

Dispensación de antibióticos de uso ambulatorio en una población colombiana

Dispensing antibiotics to outpatients in a Colombian population

Jorge E. Machado-Alba y Diana M. González-Santos

Departamento de Farmacoepidemiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. Audifarma S.A., Pereira, Colombia. machado@utp.edu.co

Recibido 16 Marzo 2009/Enviado para Modificación 6 Septiembre 2009/Aceptado 13 Septiembre 2009

RESUMEN

Objetivo La utilización de antibióticos ha sido objeto de abuso y se relaciona con el desarrollo de grave resistencia bacteriana. Analizar la dispensación de antibióticos de uso sistémico a nivel ambulatorio en una población colombiana entre enero de 2005 y diciembre de 2006 y la valoración de su costo económico.

Métodos Estudio observacional descriptivo sobre utilización de antibióticos a partir de prescripciones dispensadas a la totalidad de usuarios que hayan recibido algún antibiótico en 10 ciudades colombianas. Se determinó dosis definida por 1 000 habitantes y día y el costo por 1 000 habitantes y día. Se analizaron las asociaciones de antibióticos empleadas comúnmente.

Resultados La dosis diaria definida fue de 1,58 por 1 000 habitantes y día. Los antibióticos más dispensados fueron las penicilinas (amoxicilina dicloxacilina), seguidos de cefalosporinas de primera generación y sulfonamidas. El uso de antibióticos en presentación inyectable fue del 10,4 % y 9,3 % para los años 2005 y 2006 respectivamente. En 11,0 % de los casos se empleó una asociación de antibióticos. El costo total de dispensación de antibióticos fue de \$ 4 356 294 644 pesos (US \$ 1 708 350) y el costo por mil habitantes y día de \$ 3 114 pesos (US \$ 1,13) en 2005 y de \$ 2 564 pesos (US \$ 1,00) en 2006.

Discusión Las dosis diarias definidas por mil habitantes y día y el costo de los antibióticos por mil habitantes y día son menores a los reportados en otros países.

Palabras Clave Agentes Antibacterianos, prescripción de medicamentos, Costos Directos de Servicios (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objectives Analysing how systemic antibiotic agents were dispensed to outpatients in a Colombian population between January 2005 and December 2006 and assessing their economic cost as antibiotic use and abuse have been related to serious bacterial resistance.

Methods This was a descriptive observational study of antibiotic drug use; a database was compiled from medication usage records maintained by dispensing pharmacies in 10 Colombian cities regarding the total of users who had received some type of antibiotic. The defined daily dose (DDD) and cost per 1,000 inhabitants/day were

assessed. The commonly used antibiotic associations were analysed.

Results DDD was 1.58 per 1,000 inhabitants per day. The antibiotics most frequently prescribed were penicillin (amoxiciline; dicloxaciline), followed by first-generation cephalosporines and sulphonamides. Injectable antibiotic use was 10.4 % in 2005 and 9.3 % in 2006; an association of anti-bacterial agents was used for 11 % of the patients. Total antibiotic dispensation cost in 2005 was US\$ 1,708,350 and cost per 1,000 inhabitants per day was US\$ 1.13 in 2005 and US\$ 1 in 2006.

Conclusions DDD per 1,000 inhabitants per day and cost per inhabitant per day was low compared to other countries.

Key Words: Antibiotics, drug use, cost, defined daily dose, cost inhabitant day (*source: MeSH, NLM*).

El delicado equilibrio que existe entre los humanos y las bacterias ha sido alterado en todo el mundo y el uso irracional e indiscriminado de los antibióticos ha provocado una escalada de resistencia en gran cantidad de microorganismos, antes fácilmente controlables (1). Desde la perspectiva de la salud pública mundial, esa resistencia constituye un problema que se ha agudizado cada vez más por el mal uso o abuso de dichos agentes (2,3). Los antibióticos hacen parte de los medicamentos más ampliamente utilizados, pero también figuran entre los fármacos empleados con mayor frecuencia de manera inadecuada (4).

La OMS define el uso racional de medicamentos como la situación donde "Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y la comunidad". Y añade que el uso racional debe extenderse hacia la eliminación de la sobreutilización y la infrautilización con políticas de vigilancia propias de cada país (3, 5). Además, la Organización Panamericana de Salud (OPS) ha creado una red de vigilancia antibiótica (en especial de bacterias entéricas) donde se estudia la susceptibilidad de algunos agentes al quimioterápico con el fin de tomar medidas para el perfeccionamiento continuo y el buen manejo por parte del clínico (6).

Las ventas mundiales de medicamentos en el 2004 fueron de aproximadamente US \$ 550 000 millones y la mayor parte de ese gasto correspondió a los países desarrollados, donde más de la mitad de los fármacos se usaron de forma inadecuada, incluidos los antibióticos. Además, el uso inadecuado afecta a los pacientes en la medida en que éstos no obtengan los resultados terapéuticos esperados, con el riesgo de aumentar la incidencia de eventos adversos (5).

Es bastante común la sobreutilización de antibióticos en casos de enfermedad diarreica aguda e infección respiratoria aguda y la subutilización en algunos casos de neumonía. Esto supone un problema de salud pública por la aparición de infecciones de difícil tratamiento y el aumento de resistencia antibiótica con una importante morbilidad y mortalidad, lo cual conlleva pobres resultados clínicos y económicos que se ha calculado cuesta cada año entre 4 000 y 5 000 millones de dólares en los Estados Unidos y cerca de 9 000 millones de euros en Europa (5, 7).

En Estados Unidos, el uso de antibióticos específicos en infecciones respiratorias ha disminuido, pero los antibióticos de amplio espectro como amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas, macrólidos y fluoroquinolonas, han aumentado de 41 % al 76,8 % entre los años 1995 y 2002 (8). Ensayos clínicos demostraron que la implementación de un sistema de apoyo y de educación a una población, se podía reducir el uso innecesario de antibióticos para infecciones virales (9, 10). Un estudio europeo sobre el consumo de 24 países entre 1997 y 2002 mostró que las penicilinas fueron el grupo más usado correspondiendo al 46,0 % del total de antibióticos; le siguieron las cefalosporinas con el 22% (11).

En Latinoamérica es común que sus habitantes consigan antibióticos sin que medie una prescripción médica, debido a la carencia de leyes reguladoras que permiten su venta libre (2). Además, la automedicación y la dispensación de los farmaceutas sin fórmula médica constituyen un serio problema que facilita la aparición de resistencias (12-15). También se ha demostrado que existe una evidente presión que ejercen los padres al momento de la consulta para que el médico prescriba un antibiótico (16).

En la literatura consultada de Colombia no se encontraron estudios sobre la frecuencia de uso de antibióticos, ni las asociaciones empleadas. Sin embargo, se ha demostrado en nuestro medio que las intervenciones basadas en el conocimiento de la utilización de antibióticos pueden disminuir las prescripciones inapropiadas y por lo tanto reducir los costos que se generan por su mal uso (10, 17). Se pretende determinar cuál es el perfil de dispensación de antibióticos en una población colombiana afiliada al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), en términos de Dosis Diaria Definida por 1 000 habitantes y día, cuáles son las asociaciones empleadas y la frecuencia de uso en la práctica ambulatoria de presentaciones inyectables bajo la consideración de que son preferibles las formas orales en el uso extrahospitalario, además de los costos por 1 000 habitantes y día, que sirvan de herramientas para la toma de decisiones por los prestadores de servicios de salud y farmacéuticos.

MÉTODOS

A una población afiliada al régimen contributivo del SGSSS en 5 diferentes Empresas Promotoras de Salud (EPS) de Colombia, se realizó un estudio observacional descriptivo de corte longitudinal sobre la utilización de antibióticos. Se analizaron los datos de formulación a partir de las prescripciones dispensadas durante el periodo enero de 2005 a diciembre de 2006 a la totalidad de usuarios que recibieron algún antibiótico en 10 ciudades colombianas: Bogotá, Barranquilla, Bucaramanga, Cali, Cúcuta, Cartagena, Ibagué, Manizales, Medellín y Pereira. Dichas ciudades fueron seleccionadas por conveniencia, ya que en ellas se dispone de bases de datos consolidadas y agrupan la mayor cantidad de afiliados de esas aseguradoras.

A partir de la base de datos de suministro de medicamentos de la empresa que los dispensa (Base de datos tipo Postgresql sobre Linux), se tomaron los pacientes objeto del trabajo. Se hizo una búsqueda mensual de la dispensación de antibióticos de uso ambulatorio, excluyendo los de uso intrahospitalario, desde el 1 de enero de 2005 hasta el 31 de diciembre de 2006 que recogía las variables expuestas a continuación. La base de datos consolida la información de dispensación de medicamentos y permite agrupar los pacientes por tipo de medicamento, forma de presentación, fecha, género, ciudad, pero no permite conocer el diagnóstico para el cual fueron prescritos. Se incluyeron en el estudio los datos de la totalidad de prescripciones de todos los individuos de cualquier edad y sexo. Dado que se trata de valorar la dispensación de agentes antibacterianos se incluyeron aquellos individuos que recibieron más de una prescripción al año.

Se tomaron los siguientes grupos de variables:

1. Características demográficas (género y ciudad de residencia);
2. Medicación formulada: Antibióticos Betalactámicos: a) Penicilinas G, b) Penicilina de amplio espectro (amoxicilina, ampicilina y asociación con inhibidores de betalactamasas), c) Cefalosporinas, d) Carbapenémicos (imipenem, meropenem), e) Monobactámicos (aztreonam). Aminoglicósidos, Tetraciclinas, Fenicolos (cloranfenicol), Macrólidos, Fluoroquinolonas, Lincosánidos (clindamicina), Sulfonamidas asociadas, Rifamicinas: rifampicina, Antisépticos urinarios: nitrofurantoína, quinolonas. Anaerobicidas: nitroimidazoles. Otros: vancomicina, furazolidona, fosfomicina.
3. Costos globales de los antibióticos dispensados. Se calculó el coste absoluto en cada año de estudio de todos los principios activos y también el coste por mil

habitantes y día ($CHD = (\text{costo}/365 \times \text{No. habitantes}) \times 1\,000$). No se desglosó el coste por principio activo en el caso de las asociaciones antibióticas.

Para la cuantificación de la dispensación se ha utilizado como unidad técnica de medida la dosis diaria definida (18), recomendada por la OMS como estándar internacional para la realización de estudios farmacoepidemiológicos, expresándose en forma de DHD (dosis diaria definida por mil habitantes y día). Para hallar las asociaciones de antibióticos más empleadas se empleó un muestreo aleatorio estratificado por ciudades, con la aplicación de la fórmula descrita por Duffau (19). Se definió el tamaño de la muestra en 200 pacientes en cada uno de los dos años del estudio para una proporción esperada de pacientes con medicación combinada del 13 % y un error permisible del 5 %.

El protocolo fue sometido a revisión científico-técnica y bioética por las instancias correspondientes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira y de las EPS participantes, en la categoría de investigación sin riesgo según la resolución N. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. La base de datos fue revisada por el Departamento de Farmacoepidemiología de la empresa encargada de la dispensación farmacéutica (Audifarma S.A.). Para el análisis de los datos, se utilizó el paquete estadístico SPSS 15 para Windows.

RESULTADOS

Para una población de 1 666 551 en el año 2005 y de 2 630 808 afiliados durante el año 2006 se encontró un total de 667 079 y 964 818 prescripciones de antibióticos respectivamente. La tasa de prescripción de antibióticos del año 2005 (29,2 prescripciones por 1 000 afiliados al año) creció 1,4 % hasta 30,6 prescripciones por 1000 afiliados en el 2006. En el año 2005 hubo un total de 5 637 196 prescripciones de todos los medicamentos a los pacientes afiliados lo que indica que los antibióticos representaron el 11,8 % de las dispensaciones y durante el año 2006 constituyeron el 11,9 % de 8 114 077 medicamentos dispensados.

En la Tabla 1 se pueden observar las dosis diarias definidas expresadas en dosis habitante día (DHD) por 1000 habitantes de los antibióticos más prescritos durante cada año del estudio. No se presentaron diferencias entre las DHD para cada uno de los antibióticos, durante los dos años evaluados. El antibiótico más prescrito fue la amoxicilina (27,8 % y 29,7 % de los antimicrobianos prescritos durante los dos años, respectivamente) seguida de trimetoprim-sulfametoxazol y la cefalexina.

Diferencias por ciudades

La ciudad con la tasa de prescripción de antibióticos más alta fue Ibagué (61,1 y 54,3 formulaciones por 1000 afiliados para los años 2005 y 2006 respectivamente) y las más bajas, en Bogotá (14,2 y 18,3 formulaciones por 1000 afiliados respectivamente), donde la tasa de prescripción aumentó un 28,8 % y en Medellín. En todas las ciudades el grupo de antibióticos predominantes es el de penicilinas (10,0 al 35,0 %), principalmente de amoxicilina, seguido de cefalosporinas, sulfonamidas y quinolonas.

Uso de antibióticos inyectables

El uso total de antibióticos en presentación inyectable fue de 61 883 prescripciones, correspondiente al 10,4 % y de 79 505 prescripciones, el 9,3 % para los años 2005 y 2006 respectivamente. El grupo de antibióticos que más se utilizó por esta vía fue de penicilinas (penicilina G benzatínica) que sumó el 7,7 % y 7,1 % del total de antibióticos en los dos años, le siguieron en importancia los aminoglicósidos (gentamicina) con el 2,6 % y 2,1 % para los mismos años. Los otros grupos utilizados por vía parenteral fueron cefalosporinas, los carbapenémicos, la vancomicina, y quinolonas.

Tabla 1. Dosis diarias definidas por mil habitantes y día (DHD) por principios activos más importantes. 2005 y 2006

Principio Activo	2005		2006	
	DHD ¹	frecuencia de uso (%)	DHD ¹	frecuencia de uso (%)
Amoxicilina	0,304	27,8	0,299	29,7
Dicloxacilina	0,049	9,0	0,041	8,2
Penicilina G benzatínica	0,046	8,3	0,038	7,5
Ampicilina	0,016	2,9	0,014	2,7
Trimetoprim-sulfametoxazol	0,408	14,9	0,326	13,0
Cefalexina	0,068	12,4	0,066	13,2
Cefradina	0,012	2,2	0,011	2,1
Ciprofloxacina	0,094	8,6	0,086	8,6
Norfloxacina	0,030	2,2	0,036	2,9
Doxiciclina	0,393	3,6	0,398	4,0
Eritromina	0,039	3,5	0,032	3,2
Gentamicina	0,110	2,4	0,081	1,9
Nitrofurantoina	0,077	1,4	0,098	2,0
Total		99,12		98,9

1. Dosis Definida por 1000 habitantes y día

Asociaciones de antibióticos

De los 400 pacientes de la muestra se encontró que al 11,0 % se le prescribió una asociación de antibióticos. El antibiótico con mayor número de asociaciones fue la penicilina G benzatínica (50,0 % del total de asociaciones) prescrita conjuntamente con penicilina G procaínica el 15,9 % de los casos, con fenoximetil penicilina y con amoxicilina el 6,8 % para cada uno, con gentamicina, cefalexina, y doxiciclina el 4,5 % para cada uno y con ciprofloxacina, dicloxacilina y trimetoprim sulfametoxazol el 2,3 % de las veces.

Otros medicamentos asociados con frecuencia fueron la gentamicina (29,5 % de las asociaciones entre otros con dicloxacilina, ciprofloxacina, norfloxacina, y otros), la ciprofloxacina (18,2 % de las asociaciones y lo hizo con gentamicina, penicilina G, dicloxacilina y trimetoprim sulfametoxazol. Finalmente el trimetoprim sulfametoxazol tuvo el 11,4 % de las asociaciones, principalmente con doxiciclina, ciprofloxacina, gentamicina y ampicilina.

Costos

El coste total de la dispensación de antibióticos a la población afiliada objeto de estudio durante el año 2005 fue de \$ 1 894 262 388 pesos (US \$ 688 072) y durante el 2006 fue de \$ 2 462 032 255 pesos (US \$ 965 502). El costo por mil habitantes y día fue en 2005 de \$ 3 114 pesos (US \$ 1,13) y en 2006 fue de \$ 2 564 (US \$ 1,00). Por principio activo los que más costo han supuesto fueron los más dispensados, es decir la amoxicilina (48,0 % del costo total de antibióticos), siendo las penicilinas responsables del 61,5 % del costo total de antibióticos, la cefalexina (11,0 % del costo total de antibióticos) y cefradina (4,8 % del costo total de antibióticos), la ciprofloxacina (14,7 % del costo total de antibióticos), trimetoprim-sulfametoxazol (5,4 % del costo total de antibióticos), la eritromicina (1,8 % del costo total de antibióticos), la gentamicina (0,4 % del costo total de antibióticos), la doxiciclina (0,2 % del costo total de antibióticos).

En la Tabla 2 se resumen los datos económicos del estudio, expresados en coste por mil habitantes y día. El valor promedio por paciente de cada formulación antibiótica fue de 2 840 pesos (US \$ 1,03) y de 2 552 pesos (US \$ 1,00) en los años 2005 y 2006 respectivamente.

Tabla 2. Coste por mil habitantes y día (CHD) por principios activos más importantes. 2005 y 2006

Principio Activo	2005		2006	
	CHD ¹ (pesos)	CHD (US dólar ²)	CHD (pesos)	CHD (US dólar ³)
Amoxicilina	1 335	0,485	1 305	0,512
Dicloxacilina	126	0,046	94	0,037
Penicilina G benzatínica	427	0,155	100	0,039
Ampicilina	40	0,015	33	0,013
Trimetoprim-sulfametoxazol	196	0,071	119	0,047
Cefalexina	308	0,112	297	0,116
Cefradina	145	0,053	124	0,048
Ciprofloxacina	428	0,155	389	0,153
Norfloxacina	2	0,001	2	0,001
Doxiciclina	7	0,002	5	0,002
Eritromina	60	0,022	42	0,017
Gentamicina	12	0,004	8	0,003
Nitrofurantoina	3	0,001	5	0,002

1. Costo por 1000 habitantes y día; 2. Tasa representativa del mercado (TRM): 2 753 pesos por dólar;

3. Tasa representativa del mercado (TRM): 2 550 pesos por dólar

DISCUSIÓN

El presente estudio permitió determinar en un grupo de pacientes afiliados al SGSSS en Colombia el perfil de dispensación de antibióticos, el consumo por dosis definida por 1000 habitantes y día, el costo por 1000 habitantes y día, la frecuencia de uso de presentaciones parenterales y las asociaciones entre antibióticos más frecuentes. Esta información es útil para hacer comparaciones de DHD y CHD entre los diferentes prestadores de servicios de salud en Colombia.

Se recogió la información sobre dispensación de antibióticos de uso ambulatorio en el periodo 2005 a 2006 en una población que corresponde aproximadamente al 11,6 % de los clasificados como afiliados al régimen contributivo del SGSSS en el país (20). Las tasas de prescripción de antibióticos en cada uno de los años fueron muy parecidas y no se presentaron cambios significativos a pesar que el número de afiliados se incrementó un 58,0 % en el último año. No se modificó la proporción que representan los antibióticos de la prescripción general correspondiendo al 11,8 % y 11,9 % del total de medicamentos dispensados en los años 2005 y 2006 respectivamente, lo cual indica que realmente no hubo un incremento en el uso de antibióticos. Debe tenerse en cuenta que se trata de una población cautiva, afiliada al SGSSS que reciben antibióticos principalmente de un listado de medicamentos esenciales (21).

Las penicilinas (tabla 1) y en especial la amoxicilina fueron los antibióticos más prescritos durante los dos años, lo cual coincide con lo encontrado por McCaig. (22) a pesar que las tasas de prescripción fueron menores (9,3 vs 30 por 1000) y lo hallado en Perú (16). Las cefalosporinas fueron el segundo grupo más utilizado, similar a lo encontrado en Europa por Elsevier (11), y las sulfonamidas, quinolonas, tetraciclinas y macrólidos también estuvieron entre los más prescritos. Las DHD de prácticamente todos los antibióticos evaluados son menores a las reportadas en Europa, con excepción de la gentamicina que es empleada 10 veces más en este reporte. Las diferencias pueden radicar en distintos niveles de acceso a los antibióticos (11, 22, 23).

Se encontraron diferencias en las tasas globales de prescripción de antibióticos entre las diferentes ciudades que en el caso de Bogotá y Medellín presentaron las menores tasas de prescripción antibiótica por 1000 afiliados al sistema. En el caso de Bogotá puede estar asociado con la normatividad implantada en el año 2005 que prohíbe el expendio de antibióticos sin fórmula médica (24). También podría asociarse con estilos de práctica médica distintos entre ciudades o la falta de protocolos de manejo, e incluso con la percepción de los prescriptores sobre las expectativas de sus pacientes durante la atención médica como ha sido descrito en el estudio de Ong, la preocupación por el riesgo de un mal seguimiento o control y la solicitud expresa por el paciente (25).

Se encontró que el antibiótico inyectable más utilizado fue la penicilina, mientras que en Italia y Reino Unido se ha encontrado a la ceftriaxona, la teicoplanina como los más empleados y en Estados Unidos a la vancomicina y la cefazolina (26). En este caso las cefalosporinas estuvieron después de los aminoglicósidos. Dado que los medicamentos que pueden utilizar los prescriptores con sus pacientes afiliados son limitados al formulario nacional es posible explicar porqué no es frecuente el uso de inyectables de nuevas generaciones y de amplio espectro, como ocurre otros países.

Se presentaron asociaciones consideradas apropiadas en las que un betalactámico favorece el efecto de un aminoglicósido, pero otras son discutibles como la prescripción conjunta de dos penicilinas, la benzatínica y la procaínica, o de una bactericida (penicilina) y un bacteriostático (macrólido), e incluso algunas donde se incrementa el riesgo de reacciones adversas con dos antibióticos con riesgo de nefrotoxicidad (gentamicina y alguna cefalosporina), fototoxicidad (tetraciclina y sulfonamida) (1).

El coste de los medicamentos, viene determinado por dos factores: en primer lugar, si es más o menos utilizado y en segundo lugar su precio. En este estudio se puede observar que los más empleados fueron los generadores de más altos CHD. Sin embargo al comparar los costes con países como España, se observa que en el nuestro, el coste es menor por habitante y día (US \$ 1,13 vs €47,1), influido probablemente porque el formulario nacional de medicamentos no contiene aún la avalancha de nuevos antibióticos de alto costo y por la existencia de una ley que promueve el uso de medicamentos genéricos en el país (21, 23).

Entre las limitaciones de este trabajo anotamos que la muestra proviene de una población afiliada al régimen contributivo del SGSSS, por lo que este estudio solo permite sacar conclusiones respecto a grupos con características epidemiológicas similares. En términos generales, se deben plantear nuevos estudios que recojan mayor información sobre el uso de los antibióticos incluyendo el diagnóstico, los cambios en los perfiles de resistencia antimicrobiana y las DDD, DHD y CHD en aquellos pacientes que están por dentro y fuera del SGSSS ♦

Agradecimientos. A José Eduard Galán por su apoyo en la depuración de la base de datos. El trabajo de investigación recibió financiación por parte de Audifarma S.A. y la Universidad Tecnológica de Pereira.

Conflictos de interés. Uno de los autores tiene relación contractual laboral con las dos entidades financiadoras (Universidad Tecnológica de Pereira y Audifarma S.A.) sin que ello afecte el contenido del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Isaza CA, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T. Fundamentos de farmacología en Terapéutica. Quinta edición. Pereira; Postergraph; 2008.
2. Organización Panamericana de Salud [Internet]. Legislación sobre antibióticos en América Latina, OPS 2004. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/amr-legis.pdf>. Consultado: septiembre 07, 2009.
3. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Ginebra; OMS Septiembre 2002. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_2002.3_spa.pdf. Consultado: septiembre 7, 2009.
4. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman A. Goodmann & Gilman. Las Bases. Farmacológicas de la Terapéutica. 2003 Vol. 2 Vol II. Décima edición. México,D.F.:McGraw-Hill; 2003. p. 1161-87.
5. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Consejo Ejecutivo EB118/6 118ª reunión. Uso racional de los medicamentos: progresos realizados en la aplicación de la estrategia farmacéutica de la OMS. Mayo 2006. Disponible en: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_6-sp.pdf. Consultado: septiembre 7, 2009.
6. Organización Panamericana de Salud [Internet]. Informe Anual de la Red de Monitoreo/vigilancia de la resistencia a los antibióticos, 2004. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/amr-2004.pdf>. Consultado: septiembre 7, 2009.

7. Barlow G, Nathwani D. Is antibiotic resistance a problem? A practical guide for hospital clinicians. *Postgrad Med J*. 2005; 81:680-92.
8. Rounie CL, Halasa NB, Grijalva CG, Edwards KM, Zhu Y, Dittus RS, et al. Trends in Antibiotic Prescribing for Adults in the United States-1995 to 2002. *J Gen Intern Med*. 2005; 20:697-702.
9. Samore MH, Bateman K, Alder SC, Hannah E, Donnelly S, Stoddard GJ, et al. Clinical Decision Support and Appropriateness of Antimicrobial Prescribing. A Randomized Trial. *JAMA*. 2005; 294:2305-14.
10. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; Issue4. Art.No:CD003543. DOI:10.1002/14651858.CD003543.pub2 Disponible en:<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab003543.html>. Consultado: septiembre 7, 2009
11. Elsevier MM, Ferech M, Vander-Stichele RH, Goossens H, the ESAC project group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol drug saf*. 2006; 16:115-23.
12. Caamaño F, Tomé-Otero M, Takkouche B, Gestal-Otero JJ. Influence of pharmacist's opinions on their dispensing medicines without requirement of a doctor's prescription. *Gac Sanit*. 2005; 19:9-14.
13. Castel JM, Laporte JR, Reggi V, Aguirre J, Mordujovich P, Coelho HL, et al. Multicenter study on self-medication and self-prescription in six Latin American countries. *Clin Pharmacol Ther*. 1997; 61:488-93.
14. Mainous AG, Cheng AY, Garr RC, Tilley BC, Everett CJ, Mckee D. Nonprescribed Antimicrobial Drugs in Latino Community, South Carolina. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:883-8.
15. Larson E, Lin SX, Gomez-Duarte C. Antibiotic Use in Hispanic Households, New York City. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9:1096-102.
16. Llanos-Zavalaga F, Silva E, Velásquez J, Reyes R, Mayca J. Prescripción de antibióticos en consulta externa pediátrica de un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2004; 20:28-36.
17. Perez A, Dennis R, Rodríguez B, Castro A, Delgado V, Lozano JM et al. An interrupted time series analysis of parenteral antibiotic use en Colombia. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56:1013-20.
18. Laporte, J.R., Tognoni, G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte, J.R., Tognoni, G. (Eds.). *Principios de epidemiología del medicamento*, 2ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. pp. 1-24.
19. Duffau G. Tamaño muestral en estudios biomédicos. *Rev Chil Pediatr*. 1999; 70:314-24.
20. Ministerio de Protección Social [Internet]. Boletín estadístico 2005. Disponible en: http://www.minproteccionsocial.gov.co/vbecontent/Estadistica/Boletin_Estadistico_2005/6_CCF.pdf Consultado: septiembre 7, 2009.
21. Ministerio de Salud de Colombia [Internet]. Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud. Acuerdo no. 228 de 2002. Disponible en <http://www.acqfh.org/documentos/normatividad/Acuerdo228.pdf>. Consultado: sep 7, 2009.
22. McCaig LF, Besser RE, Hugues JM. Antimicrobial Drug Prescription in Ambulatory Care Settings, United States, 1992-2000. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9:432-7.
23. Abasolo Osinaga E, Abecia Inchaurregui LC, Bañares Onraita MT, Rada Fernández de Jáuregui D. Dispensación y coste de antimicrobianos en España (1998-2000). *Rev Esp Quimioterap*, 2005; 18:300-7.
24. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá [Internet]. Resolución 0234 de 2005.. Disponible en: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=16712>. Consultado: septiembre 7, 2009.
25. Ong S, Nakase J, Moran GJ, Karras DJ, Kuehnert MJ, Talan DA. Emergency ID NET Study Group. Antibiotic Use for Emergency Department Patients with Upper Respiratory Infections: Prescribing Practices, Patient Expectations and Patient Satisfaction. *Ann Emerg Med*. 2007; 50:213-220.
26. Esposito S, Noviello S, Leone S, Tice A, Seibold G, Nathwani D, et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in different countries: a comparison. *Int j antimicrob agents*. 2004; 24:473-8.