

Consumo de antibióticos y su posible relación con la resistencia bacteriana en la región sanitaria Costa de Ponent: análisis evolutivo durante los períodos inicial y final de la última década

J. Solé López, G. Rodríguez Palomar, V. Grahit Vidosa y E. Juncadella García

Objetivo. Analizar el consumo de antibióticos (CAB) y su tendencia en atención primaria en un área con una alta tasa de resistencias bacterianas, durante los períodos 1993-1996 y 2000-2002.

Diseño. Análisis retrospectivo comparativo.

Emplazamiento. Región Sanitaria Costa de Ponent. La población asignada durante el período 1993-1996 fue de 1.158.098 habitantes, y durante el período 2000-2002 de 1.188.007 habitantes.

Sujetos. Pacientes del área, que consumieron antibióticos durante los períodos de estudio.

Mediciones. Datos obtenidos del registro correspondiente del Servei Català de la Salut. La medida del CAB fue la dosis definida diaria (DDD)/1.000 habitantes/día (DHD) (criterios de WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology). Las tendencias se cuantificaron como porcentaje de incremento o disminución y se compararon los períodos 1993-1996 y 2000-2002. Se utilizó el test de la U de Mann-Whitney.

Resultados. El consumo global fue elevado, con un ligero descenso de 17,049 DHD durante el primer período a 15,826 DHD en el segundo (-7,1%). El uso de amoxicilina aumentó de 4,878 DHD (57,6%) a 6,19 DHD (67,6%) (%V + 26,8), pero no el de amoxicilina-ácido clavulánico. El porcentaje de macrólidos, quinolonas, cefalosporinas, sulfamidas y tetraciclinas fue más elevado durante el primer período. Las variaciones en el consumo de claritromicina, azitromicina, cefuroxima, cefixima y ciprofloxacino entre los dos períodos fue lo más destacable.

Conclusiones. A pesar de que el CAB global fue elevado y acorde con la alta tasa de resistencias bacterianas de nuestra área, se observó una tendencia evolutiva satisfactoria. La disminución del consumo en el segundo período no fue significativa, pero sí se constató una modificación apropiada de su perfil: predominio de aminopenicilinas y reducción de macrólidos, cefalosporinas y fluoroquinolonas.

Palabras clave: Consumo antibiótico. Resistencia bacteriana. Atención primaria.

CONSUMPTION OF ANTIBIOTICS AND THEIR POSSIBLE RELATIONSHIP WITH BACTERIAL RESISTANCE IN THE "COSTA DE PONENT" HEALTH REGION: ANALYSIS OF EVOLUTION THROUGH THE INITIAL AND END PERIODS OF THE LAST DECADE

Objective. To analyse antibiotic consumption (ABC) and its trend in primary care in an area with a high rate of bacterial resistance during the periods 1993-96 and 2000-02.

Design. Comparative, retrospective analysis.

Setting. Costa de Ponent Health Region. Population in 1993-96 period was 1 158 098 inhabitants; in 2000-02 period, 1 188 007 inhabitants.

Participants. Those patients in the Area who took AB during the periods under study.

Measurements. Data obtained from the appropriate records of the Catalan Health Service. Measurement of ABC was the Defined Daily Dose (DDD)/1000 inhabitants/day (DID) [criteria of the WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology]. Trends were quantified as percentage increase or drop, comparing the 1993-96 and 2000-02 periods. The U Mann-Whitney test was used.

Results. Overall consumption was high, with a light fall from 17.049 DID during the first period to 15.826 DID in the second (-7.1%). Amoxicillin increased from 4.878 DID (57.6%) to 6.19 DID (67.6%) (+26.8%), but amoxicillin-clavulanic did not rise. The percentages of macrolides, quinolones, cephalosporins, sulphonamides, and tetracyclines were higher in the first period. The variations in the consumption of clarithromycin, azithromycin, cefuroxime, cefixime, and ciprofloxacin between the two periods was the most notable point.

Conclusions. Although overall ABC was high and in accord with the high rate of bacterial resistance in our area, a satisfactory evolutionary trend was found. The fall in consumption in the second period was not significant, but an appropriate modification in its profile was noted: domination of aminopenicillins and drop in macrolides, cephalosporins and fluorquinolones.

Key words: Antibiotic consumption. Bacterial resistance. Primary care.

ABS Centre y Servicio de Farmacia. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). España.

Correspondencia: Júlia Solé López. Avda. Diagonal, 370, 4.º 1.ª. 08037 Barcelona. España. Correo electrónico: julias@menta.net

Manuscrito recibido el 31 de octubre de 2003. Manuscrito aceptado para su publicación el 18 de febrero de 2004.

Introducción

El progresivo desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema mundial de salud pública. Los datos registrados en España hace ya una década fueron motivo de una gran preocupación y de la creación de un comité de expertos^{1,2}. La relación entre aparición de resistencia bacteriana y elevado consumo de antibióticos (CAB) es un hecho bien reconocido, y el impacto de la sistemática asistencial en el ámbito de atención primaria sobre los microorganismos de especial relevancia en las infecciones comunitarias puede deducirse del hecho de que allí se consume un 90% del CAB del conjunto de toda la región sanitaria¹. En 1993, el CAB en España fue de 19 dosis diarias definidas (DDD)/1.000 habitantes/día (DHD)¹, muy superior al de otros países europeos^{1,3}.

Al inicio de la década de 1990, el Hospital Universitario de Bellvitge (HUB), hospital de referencia de nuestra área, alertó de un incremento alarmante en la resistencia antibiótica de algunas bacterias causantes de infecciones comunitarias^{4,5}. Nuestro grupo constató en la Región Sanitaria Costa de Ponent un elevado CAB (17,049 DHD), destacando aminopenicilinas, cefalosporinas y macrólidos en su posible relación con la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* y el de quinolonas con *Escherichia coli*⁶. En el presente trabajo se realiza un análisis evolutivo del CAB en dicha región sanitaria durante la última década y se compara el período previamente estudiado, 1993-1996, y el de los últimos 3 años, 2000-2002.

Material y método

Diseño

Se hizo un análisis retrospectivo del CAB anual de todos los pacientes incluidos en el grupo JO1 (antibacterianos para uso sistémico) según el sistema de clasificación ATC⁷ de los pacientes atendidos en dicha área durante los periodos 1993-1996 y 2000-2002. Se consideraron los grupos de antibióticos más utilizados: JO1C penicilinas, JO1DA cefalosporinas, JO1FA macrólidos, JO1M quinolonas, JO1E sulfamidas y JO1A tetraciclinas. Se hizo un análisis específico de los grupos con mayor relevancia en el desarrollo de resistencia de *S. pneumoniae* a betalactámicos y macrólidos y de *E. coli* a quinolonas (anexo 1 disponible en Internet). Como referencia de la resistencia bacteriana de estos microorganismos se utilizaron los datos publicados durante esta década por el HUB^{4,5}.

Ámbito del estudio

Fue el de la atención primaria en la región sanitaria Costa de Ponent, en el Baix Llobregat (Barcelona). Esta área, dependiente del Institut Català de la Salut (ICS), es una zona urbana, industrializada, con una gran densidad poblacional. El denominador de habitantes se tomó de la cifra oficial registrada por el ICS, que incluye a la población con código de identificación personal

M t r l y m t s
C u r r s u m n

Fuente de datos:

Registro Oficial Servei Català de la Salut
(grupo JO1)

Ámbito: atención primaria Región Sanitaria Costa de Ponent

Sujetos de estudio: población con CIP y con profesional asignado

Referencia resistencia bacteriana: datos publicados Hospital Universitario de Bellvitge

Streptococcus pneumoniae: resistencia a betalactámicos
resistencia a macrólidos
Escherichia coli: resistencia a quinolonas

Antibióticos analizados: penicilinas (JO1C), cefalosporinas (JO1DA), macrólidos (JO1FA), quinolonas (JO1M), tetraciclinas (JO1A), sulfamidas (JO1E)

Periodos evaluados:

Primer período, 1993-1996: porcentaje de variación
CAB 96 - 93/93 × 100

Segundo período, 2000-2002: porcentaje de variación
CAB 02 - 00/00 × 100

Comparación periodos primero y segundo:
tendencia evolutiva
medias CAB-93-96 frente a 2000-02

Esquema general del estudio

Análisis retrospectivo del consumo de antibióticos (CAB) entre los periodos 1993-1996 y 2000-2002, y su relación con la resistencias bacterianas.

(CIP) y dirección de residencia registrada con un profesional asignado, cuyo recuento se efectúa periódicamente. El censo fue de 1.115.098 habitantes para las diferentes anualidades durante el período 1993-1996 y de 1.188.007 habitantes para las del período 2000-2002. Su hospital de referencia es el HUB, de nivel asistencial 3 y con una capacidad de unas 900 camas.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los datos de CAB (grupo JO1) constatados en el registro oficial del Servei Català de la Salut, referentes al ámbito de atención primaria del área sanitaria Costa de Ponent. Se excluyeron los antivirales (JO5), antimicóticos (JO2) y antimicobacterianos (JO4).

Tamaño de la muestra

El diseño del estudio no requirió la definición del tamaño de la muestra para constatar las tendencias y las posibles variaciones del CAB durante una década.

Definición de variables

La medida de consumo fue la DHD, según los criterios vigentes del WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology⁷. La fórmula aplicada fue:

$$([\text{mg AB/DDD}]/[\text{n.º habitantes} \times \text{n.º días}]) \times 1.000$$

En los productos con asociaciones de antibióticos y otras sustancias se tuvo en cuenta únicamente las dosis de antibiótico.

Intervenciones y seguimiento de los participantes

No se realizó ninguna intervención específica entre los periodos primero y segundo, ni tampoco un seguimiento de los participantes.

Análisis estadístico

Se analizaron las tendencias de variación en cada uno de los periodos 1993-1996 y 2000-2002 por separado y entre las medias registradas en cada uno de ellos. Se calcularon como porcentaje (%) positivo (incremento) o negativo (disminución), y se compararon los datos del último y primer año del periodo correspondiente, dividiendo la diferencia obtenida por los datos del primer año y multiplicando por 100(%V). Se calculó el intervalo de confianza (IC) del 95% de las medias. Para evaluar la significación ($p < 0,05$) se aplicó el test de la U de Mann-Whitney (comparación de medias de variables independientes no paramétricas sin distribución normal).

Resultados

Análisis general

El CAB global fue elevado todos los años, con un ligero descenso de 17,049 a 15,826 DHD del periodo 1993-1996 al 2000-2002 (porcentaje de variación [%V] del -7,1% [1,223 DHD]). Las penicilinas (JO1C) predominaron todos los años, aumentando del 49,6% en el primer periodo a 57,8% en el segundo ($p = 0,077$). El porcentaje de macrólidos (JO1F), quinolonas (JO1M), cefalosporinas (JO1DA), sulfamidas (JO1E) y tetraciclinas (JO1A) fue más elevado en el primer periodo, pero sólo en algunos de ellos de forma significativa: 17,7 frente a 17,2% (NS), 13 frente a 10,2% ($p < 0,05$), 10,4 frente a 9,9% (NS), 3,6 frente a 1,2% ($p < 0,05$) y 3,4 frente a 1,9% ($p < 0,05$). El resto de los antibióticos tuvo una escasa significación en el consumo global (1,9-2,1%) (fig. 1 y anexo 1, disponible en Internet).

Penicilinas (JO1C)

Su consumo fue de 8,469 DHD en el primer periodo y de 9,155 DHD en el segundo (%V = +8,1% [0,686 DHD]; $p = 0,077$). En su mayor parte correspondió a amoxicilina/ampicilina (JO1CA) y amoxicilina-ácido clavulánico (JO1CR). Sin embargo, mientras el consumo de amoxicilina/ampicilina aumentó del 57,6 al 67,6% ($p < 0,05$), el de amoxicilina-ácido clavulánico

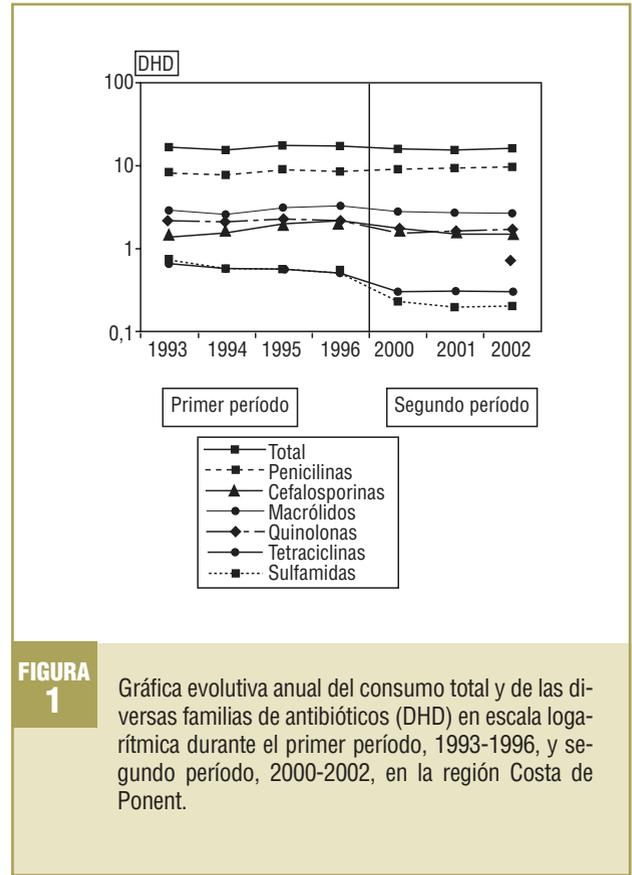


FIGURA 1 Gráfica evolutiva anual del consumo total y de las diversas familias de antibióticos (DHD) en escala logarítmica durante el primer periodo, 1993-1996, y segundo periodo, 2000-2002, en la región Costa de Ponent.

mostró una ligera disminución no significativa del 33,3 al 29,6% (fig. 2).

Cefalosporinas (JO1DA)

Su consumo fue muy inferior en números absolutos, con un ligero descenso no significativo del primer al segundo periodo. En el intervalo entre 1996 y 2000 se produjo una clara inflexión de la tendencia, ya que durante el periodo 1993-1996 se había apreciado un incremento progresivo (%V de 1993-1996 = +42,8). El consumo de las de primera generación fue siempre muy reducido y con una tendencia al descenso desde el principio del estudio. Por el contrario, el de las de segunda generación fue predominante y se incrementó ligeramente del 54,1% en el primer periodo al 65,5% en el segundo; esta tendencia no se mantuvo durante el segundo periodo 2000-2002 (%V de 1993-1996 = +31,2 frente a %V de 2000-2002 = -18,8). Esto fue debido al consumo de cefuroxima, que aumentó del 23,3 al 53,7% ($p < 0,05$); no obstante, la tendencia de incremento disminuyó a lo largo del tiempo (%V de 1993-1996) = +60,5 frente a %V de 2000-2002 = -9,8). El consumo de cefaclor siguió un curso inverso, del 21,3 al 7,8% ($p < 0,05$), así como el de cefonicid. Las cefalosporinas de tercera generación disminuyeron del 41,7 al 32,4%, con una clara inflexión en la tendencia en el intervalo 1996-2000

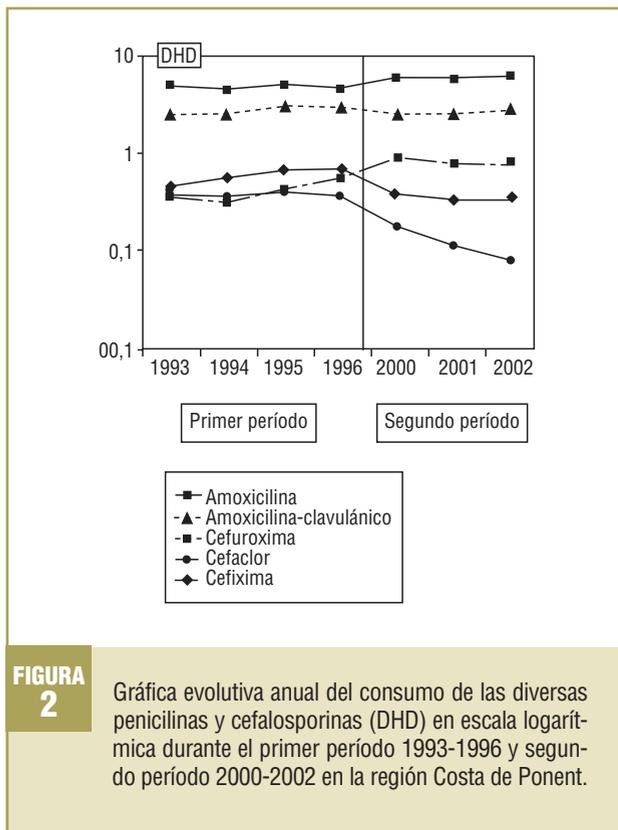


FIGURA 2

Gráfica evolutiva anual del consumo de las diversas penicilinas y cefalosporinas (DHD) en escala logarítmica durante el primer período 1993-1996 y segundo período 2000-2002 en la región Costa de Ponent.

(%V de 1993-1996 = +73 frente a %V de 2000-2002 = -9,4) (fig. 2).

Macrólidos (JO1FA)

Fueron el segundo grupo en cantidad de consumo, con un ligero descenso del primer período al segundo; esta tendencia mostró una inflexión en el período 1996-2000 (%V de 1993-1996 = +11,5 frente a %V de 2000-2002 = -6,8). La eritromicina sufrió un importante decremento progresivo del 24,1 al 6,7% ($p < 0,05$) y también la roxitromicina y los macrólidos de menor consumo. Por el contrario, la claritromicina y la azitromicina tuvieron un incremento muy notable, del 25,8 al 54,8% y del 3,7 al 23,8% respectivamente ($p < 0,05$), si bien la tendencia creciente se estabilizó en el segundo período (%V de 2000-2002 = +2,5 y +0,9, respectivamente) (fig. 3).

Quinolonas (JO1M)

Fue el tercer grupo en cuantía, apreciándose un descenso significativo en el consumo de las fluoroquinolonas (JO1MA) de primera y segunda generación durante el período de estudio. La introducción reciente de levofloxacino y moxifloxacino no permitió establecer comparaciones entre los dos períodos; su consumo en el período 2000-2002 fue, respectivamente, de 0,068 DHD (4,2%) y 0,117 DHD (7,2%) (%V de 2000-2002 = +56,6 y +105) (fig. 3). El ácido pipemídico y otras quinolonas (JO1MB)

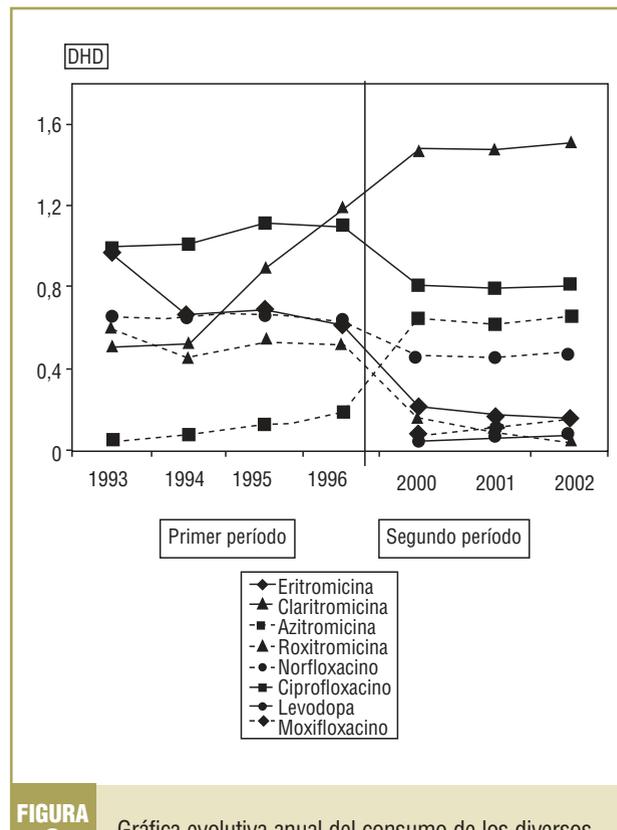


FIGURA 3

Gráfica evolutiva anual del consumo de los diversos macrólidos y fluoroquinolonas (DHD) durante el primer período 1993-1996 y segundo período 2000-2002 en la región Costa de Ponent.

disminuyeron de 0,380 DHD (17,1%) a 0,120 DHD (7,4%) entre ambos períodos (%V = -68,4) ($p < 0,05$).

Discusión

Limitaciones del estudio

A pesar de que este estudio se basó en la dispensación de recetas prescritas a cargo de la Seguridad Social, sin incluir la libre administración farmacéutica ni la práctica privada, y de que la cuantía de dispensaciones y la toma de medicamentos no pueden considerarse indicadores estrictamente sinónimos, este tipo de análisis ha sido comúnmente aceptado como un marcador fiable del consumo¹⁰. Para analizar las tendencias evolutivas del CAB durante la década 1993-2002 utilizamos los datos previamente estudiados, correspondientes al período 1993-1996, y los comparamos con los de un período similar 2000-2002 obtenidos al final de la década. El período intermedio 1997-1999 no fue específicamente seguido, pero lo ocurrido en este intervalo se dedujo de la comparación entre los períodos estudiados. Para establecer una correlación con las tasas de resistencia bacteriana se utilizaron los datos publicados por

el hospital de referencia de nuestra región sanitaria^{4,5}. Si bien ello constituye una aproximación indirecta, proporciona una base razonable de información. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que la relación temporal entre CAB y desarrollo de resistencia bacteriana es un fenómeno complejo de difícil análisis epidemiológico.

Comparación con otros estudios publicados

El CAB global en nuestra área fue notablemente elevado en relación con los registros inferiores de 10 DHD de otros países europeos con tasas más bajas de resistencia bacteriana³. Nuestras cifras fueron algo superiores a la media de 15,67 DHD constatada en Cataluña en el periodo 1992-1995⁸, pero claramente inferiores a las 21 DHD del conjunto del Estado Español¹⁰. A lo largo de la década de 1990, España ha sido considerada uno de los lugares con mayores tasas de resistencia de *S. pneumoniae* a betalactámicos y macrólidos^{1,2,9}. La presunta relación de este hecho con el CAB global en atención primaria en España ha sido analizado ampliamente en dos artículos recientes^{9,10}, pero este análisis se vio dificultado por la heterogeneidad de los datos aportados desde comunidades sensiblemente diferentes.

Nuestros resultados no muestran una disminución significativa del CAB total a lo largo del tiempo, pero sí una modificación apreciable en el patrón de dicho consumo. Durante el periodo 1993-1996 se consumió una mayor proporción de cefalosporinas, macrólidos y quinolonas, mientras en el periodo 2000-2002 el predominio del consumo de penicilinas fue más notable en detrimento de otros grupos de antibióticos, un perfil más similar al de otros países europeos con tasas inferiores de estas resistencias bacterianas^{1,3}. En esos primeros años de la década de 1990, las tasas de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina y las cefalosporinas llegaron a ser del 40 y del 20%, respectivamente, para luego estabilizarse, mientras la resistencia a los macrólidos se incrementó de forma paulatina hasta un 20% en la segunda mitad de esta década⁴. Las tasas de resistencia de *S. pneumoniae* a las penicilinas y las cefalosporinas se han relacionado con el CAB total de betalactámicos, especialmente de aminopenicilinas, que son selectoras de resistencia de bajo nivel, y las cefalosporinas por vía oral, principalmente las de tercera generación tipo cefixima, que son potentes selectoras de resistencia de alto nivel. Por otra parte, la resistencia a macrólidos se correlaciona con su consumo total y especialmente con el uso de aquellos de vida media larga, administrados cada 12 o 24 h⁹.

En nuestra región, el consumo total de cefalosporinas y específicamente de las de tercera generación (cefixima y cefitibuteno) fue elevado en el periodo 1993-1996, con una ligera disminución en el periodo 2000-2002. El predominio de aminopenicilinas orales en general y el de amoxicilina respecto a amoxicilina-ácido clavulánico en particular en el último periodo son indicativos de una buena dinámica en el CAB global. El consumo de macrólidos fue elevado especialmente en el periodo 1993-1996, destacando el incre-

Lo conocido sobre el tema

- La aparición de resistencia bacteriana a los antibióticos en las infecciones comunitarias depende en gran parte de su consumo en el ámbito de la atención primaria.
- En el conjunto del Estado Español y también en nuestra región sanitaria Costa de Ponent se ha observado un elevado consumo de antibióticos y una tasa alta de resistencia de *S. pneumoniae* a betalactámicos y macrólidos y de *E. coli* a quinolonas.
- El consumo de cefalosporinas orales de tercera generación y el de macrólidos de vida media larga son los implicados principalmente en la resistencia de *S. pneumoniae*.

Qué aporta este estudio

- Información del consumo de antibióticos en nuestra región sanitaria durante dos periodos, inicial y final, de una década y, por tanto, las bases para el análisis de nuestra sistemática asistencial y las políticas más adecuadas del uso racional de los antibióticos.
- Relaciona estos datos con las tasas de resistencia antibiótica registrados por su hospital de referencia (*S. pneumoniae*: resistencia a penicilina 40%, resistencia a cefalosporinas 20%, resistencia a macrólidos 20%; *E. coli*: resistencia a quinolonas 20%).
- Objetiva una tendencia satisfactoria al aumento de aminopenicilinas (8,897 frente a 7,696) en detrimento de cefalosporinas de tercera generación (0,51 frente a 0,75), pero también un incremento preocupante del uso de claritromicina (1,495 frente a 0,779), azitromicina (0,649 frente a 0,111) y de las nuevas quinolonas (0,185 frente a 0).

mento progresivo en la utilización de claritromicina, como en el resto del Estado Español¹⁰, junto al de azitromicina en el periodo 2000-2002, a expensas del consumo de eritromicina y del resto de macrólidos. Este patrón de uso de macrólidos podría ser más proclive al desarrollo de resistencia. El consumo de quinolonas se ha relacionado con el desarrollo de resistencia en *E. coli* y en menor grado en *S. pneumoniae*^{4,5}. Este problema apareció poco después del lanzamiento y amplio uso de las fluoroquinolonas, constatado en nuestra área en el periodo 1993-1996. En el periodo 2000-2002 se observó un descenso de un 25% en las fluoroquinolonas de primera y segunda generación, pero se introdujeron con un consumo creciente las nuevas quinolonas, levofloxacin y moxifloxacin.

Relevancia clínica

El presente estudio aporta una información útil para promover las políticas de uso racional de antibióticos en el ámbito de nuestra región sanitaria. Los estudios de ámbito estatal o internacional son de indudable interés, pero es el conocimiento detallado de nuestro entorno el que nos permite finalmente interpretar nuestra práctica asistencial. Este tipo de análisis pueden facilitar la elaboración de recomendaciones y guías de los programas de formación continuada de carácter local más útiles para nuestra práctica clínica sistemática.

Conclusiones y directrices para futuras investigaciones

El CAB en nuestra región sanitaria, con una tasa elevada de resistencia bacteriana, siguió una tendencia satisfactoria durante la última década. El CAB total fue elevado con relación al de otros países europeos, pero inferior al del conjunto del Estado Español. La disminución observada en el tiempo no fue significativa, pero sí se constató una modificación en su perfil, con un predominio de aminopenicilinas y un menor protagonismo de macrólidos, cefalosporinas y quinolonas. La prevalencia de amoxicilina sobre amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima entre las cefalosporinas orales, claritromicina entre los macrólidos y fluoroquinolonas de primera y segunda generación podría considerarse adecuada; una mejoría de este parámetro apuntaría a una reducción en su utilización, a expensas de las indicaciones en las que estos antibióticos no fueran claramente necesarios. Por el contrario, el consumo de azitromicina, cefixima y moxifloxacino debería ser seriamente cuestionado. La evaluación continuada del CAB en nuestra área de atención primaria y las tasas de resistencia bacteriana deberían ser motivo de posteriores estudios.

Bibliografía

1. Baquero F. A task force of the general direction for health planning of the spanish ministry of health. Antibiotic resistance in Spain: what can be done? *Clin Infect Dis* 1996;23:819-23.
2. Levy SB. Editorial response: antibiotic resistance worldwide: a Spanish Task Force responds. *Clin Infect Dis* 1996;23:824-6.
3. Bronzwaer S, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al, and participants in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerging Infect Dis* 2002;8:278-82.
4. Liñares J, Tubau F, Domínguez MA. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain: an overview in the 1990s. En: Tomasz A, editor. *Streptococcus pneumoniae: molecular biology & mechanisms of disease*. New York: Mary Ann Liebert Inc., 2000; p. 399-407.
5. Peña C, Albareda JM, Pallarés R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:520-4.
6. Millet FJ, Gracia S, Madrideojos R, Solé J. Consumo de antibióticos (1993-1996) en la atención primaria de un área sanitaria con una tasa elevada de resistencias bacterianas. *Aten Primaria* 1998;21:451-7.
7. Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index, with defined daily dose (DDD). Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 1995.
8. Llop JC. Evolución en la utilización de antibacterianos en Cataluña. Impacto de los nuevos fármacos comercializados. *Aten Primaria* 1997;19:230-5.
9. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, García-Rey C, Dal-Re R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain (1979-1997). *J Antimicrob Chemother* 2000;46:767-73.
10. Ruiz Bremón A, Ruiz-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;45:395-400.

ANEXO 1

Porcentaje de variación del consumo de antibióticos (DHD) en la región Costa de Ponent en los periodos 1993-1996 y 2000-2002

Antibióticos	Primer período					Segundo período					%V 1°-2° p
	1993	1994	1995	1996	media (IC del 95%) 1° p	2000	2001	2002	media (IC del 95%) 2° p		
Penicilinas	8,668	7,877	8,938	8,395	8,469 (8,446-8,492)	9,098	8,857	9,511	9,155 (9,14-9,17)	(8,1) ^a	
Amoxicilina	5,111	4,526	5,149	4,727	4,878 (4,863-4,893)	6,206	5,988	6,378	6,19 (6,181-6,199)	(26,8) ^b	
Amoxicilina-ácido clavulánico	2,571	2,568	3,084	3,05	2,818 (2,804-2,832)	2,616	2,609	2,896	2,707 (2,699-2,714)	(-3,9) NS	
Otras	0,986	0,783	0,705	0,618	0,773 (0,766-0,78)	0,276	0,26	0,237	0,257 (0,256-0,257)	(-66,7) ^b	
Cefalosporinas	1,47	1,62	1,975	2,1	1,79 (1,775-1,805)	1,762	1,487	1,479	1,576 (1,568-1,583)	(-11,9) NS	
Primera generación	0,086	0,069	0,069	0,064	0,072 (0,071-0,072)	0,041	0,03	0,03	0,033 (0,032-0,033)	(-54,1) ^b	
Segunda generación	0,894	0,809	1,002	1,173	0,969 (0,962-0,976)	1,163	0,989	0,944	1,032 (1,026-1,037)	(6,5) NS	
Cefuroxima	0,352	0,325	0,426	0,565	0,417 (0,412-0,422)	0,914	0,804	0,824	0,847 (0,844-0,849)	(103,1) ^b	
Cefaclor	0,385	0,362	0,411	0,366	0,381 (0,38-0,382)	0,177	0,115	0,081	0,124 (0,121-0,126)	(-67,4) ^b	
Cefonicida	0,156	0,121	0,124	0,106	0,126 (0,125-0,127)	0,047	0,035	0,011	0,031 (0,03-0,031)	(-75,3) ^b	
Tercera generación	0,498	0,741	0,902	0,862	0,75 (0,739-0,757)	0,558	0,468	0,505	0,51 (0,508-0,512)	(-32) NS	
Cefixima	0,442	0,58	0,668	0,681	0,595 (0,59-0,6)	0,382	0,33	0,35	0,354 (0,352-0,355)	(-40,5) ^b	
Ceftibuteno	0,056	0,129	0,212	0,17	0,143 (0,14-0,146)	0,142	0,094	0,092	0,109 (0,107-0,110)	(-23,7) NS	
Macrólidos	2,995	2,574	3,192	3,34	3,02 (3,036-3,184)	2,86	2,652	2,664	2,725 (2,719-2,730)	(-9,7) NS	
Eritromicina	0,953	0,648	0,689	0,625	0,728 (0,721-0,735)	0,22	0,174	0,153	0,18-0,183)	(-75) ^b	
Claritromicina	0,504	0,53	0,895	1,189	0,779 (0,763-0,795)	1,481	1,485	1,519	1,495 (1,494-1,495)	(91,9) ^b	
Azitromicina	0,05	0,078	0,133	0,184	0,111 (0,109-0,113)	0,657	0,627	0,663	0,649 (0,648-0,649)	(484,6) ^b	
Roxitromicina	0,597	0,447	0,549	0,531	0,526 (0,523-0,529)	0,162	0,081	0,049	0,097 (0,094-0,099)	(-81,5) ^b	
Josamicina	0,249	0,213	0,223	0,189	0,218 (0,217-0,219)	0,042	0,03	0,029	0,033 (0,032-0,033)	(-84,8) ^b	
Espiramicina	0,261	0,256	0,25	0,243	0,252 (0,251-0,252)	0,136	0,123	0,12	0,126 (0,125-0,126)	(-50) ^b	
Midecamicina	0,36	0,366	0,379	0,306	0,352 (0,351-0,353)	0	0	0,001	0	(-100) ^b	
Diritromicina	0,021	0,034	0,072	0,071	0,049 (0,048-0,05)	0,004	0,003	0,003	0,003 (0,002-0,003)	(-93,8) ^b	
Quinolonas	2,204	2,164	2,3	2,195	2,22 (2,218-2,222)	1,59	1,591	1,685	1,622 (1,619-1,624)	(-26,9) ^b	
Norfloxacino	0,653	0,65	0,662	0,646	0,652 (0,651-0,652)	0,46	0,463	0,481	0,468 (0,467-0,468)	(-28,2) ^b	
Ciprofloxacino	0,989	1,008	1,115	1,105	1,054 (1,051-1,057)	0,812	0,796	0,817	0,808 (0,807-0,808)	(-23,3) ^b	
Ofloxacino	0,118	0,094	0,1	0,106	0,104 (0,103-0,104)	0,052	0,03	0,033	0,038 (0,037-0,038)	(-63,4) ^b	
Levofloxacino						0,053	0,07	0,083	0,068 (0,067-0,068)		
Moxifloxacino						0,08	0,109	0,164	0,117 (0,115-0,118)		
Tetraciclinas	0,667	0,603	0,574	0,515	0,589 (0,586-0,592)	0,294	0,301	0,294	0,296 (0,295-0,296)	(-49,7) ^b	
Sulfamidas	0,758	0,59	0,577	0,568	0,623 (0,619-0,627)	0,225	0,194	0,204	0,207 (0,206-0,207)	(-66,7) ^b	
Total	17,063	15,751	17,907	17,476	17,049 (17,002-17,096)	16,068	15,32	16,09	15,826 (15,806-15,846)	(-7,1) NS	

IC: intervalo de confianza.

^ap = 0,077. ^bp < 0,05; el resto de los parámetros no llegó a alcanzar una significación estadística (test de la U de Mann-Whitney).