

ORIGINAL

VARIABILIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS
EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LOS SECTORES SANITARIOS DE ARAGÓN (*)

M^a Jesús Lallana Alvarez(1), Cristina Feja Solana (2), Sara Malo Fumanal(3), José María Abad Diez (4), Lars Bjerrum (5), M^a José Rabanaque Hernández (3), por el grupo de investigación en Servicios Sanitarios de Aragón.

- (1) Servicio de Farmacia de Atención Primaria. Servicio Aragonés de Salud.
- (2) Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.
- (3) Departamento de Microbiología, Salud Pública y Medicina Preventiva. Universidad de Zaragoza.
- (4) Dirección General de Planificación y Aseguramiento.
- (5) Section and Research Unit of General Practice. Department of Public Health. Universidad de Copenhague.

(*) Este trabajo ha contado con una ayuda de investigación como Proyecto FIS PI10 /01048. Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en la realización del estudio.

RESUMEN

Fundamentos: La resistencia a los antibióticos puede contenerse con una mejor utilización, para lo que debemos conocer cómo se usan. El objetivo del estudio es describir la prevalencia del consumo de antibióticos y la variabilidad en su utilización en los diferentes sectores sanitarios de Aragón.

Métodos: Estudio descriptivo de la prescripción de antibióticos en los sectores sanitarios de Aragón en 2008. Los datos se obtuvieron del Sistema de Información de Consumo Farmacéutico de Aragón, que recoge las recetas dispensadas en oficinas de farmacia. Se calcularon las tasas de utilización de antibióticos por cada mil habitantes ajustadas por sexo y edad mediante el método directo e indirecto. La utilización de los subgrupos de antibióticos se midió en dosis diarias definidas (DDD) por mil habitantes/día (DHD). En el análisis de la variabilidad se utilizaron la razón de variación (RV), el coeficiente de variación (CV), el coeficiente de variación ponderado (CVw) y el componente sistemático de la variación (SCV).

Resultados: La tasa ajustada de utilización de antibióticos osciló entre 279,8 y 382 por cada 1.000 habitantes, mostrando un CVw=0,12. La tasa de utilización en mujeres fue 364,9 por 1.000 y en hombres 300,0 por 1.000. Los subgrupos que presentaron las mayores variaciones fueron cefalosporinas (RV 2,42 y CVw 0,37) y las quinolonas (RV 1,84 y CVw 0,22).

Conclusiones: La tasa de utilización fue mayor en las mujeres que en los hombres. Por subgrupos la mayor variabilidad en la prescripción de antibióticos entre los sectores sanitarios de Aragón se produce en las cefalosporinas y las quinolonas.

Palabras clave: Antibióticos. Atención primaria de salud. Farmacoepidemiología. Análisis de áreas pequeñas. Consumo de medicamentos.

Correspondencia

M^a Jesús Lallana Alvarez
C/ Condes de Aragón nº30, 1ª planta.
Tfno: 976 750 750 Ext 355. Fax 976 752079
mjllallana@salud.aragon.es

ABSTRACT

Variations in the Prescription of Antibiotics among Primary Care Areas in the Autonomous Region of Aragón, Spain

Background: Resistance to antibacterial drugs can be contained by judicious utilization, so we must know about its use. The objective is to describe the prevalence of antibiotic consumption and the variability in the use of antibiotics among outpatients in the different health areas of Aragón.

Methods: Study of the prescription of antibiotics in the health areas of Aragón in 2008. Data were extracted from the Aragón Pharmaceutical Consumption Database, a complete register of all dispensed prescriptions. Prescription rates per 1000 individuals adjusted by sex and age were calculated using a direct and indirect standardization method. The subgroups utilization were calculated in Defined Daily Dose per 1000 inhabitants per day (DID). In the variation analysis were used: extremal quotient (EQ), coefficient of variation (CV), weighted coefficient of variation (CVw).

Results: The adjusted rate of antibiotic varied between 279,8 and 382 per 1000 inhabitants, showing a CVw=0,12. The utilization rate in women was 364.9 per 1,000 and in men 300.0 per 1,000. Cephalosporins have a EQ=2,42 and CVw=0,37, and quinolones have EQ=1,84 and CVw=0,22.

Conclusions: The utilization rate was higher in women than men. The higher variability in the prescription of antibiotics among health areas in Aragón was in cephalosporins and quinolones.

Keywords: Antibiotics. Primary health care. Pharmacoepidemiology. Small-area analysis. Drug consumption.

INTRODUCCIÓN

España está entre los países de la Unión Europea que presentan un elevado consumo y un uso inadecuado de antibióticos. Este hecho es relevante dado que es bien sabido que globalmente hay una relación directa entre frecuencia de consumo y prevalencia de resistencias a los antibióticos. La rápida progresión de estas resistencias constituye un grave problema de salud pública que amenaza la seguridad de pacientes infectados con cepas difíciles de tratar¹.

La cantidad y el tipo de medicamentos que una población consume puede variar de manera importante dependiendo del lugar donde viva². El conocimiento de estas variaciones en la práctica médica es de gran utilidad para identificar problemas y orientar la toma de decisiones sobre los servicios de salud³.

Los estudios sobre variabilidad en la prescripción de antibióticos reflejan el creciente interés que en los últimos años se ha despertado por este tema, tanto en España⁴⁻⁶ como en otros países⁷⁻⁹.

En diversos trabajos se han encontrado grandes diferencias en la utilización de antibióticos, ya sea cuando las unidades de análisis son médicos individuales^{4,10}, áreas de salud¹¹, hospitales¹² o países^{7,13}. Otro aspecto frecuentemente abordado en los estudios sobre variabilidad en la utilización de antibióticos es lo que podemos llamar "patrones de uso", que pueden describirse respecto a principios activos o a subgrupos farmacológicos¹⁴.

Un estudio realizado en 15 provincias españolas sobre consumo de antibióticos¹⁵ halló grandes diferencias cuantitativas, casi el doble de consumo entre las provincias de menor y mayor consumo, y cualitativas. El mayor consumo se relacionó con una mayor tasa de

resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina y eritromicina.

Aragón presenta unas cifras de utilización de antibióticos superiores a las de la media española, aunque el patrón de uso de los diferentes subgrupos es similar al de otras comunidades autónomas¹⁶.

El objetivo de este trabajo es describir las tasas poblacionales de dispensación de antibióticos por sectores sanitarios, analizar su variabilidad y la de su patrón de uso por subgrupos terapéuticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de todas las dispensaciones de antibióticos en los 8 sectores sanitarios de Aragón que se realizaron mediante receta por médicos generales o pediatras de atención primaria durante el año 2008. Se estudió la variabilidad entre sectores sanitarios respecto a las tasas de utilización y a los subgrupos prescritos.

La información del consumo de antibióticos se obtuvo del Sistema de Información de Consumo Farmacéutico de la Comunidad de Aragón, en el que se incluyen todos los fármacos dispensados en las farmacias de Aragón en receta médica oficial con cargo al Servicio Aragonés de Salud. No se incluyó el consumo a cargo de mutuas o de otras entidades aseguradoras, tampoco el consumo hospitalario, el procedente de recetas privadas ni la dispensación sin receta. La información analizada de cada receta fue: edad, sexo, sector sanitario, fecha de la prescripción, antibiótico prescrito y número de Dosis Diarias Definidas (DDD). Para mantener la confidencialidad, el código de identificación del paciente en la base de datos original se transformó mediante una operación matemática en un número que continuaba vinculado de forma unívoca a él.

Las tasas se expresaron por 1.000 habitantes y se obtuvieron mediante el cociente entre los individuos que retiraron como mínimo un antibiótico en 2008 y el total de la población de cada sector sanitario. El denominador poblacional

Tabla 1
Distribución de la población en zonas rurales o urbanas por sector sanitario

	% Población	% Población
	Zonas urbanas	Zonas rurales
Sector 2	95,2	4,8
Sector 1	83,7	16,3
Sector 5	61,2	38,8
Sector 3	53,8	46,2
Sector 6	52,4	47,6
Sector 7	43,5	56,5
Sector 4	30,6	69,4
Sector 8	25,3	74,7

utilizado para su cálculo se extrajo de la población de usuarios de tarjeta sanitaria de Aragón en 2008, que fue facilitada por la Dirección General de Planificación y Aseguramiento. Esta población representó un total de 1.320.234 personas en el año 2008. La distribución de la población en zonas rurales y urbanas en cada sector sanitario se detalla en la tabla 1.

Se calcularon tasas ajustadas por edad y sexo, aplicando tanto el método directo como el indirecto. La población de referencia para la estimación de las tasas ajustadas por el método directo fue la población estándar europea. Para el ajuste indirecto, el estándar fue la tasa calculada para la población aragonesa total. El nivel de confianza fijado para el cálculo de los intervalos de las tasas fue del 95%.

También se obtuvieron las DHDs (número de dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día) para el total de los antibióticos y para cada subgrupo terapéutico. En el cálculo de esta variable se contabilizaron el número de Dosis Diarias Definidas (DDD) de todos los principios activos pertenecientes al subgrupo J01 (antiinfecciosos de uso sistémico) y con ellas se calculó el número de dosis por mil habitantes día (DHD). Esta unidad de medida es la más empleada en estudios de utilización de fármacos y permite la comparación entre regiones y períodos de tiempo distintos.

Las Dosis Diarias Definidas son unidades técnicas de medidas creadas para su uso junto a la Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC), y se asignan a cada sustancia química. La DDD es la dosis media por día para un fármaco usado para su principal indicación en adultos¹⁷.

Se analizó la variabilidad entre los sectores utilizando los estadísticos clásicos del “análisis de las áreas pequeñas”¹⁸. Los estadísticos empleados fueron la razón de variación, el coeficiente de variación, el coeficiente de variación ponderado y el componente sistemático de la variación.

El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS para Windows (licencia de la Universidad de Zaragoza).

RESULTADOS

La tasa ajustada de prescripción de antibióticos en atención primaria en el año 2008 fue de 331,9 pacientes por cada 1000 habitantes y osciló entre 279,8 y 382 pacientes en tratamiento con antibióticos por cada 1.000 habitantes entre los sectores de menor y mayor prescripción de antibióticos. Los sectores 4 y 7 presentaron unas tasas de prescripción de antibióticos en hombres de 338,5 y 345,2 por

Tabla 2
Tasa ajustada de tratamiento por sexos y por sector de salud (Aragón 2008)

SECTOR	Tasa ajustada 1	IC 95%	Razón estandarizada de tasas 2	IC 95%
Hombres				
Sector 2	250,6	(248,1 – 253,1)	85,4	(84,6 – 86,2)
Sector 5	300	(294,9 – 305,0)	100,1	(98,5 – 101,7)
Sector 1	313,4	(309,7 – 317,1)	104,7	(103,5 – 105,9)
Sector 3	319	(315,9 – 322,1)	106,4	(105,4 – 107,4)
Sector 8	325,9	(319,5 – 332,4)	103,4	(101,5 – 105,2)
Sector 6	328,3	(323,1 – 333,6)	108,9	(107,3 – 110,5)
Sector 4	338,5	(330,5 – 346,5)	110,6	(108,3 – 112,9)
Sector 7	345,2	(338,7 – 351,7)	110,4	(108,6 – 112,3)
Total	300	(298,5 – 301,4)	100	(99,6 – 100,4)
Mujeres				
Sector 2	308	(305,4 – 310,7)	86,1	(85,5 – 86,8)
Sector 5	362,5	(356,9 – 368,1)	98,9	(97,5 – 100,3)
Sector 1	386,5	(382,3 – 390,6)	106,6	(105,5 – 107,7)
Sector 3	387,2	(383,7 – 390,6)	106,5	(105,7 – 107,4)
Sector 6	392,3	(386,4 – 398,2)	106,9	(105,4 – 108,3)
Sector 8	397,6	(390,3 – 404,9)	104,4	(102,7 – 106,1)
Sector 7	421,9	(414,7 – 429,2)	111,2	(109,5 – 112,9)
Sector 4	421,9	(412,7 – 431,1)	112,8	(110,7 – 115,0)
Total	364,9	(363,3 -368,5)	100	(99,6- 100,4)

1. Tasa ajustada por edad por el método directo a la población europea.

2. Razón estandarizada de tasas calculada por el método indirecto; el estándar es la tasa calculada para la población aragonesa total. Tasa calculada por 1000 habitantes. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

1.000 habitantes y en mujeres de 421,9 por 1.000 habitantes. Estos dos sectores presentaban sus intervalos de confianza superponibles, pero mostraban diferencias estadísticamente significativas respecto a los demás. Los dos sectores con la menor utilización de antibióticos (279,8 y 330,2 por cada 1.000 habitantes), presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los demás (tabla 2).

En la tabla 2 se detallan las tasas ajustadas por edad, por el método directo y las razones de tasas calculadas por el método indirecto por sexos y por sector de salud. Cuando se calcularon las tasas ajustando por edad a la población estándar europea, las tasas en hombres estuvieron entre 250,60 y 345,21 por cada 1.000 habitantes, y en mujeres entre 308,03 y 421,94 por 1.000 habitantes.

Tabla 3
Estadísticos de variabilidad de las tasas ajustadas de utilización de antibióticos por sectores (Aragón 2008)

	tasa ajustada m. directo			tasa ajustada m. indirecto		
	hombres	mujeres	total	hombres	mujeres	total
Sector 2	250,6	308	279,8	85,4	86,1	86,1
Sector 5	300	362,5	330,2	100,1	98,9	99,3
Sector 1	313,4	386,5	349,6	104,7	106,6	105,8
Sector 3	319	387,2	352,2	106,4	106,5	106,4
Sector 8	325,9	392,3	359,5	103,4	106,9	107,4
Sector 6	328,3	397,6	358,5	108,9	104,4	103,5
Sector 4	338,5	421,9	378,2	110,6	111,2	110,6
Sector 7	345,2	421,9	382	110,4	112,8	111,5
CV	0,094	0,095	0,093	0,079	0,081	0,078
RV	1,378	1,37	1,365	1,295	1,31	1,294
CVw	0,122	0,124	0,12	0,104	0,106	0,102
SCV				0,007	0,008	0,007

n: 8 sectores sanitarios; RV: razón de variación; CV: coeficiente de variación.
 CVw: coeficiente de variación ponderado. SCV: componente sistemático de la variación.

En la tabla 3 se recogen los estadísticos de variabilidad de las tasas. Para las tasas ajustadas se obtuvieron un $CVw=0,12$ para la tasa ajustada y un SCV de 0,07 para la tasa ajustada total por el método indirecto.

La prescripción de antibióticos medida en DHD en los diferentes sectores osciló entre un mínimo de 16,16 DHD y un máximo de 26,66 DHD. La utilización de los subgrupos de antibióticos en cada sector se muestra en la tabla 4. En todos los sectores las penicilinas supusieron más del 60% de todas las DDDs consumidas, aunque los valores oscilaron desde el 62% al 69% en el sector que más utilizó estos antibióticos.

Sumando penicilinas, quinolonas y macrólidos se obtuvieron más del 80% de todas las DDDs consumidas en 2008 en todos los sectores. En 3 sectores la utilización de cefalosporinas superó a la utilización de macrólidos.

Los valores de consumo en DHD de los 9 subgrupos de antibióticos estudiados por sectores se muestran en la tabla 4. Las mayores variaciones se observaron en los subgrupos de cefalosporinas y quinolonas (CVw 0,37 y 0,22 respectivamente). Los aminoglucósidos presentaron un $CVw=0,47$, aunque su utilización en atención primaria fue de 0,01 DHD.

Tabla 4
DHD de los subgrupos de antibióticos prescritos en los 8 sectores sanitarios y sus estadísticos de variabilidad (Aragón 2008)

	DHD	DHD	DHD	DHD	DHD	DHD	DHD	DHD	DHD	DHD
	Tetraciclinas	Penicilinas	Cefalosporinas	Sulfonamidas	Macrólidos	Amino-glucósidos	Quinolonas	Asociaciones	Otros	Total
Sector 1	0,43	14,35	1,29	0,23	2,11	0,01	1,74	0,26	0,37	20,79
Sector 2	0,43	10,19	1,19	0,27	1,84	0,001	1,57	0,33	0,34	16,16
Sector 3	0,54	14,78	1,7	0,29	2,15	0,01	1,93	0,34	0,44	22,18
Sector 4	0,29	15,95	2,36	0,28	1,97	0,01	2,62	0,35	0,38	24,21
Sector 5	0,47	13,22	2,12	0,42	2,04	0,01	1,96	0,27	0,32	20,83
Sector 6	0,46	15,52	2,88	0,29	2,37	0,01	2,32	0,21	0,37	24,43
Sector 7	0,51	16,71	2,77	0,32	2,86	0,01	2,89	0,18	0,4	26,65
Sector 8	0,47	15,41	1,88	0,27	2,41	0,01	2,23	0,37	0,48	23,53
Media	0,45	14,52	2,02	0,3	2,22	0,01	2,16	0,29	0,39	22,35
DE	0,07	2,04	0,63	0,06	0,32	0	0,45	0,07	0,05	3,18
Estadísticos de Variabilidad										
RV	1,85	1,64	2,42	1,86	1,55	3,55	1,84	2,04	1,53	1,65
CV	0,16	0,14	0,31	0,19	0,14	0,41	0,21	0,24	0,14	0,14
CVw	0,12	0,19	0,37	0,17	0,13	0,47	0,22	0,18	0,13	0,18

DHD: Dosis Diarias Definidas por mil habitantes/día. DE: Desviación estándar. RV: razón de variación. CV: coeficiente de variación. CVw: coeficiente de variación ponderado

DISCUSIÓN

La tasa de utilización de antibióticos en Aragón es elevada si la comparamos con los resultados de otros trabajos realizados en países en los que la tasa fue del 24% de la población en Noruega¹⁹ en 2006 y en Suecia²⁰ en 2008.

En el análisis por DHD se observó una utilización mayor que la media en España (19,70 DHD)²¹. También Cataluña presenta un consumo inferior al de Aragón, con 14,75 DHD en 2007²². Por otro lado, la Comunidad Valenciana presentaba datos de utilización por encima de Aragón en el año 2000¹⁶, pero en un estudio reciente su utilización de antibióticos había disminuido hasta un valor de 20,70 DHD en 2008²³.

La variabilidad en la tasa de prescripción de antibióticos entre sectores de salud en Aragón fue más baja que la descrita en un trabajo que revisaba el subgrupo farmacológico de los fármacos específicos para el Alzheimer en esta comunidad²⁴. En este trabajo se argumentaba la incertidumbre sobre la efectividad de estos fármacos como una de las razones que explicaban la variabilidad en su utilización. Los antibióticos, en cambio, son fármacos con numerosos ensayos clínicos sobre su eficacia, aunque en la práctica clínica la incertidumbre diagnóstica puede ser una de las principales razones que expliquen la variabilidad en la prescripción antibiótica.

Un trabajo realizado para describir la variabilidad entre áreas de salud de 8

comunidades autónomas españolas en las tasas de prescripción de fármacos cardiovasculares sugiere cierta homogeneidad en los patrones de prescripción por comunidades autónomas²⁵. En el caso de la utilización de antibióticos en Aragón debe añadirse el hecho de que desde el año 2005 se ha estado evaluando su consumo como indicador de la calidad de la prescripción farmacéutica de todos los médicos y pediatras de atención primaria, lo que podría explicar la menor variabilidad encontrada en Aragón para la utilización de antibióticos respecto a otros subgrupos farmacológicos.

Dentro de Aragón, los sectores que presentaron las mayores tasas de utilización de antibióticos tienen un importante porcentaje de su población residiendo en zonas rurales. En el estudio de Ripoll et al⁶, el ámbito rural con zonas con un pequeño número de habitantes por núcleo de población se asociaba a un mayor consumo de antibióticos y las razones que podrían explicarlo eran que en esas zonas se atienden enfermedades más graves, la ausencia de autoconsumo, la falta de medios diagnósticos y otros factores como la menor periodicidad en la consulta médica o la inexistencia de una farmacia cercana, que podrían influir en una prescripción de antibióticos relativamente defensiva ante procesos que pueden no precisarlos.

En el perfil de utilización por subgrupos, las penicilinas presentaron una variabilidad pequeña, pero antibióticos menos recomendados para su uso extrahospitalario, como cefalosporinas y quinolonas, mostraron una mayor variabilidad en su prescripción por sector.

Respecto a la utilización de cefalosporinas, algunos autores piensan que su consumo juega un papel importante en las causas de la resistencia a betalactámicos, incluso más que las aminopenicilinas^{15, 26}.

La utilización de quinolonas se ha ido incrementando en la mayoría de los países europeos según el estudio publicado por Adriaenssens et al²⁷. En España en 2008 se consumieron 2,4 DHD de quinolonas²¹. En el presente estudio, en Aragón la utilización media fue de 2,16 DHD, pero variaba de 1,57 a 2,89 DHD. Las nuevas quinolonas, levofloxacino y moxifloxacino, han experimentado un importante aumento en los últimos años, aunque no sean antibióticos recomendados para su uso rutinario en atención primaria²⁷.

Se deben tener en cuenta algunas limitaciones que son comunes a los estudios de utilización de medicamentos que utilizan la misma metodología y que tienen como fuente de datos los obtenidos de los sistemas de información de consumo farmacéutico. La más importante es que la fuente de información que se utilizó sólo incluye el consumo extrahospitalario de antibióticos a través de receta del Servicio Aragonés de Salud, se desconoce la dispensación sin receta (automedicación) y los antibióticos prescritos en el ámbito privado o a cargo de otras entidades gestoras diferentes por lo que el consumo real será necesariamente mayor que el obtenido. Tampoco se disponía de información sobre la indicación para la que el tratamiento fue prescrito, por lo que no pudo medirse la adecuación del tratamiento.

A pesar de las limitaciones, el estudio muestra en general una alta prescripción de antibióticos, con un mayor consumo en mujeres, observándose una pequeña variabilidad entre los sectores sanitarios de la comunidad autónoma. La variabilidad es mayor en las cefalosporinas y en las quinolonas. Aunque es difícil determinar qué antibiótico debe utilizarse y cuál es la cantidad correcta en una población, las variaciones inexplicadas sugieren oportunidades para mejorar la calidad en la utilización de estos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campos J, Gudíol F. Resumen general y conclusiones. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(Supl 4):55-6.
2. Dubois R, Batchlor E, Wade S. Geographic variation in the use of medications: is uniformity good news or bad? *Health Aff (Millwood).* 2002;21:240-50.
3. Marion J, Peiró S, Márquez S, Meneu R. Variaciones en la práctica médica: importancia, causas e implicaciones. *Med Clin (Barc).* 1998;110:382-90.
4. Torralba M, Calero M, Segú J, Faixedas M, López P. Factores que influyen sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria.* 1999;24:274-80.
5. Llor C, Cots J, Boada A, Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck A, et al. Variabilidad de la prescripción antibiótica en las infecciones respiratorias en dos países de Europa. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(10):598-604.
6. Ripoll M, Jiménez J, Pedraza A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos en la provincia de Ávila. *Rev Esp Quimioterap.* 2007;20(1):44-50.
7. Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet.* 2001;357:1851-3.
8. Steinman M, Yang K, Byron S, Maselli J, Gonzales R. Variation in outpatient antibiotic prescribing in the United States. *Am J Manag Care.* 2009;15(12):861-8.
9. Butler C, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J, et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ.* 2009;338:b2242. doi 10.1136/bmj.b2242.
10. Cadieux G, Tamblyn R, Dauphinee D, Libman M. Predictors of inappropriate antibiotic prescribing among primary care physicians. *CMAJ.* 2007;177(8):877-83.
11. Pastor E, Eiros J, Mayo A. Influencia de la estructura de la población en el consumo de antibióticos sistémicos en la provincia de Valladolid. *Rev Esp Salud Publica.* 2002;76:293-300.
12. Vander Stichele R, Elseviers M, Ferech M, Blot S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(1):159-67.
13. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365:579-87.
14. Ferech M, Coenen S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens D, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:408-12.
15. García-Rey C, Fenoll A, Aguilar L, Casal J. Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(2):465-71.
16. Lázaro E, Madurga M, de Abajo F. Evolución del consumo de antibióticos en España 1985-2000. *Med Clin.* 2002;118:561-6.
17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC index with DDDs. Oslo: Norwegian Institute of Public Health;2008.
18. Ibáñez B, Librero J, Bernal-Delgado E, Peiró S, López-Valcárcel BG, Martínez N et al. Is there much variation in variation? Revisiting statistics of small area variation in healthservices research. *BMC Health Serv Res.* 2009 Apr 2 [Consultado 15 enero 2010]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6963-9-60.pdf>.
19. Blix H, Engeland A, Litletskare I, Rønning M. Age and gender-specific antibacterial prescribing in Norway. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:971-6.
20. Strama. Antibiotic sales statistics. [Consultada 10 julio de 2011]. Disponible en: <http://en.strama.se/dyn//96,9.html>.
21. Lázaro E, de Abajo F, Montero D. Uso de antibióticos en España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.[Consultada 10 mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/antibioticos.pdf>.
22. Llor C, Cots J, Gaspar M, Alay M, Rams N. Antibiotic prescribing over the last 16 years: fewer antibiotics but the spectrum is broadening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:893-7.
23. Colomina J, Dominguez V, Gimeno F, Sarrio G, Guerrero A. Impacto de un modelo integrado para el uso racional de antimicrobianos (proyecto MIURA) en un área de salud. *Rev Esp Salud Publica.* 2010;84:281-91.

24. Villar-Fernández I, Bjerrum L, Feja C, Rabanaque M. Variability in the prescription of cholinesterase inhibitors and memantine. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28:373-9.

25. Sanfélix G, Peiró S, Librero J, Ausejo M, Suarez C, Molina T, et al. Análisis poblacional por áreas de salud de las variaciones en consumo, precio y gasto de medicamentos cardiovasculares en 8 comunidades autónomas, España, 2005. *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84:389-407.

26. Negri M, Morosini M, Loza I, Baquero F. In vitro selective antibiotic concentrations of betalactams for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* populations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;28:122-5.

27. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Mullen A, Minalu G, Faes C. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl6:vi47-vi56.