utilizó la t de Student para comparar el número de DHD obtenidas. En todos los cálculos estadísticos se consideró un error de tipo I (α) igual a 0.05.

3.6. PROYECTO MIURA.

3.6.1. Descripción del proyecto.

En enero de 2004 comenzó a desarrollarse, en el Departamento de Salud 11 (La Ribera) de la Comunidad Valenciana, el proyecto MIURA (Modelo Integrado para el Uso

Racional de Antimicrobianos). Se trata de un proyecto de investigación que, mediante actividades coordinadas que afectan a tres sectores sanitarios (atención primaria y especializada, oficinas de farmacia y pacientes) pretende mejorar la utilización de antibióticos en un Departamento de Salud. Para ello, un grupo multidisciplinar de especialistas del Hospital, representando a diversos Servicios (Microbiología, Farmacia Hospitalaria, Medicina Interna, Pediatría, Atención Primaria y Farmacia Comunitaria), estableció un cronograma de intervenciones periódicas, a desarrollar durante el periodo comprendido entre los años 2004 y 2006, encaminadas a fomentar el uso racional de antimicrobianos.

3.6.2. Objetivos del proyecto.

Las resistencias bacterianas están relacionadas con el uso de antibióticos y existe una relación dosis-efecto (Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, 2005, Goosens *et al.* 2005, Peralta *et al.* 2007; Evans *et al.* 2007). Un plan estratégico integrado de política antibiótica, basado en las intervenciones directas de un equipo multidisciplinar y apoyado por un sistema informático específico, permitirá mejorar el uso de antimicrobianos en un área sanitaria.

El objetivo primario del proyecto fue el desarrollo y evaluación de un modelo integrado de vigilancia, control y mejora de tratamiento de la infección en un área sanitaria (Atención Primaria y Especializada) partiendo de datos microbiológicos y farmacéuticos.

El objetivo secundario fue el desarrollo de un sistema de información integrado basado en un programa multibase para la política de antimicrobianos. Respecto a la política de antimicrobianos, el objetivo esencial fue el tratamiento adecuado de los pacientes y los objetivos secundarios controlar el desarrollo y diseminación de cepas resistentes, mantener el consumo de antimicrobianos dentro de las cifras estándar y evitar reacciones adversas.

3.6.3. Escenario de trabajo.

El estudio se realizó en el Departamento de Salud de Alzira, cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario de La Ribera. El soporte físico de la historia clínica del Hospital universitario de La Ribera y Centro de Especialidades se encuentra en formato electrónico. El Sistema de Información Hospitalario es un sistema informático

especialmente adaptado para el Hospital denominado SIAS (Sistema Integrado de Atención Sanitaria) que permite albergar y canalizar la totalidad de la información clínica y administrativa necesaria para el correcto funcionamiento hospitalario. Se dispone de más de 400 terminales integradas en la red del Sistema de Información Hospitalario desde las cuales se genera la información clínico-asistencial y administrativa. Desde cualquiera de estas terminales, un facultativo, con sus claves de acceso correspondientes, introduce información en el sistema cada vez que accede a la historia clínica del paciente, y en donde registra las ordenes de exploraciones complementarias (laboratorio, radiología, farmacia, etc.). Posteriormente, es también aquí en donde se consulta la totalidad de la información generada, tanto asistencial como clínico-administrativa, ya sea generada en salas, quirófanos, consultas externas, servicios de apoyo, etc. o se trate de datos numéricos, informes clínicos, imágenes, etc. De esta manera, queda registrado todo el trabajo desarrollado por el personal médico y de enfermería.

El área de diagnóstico biológico incluye las instalaciones de microbiología del área Departamento de Salud de La Ribera y un sistema informático propio integrado con la historia clínica.

Este Departamento desde el año 2003 mantiene una gestión única de Atención Primaria y Especializada. La aplicación de una política integrada de antimicrobianos en un área geográfica amplia (de más de 200.000 habitantes) que cuente con la tecnología moderna de la comunicación e información, puede cambiar en poco tiempo los hábitos del empleo de antimicrobianos. La aplicación de las recomendaciones de la Unión Europea sobre la utilización de agentes antimicrobianos, incluyendo medidas integradas de vigilancia, educación, información, prevención de resistencias, control e investigación, condicionará una reducción del consumo inadecuado de antimicrobianos y una contención o reducción del desarrollo de resistencias bacterianas en un área sanitaria.

3.6.4. Equipo multidisciplinar.

El grupo de trabajo en la política de antimicrobianos es multidisciplinar y multiprofesional, con la participación de los profesionales de Farmacia, Médicos de familia, Pediatría, Medicina preventiva, Microbiología, Medicina interna-infecciosas, Cirugía, Medicina intensiva y Farmaindustria.

Las funciones generales son las de informar y asesorar a los facultativos (o estructura directiva) en los programas y acciones para mejorar el uso de antimicrobianos y sus funciones específicas las de conocer, evaluar, informar o proponer sobre información del sistema de vigilancia, evaluaciones a las fuentes información del sistema de vigilancia, nuevos estudios, preparación de guías terapéuticas con antimicrobianos, directrices básicas para el tratamiento de las infecciones, guía de principios activos antiinfecciosos (formulario de antimicrobianos) y vacunas a utilizar, plan de formación, divulgar la información pertinente y conocer los ensayos clínicos con antiinfecciosos y vacunas.

3.6.5. Intervenciones realizadas.

El MIURA es un proyecto de múltiples intervenciones que pretende fomentar el uso racional de antimicrobianos en un área de salud. Para ello, el grupo multidisciplinar planificó un cronograma de intervenciones de tipo educativo y no restrictivas, que se iniciaron en enero de 2004 y finalizaron en diciembre de 2006.

Las intervenciones fueron programadas y realizadas trimestralmente, e iban dirigidas a personal sanitario (médicos de Atención Primaria, Especializada y personal de enfermería; [nivel I]), oficinas de farmacia; [nivel II]), y la comunidad (pacientes; [nivel III]). Brevemente, entre ellas caben destacar: jornadas científicas dirigidas a personal sanitario, carteles informativos para la comunidad, artículos de información sobre resistencias bacterianas y consumo de antibióticos en el Departamento de Salud, cuñas publicitarias en radio y televisión locales, folletos tipo cómic sobre el uso racional de antimicrobianos, charlas en centros de salud y en centros de amas de casa y jubilados, tarjetas plastificadas (dirigidas a médicos de Atención Primaria) indicando los agentes etiológicos más probables y el tratamiento empírico de elección en los principales procesos infecciosos, etiquetas adhesivas (dirigidas a oficinas de farmacia) para indicar la posología y la duración del tratamiento antibiótico a cada paciente, diseño de una aplicación informática encargada de la información del consumo de antibióticos y resistencias bacterianas en el Área, y divulgación de material didáctico relacionado con el buen uso de los antiinfecciosos (Tabla 3.2).

A continuación se muestran algunas de las intervenciones realizadas.

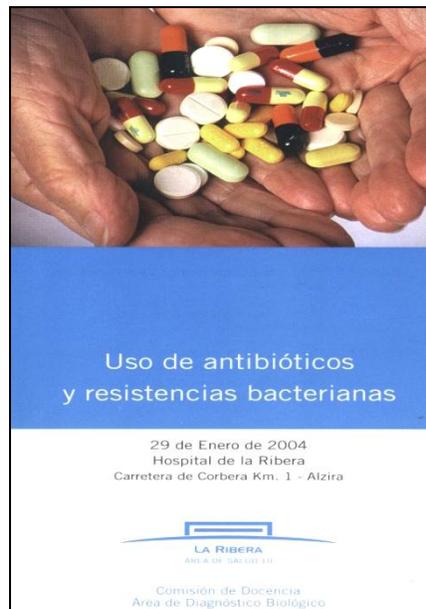
3.6.5.1. Intervenciones dirigidas a personal sanitario.

1ª Jornada científica: “Uso de antibióticos y resistencias bacterianas” (enero-2004).

En esta primera jornada contamos con la participación de expertos nacionales, fue dirigida a farmacéuticos de oficina de farmacia y a personal de Atención Primaria y Especializada.

El objetivo fue informar sobre la situación real de nuestro Departamento respecto a la utilización de antibióticos y de este modo concienciar a los profesionales de la salud, los cuales tienen un papel muy importante en la educación sanitaria de la población (figura 3.8).

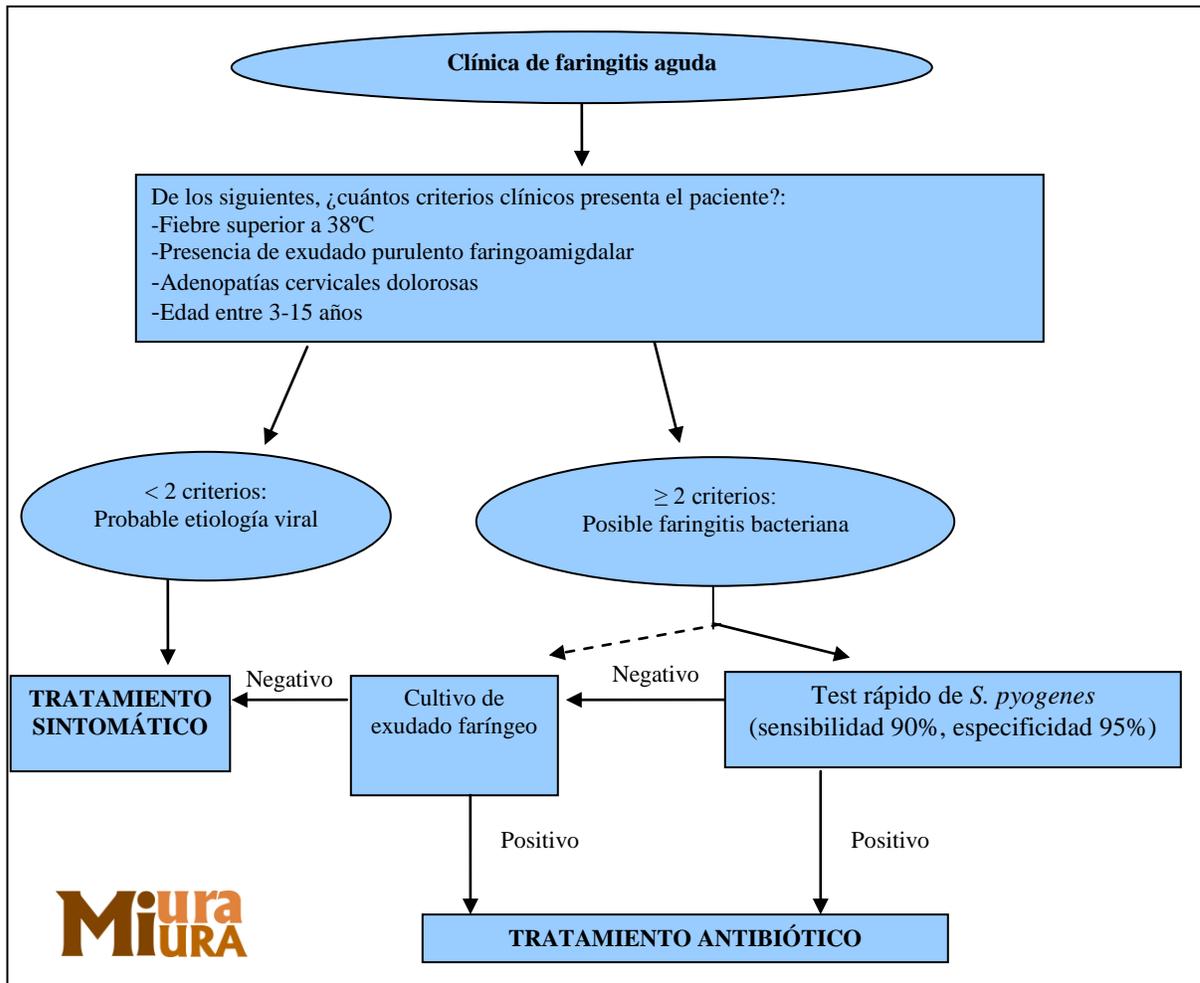
Figura 3.8. Uso de antibióticos y resistencias bacterianas.



2ª Jornada científica: “Uso de antibióticos y resistencias bacterianas” (marzo-2005).

Esta segunda jornada, fue dirigida especialmente a los farmacéuticos de oficina de farmacia de nuestra área de salud. Este colectivo presenta un papel clave en el uso racional de antibióticos.

Figura 3.10. Algoritmo Faringitis aguda



3.6.5.2. Intervenciones dirigidas a la población general.

Jornadas de Salud (2004) sobre “uso adecuado de antibióticos”.

En estas jornadas contamos con la colaboración de los Ayuntamientos y fueron desarrolladas en diversos municipios (Alzira, Sueca, Carlet, Benifaió, etc.)

Dirigidas a la población general, en especial atención al grupo de los pensionistas, pues este grupo es el que más consumo de antibióticos realiza (figura 3.11).

Figura 3.11. Jornades de salut.



Edició de carteles informativos.

El atractivo visual y la fuerza emotiva de un buen cartel, hacen de él una forma eficaz para comunicar mensajes didácticos, por esta razón, en varias ocasiones, se decidió utilizar este formato en el proyecto MIURA para la educación de la población sobre el uso de antibióticos en procesos donde no esta indicado su uso (figura 3.12), así como, informar de las consecuencias de su mala utilización (figura 3.13).

Figura 3.12. Gripe.

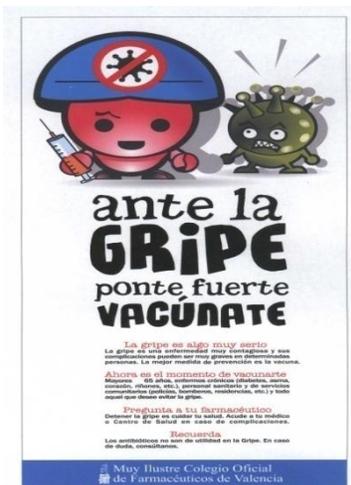


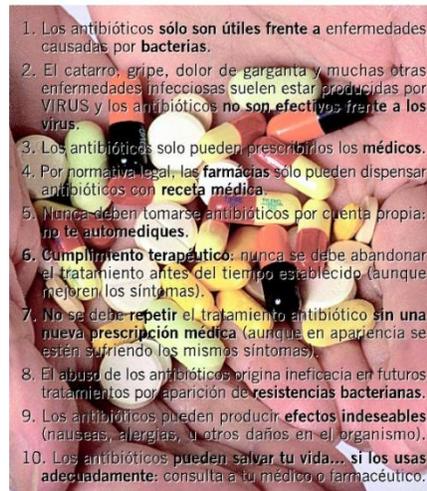
Figura 3.13. Por tu bien.



Decálogo del Uso Racional de Antibióticos (marzo-2005).

Se realizó un cartel en el que se recogían 10 consejos prácticos para el Uso Racional de Antibióticos (figura 3.14).

Figura 3.14. Decálogo.

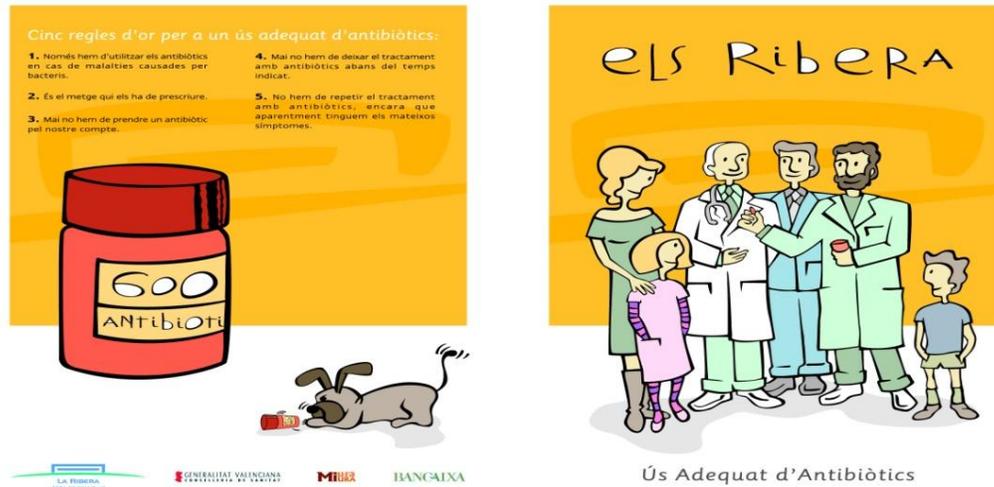


Cuñas de radio y TV en emisoras locales (2003-04).

Estas cuñas eran educativas, con indicaciones sobre el uso adecuado de antibióticos, y vacunación de la gripe.

Elaboración y distribución de Cómic (2003-04).

Estos comics educativos iban dirigidos a Colegios Oficiales, Consultorios y Oficinas de farmacia (figura 3.15).

Figura 3.15. *Els ribera*.

Elaboración y distribución de etiquetas autoadhesivas para envases de antibióticos (2005).

Estas etiquetas eran distribuidas en oficinas farmacia y contamos con la participación activa del farmacéutico. El objetivo fue mejorar el cumplimiento terapéutico (Figura 3.16).

Figura 3.16. Etiqueta autoadhesiva.

<p>Uso Adecuado Antibióticos</p> <p>Paciente: ANA MARÍA</p> <p>Indicación: CISTITIS</p> <p>Dosis: 1 COMPRIMIDO / 8 HORAS</p> <p>Duración: 5 DIAS</p> <p>Desde: 4-FEBRERO Hasta: 9-FEBRERO</p> <p>¡No olvide finalizar el tratamiento!</p>

3.6.6. Utilidad de los resultados.

El proyecto pretende validar un plan estratégico de mejora del uso de antimicrobianos en un Área Sanitaria Integrada y desarrollo de un sistema informático específico de política antibiótica.

El proyecto MIURA puede demostrar con metodología innovadora, la eficacia de una política de antimicrobianos integrada en Atención Primaria y Especializada con la participación activa de la industria farmacéutica y las oficinas de farmacia. Esta metodología permitirá resolver un problema de patología infecciosa de la sociedad española mediante la innovación a la práctica médica de una aplicación tecnológica de la información y comunicación aplicada a la salud pública y Atención Primaria.

Con el presente trabajo pretendemos evaluar los datos obtenidos y describir el impacto que tuvo la implantación de este proyecto en el consumo de antibióticos.

Tabla 3.2. Cronograma de intervenciones realizadas, trimestralmente y en relación con el uso racional de antibióticos, durante el periodo enero de 2004 a diciembre de 2006 en el Departamento de Salud de La Ribera (proyecto MIURA).

Trimestre	2004	2005	2006
1° (ene-mar)	<ul style="list-style-type: none"> - Jornada Científica sobre Resistencias bacterianas (nivel I) - Reunión de consenso con el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia (nivel II) - Carteles publicitarios en Centros de Salud (nivel III) 	<ul style="list-style-type: none"> - Implantación de una aplicación informática para el conocimiento a tiempo real de resistencias bacterianas (nivel I) - Jornadas Científicas: Consumo de antibióticos (nivel II) - Cómic divulgativo “Uso adecuado de antibióticos” (niveles III) 	<ul style="list-style-type: none"> - Curso sobre “Antifécciosos” (nivel I) - Distribución de material didáctico relacionado con la dispensación de antibióticos en oficinas de farmacia (nivel II) - Campaña publicitaria sobre la utilización de antibióticos en los meses fríos del año (nivel III)
2° (abr-jun)	<ul style="list-style-type: none"> - Folleto “Guía simplificada sobre Terapéutica Antimicrobiana” (nivel I) - Boletín “Vigilancia Microbiológica” (nivel II) - Cuñas publicitarias en radio y televisión locales (nivel III) 	<ul style="list-style-type: none"> - Conferencias “Pruebas rápidas para el diagnóstico microbiológico” (nivel I) - Campaña publicitaria “Decálogo sobre el uso racional de antimicrobianos (nivel II). - Conferencias en Centros de Jubilados (nivel III) 	<ul style="list-style-type: none"> - Distribución de material didáctico relacionado con el uso racional de antibióticos (niveles I y II) - Conferencias con Asociaciones de amas de casa (nivel III)
3° (jul-sep)	<ul style="list-style-type: none"> - Reuniones en Centros de Salud (nivel I) - Guía de dispensación de antibióticos en Oficinas de Farmacia (nivel II) - Jornada de Salud “Uso racional de antibióticos” (nivel III) 	<ul style="list-style-type: none"> - Reuniones con Pediatras (nivel I) - Etiquetas autoadhesivas para mejorar el cumplimiento terapéutico (nivel II) - Cuñas publicitarias en radio y televisión (nivel III) 	<ul style="list-style-type: none"> - Presentación de comunicaciones científicas a Congresos (nivel I y II) - Cómic divulgativo “La gripe” (niveles III)
4° (oct-dic)	<ul style="list-style-type: none"> - Distribución de material didáctico relacionado con tasas de resistencias bacterianas (nivel I) - Campaña publicitaria para mejorar el uso de antibióticos en las infecciones respiratorias superiores (niveles II y III). 	<ul style="list-style-type: none"> - Conferencias “Nuevos antibióticos comercializados” (nivel I y II) - Campaña publicitaria “Por tu bien y el de todos, si tienes gripe, no tomes antibióticos” (niveles III) 	<ul style="list-style-type: none"> - Auditoria sobre el consumo de antibióticos (niveles I y II) - Cuñas publicitarias en radio y televisión locales (nivel III)

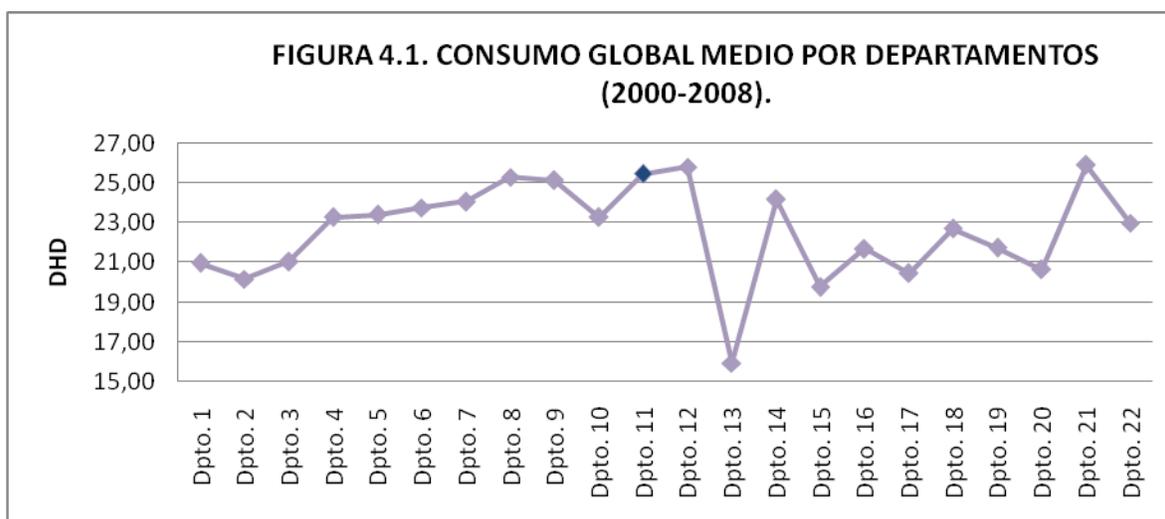
Nivel I: dirigidas a personal sanitario (médicos y/o enfermeras). Nivel II: dirigidas a farmacéuticos con oficina de farmacia. Nivel III: dirigidas a pacientes y/o población general.

4. RESULTADOS

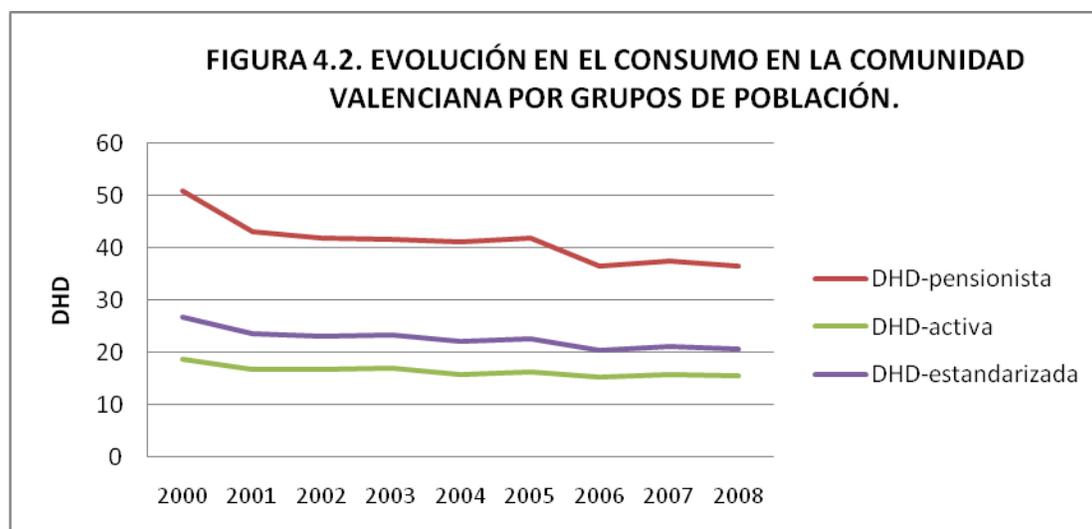
4.1. ANÁLISIS DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.

4.1.1. Consumo global de antibióticos.

El consumo medio de antibióticos por Departamento de Salud en la Comunidad Valenciana durante el periodo 2000-08 fue de $22,63 \pm 2,45$ DHD. En dicho periodo, tal y como se observa en la Figura 4.1, se detecta cierta variabilidad en el consumo de antibióticos por Departamentos de Salud. El Departamento más consumidor, con $25,91 \pm 4,41$ DHD, fue el Departamento 21 (Orihuela), mientras que el menos consumidor, con $15,94 \pm 1,53$ DHD, fue el Departamento 13 (Denia).



Respecto a la evolución anual del consumo de antibióticos, en la Figura 4.2 se observa un progresivo descenso desde el año 2000 hasta el año 2008, por grupos de población, siendo este descenso más acusado para el grupo de pensionistas con una diferencia de 14,39 DHD (lo que supone un descenso del 39% entre los años 2000 y 2008). Asimismo, se detectan importantes diferencias entre pensionistas y población activa, observándose que para los primeros los valores de DHD son, en algún año, más del doble que para los segundos (50,93 frente a 18,5 DHD para el año 2000; $p < 0,05$).

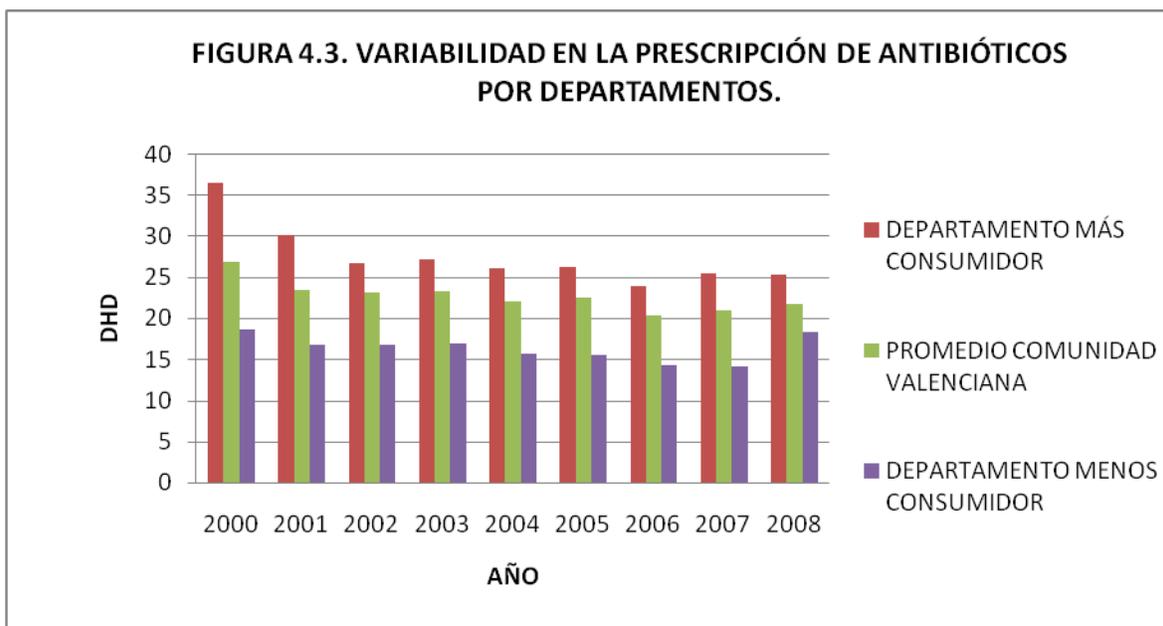


En la Tabla 4.1 se muestran los datos del consumo global de los 22 Departamentos de la Comunidad Valenciana en los 9 años de estudio.

Tabla 4.1. Consumo global de antibióticos (DHD) por Departamentos de la Comunidad Valenciana.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
Dpto. 1	23,81	21,60	22,10	21,75	19,92	21,50	19,29	19,42	19,36	20,97
Dpto. 2	33,80	19,26	19,23	18,78	18,81	19,11	17,19	17,89	17,47	20,17
Dpto. 3	23,03	22,67	22,93	21,63	21,02	21,40	18,67	19,35	18,80	21,06
Dpto. 4	24,96	24,17	24,64	25,32	22,84	22,93	21,28	21,92	21,62	23,30
Dpto. 5	26,70	23,90	23,59	23,71	23,12	24,22	21,97	21,96	21,42	23,40
Dpto. 6	25,82	23,97	25,17	25,02	23,42	24,26	21,75	22,21	22,37	23,78
Dpto. 7	25,42	23,10	23,40	24,95	24,15	25,23	22,71	24,08	23,62	24,07
Dpto. 8	31,77	25,23	23,53	23,73	23,35	25,74	23,53	25,57	25,36	25,31
Dpto. 9	28,28	24,91	25,68	26,13	25,56	26,33	23,52	24,67	24,31	25,49
Dpto. 10	26,52	23,40	23,83	23,77	22,45	23,48	21,34	21,67	20,54	23,00
Dpto. 11	26,89	25,06	26,12	27,19	26,15	25,79	23,17	24,21	24,24	25,42
Dpto. 12	29,42	26,38	26,57	27,29	25,13	25,73	23,98	24,43	23,56	25,83
Dpto. 13	18,73	16,87	16,84	16,90	15,69	15,54	14,31	14,27	14,27	15,94
Dpto. 14	27,06	23,46	24,50	25,45	23,70	24,78	22,4	23,52	22,76	24,18
Dpto. 15	21,28	19,98	19,79	19,74	19,39	20,80	18,94	19,16	18,84	19,77
Dpto. 16	28,27	26,41	22,69	22,85	20,77	19,57	17,83	18,55	18,34	21,70
Dpto. 17	23,50	22,11	22,33	21,55	19,86	19,90	17,65	18,59	18,58	20,45
Dpto. 18	26,13	21,74	21,54	22,89	21,90	23,23	21,45	23,20	22,19	22,70
Dpto. 19	25,88	23,73	21,72	22,16	21,44	21,82	19,77	19,31	19,89	21,75
Dpto. 20	23,01	22,31	21,28	21,33	20,38	21,07	18,99	18,80	18,61	20,64
Dpto. 21	36,58	27,18	26,13	26,46	24,46	24,72	23,21	23,17	21,27	25,91
Dpto. 22	34,30	30,20	26,81	24,71	21,30	18,96	15,69	17,02	17,87	22,98
TOTAL	26,88	23,53	23,20	23,33	22,04	22,55	20,39	21,04	20,70	22,63

A nivel del consumo interdepartamental, en la Figura 4.3 se comparan las DHD del Departamento más consumidor y las DHD del Departamento menos consumidor respecto al consumo medio anual por Departamento de la Comunidad Valenciana. En general se observan grandes diferencias de consumo interdepartamental entre los valores de DHD máximo y mínimo, siendo esta diferencia máxima en el año 2000 (17,85 DHD) y mínima en el 2008 (7,02 DHD). En los últimos años se aprecia una tendencia a minimizar las diferencias de consumo entre los distintos Departamentos de Salud.



4.1.2. Consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos.

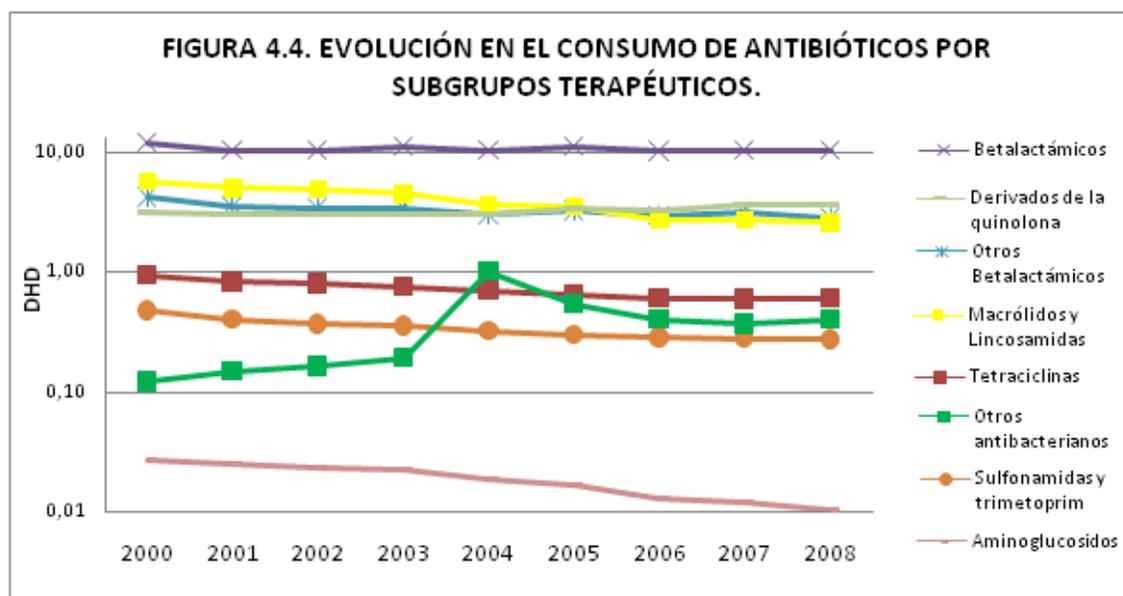
En la Tabla 4.2 se muestran los datos de consumo anual medio de los distintos subgrupos terapéuticos de antibióticos. Los Beta-lactámicos fueron los más consumidos, seguido de los subgrupos Macrólidos-Lincosamidas, Otros Beta-lactámicos y Quinolonas.

Tabla 4.2. Prescripción de antibióticos por subgrupos terapéuticos (DHD) en la Comunidad Valenciana. (2000-2008).

Grupos terapéuticos	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Promedio (DS)
Beta-lactámicos	12,00	10,27	10,31	10,93	10,36	11,02	10,05	10,25	10,27	10,61 (0,61)
Macrólidos-Lincosamidas	5,73	4,98	4,88	4,48	3,58	3,51	2,75	2,70	2,58	3,91 (1,15)
Otros Beta-lactámicos	4,14	3,57	3,37	3,38	2,98	3,20	2,90	3,11	2,81	3,27 (0,41)
Quinolonas	3,18	3,06	3,05	3,01	3,06	3,32	3,27	3,57	3,59	3,23 (0,22)
Tetraciclinas	0,93	0,82	0,80	0,75	0,70	0,66	0,60	0,59	0,60	0,72 (0,12)
Otros antibacterianos	0,12	0,15	0,16	0,19	1,02	0,53	0,40	0,36	0,40	0,37 (0,28)
Sulfonamidas y trimetoprim	0,48	0,40	0,37	0,35	0,32	0,30	0,28	0,28	0,27	0,34 (0,07)
Asociación antibacterianos	0,29	0,26	0,24	0,22	ND*	ND*	0,11	0,16	0,16	0,21 (0,06)
Aminoglucosidos	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02 (0,01)
Amfenicoles	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 (0,00)
Total CV	26,88	23,53	23,20	23,34	22,04	22,55	20,39	21,04	20,69	22,63 (1,98)

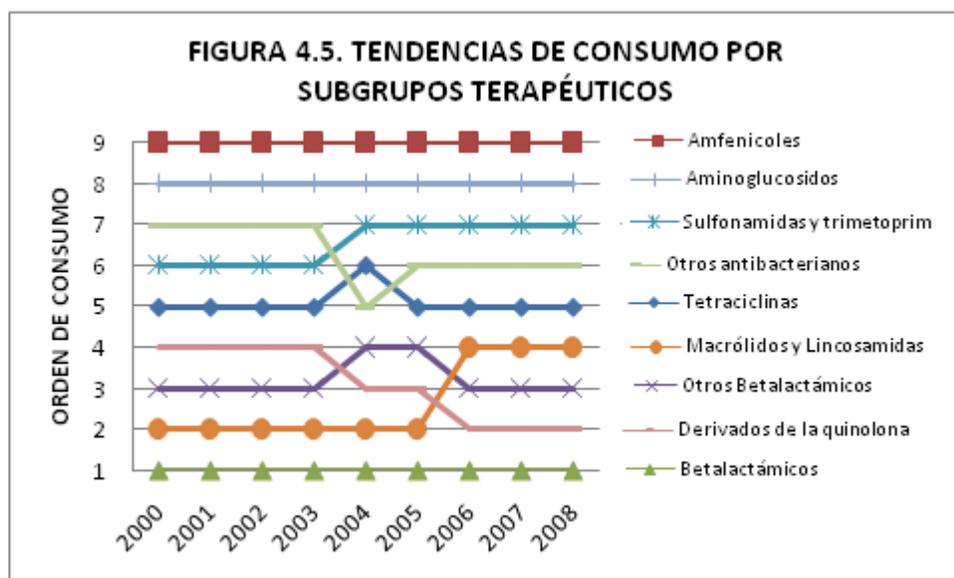
*ND: no hay datos.

En la Figura 4.4 se muestra la evolución del consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos durante el periodo de estudio. Se observa una disminución entre los años 2000 y 2008 en el consumo de todos los subgrupos de antibióticos, a excepción del subgrupo de Otros antibacterianos (J01X) y Quinolonas (J01M).

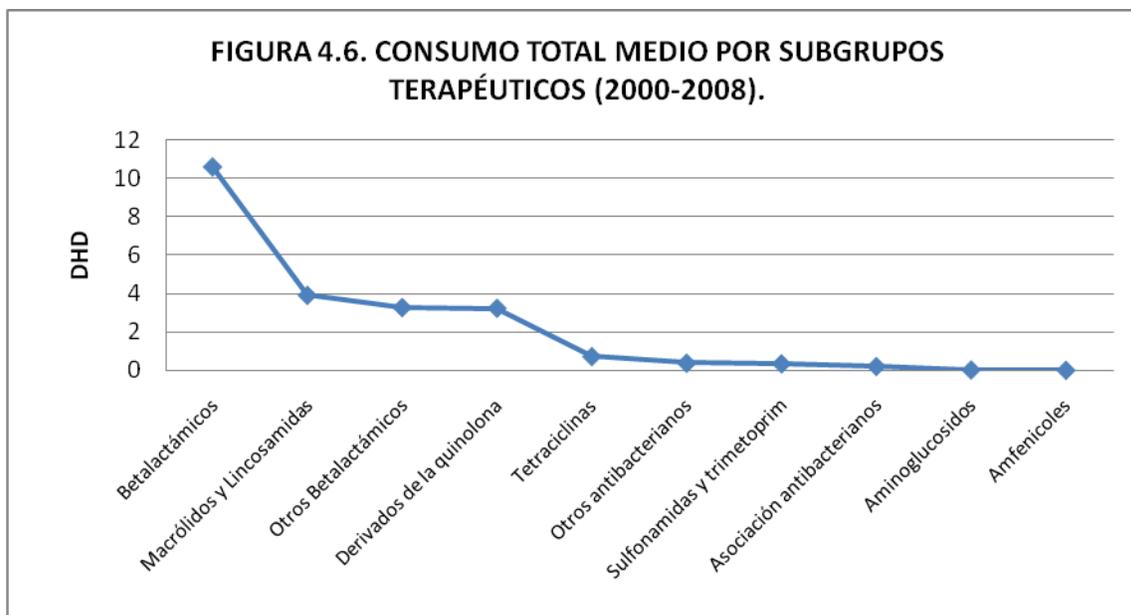


*Los valores de DHD se muestran en logaritmo en base 10.

Como se observa en la Figura 4.5, el subgrupo de antibacterianos más prescrito durante todo el periodo 2000-08 fue el de los Beta-lactámicos (J01C). Durante los primeros seis años (2000-05) el segundo subgrupo de mayor consumo fue el de Macrólidos-Lincosamidas (J01F). Durante los tres años siguientes (2006-08), este segundo puesto fue ocupado por las Quinolonas (J01M). El subgrupo de amfenicoles (J01B) presenta un nulo consumo el resto de subgrupos presentan gran variabilidad a nivel de consumo a lo largo del periodo de estudio.



En la Figura 4.6 se muestra el consumo medio por subgrupo terapéutico de todo el periodo de estudio (2000-2008). Vuelve a destacar un mayor consumo del subgrupo de Beta-lactámicos (10,61 DHD) respecto al resto, con una diferencia de 6,7 DHD respecto al segundo subgrupo de mayor consumo que fueron los Macrólidos-Lincosamidas (3,91 DHD).



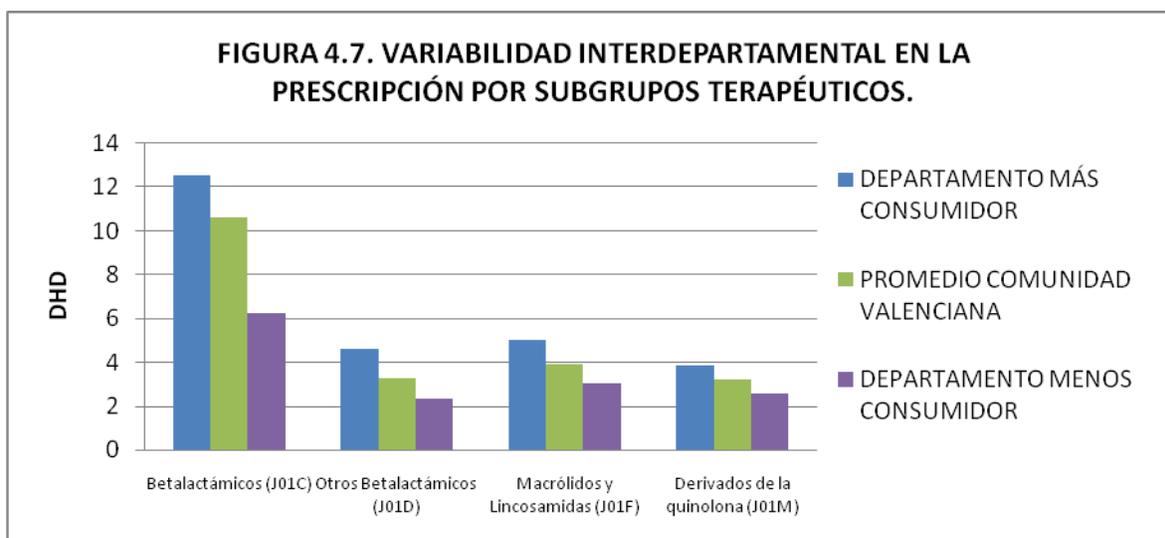
En el periodo 2000-2008 el consumo de Beta-lactámicos ha representado el 47% del consumo global de antibióticos, mientras que el segundo subgrupo más dispensado (Macrólidos) un 17% (Tabla 4.3).

Tabla 4.3. Consumo por subgrupos terapéuticos respecto al consumo total medio de antibióticos en la Comunidad Valenciana. Periodo 2000-2008.

Subgrupos terapéuticos	% DHD respecto al DHD total
Beta-lactámicos	46,87
Macrólidos-Lincosamidas	17,28
Otros Beta-lactámicos	14,46
Quinolonas	14,29
Tetraciclinas	3,17
Otros antibacterianos	1,64
Sulfonamidas y Trimetoprim	1,50
Asociación antibacterianos	0,71
AminoglucoSIDOS	0,08
Amfenicoles	0,00

A nivel del consumo interdepartamental, en la Figura 4.7 se comparan la DHD del Departamento de Salud más consumidor y la DHD del Departamento menos consumidor, respecto al consumo medio anual por Departamento de la Comunidad Valenciana para cada

subgrupo terapéutico. En general se observan grandes diferencias de consumo interdepartamental entre los valores de DHD máximo y mínimo, siendo esta diferencia máxima para los Beta-lactámicos (6,33 DHD) y mínima para las Quinolonas (1,31 DHD).



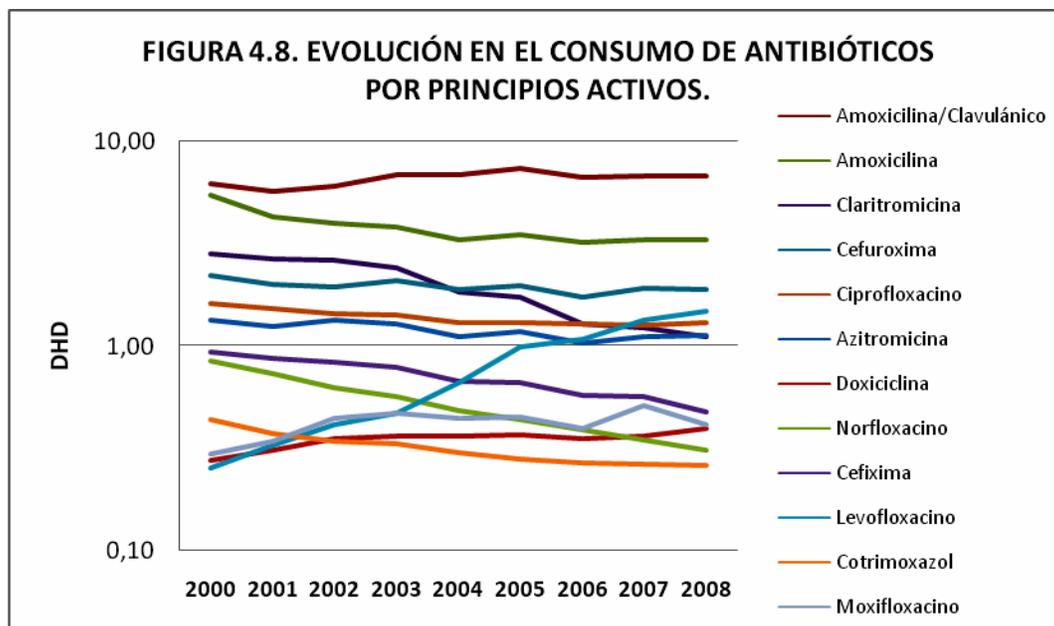
4.1.3. Consumo de antibióticos por principios activos.

En la Tabla 4.4 se muestran los datos de consumo anual medio de los 12 principios activos más consumidos en la Comunidad Valenciana. La combinación de Amoxicilina-Clavulánico fue la más consumida, seguida de Amoxicilina, Claritromicina y Cefuroxima.

Tabla 4.4. Prescripción de antibióticos por principios activos (DHD) en la Comunidad Valenciana (2000-2008).

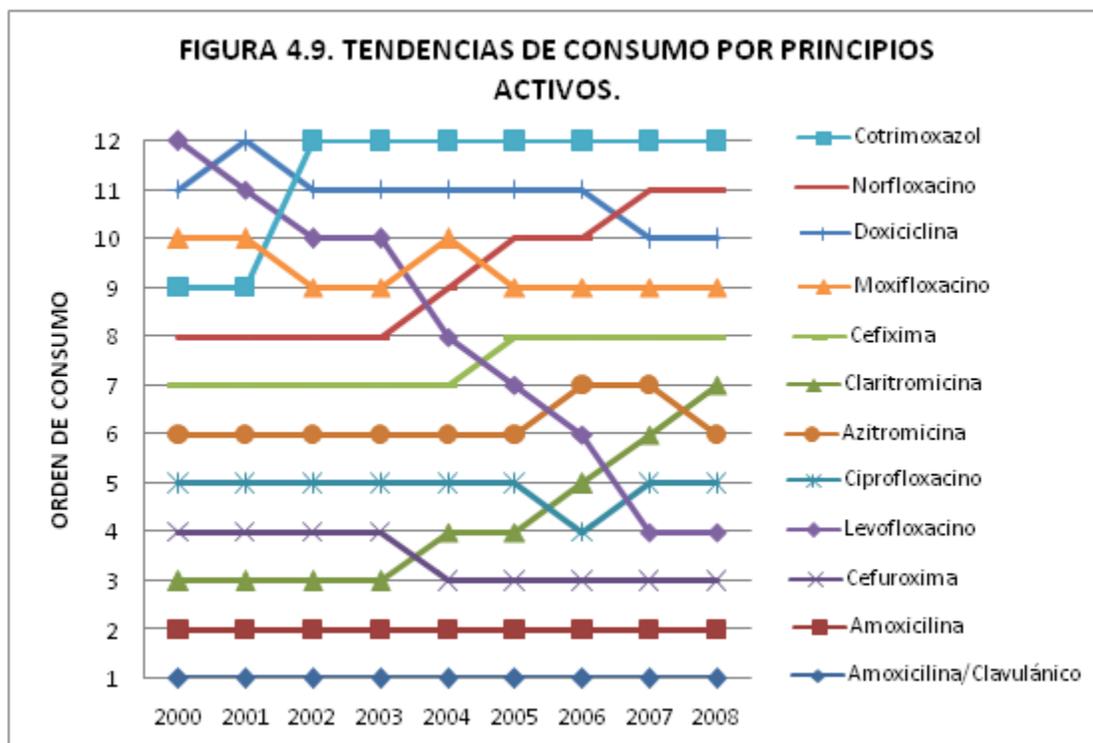
Principio activo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Promedio (DS)
Amoxicilina/Clavulánico	6,17	5,67	6,05	6,87	6,88	7,34	6,68	6,76	6,78	6,58 (0,51)
Amoxicilina	5,48	4,30	4,00	3,82	3,28	3,49	3,20	3,31	3,31	3,80 (0,73)
Claritromicina	2,82	2,65	2,63	2,41	1,83	1,72	1,27	1,22	1,10	1,96 (0,68)
Cefuroxima	2,20	1,99	1,95	2,09	1,90	1,97	1,74	1,93	1,90	1,96 (0,13)
Ciprofloxacino	1,61	1,52	1,44	1,41	1,30	1,30	1,28	1,26	1,29	1,38 (0,12)
Azitromicina	1,33	1,26	1,34	1,28	1,12	1,19	1,04	1,11	1,13	1,20 (0,11)
Levofloxacino	0,25	0,33	0,42	0,47	0,66	0,98	1,08	1,34	1,48	0,78 (0,46)
Cefixima	0,93	0,86	0,84	0,78	0,68	0,66	0,58	0,56	0,48	0,71 (0,15)
Norfloxacino	0,84	0,73	0,62	0,56	0,48	0,44	0,39	0,34	0,31	0,52 (0,18)
Moxifloxacino	0,30	0,35	0,45	0,47	0,44	0,45	0,40	0,51	0,41	0,42 (0,07)
Doxiciclina	0,28	0,31	0,35	0,36	0,36	0,37	0,35	0,36	0,39	0,35 (0,03)
Cotrimoxazol	0,44	0,37	0,34	0,33	0,30	0,28	0,27	0,27	0,26	0,32 (0,06)
Total	22,64	20,34	20,42	20,86	19,23	20,20	18,27	18,98	18,84	19,98

En la Figura 4.8 se muestra la evolución del consumo de antibióticos por principios activos durante el periodo de estudio. Se observa un incremento del consumo entre los años 2000 y 2008 de Amoxicilina-Clavulánico, Doxiciclina, Levofloxacino y Moxifloxacino, siendo el más acusado para el Levofloxacino. El resto de principios activos experimentan un descenso en el consumo siendo éste mayor para el Norfloxacino seguido de la Claritromicina.

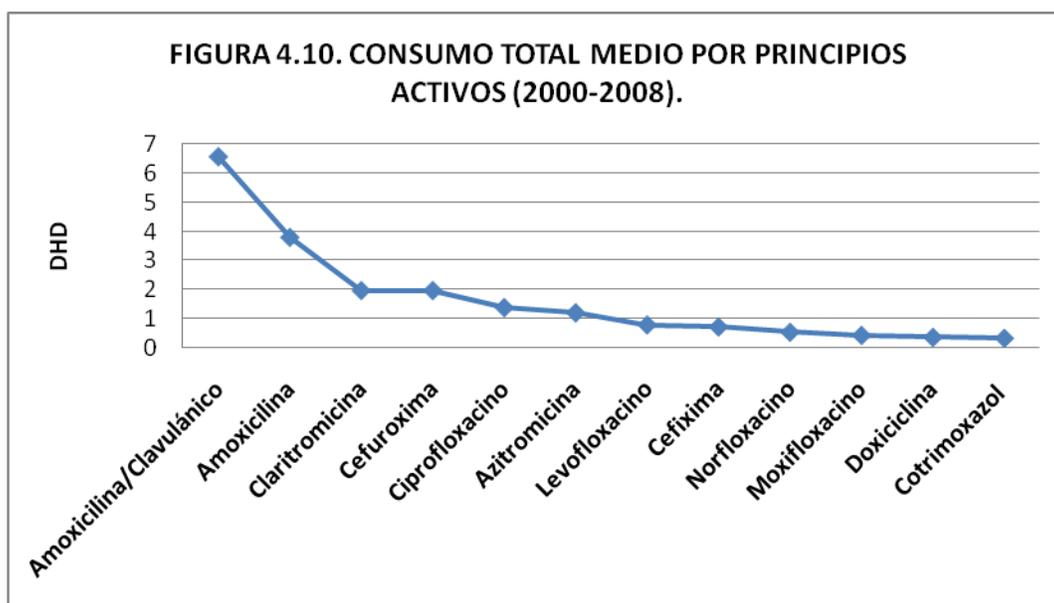


*Los valores de DHD se muestran en logaritmo en base 10.

En el análisis del consumo anual medio por principios activos de la Comunidad Valenciana, de los 12 principios activos de mayor prescripción, la combinación Amoxicilina-Clavulánico es la más prescrita en todo el periodo 2000-08, seguida de la Amoxicilina. Destaca un descenso en el consumo de Claritromicina, que pasa de ser el tercer principio activo de mayor prescripción en los tres primeros años al sexto en el año 2008. Por el contrario, el Levofloxacino pasa de ser de los principios activos de menor consumo en los primeros años del periodo al cuarto principio activo de mayor consumo en los dos últimos años (2007 y 2008). El resto de principios activos presentan gran variabilidad a nivel de consumo a lo largo del periodo de estudio (Figura 4.9).



En la Figura 4.10 se muestra el consumo medio de todo el periodo de estudio (2000-2008). Destaca un mayor consumo de la asociación Amoxicilina/clavulánico (6,58 DHD) respecto al resto. Con una diferencia de 2,78 puntos respecto al segundo antibiótico de mayor consumo, la Amoxicilina (3,80 DHD).



El consumo de la asociación Amoxicilina-Clavulánico representa el 34% del consumo total medio de los 12 principios activos estudiados, le sigue la Amoxicilina con un 19% (Tabla 4.5).

Tabla 4.5. Consumo por principios activos respecto al consumo total medio de los 12 principios activos estudiados en la Comunidad Valenciana. Periodo 2000-2008.

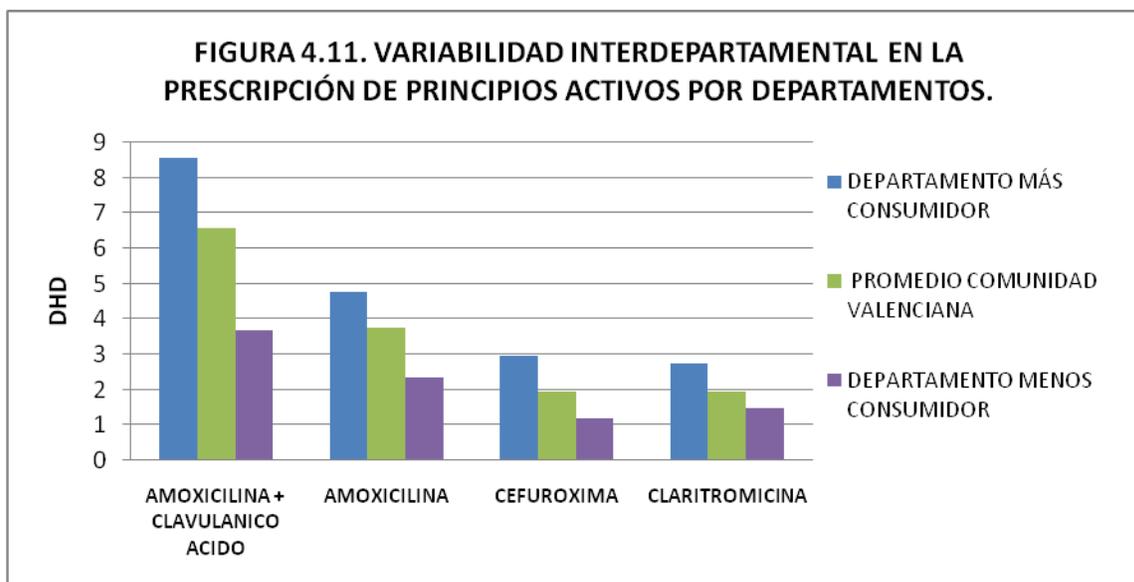
Principios activos	% DHD respecto al DHD total
Amoxicilina/clavulánico	33,84
Amoxicilina	18,77
Cefuroxima	9,70
Claritromicin	9,70
Ciprofloxacino	6,81
Azitromicina	5,89
Levofloxacino	3,85
Cefixima	3,50
Norfloxacino	2,59
Moxifloxacino	2,07
Doxiciclina	1,72
Cotrimoxazol	1,57

En la Tabla 4.6 se observa como a lo largo de los años se incrementa el consumo de Amoxicilina/clavulánico mientras que disminuye el de Amoxicilina.

Tabla 4.6. Evolución en el consumo de Amoxicilina-Clavulánico y Amoxicilina respecto al consumo total de Beta-lactámicos.

Año	Amoxicilina/clavulánico %	Amoxicilina %
2000	51,43	45,64
2001	55,22	41,88
2002	58,62	38,78
2003	62,87	34,96
2004	66,40	31,67
2005	66,66	31,74
2006	66,46	31,81
2007	65,97	32,32
2008	66,04	32,19

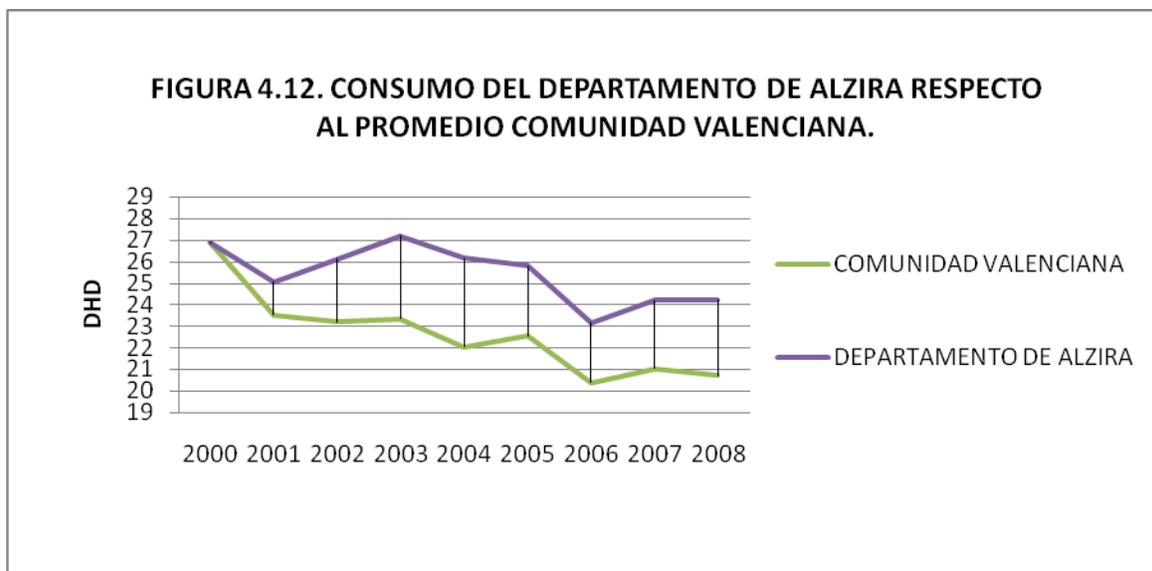
A nivel del consumo interdepartamental, en la Figura 4.11 se comparan la DHD del Departamento más consumidor y la DHD del Departamento menos consumidor respecto al consumo medio anual por Departamento de la Comunidad Valenciana para cada principio activo. En general se observan grandes diferencias de consumo interdepartamental entre los valores de DHD máximo y mínimo, siendo esta diferencia máxima para la asociación de Amoxicilina-Clavulánico (4,86 DHD) y mínima para la Claritromicina (1,26 DHD).



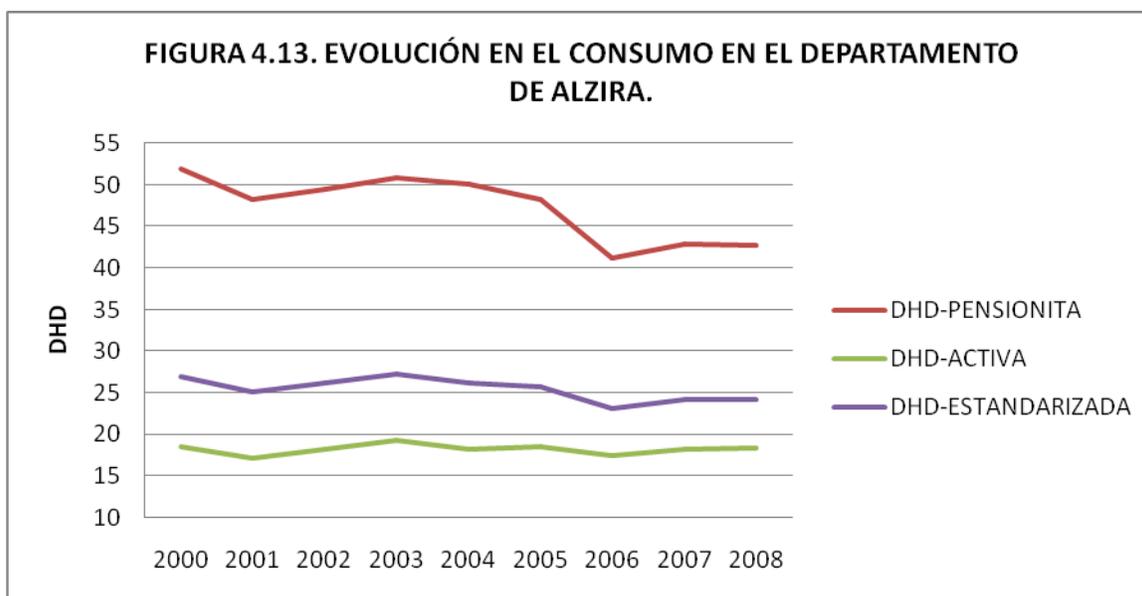
4.2. ANÁLISIS DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALZIRA.

4.2.1. Consumo global de antibióticos.

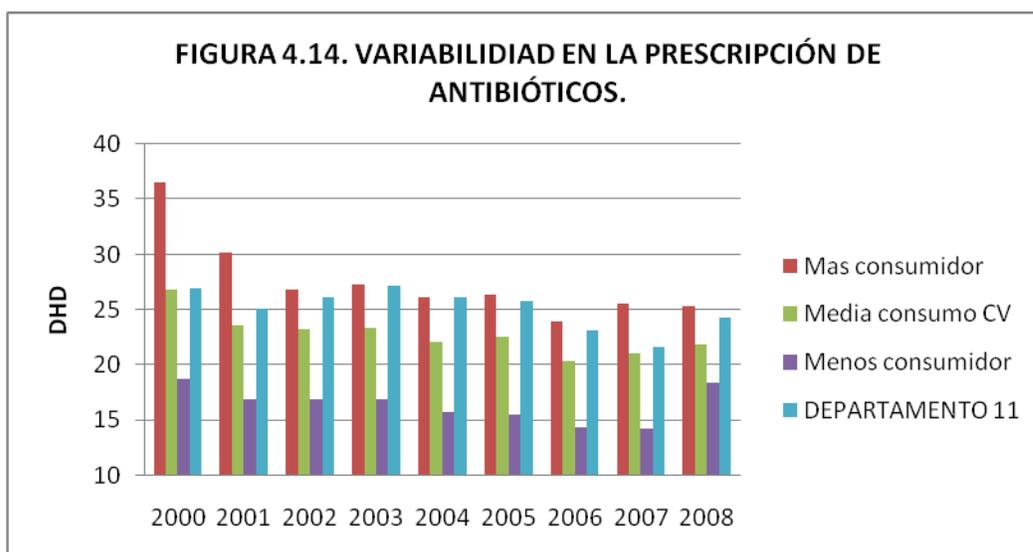
El consumo global medio de antibióticos en el Departamento de La Ribera durante el periodo 2000-08 fue de $25,42 \pm 1,35$ DHD, un 12 % superior al consumo global medio de la Comunidad Valenciana en dicho periodo. En la Figura 4.12 se muestra la evolución anual del consumo de antibióticos en el Departamento de La Ribera respecto al consumo medio de la Comunidad Valenciana. Se observa, en ambos casos, una tendencia al descenso a lo largo del periodo. El Departamento de La Ribera experimenta un progresivo descenso en el consumo desde las 26,89 DHD detectadas en el año 2000 hasta las 24,24 DHD en el año 2008.



Respecto a la evolución anual del consumo de antibióticos, en la Figura 4.13 se observa un progresivo descenso desde el año 2000 hasta el año 2008, por grupos de población, siendo este descenso más acusado para el grupo de pensionistas con una diferencia de 9,25 DHD (lo que supone un descenso del 18 % entre los años 2000 y 2008). Asimismo, se detectan importantes diferencias entre pensionistas y población activa, observándose que para los primeros los valores de DHD son, en algún año, más del doble que para los segundos (41,17 frente a 17,39 para el año 2006; $p < 0.05$).



A nivel del consumo interdepartamental, en la Figura 4.14 se representa la DHD del Departamento más consumidor frente la DHD del Departamento menos consumidor y el consumo del Departamento 11 respecto al consumo medio anual de la Comunidad Valenciana. En el año 2004 el Departamento 11 es el de mayor consumo de la Comunidad Valenciana (26,16 DHD). Por otro lado, en el año 2000 se observa la mínima diferencia (0,02 DHD) entre el promedio de la Comunidad Valencia (26,88 DHD) y el Departamento 11 (26,89 DHD).



4.2.2. Consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos.

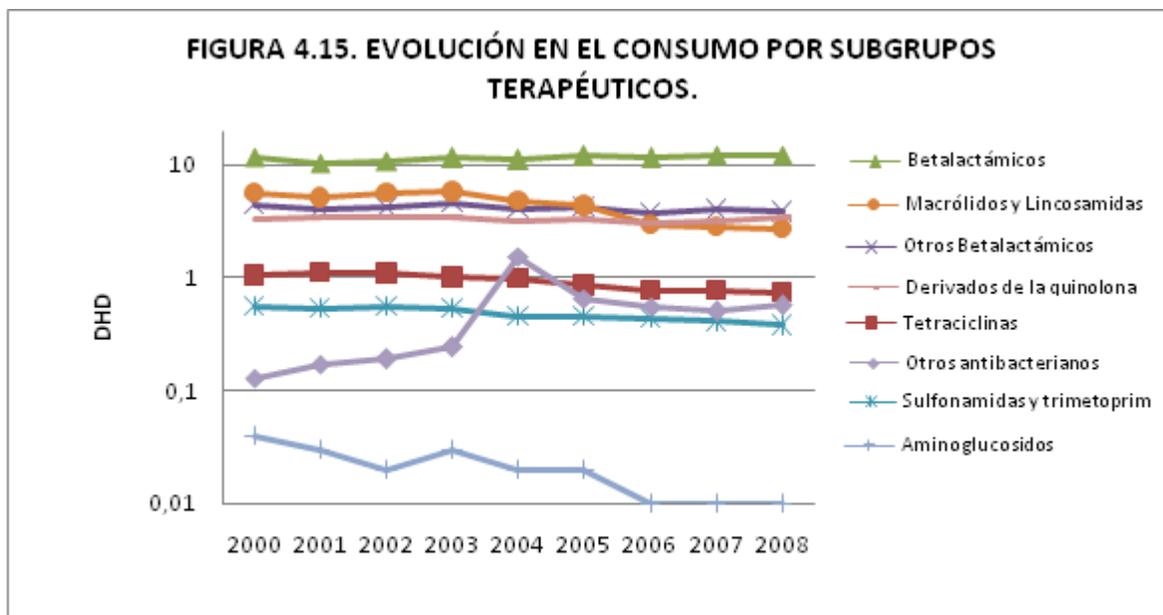
En la Tabla 4.7 se muestran los datos de consumo anual medio de los distintos subgrupos terapéuticos. Los Beta-lactámicos fueron los más consumidos, seguido de los subgrupos: Macrólidos-Lincosamidas, Otros Beta-lactámicos y Quinolonas.

Tabla 4.7. Prescripción de antibióticos por subgrupos terapéuticos en el Departamento de Salud de La Ribera (DHD) en los años 2000-2008.

Grupos terapéuticos	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Promedio (DS)
Beta-lactámicos	11,57	10,35	10,75	11,45	11,09	11,95	11,46	12,26	12,38	11,47 (0,67)
Macrólidos-Lincosamidas	5,62	5,08	5,71	5,73	4,73	4,34	2,98	2,83	2,73	4,42 (1,27)
Otros Beta-lactámicos	4,46	4,11	4,16	4,62	4,12	4,21	3,76	4,00	3,85	4,14 (0,27)
Quinolonas	3,27	3,46	3,43	3,38	3,23	3,33	3,08	3,23	3,40	3,31 (0,12)
Tetraciclinas	1,05	1,10	1,09	1,00	0,99	0,85	0,76	0,77	0,73	0,93 (0,15)
Otros antibacterianos	0,13	0,17	0,19	0,24	1,53	0,66	0,55	0,50	0,57	0,50 (0,41)
Sulfonamidas y trimetoprim	0,55	0,54	0,55	0,54	0,45	0,45	0,44	0,41	0,38	0,48 (0,07)
Asociación antibacterianos	0,20	0,21	0,21	0,21	ND*	ND*	0,13	0,19	0,18	0,19 (0,03)
Aminoglucosidos	0,04	0,03	0,02	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02 (0,01)
Amfenicoles	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 (0,00)
Total	26,89	25,05	26,11	27,2	26,16	25,81	23,17	24,20	24,23	25,42 (1,35)

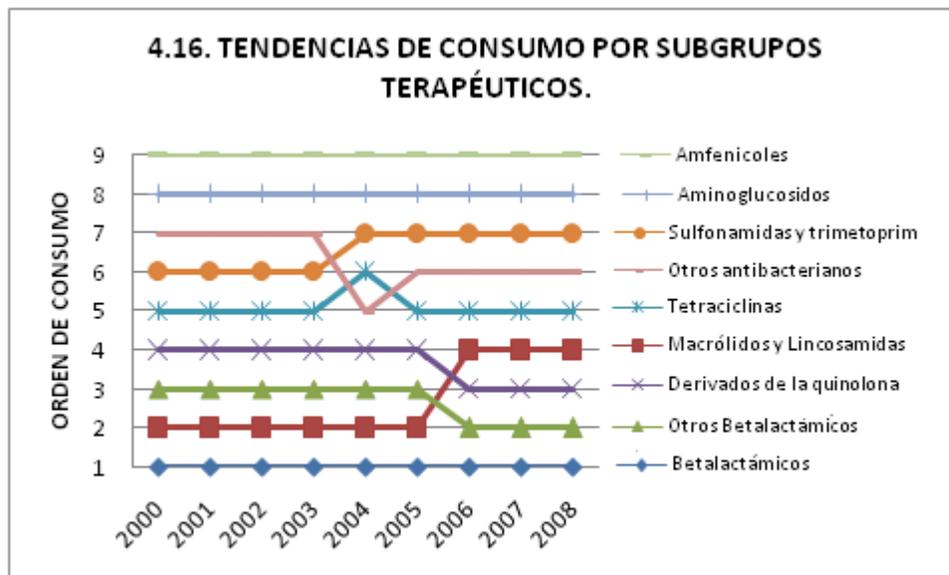
* ND: no hay datos

En la Figura 4.15 se muestra la evolución del consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos durante el periodo de estudio. Se observa una disminución entre los años 2000 y 2008 en el consumo de la mayoría los subgrupos de antibióticos, a excepción de los subgrupos de Otros antibacterianos (J01X), Beta-lactámicos (J01C) y Quinolonas (J01M).

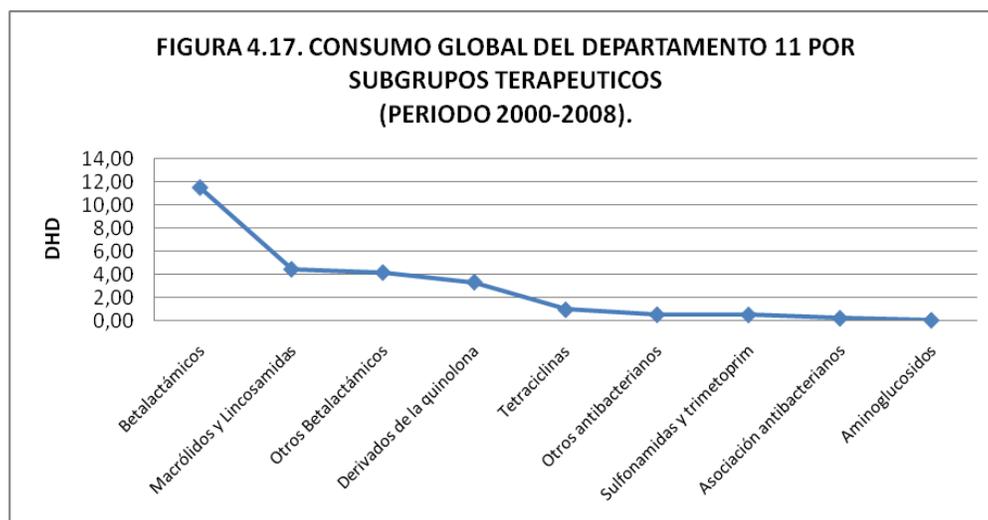


*Valores de DHD en logaritmo en base 10.

Como se observa en la Figura 4.16, el subgrupo de antibacterianos más prescrito durante todo el periodo 2000-08 fue el de los Beta-lactámicos (J01C). Durante los primeros seis años (2000-05) el segundo subgrupo de mayor consumo fue el de Macrólidos-Lincosamidas (J01F). Durante los tres años siguientes (2006-08), este segundo puesto fue ocupado por el subgrupo de Otros beta-lactámicos (J01D). El subgrupo de Amfenicoles (J01B) presenta un nulo consumo mientras que el resto de subgrupos presentan gran variabilidad a nivel de consumo a lo largo del periodo de estudio.



En la Figura 4.17 se muestra el consumo medio por subgrupo terapéutico de todo el periodo de estudio (2000-2008). Destaca un mayor consumo del subgrupo de Beta-lactámicos (11,47 DHD) respecto al resto, con una diferencia de 7,05 DHD respecto al segundo subgrupo de mayor consumo que fueron los Macrólidos-Lincosamidas (4,42 DHD).



En el periodo 2000-2008 el consumo de Beta-lactámicos representó el 45% del consumo global de antibióticos mientras que el subgrupo de Macrólidos un 17% (Tabla 4.8).

Tabla 4.8. Consumo por subgrupos terapéuticos respecto al consumo total medio de antibióticos en el Departamento de Salud de La Ribera. Periodo 2000-2008.

Subgrupos terapéuticos	% DHD respecto al DHD total
Beta-lactámicos	45,05
Macrólidos-Lincosamidas	17,34
Otros Beta-lactámicos	16,27
Quinolonas	13,01
Tetraciclinas	3,64
Otros antibacterianos	1,98
Sulfonamidas y trimetoprim	1,88
Asociación antibacterianos	0,75
Aminoglucosidos	0,08
Amfenicoles	0,00

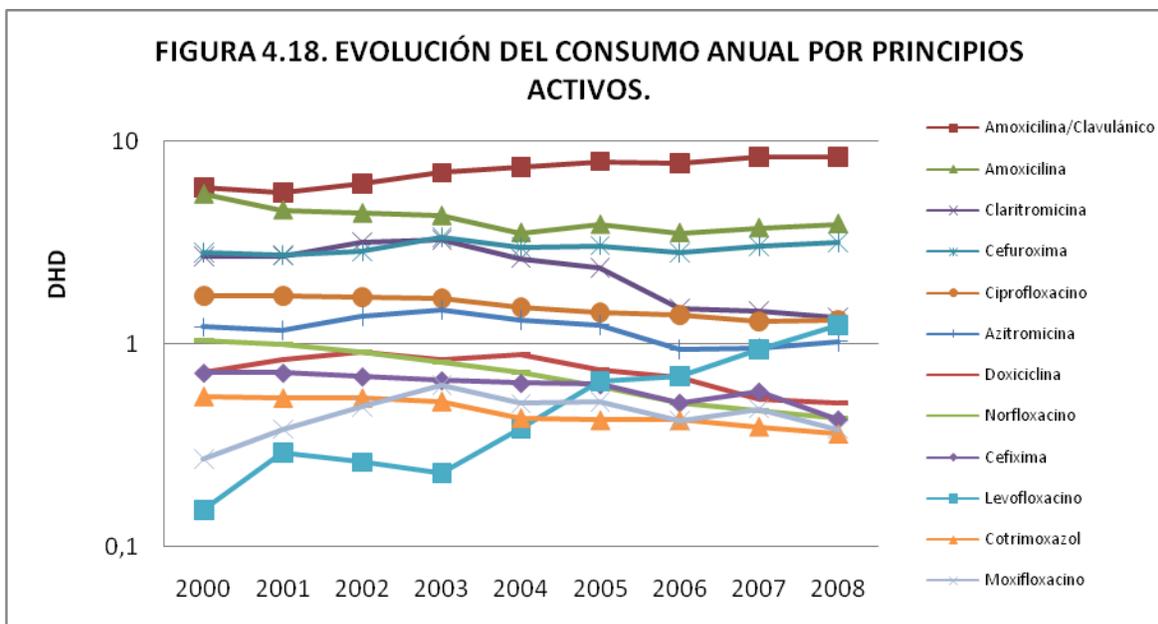
4.2.3. Consumo de antibióticos por principios activos.

En la Tabla 4.9 se muestran los datos de consumo anual medio de los 12 principios activos más consumidos en el Departamento de La Ribera. La combinación de Amoxicilina-Clavulánico fue la más consumida, seguida de Amoxicilina, Cefuroxima y Claritromicina.

Tabla 4.9. Prescripción de antibióticos por principios activos (DHD) en el Departamento de La Ribera. (2000-2008).

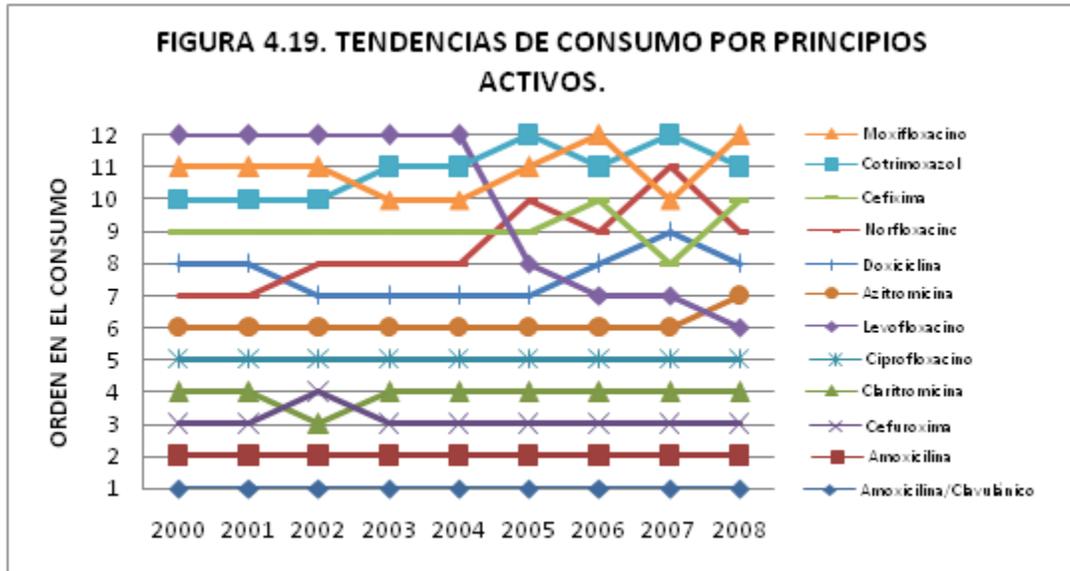
Principio activo	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Promedio (DS)
Amoxicilina/Clavulánico	5,88	5,56	6,15	6,98	7,40	7,93	7,76	8,36	8,32	7,15 (1,06)
Amoxicilina	5,49	4,58	4,42	4,29	3,54	3,88	3,53	3,74	3,92	4,15 (0,62)
Cefuroxima	2,81	2,73	2,84	3,36	2,98	3,05	2,83	3,04	3,15	2,98 (0,20)
Claritromicina	2,70	2,72	3,19	3,28	2,65	2,38	1,49	1,45	1,34	2,36 (0,75)
Ciprofloxacino	1,71	1,72	1,69	1,66	1,51	1,43	1,38	1,29	1,31	1,52 (0,18)
Azitromicina	1,21	1,17	1,36	1,47	1,31	1,24	0,94	0,95	1,03	1,19 (0,18)
Doxiciclina	0,72	0,84	0,91	0,84	0,88	0,74	0,68	0,53	0,51	0,74 (0,15)
Norfloxacino	1,04	0,99	0,91	0,81	0,72	0,62	0,51	0,47	0,43	0,72 (0,23)
Cefixima	0,72	0,72	0,69	0,66	0,64	0,63	0,51	0,58	0,42	0,62 (0,10)
Levofloxacino	0,15	0,29	0,26	0,23	0,38	0,65	0,69	0,94	1,24	0,54 (0,37)
Cotrimoxazol	0,55	0,54	0,54	0,52	0,43	0,42	0,42	0,39	0,36	0,46 (0,07)
Moxifloxacino	0,27	0,38	0,49	0,63	0,51	0,52	0,42	0,48	0,38	0,45(0,10)
Total	23,25	22,24	23,45	24,73	22,95	23,49	21,16	22,22	22,41	22,88

En la Figura 4.18 se muestra la evolución del consumo de antibióticos por principios activos durante el periodo de estudio. Se observa un incremento del consumo entre los años 2000 y 2008 de Levofloxacino, Moxifloxacino, Amoxicilina-Clavulánico y Cefuroxima, siendo el más acusado para el Levofloxacino. El resto de principios activos experimentan un descenso en el consumo siendo éste mayor para el Norfloxacino seguido de la Claritromicina.

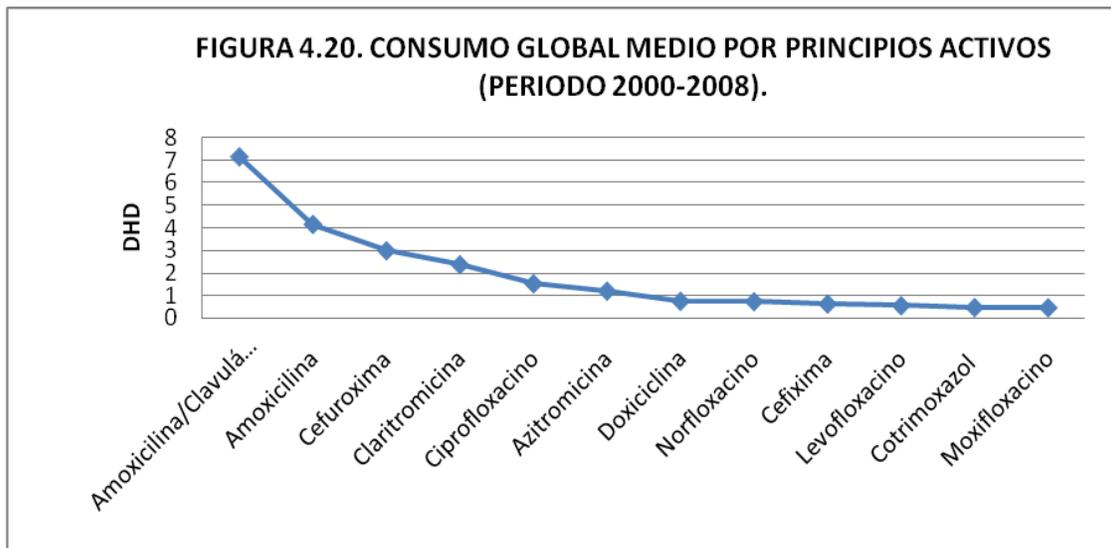


* Datos de DHD en logaritmo en base 10

En el análisis del consumo anual medio por principios activos en el Departamento de La Ribera, de los 12 principios activos de mayor prescripción, la combinación Amoxicilina-Clavulánico es la más prescrita en todo el periodo 2000-08, seguida de la Amoxicilina y Cefuroxima. En el año 2002 se observa un mayor consumo de Claritromicina respecto a la Cefuroxima. Destaca el incremento en el consumo de Levofloxacino que pasa de ser de los principios activos de menor consumo en los primeros años del periodo al sexto principio activo de mayor consumo en el último año. El resto de principios activos presentan gran variabilidad a nivel de consumo a lo largo del periodo de estudio (Figura 4.19).



En la Figura 4.20 se muestra el consumo medio de todo el periodo de estudio (2000-2008), destaca un mayor consumo de la asociación Amoxicilina/clavulánico (7,15 DHD) respecto al resto, con una diferencia de 3 puntos respecto al segundo antibiótico de mayor consumo, la Amoxicilina (4,15 DHD).



El consumo de la asociación Amoxicilina-Clavulánico representa el 31% del consumo total medio de los 12 principios activos estudiados, seguido de Amoxicilina con un 18% (Tabla 4.10).

Tabla 4.10. Consumo por principios activos respecto al consumo total medio de los 12 principios activos estudiados en el Departamento de Salud de La Ribera. Periodo 2000-2008.

Principios activos	% DHD respecto al DHD total
Amoxicilina/Clavulánico	31,26
Amoxicilina	18,15
Cefuroxima	13,02
Claritromicina	10,31
Ciprofloxacino	6,65
Azitromicina	5,20
Doxiciclina	3,24
Norfloxacino	3,15
Cefixima	2,71
Levofloxacino	2,36
Cotrimoxazol	2,01
Moxifloxacino	1,97

En la Tabla 4.11 se observa, al igual que en la Comunidad Valenciana, que a lo largo de los años se incrementa el consumo de Amoxicilina-Clavulánico mientras que disminuye el de Amoxicilina.

Tabla 4.11. Evolución en el consumo de los dos principios de mayor consumo respecto al consumo total de Beta-lactámicos.

Año	Amoxicilina/clavulánico %	Amoxicilina %
2000	50,82	47,45
2001	53,72	44,25
2002	57,21	41,12
2003	60,96	37,47
2004	66,73	31,92
2005	66,36	32,47
2006	67,71	30,80
2007	68,19	30,51
2008	67,21	31,66

4.3. PROYECTO MIURA.

Análisis anual. Los intervalos seleccionados fueron:

- 2000-2008 (evolución a lo largo de todo el periodo de estudio).
- 2003-2008 (evolución desde el año anterior a la instauración del proyecto MIURA hasta el último año de estudio).
- 2003-2006 (evolución en el consumo de antibióticos desde el año anterior del inicio al fin del proyecto MIURA).
- 2006-2008 (evolución en el consumo desde el fin del proyecto MIURA hasta el último año de estudio).

Análisis por periodos. Se dividieron los nueve años del estudio en 3 periodos:

- 2000-2003: periodo pre-MIURA (PM).
- 2004-2006: periodo MIURA (M).
- 2007-2008: periodo post-MIURA (PoM).

4.3.1. Evolución del consumo global de antibióticos.

4.3.1.1. Análisis por años del consumo global de antibióticos.

El consumo máximo del Departamento 11-La Ribera se encuentra en el periodo pre-MIURA, concretamente en el año 2003 (27,19 DHD), disminuyendo progresivamente hasta 23,17 DHD en el año 2006, lo que representa una reducción global y significativa del 15% desde que comenzó el MIURA ($p < 0.05$).

En la Tabla 4.12 se muestran las diferencias interanuales en la prescripción de antibióticos en el Departamento de La Ribera se observa una disminución máxima desde el año 2003 hasta la finalización del proyecto MIURA, en el año 2006. Desde ese año, y hasta el último año de estudio (2008), se observa un incremento en la dispensación de antibióticos en los tres grupos (pensionistas, población activa y estandarizada).

Tabla 4.12. Diferencias interanuales en la prescripción de antibióticos (DHD) en el Departamento de La Ribera.

	Pensionista		Población activa		Estandarizada	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	-9,25	-17,80	-0,24	-1,30	-2,65	-10,85
2008-2003	-8,17	-16,06	-0,95	-4,94	-2,95	-7,30
2006-2003	-9,71	-19,08	-1,85	-9,62	-4,02	-4,62
2008-2006	1,54	3,74	0,90	5,18	1,07	10,85

En la Tabla 4.13 se muestra la evolución por intervalos anuales en el consumo de antibióticos del Departamento de La Ribera y de los seis Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana con cifras de consumo similares al de La Ribera. Aunque se observa una tendencia general en la disminución de antibióticos en todos los Departamentos, se puede apreciar que desde la instauración del proyecto MIURA, el Departamento 11 fue el que mayor grado de disminución presentó (con un diferencial entre 2003-2006 de -4,02 DHD). En el periodo 2007-08, cuando ya no se realizaban intervenciones, se observa un progresivo incremento en la dispensación de antibióticos en nuestro Departamento, con un diferencial entre 2008-2006 de +1,07 DHD. Este incremento en el consumo es el mayor de los siete Departamentos analizados.

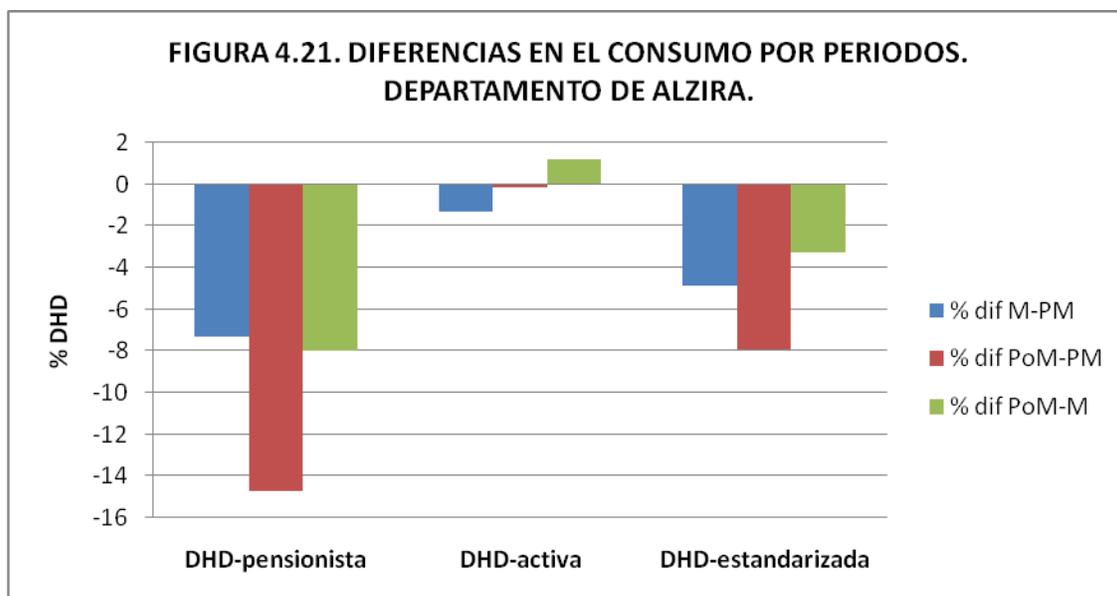
Tabla 4.13. Prescripción y diferencias interanuales de los siete Departamentos de mayor consumo de la Comunidad Valenciana (DHD).

	Dpto. 6		Dpto. 7		Dpto. 9		Dpto. 11		Dpto. 12		Dpto. 14		Dpto. 21	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	-3,45	-13,36	-1,80	-7,08	-3,97	-14,04	-2,65	-9,85	-5,86	-19,92	-4,30	-15,89	-15,31	-41,85
2008-2003	-2,65	-10,59	-1,33	-5,33	-1,82	-6,97	-2,95	-10,85	-3,73	-13,67	-2,69	-10,57	-5,19	-19,61
2006-2003	-3,27	-13,67	-2,24	-8,98	-2,61	-9,99	-4,02	-14,78	-3,31	-12,13	-3,05	-11,98	-3,25	-12,28
2008-2006	0,62	2,85	0,91	4,01	0,79	3,36	1,07	4,62	-0,42	-1,75	0,36	1,61	-1,94	-8,36

4.3.1.2. Análisis por periodos del consumo por global de antibióticos.

En la Figura 4.21 se observa que desde la instauración del proyecto MIURA aparece una disminución en el número de DHD de antibióticos. En los grupos de pensionistas y DHD estandarizada, destaca una mayor disminución en el consumo entre el periodo pre-MIURA y el post-MIURA cerca del 15% y 8% respectivamente. En el grupo de población

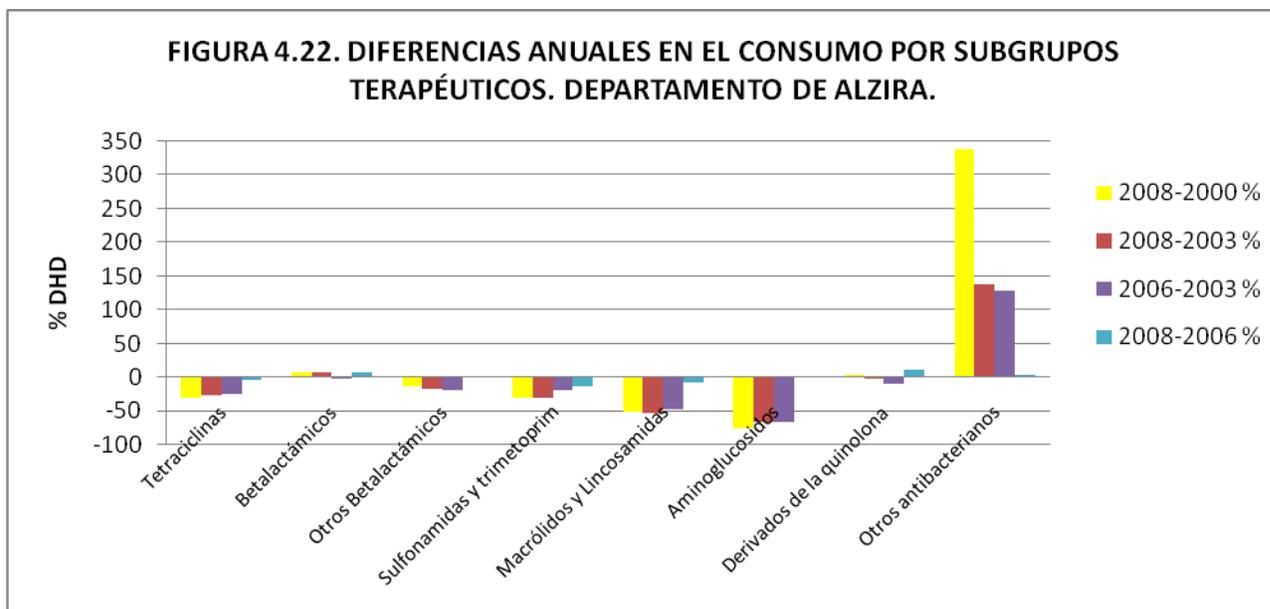
activa destaca un incremento en el consumo desde la finalización del proyecto MIURA de un 1%.



4.3.2. Evolución del consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos.

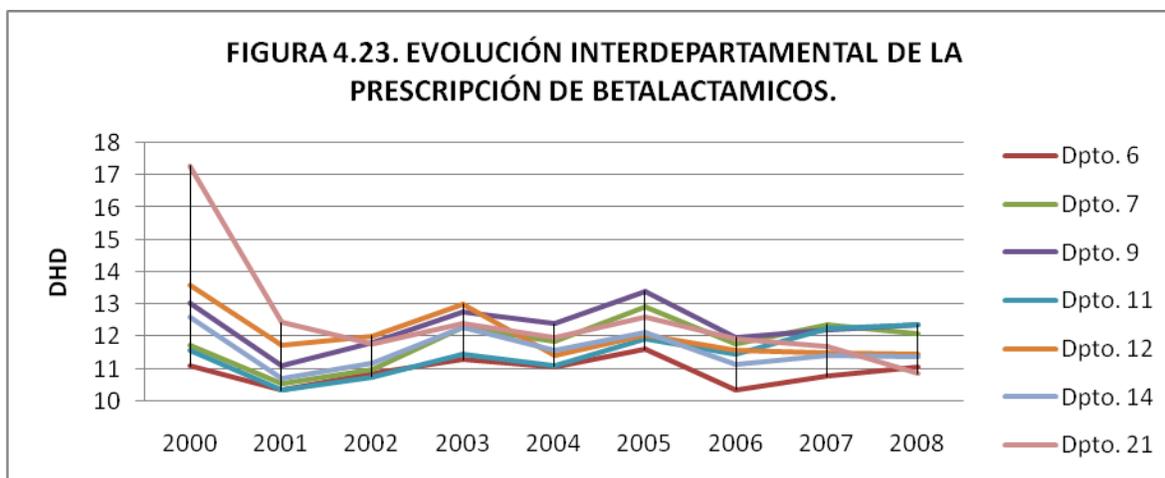
4.3.2.1. Análisis por años del consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos.

En la Figura 4.22 se muestra la evolución por intervalos anuales en el consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos en el Departamento La Ribera. Se observa que el subgrupo de Macrólidos-Lincosamidas (J01F) presenta entre los años 2003 (antes de la instauración del MIURA) y 2006 (al final del MIURA), una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en los valores de DHD (5,73 frente a 2,98). Esta disminución también se observa en el subgrupo de Otros Beta-lactámicos (J01D) de 4,62 frente a 3,76 DHD, mientras que los subgrupos de Beta-lactámicos (J01C) y de Otros antibacterianos (J01X), a diferencia del resto, presentan un incremento en el consumo en todos los intervalos temporales estudiados.



En las siguientes figuras y tablas se muestran los datos de consumo de los cuatro subgrupos de mayor consumo: Beta-lactámicos, Macrólidos-Lincosamidas, Otros beta-lactámicos y Quinolonas del Departamento de La Ribera y los seis Departamentos de similar consumo.

Beta-lactámicos (J01C).



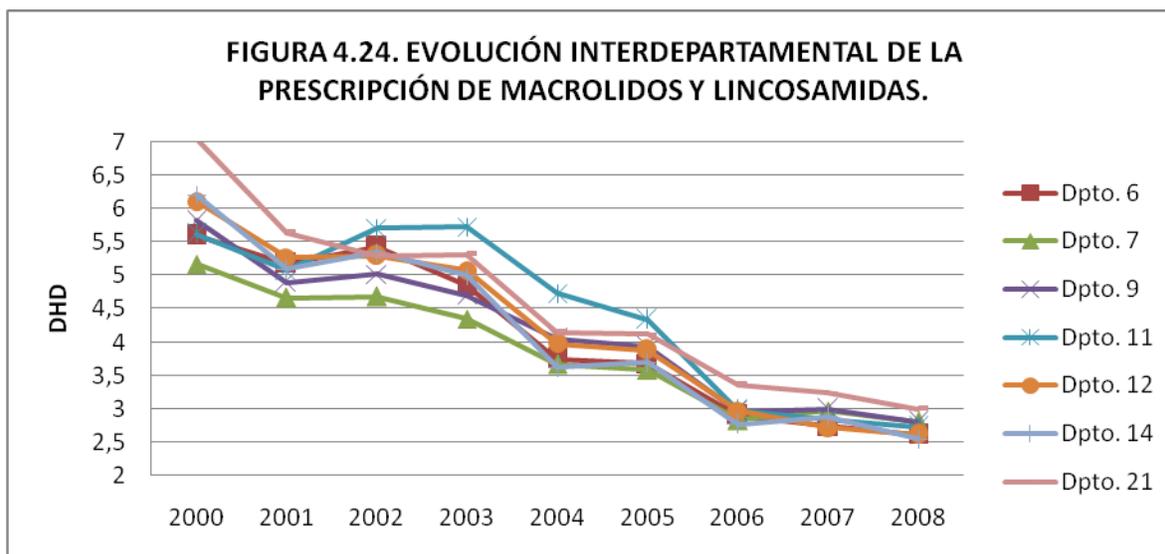
Entre el año 2000 y el 2008, el Departamento 11 experimenta el mayor aumento en el consumo de este subgrupo (7%), no obstante, entre el año 2003 (antes del inicio del proyecto MIURA) y hasta el 2008 el Departamento de La Ribera es el único de los siete

que experimenta un incremento en el consumo (8%). El Departamento 21 presenta el pico máximo de disminución en el consumo (-37%) entre el año 2000 y 2008. Tras la finalización del proyecto MIURA hasta el año 2008 el Departamento 11 experimenta el máximo incremento en el consumo (8%) (Figura 4.23 y Tabla 4.14).

Tabla 4.14. Prescripción de Beta-lactámicos y diferencias interanuales de los siete Departamentos de mayor consumo de la Comunidad Valenciana.

	Dpto. 6		Dpto. 7		Dpto. 9		Dpto. 11		Dpto. 12		Dpto. 14		Dpto. 21	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	-0,03	-0,27	0,35	2,98	-0,65	-4,99	0,81	7,00	-2,13	-15,68	-1,22	-9,69	-6,45	-37,28
2008-2003	-0,21	-1,86	-0,20	-1,63	-0,38	-2,98	0,93	8,12	-1,56	-11,99	-0,91	-7,41	-1,57	-12,64
2006-2003	-0,93	-8,24	-0,52	-4,23	-0,78	-6,11	0,01	0,09	-1,45	-11,15	-1,15	-9,36	-0,50	-4,03
2008-2006	0,72	6,96	0,32	2,72	0,40	3,34	0,92	8,03	-0,11	-0,95	0,24	2,16	-1,07	-8,98

Macrólidos-Lincosamidas (J01F).



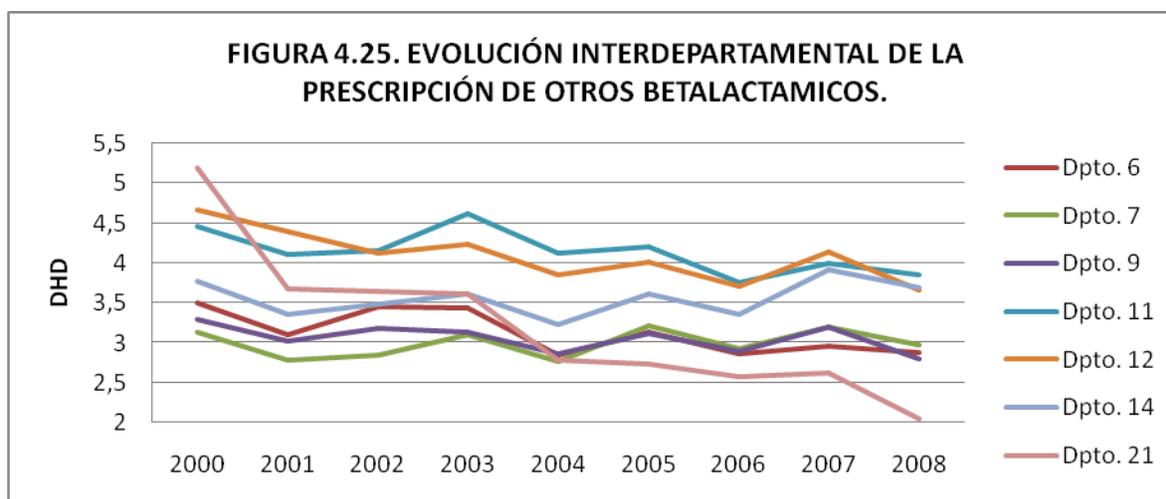
Por lo general, en los siete Departamentos se observa una disminución en el consumo de este subgrupo desde el año 2000 al 2008, no obstante, en el Departamento 11 se observa el pico máximo de disminución (-48%) desde el año anterior al de instauración del MIURA (2003) hasta su finalización (2006). Asimismo, este Departamento entre el año

2003 y 2008 presenta una disminución del -52% en el consumo de Macrólidos siendo esta máxima respecto a los otros Departamentos (Figura 4.24 y Tabla 4.15).

Tabla 4.15. Prescripción de Macrólidos-Lincosamidas y diferencias interanuales de los siete Departamentos de mayor consumo de la Comunidad Valenciana.

	Dpto. 6		Dpto. 7		Dpto. 9		Dpto. 11		Dpto. 12		Dpto. 14		Dpto. 21	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	-2,99	-53,39	-2,36	-45,65	-3,01	-51,72	-2,89	-51,42	-3,50	-57,28	-3,66	-58,94	-4,06	-57,51
2008-2003	-2,24	-46,19	-1,54	-35,40	-1,89	-40,21	-3,00	-52,36	-2,47	-48,62	-2,45	-49,00	-2,32	-43,61
2006-2003	-1,95	-40,21	-1,52	-34,94	-1,74	-37,02	-2,75	-47,99	-2,11	-41,54	-2,23	-44,60	-1,96	-36,84
2008-2006	-0,29	-10,00	-0,02	-0,71	-0,15	-5,07	-0,25	-8,39	-0,36	-12,12	-0,22	-7,94	-0,36	-10,71

Otros Beta-lactámicos (J01D).



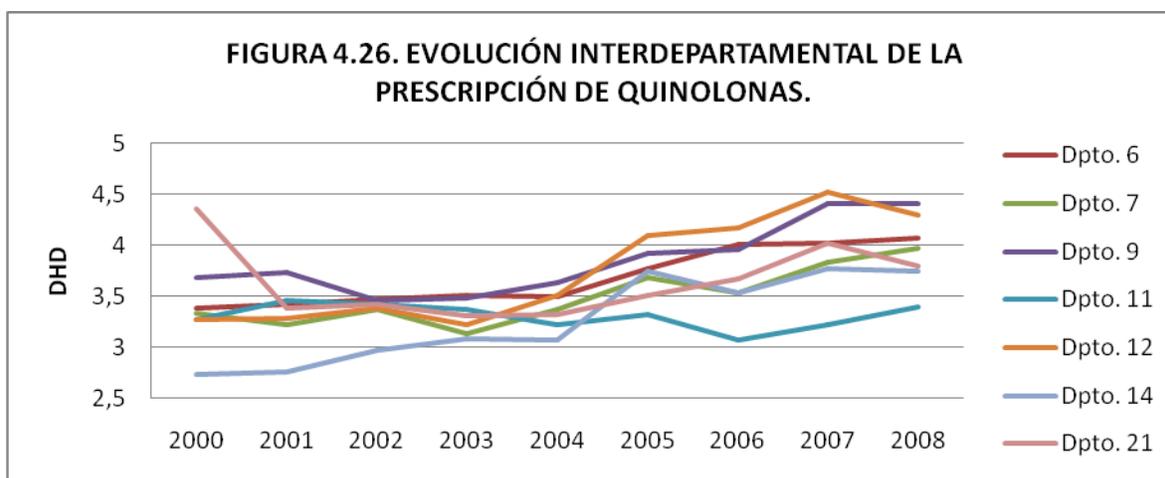
Se observa un descenso en el consumo de Otros beta-lactámicos en todos los Departamentos desde el año 2000 hasta el 2008, siendo éste máximo en el Departamento 21 con un descenso superior al -60%. No obstante, este Departamento, parte del consumo más elevado en el año 2000. En el Departamento de La Ribera este descenso es del -14%. Destaca en este subgrupo una elevada disminución en el consumo en el Departamento 21 respecto al resto de Departamentos, por otro lado el Departamento 11 es el segundo con mayor disminución desde el año anterior a la instauración del proyecto MIURA (2003)

hasta el final del estudio (2008) en todas las diferencias interanuales estudiadas (Figura 4.25 y Tabla 4.16)

Tabla 4.16. Prescripción de Otros beta-lactámicos y diferencias interanuales de los siete Departamentos de mayor consumo de la Comunidad Valenciana.

	Dpto. 6		Dpto. 7		Dpto. 9		Dpto. 11		Dpto. 12		Dpto. 14		Dpto. 21	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	-0,62	-17,71	-0,15	-4,79	-0,50	-15,15	-0,61	-13,68	-1,01	-21,63	-0,08	-2,12	-3,16	-60,77
2008-2003	-0,55	-16,03	-0,12	-3,87	-0,33	-10,54	-0,77	-16,67	-0,57	-13,48	0,09	2,49	-1,58	-43,65
2006-2003	-0,56	-16,33	-0,18	-5,81	-0,24	-7,67	-0,86	-18,61	-0,52	-12,29	-0,25	-6,93	-1,05	-29,01
2008-2006	0,01	0,35	0,06	2,05	-0,09	-3,11	0,09	2,39	-0,05	-1,35	0,34	10,12	-0,53	-20,62

Quinolonas (JO1M).



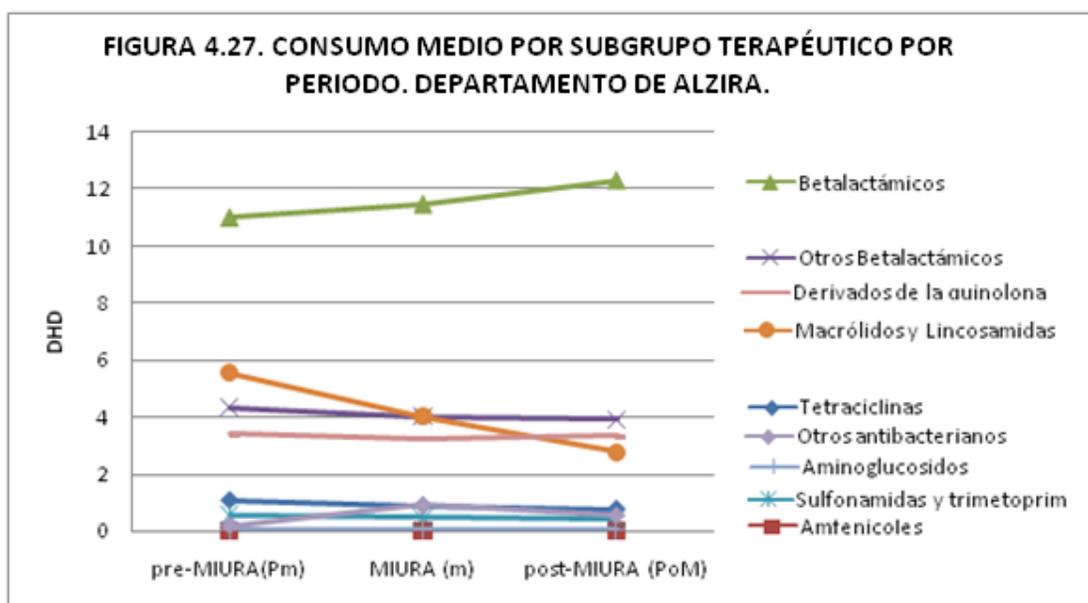
El Departamento de La Ribera es el único que experimenta un descenso en el consumo desde el año anterior al inicio del proyecto MIURA (2003) hasta el año del final del proyecto (2006) con una disminución del 9%. El Departamento 21, desde el año 2000 hasta el 2008, presenta una disminución en el consumo cercana al 13% (Figura 4.26 y Tabla 4.17).

Tabla 4.17. Prescripción de Quinolonas y diferencias interanuales de los siete Departamentos de mayor consumo de la Comunidad Valenciana.

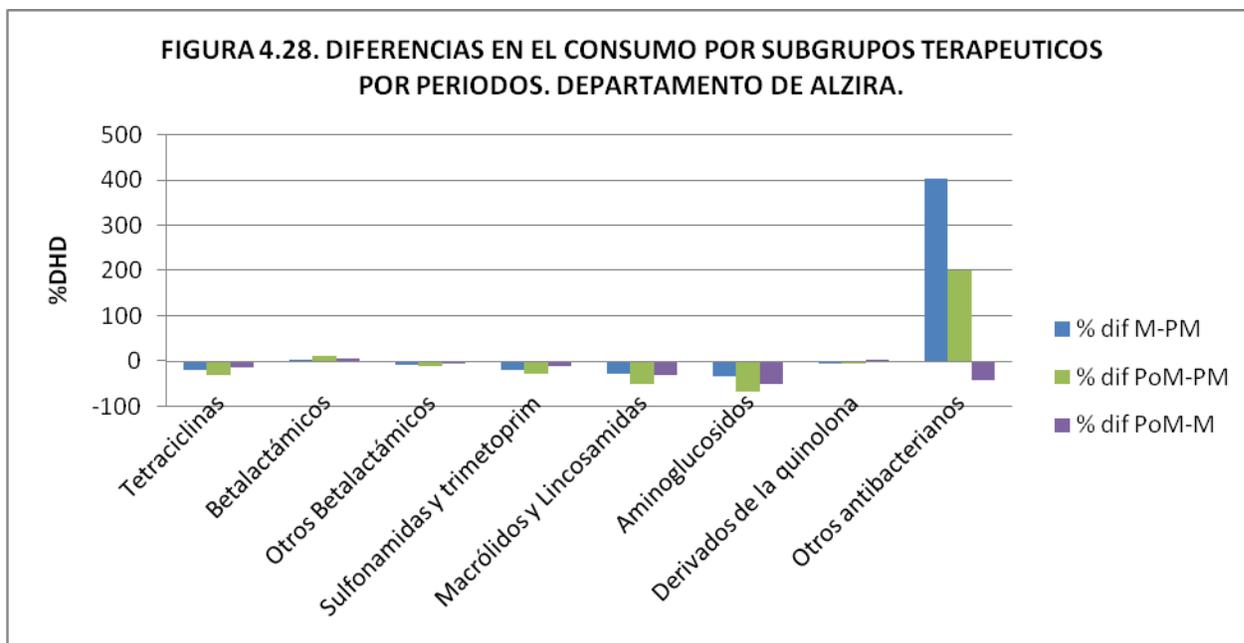
	Dpto. 6		Dpto. 7		Dpto. 9		Dpto. 11		Dpto. 12		Dpto. 14		Dpto. 21	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	0,69	20,35	0,63	18,86	0,72	19,51	0,13	3,98	1,02	31,10	1,01	36,86	-0,56	-12,84
2008-2003	0,57	16,24	0,83	26,43	0,92	26,36	0,02	0,59	1,08	33,54	0,66	21,36	0,49	14,80
2006-2003	0,50	14,25	0,40	12,74	0,47	13,47	-0,30	-8,88	0,95	29,50	0,45	14,56	0,37	11,18
2008-2006	0,07	1,75	0,43	12,15	0,45	11,36	0,32	10,39	0,13	3,12	0,21	5,93	0,12	3,26

4.3.2.2. Análisis por periodos del consumo de antibióticos por subgrupos terapéuticos.

En Figura 4.27 se representa la evolución en el consumo de antibióticos en el Departamento de La Ribera por subgrupos terapéuticos en los tres periodos.



En la Figura 4.28 se muestra el consumo medio por subgrupos del periodo pre- y post-MIURA. Se observa que entre ambos periodos se produce una disminución en el consumo de los subgrupos estudiados salvo para los subgrupos de Beta-lactámicos y de Otros antibacterianos que experimentan un incremento de cerca del 12% y 200% respectivamente. El descenso más relevante es para el subgrupo de los Macrólidos con una diferencia de 2,76 DHD (-49%).



En la Tabla 4.18 se muestran los valores medios de consumo los periodos pre- y post-MIURA, así como las diferencias entre ambos.

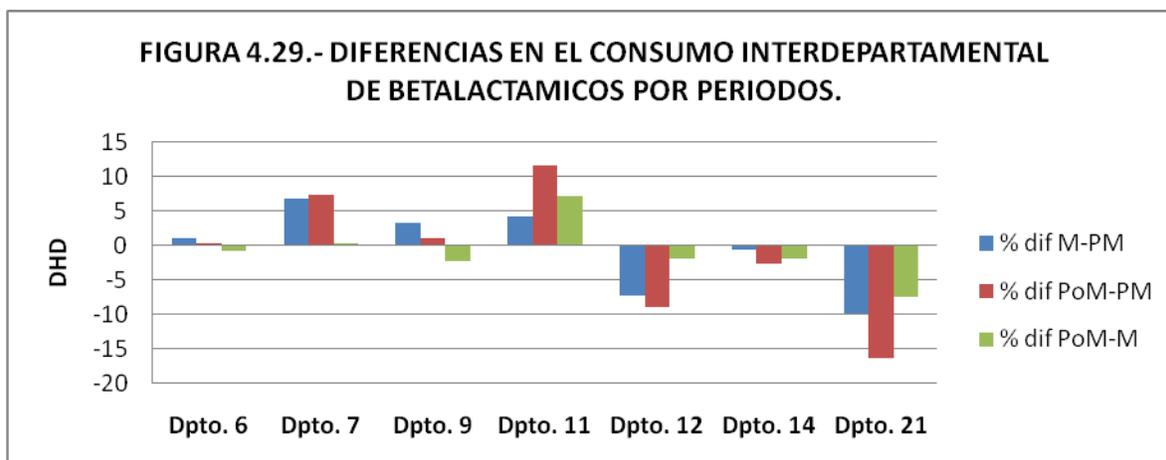
Tabla 4.18. Prescripción de antibióticos por subgrupos terapéuticos (DHD) en el Departamento 11 de la Comunidad Valenciana en los periodos pre- y post-MIURA.

Grupos terapéuticos	Pre-MIURA (DS)	Post-MIURA(DS)	Diferencia	% Diferencia
Beta-lactámicos	11,03 (0,58)	12,32 (0,08)	1,29	11,70
Macrólidos-Lincosamidas	5,54 (0,31)	2,78 (0,07)	-2,76	-49,82
Otros beta-lactámicos	4,34 (0,24)	3,93 (0,11)	-0,41	-9,45
Quinolonas	3,39 (0,08)	3,32 (0,12)	-0,07	-2,06
Tetraciclinas	1,06 (0,05)	0,75 (0,03)	-0,31	-29,25
Sulfonamidas y Trimetoprim	0,55 (0,01)	0,40 (0,02)	-0,15	-27,27
Asociación antibacterianos	0,21 (0,00)	0,19 (0,01)	-0,02	-9,52
Otros antibacterianos	0,18 (0,05)	0,54 (0,05)	0,36	200,00
Aminoglucosidos	0,03 (0,01)	0,01 (0,00)	-0,02	-66,67

En las siguientes figuras y tablas se muestran los datos de consumo de los cuatro subgrupos de mayor consumo: Beta-lactámicos, Macrólidos-Lincosamidas, Otros beta-lactámicos y Quinolonas del Departamento de La Ribera y los seis Departamentos de similar consumo al mismo.

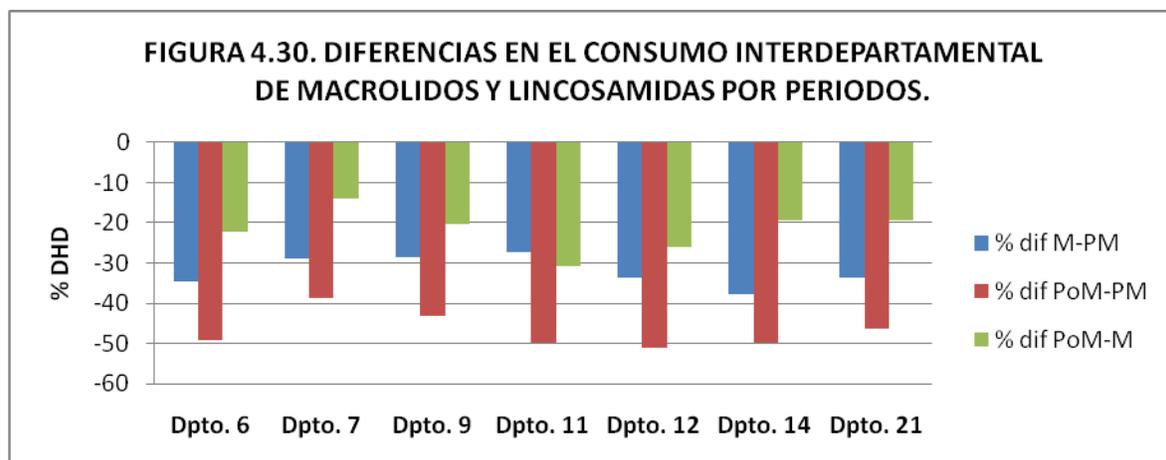
Beta-lactámicos (J01C).

Entre el periodo pre- y post-MIURA, de los siete Departamentos estudiados, el Departamento 11 junto con el Departamento 7 son los que presentan un mayor aumento en el consumo de Beta-lactámicos siendo este mayor para el Departamento con 11 con 1,29 DHD (+11,7%). Asimismo, el Departamento 21 experimenta un descenso de 2,21 DHD (-16%) (Figura 4.29).



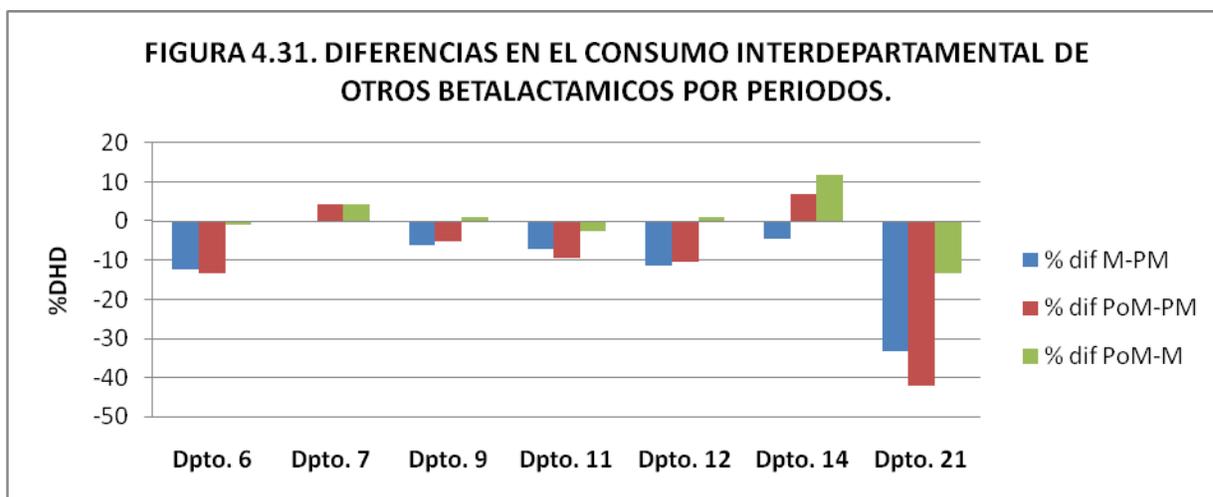
Macrólidos-Lincosamidas (J01F).

Se observa una disminución en el consumo del subgrupo Macrólidos-Lincosamidas en los siete Departamentos estudiados. Desde la instauración del proyecto MIURA hasta el periodo post-MIURA, el Departamento de La Ribera es el que mayor descenso en el consumo presentó cerca de un 30% respecto al periodo MIURA (Figura 4.30).



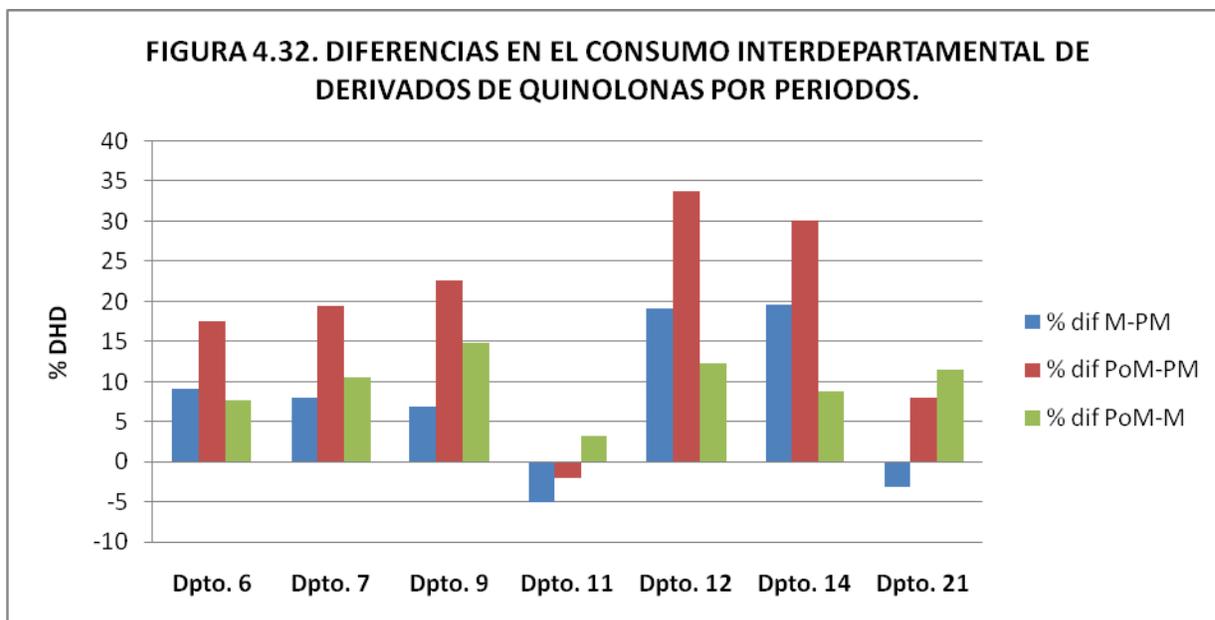
Otros Beta-lactámicos (J01D).

En el subgrupo de Otros beta-lactámicos (fundamentalmente Cefalosporinas), destaca la elevada diferencia del Departamento 21 respecto al resto, no obstante, el Departamento 11 es el segundo con mayor disminución en el consumo desde el periodo MIURA con una disminución de cerca del 3% en el periodo post-MIURA (Figura 4.31).



Quinolonas (J01M).

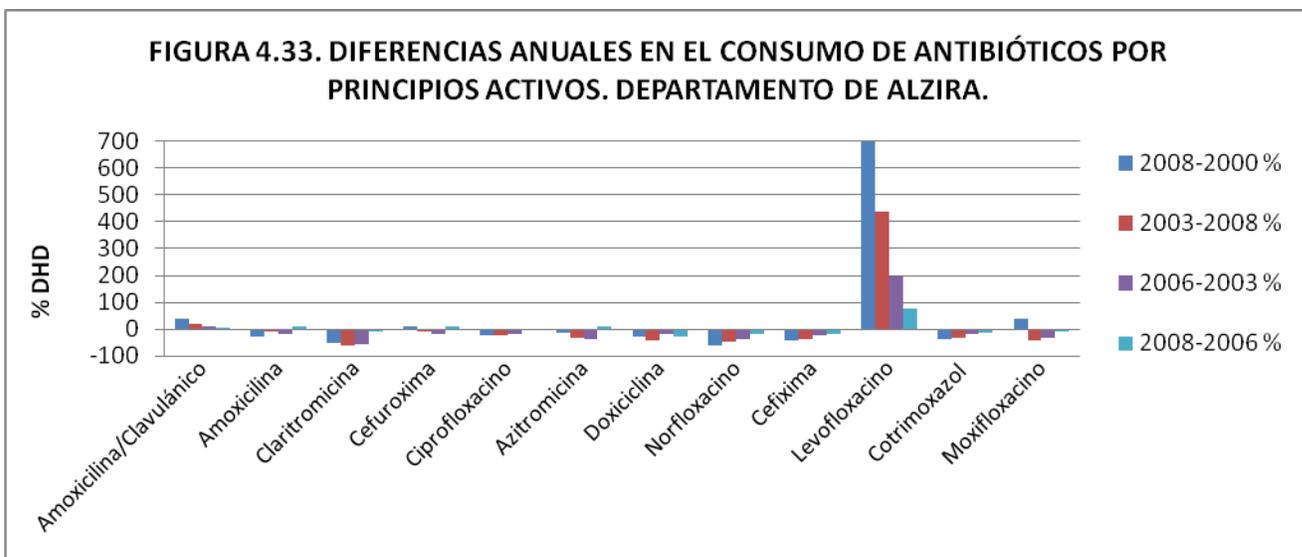
Se observa un aumento en el consumo del subgrupo de Quinolonas, no obstante, en el Departamento de La Ribera a diferencia del resto, desde el periodo pre-MIURA hasta el post-MIURA se observa una disminución en el consumo cercana al 2% (Figura 4.32).



4.3.3. Evolución del consumo de antibióticos por principios activos.

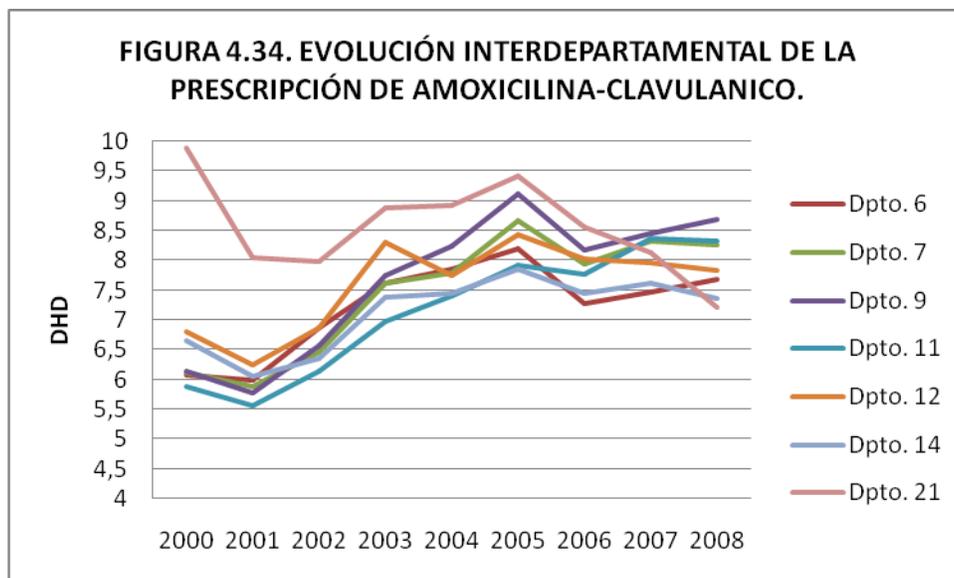
4.3.3.1. Análisis por años del consumo de antibióticos por principios activos.

En la Figura 4.33 se muestra la evolución en el consumo interanual de antibióticos por principios activos en el Departamento de La Ribera. Desde el año anterior al inicio del proyecto MIURA (2003) hasta el último año de estudio se observa una disminución en el consumo de todos los principios activos siendo máxima para la Claritromicina (-59%) y a excepción de Amoxicilina/clavulánico y Levofloxacino que incrementan el consumo en un 19% y 439% respectivamente. Destaca desde el inicio del estudio (2000) hasta el final (2008) un incremento en el Levofloxacino superior al 700%.



En las siguientes figuras y tablas se muestran los datos de consumo de algunos principios activos, seleccionados por mayor consumo o mayor variabilidad en el consumo del Departamento 11 y los seis Departamentos de similar dispensación al mismo.

Amoxicilina/Clavulánico.



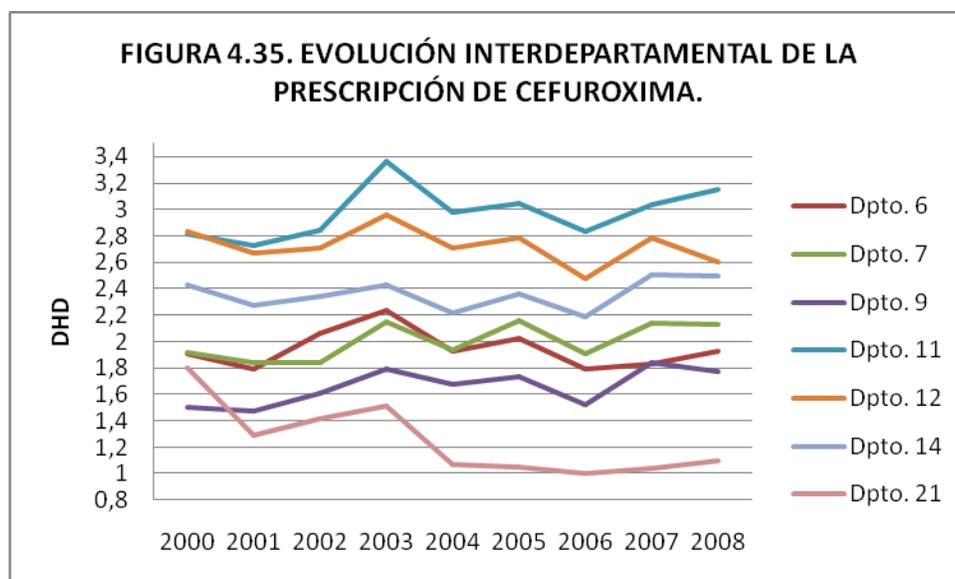
En la asociación de Amoxicilina/clavulánico, desde el año 2000 y hasta el 2008 se observa un incremento en el consumo casi todos los Departamentos siendo éste máximo en el Departamento de La Ribera (41,5%). El Departamento 21 es el único que presenta una

disminución en el consumo de esta asociación (- 27%). El Departamento 11 es el que más aumenta el consumo de este principio activo en todas las diferencias anuales estudiadas (Figura 4.34 y Tabla 4.19).

Tabla 4.19. Prescripción de Amoxicilina/Clavulánico y diferencias interanuales de los siete Departamentos de mayor consumo de la Comunidad Valenciana.

	Dpto. 6		Dpto. 7		Dpto. 9		Dpto. 11		Dpto. 12		Dpto. 14		Dpto. 21	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	1,60	26,32	2,15	35,13	2,54	41,30	2,44	41,50	1,03	15,15	0,71	10,66	-2,68	-27,07
2008-2003	0,06	0,79	0,65	8,53	0,94	12,13	1,34	19,20	-0,47	-5,66	-0,02	-0,27	-1,66	-18,69
2006-2003	-0,35	-4,59	0,33	4,33	0,42	5,42	0,78	11,17	-0,27	-3,25	0,05	0,68	-0,32	-3,60
2008-2006	0,41	5,64	0,32	4,03	0,52	6,36	0,56	7,22	-0,20	-2,49	-0,07	-0,94	-1,34	-15,65

Cefuroxima.

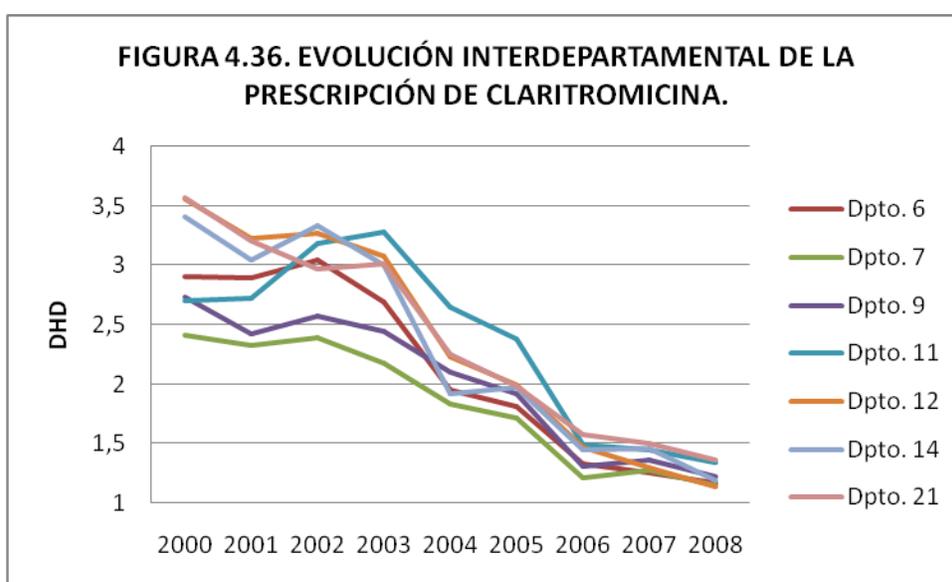


Desde el año 2000 hasta el 2008 se observa un ligero incremento en el consumo de la Cefuroxima en casi todos los Departamentos siendo máximo para el Departamento 9 (+18%), seguido del Departamento 11 (12%), en el Departamento 21 se observa un descenso del 39%. Desde el año 2003 y hasta el 2008 se observa un descenso en el consumo siendo del 6,25% en el Departamento 11, este descenso es máximo en el Departamento 21 (-27%) (Figura 4.35 y Tabla 4.20).

Tabla 4.20. Prescripción de Cefuroxima y diferencias interanuales de los siete Departamentos de mayor consumo de la Comunidad Valenciana.

	Dpto. 6		Dpto. 7		Dpto. 9		Dpto. 11		Dpto. 12		Dpto. 14		Dpto. 21	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	0,02	1,05	0,21	10,94	0,27	18,00	0,34	12,10	-0,23	-8,13	0,07	2,88	-0,70	-38,89
2008-2003	-0,31	-13,84	-0,02	-0,93	-0,02	-1,12	-0,21	-6,25	-0,36	-12,16	0,07	2,88	-0,41	-27,15
2006-2003	-0,45	-20,09	-0,24	-11,16	-0,27	-15,08	-0,53	-15,77	-0,48	-16,22	-0,24	-9,88	-0,51	-33,77
2008-2006	0,14	7,82	0,22	11,52	0,25	16,45	0,32	11,31	0,12	4,84	0,31	14,16	0,10	10,00

Claritromicina.

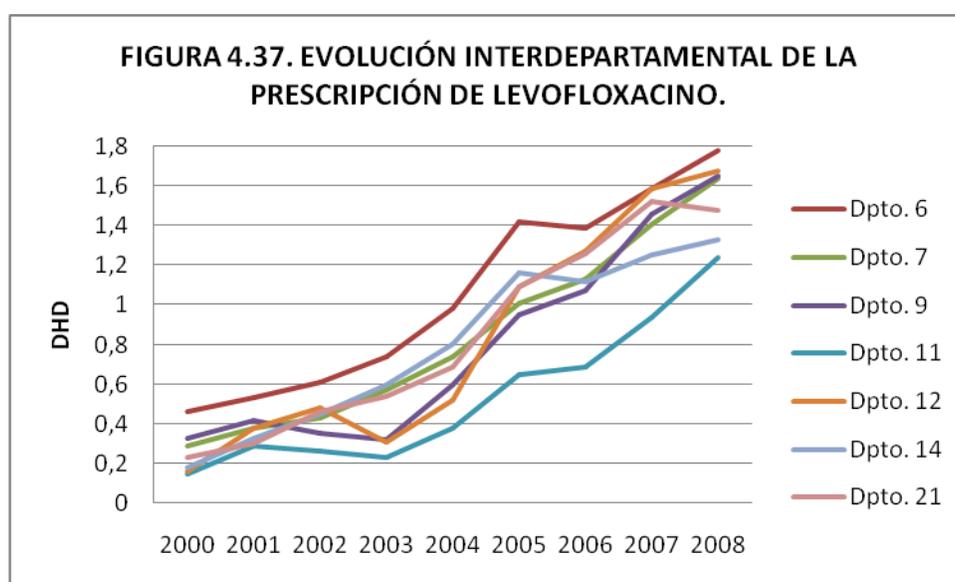


En el Departamento de La Ribera, desde la instauración de intervenciones sanitarias a través del MIURA, se detecta una disminución significativa en la dispensación de Claritromicina (3,28 DHD en el año 2003 frente a 1,49 DHD en 2006; $p < 0.05$). Por lo general, desde el año 2000 hasta el 2008, se observa una disminución del consumo en todos los Departamentos estudiados siendo ésta máxima para el Departamento 12 (-68%). Desde el año 2004 hasta el 2008 y desde el 2003 al 2006 la disminución es máxima para el Departamento 11, de -49% y -54% respectivamente (Figura 4.36 y Tabla 4.21).

Tabla 4.21. Prescripción de Claritromicina y diferencias interanuales de los siete Departamentos de mayor consumo de la Comunidad Valenciana.

	Dpto. 6		Dpto. 7		Dpto. 9		Dpto. 11		Dpto. 12		Dpto. 14		Dpto. 21	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	-1,74	-59,79	-1,26	-52,28	-1,51	-55,31	-1,36	-50,37	-2,42	-67,98	-2,22	-65,10	-2,21	-61,90
2008-2003	-1,52	-56,51	-1,03	-47,25	-1,23	-50,20	-1,94	-59,15	-1,94	-62,99	-1,81	-60,33	-1,65	-54,82
2006-2003	-1,36	-50,56	-0,97	-44,50	-1,14	-46,53	-1,79	-54,57	-1,61	-52,27	-1,55	-51,67	-1,43	-47,51
2008-2006	-0,16	-12,03	-0,06	-4,96	-0,09	-6,87	-0,15	-10,07	-0,33	-22,45	-0,26	-17,93	-0,22	-13,92

Levofloxacin.

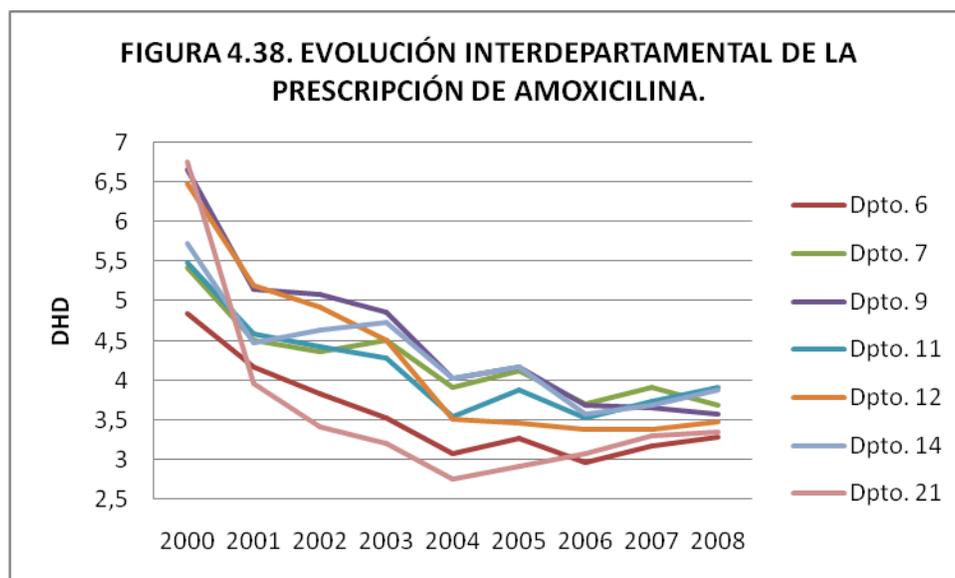


Desde el año 2000 hasta el 2008 se observa un elevado incremento en el consumo de Levofloxacin en todos los Departamentos estudiados, siendo éste máximo para el Departamento de La Ribera (726%), por otro lado, este incremento en el consumo se observa en todos los Departamentos en todas las diferencias interanuales (Figura 4.37 y Tabla 4.22).

Tabla 4.22. Prescripción de Levofloxacin y diferencias interanuales de los siete Departamentos de mayor consumo de la Comunidad Valenciana.

	Dpto. 6		Dpto. 7		Dpto. 9		Dpto. 11		Dpto. 12		Dpto. 14		Dpto. 21	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	1,32	286,96	1,35	465,52	1,32	400,00	1,09	726,67	1,52	950,00	1,15	638,89	1,25	543,48
2008-2003	1,04	140,54	1,07	187,72	1,33	415,63	1,01	439,13	1,37	441,94	0,73	121,67	0,94	174,07
2006-2003	0,65	87,84	0,56	98,25	0,75	234,38	0,46	200,00	0,96	309,68	0,52	86,67	0,72	133,33
2008-2006	0,39	28,06	0,51	45,13	0,58	54,21	0,55	79,71	0,41	32,28	0,21	18,75	0,22	17,46

Amoxicilina.

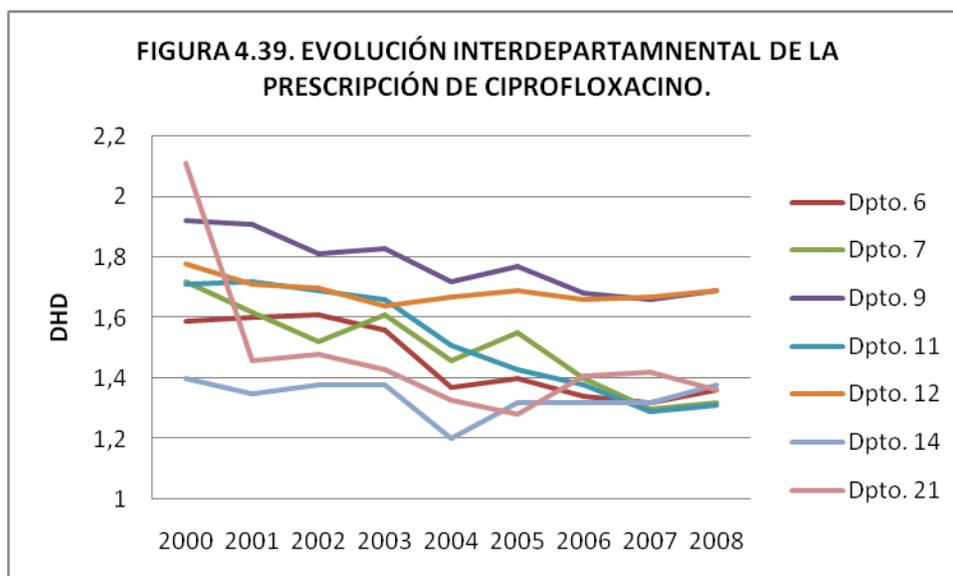


Desde el inicio del estudio se observa una disminución en el consumo de Amoxicilina en todos los Departamentos siendo máxima esta diferencia entre los años 2000 y 2008 en el Departamento 21 (-50%) (Figura 4.38 y Tabla 4.23).

Tabla 4.23. Prescripción de Amoxicilina y diferencias interanuales de los siete Departamentos de mayor consumo de la Comunidad Valenciana.

	Dpto. 6		Dpto. 7		Dpto. 9		Dpto. 11		Dpto. 12		Dpto. 14		Dpto. 21	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	-1,56	-32,23	-1,75	-32,23	-3,08	-46,25	-1,57	-28,60	-3,01	-46,38	-1,85	-32,29	-3,40	-50,37
2008-2003	-0,24	-6,82	-0,82	-18,22	-1,28	-26,34	-0,37	-8,62	-1,03	-22,84	-0,85	-17,97	0,15	4,69
2006-2003	-0,56	-15,91	-0,80	-17,78	-1,17	-24,07	-0,76	-17,72	-1,13	-25,06	-1,16	-24,52	-0,12	-3,75
2008-2006	0,32	10,81	-0,02	-0,54	-0,11	-2,98	0,39	11,05	0,10	2,96	0,31	8,68	0,27	8,77

Ciprofloxacino.

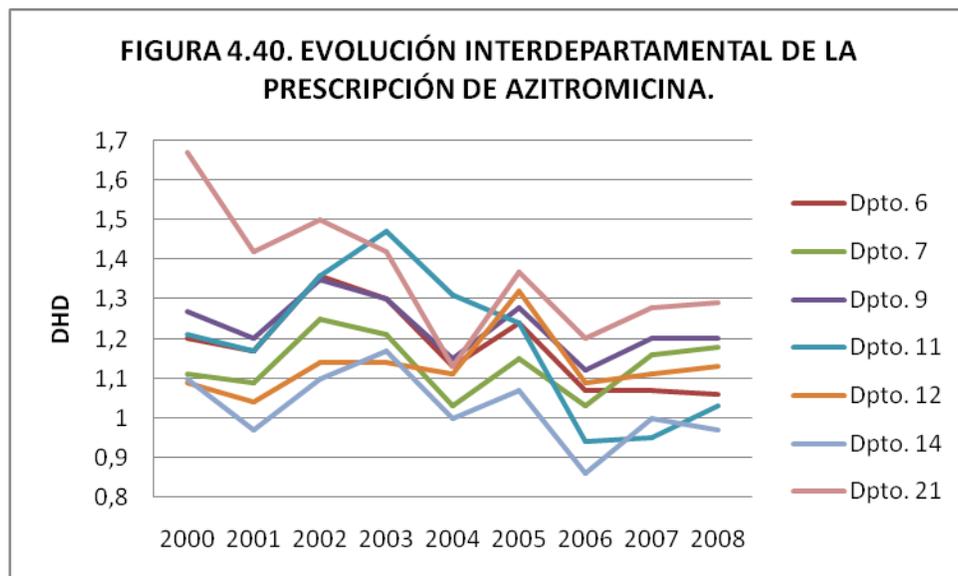


Desde el año del inicio del estudio, se observa una disminución generalizada en el consumo siendo la diferencia interanual máxima para el Departamento 21 (-35%) en el año 2008 respecto al año 2000. Asimismo, se observa que desde año 2003 hasta el 2006 (finalización MIURA) la máxima disminución se encuentra en el Departamento de La Ribera con un -17% (Figura 4.39 y Tabla 4.24).

Tabla 4.24. Prescripción de Ciprofloxacino y diferencias interanuales de los siete Departamentos de mayor consumo de la Comunidad Valenciana.

	Dpto. 6		Dpto. 7		Dpto. 9		Dpto. 11		Dpto. 12		Dpto. 14		Dpto. 21	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	-0,23	-14,47	-0,40	-23,26	-0,23	-11,98	-0,40	-23,39	-0,09	-5,06	-0,02	-1,43	-0,75	-35,55
2008-2003	-0,20	-12,82	-0,82	-18,01	-0,14	-7,65	-0,35	-21,08	0,05	3,05	0,00	0,00	-0,07	-4,90
2006-2003	-0,22	-14,10	-0,80	-13,04	-0,15	-8,20	-0,28	-16,87	0,02	1,22	-0,06	-4,35	-0,02	-1,40
2008-2006	0,02	1,49	-0,02	-5,71	0,01	0,60	-0,07	-5,07	0,03	1,81	0,06	4,55	-0,05	-3,55

Azitromicina.



Los datos de la Azitromicina a lo largo de los 9 años muestran una evolución diversa según el Departamento estudiado, de modo que se observa desde el año 2000 hasta el 2008 un incremento en el consumo para el Departamento 7 y 12 con cerca de un +6% y +4% respectivamente, mientras que en el resto de Departamentos se observa un descenso siendo máximo para el Departamento 21 (-23%) seguido del Departamento 11 (-15%).

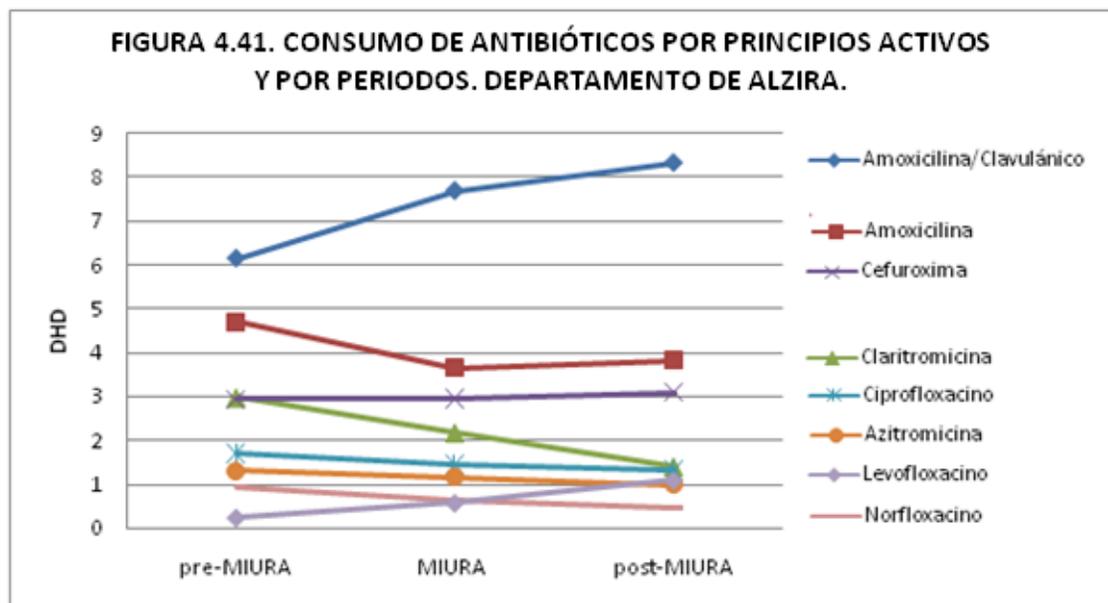
Desde el año anterior de la instauración del MIURA (2003) se observa que el mayor descenso en el consumo se produce en el Departamento 11, siendo de -30% respecto al año 2008 y de -36% respecto al año 2006 (Figura 4.40 y Tabla 4.25).

Tabla 4.25. Prescripción de Azitromicina y diferencias interanuales de los siete Departamentos de mayor consumo de la Comunidad Valenciana.

	Dpto. 6		Dpto. 7		Dpto. 9		Dpto. 11		Dpto. 12		Dpto. 14		Dpto. 21	
	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD	DHD	% DHD
2008-2000	-0,14	-11,67	0,07	6,31	-0,07	-5,51	-0,18	-14,88	0,04	3,67	-0,13	-11,82	-0,38	-22,75
2008-2003	-0,24	-18,46	-0,03	-2,48	-0,10	-7,69	-0,44	-29,93	-0,01	-0,88	-0,2	-17,09	-0,13	-9,15
2006-2003	-0,23	-17,69	-0,18	-14,88	-0,18	-13,85	-0,53	-36,05	-0,05	-4,39	-0,31	-26,50	-0,22	-15,49
2008-2006	-0,01	-0,93	0,15	14,56	0,08	7,14	0,09	9,57	0,04	3,67	0,11	12,79	0,09	7,50

4.3.3.2. Análisis por periodos del consumo de antibióticos por principios activos.

En la Figura 4.41 se representa la evolución por principios activos entre los tres periodos.



Se observa un descenso en el consumo de la mayoría de principios activos entre todos los periodos, no obstante, tal y como se observa en la Figuras 4.41 y 4.42, Levofloxacino, Amoxicilina/clavulánico y Cefuroxima experimentan un aumento en el consumo. El mayor descenso en el consumo se encuentra entre el periodo pre- y post-MIURA para la Claritromicina, con una diferencia de -1,58 DHD (-53%). En el periodo post-MIURA el análisis por principios activos muestra variabilidad respecto a los datos del 2006, aunque globalmente se observa un incremento en la dispensación de los antibióticos estudiados, ya que al comparar el dato de DHD total entre los años 2006 y 2008 se observa un incremento de 1,25 DHD (Figura 4.42 y Tabla 4.26).



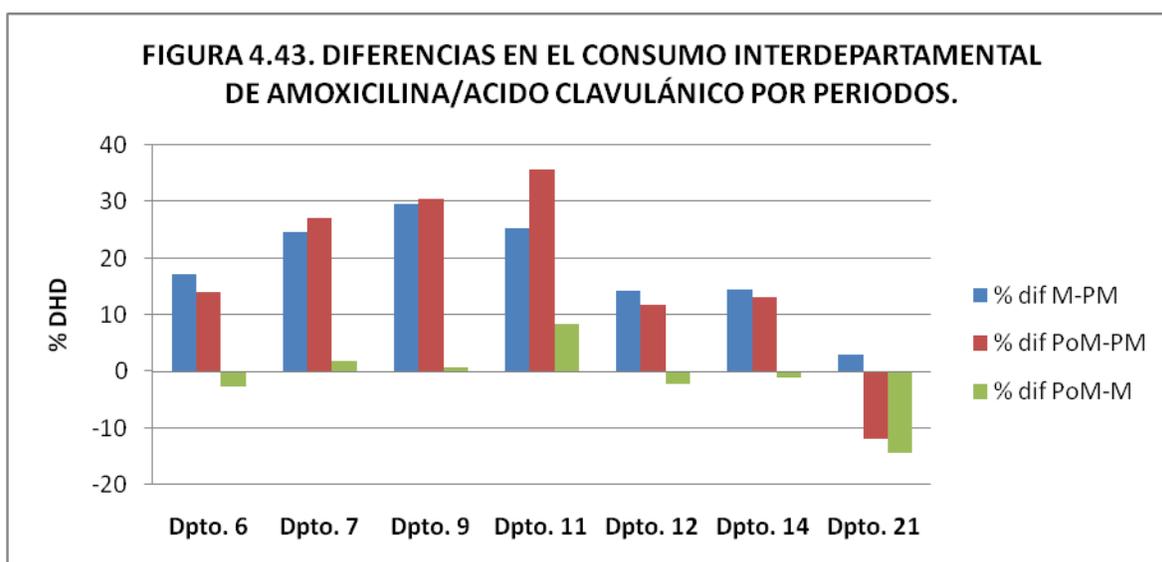
Tabla 4.26. Prescripción de antibióticos por principio activos (DHD) en el Departamento 11 de la Comunidad Valenciana en los periodos pre y post-MIURA.

	Pre-MIURA	Post-MIURA	Diferencia	%Diferencia
Amoxicilina/Clavulánico	6,14	8,34	2,20	35,78
Amoxicilina	4,70	3,83	-0,87	-18,42
Claritromicina	2,97	1,40	-1,58	-53,07
Cefuroxima	2,94	3,10	0,16	5,45
Ciprofloxacino	1,70	1,30	-0,40	-23,30
Azitromicina	1,30	0,99	-0,31	-23,99
Doxiciclina	0,83	0,52	-0,31	-37,16
Norfloxacino	0,94	0,45	-0,49	-52,00
Cefixima	0,70	0,50	-0,20	-28,32
Levofloxacino	0,23	1,09	0,86	368,82
Cotrimoxazol	0,54	0,38	-0,16	-30,23
Moxifloxacino	0,44	0,43	-0,01	-2,82

En las siguientes figuras y tablas se muestran los datos de consumo por periodos de algunos principios activos, seleccionados por mayor consumo o mayor variabilidad en el consumo del Departamento 11 y los seis Departamentos de similar dispensación al mismo.

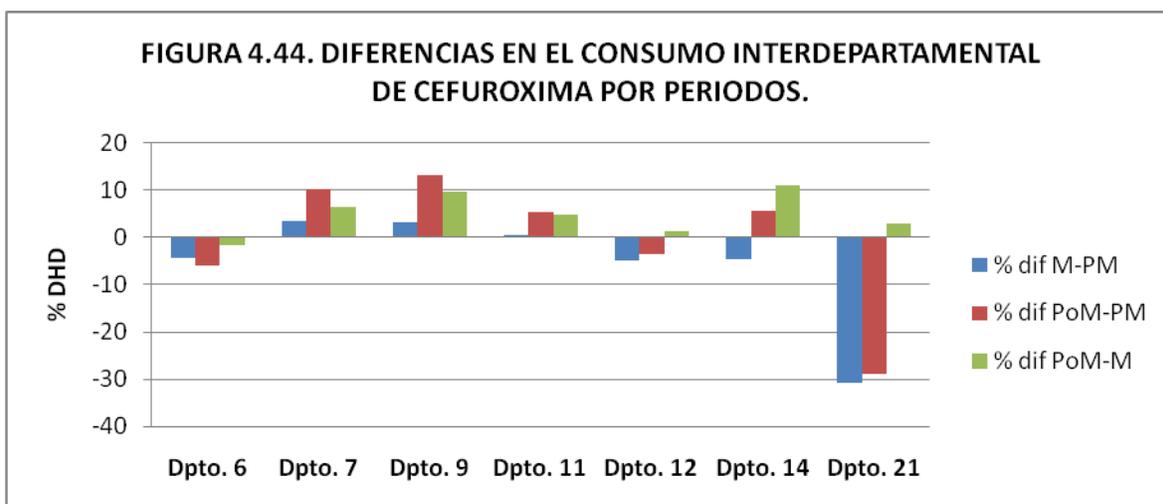
Amoxicilina/Acido Clavulánico.

En el estudio de la evolución en el consumo de la asociación Amoxicilina/clavulánico por periodos, tal y como hemos comentado, se observa un incremento en el consumo, no obstante, en el Departamento 21 encontramos un descenso del 11% desde el periodo pre-MIURA al post-MIURA. Por el contrario el Departamento 11 es el que presenta un mayor incremento entre estos periodos (35%). Desde el periodo MIURA al post-MIURA encontramos una gran variabilidad entre Departamentos, de modo que los Departamentos 6, 12, 14 y 21 disminuyen su consumo aproximadamente en un 3%, 2%, 1% y 14% respectivamente, mientras que los Departamentos 7, 9 y 11 incrementan el consumo en un 2%, 0,7% y 8% respectivamente (Figura 4.43).

*Cefuroxima.*

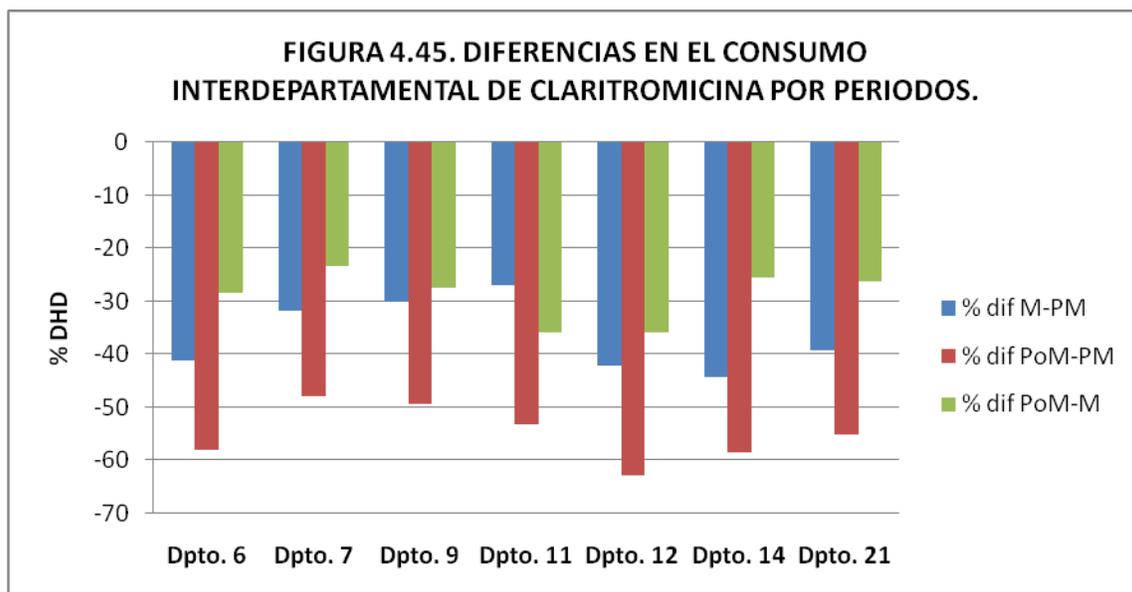
Respecto a la Cefuroxima se observa que entre el periodo pre-MIURA al periodo MIURA hay un descenso en el consumo en los Departamentos 6, 12, 14 y 21 de cerca del 4-5% en los tres primeros y un 30% en el Departamento 21. Por otro lado en el resto de Departamentos encontramos un incremento siendo este superior en el Departamento 7 con casi un 4%. Entre el periodo MIURA y post-MIURA encontramos una disminución en el consumo para todos los Departamentos salvo para el Departamento 6 (+1,7%), esta disminución es máxima para el Departamento 14 (-11%) seguida del Departamento 9 (-9,8%). Por último entre el periodo pre-MIURA y el post-MIURA se observa un

incremento en el consumo en todos los Departamentos salvo para el Departamento 6 y el 21 (-6% y -28% respectivamente). El Departamento 9 es el que presenta un mayor incremento (+13%) (Figura 4.44).



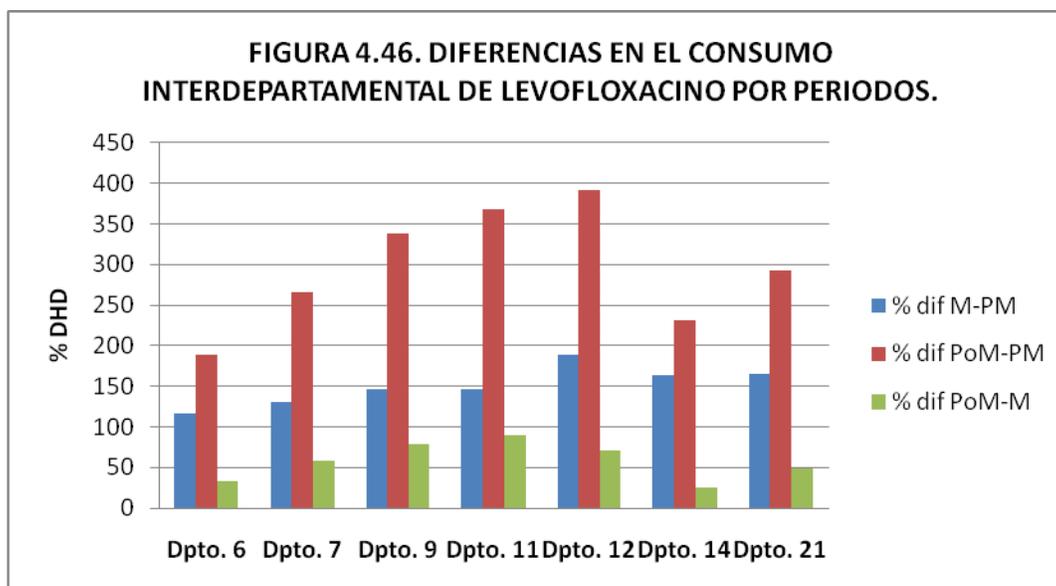
Claritromicina.

La Claritromicina presenta un descenso en el consumo entre los tres periodos estudiados en todos los Departamentos estudiados siendo máxima entre el periodo pre-MIURA y post-MIURA en el Departamento 12 con una disminución cercana al 60% (Figura 4.45)

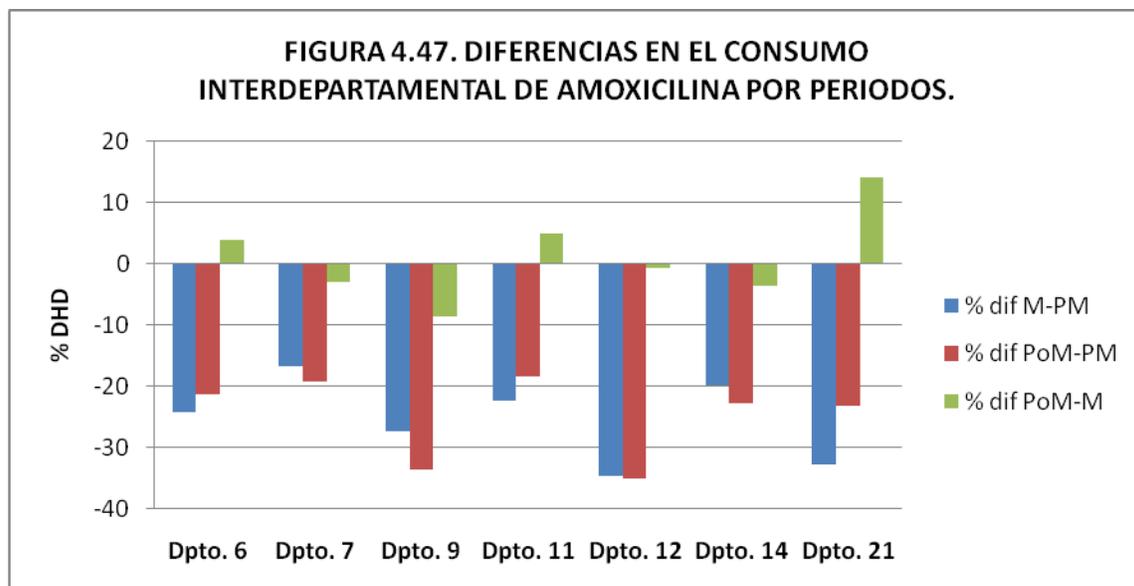


Levofloxacino.

El Levofloxacino es, de todos los principios activos analizados, el que experimenta un mayor incremento en el consumo. Este incremento es a nivel de todos los Departamentos y entre todos los periodos. El mayor incremento lo encontramos entre el periodo pre-MIURA y post-MIURA en el Departamento 12 (+391%) (Figura 4.46).

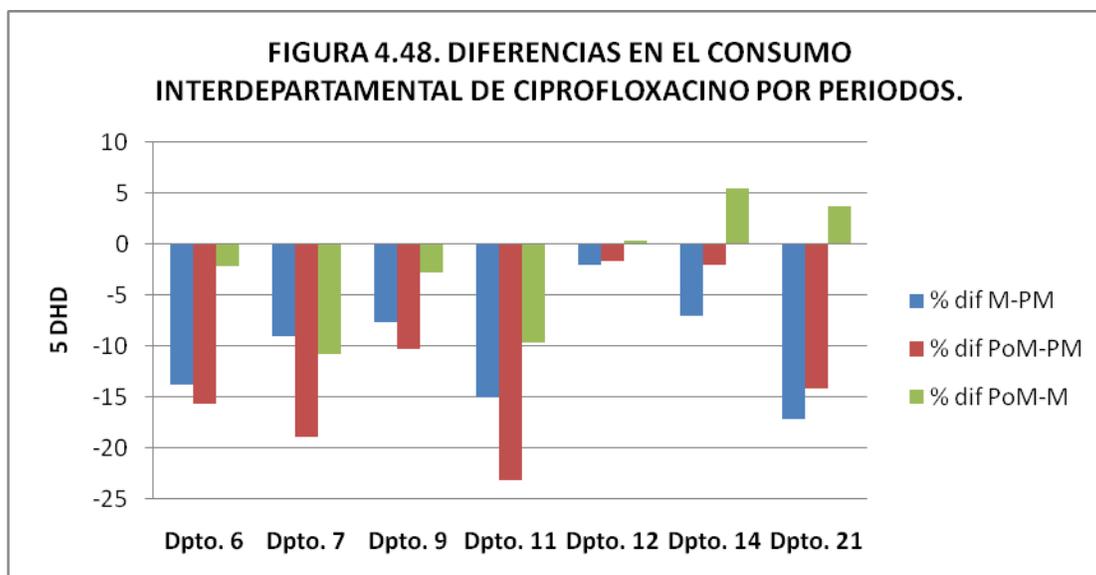
*Amoxicilina.*

Respecto a la evolución en el consumo de la Amoxicilina, entre el periodo pre-MIURA y post-MIURA encontramos una disminución en el consumo en todos los Departamentos siendo máxima en el Departamento 21 (-32%). Entre el periodo MIURA y post-MIURA se observa una variabilidad entre Departamentos, incrementan el consumo de Amoxicilina en los Departamentos 6, 11 y 21 con un +4%, +5%, y +14% respectivamente. En el resto de Departamentos se produce una disminución en el consumo siendo máxima para el Departamento 9 (-8,5%). Entre el periodo pre y post-MIURA todos los Departamentos experimentan un descenso en el consumo, siendo máximo para el Departamento 12 con un -35% (Figura 4.47).



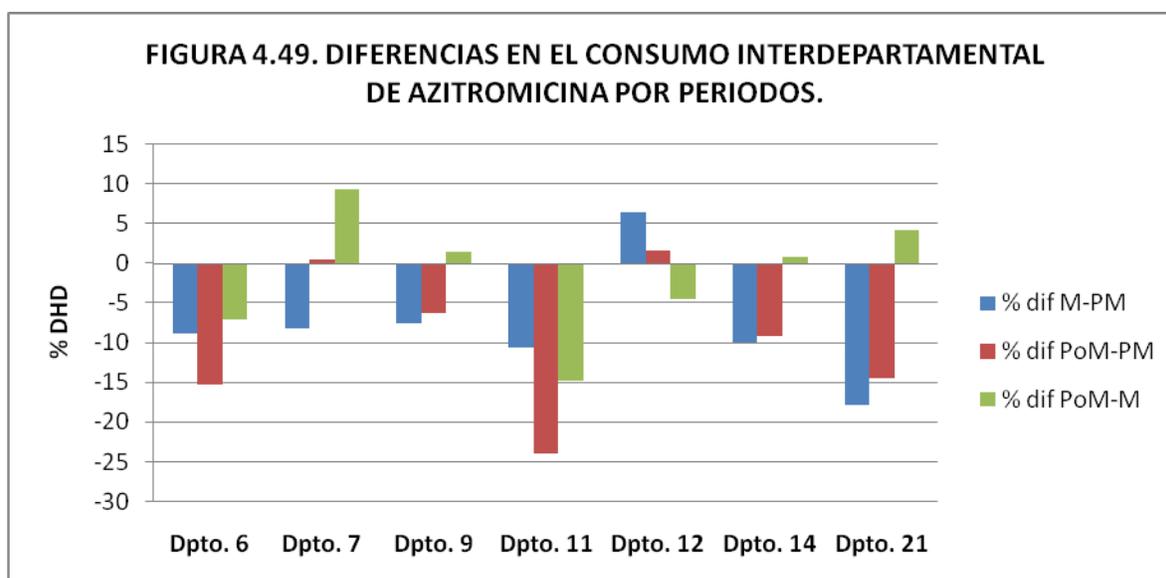
Ciprofloxacino.

El Ciprofloxacino presenta por lo general una disminución en el consumo entre los periodos estudiados, salvo entre el periodo pre-MIURA y MIURA, en que se observa un incremento en el consumo en los Departamentos 12, 14 y 21 de un (+0,4%, +5% y +3,7% respectivamente). El mayor descenso en el consumo lo encontramos entre el periodo pre- y post-MIURA en el Departamento 11 (-23%) (Figura 4.48).



Azitromicina.

En el consumo de Azitromicina encontramos una gran diversidad entre Departamentos y periodos. Entre el periodo Pre-MIURA y MIURA se observa un descenso en el consumo de todos los Departamentos salvo para el Departamento 12 (+6%), este descenso es máximo para el Departamento 21 (-17,9%). Entre el periodo MIURA y post-MIURA se observa variabilidad entre Departamentos, la mayor disminución en el consumo se encuentra en el Departamento 11 (-23%). Entre el periodo pre y post-MIURA se observa una disminución en todos los Departamentos estudiados salvo para el 7 y 12 que presentan un incremento (+0,4% y +1,5% respectivamente) (Figura 4.49).



4.4. ANÁLISIS DE LOS NUEVOS ANTIMICROBIANOS COMERCIALIZADOS DURANTE LA DÉCADA 1999-2008.

En la tabla 4.27 se observa que entre los años 1999 y 2008 se han comercializado en España 34 fármacos correspondientes al grupo terapéutico J (antimicrobianos). Sólo 6 fueron de uso ambulatorio (18%), mientras que el resto (82%) fueron de uso hospitalario. De los nuevos antimicrobianos comercializados, 20 (59%) correspondían a antivirales, 8 (24%) a antibacterianos y 5 (15%) a antifúngicos. Los años de comercialización más prolíficos fueron el 2002 y el 2008 (con 5 fármacos nuevos) y el menos innovador fue el año 2000 (con sólo 1 nuevo antimicrobiano).

Tabla 4.27. Nuevos principios activos antiinfecciosos comercializados. Periodo 1999-2008.

Principio activo	Clasificación ATC	DDD	Unidad	Cond. especiales de dispensación	Año de comercialización
Abacavir	J05AF06	0,6	g	H	1999
Efavirenz	J05AG03	0,6	g	H	1999
Moxifloxacino	J01MA14	0,4	g		1999
Zanamivir	J05AH01	20	mg		1999
Palivizumab	J06BB16	-	-	H	2000
Linezolid	J01XX08	1,2	g	H	2001
Lopinavir (+ ritonavir)	J05AE06	0,8	g	H	2001
Telitromicina	J01FA15	0,8	g		2001
Caspofungina	J02AX04	50	mg	H	2002
Oseltamivir	J05AH02	0,15	g		2002
Tenofovir	J05AF07	0,245	g	H	2002
Valganciclovir	J05AB14	0,9	g	DH	2002
Voriconazol	J02AC03	0,4	g	H	2002
Adefovir	J05AF08	10	mg	H	2003
Enfuvirtida	J05AX07	0,18	g	H	2003
Brivudina	J05AB15	0,125	g		2003
Ertapenem	J01DH03	1	g	H	2003
Atazanavir	J05AE08	0,3	g	H	2004
Cefditoreno	J01DD16	0,4	g		2004
Emtricitabina	J05AF09	0,2	g	H	2004
Colistimetato de sodio	J01XB01	3	MUI	H	2005
Fosamprenavir	J05AE07	1,4	g	H	2005
Daptomicina	J01XX09	0,28	g	H	2006
Posaconazol	J02AC04	0,8	g	H	2006
Tigeciclina	J01AA12	0,1	g	H	2006
Tipranavir	J05AE09	1	g	H	2006
Darunavir	J05AE10	1,2	g	H	2007
Entecavir	J05AF10	0,5	g	H	2007
Maraviroc	J05AX09	0,6	g	H	2007
Anidulafungina	J02AX06	0,1	g	H	2008
Etravirina	J05AG04	0,4	g	H	2008
Micafungina	J02AX05	0,1	g	H	2008
Raltegravir	J05AX08	0,8	g	H	2008
Telbivudina	J05AF11	0,6	g	H	2008

ATC: anatómica-terapéutica-química; DDD: dosis diaria definida; MUI: millones de unidades internacionales; H: uso hospitalario; DH: diagnóstico hospitalario

Entre las novedades de antimicrobianos de uso ambulatorio encontramos: Moxifloxacino, Telitromicina, Cefditoreno, Zanamivir, Oseltamivir, Valganciclovir y Brivudina. La utilización de estos fármacos en la Comunidad Valenciana, según los envases dispensados entre los años 2000 y 2009, se muestra en la tabla 4.28. Para Zanamivir y

Oseltamivir no se dispone de datos por no estar incluidos en la prestación del Sistema Nacional de Salud. A partir de 2005, Valganciclovir pasó a ser de dispensación hospitalaria.

Tabla 4.28. Evolución anual del consumo de las novedades de antimicrobianos de uso ambulatorio en la Comunidad Valenciana (envases prescritos por año).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Moxifloxacino	62.456	79.394	105.699	118.440	113.172	119.732	109.507	143.816	115.815	88.425
Telitromicina			17.954	28.560	30.211	41.606	20.270	5.030	2.400	1.565
Valganciclovir				57	43					
Brivudina					3.252	5.455	6.650	7.164	8.309	7.584
Cefditoreno						35.176	52.748	65.633	75.056	61.182

En la tabla 4.29, al comparar el coste de tratamiento/día de cada novedad antimicrobiana con la de su fármaco de referencia encontramos que: Moxifloxacino incrementó su coste en un 82,2% y un 37,8% con respecto a Ciprofloxacino y Levofloxacino, respectivamente. Oseltamivir aumentó en un 81,9% frente a Zanamivir. Telitromicina tuvo un incremento del 53,7% frente a Azitromicina. Cefditoreno tuvo un aumento económico del 60% frente a Cefixima y del 65% frente a Cefuroxima. Valganciclovir y Brivudina aumentaron el coste con respecto a sus fármacos de referencia (Ganciclovir y Aciclovir respectivamente) de forma similar, siendo del 36,3% para Valganciclovir y del 35,3% para Brivudina.

Tabla 4.29. Análisis de los nuevos antiinfecciosos de uso ambulatorio.

Principio activo	Potencial terapéutico ⁽¹⁾	Año comercialización	Coste tratamiento día ⁽²⁾	Fármaco de referencia	Coste tratamiento día ⁽²⁾	Incremento
Moxifloxacino	C	1999	4,5 €	Levofloxacino	2,8 €	37,8%
				Ciprofloxacino	0,8 €	82,2%
Zanamivir	B	1999	1,14 €	-	-	-
Telitromicina	B	2001	6,7 €	Azitromicina	3,1 €	53,7%
Oseltamivir	C	2002	6,3 €	Zanamivir	1,14 €	81,9%
Valganciclovir	B	2002	45,5 €	Ganciclovir	29 €	36,3%
Brivudina	C	2003	16,7 €	Aciclovir	10,8 €	35,3%
Cefditoreno	C	2004	4 €	Cefixima	1,6 €	60,0%
				Cefuroxima	1,4 €	65,0%

(1) B: Modesta mejora terapéutica; C: Nula o muy pequeña mejora terapéutica.

(2) El coste del tratamiento día se ha calculado como el coste en euros de una dosis diaria definida (DDD) del fármaco a partir del precio del envase.

5. DISCUSIÓN

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se ha realizado un estudio de consumo con la finalidad de analizar el impacto que ha podido tener el proyecto MIURA en la dispensación de antibióticos en el Departamento-11 La Ribera. La gran mayoría de estudios de consumo describen las cantidades de los medicamentos dispensados. Estos estudios son útiles como sistemas de alerta, para detectar desviaciones de consumo, comparar zonas de salud o médicos, y aproximar la calidad del medicamento prescrito (González 2005).

Hay que tener en cuenta que la “cuantía de dispensaciones” y la “toma de medicamentos” no pueden considerarse indicadores estrictamente sinónimos. El objeto de este estudio ha sido medir la cantidad de antibióticos dispensados y no la calidad en la indicación de los mismos. Los estudios de prescripción-indicación valoran el grado de adecuación de la prescripción, y se suelen aplicar a medicamentos nuevos, caros, de difícil manejo, o muy prescritos, para los que existen pautas claras de prescripción. Su principal limitación práctica es que son muy demandantes de información, que no siempre existe o está disponible. Adicionalmente requieren bases de datos fiables de historias clínicas y prescripciones, así como protocolos o guías de adecuación inequívocas (Figueiras *et al.* 2000).

En cuanto a las unidades de medida de consumo de antibióticos, actualmente la mayoría de estudios de utilización de medicamentos utilizan el número de dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día (DHD). Se trata de una unidad cuantitativa de medida internacionalmente reconocida para los estudios de consumo de medicamentos en la población (WHO CCDSM, 1995) ya que permite valorar tendencias y resulta especialmente útil para comparar entre distintas áreas de salud y en el tiempo sin que se vea influido por las diferencias de mercado respecto al número de formas farmacéuticas o la concentración de principio activo de los envases. Asimismo, hemos utilizado esta unidad de medida (número de envases prescritos) para la realización del análisis de los nuevos antibióticos comercializados.

El estudio ha sido de 9 años, desde el año 2000 hasta el 2008. El proyecto MIURA se inició en el año 2004 y finalizó en el 2006, por lo que consideramos que con los datos de consumo hasta el año 2008 es suficiente para evaluar el posible impacto sobre los mismos.

5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

5.2.1. Análisis global de los resultados.

El desarrollo de un proyecto multifacético como el MIURA parece incidir en la disminución del consumo de antibióticos en un área de salud, ya que tras su implantación se ha detectado una reducción global del 15% en los tres años de duración del proyecto. Aunque las modificaciones en las tendencias de utilización de antimicrobianos son multifactoriales, el programa de intervenciones formativas ha podido contribuir significativamente al cambio de estas tendencias. Al no tener un grupo de control, es difícil atribuir completamente los resultados obtenidos a las intervenciones realizadas aunque, al comparar los datos de dispensación de antibióticos con los de otras áreas de salud similares (Tabla 4.13), se observa una marcada y favorable tendencia en el Departamento de Salud La Ribera (donde se implementó el MIURA), siendo este Departamento el que presentó un mayor grado de disminución (con un diferencial entre 2003-2006 de -4,02 DHD). Por el contrario, en el periodo 2007-08, cuando ya no se realizaban intervenciones, se observa un incremento en la dispensación de antibióticos en nuestro Departamento con un diferencial entre 2008-2006 de +1,07 DHD. Siendo este incremento superior al del resto de Departamentos.

La reducción del consumo de antibióticos, en el Departamento de La Ribera durante el periodo 2003-06 se produjo sobretudo por la reducción en el colectivo de los pensionistas (Tabla 4.12). Varias razones pueden explicar esta reducción. Por un lado, este grupo poblacional es el que mayor cantidad de antibióticos utiliza (siendo en consecuencia el más fácil de disminuir), y por otro lado, gran parte de las intervenciones de tipo III realizadas por el MIURA fueron dirigidas a este colectivo.

Los antimicrobianos representan la décima parte del mercado farmacéutico, y son los productos de mayor consumo tras los analgésicos y los de mayor gasto tras los antihipertensivos. En España, en el año 2002 se dispensaban menos de 20 DHD, cifra muy por debajo de las 31 DHD de mediados de la década de 1970, pero que todavía sitúa a España entre los países de más elevado consumo, sobre todo si se compara con el Reino Unido, Alemania o los países nórdicos (Lázaro *et al.* 2007). Durante los años 2000-2003, los datos en el Departamento de La Ribera no estaban en consonancia con la media

nacional, ya que el consumo de antimicrobianos correspondiente al año 2003 era de 27,19 DHD. Estos datos no estaban justificados, por lo que se promovió la instauración de estrategias, a través del MIURA, que probablemente han contribuido en una reducción global en 4 DHD en la dispensación oficial de antibióticos.

A nivel del consumo global de antibióticos, en España entre los años 2000 y 2008, se observa un pico máximo en el año 2007, con 19,84 DHD y mínimo en el año 2002 con 18,04 DHD (Lázaro *et al.* 2010a). En la Comunidad Valenciana, según nuestros datos se observa que de los 9 años de estudio, para la mayoría de los Departamentos, el año 2000, es el año de mayor consumo con un promedio de 26,88 DHD mientras que el año de menor consumo es el año 2006 con 20,39 DHD. Cifras superiores a las de consumo de antibióticos en España pero inferiores a las del Departamento de La Ribera, que alcanza el máximo en el año 2003 con 27,19 DHD y mínimo en el año 2006 con 23,17 DHD. No obstante, en el estudio de consumo de antibióticos en España (Lázaro *et al.* 2010a), los datos se expresan en número de envases dispensados (en oficinas de farmacias con cargo a la Seguridad Social), por lo que los datos pueden variar según la concentración de principio activo y el número de formas farmacéuticas por envase.

A nivel del consumo por subgrupos terapéuticos, en el estudio europeo (Goossens *et al.* 2005) se observó una gran variabilidad en el consumo entre los diferentes países; así, en España, el orden de consumo en el año 2002 era beta-láctámicos, macrólidos, quinolonas y cefalosporinas. En el Reino Unido, beta-lactámicos, macrólidos, sulfamidas, tetraciclinas, cefalosporinas y quinolonas, mientras que en Dinamarca el orden era beta-láctámicos, macrólidos, tetraciclinas, sulfamidas o cotrimoxazol y quinolonas. Según nuestro estudio y coincidiendo con los datos de otro publicado ese mismo año (Pedrera *et al.* 2002), en el año 2002 en la Comunidad Valenciana, el orden en el consumo fue Beta-lactámicos, Macrólidos, Cefalosporinas y Quinolonas. Nuestros datos muestran que en el Departamento de La Ribera sigue la misma tendencia que en la Comunidad Valenciana aunque con unas cifras de consumo más elevadas. A lo largo del periodo de estudio, en nuestro Departamento, los Beta-lactámicos son los más consumidos en la totalidad de los años, con una DHD media anual de 11,47 (10,61 DHD en la Comunidad Valenciana), seguidos por los Macrólidos con una DHD media anual de 4,42 (3,91 DHD en la Comunidad Valenciana), el grupo de Otros Beta-lactámicos con una DHD media anual de 4,14

(3,27 DHD en la Comunidad Valenciana) y las Quinolonas con una DHD media anual de 3,31 (3,23 DHD en la Comunidad Valenciana) (Tabla 4.2 y 4.7).

Desde la instauración de las intervenciones sanitarias a través del MIURA, destaca cierta variabilidad en la prescripción y el hallazgo de diferencias por principios activos. Así, se detecta una disminución significativa del consumo en DHD de Claritromicina (3,28 frente a 1,48; $p < 0.05$), mientras que para Amoxicilina, Cefuroxima, Cefixima, Azitromicina y Norfloxacinó sólo se observa una discreta disminución. Ciprofloxacino es la Quinolona más consumida durante el periodo de estudio, aunque se detecta un claro descenso en los últimos años, a expensas de otras fluorquinolonas más recientes como Levofloxacino y Moxifloxacino.

5.2.2 Análisis individualizado de los resultados.

En los siguientes apartados analizamos el consumo de los 4 subgrupos terapéuticos de mayor consumo (Beta-lactámicos, Macrólidos, Otros beta-lactámicos y Quinolonas) con sus respectivos principios activos, tanto en nuestro Departamento como en los seis Departamentos de la Comunidad Valenciana con consumo similar al nuestro.

5.2.2.1. Beta-lactámicos (J01C).

A lo largo de los 9 años del estudio, en el Departamento de La Ribera se observa una tendencia ascendente en el consumo de este subgrupo. El máximo valor se alcanza en el año 2008 (con 12,38 DHD), mientras que el mínimo se encuentra en el 2001 (10,35 DHD). Entre el año 2000 y el 2008, nuestro Departamento experimenta el mayor aumento en el consumo de este subgrupo (7%), todo ello, incluso, a pesar de las intervenciones instauradas a través del proyecto MIURA. El Departamento 21 presenta el pico máximo de disminución en el consumo (-37%) entre el año 2000 y 2008. Probablemente este acusado descenso sea debido a que este Departamento asume las funciones asistenciales, presupuestarias y organizativas del Departamento 22 hasta el año 2007, año en el que se pone en funcionamiento el nuevo Hospital de Torrevieja. Tras la finalización del proyecto MIURA (2006) y hasta el año 2008, el Departamento 11 experimenta el máximo incremento en el consumo (8%) pudiéndose atribuir este

pronunciado ascenso al fin de las intervenciones del proyecto MIURA en el año 2006 (Tabla 4.14).

A nivel de principios activos, en este subgrupo se ha observado un descenso del uso de las penicilinas de amplio espectro, fundamentalmente Amoxicilina, en todos los Departamentos estudiados siendo máxima esta diferencia entre el año de inicio (2000) y el último año de estudio (2008) en el Departamento 21 (-50%) que contrasta con el incremento de la utilización de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas, principalmente Amoxicilina/Clavulánico, en la cual, desde el año 2000 y hasta el 2008 se observa un incremento en el consumo de casi todos los Departamentos, siendo este máximo en el Departamento de La Ribera (41,5%). El Departamento 21 es el único que presenta una disminución en el consumo de esta asociación (-27%), mientras que el Departamento 11 es el que más aumenta el consumo de este principio activo en todas las diferencias anuales estudiadas (Figura 4.34 y Tabla 4.19). Esta tendencia se observa también en España (Lázaro *et al.* 2007), ya que en el año 1997 las penicilinas de amplio espectro representan el 57% y las penicilinas con inhibidores de beta-lactamasa el 39%, mientras que en el año 2006 se invierten las cifras y las penicilinas de amplio espectro pasan a representar el 35,2% y las penicilinas con inhibidores de beta-lactamasa un 62,3%. Del mismo modo, en la Comunidad Valenciana en el año 2000 la asociación Amoxicilina/Clavulánico representa un 51,4% del total de beta-lactámicos, mientras que la Amoxicilina para ese mismo año representa un 45,6%. Por el contrario en el año 2008, la asociación Amoxicilina/Clavulánico representaba un 66% del total de Beta-lactámicos y la Amoxicilina un 32%. Siguiendo la misma tendencia, en el Departamento de La Ribera en el año 2000 el consumo de Amoxicilina y la asociación Amoxicilina/Clavulánico es casi del 50% de cada una respecto al consumo total de Beta-lactámicos, sin embargo en el año 2008, el consumo de la asociación Amoxicilina/Clavulánico es casi del 70%, mientras que la Amoxicilina es un 30%.

En muchos casos, estos incrementos reflejan en parte una sustitución del uso de antibióticos clásicos con un menor espectro de acción, como la Amoxicilina, por el de la combinación Amoxicilina/Clavulánico que tiene un espectro más amplio. Este reemplazamiento no siempre está justificado y produce un mayor impacto sobre nuestra flora bacteriana comensal sensible a este antibiótico. Así, la Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado una Nota Informativa (Comunicación sobre riesgos de medicamentos a profesionales sanitarios. Ref: 2006/1) en la cual indica que el patrón epidemiológico de infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifica en absoluto un uso tan elevado y recuerda que el uso de Amoxicilina/Clavulánico únicamente estaría justificado ante la sospecha de infecciones causadas por bacterias cuyo mecanismo de resistencia sea la producción de beta-lactamasas.

5.2.2.2. Otros Beta-lactámicos (J01D).

Respecto a este subgrupo, siguiendo la misma tendencia que España en el informe de uso de antibióticos (Lázaro *et al.* 2007) y, según nuestros datos, que la Comunidad Valenciana, el Departamento de La Ribera, a lo largo de los 9 años de estudio presenta un descenso en el consumo, siendo máximo en el año 2003 (4,62 DHD) y mínimo en el 2006 (3,76 DHD). Este descenso se observa en todos los Departamentos desde el año 2000 hasta el 2008, siendo este máximo en el Departamento 21 con un descenso superior al -60%.

En nuestro Departamento, entre los años 2003 (antes de la instauración del MIURA) y 2006 (al final del MIURA), se observa una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en los valores de DHD para este grupo (4,62 frente a 3,76). Asimismo, el Departamento de La Ribera es el segundo con mayor disminución desde antes de la instauración del proyecto MIURA (2003) hasta el final del estudio (2008) (Figura 4.26 y Tabla 4.16).

Dentro del grupo de los Beta-lactámicos y a nivel de principios activos, a lo largo de todo el periodo de estudio se observa un ligero incremento en el consumo de la Cefuroxima en casi todos los Departamentos, siendo máximo para el Departamento 9 (+18%), seguido del Departamento 11 (+12%). Mientras que para este antibiótico, desde la instauración del proyecto MIURA hasta el último año de estudio se observa una tendencia decreciente, siendo del -6,25% en el Departamento 11, este descenso es máximo en el Departamento 21 con una -27% (Figura 4.35 y Tabla 4.20).

En el informe de uso de antibióticos en España (Lázaro *et al.* 2007) se observa que el consumo de cefalosporinas disminuye debido, fundamentalmente, al menor uso de cefalosporinas de segunda generación, que ha pasado de 1,69 a 1,08 DHD durante los

últimos 8 años. El grupo de cefalosporinas de tercera generación, aparentemente, no ha sufrido variaciones relevantes (0,58 DHD en 2000 a 0,56 DHD en 2008).

5.2.2.3. Macrólidos y Lincosamidas (J01F).

Siguiendo la misma tendencia que en España (Lázaro *et al.* 2007), se observa, a lo largo del periodo de estudio, una disminución en el consumo de macrólidos en todos los Departamentos estudiados. No obstante, en el Departamento de La Ribera, desde antes de la instauración del proyecto MIURA hasta la finalización del mismo, este subgrupo presenta una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en los valores de DHD (5,73 en 2003 frente a 2,98 en 2006). Asimismo, desde antes la instauración del proyecto MIURA hasta el final de estudio, el Departamento de La Ribera presenta la disminución máxima en el consumo de Macrólidos respecto a los otros Departamentos (Figura 4.26 y Tabla 4.10).

En el análisis por principios activos, se observa en España (Lázaro *et al.* 2010a) una disminución de un 60% en el consumo de este subgrupo, debido en buena medida al descenso de la Claritromicina, que ha pasado de 1,42 a 0,80 DHD. Del mismo modo, en nuestro estudio, en el Departamento de La Ribera, desde la instauración de intervenciones sanitarias a través del MIURA, se detecta una disminución significativa en la dispensación de Claritromicina (3,28 DHD en el año 2003 frente a 1,49 DHD en 2006; $p < 0.05$). En España (Lázaro *et al.* 2010a) entre los años 2000-2008, el único Macrólido cuyo consumo se mantiene es la Azitromicina, convirtiéndose por primera vez en el año 2008 en el Macrólido más utilizado. No obstante, en nuestro estudio, los datos de consumo de Azitromicina a lo largo de los 9 años muestran una evolución variable según el Departamento estudiado. Concretamente, se observa desde el año 2000 hasta el 2008, un incremento en el consumo para los Departamentos 7 y 12 (con cerca de un +12 % y +4% respectivamente), mientras que en el resto de Departamentos se observa un descenso, siendo máximo para el Departamento 21 (-23%) seguido del Departamento 11 (-15%).

Desde el año anterior de la instauración del MIURA (2003) se observa que el mayor descenso en el consumo se produce en el Departamento 11, siendo de -30% respecto al año 2008 y de -36% respecto al año 2006. Resultados posiblemente atribuibles a las intervenciones del Proyecto MIURA (Figura 4.40 y Tabla 4.25).

5.2.2.4. Quinolonas (J01M).

Según el informe de uso de antibióticos (Lázaro *et al.* 2007), la utilización de Quinolonas se ha mantenido aparentemente estable entre 1996 y 2006. En nuestro estudio a lo largo de los 9 años, en los Departamentos de similar consumo al nuestro, se observa un aumento en la dispensación de este subgrupo, no obstante, en el Departamento de La Ribera y a diferencia del resto, desde el periodo pre-MIURA hasta el post-MIURA se observa una disminución en el consumo cercana al 2% (Tabla 4.18). El máximo valor en el consumo de Quinolonas se alcanza en el año 2001 (3,46 DHD) y el mínimo en el 2006 (3,08 DHD). Del mismo modo, el Departamento de La Ribera es el único que experimenta un descenso en el consumo durante los años 2003-2006 de aproximadamente un -9%. El Departamento 21 presenta también una disminución en el consumo cercana al -13% (figura 4.26 y Tabla 4.17), probablemente atribuible a la integración del Departamento 22 en éste hasta el 2007.

En el análisis por principios activos, se observa que en España (Lázaro *et al.* 2007) ha aumentado el uso de Fluoroquinolonas y ha descendido el de Otras Quinolonas. A Ciprofloxacino se atribuye aproximadamente el 50% del uso de todas las Fluoroquinolonas. Desde la comercialización de Levofloxacino y de Moxifloxacino, en el año 1998 y 2000 respectivamente, estos medicamentos han experimentado un incremento notable. Por el contrario, la utilización del Norfloxacino ha disminuido durante todo el periodo siendo más marcada esta caída a partir del año 2000. En nuestro Departamento el Ciprofloxacino presenta por lo general una disminución en el consumo entre los periodos estudiados. El mayor descenso en el consumo lo encontramos entre el periodo pre y post-MIURA en el Departamento 11 (-23%) (Tabla 4.24). Por otro lado, y siguiendo la misma tendencia que en España, se observa, desde el año 2000 hasta el 2008, un incremento en el consumo de Levofloxacino en todos los Departamentos estudiados, siendo este máximo para el Departamento 12 (950%), seguido del Departamento de La Ribera con un incremento del 727%. Asimismo, para este principio activo, se observa un incremento en el consumo en todos los intervalos anuales y en todos los Departamentos estudiados (figura 4.38 y Tabla 4.22).

Dentro de este grupo, en comparación con el resto de principios activos, destaca la evolución del Levofloxacino que experimenta un mayor incremento en el consumo, en nuestro Departamento, ascendiendo puestos en el consumo desde la posición duodécima

entre los años 2000-2004 a la posición octava en el año el 2005, para terminar en sexta posición de consumo en el año 2008. En la Comunidad Valenciana este ascenso es más gradual, ascendiendo desde la posición 12, en el año 2000, hasta la posición 4, en los dos últimos años.

5.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los resultados en los estudios de consumo se ven afectados en función de la unidad de medida elegida (Pastor García *et al.* 2002a). La necesidad de usar y mantener un sistema único de medida en los estudios de utilización de antibióticos es obvia en cuanto a uno de sus principales objetivos, como es, el análisis comparativo de consumo entre regiones y países o a lo largo del tiempo. El uso de la dosis diaria definida (DDD) ha supuesto un importante avance en este sentido, al constituir una medida internacionalmente aceptada y avalada por la OMS. A pesar de esto, esta unidad no está exenta de limitaciones y todavía algunos autores utilizan indicadores de consumo farmacoeconómicos, tales como el número de envases y precio por envase (Alós *et al.* 1997; Calvo *et al.* 2000; Carrie *et al.* 2000; Segú *et al.* 1989) en lugar de los indicadores farmacoterapéuticos (DDD) aduciendo diversas razones, tales como:

- La dosis diaria definida es una unidad que se refiere a la dosis de mantenimiento en adultos y puede subestimar el número total de personas en tratamiento con antibióticos dada la considerable cantidad de uso de estos en pediatría.
- Si no hay un consenso establecido sobre el valor de la dosis diaria definida de cada antibiótico, existen dificultades a la hora de comparar unos estudios con otros. Por ejemplo, la utilización de DDD para Amoxicilina = 1 g para un estudio (Yáñez *et al.* 1997) y 1,5 g para otro (Llop *et al.* 1997) los hace incomparables. Del mismo modo, el uso de dosis reales superiores a la DDD (más acorde con la práctica clínica) o la utilización cada vez más habitual de presentaciones de mayor concentración, provoca un gran impacto en los resultados obtenidos, indica que el incremento observado en el consumo se debe a un aumento en la dosis empleada por paciente y no a un aumento de la población expuesta.

No obstante, con otras unidades de medida también muy utilizadas en estudios de consumo, como por ejemplo el número de envases, encontramos limitaciones que pueden falsear el consumo si se realiza el estudio a lo largo de varios años, debido a varias causas, entre ellas encontramos:

- El uso de nuevas formulaciones con mayor contenido en peso del fármaco activo en cada unidad de dosificación puede producir una falsa tendencia descendente. En este sentido cabe citar como ejemplo la utilización de la amoxicilina-clavulánico con dosis de 875 mg de amoxicilina, lo que supone un 75% más por unidad empleada respecto a la dosis más habitual de 500 mg.
- El incremento en el número de unidades por envase a lo largo del estudio puede producir un falso descenso en los resultados de consumo. Por ejemplo, dentro del subgrupo de las penicilinas de amplio espectro es cada vez más frecuente la presentación de 24 unidades por envase sobre todo para la amoxicilina y la amoxicilina-clavulánico en las cuales, para realizar un tratamiento completo de 8 días son necesarias 24 unidades, según el número de unidades por envase será necesario un envase (24 unidades) o 2 envases (12 unidades) por tratamiento.
- La utilización de las formas inyectables, que por regla general, tienen bastantes menos unidades que las formas orales ha contribuido al aparente incremento de consumo en varios estudios (Calvo *et al.* 2000 y Ruiz *et al.* 2000), como es el caso de las penicilinas sensibles a la penicilinas, cuyo porcentaje de consumo es mucho mayor al medirlo por envases debido a que su uso es mayoritariamente por vía parenteral, con tan sólo una dosis por envase.

En este estudio, hemos utilizado dos unidades de medida, por un lado, para el análisis de la evolución en el consumo a lo largo de los 9 años, se ha utilizado la dosis diaria definida por 1000 habitantes y por día (DHD) como unidad de medida, siendo esta la unidad de medida definida por la Organización Mundial de la Salud de referencia para expresar los datos de consumo en estudios de uso de antibióticos. Mientras que para el análisis de los nuevos medicamentos comercializados hemos utilizado el número de envases consumidos como unidad de medida.

Por otro lado, la obtención de datos a través de GAIA, a pesar de que la utilización de datos basados en las recetas prescritas con cargo a la Seguridad Social es un método

aceptado (Ruiz *et al.* 2000), presenta la limitación de no contemplar el consumo asociado a la libre administración farmacéutica, ni a la práctica privada, ni a la utilización intrahospitalaria. Esto debería suponer un sesgo mínimo ya que la dispensación de antibióticos sólo debe realizarse bajo prescripción médica. No obstante, (Barbero-González *et al.* 2006) estimaron que aproximadamente el 13,1% del total de antibióticos demandados se dispensaron sin receta, negándose la dispensación únicamente en el 1,3% de los casos. La venta sin receta se concentró en el grupo de las penicilinas, y fundamentalmente en la Amoxicilina y la Amoxicilina/clavulánico que contribuyeron con un 56%. Respecto a la automedicación, ésta supone el 25% de la demanda sin prescripción médica. No obstante, la automedicación también tiene lugar como consecuencia de los botiquines caseros, ya que se estima que aproximadamente la mitad de los hogares españoles tienen antibióticos. Presentaciones farmacéuticas con más unidades de las necesarias o el incumplimiento de los tratamientos, favorecen el almacenamiento de antibióticos en los hogares. El hecho de almacenar antibióticos, incrementa las posibilidades de la automedicación (Grigoryan *et al.* 2006).

Respecto a la prescripción privada, en España cada vez es más habitual la contratación de seguros médicos. Esta práctica se concentra en grandes núcleos urbanos donde confluyen al mismo tiempo un alto nivel de saturación de los centros sanitarios del Sistema Nacional de Salud, un mayor poder adquisitivo de la población y una mayor oferta de centros privados. En base a estos datos, parece claro que el consumo real de antibióticos en el ámbito extrahospitalario en España es superior a las cifras presentadas en este trabajo. Se desconoce es la magnitud de esta diferencia que variará en función del principio activo que se trate y del Departamento que se estudie. Un estudio (Campos *et al.* 2007) pone de manifiesto que la estimación del consumo de antibióticos en España varía fuertemente según el método de medición, ya que el consumo estimado a través de datos de reembolso (receta médica) es sustancialmente menor (aproximadamente un 30%) que a través de datos de ventas. Estas diferencias son especialmente significativas para los principales antibióticos prescritos (Amoxicilina/clavulánico, Amoxicilina, Claritromicina y Cefuroxima).

Finalmente, aunque a lo largo de todo el trabajo estamos utilizando las palabras «uso» y «consumo», lo que realmente se mide es la dispensación, que será equivalente al

consumo sólo en el supuesto de un cumplimiento perfecto. Como es obvio, ningún estudio de utilización de medicamentos que utilice fuentes de información diferentes de la entrevista al paciente tiene a su alcance medir el cumplimiento.

5.4. DIFERENCIAS EN EL CONSUMO POR ÁREAS.

A largo de nuestro estudio, tal y como se muestra en los resultados, se aprecian diferencias de consumo interdepartamentales. La gran variabilidad existente entre las diferentes áreas de salud indica que, ante la igualdad del sistema sanitario en todos los Departamentos de Salud analizados, son precisamente las creencias, actitudes y el comportamiento, tanto de los médicos como de los farmacéuticos y de los pacientes, lo que puede explicar estas diferencias. Las intervenciones del proyecto MIURA fueron expresamente dirigidas a estos tres niveles de salud (médico, farmacéutico y paciente).

La variabilidad en el consumo de antibióticos entre diversas áreas geográficas está bien establecida a través del estudio comparativo de los variados trabajos realizados en la geografía española (Pastor García *et al.* 2002b; Ruiz *et al.* 2000; García *et al.* 1997; Goldaracena *et al.* 1998) aunque presenta el problema de contrastar metodologías diferentes (se objetivan distintas fuentes de información, indicadores, población asignada, etc.) y tiempos distintos (la variación que se produce a lo largo de los años está fuertemente contrastada), siendo escasos los trabajos con datos paralelos de consumo en varias áreas de una misma zona geográfica (García Ruiz *et al.* 1994).

En el presente estudio hemos podido comparar el consumo de antibióticos de uso sistémico en la Comunidad Valenciana y nuestro Departamento durante un periodo extenso (9 años). Existen diversas circunstancias que pueden influir en el consumo diferencial de antibióticos entre Departamentos tales como, la estructura demográfica, sin duda, uno de los factores más importantes que intervienen en el consumo de antibióticos en un área determinada (Pérez *et al.* 1986), de forma que la población pediátrica y los ancianos son potencialmente mayores consumidores de antibióticos. Por otro lado, la epidemiología de las infecciones, estando las zonas frías expuestas a una mayor tendencia hacia las infecciones respiratorias según demuestra la casuística de la mayoría de estos procesos. Según datos aportados por los médicos en el «Estudio sobre el uso de los antibióticos en España» (Sociedad Española de Quimioterapia, 1994), las infecciones respiratorias bajas

parecen ser más frecuentes en el ámbito rural (30,4%) que en el urbano (22%), invirtiéndose los términos en lo que respecta a las infecciones de oído/senos paranasales (16,2% en el ámbito urbano y 7,6% en el rural).

Por otro lado, a más groso nivel, en España se aprecian también enormes diferencias de consumo entre las Comunidades Autónomas (Lázaro *et al.* 2002). Aunque las tres comunidades con mayor consumo son contiguas, no parece que las diferencias con las demás respondan a un patrón geográfico determinado. De hecho, las 6 comunidades con menor consumo están dispersas. La Comunidad de Madrid y Castilla-La Mancha son comunidades contiguas y la diferencia de uso entre ambas era de 8,0 DHD en el año 2000 (y de 10,6 DHD en 1996). Así pues, como ya hemos comentado, las diferencias en los niveles de uso, por tanto, deben atribuirse a otros factores como hábitos de prescripción (y dispensación) o diferencias sociales (proporción de ancianos, por ejemplo). Es preciso tener en cuenta, por otra parte, que la comparación entre comunidades no es probablemente el nivel de comparación adecuado, debido a las diferencias tan enormes que puede haber en población y extensión entre unas y otras. Tampoco puede asumirse que la media de consumo en comunidades extensas como Andalucía o las dos Castillas represente el consumo de todas sus provincias. No parece probable, pero no podemos descartarlo, que las diferencias entre las comunidades puedan ser explicadas por una diferente proporción de consumo por receta privada o dispensación sin receta. Frente a las diferencias cuantitativas, la uniformidad en el patrón de uso de antibióticos es llamativa: la contribución relativa de cada subgrupo terapéutico es muy similar en todas las comunidades a lo largo del período de estudio. No hay ninguna comunidad autónoma que destaque por un patrón de uso diferenciado respecto a las demás.

El consumo de antibióticos en España y en sus diferentes comunidades ha experimentado cambios importantes tanto en lo cuantitativo como en lo cualitativo. Tal vez lo más destacable sea el descenso en el uso de antibióticos, que comienza a ser apreciable a partir de 1996 y al que contribuyen todas las comunidades sin excepción (Lázaro *et al.* 2002). Éste puede ser el resultado de las campañas educativas para propiciar un uso más racional de antibióticos y evitar con ello el crecimiento de las resistencias microbianas.

5.5. PROYECTO MIURA. APLICABILIDAD.

La utilización inadecuada de los antibióticos tiene importantes consecuencias, por lo tanto, es lógico que este uso inadecuado haya preocupado y siga preocupando a los profesionales sanitarios. En España la preocupación es cada vez mayor ya que, en comparación con otros países, nos encontramos en una situación doblemente desfavorable. Por un lado, hay un aumento de las resistencias de algunos microorganismos de mayor magnitud que en otros países; y, por otro lado, hay un consumo de antimicrobianos muy elevado, sobre todo en el ámbito de atención primaria y a cargo del Sistema Nacional de Salud (Arnau *et al.* 2004).

Tal y como se observa en el Eurobarómetro (*Special Eurobarometer, 2010*), los españoles presentan un grado de información sobre los antibióticos y las resistencias bacterianas muy bajo, y éste se ha relacionado con la mala utilización de los mismos (Palop *et al.* 2006; Branthwaite *et al.* 1996; Clemente *et al.* 2000). Ello condiciona un problema de salud pública de primer orden, que requiere una respuesta global al mismo (Smith *et al.* 2002). La administración sanitaria, las sociedades científicas y los propios centros sanitarios a nivel local deben de esforzarse en informar sobre las consecuencias del mal uso de los antibióticos (Palop *et al.* 2003).

Se han propuesto diversas intervenciones para mejorar las prácticas de consumo de antibióticos en la atención ambulatoria (Arnold *et al.* 2005). La mayoría de ellas van dirigidas a abordar el abuso de antibióticos para las infecciones virales y la elección o duración del tratamiento para las infecciones bacterianas más frecuentes (faringitis estreptocócica, infecciones urinarias, otitis media aguda). El uso de materiales educativos impresos o auditoría y retroalimentación (*feedback*) por sí solos, no parecen producir cambios significativos en la prescripción. Las reuniones educativas interactivas parecen ser más eficaces que las clases didácticas. Las visitas de extensión educativa y los recordatorios médicos producen resultados variados. Las intervenciones basadas en pacientes, en particular el uso de prescripciones diferidas para infecciones en las que los antibióticos no se indicaron de inmediato, redujeron eficazmente el uso de antimicrobianos por parte de los pacientes y no dieron lugar a exceso de morbilidad. Las intervenciones multifacéticas que combinaron educación para los médicos, los pacientes y el público en una variedad de sitios

y formatos, fueron las más exitosas en la reducción de la prescripción inadecuada de antibióticos. Por este motivo, se decidió utilizar este formato para el diseño del MIURA, aunque en este trabajo no se ha pretendido evaluar el impacto relativo que han podido tener cada una de ellas, ni cuál ha sido la influencia de las intervenciones realizadas en otros aspectos como las tasas de resistencia bacteriana, la incidencia de reacciones adversas o el grado de cumplimiento terapéutico.

El uso irracional del medicamento es un problema de salud multifactorial que precisa la participación de todos los implicados, y especialmente el apoyo institucional. En el entorno hospitalario, el grado de intervención es más favorable, ya que las distintas Comisiones Hospitalarias (Infecciosas, Farmacia, Calidad, etc.) establecen criterios de selección y utilización de antibióticos, los difunden y realizan un seguimiento para conseguir el máximo cumplimiento. Sin embargo, en Atención Primaria la situación es más compleja debido a la diversidad de factores que influyen negativamente sobre el correcto uso de los antibióticos, siendo necesarias estrategias múltiples que combinen distintas intervenciones (Ruiz *et al.* 2002). En nuestro país, aunque hay escasa información sobre estas intervenciones, sorprende que no se ha evaluado el efecto de medidas reguladoras, como el mayor control y rigor en las exigencias del registro y de la financiación pública de los medicamentos, y en especial respecto a los antibióticos, o el control de las actividades de promoción comercial de la industria farmacéutica, de la dispensación sin receta y de la automedicación. El Sistema Nacional de Salud tampoco se ha planteado la posibilidad de aplicar en atención primaria algunos aspectos positivos del modelo hospitalario como son la oferta limitada de antibióticos (lista positiva) definida por criterios de eficacia, toxicidad, conveniencia y coste, así como el impulso de las comisiones o grupos de trabajo especializados y multidisciplinarios que lideren las actividades para promover un uso óptimo de los antibióticos. Sin embargo, aun después de que los estudios multicéntricos hayan proporcionado pruebas definitivas de la efectividad, es posible que los hospitales deban evaluar la repercusión de las intervenciones por sí mismos a fin de obtener información local sobre la efectividad en función de los costes. Los hospitales deben resistir la tentación de adoptar intervenciones restrictivas sin evaluar los efectos a largo plazo y los resultados clínicos (Arnold *et al.* 2005).

Actualmente no existen en España mecanismos intersectoriales (atención primaria, atención especializada, oficinas de farmacia o farmaindustria) ni estrategias coordinadas que se apliquen en áreas sanitarias amplias. En la Comunidad Valenciana existe un Plan de Armonización de las medidas y objetivos en materia de uso racional de Medicamentos (PARME) que pretende implicar a todos los agentes que intervienen en la cadena terapéutica, pero que requiere de adaptaciones locales, tipo MIURA, a cada área de salud.

Existe la posibilidad de actuar sobre las conductas de uso de antibióticos y mejorarlas, pero resulta indispensable considerar el contexto en forma global y de manera integrada, involucrando a médicos, farmacéuticos y pacientes, y manteniendo las intervenciones periódicamente (Von *et al.* 2007). Sólo con perseverancia es posible cambiar los hábitos inadecuados de prescripción, dispensación y consumo, de allí que un cronograma anual de intervenciones, realizado por profesionales o Comisiones con experiencia en el tema de antibióticos, ajustado a las peculiaridades de cada área de salud y ejecutado de forma constante a lo largo de los años, sea en nuestra experiencia un forma eficaz de realizar una correcta política de antibióticos.

La aplicabilidad del estudio se basa en que permite comparar los indicadores entre diferentes áreas, y por tanto valorar el impacto que puede tener un proyecto como el MIURA en un determinado Departamento en el uso racional de antibióticos así como, diseñar futuras intervenciones en función de datos objetivos, sobre aquellos Departamentos que presentan consumos excesivos. La informatización de indicadores de consumo antibiótico permite obtener una información precisa que posibilita la realización de intervenciones en función de datos objetivos, lo que redundará en beneficio de la calidad de la prescripción antibiótica (Pedrera *et al.* 2004).

5.6. ANÁLISIS DEL MERCADO DE ANTIBIÓTICOS.

En el año 2000 se disponía en el mercado español de 82 principios activos pertenecientes al grupo de antimicrobianos de uso sistémico. En el año 2008 descendió a 70 principios activos, lo que supone una disminución de la oferta de un 14,6%. Por tanto, se mantiene la tendencia que se había descrito en los años previos (Lázaro *et al.* 2002). La disminución afecta principalmente a las Tetraciclinas (50%). El único subgrupo que

aumenta la oferta es el de las Cefalosporinas, con la introducción del Cefmandol y el Cefditoreno.

El número de presentaciones ha aumentado un 30% (desde 1.010 presentaciones en el año 2000, a 1.315 en el 2008). La oferta en cada subgrupo terapéutico no ha sido homogénea. Se ha producido un aumento de las presentaciones de Penicilinas (43%), Cefalosporinas (5%), Macrólidos (91%), Quinolonas (27%) y Otros antibióticos (18%), en tanto que disminuyen las presentaciones del resto de grupos: Tetraciclinas (-34%), Anfenicoles (-80%), Sulfonamidas (-48%) y Aminoglucósidos (-24%).

En el año 2000, las presentaciones de especialidades farmacéuticas genéricas representaban el 11% de la oferta de antibióticos. En el año 2008 las especialidades farmacéuticas genéricas contribuyen en un 43%, concentrándose fundamentalmente en 6 subgrupos: penicilinas de amplio espectro (48%), penicilinas con inhibidor de β -lactamasa (56%), cefalosporinas de segunda generación (42%), cefalosporinas de tercera generación (43%), macrólidos (44%) y quinolonas (53%). El uso de estos antibióticos en forma de EFG expresado en DHD fue el 43% del total en el año 2008.

En el subgrupo de Beta-lactámicos, se produce un acentuado incremento en la oferta de penicilinas con inhibidor de β -lactamasa (Amoxicilina/clavulánico, fundamentalmente). Se ha duplicado el número de presentaciones en el año 2008 (211) respecto al año 2000 (102), habiendo superado las 195 presentaciones de penicilinas de amplio espectro.

La oferta de cefalosporinas muestra un ligero aumento de 188 a 199 presentaciones. Se aprecia un descenso de la oferta de cefalosporinas de primera generación (51%) y un aumento de las de segunda (37%) y tercera generación (21%).

El rápido y continuo agotamiento de antimicrobianos eficaces, con visos de hacerse aún más intenso a medio plazo, hace más necesaria que nunca la mejora del uso de los antimicrobianos. Se trata de un problema global generado básicamente por un déficit entre el nivel de conocimientos de los médicos prescriptores y el volumen de información disponible para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas. La solución no es fácil, como evidencia el hecho de que el problema no es nuevo.

La comercialización de cualquier nuevo medicamento es la meta final de un prolongado y muy duro proceso de selección, en el que es preciso invertir a muy largo plazo una gran cantidad de recursos para la investigación, el desarrollo, la fabricación, la

aprobación por las autoridades regulatorias y la venta, que sólo podrán recuperarse durante el período limitado de alrededor de 10 años de comercialización hasta que expire la correspondiente patente y aparezcan los primeros genéricos.

Las estimaciones del coste de inversión hasta la comercialización de un nuevo fármaco superan ampliamente los 500 millones de dólares, estimándose entre los 800 y los 1.300 millones en la actualidad (posiblemente algo menos precisamente para los antibióticos), frente a los menos de 150 millones en 1975, y los algo más de 300 millones a finales de la década de los ochenta del pasado siglo (García-Rey *et al.* 2010)

La industria farmacéutica (*The 2007 EU Industrial R&D Investment Scoreboard*, 2007) es el sector con la más elevada inversión en términos absolutos y relativos en investigación y desarrollo (I+D), que supone alrededor del 18-20% de sus ingresos anuales, que además sólo puede hacer en forma de autofinanciación debido al elevado riesgo de cada uno de sus proyectos, que persiste durante la comercialización en forma de toxicidad inesperada que obligue a retirar la molécula del mercado.

Se achaca como aspecto negativo de la industria farmacéutica el elevado gasto en *marketing* y promoción, entre el 20-30% de sus ingresos anuales (informe de Investigación Sectorial sobre el Sector Farmacéutico, 2009). Pero también hay que tener presente que estas prácticas se encuentran estrechamente reguladas, e incluyen, entre otras, iniciativas de formación médica, reuniones científicas, y apoyo a sociedades y a congresos. Por otra parte, son gastos a detracer del posible beneficio, y en ese sentido se procura ajustar esta partida en la medida de lo posible.

Tenemos, pues, por un lado, la existencia de una necesidad médica real (pero no percibida social ni políticamente) de nuevos antibióticos para tratar a pacientes con patógenos resistentes de importancia para la salud pública y, por otro, su clara desventaja competitiva entre las prioridades de inversión de las diversas compañías farmacéuticas. Lamentablemente, el segundo aspecto es en la actualidad mucho mayor que el primero y sitúa a los antibióticos al mismo borde de la viabilidad económica.

Los antibióticos van dirigidos a diversos tipos de infecciones, generalmente agudas, con un tratamiento corto, barato y casi siempre eficaz, lo que supone en términos económicos menos ingresos por paciente (su “éxito” puede ser el motivo de su ruina). El sector farmacéutico encuentra más atractivo centrar sus esfuerzos en enfermedades crónicas

que aseguran prescripciones prolongadas y con mayor precio. Sin embargo, las muertes por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en Estados Unidos ya superan las de infección por VIH y por tuberculosis juntas (Boucher *et al.* 2008), y el número estimado de casos de infecciones nosocomiales por bacterias resistentes en Estados Unidos en 2002 superó los 360.000 (Infectious Diseases Society of America, 2004). Es loable el esfuerzo de la Infectious Diseases Society of America en su informe original “Bad Bugs, No Drugs” de 2004, en sus actualizaciones posteriores (Spellberg *et al.* 2004; Talbot *et al.* 2006; Spellberg *et al.* 2008 y Boucher *et al.* 2009); así como la reciente iniciativa 10 × 2012, en la que urge al compromiso político de la administración estadounidense y de la Unión Europea en un esfuerzo de desarrollar 10 nuevos antibióticos para el año 2020 (Infectious Diseases Society of America, 2010).

Por otro lado, hay una considerable saturación del mercado en términos estrictamente comerciales, al haber bastantes antibióticos similares que permiten la elección por parte del médico, con lo que el éxito potencial de un nuevo antibiótico depende erróneamente de poder aportar una innovación y/o diferenciación significativa, cosa que es de entre muy difícil a imposible al diseñarse los estudios de registro para demostrar no inferioridad con respecto a los comparadores. Los progresos en investigación son habitualmente lentos e incrementales, y así, por ejemplo, para llegar a las modernas fluoroquinolonas hubo que pasar antes por el Ácido nalidíxico, el Ácido pipemídico, el norfloxacin y otras muchas. Los grandes saltos en investigación se producen habitualmente muy de cuando en cuando y con frecuencia son fruto del azar.

Las autoridades sanitarias alientan el uso de genéricos (frente a los que los nuevos antibióticos con marca no pueden competir por precio) y ejercen una enorme presión para lograr unos precios bajos de los nuevos antibióticos en un intento por contener el gasto, con esta misma finalidad, en agosto de 2011 el Consejo de Ministros ha aprobado el Real Decreto ley 9/2011 en el cual en el artículo 1.6 se generaliza la prescripción por principio activo (Real Decreto-ley 9/2011).

La mayor resistencia se convierte precisamente en un importante obstáculo puesto que conduce a que se reserven los pocos nuevos antibióticos para segundas y terceras líneas de tratamiento, empleándose posiblemente más tarde de lo deseable una vez que los tradicionales han fracasado, con lo que se minimiza la posible aportación de los nuevos y

supone un impedimento para su venta. Aparte de que los ensayos clínicos de registro no incluyen precisamente a pacientes con aislados conocidos resistentes a los comparadores que es donde los nuevos antibióticos más podrían aportar.

La industria farmacéutica ha de enfrentarse en los próximos años a su crisis particular de la que muy posiblemente saldrá irreconocible, y para la que el desarrollo de antibióticos en las actuales condiciones es cualquier cosa menos una oportunidad atractiva de negocio.

5.6.1. Registro de antibióticos en España.

Todos los medicamentos, previamente a su comercialización, deben someterse a un procedimiento de registro con el objetivo de obtener una autorización de comercialización por parte de las autoridades sanitarias. Los criterios en los que se fundamenta esta autorización son criterios de calidad, seguridad y eficacia. Los antibióticos no constituyen ninguna excepción en este sentido, a pesar de sus particularidades.

Los procedimientos de registro mediante los cuales un nuevo antibiótico puede obtener la autorización de comercialización en España son 4. Tres son procedimientos comunitarios (procedimiento centralizado, procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado) y uno es puramente nacional (*Procedures for evaluating medicinal products and granting marketing authorisation* y Real Decreto 1345/2007). La mayor parte de los nuevos antibióticos registrados en España en los últimos 5 años ha seguido un procedimiento de registro comunitario.

En todos los casos, la autorización de comercialización concluye con un resumen de las características del producto (*summary of product characteristics*) o ficha técnica, que es la información acordada entre el solicitante y las autoridades sanitarias y que los primeros deben distribuir de forma obligatoria entre los profesionales de la salud.

La ficha técnica especifica, entre otra información, cuáles son las indicaciones autorizadas y la posología recomendada. Como consecuencia de las diferencias regionales en la prevalencia de resistencia y de otros factores, el uso de antibióticos en la práctica clínica varía enormemente entre diferentes países. Por tanto, la ficha técnica de los antibióticos incluye de forma sistemática la frase “se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos” en la sección

4.1 “Indicaciones terapéuticas”. La autorización incluye también un prospecto paciente (PP) que contiene información similar a la de la ficha técnica, pero en términos comprensibles para los pacientes.

Mientras que, por ejemplo, el registro de medicamentos antirretrovirales y antivirales sólo puede hacerse a través del procedimiento centralizado, éste no es el caso de los antibióticos. Este hecho podría conducir a la realización de evaluaciones dispares por parte de las agencias reguladoras de los distintos estados miembros de la Unión Europea. Esto queda en cierta manera mitigado por la existencia de guías comunes que se adoptan en el seno del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, en sus siglas inglesas) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, en sus siglas inglesas) y que, aun teniendo carácter de recomendación, exigen que el desarrollo galénico, preclínico (en especies animales) y clínico se ajuste a unos estándares. Estas guías están disponibles en la página web de la EMA (EMA, *scientific guidelines*). Los criterios en los que se fundamenta la autorización de comercialización que las autoridades sanitarias conceden a los medicamentos son criterios de calidad, seguridad y eficacia. La ficha técnica indica cuáles son las condiciones de autorización. Sin embargo, el uso que en la práctica clínica se hace de los antibióticos en cada país responde a factores que van más allá de las consideraciones que se hacen durante el proceso de registro. En España, el uso de antibióticos de amplio espectro, especialmente Amoxicilina-clavulánico, es elevado en comparación con otros países de la Unión Europea y habría que analizar si hay factores epidemiológicos que justifiquen dicho patrón de uso. Al menos para las infecciones más prevalentes sería deseable contar con guías de práctica clínica de consenso amplio. Esto no sólo daría un mayor sentido a la recomendación que de forma sistemática se incluye en la ficha técnica de los antibióticos acerca de la necesidad de atender a las guías oficiales, sino que además y fundamentalmente incorporaría criterios para un uso más racional de los antibióticos como, por ejemplo, la prevalencia local de resistencia (Lázaro *et al.* 2010b).

5.7. RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS BACTERIANAS.

El análisis de las resistencias bacterianas como consecuencia de un uso inapropiado de antibióticos no ha sido uno de los objetivos de nuestro trabajo, en nuestra opinión, nos parece complicado confirmar esta asociación sólo con datos de consumo, en este apartado discutimos este tema que parece tan evidente en la mayoría de artículos revisados (Alos *et al.* 1997; Goossens *et al.* 2005; Bronzwaer *et al.* 2002; Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, 2005; CDC, 2002; Lázaro *et al.* 2006).

Desde hace años, existe la creencia de que el consumo de antibióticos, sobre todo cuando este es desmesurado, lleva consigo, o al menos favorece, la aparición de resistencias bacterianas. Así pues, son muchos los trabajos publicados en revistas científicas de reconocido prestigio que establecen esta conclusión, pero al analizarlos de manera exhaustiva comienzan a formarse una serie de interrogantes de difícil respuesta tanto en lo que se refiere a la metodología utilizada como a las propias conclusiones extraídas de los resultados obtenidos.

Asimismo, se establece una relación causa-efecto, sin tener en cuenta la posible relación inversa, es decir, que las resistencias bacterianas puedan ser la causa de un determinado consumo de antibióticos. La mayoría de artículos citan una correlación entre consumo y resistencia, pero ello no indica cuál es la causa y cuál es el efecto.

Parece necesario valorar uno de los criterios epidemiológicos de validez como es la secuencia temporal (Rodríguez Artalejo *et al.* 2001). A priori, resulta extraño pensar que en la práctica clínica el consumo de un antibiótico suponga la aparición inmediata de microorganismos resistentes o que en cuanto aparecen cepas resistentes el consumo de un antibiótico sufra variaciones significativas. Estas circunstancias hacen que se necesite un esfuerzo, necesario en todo tipo de investigación pero mayor si cabe en este terreno, para no dar por hecho ciertas premisas existentes. Por ello, es muy importante valorar cuál es la metodología más adecuada para poder llegar a conclusiones lo más certeras posibles. Obviamente, si queremos estudiar la posible relación existente entre dos variables (consumo de antibiótico y grado de susceptibilidad antimicrobiana) lo primero será decidir de que forma y con qué características se van a elegir dichas variables.

En primer lugar habrá que elegir las cepas de microorganismos a estudiar para valorar posteriormente su susceptibilidad antimicrobiana. La medición de la susceptibilidad no plantea problemas importantes ya que existen criterios microbiológicos de determinación de la misma perfectamente definidos y estandarizados por el Comité Nacional para la Normatización de Laboratorios Clínicos (NCCLS). El problema radica en la procedencia de los gérmenes que van a entrar a formar parte del estudio. La mayor parte de los autores que han realizado estudios de este tipo utilizan cepas de procedencia hospitalaria, entendiéndose como tales aquellas aisladas de enfermos ingresados en el hospital durante el periodo de estudio (Pfaller *et al.* 1998; Friedrich *et al.* 1999; White *et al.* 2000; López-Lozano *et al.* 2000).

Este criterio es ampliamente utilizado ya que, si los datos de susceptibilidad van a ser relacionados con los datos de consumo de antibióticos en el hospital, parece interesante que dichas cepas procedan del propio hospital. En este sentido, se nos plantea la siguiente consideración: los gérmenes productores de cuadros infecciosos en personas que ingresan por dicha patología en el hospital tienen procedencia comunitaria, mientras que los únicos que realmente podríamos considerar estrictamente hospitalarios son los productores de infección nosocomial. Aún así, la situación no es tan sencilla ya que si hacemos un repaso somero de la cadena epidemiológica de las enfermedades transmisibles, observamos como el sujeto que presenta la infección (sujeto sano susceptible) ha tenido que estar expuesto a través de algún mecanismo a una fuente de infección, que en el caso concreto de las infecciones nosocomiales es un enfermo o un portador sano (pacientes ingresados, personal sanitario o visitas) con lo que la procedencia del germen también será comunitaria (Vaqué *et al.* 2001).

La situación cambiaría de forma determinante si fuéramos capaces de conocer cuándo una cepa concreta se vuelve resistente a un antibiótico, lo cual, si no imposible, parece altamente improbable.

Por otro lado, es de sobra conocido que las patologías atendidas en atención primaria difieren, en muchas ocasiones, de las atendidas en el hospital, aunque en el caso de las enfermedades infecciosas esta situación no viene determinada tanto por el agente causal sino por la susceptibilidad del sujeto. El hospedador susceptible es cada vez más frecuente, en nuestros hospitales debido a la confluencia de una serie de factores de riesgo que pueden

ser de tipo intrínseco (edad, patología de base, estado inmune, etc.) o extrínseco (manipulaciones o cirugía, junto con otros como el vacío ecológico producido tras la administración de antimicrobianos, etc. (Herruzo *et al.* 2001). Por todo ello, y a diferencia de la infección extrahospitalaria en la que los microorganismos responsables de la gran mayoría de los procesos infecciosos son muy pocos (Picaza *et al.* 1994) la etiología de la infección nosocomial abarca un amplio abanico de microorganismos, incluyendo aquellos que normalmente no causan enfermedad en sujetos sanos.

Una vez elegidos los criterios para designar los aislamientos que entrarían a formar parte del mismo, se debe plantear que consumo de antibióticos se va a relacionar. En este sentido hay varios aspectos a considerar: el consumo de quiénes, la posible agrupación de los principios activos antibióticos en familias, la unidad de medida a utilizar y la división o no del hospital si se emplea el consumo hospitalario.

Respecto al consumo disponemos de tres posibilidades:

- El consumo de antibióticos realizado por aquellas personas que sufrieron un proceso infeccioso y de los cuales se aislaron los gérmenes que entraron a formar parte del estudio.
- El consumo de antibióticos de todos los pacientes ingresados en el hospital en el periodo de estudio.
- El consumo de antibióticos del total de la población en la que se desarrolla el estudio, es decir, el consumo hospitalario más el extrahospitalario.

La primera opción podría parecer a priori la más atractiva, ya que desde un punto de vista de investigación puramente teórico, resultaría lógico extraer los datos de los mismos pacientes de los que iban a proceder las cepas a estudiar. Este planteamiento ofrece de forma instantánea dos problemas. De un lado, la dificultad que ofrece conocer estos datos en un elevado número de pacientes, ya que habría que realizar una búsqueda individualizada de los tratamientos de cada uno de ellos. Y por otro lado, y esta es la cuestión más importante, tendríamos que plantearnos en qué periodo de tiempo tendríamos que estudiar dicho consumo. No parece lógico que este periodo de tiempo sea el de la estancia del paciente en el centro hospitalario porque estaríamos eliminando la relación causa-efecto donde, por definición, debe existir una secuencia temporal. De hecho, cuando se realiza el antibiograma de un microorganismo determinado, muchas veces no se ha

pautado todavía ningún antimicrobiano y, aunque se haya instaurado un tratamiento de forma empírica, ese tratamiento nunca podrá ser responsable de la resistencia de ese patógeno ya que ésta es anterior.

Por ello, y en caso de elegir la opción del consumo de antimicrobianos de los pacientes en que se han efectuado los aislamientos que forman parte del estudio, este consumo debería ser el realizado anteriormente, es decir, el de antes de ser hospitalizados. No obstante, habría que decidir cuánto tiempo se ha de considerar que el consumo de antibióticos puede influir en la aparición de resistencias. Todo ello nos lleva a desestimar la primera de las propuestas por la imposibilidad de llevarla a cabo y por los problemas que plantea.

Las dos últimas opciones son, sin lugar a dudas, más fáciles de llevar a cabo en cuanto a recogida de datos se refiere. Si se parte de la base de que los aislamientos son de procedencia hospitalaria parece lógico que se elija analizar el consumo de antibióticos en el propio hospital. Ello da lugar a dos problemas ya comentados: por un lado, el de la secuencia temporal, pero que en este caso y como señalaremos más adelante nos parece subsanable; y por otro, el hecho de que los gérmenes, aunque sean productores de infección nosocomial tienen un origen extrahospitalario y las personas que constituyen la fuente de infección de esa infección nosocomial han podido estar sometidas anteriormente a presión antibiótica. Por todo ello, parece que lo más correcto en este tipo de estudios sería utilizar el consumo de antibióticos tanto hospitalario como extrahospitalario, teniendo en cuenta que habría que marcar unos límites geográficos que impondrían un sesgo importante, ya que hoy en día y debido a la movilidad de las personas y al avance de las comunicaciones, es muy difícil precisar la procedencia del germen productor de la infección.

Otro de los problemas que surge a la hora de relacionar el consumo de antibióticos con la sensibilidad a los mismos, es el de agruparlos o no en familias. A pesar de que habrá casos en los que el desarrollo de resistencia a un determinado antimicrobiano esté favorecido por el consumo y la presión de selección de toda una familia de antimicrobianos, entendemos que es más conveniente analizar los resultados de forma individual ya que es de sobra conocido que antibióticos de la misma familia poseen diferentes espectros de actividad antibacteriana y, por otro lado, como lo constatan

diferentes autores, que no todos los antibióticos de una misma familia se relacionan de igual forma con la aparición de resistencias (Bradley *et al.* 1999 y Leverstein *et al.* 2001).

Por otro lado, es importante valorar la unidad de medida a utilizar. Se nos antojan en este caso varias posibilidades: medir el consumo en gramos de principio activo, en dosis definidas diarias o en dosis diarias prescritas.

La dosis definida diaria (DDD) es la unidad de medida internacionalmente reconocida para los estudios de consumo de medicamentos y resulta imprescindible su utilización para comparar los resultados obtenidos en diferentes trabajos. Sin embargo, el hecho de que en muchas ocasiones a nivel hospitalario se utilicen dosis diferentes a las habituales, ha suscitado la aparición de estudios que plantean la posible utilización de la dosis diaria prescrita (DDP) como unidad de medida. (Grupo de estudios de Utilización de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 1994; Rams *et al.* 1990; Cobos *et al.* 1997)

Sin embargo, las dosis diaria prescritas pueden ser variables atendiendo al tiempo en que se realice el estudio y a la zona geográfica, por lo que a pesar de estar más adaptadas al entorno hospitalario no son tan estables como las dosis definida diaria y, por lo tanto, es éste último parámetro el que se debe utilizar (Cobos *et al.* 1997 y Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de farmacia Hospitalaria, 2000).

En este punto, hemos de señalar que existe una relativa escasez de estudios de utilización de medicamentos en general y de antibióticos en particular, que realicen un seguimiento del consumo durante al menos tres años. Ello es debido posiblemente a un escaso desarrollo de sistemas de vigilancia epidemiológica en cuanto a consumo de medicamentos se refiere.

Entendemos que el hecho de que sean estudios básicos no les resta importancia y deben constituir la base de futuros estudios que analicen problemáticas más específicas.

Por último, en lo que se refiere al estudio en conjunto o por separado de los diferentes servicios hospitalarios, llama la atención la diferencia existente, tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo, entre la utilización de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos y en el resto del hospital. Ello nos lleva a realizar dos reflexiones desde el punto de vista metodológico.

Por un lado, nos parece de gran interés por sus características peculiares, separar la Unidad de Cuidados Intensivos del resto de servicios, ya que los trabajos que solo ofrecen datos globales de consumo pueden llevar a errores importantes de interpretación tal y como señalan diferentes autores (Martínez Sanz *et al.* 2001 y Fridkin *et al.* 1999).

Por otro lado, cuando la descripción del consumo se hace separando estas dos unidades de hospitalización, resultaría erróneo sumar las DDD / 100 estancias-día resultantes en cada caso si con ello pretendemos obtener datos globales de consumo para ser comparados con otros trabajos. Esto es debido, lógicamente, a que el número de estancias varía en cada unidad de hospitalización.

A la hora de relacionar las dos variables planteadas (consumo de antibióticos y susceptibilidad antimicrobiana) habrá que tener en cuenta que pueda existir una secuencia temporal, es decir, que deba pasar un tiempo determinado entre el consumo de un antibiótico y la aparición de resistencia a ese mismo antibiótico. Esto complica el análisis, pues el intervalo de tiempo que pasa entre uso y desarrollo de resistencia es desconocido. En este sentido, existen discrepancias entre los diferentes autores. Así, hay quien propugna que se deben tomar los datos mes a mes, ya que se ha observado la aparición de resistencias precedidas del aumento del consumo de un antibiótico en periodos de tiempo inferiores a un año, y que no serían apreciables utilizando datos anuales acumulados (Guilford *et al.* 1966 y López Lozano *et al.* 2001).

Por el contrario, otros autores señalan que si bien realizando las correlaciones con datos anuales puedan quedar "ocultas" algunas relaciones que ocurran en periodos de tiempo más cortos, también es cierto que con una recogida mensual de los datos uno puede ser más fácilmente engañado por relaciones basadas en datos tremendamente fluctuantes.

En resumen, las dificultades que se presentan en la elaboración de los estudios de consumo de antibióticos son las siguientes:

- La metodología para extraer datos susceptibles de formar parte de estos estudios no está estandarizada (unidad de medida del consumo, unidad temporal de recogida de los datos...etc.).
- Elevada dificultad para conocer el intervalo de tiempo que debe pasar entre uso y resistencia.

- Las técnicas estadísticas (correlación lineal, series temporales, ARIMA ...) que suelen emplearse en este tipo de estudios, aun siendo correctas no son adecuadas cuando se utilizan series cortas de datos.
- Insuficiente consideración de terceros factores: nivel de adhesión a las prácticas de higiene hospitalaria, políticas de rotación de antibióticos...etc.
- Posibilidad de que realmente no haya relaciones plausibles tan intensas como cabría esperar. Además, no hemos de olvidar que, hay documentadas relaciones entre el aumento o disminución de consumo de un antibiótico y la disminución o aumento de la sensibilidad a otros antibióticos incluso no relacionados estructuralmente con él.

En definitiva, estos estudios presentan muchas dificultades metodológicas que hay que subsanar para llegar a conclusiones válidas, y desde un punto de vista clínico-práctico, son de una gran trascendencia para lograr un uso racional de los antibióticos y mejorar la calidad asistencial a los pacientes, objetivo último y primordial de todos los profesionales sanitarios.

6. CONCLUSIONES

Del presente trabajo de investigación pueden realizarse las siguientes conclusiones:

Relacionadas con el consumo global de antibióticos en la Comunidad Valenciana:

1. El consumo medio de antibióticos por Departamento de Salud en la Comunidad Valenciana durante el periodo 2000-08 ha sido de casi 23 DHD, existiendo notables diferencias (de hasta 10 DHD) entre los distintos Departamentos.
2. Los Beta-lactámicos derivados de penicilina son el grupo de antibióticos más consumidos y representan casi el 50% del consumo global de antibióticos, seguidos por los Macrólidos y otros Beta-lactámicos derivados de cefalosporinas.
3. La combinación Amoxicilina-clavulánico es la más prescrita y representa casi la tercera parte del total de antibióticos. La distribución de las prescripciones es dinámica a lo largo de los años, produciéndose descensos de consumo (p.e. en Claritromicina) y aumentos (p.e. en Levofloxacino).

Relacionadas con el consumo de antibióticos en los periodos pre- y post-MIURA en el Departamento de La Ribera:

1. El periodo pre-MIURA muestra una inadecuada utilización de antibióticos en el departamento de salud de Alzira, con datos de elevado consumo (27,19 DHD en el año 2003) respecto al consumo en España (18,7 DHD en el año 2003).
2. Los subgrupos de antibióticos más consumidos en el periodo pre-MIURA fueron Beta-lactámicos, Macrólidos y otros Beta-lactámicos, mientras que en el periodo post-MIURA fueron Beta-lactámicos, otros Beta-lactámicos y Quinolonas.
3. Los principios activos más consumidos en el periodo pre-MIURA fueron Amoxicilina/clavulánico, Amoxicilina y Claritromicina, mientras que en el periodo post-MIURA lo fueron Amoxicilina/clavulánico, Amoxicilina y Cefuroxima.
4. Entre ambos periodos se observa una disminución en el consumo de la mayoría de antibióticos estudiados. El mayor descenso se observa en el subgrupo de los

Macrólidos (-50%), especialmente a costa de Claritromicina.

Relacionadas con el impacto del proyecto MIURA en el Departamento de La Ribera:

1. El Departamento de Salud de La Ribera (donde se implementó el MIURA), ha experimentado el mayor grado de disminución en el consumo de antibióticos (con un diferencial entre 2003-2006 de -4,02 DHD) respecto a otros Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana.
2. El desarrollo de un proyecto multifacético como el MIURA puede influir en la disminución del consumo de antibióticos, ya que tras su implantación se ha detectado una reducción global del 15% en los tres años de duración del proyecto.
3. En el colectivo de los pensionistas se pueden lograr reducciones significativas del consumo de antibióticos, ya que es el grupo poblacional que mayor cantidad de antibióticos utiliza, por lo que algunas de las intervenciones para el uso prudente de los antibióticos convendría dirigirlas a este colectivo.

Relacionadas con los nuevos antibióticos comercializados:

1. La mayoría de los antimicrobianos comercializados en los últimos diez años son de uso hospitalario.
2. Las innovaciones terapéuticas en el subgrupo J01 (antibacterianos) han sido escasas, con solo 8 incorporaciones.
3. En algunas de las nuevas especialidades de uso ambulatorio se observa un notable incremento de los costes del tratamiento/día (respecto a los fármacos de referencia existentes).

7. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

Alós *et al.* 1997

Alós JI, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: “algo que te concierne”. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 264-70.

Allen *et al.* 2010

Allen HK, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J, Handelsman J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol.* 2010;4:251-9.

Andes 2001

Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobial in the therapy of respiratory tract infections. *Current Opin Infect Dis.* 2001; 14:165-172).

Arnau *et al.* 2004

Arnau JM, Vallano A. Estrategias de intervención para el uso racional de antimicrobianos en el medio extrahospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:374-376.

Arnold *et al.* 2007

Arnold SR, Straus SE. Intervenciones para mejorar las prácticas de prescripción de antibióticos en la atención ambulatoria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Arroll *et al.* 2002

Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.*2002;(3):CD000247.

Asensio *et al.* 2002

Asensio A, Cantón R, Vaque J, Rossello J, Arribas JL. Antimicrobial use in Spanish hospitals (EPINE, 1990–1999). *MedClin.*2002; 118:731–6.

Avorn *et al.* 1988

Avorn J, Soumerai SB, Taylor W, Wessels MR, Janousek J, Weiner M. Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational order form. *Archives of Internal Medicine* 1988;148:1720-4.

Barbaro-González *et al.* 2006

Barbaro-González A, Pastor-Sánchez R, del Arco-Ortiz de Zárate J, Eyaralar-Riera T, Espejo-Guerrero J. Demanda médica de medicamentos de prescripción sin receta médica. *Aten Primaria* 2006; 37(2): 78-87.

Bauraind *et al.* 2004

Bauraind,I; López-Lozano,J M; Beyaert,A.. Association between antibiotic sales and public campaigns for their appropriate use. JAMA 2004.292:2468-70.

Bearden *et al.* 2000

Bearden DT, Robvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 2000; 38:415-426).

Belliveau *et al.* 1996

Belliveau PP, Rothman AL, Maday CE. Limiting vancomycin use to combat vancomycin resistant *Enterococcus faecium*. American Journal of Health-System Pharmacy 1996; 53(13):1570-5.

Berild *et al.* 2002

Berild D, Ringertz SH, Aabyholm G, Lelek M, Fosse B. Impact of an antibiotic policy on antibiotic use in a paediatric department. Individual based follow-up shows that antibiotics were chosen according to diagnoses and bacterial findings. International Journal of Antimicrobial Agents 2002; 20:333-8.

Boucher *et al.* 2008

Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2008;46:S344-9.

Boucher *et al.* 2009

Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, *et al.* Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:1-12.

Bradley *et al.* 1999

Bradley SJ, Wilson AL T, Allen MC, Sher HA, Goldstone AH and Scott GM. "The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage." J Antimicrob Chemother 1999; 43: 261-266.

Branthwaite *et al.* 1996

Branthwaite A., Pechére J.C. Pan-european survey of patients attitudes to antibiotics and antibiotic use. J Inst Med Research 1996; 24: 229-238.

Bronzwaer *et al.* 2002

Bronzwaer S, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, *et al.* The Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Europe. Emerg Infect Dis..2002 March; 8(3): 278–282.

Cabezas *et al.* 1989

Cabezas C, Martín A, Comín E, Sabrià J, Boix C, Espínola A, *et al.* Cumplimiento del tratamiento antibiótico en Atención Primaria de Salud. Valor de la receta personalizada. Rev Clin Esp 1989;185:360-3.

BIBLIOGRAFÍA

Calvo *et al.* 2000

Calvo Plaza MI, Moreno Úbeda R, Domínguez Rojas V, Prieto Prieto J. Cinco años de evolución del consumo extrahospitalario de betalactámicos en España (1993-1997). *Rev Esp Quimioter* 2000; 13 (4): 417-24.

Campaña para el uso responsable de antibióticos, 2006

Campaña 2006. Uso responsable de antibióticos. Usándolos bien hoy, mañana nos protegerán. Ministerio de Sanidad y Consumo. [Consultado 01-11-2009] Disponible en <http://www.msc.es/campannas/campanas06/Antibioticos.htm>

Campaña para el uso responsable de antibióticos, 2007

Campaña 2007. Uso responsable de antibióticos. Usándolos bien hoy, mañana nos protegerán. Ministerio de Sanidad y Consumo. [Consultado 01-11-2009] Disponible en: <http://www.msc.es/campannas/campanas07/antibioticos7.htm>

Campos *et al.* 2002

Campos J, Baquero F. Resistencia a antibióticos: ¿Qué hacer ahora? *Med Clin* 2002; 119:656-8.

Campos *et al.* 2007

Campos J, Ferech M, Lázaro E, de Abajo F, Oteo J, Stephens P, Goossens H. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:698-701.

Campos *et al.* 2010

Campos J, Pérez-Vázquez M y Oteo J. Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibióticos en los profesionales y los usuarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(Supl 4):50-54.

Cantón *et al.* 2009

Cantón R. Antibiotic resistance genes from the environment: a perspective through newly identified antibiotic resistance mechanisms in the clinical setting. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 Suppl 1:20-5.

Carrie *et al.* 2000

Carrie AG, Metge CJ, Zhanel GG. Antibiotic use in a Canadian province, 1995-1998. *Ann Pharmacother* 2000 Apr; 34(4):459-64.

Cars *et al.* 2001

Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357:1851-3).

Casani *et al.* 2003

Casani Martínez C, Calvo Rigual F, Peris Vidal A, Álvarez De Laveda Mulero T, Díez Domingo J, Graullera Millas M, *et al.* Survey of the judicious use of antibiotics in primary care. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:10-6.

CDC, 2002

A European Study on the Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance. CDC-March 2002; vol 8; n° 3).

Chopra *et al.* 1996

Chopra I, Hodgson J, Metcalf B, Poste G. New approaches to the control of infections caused by antibiotic-resistant bacteria: an industry perspective. JAMA 1996;275:401-3.

Cisneros *et al.* 2010

Cisneros JM, Ortiz-Leyba C, Lepe JA, Obando I, Conde A, Cayuela A, Gil MV. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(Supl 4):28-31.

Clanchet *et al.* 1993

Clanchet T, Navarro I, Llor C, Llovet D, Vila A, Alaman E. Medidas de autocuidado registradas ante patologías agudas en atención primaria. Aten Primaria 1993;11:165-9.

Clemente *et al.* 2000

Clemente Lirola E, Millaina G, Moreno Luna E, Vacas Ruiz AL. Sobre la «cultura antibiótica» de la población. Aten Primaria 2000;26:136.

Cobos *et al.* 1997

Cobos García F, Cameán Fernández M, Santos Ramos B *et al.* "Utilización de antimicrobianos en los hospitales públicos de andalucía: 1995-1996." Farm Hosp. 1997;21 (5): 272-281.

Comunicación sobre riesgos de medicamentos a profesionales sanitarios. Ref: 2006/1

Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios ref: 2006/01. Uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. Nota informativa de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios sobre la asociación amoxicilina-ácido clavulánico. Actualizado:13/03/2006.

Council recommendation of 15 November 2001

Council Recommendation on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. Official Journal of the European Communities, 2001. [consultado 23/10/2009]. Disponible en:

http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2002/l_034/l_03420020205en00130016.pdf

Council Conclusions on Antimicrobial Resistance, 2008

Council Conclusions on Antimicrobial Resistance (AMR). Council of The European Union, 2008. [Consultado 23/10/2010]. Disponible en:

http://www.consilium.europa.eu/ueDocs/cms_Data/docs/pressData/en/lsa/101035.pdf

Council Recommendation on patient safety, 2009

Council Recommendation on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Official Journal of the European Communities, 2009. [Consultado 23/10/2010]. Disponible en:
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0001:0006:EN:PDF>

Davey *et al.* 2007

Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M, Wiffen P. Intervenciones para mejorar las prácticas de prescripción de antibióticos en pacientes hospitalizados (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).

De Laat *et al.* 2002

De Laat E, Windmeijer F, Douwer R. How does pharmaceutical marketing influence doctors' prescribing behaviour? CPB Netherlands' Bureau for Economic Policy Analysis, the Hague, Netherlands, 2002.

Del Mar *et al.* 2004

Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD000023.

Deschepper *et al.* 2002

Deschepper R, Vander Stichele RH, Haaijer-Ruskamp FM. Crosscultural differences in lay attitudes and utilisation of antibiotics in a Belgian and Dutch city. Patient Educ Couns 2002; 1590: 1-9.

Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, 1995

Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre resistencia microbiana: ¿qué hacer? Med Clin (Barc) 1995; 106:267-79

Documento de consenso sobre la utilización de antibióticos en atención primaria, 2006

Documento de consenso sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. Marzo 2006. Disponible en:
http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist_Documento_consenso_utilizacion_antibioticos_en_atencion_primaria.pdf

Drobnic *et al.* 1984

Drobnic L, Beni C, Canela J, Ezpeleta A, Castell E. El uso de los antibióticos en la asistencia primaria de Barcelona. Med Clin (Barc) 1984;82:567-71.

Earnshaw *et al.* 2009

Earnshaw S, Monnet DL, Duncan B, O'Toole J, Ekdahl K, Goossens H; European Antibiotic Awareness Day Technical Advisory Committee; European Antibiotic Awareness Day Collaborative Group. European Antibiotic Awareness Day, 2008 the first Europe wide public information campaign on prudent antibiotic use: methods and survey of activities in participating countries. *Euro Surveill.*2009;14:19280.

EMA, scientific guidelines

Agencia Europea de Medicamentos. EMA. Scientific Guidelines for Human Medicinal Products. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/htms/human/humanguidelines/background.htm>.

Emmer *et al.* 2002

Emmer CL, Besser RE. Combating antimicrobial resistance: intervention programs to promote appropriate antibiotic use. *Infect Med* 2002;19:160-73.

European antibiotic Awareness Day launch seminar, 2009

European antibiotic Awareness Day launch seminar. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2009. [consultado 25/03/2010]. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/press/news/Lists/News/ECDC_DispForm.aspx?List=32e43ee8%2De230%2D4424%2Da783%2D85742124029a&ID=325&RootFolder=%2Fen%2Fpress%2Fnews%2FLists%2FNews

Evans *et al.* 2007

Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, *et al.* Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med.* 2007;35:89-95.

Figueiras *et al.* 2000

Figueiras A, F Caamaño y JJ Gestal Otero (2000) "Metodología de los estudios de utilización de medicamentos en Atención Primaria", *Gac San* (14 Sup.3): 7-19.

Finch *et al.* 2004

Finch RG, Metlay JP, Davey PG, Baker LJ. Educational interventions to improve antibiotic use in the community: report from the International Forum on Antibiotic Resistance (IFAR) colloquium, 2002. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:44-53.

Flor *et al.* 1991

Flor X, Boque A, Iglesias C. Autocuidado en el resfriado común: ¿hay que educar a la población? *Aten Primaria* 1991;8:850-6.

Fridkin *et al.* 1999

Fridkin SK, Steward CO, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr., Archibald LK *et al.* "Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE Phase 2." *Clin Infect Dis* 1999; 29: 245-252.

BIBLIOGRAFÍA

García *et al.* 1997

García Lirola MA, Cabeza Barrera J, Ignacio García JM, Rabadán Asensio A. La calidad de la prescripción de antibacterianos en un distrito de atención primaria. Evolución 1994-1995. *Aten Primaria* 1997; 19: 487-492.

García Ruiz *et al.* 1994

García Ruiz AJ, Fajardo Martín E, González Correa JA, Pavía Molina J, Sánchez de la Cuesta F. Utilización de antibacterianos en atención primaria en 1992. *Farm Clín* 1994; 11: 393-8.

García-Rey 2010

García-Rey C. El papel de la industria farmacéutica. ¿Por qué no se comercializan nuevos antibióticos?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 (Supl 4):45-49 47.

Gil *et al.* 1999

Gil VF, Payá MA, Asensio MA, Torres MT, Pastor R, Merino J. Incumplimiento del tratamiento con antibióticos en infecciones agudas no graves. *Med Clin (Barc)* 1999;112:731-3.

Glasziou *et al.* 2004

Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Treatment for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD000219.

Goldaracena *et al.* 1998

Goldaracena M, Hernández JL, Obaldía C, Ortega J, Siles M. Utilización de antiinfecciosos en atención primaria en La Rioja. *Aten Primaria* 1998; 22: 574-579.

Gonzales *et al.* 1997

Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997; 278:901-4.

González-Núñez *et al.* 1998

González Núñez J, Ripoll Lozano MA, Prieto Prieto J. Automedicación con antibióticos. *Med Clin (Barc)* 1998; 11:182-6.

González 2005

González López-Valcarcel, B. Evolución de los estudios de utilización de medicamentos: del consumo a la calidad de la prescripción. *Cuadernos. Económicos del ICE*. 2005; (67):3-11.

Goossens *et al.* 1998

Goossens H, Sprenger M. Community acquired infection and bacterial resistance. *BMJ* 1998; 7159: 654-56.

Goossens *et al.* 2005

Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group (Campos J, Spain). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365:579-87.

Goossens *et al.* 2006

Goossens H, Guillemot D, Ferech M, Schlemmer B, Costers M, Van Breda M, *et al.* National campaigns to improve antibiotic use. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62:373-9.

Grigoryan *et al.* 2006

Grigoryan L, Haaijer-Ryskamp FM, Burgerhof JG, *et al.* Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:452-9.

Grimshaw *et al.* 2004

Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L *et al.* Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technology Assessment* 2004;8(6):1-72.

Grupo de estudios de Utilización de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 1994

Grupo de estudios de Utilización de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. "Estimación de la dosis diaria prescrita de antiinfecciosos en hospitales españoles." *Farm Hosp.* 1994; 18: 15-21.

Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas, 1999

Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la Sociedad Balear, Catalana y Valenciana de Medicina de Familia y Comunitaria. Las enfermedades infecciosas en atención primaria. Mejorar su manejo y utilizar adecuadamente los antimicrobianos. *Aten Primaria* 1999;24:553-5.

Grupo de estudios de Utilización de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2000

Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. "DDD's: resultados del año 1998." *RevSEFH* 2000; 91: 21-29.

Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, 2006

Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC). Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. ENVIN-UCI: Informe 2006 [consultado 23/10/2009]. Disponible en: http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/ENVIN_UCI%2706.pdf

Guilford *et al.* 1966

Guilford JP. "Fundamental Statistics in Psychology and Education". Mc-Graw-Hill. New York, 1966.

BIBLIOGRAFÍA

Happy audit

Estudio Happy Audit. Resultados en España. Carles Llor. Médico de familia del Centro de Salud Jaime I (Tarragona). Coordinador del estudio en España.

Herruzo *et al.* 2001

Herruzo Cabrera R, García Caballero J, López Fernández F, Del Rey Calero J. "Infección hospitalaria: epidemiología y prevención". En: Medicina Preventiva y Salud Pública. 10a ed. Piédrola Gil G. Masson. 2001; 579-588.

Hooper *et al.* 2002

Hooper DC. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 530–38.

Huttner *et al.* 2010

Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S; CHAMP consortium. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:17-31.

Implementation Workshop on the WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance, 2002

Implementation Workshop on the WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response, 2002. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/AMRWorkshopRMD20037.pdf>

Inaraja *et al.* 1986

Inaraja MT, Paloma JM, Giraldez J, Idoate AJ, Hualde S. Computer-assisted antimicrobial use monitoring. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1986;43:664-70.

INE 2007

Censo de población de la Comunidad Valenciana. 2007. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.ine.es>

Infectious Diseases Society of America, 2004

Infectious Diseases Society of America. Bad Bugs, No Drugs. As antibiotic discovery stagnates. A public health crisis brews. Alexandria, VA. 2004.

Infectious Diseases Society of America, 2010

Infectious Diseases Society of America. The 10×20 Initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1081-3.

Informe de Investigación Sectorial sobre el Sector Farmacéutico, 2009

Informe de Investigación Sectorial sobre el Sector Farmacéutico. Comisión Europea 2009. Disponible en: <http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/index.html>.

Kunin, 1981

Kunin CM. Evaluation of antibiotic usage: a comprehensive look at alternative approaches. *Rev Infect Dis* 1981;3:745-53

Lawton *et al.* 2000

Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE, Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. *Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. Infect Control Hosp Epidemiol* 2000 Apr;21(4):256-9.

Lázaro *et al.* 2002

Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, Abajo Iglesias FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:561-8.

Lázaro *et al.* 2006

Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2006; 30: 10-9.

Lázaro *et al.* 2007

Lázaro Bengoa E, Abajo Iglesias FJ. Uso de antibióticos en España. Primer informe 2007. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS), 2007. [Consultado 23/10/2009]. Disponible en <http://www.agemed.es/profHumana/observatorio/docs/uso-antibioticos-oct07.pdf>

Lázaro *et al.* 2010a

Lázaro Bengoa E, Montero Corominas D. Uso de antibióticos en España. Actualización primer informe. 2010: División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS), 2007. [Consultado 23/11/2010]. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antibioticos.pdf>

Lázaro *et al.* 2010 b

Lázaro-Bengoa E, De Abajo Iglesias F, López-Navas A Fernández-Cortizo MJ. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl 4):10-16.

Leverstein *et al* 2001

Leverstein-van may MA, Fluit AC, Blok HEM, Box ATA, Peters EOJ, Weersink AJL and Verhoef J. "Control of nosocomial multiresistant Enterobacteriaceae using a temporary restrictive antibiotic agent policy." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 785-791.

BIBLIOGRAFÍA

Levy *et al.* 2004

Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004;12 Suppl:S122-9.

Ley del Medicamento 25/1990, de 20 de diciembre

Ley del Medicamento 25/1990, de 20 de diciembre. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad Consumo. Secretaría General Técnica. Madrid: Publicaciones, Documentos y Biblioteca.

Little *et al.* 1997a

Little P, Williamson I, Warner G, Gould C, Gantley M, Kinmonth AL. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ.* 1997;314:722-7.

Little *et al.* 1997b

Little P, Williamson I, Warner G, Gould C, Gantley M, Kinmonth AL. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ.* 1997;315:350-2.

Llauguer *et al.* 1992

Llauger Rosello MA, Mas Pujol M, Flor Escriche X, Iglesias Serrano C, Martín Cantera C, Boque Genovart A, *et al.* Autocuidado en el resfriado común. Intervenciones realizadas y visión desde la atención primaria. *Aten Primaria* 1992;10:892-4.

Llop *et al.* 1997

Llop JC. Evolución en la utilización de antibacterianos en Cataluña. Impacto de los nuevos fármacos comercializados. *Aten Primaria* 1997; 19 (5): 230-6.

Llor *et al.* 2005;

Llor C, Cots JM, Boada A, Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck *Aet al.* Variabilidad en la prescripción de antibióticos en las infecciones respiratorias de dos países de Europa. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 598-604.

Llor *et al.* 2010a

Llor C, Hernández S. Enfermedad infecciosa en atención primaria: estudio prospectivo efectuado durante un año. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010a;28:222-6.

Llor *et al.* 2010b

Llor C, Cots JM, Bjerrum L, Cid M, Guerra G, Arranz X, *et al.*; y grupo de estudio Happy Audit España. Prescripción de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio y factores predictores de su utilización. *Aten Primaria.* 2010b;42:28-35.

López-Lozano *et al.* 2000

López-Lozano JM, Monnet DL, Yagüe A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, Saez M. "Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis". *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 21-31.

López Lozano *et al.* 2001

López Lozano JM. "La resistencia a los antibióticos es la suma de una serie de factores". Libro de ponencias y comunicaciones XI Congreso Nacional de la SEMSPH. Valencia, 2001; pp: 9-18.

López-Medrano *et al.* 2005

Lopez-Medrano F, San JR, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M, *et al.* [Impact of a non-compulsory antibiotic control program (PACTA): cost reductions and decreases in some nosocomial infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005 Apr;23(4):186-90.

Macdougall *et al.* 2005

MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005 Oct;18(4):638-56.

Martin *et al.* 2005

Martin C, Ofotokun I, Rapp R, Empey K, Armitstead J, Pomeroy C, *et al.* Results of an antimicrobial control program at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2005 Apr 1;62(7):732-8.

Martínez-Mir *et al.* 2001

Martínez-Mir I, Palop Larrea V. El problema del incumplimiento terapéutico en diferentes áreas. En: Sacristán JA, García FM, Martínez Mir I, Palop V, Amado E, editores. *Cumplimiento Terapéutico*. Madrid: Biblioteca Lilly, 2001; p. 73-86.

Martínez Sanz *et al.* 2001

Martínez Sanz H, Castera Melchor E, Catalá Pizarro RM, Cobos García FJ, Sacristán de Lama MP, Sora Ortega M. Utilización de antiinfecciosos en los hospitales españoles: evolución 1997-1999." *Farm Hosp.* 2001; 25(1): 3-12.

Martínez-Martínez *et al.* 2010

Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(Supl 4):4-9.

Metlay *et al.* 2006

Metlay JP, Powers JH, Dudley MN, Christiansen K, Finch RG. Antimicrobial drug resistance, regulation, and research. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 183-190.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1348/2003,

Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. BOE 264 de 4 de Noviembre de 2003.

BIBLIOGRAFÍA

Molstad *et al.* 2003

Molstad S. The most comprehensive survey of the treatment of infections in primary health care. Prescription of antibiotics is not always according to the guidelines. *Lakartidningen* 2003;100:318-21.

Nyquist *et al.* 1998

Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*. 1998;279:875-7.

O'Brien *et al.* 2007

O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard-Jensen J, Kristoffersen DT, *et al.* Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD000409.

OMS, 2001

Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: OMS; 2001 WHO / CSR / DRS / 2001.2

Orden del 7 de Noviembre de 1985 del Ministerio de Sanidad y Consumo, 1985

Orden del 7 de Noviembre de 1985 del Ministerio de Sanidad y Consumo, por el que se determinan los medicamentos de utilización en medicina humana que han de dispensarse con o sin receta. BOE num. 275, 16 de Noviembre de 1985. Corrección de errores BOE num. 291, 5 de Diciembre de 1985.

Orden de 12 de mayo de 2005

ORDEN de 12 de mayo de 2005, de la Conselleria de Sanidad, por la que se crean los Departamentos de salud. [2005/A5496]. DOGV. Número: 5009. [Consultado 23/10/2009] Disponible en:
http://www.docv.gva.es/datos/2005/05/19/pdf/2005_A5496.pdf

Orero *et al.* 1997

Orero A, González J, Prieto J, por el Grupo de Estudio del Uso Racional de los Antibióticos Orales (URANO). Antibióticos en los hogares españoles. Implicaciones médicas y socioeconómicas. *Med Clin (Barc)* 1997;109: 782-5.

Orero *et al.* 1998

Orero González A, Ripoll Lozano M, González Nuñez J por el Grupo URANO. Análisis de la automedicación con antibióticos en la población española. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:328-33.

Oteo *et al.* 2002

Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez-Nieto JA, Baquero F y los miembros españoles del Grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus* aislados en sangre en 31 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). *Med Clin (Barc)* 2002;119:361-5.

Oteo *et al.* 2004

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.

Owens *et al.* 2004

Owens RC, Jr., Fraser GL, Stogsdill P. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2004 Jul;24(7):896-908.

Palop *et al.* 1999

Palop Larrea V, Catalán Oliver C, González Perales JL, Belenguer Varea A, Martínez-Mir I. Utilización clínica de antibióticos en atención primaria. En: Merino J, Gil V, editores. *Práctica Clínica en Atención Primaria de Salud. 4 Enfermedades infecciosas.* Alicante: Universitat Miguel Hernández. Ediciones Doyma SA, 1999; p. 158-84.

Palop *et al.* 2002

Palop V, Melchor A, Martínez-Mir I. Utilización de antibióticos en atención primaria. *Congrés d'Atenció Primària de Societats Catalana, Valenciana i Balear de Medicina Familiar i Comunitària.* Tarragona. *Revista Valenciana de Medicina de Família* 2002;Supl:47-9.

Palop *et al.* 2003

Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria.* 2003;32:42-7.

Palop *et al.* 2006

Palop Larrea V, Martínez-Mir I. Documento de consenso sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria.* 2006;38:137-8.

Pastor García *et al.* 2001

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.

Pastor García *et al.* 2002a

Pastor García E, Eiros bouza, J. M^a. y Mayo Iscar, A. Análisis comparativo de indicadores en los estudios de utilización de medicamentos. *medifam* . 2002, vol.12, n.1, pp. 7-12. issn 1131-5768.

Pastor García *et al.* 2002b

Pastor García Enrique, Eiros Bouza José María, Mayo Iscar Agustín. Influencia de la estructura de la población en el consumo de antibióticos sistémicos en la provincia de Valladolid. *Rev. Esp. Salud Pública* . 2002 Ago; 76(4): 293-300.

Paterson 2006

Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006 Jan 15;42 Suppl 2:S90-S95.

Pedrerá *et al.* 2004

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. *Enfem Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 385-9.

Peralta *et al.* 2007

Peralta G, Sánchez MB, Garrido JC, De Benito I, Cano ME, Martínez-Martínez L, *et al.* Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with *Escherichia coli* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:855-63.

Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, 2005

Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La contención de la resistencia a los antimicrobianos. Abril 2005 Ginebra.

Perz *et al.* 2002

Perz JF, Craig AS, Coffey CS, Jorgensen DM, Mitchel E, Hall S, *et al.* Changes in antibiotic prescribing for children after a community-wide campaign. *JAMA.* 2002;287:3103-9.

Pestotnik *et al.* 2005

Pestotnik SL. Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs: insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* 2005 Aug;25(8):1116-25.

Pfaller *et al.* 1998

Pfaller MA, Jones RN, Doren GV, Kugler K *et al.* "Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997)". *Antimicrob Agents Chemother* 1998: 1762-1770.

Picaza *et al.* 1994

Picaza JJ, Romero Vivas J. Infecciones en Atención Primaria. Manual práctico. Litofinter. Madrid, 1994; pp: 17-19.

Pichichero *et al.* 2002

Pichichero ME. Dynamics of Antibiotic Prescribing for Children. *JAMA* 2002; 287:3133-3135.

Procedures for evaluating medicinal products and granting marketing authorisation,

Procedures for evaluating medicinal products and granting marketing authorisation. [consultado: 26/02/2011]. Disponible en:

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/authorisation-procedures_en.htm.

Rahal *et al.* 2002

Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis.* 2002;34:499-503.

Rams *et al.* 1990

Rams N *et al.* "Consumo de antiinfecciosos 86-89. Influencia de los resultados de la utilización de la OOR o la OOR." *Rev SEFH* 1990; 14: 230-235.

Ranji *et al.* 2008

Ranji SR, Steinman MA, Shojania KG, Gonzales R. Interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing: a systematic review and quantitative analysis. *Med Care.* 2008;46:847-62.

Real Decreto 1345/2007

Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE núm. 267, de 7 noviembre [RCL 2007, 2011]). Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2007_2011-2008-1.pdf.

Real Decreto 9/2011

Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011 (BOE núm. 200, de 19 de Agosto [Consultado: 28/09/2011]). Disponible en: <http://boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf>

Reed *et al.* 2002

Reed SD, Laxminarayan R, Black DJ, Sullivan SD. Economic issue and antibiotic resistance in the community. *Ann Pharmacother* 2002; 36:148-54.

Resi *et al.* 2003

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.

Rodríguez Artalejo *et al.* 2001

Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, Herruzo Cabrera R, Del Rey Calero J. "Causalidad en Epidemiología". En: *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 10a ed. Piédrola Gil G. Masson. Barcelona, 2001; pp: 167-176.

Rodríguez *et al.* 1998

Rodríguez Moreno C, Campoamor Landín F, Zaforteza Dezcallar M, Verdejo González A, Muro Pascual V, Martín Martín MV, *et al.* Política de antibióticos en atención primaria. La experiencia práctica en un área sanitaria. *Aten Primaria* 1998;21:314-8.

BIBLIOGRAFÍA

Rubio-Terrés *et al.* 2010

Rubio-Terrés C, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L; on behalf of the Cast of Resistance Study group. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:722-8.

Ruiz *et al.* 2000

Ruiz Bremón A, Ruíz-Tovar M, Pérez Gorricho B, Díaz de Torres P, López Rodríguez R. Non-hospital consumption of antibiotics in Spain: 1987-1997. *J Antimicrob Chemother* 2000 Mar; 45 (3): 395-400.

Ruiz *et al.* 2002

Ruiz Contreras J. Estrategias para neutralizar el impacto de las resistencias bacterianas. *An Esp Pediatr.* 2002; 56 (Suppl. 1): 59-64.

Sabuncu *et al.* 2009

Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle PY, *et al.* Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med.* 2009;6(6):e1000084.

Saizy-Callaert *et al.* 2003

Saizy-Callaert S, Causse R, Furhman C, Le Paih MF, Thebault A, Chouai, d C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *Journal of Hospital Infection* 2003;53(3):177-82.

Segú *et al.* 1989

Segú i Tolsà JL. Prescripción de antibacterianos en Cataluña. *Farm Clin* 1989; 7(8): 679-88.

Shlaes *et al.* 1997

Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, *et al.* Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997 Sep;25(3):584-99.

Siles *et al.* 2004;

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.

Smith *et al.* 2002

Smith RD, Coast J. Antimicrobial resistance: a global response. *Bulletin of the World Health Organization.* 2002;80:126-33.

Smucny *et al.* 2004

Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD000245.

Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene 2006

Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España: EPINE2006 [consultado 18/3/2008]. Disponible en: http://www.vhebron.es/ac/preventiva/epine/5_epine_2006_espana.pdf

Solé *et al.* 2004

Solé López J, Rodríguez Palomar G, Grahit Vidoso, Juncadella García E. Consumo de antibióticos y su posible relación con la resistencia bacteriana en la región Costa de Ponent: análisis evolutivo durante los períodos inicial y final de la última década. Atenc. Primaria 2004; 34: 128-33.

Soriano *et al.* 2002

Soriano F. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la lectura interpretada del antibiograma. Enf Infecc y Microb Clin 2002; 20:407-412.

Special Eurobarometer, 2010

Special Eurobarometer nº338. Anti-microbial resistance. Summary. European Comisión. [Consultado: 26/11/10]. Disponible en: http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_338_sum_en.pdf

Spellberg *et al.* 2006

Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr. Trends in antimicrobial drug development: Implications for the future. Clin Infect Dis. 2004;38:1279-86.

Spellberg *et al.* 2008

Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, *et al.* The epidemic of antibiotic resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;46:155-64.

Talbot *et al.* 2006

Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006;42:657-68.

The 2007 EU Industrial R&D Investment Scoreboard, 2007

The 2007 EU Industrial R&D Investment Scoreboard. JRC – Directorate General Research. [Consultado: 26/10/10] Disponible en: http://iri.jrc.ec.europa.eu/research/scoreboard_2007.htm

The Copenhagen Recommendations, 1998

The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on the Microbial Threat, 1998. [Consultado: 22/11/09] Disponible en: <http://soaping.icecube.snowfall.se/strama/Kopenhamnsmotet1998.pdf>

Thomson *et al.* 2007

Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Haynes RB, Davis DA, Freemantle N, Harvey EL. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000125.

Thrane *et al.* 1999;

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.

Tonna *et al.* 2008

Tonna AP, Stewart D, West B, Gould I, McCaig D. Antimicrobial optimisation in secondary care: the pharmacist as part of a multidisciplinary antimicrobial programme-a literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:511-7.

Trillo *et al.*, 2002

Trillo J, Villalba P, De la Torre P. GAIA: Gestor Integral de Prestación Farmacéutica. *Boletín Farmacoterapéutico Valenciano* 2002;1:51-54. [Consultado 01-02-2010]. Disponible en <http://www.san.gva.es/val/prof/dgf/farmacia/pdf/11jul.pdf>

Vaqué *et al.* 2001

Vaqué Rafart J. "Epidemiología general de las enfermedades transmisibles". En: *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 10a ed. Piédrola Gil G. Masson. Barcelona, 2001; pp: 387-400.

Vázquez *et al.* 2006

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.

Von *et al.* 2007

Von Gunten V, Reymond JP, Beney J. Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use: a literature review. *Pharm World Sci* 2007;29:146-63.

Wenzel *et al.* 2003

Wenzel RP, SahmDF, Thornsberry C, DraghiDC, Jones ME, Karlowsky JA. In vitro susceptibilities of gram-negative bacteria isolated from hospitalized patients in four European countries, Canada, and the United States in 2000–2001 to expanded-spectrum cephalosporins and comparator antimicrobials: Implications for therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3089–98.

White *et al.* 2000;

White RL, Friedrich LV, Mihm LB, and Bosso JA. "Assessment of the relationship between antimicrobial usage and susceptibility: Differences between the hospital and specific patientcare areas". *Glin Infect Ois* 2000; 31: 16-23.

WHO CCDSM, 1995

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) Classification Index. Including defined daily dosis (DDD's) for plain substances. Oslo: WHO CCDSM, 1995.

Williams *et al.* 1998

Williams RJ, Heymann DL. Containment of antimicrobial resistance. *Science* 1998; 279: 1153-1154.

Wilson *et al.* 1991

Wilson J, Gordon A, French S, Aslam M. The effectiveness of prescribers newsletters in influencing hospital drug expenditure. *Hospital Pharmacy Practice* 1991;May:33-8.

Woodward *et al.* 1987

Woodward RS, Medoff G, Smith MD, Gray JLI. Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. *American Journal of Medicine* 1987;83(5):817-23.

Yáñez *et al.* 1997

Yáñez Gómez P. Grado de utilización de antiinfecciosos de acción sistémica en un área de salud rural de Asturias. Comparación de los años 1994 y 1995. *Aten Primaria* 1997; 19 (5): 243-9.

Young *et al.* 2008

Young J, De Sutter A, Merenstein D, Van Essen GA, Kaiser L, Varonen H, *et al.* Antibioticsfor adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2008;371:908-14.

