



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología**

**Programa de Doctorado en Farmacología**

**Tesis Doctoral**

**Evolución del consumo de macrólidos y amoxicilina/clavulánico en varios países europeos (2007-2010). Evaluación de algunos factores relacionados con las diferencias en su uso.**

**Adriana María Mantilla Rodríguez**

**Barcelona, Septiembre de 2015**



Memoria presentada por  
Adriana María Mantilla Rodríguez para optar al grado de Doctora por la Universitat  
Autònoma de Barcelona.

Tesis Doctoral realizada bajo la dirección de la Dra. Luisa Ibáñez Mora.

Tesis adscrita al Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la  
Universitat Autònoma de Barcelona, en el programa de Doctorado en  
Farmacología.

**Adriana María Mantilla Rodríguez**

**Doctoranda**

Barcelona, 28 de Septiembre de 2015



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología

Programa de doctorado en Farmacología

La Dra. Luisa Ibáñez Mora, profesora asociada del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona e investigadora senior de la sección de Farmacoepidemiología del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebrón

Certifica:

Que la memoria titulada "Evolución del consumo de macrólidos y amoxicilina/clavulánico en varios países europeos (2007-2010). Evaluación de algunos factores relacionados con las diferencias en su uso", presentada por Adriana María Mantilla Rodríguez para optar al grado de Doctora, ha sido realizada bajo mi dirección y está en condiciones de ser presentada para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente.

Para que conste y tenga los efectos que corresponda, firmamos el presente documento en Barcelona, a 28 de Septiembre de 2015.

**Dra. Luisa Ibáñez Mora**

**Directora de la Tesis**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi sentido agradecimiento a la Dra. Luisa Ibáñez Mora por su paciencia y dedicación, sin los cuáles hubiese sido imposible realizar este proyecto.

A mi marido por su apoyo a mi hijo Julián que desde el vientre me dio la fuerza necesaria para vencer los obstáculos.

A mis padres y hermano quienes depositaron su confianza en mí y me acompañaron en esta etapa.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	34
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	35
<b>4. MÉTODOS</b> .....	36
<b>4.1 Consumo de amoxicilina/clavulánico y macrólidos en 10 países europeos: Descripción de los datos proporcionados por IMS Health</b> .....	36
<b>4.2 Correlación Estadística con variables: demográficas, socioeconómicas, y socioculturales</b> .....	42
<b>5. RESULTADO</b> .....	52
<b>5.1 Resultados principales datos de consumo</b> .....	52
<b>5.1.1 Consumo total</b> .....	52
<b>5.1.2 Consumo sector ambulatorio</b> .....	54
<b>5.1.3 Consumo sector hospitalario</b> .....	59
<b>5.2 Porcentajes que representan los antibióticos estudiados en el consumo total</b> .....	63
<b>5.3 Resultados principales de las correlaciones</b> .....	66
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	78
<b>6.1 Hallazgos principales datos de consumo</b> .....	78
<b>6.2 Hallazgos principales de las correlaciones</b> .....	93
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	113
<b>8. REFERENCIAS</b> .....	115

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AC</b>	Anatomical Classification
<b>ADD</b>	Average Daily Dose
<b>AR</b>	Artritis Reumatoide
<b>ARITMO</b>	Arrhythmogenic Potential of Drugs
<b>ATC</b>	Anatomical Therapeutic Chemical
<b>CFST</b>	Colds/Flu/Sore Throat
<b>DDD</b>	Dosis Diaria Definida
<b>DE</b>	Alemania
<b>DHD</b>	DDD/1000 habitantes /día
<b>DILI</b>	Drug Induced Liver Injury
<b>DK</b>	Dinamarca
<b>EAAD</b>	European Antibiotic Awareness Day
<b>EARS</b>	European Antimicrobial Resistance Surveillance
<b>ECDC</b>	Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades
<b>ED</b>	Equipotential Dose
<b>EEE</b>	Espacio Económico Europeo
<b>EEUU</b>	Estados Unidos
<b>EphMRA</b>	European Pharmaceutical Market Research Association
<b>ES</b>	España
<b>ESAC</b>	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
<b>EUM</b>	Estudios de Utilización de Medicamentos
<b>FF</b>	Forma Farmacéutica
<b>FR</b>	Francia
<b>GP</b>	General Practitioner
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>IDH</b>	Índice de desarrollo humano
<b>IMN</b>	International Mood Network
<b>IMS</b>	International Marketing Services
<b>IND</b>	Individualism / Individualismo
<b>IT</b>	Italia
<b>IVR</b>	Indulgence vs. Restraint / Indulgencia vs Restricción
<b>LTO</b>	Long-Term Orientation / Orientación a largo plazo
<b>MAS</b>	Masculinity / Masculinidad

<b>MBE</b>	Modificadores Biológicos de la Enfermedad
<b>MIDAS</b>	Multinational Integrated Data Analysis System
<b>MMD</b>	Minimum Marketed Dose
<b>MRSA</b>	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NL</b>	Países Bajos
<b>NO</b>	Noruega
<b>OCDE</b>	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PBIRG</b>	Pharmaceutical Business Intelligence and Research Group
<b>PCR</b>	Reacción en Cadena de la Polimerasa
<b>PDD</b>	Prescribed Daily Dose / Dosis Diaria Prescrita
<b>PDI</b>	Power Distance Index/ Distancia al poder
<b>PIB</b>	Producto Interno Bruto
<b>PL</b>	Polonia
<b>PPA</b>	Paridad del Poder Adquisitivo
<b>PVL</b>	Precio Venta de Laboratorio
<b>PY</b>	Person-year
<b>RAM</b>	Reacciones Adversas a Medicamentos
<b>SAR</b>	Self-medication with Antibiotics and Resistance
<b>SE</b>	Suecia
<b>TEA</b>	Trastorno del Espectro Autista
<b>TK</b>	Techniker Krankenkasse
<b>UAI</b>	Uncertainty Avoidance Index /Control de la incertidumbre
<b>UE</b>	Unión Europea
<b>UI</b>	Unidades Internacionales
<b>UK</b>	Reino unido
<b>UMC</b>	Uppsala Monitoring Centre
<b>UV</b>	Unidades Vendidas
<b>VSM</b>	Values Survey Module





## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas siguen siendo un grave problema sanitario y económico a escala mundial, debido a su elevada incidencia y alta morbimortalidad asociada. Son uno de los principales motivos de consulta médica en los países desarrollados: entre el 25 y el 40% de las personas que acuden al médico, lo hacen por una patología infecciosa.<sup>1</sup>

En España son unas de las patologías más frecuentemente atendidas en las consultas de Atención Primaria; una de cada tres visitas en adultos y tres de cada cuatro en niños, son debidas a este tipo de enfermedades, lo que representa aproximadamente el 20% de las patologías atendidas.<sup>2</sup>

Los antibióticos han dejado de ser el grupo de fármacos más prescritos, debido a los cambios en los patrones de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. Actualmente se ubican detrás de los fármacos para el tratamiento de enfermedades crónicas. Sin embargo, los antibióticos continúan teniendo un alto índice de consumo y representando un volumen importante del gasto farmacéutico tanto en el ámbito hospitalario como en el de atención primaria.<sup>3</sup>

Si el consumo de antibióticos es inferior al de otros grupos terapéuticos, excepto quizás en pediatría, y tampoco tiene tendencia a un crecimiento rápido como ocurre con otros grupos, ¿por qué preocupa tanto cómo se usan los antibióticos? Tal vez porque estamos inmersos en la llamada por algunos «crisis de los antibióticos».<sup>4</sup> La progresiva resistencia a los antibióticos conocidos se convierte en un problema de salud pública, sin que haya un número suficiente de nuevos antibióticos para frenar el proceso.<sup>5</sup>

El 70% de los antibióticos se consumen desde los países desarrollados.<sup>6</sup> Un estudio realizado por Patrick<sup>7</sup> durante el periodo 1995-2000 cuya fuente de datos fueron centros de atención primaria, afirma que el consumo ambulatorio de antibióticos en el año 2.000 en Dinamarca ascendía a 12,3 Dosis Diaria Definida (DDD) frente a las 17,9 DDD de la Columbia Británica (Canadá), lugares con similar esperanza de vida e incidencia de

enfermedades infecciosas. Goossens et al<sup>8</sup> realizaron en 2004 un estudio comparativo entre el consumo en Estados Unidos (EE.UU.) y los países de la Unión Europea (U.E.), utilizando datos de reembolso. El consumo del país americano, con 22,92 DDD, fue mayor que la media del consumo europeo (19,04 DDD). Sólo el consumo de Grecia, Francia e Italia fue mayor que el uso medio norteamericano. En 2001 Cars et al<sup>9</sup> publican un estudio sobre consumo extrahospitalario de antibióticos en 15 países de la U.E., con muestras de ambulatorios, encontrando una zona de bajo consumo, en la que se incluyen países del norte y centro de Europa como Holanda (8,9 DDD), Dinamarca (11,3 DDD), Suecia (13,5 DDD) y Alemania (13,6 DDD), y una zona de alto consumo en la que se encuentran, entre otros, Francia (36,5 DDD), España (32,4 DDD), Portugal (28,8 DDD) y Bélgica (26,7 DDD). Durante el periodo 1997-2002 el consumo medio europeo ascendió a 20 DDD.

Según datos de la *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC)<sup>10</sup>, en 2009 el consumo ambulatorio de antibióticos para uso sistémico en Europa (grupo J01 de la clasificación *Anatomical Therapeutic Chemical* [ATC]) varió desde 10,19 DDD/1000habitantes /día (DHD) en Rumanía hasta 38,64 DHD en Grecia, con una media de uso europea para ese año de 18,97 DHD (España, 19,68 DHD); en el 50% de los países europeos el consumo fue de entre 15,15 y 23,10 DHD. Por encima de los valores medios estuvieron, además de Grecia, Francia, Italia y Bélgica, y por debajo, Suecia, Holanda y Suiza. Estos datos continúan mostrando el patrón descrito por Cars, donde existe una gran variabilidad europea, con mayor consumo en países del sur y del este de Europa y menos consumo en países centrales y nórdicos. Esta tendencia de consumo se corresponde con un mapa similar de resistencias a los antibióticos según la *European Antimicrobial Resistance Surveillance* (EARS).<sup>11</sup>

Varios estudios que evalúan consumo de medicamentos en Europa han utilizado datos provenientes de International Marketing Services (IMS) de su base de datos Multinational Integrated Data Analysis System (MIDAS).<sup>12-16</sup> En estos estudios se reconoce que pueden existir diferencias en la calidad de los datos de IMS entre los diferentes países, por lo que, el consumo real de un fármaco puede diferir de lo que se refleja en las ventas por diversos factores. Por ejemplo en algunos países, IMS recopila datos sólo en farmacias, en otras ocasiones IMS utiliza una muestra de un número de farmacias y mayoristas para estimar las ventas de todas las oficinas de farmacia y de hospital en un país. Sin embargo, en la mayoría de países, los datos se recogen de las ventas de los

mayoristas y fabricantes a las farmacias minoristas o de hospital, lo que permite la comparación entre países.

En cuanto a estudios que evalúen datos de consumo de antibióticos en Europa, el grupo ESAC es uno de los que más ha investigado y publicado al respecto. Sin embargo, casi la totalidad de sus estudios se centran exclusivamente en consumo ambulatorio.<sup>17-22</sup> Solo algunos estudios de ESAC abordan el consumo hospitalario, pero éstos se han basado en encuestas para estimar el consumo.<sup>23-25</sup>

En marzo de 2013, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC)<sup>26</sup>, puso en marcha una nueva base de datos interactiva y publicó su primer informe sobre la vigilancia del consumo de antibióticos en Europa. El ECDC recoge datos sobre el consumo de antimicrobianos de 29 países de la UE y del Espacio Económico Europeo (EEE) a través del grupo ESAC entre 1997 y 2009. En 2011 el proyecto fue trasladado al ECDC y pasó a llamarse ESAC-Net. Su más reciente informe publicado en 2013, presenta los datos de 2010 tanto en atención primaria, como en el sector hospitalario.<sup>26</sup> El informe incluye datos de tres grandes grupos de antimicrobianos: antibacterianos de uso sistémico (grupo ATC J01), antimicóticos para uso sistémico (grupos ATC J02 y D01BA) y antivirales para uso sistémico (grupo ATC J05). Algunas conclusiones del informe son que, en promedio, el 90 % de los antibacterianos de uso sistémico se consumen en la comunidad, es decir fuera de los hospitales. En 2010, el consumo de antibacterianos de uso sistémico variaba en un factor de 3,5 entre los países participantes: 39,4 a 11,1 DDD por 1.000 habitantes y día. Otra de las conclusiones del informe es que la tendencia al alza en el consumo de antibacterianos de uso sistémico que se había observado en la comunidad en los años anteriores se interrumpió en 2010.

A pesar de la preocupación generalizada acerca del aumento en el uso de antibióticos, hacen falta estudios con datos comparativos de diferentes países europeos sobre las tasas de uso. Un reciente estudio de 2015<sup>27</sup> fue diseñado para medir y entender la variación en el consumo de antibióticos en cinco países europeos (Dinamarca, Alemania, Países Bajos, España y el Reino Unido) a través de siete bases de datos clínicas europeas de atención primaria entre 2004 y 2009. El estudio utilizó un protocolo común. Los datos fueron estratificados por sexo, edad y tipo de antibiótico. Se realizaron análisis separados para medir las indicaciones subyacentes más comunes que conduce a la prescripción de un antibiótico. Los resultados mostraron que el promedio anual de prevalencia de uso de antibióticos varió de 15 a 30 usuarios por cada 100 pacientes en

Holanda y España, respectivamente. En todas las bases de datos se observó una mayor prevalencia de uso de antibióticos en pacientes de sexo femenino, niños (0-9 años) y adultos mayores (más de 80 años). La prevalencia puntual más baja se registró en junio y septiembre y osciló entre 0,51 (Holanda) a 1,47 (Reino Unido) por 100 pacientes por día. Se diagnosticó una infección de las vías respiratorias, en el 12% en Holanda vs. 49% en España, y el tipo más común del antibiótico prescrito fueron las penicilinas.

El aumento en el consumo de antibióticos en los últimos años ha tenido importantes consecuencias desde el punto de vista de salud pública. El uso desmedido ha ejercido una presión selectiva sobre las bacterias susceptibles favoreciendo la aparición de cepas resistentes.<sup>28</sup> Se afirma que en general el 85-90% de todos los antibióticos consumidos en un país en medicina humana se prescriben en atención primaria, y que el 50% de las prescripciones son de dudoso o nulo valor terapéutico.<sup>29</sup> Además, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se calcula que aproximadamente un 50% de los antibióticos se prescriben, dispensan o venden de forma inapropiada, y la mitad de los pacientes no toman los medicamentos correctamente.<sup>30</sup>

Actualmente, los principales problemas de utilización de los antibióticos son un uso excesivo, una indicación incorrecta del antibiótico escogido y una alta tendencia a utilizar nuevos antibióticos que no aportan mejoras sustanciales sobre otros fármacos del mismo grupo, estando por el contrario, menos experimentados y siendo más caros. Todas estas deficiencias además de favorecer las resistencias, facilitan la toxicidad y elevan el coste económico de la terapia. El identificar señales de seguridad de los medicamentos tan pronto como sea posible, minimiza posibles consecuencias clínicas y económicas.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un riesgo inherente de todos los tratamientos con medicamentos y es modulado por diversos factores, que incluyen las características farmacocinéticas, poblacionales o genéticas. Debido a la alta frecuencia y las consecuencias potencialmente serias, las reacciones adversas pueden tener un impacto dramático en la práctica clínica, tanto desde el punto de vista clínico como económico.

En muchos países, las RAM representan más del 10% del número total de casos de hospitalización.<sup>31</sup> El tratamiento de las enfermedades causadas por las RAM requiere una

enorme cantidad de recursos financieros, y se estima que varios países gastan entre el 15% y el 20% de los presupuestos hospitalarios para tratar este tipo de complicaciones.<sup>32,33</sup>

La vigilancia y análisis de los costos de tratamiento asociados a las RAM se ha convertido en un tema clave de la investigación en Europa y EE.UU. en los últimos años. Hoonhout<sup>34</sup> y sus colegas estiman que los costos médicos directos en hospitales holandeses han ascendido a 355 millones de euros al año para todos los eventos adversos y 161 millones de euros para los eventos adversos evitables en 2004.

A nivel europeo, un estudio alemán<sup>35</sup> estima que los costos promedio de tratamiento de una única RAM en aproximadamente € 2.250. Los costos totales sumarían € 434 millones por año para Alemania. Teniendo en cuenta la proporción de casos evitables (20,1%), equivaldría a un potencial ahorro de € 87 millones por año. Estudios realizados en Suecia<sup>36,37</sup> han estimado el coste de las RAM en cerca de 20 millones de euros por cada 100 000 habitantes adultos por año. Los servicios de hospitalización representaron el 53,9% del total de los costes directos causados por las RAM. Para los pacientes con RAM, el coste social de la enfermedad en promedio fue de 5.860 euros, de los cuales los costos directos representaron un 45-67%, y los costos indirectos un 32-55%. El costo social de la enfermedad (pérdida de productividad, discapacidad) fue mayor para los pacientes con RAM en comparación con otros pacientes. Las RAM causaron el 9,5% del total de los costes sanitarios directos en la población estudiada.

Se ha establecido que una de las principales causas de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) es el uso inadecuado de los mismos. Sus consecuencias incluyen ingreso hospitalario, prolongación de la estancia hospitalaria y visitas al departamento de urgencias.<sup>38</sup> Las reacciones adversas a medicamentos representan el 4,2-30% de los ingresos hospitalarios en los EE.UU. y Canadá, 5,7 a 18,8% de los ingresos en Australia, y 2.5 a 10.6% de los ingresos en Europa.<sup>39</sup>

Este proyecto se centrará en la descripción del uso de macrólidos y amoxicilina/clavulánico en varios países europeos. La selección de estos antibióticos se debe a la importancia de estudiar su consumo por varios factores:

Hay un alto consumo de éstos antimicrobianos, tanto en el ámbito ambulatorio como en el hospitalario.<sup>24,25</sup> Según el último informe del ECDC<sup>26</sup> en todos los países analizados, las penicilinas (J01C subgrupo ATC) fueron los antibióticos de mayor consumo en la comunidad. En diez de los 26 países, penicilinas contribuyeron al 50% o más del consumo total de antibacterianos de uso sistémico (grupo ATC J01) en atención primaria.

En segundo lugar, ya se ha mencionado que el abuso y el uso indebido de los antibacterianos condicionan la creciente resistencia en todo el mundo. Del grupo de antibióticos, las penicilinas de amplio espectro como la amoxicilina/clavulánico y los macrólidos se encuentran dentro de los grupos que se han visto asociados a mayor resistencia en comparación con los antibióticos de espectro estrecho.<sup>40</sup>

Por último, evaluaciones sobre la hepatotoxicidad inducida por medicamentos han concluido que los antibióticos son la clase más frecuente de medicamentos relacionada con *Drug Induced Liver Injury* (DILI)<sup>41</sup> dentro de los cuales la amoxicilina / ácido clavulánico. y los macrólidos son algunos de los antibacterianos más frecuentemente asociados tal y como lo describen las publicaciones de Sabate<sup>42</sup> y de Abajo.<sup>43</sup> La revisión sistemática más actualizada encontrada sobre DILI de 2014<sup>44</sup>, seleccionó 6 estudios para describir la epidemiología de esta reacción adversa. De los 6 estudios seleccionados, en 4 de ellos la amoxicilina / ácido clavulánico. fue el principal antibiótico implicado.

Esta es la razón principal para centrarnos específicamente en los patrones de uso de los macrólidos y la amoxicilina / ácido clavulánico..

Dentro de las reacciones adversas por fármacos el daño hepático asociado al uso de medicamentos DILI, se ha identificado como un grave problema de salud pública y la principal causa de fallo hepático<sup>45-47</sup>, así como una de las principales razones de retirada de medicamentos del mercado.<sup>48</sup> En general, el diagnóstico de DILI es complejo y no estandarizado debido a la dificultad en la detección y la falta de marcadores fiables<sup>49,50</sup> sin que hasta el momento exista consenso sobre los criterios para establecer su diagnóstico.

En un estudio de base poblacional de Ibáñez et al<sup>51</sup>, con datos de una red de hospitales colaboradores en el área de Barcelona, se estimó la incidencia de daño hepático agudo

en 7,4 por cada 10 habitantes por año (Intervalo de confianza (IC) 95%; 6,0-8,8), la cual aumentó con la edad.

En cuanto a la mortalidad de esta reacción adversa, se ha estimado que la combinación de altos niveles de aminotransferasas (patrón hepatocelular) con ictericia, se asocia con una alta tasa de mortalidad de aproximadamente 10%<sup>45</sup> y es conocido como "regla de Hy".<sup>52</sup> Múltiples estudios que evaluaron el pronóstico de DILI<sup>53-58</sup> han confirmado la regla de Hy con tasas de letalidad que van entre 11,7% y 15%. En el estudio de base poblacional de Ibáñez et al<sup>51</sup> la tasa de letalidad fue de 11,9% y la mortalidad de 0,8 por millón de personas-año. Si se desarrolla insuficiencia hepática aguda secundaria a DILI, el pronóstico es devastador, con una probabilidad de supervivencia de tan sólo el 26% sin trasplante hepático.<sup>59</sup>

De la información revisada hasta el momento podemos concluir que el consumo de macrólidos y amoxicilina/clavulánico, así como sus repercusiones en términos de resistencias y toxicidad asociada, son un tema de interés desde el punto de vista de salud pública.

De igual manera la evaluación de probables factores condicionantes de las diferencias de consumo de antibióticos que se pueden observar entre países, es de utilidad para conocer posibles puntos de intervención en la lucha por un uso más racional de este tipo de medicamentos.

En este sentido, se han relacionado diferentes factores para intentar dar explicación a las diferencias en el consumo observadas entre países, estos factores incluyen variables demográficas, económicas y socioculturales.

En cuanto a los determinantes sociodemográficos, es sabido que las enfermedades infecciosas geriátricas son un importante problema de atención de la salud. Las infecciones en las personas mayores son más frecuentes que en los adultos más jóvenes, y a menudo se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad, además de poder presentarse de una forma atípica. El grupo ESAC y concretamente la subdivisión *Hospital Care Subproject Group*, centró uno de sus estudios<sup>60</sup> en la investigación del consumo de antibióticos a nivel hospitalario con datos de prescripción en varios hospitales de diferentes países europeos. Los pacientes fueron estratificados en tres grupos de edad (65-74, 75-84 y  $\geq 85$  años) en comparación con un cuarto grupo de edad de referencia (18-64 años), con el objetivo de identificar la calidad de los indicadores de

atención específicos para las personas mayores. La dosis diaria prescrita (PDD) se comparó con la DDD y las diferencias en la prescripción se evaluaron mediante análisis de regresión logística multivariante. Los resultados mostraron que las penicilinas fueron los antibióticos de uso más frecuente en todos los grupos de edad (rango: 32% en el grupo de referencia a 41% en el grupo de edad  $\geq 85$  años). El análisis multivariado mostró una diferencia significativa en el consumo entre el grupo de edad de 65 a 74 años y el correspondiente grupo de referencia para las quinolonas, tetraciclinas y aminoglucósidos. Esta diferencia respecto a los grupos de referencia, se multiplicó por 4 en los grupos de 75-84 y  $\geq 85$  años de edad, respectivamente. Como conclusión el estudio identificó un elevado uso de agentes antimicrobianos que se asocian con efectos adversos graves o un índice terapéutico estrecho, lo que recalca la importancia de la estrecha vigilancia de la prescripción en pacientes de edad avanzada.

Estas consideraciones también se apoyan con los datos de un reciente estudio de 2015<sup>61</sup> que examina los patrones de uso ambulatorio de antibióticos entre los adultos de cinco países europeos. Fueron utilizados los datos de salud de 28,8 millones de adultos a partir de seis bases de datos poblacionales pertenecientes al proyecto *Arrhythmogenic Potential of Drugs* (ARITMO), para determinar información sobre el uso de antibióticos sistémicos en Dinamarca (2000-2008), los Países Bajos (1999-2010), Italia (2000-2010), el Reino Unido (1996 -2009), y Alemania (2004-2008). Se estimó el consumo de antibióticos expresado en DHD de forma específica y general, así como por grupos de edad y sexo. Se calculó la prevalencia anual de la población por edad y sexo normalizada del uso de antibióticos por 1000 personas-años (PY) y la duración media (en días) del uso de antibióticos. Los resultados mostraron que el uso de antibióticos en general varió de 8,7 DHD en el Reino Unido a 18,1 DDD en Dinamarca, lo que representa una variación geográfica de 2.1 veces. En todos los países, la prescripción fue relativamente alta entre los individuos de 15 a 19 años; menor en los mayores de 20 a 50 años; y luego aumentó de manera constante alcanzando 41,8 DHD en individuos  $\geq 85$  años en Dinamarca. Después de controlar por edad y el sexo, la prevalencia del uso de antibióticos varió triple, yendo de 160.2 / 1000 PY en el Reino Unido a 421,1 / 1000 PY en Italia. Un mayor consumo de antibióticos el grupo de mujeres respecto a los hombres fue observado en todos los países. El estudio concluye que los patrones de prescripción varían sustancialmente entre los países europeos, siendo una observación común un mayor consumo de antibióticos en las mujeres y los ancianos.

A nivel de España también existe evidencia de esta asociación. El estudio de Malo et al<sup>40</sup> de 2014, se centró en el estudio de los usuarios de cantidades más elevadas de



antibióticos y su importancia al jugar un papel destacado como contribuyentes al aumento de riesgo de resistencia a los antimicrobianos. Se aplicaron diferentes métodos para identificar y caracterizar el grupo de usuarios importantes de antibióticos en España, así como su exposición a los antibióticos. Los datos sobre la prescripción ambulatoria de antibióticos (ATC J01) en 2010 se obtuvieron de una base de datos de prescripción médica que abarca Aragón, en el noreste de España. Se analizó el consumo de antimicrobianos a nivel individual tanto de acuerdo con el volumen de DDD como del número de paquetes comprados por año. Los usuarios importantes de antibióticos fueron identificados y caracterizados por la edad, el género, y su perfil de prescripción de antimicrobianos. Se demostraron diferencias sustanciales en el uso individual de los antimicrobianos. Los usuarios importantes de antibióticos (5% de los individuos con mayor consumo) fueron responsables del 21% del total de DDD consumida y recibieron  $\geq 6$  paquetes por año. Los adultos de edad avanzada ( $\geq 60$  años) y niños pequeños (0-9 años) fueron las personas expuestas a un mayor volumen de antibióticos y con la exposición más frecuente, respectivamente. Los usuarios habituales recibieron una alta proporción de los antibióticos no recomendados como primera opción en la atención primaria de salud. En conclusión, los usuarios importantes de antibióticos consistían principalmente en niños y adultos mayores. El uso excesivo e inadecuado de antibióticos (alta cantidad y frecuencia, y elección inadecuada) conduce a un riesgo sustancial de la aparición y propagación de bacterias resistentes. El estudio concluye que las intervenciones para reducir el uso excesivo de antibióticos, deberían ser principalmente dirigidos a niños y ancianos.

Por otra parte, el estudio observacional de Serna et al<sup>62</sup> de 2011, valiéndose de datos retrospectivos de reembolso de antibióticos, analizó el consumo y su distribución por edad y sexo, así como el grupo terapéutico más prescrito en la provincia de Lleida entre 2002-2007. Se calcularon las DDD, así como el número de pacientes en tratamiento. Las variables de estudio fueron: edad, sexo, número de pacientes bajo tratamiento con antibióticos y el grupo farmacológico. El estudio mostró que la prevalencia media de los pacientes que recibieron antibióticos fue 36,93% (33,51% en hombres y 40,42% en mujeres). El número total de DDD en Lleida durante el año 2007 fue 23,52. La mayoría (56%) había recibido antibióticos una vez al año. La prevalencia del consumo de antibióticos tuvo una forma de "V", con valores más altos entre los niños y los ancianos. La exposición anual a los antibióticos fue de en el 58,8% del grupo de edad de 0 a 4 años de edad siendo el antibiótico más prescrito la amoxicilina / ácido clavulánico.

Podemos concluir que la edad se presenta como un factor a tener en cuenta; quizá por una parte por la relación directa con la comorbilidad, por la mayor demanda farmacológica en los niños y adultos mayores o por una prescripción más defensiva o preventiva basada en la mayor "vulnerabilidad" de estos grupos etarios.

Existen varios estudios que relacionan el consumo de fármacos con variables económicas. Un estudio portugués de 2013<sup>63</sup>, evidencia con gran preocupación las diferencias en el acceso a productos biológicos para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) dentro de la UE, a pesar de encontrarse igualmente disponibles. Se caracterizó el mercado de los productos biológicos para 15 países europeos. Se recogieron las posibles variables que pueden influir en el acceso de los pacientes a los productos biológicos para el tratamiento de la AR, también se recogieron datos demográficos, económicos, financiación de los biológicos, entre otros. Se utilizó un modelo de regresión multivariable se puso en evidencia que las diferencias observadas entre países se explican principalmente por su Producto Interno Bruto (PIB) per cápita. El uso actual de algunos biológicos en Portugal mostró similitud con el correspondiente a 5 años antes en el Reino Unido, Francia, Alemania o España, explicando por qué el uso de este grupo de fármacos en Portugal se situó en el 7% en 2010, 12 puntos porcentuales por debajo de la media de los países seleccionados. Los autores concluyen que el PIB per cápita, y el canal de distribución de los productos biológicos parecen ser los mejores factores explicativos de estas fluctuaciones en los países europeos.

Estos resultados están alineados con los encontrados por Putrik et al<sup>64</sup> quienes investigaron en un estudio transversal igualmente en pacientes con AR el acceso a tratamientos biológicos y modificadores de la enfermedad en 46 países europeos. Se estudiaron datos sobre el bienestar socio-económico PIB per cápita y datos sobre el estado de salud de los pacientes con AR obtenidos de un estudio observacional. Todas las dimensiones de acceso a los medicamentos se correlacionaron positivamente con el bienestar económico del país (coeficientes de 0,69 a 0,86 para las puntuaciones globales de acceso) concluyendo que los pacientes con AR en los países de ingresos más bajos de Europa tienen menos acceso a este tipo de medicamentos, con precios especialmente llamativos para los llamados Modificadores Biológicos de la Enfermedad (MBE) en algunos de estos países. Partiendo de la base de que son tratamientos igualmente necesarios entre los países para el tratamiento de la AR, este estudio concluye

importantes desigualdades en el acceso al tratamiento farmacológico para la AR en Europa.

En 2012 el estudio de Picavet<sup>12</sup> quiso cuantificar tanto las ventas y volumen de consumo de los medicamentos huérfanos en Europa como evaluar si el PIB de un país y / o la evaluación de tecnologías sanitarias influía en la captación del mercado de los medicamentos huérfanos. Se analizaron el número de medicamentos huérfanos lanzados y el volumen de ventas y captación de 17 medicamentos huérfanos en 23 países europeos desde 2001 hasta principios de 2010 utilizando la base de datos de IMS Health. Los países se agruparon con base en el PIB y la disponibilidad de un organismo de evaluación de tecnologías sanitarias. Se observó que la absorción de los medicamentos huérfanos varió entre los países europeos. Los volúmenes y las contribuciones de los medicamentos huérfanos más altas en el primer año se produjeron en países con un alto PIB (e implícitamente, un mayor presupuesto para la salud), independientemente de la existencia de una organización de evaluación. Por el contrario, en los países con un PIB bajo, medicamentos huérfanos eran menos disponibles aun existiendo una organización formal. Allí, las restricciones presupuestarias pueden causar la exclusión de los medicamentos huérfanos menos rentables. Se concluyó que existe una variación sustancial en la absorción por el mercado de los medicamentos huérfanos relacionada con el PIB. Esta variación podría tener implicaciones importantes con respecto al acceso a la atención y la desigualdad de trato entre pacientes de diferentes países.

El estudio de Bloommaert<sup>65</sup>, tuvo como objetivo identificar los principales factores determinantes que explican las variaciones entre país y año en el uso de antibióticos y las resistencias. Utilizó datos sobre el uso de antibióticos ambulatorias expresados en DHD para 19 países europeos entre 1999-2007, junto con 181 variables de descripción de los países en términos de su agricultura, cultura, demografía, educación, organización sanitaria y socioeconomía. Después de evaluar la superposición y la pertinencia, se seleccionaron los determinantes significativos del uso de antibióticos, encontrando que la humedad relativa, el gasto sanitario proporcional al PIB, la proporción de población de > 65 años y la disponibilidad de guías de tratamiento se asociaron con un mayor consumo de antibióticos. Las restricciones a las actividades de marketing hacia los prescriptores, densidad de población, el nivel educativo y el grado de ateísmo se asociaron con un menor consumo. El estudio concluye que los factores antes mencionados influyen sobre el uso de antibióticos a nivel de país y son factores que podrían ser modificados al menos parcialmente por decisiones políticas.

Estudiar las diferencias regionales e identificar determinantes del consumo de antibióticos en la atención ambulatoria en Hungría fueron los objetivos de la investigación de Matuz et al.<sup>66</sup> El estudio utilizó datos regionales de distribución de ventas de antibióticos convertidos a DHD y varios posibles determinantes como PIB, el número de personas que reciben acceso gratuito a los medicamentos, el número de personas por 100 habitaciones, el número de pacientes visitados por médico general (GP), el número anual de consultas y visitas a domicilio por GP, y la densidad de las farmacias. Las correlaciones fueron evaluadas mediante el test de rangos de Spearman.

Los resultados pusieron en evidencia grandes y estables diferencias interregionales en el consumo de antibióticos. En lo referente al PIB se evidenció una relación negativa estadísticamente significativa con respecto al consumo de antibióticos ( $r = -0.59$ ,  $p = 0.006$ ). Para los autores esto podría explicarse por el hecho de que muchos grupos de población de bajos ingresos, como los desempleados y los jubilados, son excluidos de las estadísticas de ingresos netos en Hungría. La otra observación que mostró asociación, significativa fue el número de personas que reciben acceso gratuito a los medicamentos por 10 000 habitantes ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,00001$ ). En conclusión, los autores justifican estudios más detallados para comprender mejor los factores determinantes del uso de antibióticos en poblaciones específicas de pacientes e identificar los determinantes adicionales a nivel regional.

Un interesante artículo sobre la automedicación con antibióticos en países europeos analiza diferentes factores relacionados incluido el PIB.<sup>67</sup> Según varios autores holandeses la automedicación con antibióticos se produce con frecuencia entre la población en Europa, sobre todo en los países del sur y del este. Su estudio de 2006 estudió el impacto de los factores predisponentes como el nivel de riqueza de un país expresado por el PIB, y otros como las actitudes y factores de conocimiento sobre el uso de antibióticos y la automedicación en países europeos, mediante datos procedentes de una encuesta con más de 1.101 encuestados, las variables que mostraron diferencia estadísticamente significativa diferente entre los usuarios y no usuarios de la automedicación fueron considerados para su inclusión en el análisis de regresión multinivel. Los resultados mostraron relación entre el nivel de riqueza (PIB más alto) con una menor probabilidad de automedicación OR (95% IC) 0.95 (0.92–0.99). Otro factor que mostró relación negativa con el consumo fue la práctica de la dispensación exacta de

la cantidad de tabletas prescritas. Con los determinantes incluidos, se explican parcialmente las variaciones a nivel de país, pero no a nivel individual, estudios futuros deberían centrarse en un aumento de la comprensión de los determinantes de la automedicación con antibióticos a nivel individual como podrían ser la relación médico-paciente y el grado de satisfacción de los pacientes.

En 2004 un estudio español<sup>68</sup> se propuso investigar factores que explicaran las diferencias geográficas en el consumo de antibióticos y la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina y la eritromicina en 15 provincias de España, la prevalencia de la resistencia de neumococo a la penicilina y la eritromicina, se determinó en el laboratorio de referencia nacional. Se realizaron correlaciones con un modelo de regresión lineal multivariado para evaluar la importancia relativa de las variables e investigar los factores explicativos del consumo de antibióticos. La diferencia cuantitativa en el consumo entre provincias fue evidente: En Almería casi el doble de consumo que en Vizcaya por ejemplo. En términos cualitativos también hubo diferencias con una mínima relación penicilina: cefalosporina en Tenerife, Murcia y Almería y máxima en Madrid, Santander, Asturias, Barcelona y Tarragona. El uso de antibióticos se encontró relacionado positivamente de forma estadísticamente significativa con la prevalencia de analfabetismo y de forma negativa con la lluvia y el PIB per cápita ( $R = -0.607$ ;  $p = 0.016$ ). Estas tres variables, tuvieron una muy alta potencia estadística, y sus coeficientes  $B$  respectivos fueron 0.595, -0.440 y -0.226. El estudio concluye que intervenciones destinadas a mejorar el nivel educativo y mejorar el crecimiento económico podría, por tanto, resultar en una reducción notable en el consumo de antibióticos en general, lo que podría a su vez ser seguido por una reducción en las tasas de resistencia de neumococo a la penicilina y la eritromicina.

Las diferencias económicas entre países podrían estar vinculadas de forma directa o indirecta con factores que impacten la prescripción. Uno de los estudios que evalúa este aspecto analizó variaciones significativas en las recetas de diferentes países en la práctica clínica para el tratamiento de las comorbilidades asociadas con el Trastorno del Espectro Autista (TEA).<sup>70</sup> Se ha sugerido que muchas personas con trastornos de salud mental en los países de renta media-baja /no reciben el tratamiento adecuado. Por lo tanto, este estudio investigó los patrones de tratamiento psicofarmacológico en 30 países y la asociación entre las tasas de ingresos y de la prescripción de los países. Se utilizó la

base de datos IMS entre 2007 y 2012 con datos obtenidos de 30 países en los continentes de Europa, Asia, Oceanía, América Central, América del Sur y África. El PIB per cápita fue utilizado como un sustituto de los ingresos de cada país. Se utilizó la correlación de Spearman<sup>71</sup> para examinar la asociación entre la tasa de prescripción y el PIB. Las tasas más altas de prescripción se encontraron en Europa Occidental (3,89-36,36 /10.000), mientras que las tasas de prescripción más bajas se encontraron en los países asiáticos, como Turquía, Indonesia, Arabia Saudita y Pakistán (0,04-0,82 /10000). Hubo una correlación positiva significativa entre el PIB per cápita y la tasa de prescripción (Spearman=0,60, p = 0,0011; IC del 95% 0,27 a 0,81), es decir, cuanto mayor es el PIB per cápita, mayor es la tasa de prescripción. Los resultados de este estudio apoyan la observación de una marcada diferencia internacional en las tasas de prescripción, que podría explicarse parcialmente por factores económicos.

Las diferencias en los sistemas sanitarios es quizá uno de los puntos del que se derivan múltiples factores que pueden influenciar la prescripción de uno u otro fármaco. Un estudio en Polonia<sup>72</sup> estudia la influencia de la salida de genéricos al mercado y el copago en el grupo de los fármacos antipsicóticos. Este estudio polaco tuvo el objetivo de evaluar si las diferencias en los niveles de copago que deben asumir los pacientes para las diversas formulaciones de antipsicóticos atípicos podrían influenciar cuál de ellos es finalmente prescrito y / o dispensado en la práctica en Polonia. En segundo lugar, evaluar si las fuerzas del mercado en Polonia ayudaron a reducir realmente los precios de los genéricos cuando se ponen en marcha los genéricos sucesivos.

El análisis de los datos mostró que el nivel de copago que debe asumir el paciente parecía tener un impacto en el antipsicótico atípico dispensado, un ejemplo es la olanzapina, cuyo aumento de utilización fue evidente una vez que su co-pago se redujo cuando la olanzapina genérica llegó a estar disponible. El caso contrario fue observado con la risperidona, que mostró un crecimiento limitado en su utilización cuando los niveles de copago aumentaron.

Estos movimientos descritos en los mercados resultaron en una reducción del 40% en el precio de referencia reembolsado (basado en la DDD) de la olanzapina y una reducción del 77% para la risperidona de 2002 a 2008. Estas reducciones de precios ayudaron a moderar el crecimiento del gasto en antipsicóticos atípicos en Polonia a pesar del apreciable aumento en su utilización. La continuación de la moderación (o incluso una

reducción) en el crecimiento de los gastos en antipsicóticos atípicos se prevé, a pesar de aumentar su utilización, cuando se ponen en marcha más formulaciones genéricas. Pueden ser necesarios enfoques alternativos ya que se observa que las diferencias significativas de copagos comprometen la atención individualizada.

El riesgo de que otros factores más allá de las necesidades médicas influyeran en la elección de un fármaco determinado es una constante preocupación y motivo de estudio. Los factores socioeconómicos se han sugerido como determinantes en la prescripción de medicamentos más nuevos y más caros. Un estudio llevado a cabo en Suecia<sup>73</sup> evaluó los factores individuales y de la asistencia médica en relación con la prevalencia de recetas de medicamentos con precios diferentes. Se evaluaron 18.486 registros de medicamentos dispensados. La prevalencia de medicamentos dispensados se combinó con datos sobre el género de la persona, la edad, la educación, los ingresos, origen extranjero, y el tipo de cuidador si procedía. Se observaron diferencias en la prescripción de fármacos de bajo coste y de precios más altos en relación con los diferentes factores estudiados. Ciertos factores individuales parecen influir en la prescripción de medicamentos de los diferentes niveles de precios. Las diferencias entre el precio medio de los medicamentos más baratos en comparación con el de los medicamentos más costosos en cada grupo terapéutico fue de entre 19% y 69%, existe el riesgo de que factores distintos de las necesidades médicas influyan en la elección del fármaco.

Al margen de las diferencias económicas, hay numerosos estudios que evalúan el consumo de diferentes grupos de fármacos encontrando importantes diferencias geográficas y culturales en los patrones de prescripción observados. Un estudio reciente de la International Mood Network (IMN)<sup>74</sup> estudió una base de datos internacional con participantes de América del Norte y del Sur, Europa y Asia. Los resultados confirmaron la diversidad y variabilidad en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. Se observaron diferencias regionales importantes en el uso de fármacos psicotrópicos en la patología del estado de ánimo, con un mayor uso de estabilizadores del humor en Europa y América del Sur, y un uso mayor de antidepresivos en las poblaciones no europeas.

Otro factor a tener en cuenta es la organización de los sistemas sanitarios. Dentro de este punto es importante hacer referencia a la práctica existente en algunos países de venta de antibióticos sin prescripción médica.<sup>67</sup> En Europa, varios estudios describen esta práctica así como el almacenamiento de antibióticos en España<sup>75,76</sup>, Grecia<sup>77,78</sup>, Rusia<sup>79</sup> y

Malta<sup>80</sup>, sugiriendo también un uso considerable de estos medicamentos sin consultar a un médico.

En cuanto a aspectos relacionados con la división entre sanidad pública y sanidad privada y las diferencias socioeconómicas entre los usuarios de cada uno de los sistemas, un reciente estudio<sup>81</sup> analiza las diferencias en el conocimiento y actitudes frente a los antibióticos, entre los padres de niños usuarios de la seguridad social, en comparación con los adscritos a seguros privados, ya que anteriormente se han informado diferencias entre los dos grupos. En el estudio fueron incluidos datos de un total de 1.500 padres de Massachusetts con niños menores de 6 años asegurados en Medicaid, un programa de salud del Gobierno de EE.UU. para la gente necesitada que sirve a más de 31 millones de niños. Los padres fueron encuestados en la primavera de 2013 y se examinaron sus conocimientos y actitudes relacionadas con los antibióticos mediante el uso de pruebas de  $\chi^2$  y se utilizó un modelo multivariable para evaluar los predictores de conocimiento sociodemográfico actuales y evaluar los cambios en éstos predictores respecto a una encuesta similar realizada en 2000. Los resultados revelaron que los padres de niños asegurados por Medicaid en 2013 ( $n = 345$ ) eran más jóvenes, tenían menos probabilidades de ser de raza blanca, y tenían menos nivel educativo que los asegurados de forma privada ( $n = 353$ ),  $P, 0,01$ . Los padres de niños asegurados por Medicaid respondieron menos preguntas correctamente a excepción de una relacionado con bronquitis, para la que no se observó diferencia (15% Medicaid vs 16% privada,  $P, 0,66$ ). Un porcentaje más alto de padres entendió que la descarga nasal verde no obliga a requerir antibióticos en 2013 en comparación con 2000, pero este aumento fue menor entre los padres de niños asegurados por Medicaid (32% vs 22%  $p = 0,02$ ) que en los asegurados de forma privada (49% vs 23%,  $P, 0,01$ ). Los padres de niños asegurados por Medicaid fueron más propensos a solicitar antibióticos innecesarios en 2013 ( $P, 0,01$ ). Al aplicar los modelos multivariables para evaluar los predictores de conocimiento o actitudes se demostraron relaciones complejas entre el tipo de seguro y las variables sociodemográficas. Los resultados de este estudio son importantes para tomar conciencia sobre la importancia de las ideas erróneas sobre el uso de antibióticos y tener en consideración que siguen siendo más frecuentes entre los padres de los niños de bajos recursos, en este caso los asegurados por Medicaid. No se puede negar que esta circunstancia probablemente condicione una mayor demanda de prescripciones de antibióticos en este grupo de pacientes. Las campañas que mejoran la comprensión de los padres sobre el papel de los antibióticos han sido más efectivas en las poblaciones más favorecidas, por lo tanto queda en evidencia que se requieren mayores esfuerzos para garantizar la transmisión de estos mensajes a las poblaciones en desventaja



socioeconómica con el objetivo de lograr disminuir la prescripción innecesaria de antibióticos.

Si pasamos al prescriptor son muchos los factores que entran en juego. Varios estudios basados en encuestas aplicadas a los prescriptores han encontrado importantes diferencias. Las Agencias de Medicamentos y la Federación de Veterinarios de Europa llevaron a cabo una encuesta para obtener un mejor conocimiento en el proceso de toma de decisión es de los veterinarios en Europa al momento de decidir qué antibióticos prescribir.<sup>82</sup> La encuesta fue completada por 3.004 profesionales de 25 países europeos. El estudio recogió el nivel académico de los diferentes tipos de profesionales en diversos países: Bélgica, República Checa, Francia, Alemania, España, Suecia y el Reino Unido. Las respuestas indican que no hay una sola fuente de información que sea considerada crítica, aunque la formación, la literatura y las experiencias publicadas fueron los más importantes. Los factores que más fuertemente influenciaron el comportamiento de prescripción fueron pruebas de sensibilidad a microorganismos, propia experiencia, el riesgo de desarrollar resistencia a los antibióticos y la facilidad de administración. Aunque este estudio nos aporta información en el ámbito veterinario, es importante para entender la importancia de los factores ligados al prescriptor incluso en casos en los que no existe comunicación con el "paciente".

La calidad y cantidad de la prescripción de atención primaria ha sido sujeto de varias evaluaciones, por ejemplo en un estudio del Reino Unido<sup>72</sup> donde ha demostrado representar un determinante fundamental en el coste-efectividad de su sistema de salud. El objetivo de este estudio fue determinar los factores de la "oferta" que afectan la prescripción de atención primaria, y controlar los factores de "demanda" considerando las implicaciones para los profesionales de atención primaria. Un análisis de regresión detallado de la prescripción se llevó a cabo en seis áreas terapéuticas para determinar las diferencias en la prescripción a través de los ambulatorios de atención primaria en Inglaterra. Los resultados indican que hay grandes variaciones inexplicables en la prescripción de atención primaria. Por lo tanto, sugiere que deben ser puestos en marcha mecanismos para asegurar que los médicos sean capaces de controlar su prescripción y reducir el uso de medicamentos innecesarios. El estudio también enfatiza que investigaciones más profundas sobre las razones para las variaciones en la prescripción en atención primaria deben llevarse a cabo.

En cuanto a la dimensión cultural como determinante del uso de fármacos, ésta agrupa multitud de factores que han suscitado varias investigaciones. Una de los más destacados es la de Gerard Hendrik Hofstede, un influyente psicólogo social, profesor de antropología, ingeniero mecánico y escritor holandés quien ha investigado a fondo en el campo de las relaciones entre culturas nacionales y entre culturas dentro de las organizaciones.<sup>83</sup>

El trabajo de Hofstede mostró que hay agrupamientos culturales a nivel regional y nacional que afectan el comportamiento de las sociedades y organizaciones, y que son muy persistentes en el tiempo. Desarrolló el llamado Modelo de las cinco dimensiones<sup>84</sup> para identificar los patrones culturales de cada grupo. Estas dimensiones se describen a continuación.

#### *Distancia al poder*

El grado en el que miembros 'menos poderosos' de una sociedad esperan la existencia de diferencias en los niveles de poder. Un puntaje más alto sugiere que hay expectativas de que algunos individuos tendrán mucho más poder que otros. Países con elevada distancia en el poder son típicamente más violentos. Un puntaje bajo refleja la perspectiva de que la gente debe tener derechos iguales. Las naciones latinoamericanas y árabes están catalogadas como las más altas en esta categoría; las escandinavas y germánicas en las más bajas.

La distancia del poder significa la desigualdad entre los individuos o sea jerarquía. Todas las sociedades intentan, a su manera, resolver este problema tanto en cuanto a la autoridad como a la distribución de los bienes económicos o del poder. Según Hofstede, en un puesto de trabajo, el equilibrio entre el poder del superior y el deseo de democracia de los subalternos varía de un país a otro. Estas diferencias en los valores influyen en el comportamiento de los individuos y al mismo tiempo pueden crear dificultades en la interacción entre personas de diferentes culturas.

Probablemente es la dimensión más interesante de todas. La distancia al poder está relacionada con las actitudes hacia la jerarquía, en concreto con cuánto valora y respeta la autoridad una cultura en particular. O dicho de otro modo: hasta qué punto los miembros menos poderosos aceptan que el poder esté distribuido de forma desigual.

*Individualismo vs. Colectivismo*

El individualismo es contrastado con el colectivismo, y se refiere al grado al que la gente espera valerse por sí misma o, alternativamente, actuar principalmente como miembro de un grupo u organización. Las sociedades se definirían, según este esquema, en términos de “yo” o “nosotros”.

Esta dimensión, se refiere al grado en el cual una sociedad valora los objetivos personales, la autonomía y privacidad sobre la lealtad al grupo, el compromiso con las normas sociales y la cohesividad social. Los individualistas están menos unidos entre los integrantes del grupo al que pertenecen, miran más por sí mismos y sus familias, prevalecen sus intereses individuales, valoran el éxito personal, la libertad y la autonomía. Los colectivistas, por el contrario, se integran más en su grupo, los intereses colectivos priman sobre los individuales, valoran la seguridad colectiva, la jerarquía y las relaciones con los demás, la comunicación y el contacto es más profundo, también hay más colaboración y sentimiento de pertenencia al grupo<sup>85</sup>.

Países situados en el extremo colectivista serían Turquía, Grecia, los países africanos, China y la mayoría de Sudamérica. Dentro de los países considerados más individualistas a escala mundial se encuentran EE.UU., Australia y Canadá. A nivel Europeo destaca Reino Unido, Países Bajos y Hungría. Las investigaciones de Hofstede sitúan a España como el segundo país más colectivista de Europa, solo superado por los vecinos portugueses, respecto al resto del mundo esta sería una posición intermedia, al igual que Argentina e India.<sup>86</sup>

*Masculinidad vs. Feminidad*

El lado masculino de esta dimensión representa la preferencia en la sociedad por los logros, el heroísmo, la asertividad y la recompensa material por el éxito; es una sociedad en general más competitiva. Su opuesto, la feminidad, se refiere a una preferencia por la cooperación, la modestia, preocuparse por los débiles y la calidad de vida; es decir una sociedad más orientada a llegar a consensos. Según la puntuación de Hofstede, Japón es la cultura más “masculina” y Suecia la más “femenina”. A nivel europeo, Francia y España son ejemplos de países con una puntuación intermedia. Encabezando la puntuación se encuentran Italia, Suiza y Alemania. Respecto a este último, su puntuación

en esta dimensión es muy cercana a la de los EE.UU, así pues, estas dos culturas comparten, en términos de masculinidad, valores similares.<sup>87</sup>

#### *Control de la incertidumbre*

Es la medida en que se siente amenaza frente a situaciones desconocidas o ambiguas que generan ansiedad. Refleja el grado al que una sociedad acepta la incertidumbre y los riesgos.

Las sociedades han inventado sistemas como la religión, la magia, la ley o la astrología que intentan mitigar la ansiedad que la incertidumbre causa.

En términos generales, las culturas con más puntaje en esta dimensión prefieren minimizar la toma de riesgos. A nivel europeo destacan España, Francia e Italia, a escala mundial las culturas mediterráneas, Latinoamérica y Japón destacan en esta categoría.

#### *Orientación a largo plazo vs. Orientación a corto plazo*

Se refiere a la importancia que se da en una cultura a la planeación de la vida a largo plazo en contraste a las preocupaciones inmediatas.

Esta dimensión se refiere al grado o nivel, en que la sociedad tenga una perspectiva con enfoque al futuro, en lugar de tener un pensamiento a corto plazo, que es históricamente muy común. La orientación a largo plazo también se refiere a la importancia de que las personas de una cultura planeen la vida a largo plazo, y por el contrario, la orientación a corto plazo tiene su enfoque en los valores que permite a uno ser feliz en el momento.

Las sociedades orientadas al largo plazo fomentan virtudes pragmáticas como el ahorro, la persistencia, y la adaptación a circunstancias cambiantes. Las orientadas al corto plazo, en cambio, hacia virtudes relacionadas con el presente y el pasado como el orgullo nacional, respeto por la tradición y cumplir ciertas obligaciones sociales.<sup>88</sup>

En general los países con poca orientación a largo plazo son países de baja calidad institucional, tal vez porque los lleva a preferir políticas que puedan prometer beneficios en el corto plazo aunque esto termine debilitando las instituciones en el largo plazo. Sin embargo, entre los países que tienen puntajes intermedios en esta dimensión los hay también de baja calidad institucional, siendo ejemplo de esta situación la mayoría de países asiáticos y de Europa oriental como Eslovaquia y Estonia. China, con una

puntuación de 118, se encuentra en una situación muy enfocada al largo plazo. Son personas muy ahorradoras y las inversiones están enfocadas a un futuro no próximo.<sup>88</sup>

A nivel europeo destacan las altas puntuaciones de Alemania y Bélgica en contraste con las puntuaciones bajas de Irlanda y Portugal, España se ubica en un nivel medio-bajo.<sup>90</sup>

En relación al modelo de las cinco dimensiones culturales (5D) de Hofstede aplicado al ámbito sanitario los datos son escasos. Joëlle Hoebert<sup>91</sup> en su tesis doctoral para la Universidad de Utrecht en 2013, estudia la variación en el consumo de antidepresivos existente entre países desde diferentes perspectivas. Uno de los capítulos está dedicado a examinar la compleja relación entre la diversidad cultural a través del modelo de las dimensiones culturales Hofstede y datos de utilización provenientes de IMS MIDAS sobre antidepresivos en 23 países europeos hasta tres años después de la autorización de comercialización. Se encontraron correlaciones positivas significativas entre la dimensión indulgencia vs. restricción y el uso total de los medicamentos del estudio. Esta tesis claramente es un paso importante en la inclusión de las dimensiones culturales como factores determinantes para explicar las variaciones transnacionales en el uso de medicamentos.

Las observaciones sobre la tendencia en países con un Índice de Desarrollo Humano (IDH) bajo o medio a transfundir muchos menos productos sanguíneos que los países con un IDH alto motivó el estudio de Kort et al en el 2010.<sup>92</sup> El IDH comprende tanto elementos económicos como no económicos. En este estudio se consideró la hipótesis que las diferencias no económicas (culturales) pueden ser factores adicionales en la tasa de la donación de sangre y de las diferencias en el suministro de sangre.

Los investigadores cuantificaron el número de donantes, el número de colecciones de sangre total y el número de unidades de células rojas entregados a hospitales de 25 países europeos. Los predictores fueron las dimensiones culturales de Hofstede, la relación vejez/ dependencia y los tres componentes del IDH: ingreso nacional bruto, la esperanza de vida y el índice de desarrollo educativo.

Los resultados mostraron que la dimensión cultural “distancia al poder” fue el mejor predictor de recogida de sangre entera ( $r(2) = 56,8\%$ ) y el número de donantes ( $r(2) = 25,1\%$ ). Modelos multivariantes, incluyendo la dimensión cultural “distancia al poder” y la dimensión “individualismo vs. colectivismo”, dieron los mejores resultados en la predicción del número de colecciones de sangre total y unidades de glóbulos rojos

suministrados. Por el contrario, la renta nacional bruta no hizo ninguna contribución predictiva significativa para cualquiera de los modelos multivariantes; tampoco las otras dimensiones culturales, la esperanza de vida o la relación vejez/dependencia. Este estudio concluye que las dimensiones culturales deben tenerse en cuenta como factores de influencia sobre la conducta de donación. El concepto de distancia de poder, en particular, representa un desafío para quienes gestionan la donación de sangre principalmente en contextos de donantes multiculturales.

No fue hasta la edición de 2010 de las Culturas y organizaciones, que se decidió añadir una sexta dimensión cultural basada en el análisis de Michael Minkov.<sup>93</sup> Esta nueva dimensión se llamó indulgencia vs. restricción, lo que para varios autores lo convierte a partir de entonces en el “modelo de las 6D”.

#### *Indulgencia vs. Restricción*

Es el grado hasta el cual una sociedad se comporta de manera favorable a la diversión, disfrute, gratificación e importancia otorgada al ocio versus actitudes restrictivas a éstas.

El alcance en el cual los miembros de la sociedad intentan tomar el control sobre sus deseos e impulsos. Las sociedades indulgentes tienden a la libre gratificación de sus deseos básicos y humanos, mientras que las sociedades restrictivas tienen la convicción que tales necesidades gratificantes deben ser frenadas y reguladas por su restricción a sus normas.

Varios países tienen puntuaciones relativas otorgadas para cada una de las dimensiones culturales, estas puntuaciones han demostrado ser bastante estables en el tiempo. Las fuerzas que ocasionan los cambios de tendencia de las culturas tienden a ser global o continentales. Esto significa que afectan a muchos países en el mismo grupo, por lo que si sus culturas cambian, cambian juntos y sus posiciones relativas siguen siendo las mismas. Un ejemplo de excepción a esta regla serían los llamados estados fracasados o fallidos.

El término estado fracasado o fallido es empleado por periodistas y comentaristas políticos para describir un Estado soberano que, se considera, ha fallado en la garantía de servicios básicos. Con el fin de hacer más precisa la definición, el centro de estudio *Fund for Peace* ha propuesto los siguientes parámetros.<sup>94</sup>

- Pérdida de control físico del territorio, o del monopolio en el uso legítimo de la fuerza.
- Erosión de la autoridad legítima en la toma de decisiones.
- Incapacidad para suministrar servicios básicos.
- Incapacidad para interactuar con otros Estados, como miembro pleno de la comunidad internacional.

Por lo general, un Estado fallido se caracteriza por un fracaso social, político, y económico, caracterizándose por tener un gobierno tan débil o ineficaz, que tiene poco control sobre vastas regiones de su territorio, no provee ni puede proveer servicios básicos, presenta altos niveles de corrupción y de criminalidad, refugiados y desplazados, así como una marcada degradación económica.<sup>94</sup>

Las puntuaciones culturales de los países según las dimensiones de Hofstede, se correlacionan con otros datos relativos que generan preocupación en varios países. La distancia de poder, por ejemplo, está correlacionada positivamente con la desigualdad de ingresos, así como el individualismo lo está correlacionado con la riqueza nacional. Además, la masculinidad se ha visto relacionada negativamente con el porcentaje de la renta nacional dedicado a la seguridad social.<sup>95</sup>

En cuanto a las dimensiones culturales como condicionantes del consumo específico de antibióticos, un estudio de Deschepper et al (2008)<sup>96</sup> intenta responder al interrogante ¿Son las dimensiones culturales relevantes para explicar las diferencias entre países en el uso de antibióticos en Europa?

Los antecedentes de esta investigación se basan en que los antibióticos son medicamentos que se utilizan ampliamente y para los que se ha defendido un uso más prudente para minimizar el desarrollo de resistencias. Observaciones previas indican que existen diferencias transnacionales considerables que sólo pueden ser explicadas parcialmente por diferencias epidemiológica y/o por las variaciones en la estructura de atención de la salud. El objetivo de este estudio fue explorar si las diferencias entre países en el uso de antibióticos (con receta y sin receta) se asocian con diferencias entre los parámetros descritos en el modelo de las dimensiones culturales de Hofstede. Para ello utilizó datos nacionales del uso de antibióticos prescritos y automedicados y los correlacionó con las puntuaciones de las dimensiones culturales obtenidos de Hofstede específicos para cada país. Los datos sobre el uso de antibióticos fueron proporcionados

por tres estudios europeos, sobre la base de diferentes métodos y / o países: El estudio SAR (*Self-medication with Antibiotics and Resistance*)<sup>67</sup> en Europa basado en una encuesta realizada en 2003 sobre presunta utilización de antibióticos en 19 países diferenciando entre los antibióticos prescritos y los automedicados, un estudio de ESAC<sup>97</sup> basado en la distribución y el reembolso de los antibióticos en la atención ambulatoria (1997-2002), y el estudio Eurobarómetro 2002<sup>98</sup> basado en encuestas, preguntando si se habían tomado antibióticos en los 12 meses previos. Estos estudios proporcionaron datos sobre el uso de antibióticos para 27 países europeos en total, para los cuales las puntuaciones de las dimensiones culturales también estaban disponibles.

Este estudio encontró correlaciones positivas significativas para la dimensión cultural de distancia al poder respecto al consumo de los antibióticos prescritos en los tres estudios (rho entre 0,59 y 0,62) y con la automedicación (rho = 0,54) en el estudio SAR. Se encontraron correlaciones significativas positivas para la evasión de la incertidumbre con el uso de antibióticos en dos de los estudios (rho entre 0,57 y 0,59; para el estudio SAR las correlaciones fueron insignificantes). La masculinidad no se correlacionó significativamente, excepto en el estudio de Eurobarómetro<sup>98</sup> después de controlar por PIB (r = 0,81). Para el individualismo y orientación a largo plazo se encontraron correlaciones pero no significativas.

La investigación concluye que la distancia de poder es un aspecto cultural asociado con el uso de antibióticos, lo que sugiere que el modo específico de una cultura para tratar con la autoridad es un factor importante para explicar las diferencias entre países en el uso de antibióticos. Hay fuertes indicios de que la evasión de la incertidumbre también juega un papel, pero se necesita más investigación para comprender mejor el complejo efecto de las dimensiones culturales.

El estudio de Borg (2012)<sup>99</sup> también centrado en antibióticos, aborda las dimensiones culturales nacionales como impulsoras del consumo inapropiado de antibióticos en atención ambulatoria en Europa y su importancia para las campañas de sensibilización.

El estudio se basa en las observaciones de las diferencias geográficas significativas que presentan los países europeos en el consumo de antibióticos por habitante dentro de la atención ambulatoria, especialmente el uso inadecuado para los resfriados / gripe / dolor de garganta conocido como *Colds/Flu/Sore Throat* (CFST). El estudio plantea que una



explicación podrían ser las diferencias culturales nacionales resultantes en diferentes percepciones y, por lo tanto, diferentes influencias.

La investigación utilizó datos disponibles públicamente de la encuesta Eurobarómetro 2009<sup>98</sup> con las proporciones de los encuestados que habían tomado antibióticos durante episodios de CFST y evaluó la asociación respecto a las puntuaciones de los países derivados del modelo de dimensiones culturales de Hofstede. También correlacionó los datos con el conocimiento de los encuestados acerca de varios puntos clave respecto a los antibióticos.

El conjunto de datos del Eurobarómetro<sup>98</sup> incorporó 26.259 respuestas de todos los países de la UE, excepto Chipre. Utilizando regresión múltiple, se identificó a la evasión de la incertidumbre y la masculinidad como las dos dimensiones culturales nacionales que se asociaron significativamente con el uso de antibióticos para CFST (R-ajustado = 0,45;  $p < 0,001$ ). Después de controlar por estas influencias culturales, las personas que declararon que habían recibido información acerca de los antibióticos en el año anterior también eran más propensos a responder correctamente a las preguntas relacionadas con antibióticos ( $r = 0,721$ ;  $p < 0,001$ ). Se encontró que el uso de antibióticos para CFST estaba correlacionado inversamente con el conocimiento de los encuestados acerca de que los antibióticos no son eficaces contra los virus ( $r = -0,724$ ;  $p < 0,001$ ) y que el abuso podría eliminar su efectividad a largo plazo ( $r = -0,775$ ;  $P < 0,001$ ).

De los hallazgos de este estudio se concluye que las dimensiones culturales nacionales, principalmente la evasión de la incertidumbre y la masculinidad (apoyando las observaciones del estudio de Deschepper<sup>96</sup>), parecen tener un impacto muy significativo en el uso inadecuado de antibióticos dentro de los países europeos. Sin embargo, su influencia podría ser reducida si aumenta la proporción de ciudadanos europeos con más conocimientos acerca de los antibióticos a través de mensajes apropiados y campañas específicas.

A pesar de existir numerosos Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) relacionados con antibióticos en la UE, pocos realizan un análisis comparativo del consumo a nivel intra y extrahospitalario; por otra parte nuestro estudio del consumo con datos provenientes de IMS es de interés como una fuente de datos con el potencial de incluir todas las ventas a nivel nacional de cada uno de los países incluidos.

La descripción de la variabilidad que puede existir en el consumo de los antibióticos de interés de este trabajo entre los diferentes países estudiados y los múltiples factores que pueden influir en estas diferencias es de interés para dirigir la mira a evaluaciones o intervenciones futuras.

El estudio de algunos factores determinantes de la prescripción de antibióticos en los diferentes países europeos podría ser interesante desde el punto de vista de la prevención del consumo desmedido y las consecuentes reacciones adversas que ya hemos revisado. Algunos de estos factores que influyen los patrones de uso en un área geográfica concreta podrían ser en cierta medida controlados o influenciados como medidas de salud con una perspectiva colectiva.

## 2. HIPÓTESIS

Existe una variabilidad importante en el consumo total de los macrólidos y la amoxicilina/clavulánico entre 2007-2010, en los diferentes países europeos, tanto en el sector de asistencia primaria como en el sector hospitalario.

Estas diferencias podrían correlacionarse de forma tanto positiva como negativa con algunos determinantes demográficos económicos, y socioculturales de la siguiente manera:

Para los determinantes demográficos, se espera que todas las variables (proporción de mujeres en un país, porcentaje de población < de 14 años y > de 65 años) se correlacionen de forma positiva con el consumo de los antibióticos estudiados.

Los determinantes económicos, producto interior bruto [PIB], paridad del poder adquisitivo [PPA] per cápita y gasto total en salud como porcentaje del PIB nacional, esperamos se correlacionen de forma positiva con el consumo de los antibióticos seleccionados.

Las dimensiones culturales: distancia al poder, individualismo, masculinidad y control de la incertidumbre, se espera se correlacionen de forma positiva con el consumo de los antibióticos seleccionados; mientras que las dimensiones: orientación a largo plazo e indulgencia vs. restricción, se correlacionarían de forma negativa.

---

### 3. OBJETIVOS

#### Objetivo General:

El objetivo principal de este proyecto es describir el consumo de los macrólidos y la amoxicilina / ácido clavulánico., en los ámbitos intra y extrahospitalarios, en una selección de 10 países europeos entre 2007 y 2010 con datos proporcionados por IMS Health.

#### Objetivos específicos:

1. Describir el uso total de macrólidos y amoxicilina /ácido clavulánico en diez países europeos (Dinamarca (DK), Francia (FR), Alemania (DE), Italia (IT), Noruega (NO), Polonia (PL), España (ES), Suecia (SE), Países Bajos (NL) y el Reino Unido (UK) en el periodo 2007-2010. Describir su uso en el sector de asistencia primaria y hospitalario. Describir la proporción que representan los antibióticos seleccionados en relación al uso total de antibióticos en cada país.
2. Evaluar si, algunos cambios en los patrones de consumo en los diferentes países, se correlacionan con variables demográficas: (distribución de la población por edad y sexo), económicas (producto interior bruto) [PIB], paridad del poder adquisitivo [PPA] per cápita, gasto total en salud como porcentaje del PIB nacional) y socioculturales: (puntuación de las dimensiones culturales de Hofstede) en los diferentes países estudiados.

## 4. MÉTODOS

### 4.1 Consumo de amoxicilina/clavulánico y macrólidos en 10 países europeos: Descripción de los datos proporcionados por IMS Health

#### 4.1.1 Lugar:

Datos de consumo de una selección de antibióticos en diez países europeos: Dinamarca (DK), Francia (FR), Alemania (DE), Italia (IT), Noruega (NO), Polonia (PL), España (ES), Suecia (SE), Países Bajos (NL) y Reino Unido (UK).

#### 4.1.2 Período de estudio:

2007 a 2010.

#### 4.1.3 Antibióticos a estudiar:

En el presente estudio los antibióticos a estudiar corresponden a los códigos J01FA y J01CR02 es decir, macrólidos y amoxicilina / ácido clavulánico. respectivamente, según el sistema, de clasificación Anatómico Terapéutico Químico (ATC). La clasificación ATC se utilizó por vez primera en 1976, en un artículo que llevaba por título "*Nordic Statistics on Medicines*"<sup>100</sup> años más tarde, en 1981, la Oficina Regional de la OMS para Europa recomendó emplear el sistema de clasificación ATC/DDD en todos los estudios internacionales de utilización de medicamentos.<sup>101</sup> Esta clasificación de la OMS distribuye las sustancias de acuerdo a su terapéutica y a aspectos farmacéuticos en una única clase. (Ver tabla 1 para obtener una lista detallada de las sustancias activas incluidas en este estudio).

Por su parte IMS Health utiliza el sistema de Clasificación Anatómica (AC) de la *European Pharmaceutical Market Research Association (EphMRA)*<sup>102</sup>. La EphMRA clasifica los productos, principalmente de acuerdo a sus indicaciones y utilización; por lo tanto, es posible encontrar el mismo compuesto en varias clases.

Los efectos de las clasificaciones también son diferentes: el propósito principal de la clasificación ATC es la vigilancia de la utilización de medicamentos de investigación y sus reacciones adversas. Las guías para funcionamiento de sistemas de

farmacovigilancia del *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) indican que los nombres de los medicamentos se deben registrar de una forma sistemática, recomendando la clasificación ATC para facilitar las comparaciones internacionales de los resultados y para la transmisión internacional de datos.<sup>103</sup> En 1982 se creó en Oslo el Centro colaborador de la OMS para metodología de estadísticas sobre medicamentos como responsable para coordinar el uso de la metodología y hacer ésta más ampliamente usada. El Centro está situado en Oslo en el *Norwegian Institute of Public Health*, y es financiado por el Gobierno Noruego.<sup>104</sup>

En cuanto a la clasificación EphMRA tiene el objetivo primordial de satisfacer las necesidades de marketing de las compañías farmacéuticas, permitiendo al investigador de mercado analizar los mercados terapéuticos y comparar productos similares. Las revisiones de las ventas farmacéuticas fueron introducidas en los años 50. La mayoría de las intervenciones estaban basadas en sistemas de clasificación similares, aunque variaban.<sup>105</sup> El desarrollo de esta clasificación anatómica comenzó en 1968 y fue introducido formalmente en 1974 por la EphMRA y la PBIRG (*Pharmaceutical Business Intelligence and Research Group*).<sup>102</sup> Fue desarrollado por los investigadores de mercado de varias compañías farmacéuticas internacionales establecidas en Europa. Es un método subjetivo de agrupar ciertos productos farmacéuticos y no representa a ningún mercado en particular. Un “producto” se define como un envase o unidad que puede ser dispensado, prescrito, etc. Los productos son clasificados según su indicación terapéutica principal. El principio básico es obtener una clasificación consistente para productos farmacéuticos de tal forma que un producto sea clasificado en la misma categoría en todos los países. Sin embargo hay ocasiones en que no sería apropiado seguir este principio. Por ejemplo, un producto en un país puede con el mismo nombre comercial y composición tener diferentes indicaciones o uso que en otro, así la clasificación asignada puede ser diferente en cada país. La clasificación de la EphMRA es utilizada a nivel mundial por IMS para producir estadísticas de investigación de mercado para la industria farmacéutica.<sup>106</sup>

La clasificación ATC se basaba originalmente en los mismos principios que la Clasificación Anatómica de la EphMRA. La clasificación ATC modifica y amplía la de la EphMRA por la adición de un subgrupo de principio activo (sustancia química) como quinto nivel. Actualmente hay muchas diferencias entre ambas clasificaciones, por tanto, una relación directa de comparación es a veces difícil debido a la distinta naturaleza y finalidad de los dos sistemas. Básicamente la ATC de la OMS clasifica principios activos mientras la EphMRA clasifica productos comerciales.<sup>107</sup> En 1991 la

EphMRA se acercó a la OMS para armonizar los sistemas debido al uso creciente de sistema OMS por los reguladores. Desde entonces se reúnen anualmente para alinear y mejorar los sistemas, consiguiéndose un alto nivel de armonización. Un documento proporcionado por EphMRA que permite comparar ambas clasificaciones ha sido utilizado para convertir los códigos proporcionados por IMS a codificación ATC.<sup>108</sup>(1).

#### **4.1.4 Sectores:**

Ambulatorio y hospitalario para todos los países excepto Dinamarca y Suecia, cuyos datos de consumo han sido reportados de forma global.

#### **4.1.5 Datos demográficos:**

Base de datos Eurostat<sup>109</sup>, consultada en febrero de 2015.

Número de habitantes definido como: el número de personas que tengan su residencia habitual en un país el 1 de enero del año respectivo. Cuando la población residente habitual no está disponible, los países pueden informar residentes legales o registrados.

#### **4.1.6 Fuente de datos:**

El proveedor de datos para nuestro estudio ha sido IMS Health.<sup>106</sup> La base de datos de IMS MIDAS, es una plataforma de datos única para la evaluación de consumo en el mercado de la asistencia sanitaria. Integra datos nacionales a nivel mundial con una visión consistente con el mercado farmacéutico, dando seguimiento a los productos de prácticamente todas las clases terapéuticas, proporcionando volúmenes estimados de productos, las tendencias y la cuota de mercado. IMS es de interés como ejemplo de una organización comercial proveedora de datos de ventas de medicamentos en varios países europeos en los ámbitos intra y extrahospitalario, este punto es especialmente importante si se tiene en cuenta que es difícil obtener información sobre el uso nacional de medicamentos hospitalarios a partir de fuentes no comerciales. Esta base de datos recoge información sobre las ventas de medicamentos de acuerdo a su sistema de distribución en cada país. (Ver tablas 2 y 3 para un resumen de las fuentes de datos para cada país y ámbito sanitario).

---

No fue posible encontrar datos sobre evaluación de la validez de los datos de IMS en estudios europeos. Sin embargo si disponemos de datos sobre confiabilidad a partir del artículo de Walley et al<sup>110</sup> donde se compararon datos sobre la utilización de estatinas recogidos de bases de datos administrativas nacionales utilizados para reembolsar a los farmacéuticos, con datos de IMS para el año 2000. El estudio mostró diferencias entre las dos fuentes de datos; evidenciándose patrones consistentes en cada país. En general, los datos comerciales registraron mayor utilización (reflejando el uso tanto público como privado, rango de 0 a + 55%, la mediana + 15%), menor coste por dosis diarias definidas (IMS utiliza el precio de fábrica en lugar del gasto para el Estado utilizado en las bases de datos administrativas, van desde -70% a -6%, mediana -39%) y similar utilización por 1000 de habitantes por día (rango de -15 a + 47%, mediana -1%). Se puede concluir que las bases de datos administrativas pueden aportar los datos útiles de utilización, y que éstos son ampliamente comparables con aquellos de fuentes comerciales como IMS, además las cifras de cada uno pueden ser útiles en diferentes contextos.

Por su parte el estudio de Goossens<sup>8</sup> que compara consumo de antibióticos en los Estados Unidos con datos de varias bases de datos de IMS, con el consumo de 27 países europeos con datos de ESAC; se estima que la cobertura de IMS puede llegar a ser del 98% del valor total de las ventas. También cuantifican que hay una proporción de ventas directas de fabricantes que no son notificadas o estimadas, y que esta omisión puede constituir un 0.5% de las ventas totales.



#### 4.1.7 Variables utilizadas:

El volumen de consumo se expresa en DHD para permitir comparar el consumo en los sectores intra y extrahospitalario y entre países.

DHD =	$\frac{UV \times FF \times C \times 1000}{DDD \times N^{\circ} \text{ de habitantes} \times 365 \text{ días}}$
-------	--

UV= Unidades de envase vendidas

FF= Número de formas farmacéuticas por envase

C= Cantidad de principio activo en cada forma farmacéutica

La DDD se define como la dosis diaria definida de un medicamento cuando se utiliza para su principal indicación, por una vía de administración determinada, los valores de las DDD de cada principio activo las establece la OMS.

Varios autores<sup>111,112</sup> han evaluado la exactitud de la DHD como una estimación de la fracción de los usuarios de medicamentos dentro de una población. Se debe enfatizar que la DDD es una unidad técnica de medida y comparación y no necesariamente refleja la dosis diaria realmente prescrita o utilizada por el paciente, aunque debería aproximarse a ella y se considera que si se ha definido e interpretado correctamente, debe proporcionar una estimación aproximada de la fracción de los sujetos dentro de una comunidad que recibe tratamiento con un medicamento en particular.<sup>113</sup>

La metodología basada en la DDD se acepta como válida para comparaciones de datos de consumo tanto de ventas como de prescripciones entre diferentes países y para sus variaciones en el tiempo. Se han propuesto otras variables como la dosis mínima comercializado (MMD), la dosis equipotencial (ED), la dosis promedio diaria (ADD), y la dosis diaria prescrita no estándar (PDD) por sus siglas en inglés. Sin embargo la metodología DDD, es aceptada globalmente y ninguna de las alternativas parece ofrecer ninguna ventaja sobre ella, por lo que su uso se recomienda en todos los estudios farmacoepidemiológicos.<sup>114</sup>

Los datos de IMS Health se organizaron de acuerdo al principio activo, la dosis, la concentración y la vía de administración. Finalmente, todas las marcas se agruparon bajo la codificación EphMRA y posteriormente fueron recodificadas a ATC. Las ventas están expresadas en unidades vendidas (número de envases vendidos), en kg de la sustancia y dosis. Se asignó la DDD correspondiente a cada sustancia activa según la clasificación ATC, de acuerdo con directrices de la OMS, en su versión 2013. La espiramicina vía parenteral y la midecamicina vía oral, no tienen una DDD asignada por la OMS. Por lo tanto, les fue asignada la misma DDD de la espiramicina oral y la midecamicina parenteral, respectivamente. En el caso de la eritromicina, cada marca se verificó con la información farmacéutica proporcionada por cada país para saber si la molécula correspondía a eritromicina etilsuccinato u otra molécula química, ya que los diferentes compuestos tienen diferentes DDD. Para espiramicina, cuyos datos fueron dados en unidades internacionales (UI), consideramos que 1.500.000 UI de espiramicina corresponden aproximadamente a 500 mg (3). Las importaciones paralelas se incluyen en el análisis. La importación paralela de un medicamento consiste en importarlo de un Estado miembro y distribuirlo en otro, fuera de la red de distribución establecida por el fabricante o su distribuidor. Las importaciones paralelas de productos farmacéuticos representan un volumen importante en la Unión Europea, debido a las diferencias entre los precios fijados por los gobiernos nacionales en el sector sanitario.<sup>115</sup> Se estima que en el año 2002 la cuantía del comercio paralelo ha ascendido aproximadamente a 4.300 millones de euros a precio venta de laboratorio (PVL) lo que en algunos casos supone un significativo porcentaje de éstas sobre las ventas farmacéuticas interiores de estos países.<sup>116</sup>

#### 4.1.8 Plan de análisis:

Con el total de los datos de consumo de antibióticos de pacientes hospitalarios y ambulatorios a partir de la base de datos interactiva ESAC<sup>117</sup> expresados en DHD, se calculó el porcentaje de consumo que los macrólidos y amoxicilina / ácido clavulánico, representan en los ámbitos intra y extra hospitalario para los países de interés. El último año disponible en la base de datos ESAC fue 2010. En cuanto al sector ambulatorio, la base de datos interactiva ESAC compila información sobre el consumo total de antibióticos ambulatorios en todos los países de interés para nuestro proyecto, sin embargo para el sector hospitalario solo hay datos disponibles para DK, FR, IT, NO, NL y SE. Todos los análisis de datos se realizaron en Excel 2007®.

## 4.2 Correlación Estadística con variables, demográficas, económicas, y socioculturales.

### 4.2.1 Período de estudio:

2007 a 2010.

### 4.2.2 Variables seleccionadas:

#### 4.2.2.1 Variables Demográficas:

- **Población <14 años:** Porcentaje de la población en este grupo de edad en comparación con la población total.
- **Población > 65 años:** Porcentaje de la población en este grupo de edad en comparación con la población total.
- **Ratio de género:** Relación entre el número de mujeres en comparación con el número de hombres, multiplicado por 100.

En cuanto a las variables demográficas elegidas, existe evidencia del mayor consumo de antibióticos en estos grupos poblacionales (niños-ancianos) debido al espectro de morbilidad característico. Consideramos de interés analizar estos grupos poblacionales para estudiar la posible influencia en consideración de la mayor vulnerabilidad que se les atribuye y que podría condicionar una mayor prescripción.

Por otra parte, las mujeres son un grupo de interés para valorar la probable influencia de la patología específica femenina (genitourinaria y ginecológica) en el consumo de antibióticos.

Por todo esto interpretamos que en países con mayor población en los grupos de edad de niños y ancianos y con mayor proporción de mujeres, sería posible observar una mayor tendencia al uso de antibióticos.

#### 4.2.2.2 Variables Económicas

- **PIB nominal:** Es el valor monetario expresado en dólares estadounidenses, de todos los bienes y servicios que produce un país o economía a precios corrientes en el año en que los bienes son producidos. Al estudiar la evolución del PIB a lo largo del tiempo, en situaciones de inflación alta, un aumento sustancial de precios - aun cuando la producción permanezca constante -, puede dar como resultado un aumento sustancial del PIB, motivado exclusivamente por el aumento de los precios.

En macroeconomía, el PIB, conocido también como producto interno bruto o producto bruto interno (PBI), es una magnitud macroeconómica que expresa el valor monetario de la producción de bienes y servicios de demanda final de un país (o una región) durante un período determinado de tiempo (normalmente un año).

El PIB es usado como objeto de estudio de la macroeconomía. Su cálculo se encuadra dentro de la contabilidad nacional. Para su estimación, se emplean varios métodos complementarios. Tras el pertinente ajuste de los resultados obtenidos en los mismos, al menos parcialmente resulta incluida en su cálculo la economía sumergida.<sup>118</sup>

El PIB es un buen indicador de bienestar económico y quizá el más utilizado. No obstante, existen limitaciones a su uso. Además de los mencionados ajustes necesarios para la economía sumergida, el impacto social o ecológico de diversas actividades puede ser importante para lo que se esté estudiando, y puede no estar recogido en el PIB. Existen muy pocas medidas alternativas al PIB que puedan ser útiles para determinadas comparaciones y estudios.<sup>119</sup>

#### **- PPA per cápita:**

La PPA es la cantidad de unidades monetarias locales que se necesitan para adquirir, dentro del país en cuestión, la misma cantidad de bienes que en EE.UU. se comprarían con un dólar estadounidense. Su unidad de medida es el dólar internacional, también llamado dólar Geary-Khamis, es una unidad monetaria hipotética calculada por el Banco Mundial. Esta unidad, hace posible la comparación del costo del grupo de bienes que conforman el producto interno bruto (PIB) entre todos los países<sup>120</sup>.

No obstante, un eventual problema metodológico que podría llegar a surgir es el de algunos bienes y/o servicios no siempre disponibles en el país comparado con los EE. UU. o, en todo caso, de distinta calidad a los incluidos en aquella canasta.

La paridad del poder adquisitivo es una de las medidas más adecuadas para comparar la evolución del producto interno bruto y del ingreso per cápita de un determinado país a lo largo del tiempo, debido a que la metodología PPA permite desacoplar las variaciones bruscas que puede llegar a existir en el tipo de cambio entre una moneda local y el dólar de un año a otro. Es decir, este indicador elimina la ilusión monetaria ligada a una eventual devaluación o revaluación más bien súbita de una determinada moneda frente a la de los Estados Unidos, en particular teniendo en cuenta que la mayoría de los habitantes de una determinada nación reciben sus salarios y hacen sus compras con su propia moneda en lugar de en dólares (al margen de que los bienes importados tienen en general precios dolarizados).

**-Gasto sanitario como porcentaje del PIB:** Es el porcentaje del PIB derivado al gasto en servicios de salud considerando la seguridad social y el gasto en sanidad privada.<sup>121</sup> Varios autores<sup>122-124</sup> han avalado el uso de esta medida como un buen indicador de la distribución del gasto en prestación farmacéutica, ya que es el segundo ítem después de los servicios hospitalarios y especializados.

El gasto total en salud es la suma del gasto público y privado en salud. Abarca la prestación de servicios de salud (preventivos y curativos), las actividades de planificación familiar, las actividades de nutrición y la asistencia de emergencia designadas para la salud, pero no incluye el suministro de agua y servicios sanitarios.

Por todo lo anterior se podría inferir que en países con mayor poder adquisitivo reflejado en estas tres variables económicas, sería esperable un mayor consumo de antibióticos.

El PIB es usado frecuentemente como una medida del bienestar material de una sociedad. Eso motiva que políticamente se usen las cifras de crecimiento económico del PIB como un indicador de que las políticas económicas aplicadas son positivas. Sin embargo tanto Simon Kuznets<sup>125</sup>, uno de los creadores de la contabilidad nacional que dio lugar al uso del PIB como indicador económico, como otros autores posteriormente<sup>126,127</sup>, han criticado el uso del PIB como sinónimo de bienestar social.

Ciertamente existen algunas correlaciones positivas entre PIB y medidas claramente relacionadas con el bienestar social, especialmente en países de renta per cápita inferior, siendo la correlación para los países de rentas altas algo menos fiable. Pero determinadas situaciones muestran que el PIB no tiene porqué reflejar correctamente el bienestar o el desarrollo de un país.<sup>128</sup>

El PIB no tiene en cuenta la auto-producción (o auto-consumo), es decir las riquezas producidas y consumidas en el propio interior de los hogares, dado que no pasa por el mercado: por ejemplo las verduras de nuestra huerta o las actividades domésticas.

Economía sumergida/informal: se suele estimar y añadir al PIB. Eso hace más inexacta su valoración, a pesar de la importancia en ciertos países de la economía irregular y la economía informal. Para España, por ejemplo, se estima que la economía informal supone entre el 20 y el 30 % del PIB. Hacia 1975, se estimó, para EE.UU, que las horas del trabajo no remunerado habían supuesto (al precio del salario mínimo) el 25 % del PIB.

Voluntariado: es un servicio sin retribución económica, se suele estimar el valor añadido principalmente a partir de los costes de personal, los cuales son por naturaleza insignificantes en las actividades benéficas.

Catástrofes naturales: el PIB solo contabiliza la destrucción de los activos (casas, carreteras...) de forma indirecta, mediante el impacto que tienen en la producción, pero sin tener en cuenta la destrucción neta de activos. Sin embargo, el PIB sí tiene en cuenta las reconstrucciones tras la catástrofe (a menudo financiadas por ayudas). El PIB sólo utiliza variables contables que puedan expresarse directamente en términos monetarios y, por tanto, prescinde de aspectos como los costes ecológicos o los costes sociales: el impacto ecológico de la producción, las desigualdades en la distribución de la riqueza, las desigualdades de género, etc.

Por todas estas consideraciones, se suele interpretar el PIB según su evolución: es decir, si es ascendente durante un período, la economía estará creciendo, si descendiera, estaría en recesión, la comparación entre años permite reducir los errores.<sup>129</sup>

Debido a estas críticas se han propuesto medidas relacionadas con el PIB, que contabilicen las externalidades negativas y el efecto de la actividad económica sobre el medio ambiente, se siguen realizando numerosos esfuerzos para tener medidas más inclusiva y más directamente relacionadas con el bienestar social.<sup>130</sup>

#### 4.2.2.3 Variables Socio-culturales

##### Variables culturales basadas en las dimensiones culturales de Hofstede.<sup>131-133</sup>

- Distancia al poder/ Power Distance Index (PDI):
- Individualismo / Individualism (IND)
- Masculinidad / Masculinity (MAS)
- Control de la incertidumbre / Uncertainty Avoidance Index (UAI)
- Orientación a largo plazo / Long-Term Orientation (LTO)
- Indulgencia vs Restricción / Indulgence vs. Restraint (IVR)

	PDI	IND	MAS	UAI	LTO	IVR
<b>Alemania</b>	35,00	67	66	65	83	40
<b>Dinamarca</b>	18,00	74	16	23	35	70
<b>España</b>	57,00	51	42	86	48	44
<b>Francia</b>	68,00	71	43	86	63	48
<b>Italia</b>	50,00	76	70	75	61	30
<b>Noruega</b>	31,00	69	8	50	35	55
<b>Países bajos</b>	38,00	80	14	53	67	68
<b>Polonia</b>	68,00	60	64	93	38	29
<b>Reino Unido</b>	38,00	89	66	35	51	69
<b>Suecia</b>	31,00	71	5	29	53	78

La interpretación que hacemos de estas variables es que una mayor puntuación en determinada variable podría verse relacionada con un mayor o menor consumo de los antibióticos seleccionados de la siguiente manera:

*Mayor puntuación/mayor consumo:*

- PDI: La influencia de esta dimensión en la comunicación médico-paciente, podría condicionar en los países con mayor puntuación, una actitud de aceptación y respeto a las indicaciones médicas. Por tanto, esperamos que se correlacione positivamente con un mayor uso de estos medicamentos.
- IND: Mayor puntuación se relacionaría con mayor prescripción de antibióticos dada la poca importancia de una visión colectiva (prevención de la resistencia) en los prescriptores.
- MAS: Se podría esperar que se correlacionan positivamente con una mayor prescripción de antibióticos, ya que en países con mayor puntuación su uso se relacionaría con mayor productividad (menos días perdidos de trabajo).
- UAI: La prescripción de antibióticos se ejerce como una estrategia de afrontamiento, relacionándose con la búsqueda de menor incertidumbre, aumentando la prescripción de antibióticos.

*Mayor puntuación/menor consumo:*

- LTO: Aunque es esperable que los antibióticos den resultados rápidos, una visión a largo plazo incluye el riesgo inherente de resistencias asociadas, lo que condicionaría un menor consumo de estos medicamentos.
- IVR: Culturas más indulgentes se verían relacionadas con un menor consumo de antibióticos, ya que el disfrute estaría más valorado que la productividad.

#### **4.2.3 Fuente de datos:**

##### **4.2.3.1 Variables económicas:**

PIB nominal, PPA per cápita y porcentaje del PIB destinado a gasto sanitario: obtenidos para cada país y año de la base de datos del Banco mundial.<sup>134</sup>



### 2.3.2 Variables demográficas:

Base de datos Eurostat, consultada por última vez en febrero de 2015.

#### 4.2.3.2 Variables socioculturales:

Los datos sobre las dimensiones culturales se obtuvieron de la base de datos de Hofstede.<sup>131</sup> Hofstede desarrolló estos índices a partir de un cuidadoso emparejamiento de empleados en diferentes filiales nacionales de la misma corporación multinacional IBM, entre 1967 y 1973.<sup>132</sup> Las adiciones posteriores utilizaron un cuestionario simplificado, el *Values Survey Module* (VSM) de 1994.<sup>133</sup> Constaba de un contenido de 14 preguntas y se calificó en una escala de cinco puntos. La puntuación media de cada país se ha calculado, dando el índice/valor por país. Las listas que contienen valores índice más recientemente publicadas contienen las primeras cuatro dimensiones para 74 países y regiones.<sup>131</sup> Los índices se refieren a diferencias relativas entre los países. En el estudio original estos índices variaban entre 0-100, pero más tarde, se han añadido países con puntuaciones más altas. Estos hallazgos han sido replicados en un número extenso de estudios sucesivos por diferentes investigadores<sup>131,135</sup> usando una variedad de otras muestras emparejadas de encuestados.

#### 4.2.4 Plan de análisis estadístico:

Se determinó la media de consumo global para cada país promediando la media ambulatoria y la media hospitalaria en cada caso. Esta media global se correlacionó tanto con las variables demográficas, económicas y socioculturales para cada medicamento: grupo de macrólidos, eritromicina, claritromicina, azitromicina y amoxicilina /ácido clavulánico.

Para el procesamiento de datos, correlaciones y gráficos se utilizó el paquete estadístico *Data Analysis and Statistical Software* (STATA®) de Stata Corp LP, versión 12.



Tabla 1. Descripción ATC y DDD asignado para los antibióticos seleccionados

Código ATC nivel 5	Descripción ATC (abreviación)	DDD	Unidades (gramos)	Ruta de administración	Nota
J01FA01	eritromicina (ERY)	1	g	Oral	
J01FA01	eritromicina (ERY)	2	g	Oral	Eritromicina etilsuccinato
J01FA01	eritromicina (ERY)	1	g	Parenteral	
J01FA02	espiramicina	3	g	Oral	
J01FA03	midecamicina	1	g	Parenteral	
J01FA05	oleandromicina	1	g	Oral	
J01FA06	roxitromicina	0.3	g	Oral	
J01FA07	josamicina	2	g	Oral	
J01FA08	troleandomicina	1	g	Oral	
J01FA09	claritromicina (CLR)	1	g	Parenteral	
		0.5	g	Oral	
J01FA10	azitromicina (AZM)	0.5	g	Parenteral	
		0.3	g	Oral	
J01FA11	miocamicina	1.2	g	Oral	
J01FA12	rokitamicina	0.8	g	Oral	
J01FA13	diritromicina (DTM)	0.5	g	Oral	
J01FA14	fluritromicina	0.75	g	Oral	
J01FA15	telitromicina (TEL)	0.8	g	Oral	
J01CR02	amoxicilina y ácido clavulánico (AMC)	1	g	Oral	Se refiere a amoxicilina
		3	g	Parenteral	Se refiere a amoxicilina

Tabla 2. Características del escenario sanitario para pacientes hospitalizados.

	DK <sup>1</sup>	FR	DE	IT <sup>3</sup>	NL <sup>3</sup>	NO <sup>3</sup>	PL	ES	SE <sup>3</sup>	UK <sup>3</sup>
<b>Proveedor de datos</b>	Mayoristas de la Agencia Danesa de Medicamentos	Hospitales públicos y privados, y clínicas	Cuidados intensivos (450 hospitales) y psiquiatría / neurología (35) hospitales. Datos por salas disponibles.	Hospitales públicos, clínicas privadas acreditadas y estructuras territoriales suministradas por las farmacias de hospital. Datos por salas disponibles.	Farminform (datos de los mayoristas)	Mayoristas	Mayoristas	Instituciones públicas y privadas. Datos por salas disponibles.	Mayoristas	Hospital de agudos, salud mental y hospitales de la comunidad. Datos por salas disponibles.
<b>Fuente de datos</b>	Venta <sup>2</sup>	Dispensación <sup>3</sup>	Dispensación	Dispensación	Venta	Venta	Venta	Dispensación	Venta	Dispensación
<b>Cobertura del mercado hospitalario (%)</b>	100%	100%	99%	80%	95%	65% (100 para las perfusiones y derivados sanguíneos)	> 90%	16,7% de los hospitales	100%	93.9%
<b>Proyección de datos</b>	no	Sí, 12 factores de proyección. Uno para cada tipo de hospital	Sí. 485 factores de proyección para salas individuales. 4 clases de tamaño por hospital, 15 departamentos y 7 regiones	Métodos de proyección sobre la base de factores de ponderación	No	Información no suministrada	Si. Información adicional no suministrada.	Sí. Según tipo de hospital (general o especializado), tamaño y seguro público o privado	No	Si. Información adicional no suministrada.

<sup>1</sup> Número total de hospitales y camas para el país no proporcionado.

<sup>2</sup> Ventas de productos farmacéuticos a los mayoristas de las farmacias de hospital.

<sup>3</sup> Dispensación de productos farmacéuticos de la farmacia de hospital a los pacientes. Abarca tanto, pacientes ingresados como dispensación a pacientes externos.

Tabla 3. Características del escenario sanitario para pacientes ambulatorios

	DK	FR	DE	IT	NL	NO	PL	ES	SE	UK
<b>Proveedor de datos</b>	Mayoristas	Mayoristas	Mayoristas	Mayoristas	Auditoría Nacional de Prescripción	Mayoristas	Mayoristas	Una muestra mixta de mayoristas y oficinas de farmacia	Mayoristas	Mayoristas
<b>Fuente de datos</b>	Venta	Venta	Venta	Venta	Prescripciones despachadas por las farmacias de la comunidad y médicos dispensadores	Venta	Venta	Venta	Venta	Ventas a farmacias de la comunidad y médicos dispensadores
<b>Cobertura del mercado al por menor (%)</b>	100%	89%	95%	86% Cubierta distribución "per conto"	72%	100%	96%	100%	100%	72% Compañía farmacéutica Boots (20% del mercado) no incluida.
<b>Medicamentos de venta libre</b>	Si	Información no suministrada	No	Si	Sólo las entregas que soliciten una receta	Si	Si	Si	Si	Sí, si son reembolsables
No se proporcionó información adicional sobre muestras y / o metodología de ponderación										

\*Distribución directa a través de los centros de salud. Distribución "por conto" a través de acuerdos específicos con farmacias locales, que representa aproximadamente el 20% del mercado.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Resultados principales datos de consumo

#### 5.1.1 Consumo total (ambulatorio y hospitalario)

##### *Macrólidos*

Los resultados de nuestro estudio muestran la gran variabilidad existente en el consumo (ambulatorio y hospitalario) de macrólidos y amoxicilina / ácido clavulánico. entre los diferentes países estudiados como se observa en las tablas 4 y 5.

	<b>CONSUMO TOTAL MACRÓLIDOS</b>				<b>Evolución 2007-2010</b>
	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	
<b>Alemania</b>	2,14	2,22	2,39	2,33	
<b>Dinamarca</b>	2,41	2,31	2,39	2,42	
<b>España</b>	2,88	2,57	2,50	2,41	
<b>Francia</b>	3,16	2,93	3,11	3,17	
<b>Italia</b>	5,02	5,35	5,45	5,14	
<b>Noruega</b>	1,56	1,59	1,34	0,70	
<b>Países bajos</b>	1,26	1,25	1,25	1,28	
<b>Polonia</b>	3,65	3,39	3,60	3,21	
<b>Reino Unido</b>	3,18	3,22	3,25	3,43	
<b>Suecia</b>	0,46	0,42	0,36	0,33	

Tabla 4. Consumo total (ambulatorio y hospitalario) de macrólidos.

Para los macrólidos, el consumo osciló en 2010 entre 0,33 DHD en Suecia hasta 5,14 DHD en Italia.

Durante los 4 años de análisis, el consumo de macrólidos mostró una tendencia a la baja en la mayoría de los países, a excepción de Alemania, Italia y Reino Unido.

**Amoxicilina / ácido clavulánico**

Para amoxicilina / ácido clavulánico, el consumo varió en 2010 (excluyendo Noruega donde el consumo es prácticamente insignificante) de 0,30 DHD en Suecia hasta 11,95 DHD en España, como muestra la tabla 5.

	<b>CONSUMO TOTAL AMOXICILINA/CLAVULÁNICO</b>				<b>Evolución 2007-2010</b>
	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	
<b>Alemania</b>	0,58	0,64	0,70	0,74	
<b>Dinamarca</b>	0,38	0,48	0,70	0,83	
<b>España</b>	12,48	12,62	11,87	11,95	
<b>Francia</b>	7,74	7,85	8,29	8,30	
<b>Italia</b>	9,89	10,71	11,11	10,63	
<b>Países bajos</b>	2,05	2,09	2,13	2,22	
<b>Polonia</b>	5,67	5,81	6,31	5,80	
<b>Reino Unido</b>	1,51	1,63	1,73	2,02	
<b>Suecia</b>	0,30	0,30	0,28	0,30	

Tabla 5. Consumo total (ambulatorio y hospitalario) de amoxicilina / ácido clavulánico..

Para amoxicilina / ácido clavulánico. se observó una tendencia opuesta a los macrólidos en 9 de 10 países. Hubo un aumento en el consumo de amoxicilina / ácido clavulánico, excepto en España que mostró un una ligera disminución, y en Suecia que se mantuvo estable entre 2007 y 2010.

## 5.1.2 Consumo Sector ambulatorio

### Macrólidos

La tabla 6 muestra el consumo de todos los macrólidos en el sector ambulatorio para cada país. Durante el período 2007-2010, el consumo se mantuvo en general estable en todos los países, mostrando discreto aumento en Italia y Reino Unido y disminución en España, Polonia y Noruega.

	CONSUMO AMBULATORIO MACROLIDOS				Evolución 2007-2010
	2007	2008	2009	2010	
Alemania	1,96	2,04	2,19	1,98	
España	2,79	2,47	2,40	2,31	
Francia	3,09	2,87	3,04	3,09	
Italia	4,84	5,16	5,26	4,96	
Noruega	1,53	1,55	1,31	0,68	
Países Bajos	1,21	1,19	1,19	1,22	
Polonia	3,61	3,35	3,56	3,17	
Reino Unido	2,69	2,72	2,76	2,92	

Tabla 6. Consumo de todos macrólidos en el sector ambulatorio

En las tablas 7, 8, 9 y 10 podemos observar el consumo ambulatorio de eritromicina, claritromicina, azitromicina y otros macrólidos, respectivamente. El macrólido más consumido en el año 2010 en el ámbito ambulatorio fue claritromicina (10,12 DHD), seguido de la azitromicina (5,59 DHD) y eritromicina (2,52DHD). Otros macrólidos representaron 2,34 DHD.



	<b>CONSUMO AMBULATORIO ERITROMICINA</b>				<b>Evolución 2007-2010</b>
	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	
<b>Alemania</b>	0,26	0,23	0,22	0,21	
<b>España</b>	0,22	0,19	0,17	0,16	
<b>Francia</b>	0,06	0,06	0,06	0,06	
<b>Italia</b>	0,08	0,07	0,07	0,06	
<b>Noruega</b>	0,71	0,70	0,55	0,29	
<b>Países bajos</b>	0,10	0,10	0,10	0,09	
<b>Polonia</b>	0,02	0,02	0,02	0,01	
<b>Reino Unido</b>	1,88	1,80	1,70	1,63	

Tabla 7. Consumo ambulatorio de eritromicina

El consumo ambulatorio de eritromicina, este mostró un descenso, especialmente en Noruega y Reino Unido, con una disminución de 59 % y 13 % respectivamente. En el resto de países europeos, el consumo de eritromicina se mantuvo estable o experimentó variaciones menores.

	<b>CONSUMO AMBULATORIO CLARITROMICINA</b>				<b>Evolución 2007-2010</b>
	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	
<b>Alemania</b>	0,72	0,74	0,82	0,75	
<b>España</b>	1,21	1,04	0,97	0,85	
<b>Francia</b>	1,48	1,41	1,45	1,26	
<b>Italia</b>	2,97	3,34	3,45	3,21	
<b>Noruega</b>	0,42	0,36	0,30	0,18	
<b>Países bajos</b>	0,76	0,71	0,67	0,64	
<b>Polonia</b>	2,02	1,77	1,82	1,60	
<b>Reino Unido</b>	0,70	0,78	0,89	1,63	

Tabla 8. Consumo ambulatorio de claritromicina

Sin embargo, durante el período 2007-2010, el consumo ambulatorio de claritromicina aumentó en Italia y Reino Unido; mientras que disminuyó en el resto de países y se mantuvo relativamente constante en Alemania.

	<b>CONSUMO AMBULATORIO AZITROMICINA</b>				<b>Evolución 2007-2010</b>
	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	
<b>Alemania</b>	0,42	0,48	0,53	0,51	
<b>España</b>	1,12	1,04	1,08	1,10	
<b>Francia</b>	0,46	0,43	0,47	0,48	
<b>Italia</b>	1,29	1,33	1,40	1,42	
<b>Noruega</b>	0,38	0,37	0,37	0,21	
<b>Países bajos</b>	0,34	0,37	0,41	0,48	
<b>Polonia</b>	0,90	1,01	1,20	1,19	
<b>Reino Unido</b>	0,11	0,14	0,17	0,20	

Tabla 9. Consumo ambulatorio de azitromicina

En cuanto al consumo de azitromicina, este experimentó un aumento en todos los países a excepción de España y Noruega, siendo la diferencia entre 2007 y 2010 de 24% y 10 % de mayor consumo en Polonia e Italia, respectivamente.

	<b>CONSUMO AMBULATORIO DE OTROS MACRÓLIDOS</b>				<b>Evolución 2007-2010</b>
	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	
<b>Alemania</b>	0,56	0,59	0,62	0,51	
<b>España</b>	0,24	0,20	0,18	0,19	
<b>Francia</b>	1,09	0,97	0,98	0,99	
<b>Italia</b>	0,50	0,42	0,34	0,27	
<b>Noruega</b>	0,01	0,11	0,09	0,00	
<b>Países bajos</b>	0,01	0,01	0,01	0,01	
<b>Polonia</b>	0,66	0,56	0,51	0,36	
<b>Reino Unido</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	

Tabla 10. Consumo ambulatorio de otros macrólidos.

Para el resto de macrólidos, se observó una tendencia general hacia una disminución de su consumo, excepto en Alemania.

**Amoxicilina / ácido clavulánico**

La tabla 11 muestra el consumo en el sector ambulatorio para la amoxicilina / ácido clavulánico. El país con el mayor uso de amoxicilina / ácido clavulánico. en 2010 fue España (11,3 DHD), seguido de Italia (10,0DHD) y Francia (7,54 DHD). En España se observó una ligera disminución en las DHD hacia los años 2009 y 2010, mientras que en Italia y Francia aumentó ligeramente el consumo. En el resto de países, el consumo fue bajo y se mantuvo estable en el período estudiado. En Noruega, el consumo fue prácticamente insignificante.

	<b>CONSUMO AMBULATORIO AMOXICILINA/CLAVULÁNICO</b>				<b>Evolución 2007-2010</b>
	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	
<b>Alemania</b>	0,43	0,49	0,54	0,58	
<b>España</b>	11,82	11,96	11,22	11,30	
<b>Francia</b>	6,96	7,07	7,52	7,54	
<b>Italia</b>	9,31	10,10	10,49	10,09	
<b>Países bajos</b>	1,73	1,76	1,80	1,83	
<b>Polonia</b>	5,36	5,46	5,95	5,44	
<b>Reino Unido</b>	0,94	1,00	1,04	1,09	

Tabla 11. Consumo ambulatorio de Amoxicilina / ácido clavulánico

### 5.1.3 Consumo Sector Hospitalario

#### Macrólidos

Las tablas 12, 13, 14 y 15 muestran el consumo hospitalario de los todos macrólidos y de forma específica para eritromicina, claritromicina y azitromicina, respectivamente.


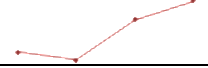
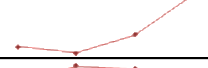

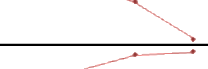

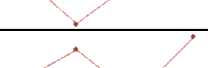
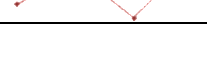
	CONSUMO HOSPITALARIO MACRÓLIDOS				Evolución 2007-2010
	2007	2008	2009	2010	
<b>Alemania</b>	0,18	0,18	0,20	0,35	
<b>España</b>	0,10	0,10	0,10	0,10	
<b>Francia</b>	0,06	0,06	0,07	0,08	
<b>Italia</b>	0,19	0,19	0,19	0,18	
<b>Noruega</b>	0,04	0,04	0,03	0,01	
<b>Países bajos</b>	0,05	0,06	0,06	0,06	
<b>Polonia</b>	0,04	0,04	0,04	0,05	
<b>Reino Unido</b>	0,49	0,50	0,49	0,50	

Tabla 12. Consumo hospitalario de todos los Macrólidos

En el entorno hospitalario durante el año 2010, Reino Unido fue el país con el más alto consumo de macrólidos (0,50 DHD), seguido de Alemania (0,35 DHD) e Italia (0,18 DHD). El consumo de macrólidos en el período 2007 a 2010 se mantuvo estable en la mayoría de los países con variaciones al alza en Alemania, y a la baja en Noruega.





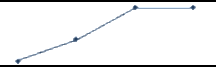




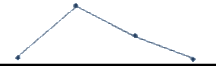




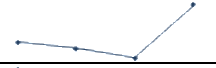




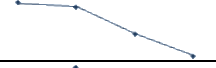




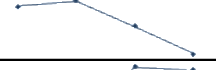




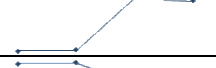




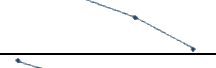
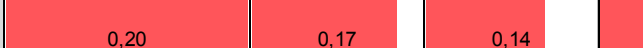




	<i>CONSUMO HOSPITALARIO ERITROMICINA</i>				<i>Evolución 2007-2010</i>
	<i>2007</i>	<i>2008</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	
<b>Alemania</b>	 0,03	 0,03	 0,04	 0,04	
<b>España</b>	 0,02	 0,02	 0,02	 0,02	
<b>Francia</b>	 0,01	 0,01	 0,01	 0,02	
<b>Italia</b>	 0,00	 0,00	 0,00	 0,00	
<b>Noruega</b>	 0,02	 0,02	 0,02	 0,01	
<b>Países bajos</b>	 0,02	 0,02	 0,02	 0,02	
<b>Polonia</b>	 0,00	 0,00	 0,00	 0,00	
<b>Reino Unido</b>	 0,20	 0,17	 0,14	 0,11	

Tabla 13. Consumo hospitalario de Eritromicina

En la tabla 13 se puede apreciar cómo el consumo hospitalario de la eritromicina en Reino Unido sufrió un importante descenso hacia el año 2010. Por el contrario, no se observaron cambios relevantes en el resto de los países estudiados.





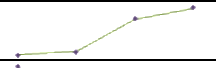




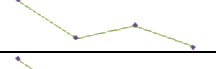




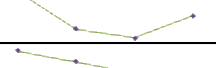




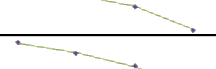









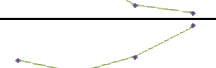




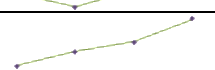





	<i>CONSUMO HOSPITALARIO CLARITROMICINA</i>				<i>Evolución 2007-2010</i>
	<i>2007</i>	<i>2008</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	
<b>Alemania</b>	 0,11	 0,11	 0,12	 0,13	
<b>España</b>	 0,05	 0,04	 0,04	 0,04	
<b>Francia</b>	 0,02	 0,02	 0,02	 0,02	
<b>Italia</b>	 0,12	 0,12	 0,12	 0,11	
<b>Noruega</b>	 0,01	 0,01	 0,01	 0,00	
<b>Países bajos</b>	 0,02	 0,02	 0,02	 0,02	
<b>Polonia</b>	 0,03	 0,03	 0,03	 0,03	
<b>Reino Unido</b>	 0,22	 0,25	 0,26	 0,30	

Tabla 14. Consumo hospitalario de Claritromicina

Por otro lado, el consumo de claritromicina (Tabla 14) aumentó en el Reino Unido y Alemania y se mantuvo estable en el resto de los países. Se observa un patrón similar para la azitromicina (Tabla 15), con un ligero ascenso del consumo en casi todos los países consumo. En Noruega y Alemania, el consumo se mantuvo estable.

	CONSUMO HOSPITALARIO AZITROMICINA				Evolución 2007-2010
	2007	2008	2009	2010	
Alemania	0,00	0,00	0,01	0,01	
España	0,03	0,04	0,04	0,05	
Francia	0,00	0,01	0,01	0,03	
Italia	0,06	0,06	0,06	0,06	
Noruega	0,01	0,01	0,01	0,00	
Países bajos	0,01	0,02	0,02	0,02	
Polonia	0,01	0,02	0,02	0,02	
Reino Unido	0,07	0,08	0,08	0,09	

Tabla 15. Consumo hospitalario de Azitromicina

**Amoxicilina / ácido clavulánico**

La tabla 16 muestra que el consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. en el ámbito hospitalario es mayor en España, Francia, Italia y Reino Unido, con fluctuaciones a lo largo de los 4 años. Sólo en el Reino Unido se produjo un importante aumento en su consumo (de 0,57 a 0,93 DHD), mientras que en Francia se mantuvo relativamente constante y en España e Italia se observó una mínima disminución. En Alemania el consumo hospitalario fue estable en todo el período, mientras que en Países Bajos y Polonia se observa un ligero aumento. En Noruega el consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. fue prácticamente nulo.

	<b>CONSUMO HOSPITALARIO AMOXICILINA/CLAVULÁNICO</b>				<b>Evolución 2007-2010</b>
	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	
<b>Alemania</b>	0,15	0,15	0,16	0,16	
<b>España</b>	0,66	0,67	0,65	0,65	
<b>Francia</b>	0,78	0,77	0,77	0,77	
<b>Italia</b>	0,58	0,61	0,62	0,54	
<b>Países bajos</b>	0,32	0,33	0,33	0,39	
<b>Polonia</b>	0,31	0,35	0,36	0,35	
<b>Reino Unido</b>	0,57	0,63	0,69	0,93	

Tabla 16. Consumo hospitalario de Amoxicilina / ácido clavulánico



## 5.2 Porcentajes que representan los antibióticos estudiados en el consumo total

### 5.2.1 Sector ambulatorio

La figura 1 muestra la proporción de los macrólidos y amoxicilina / ácido clavulánico dentro del total de antibióticos (J01) utilizados en el sector ambulatorio para todos los países para el año 2010.

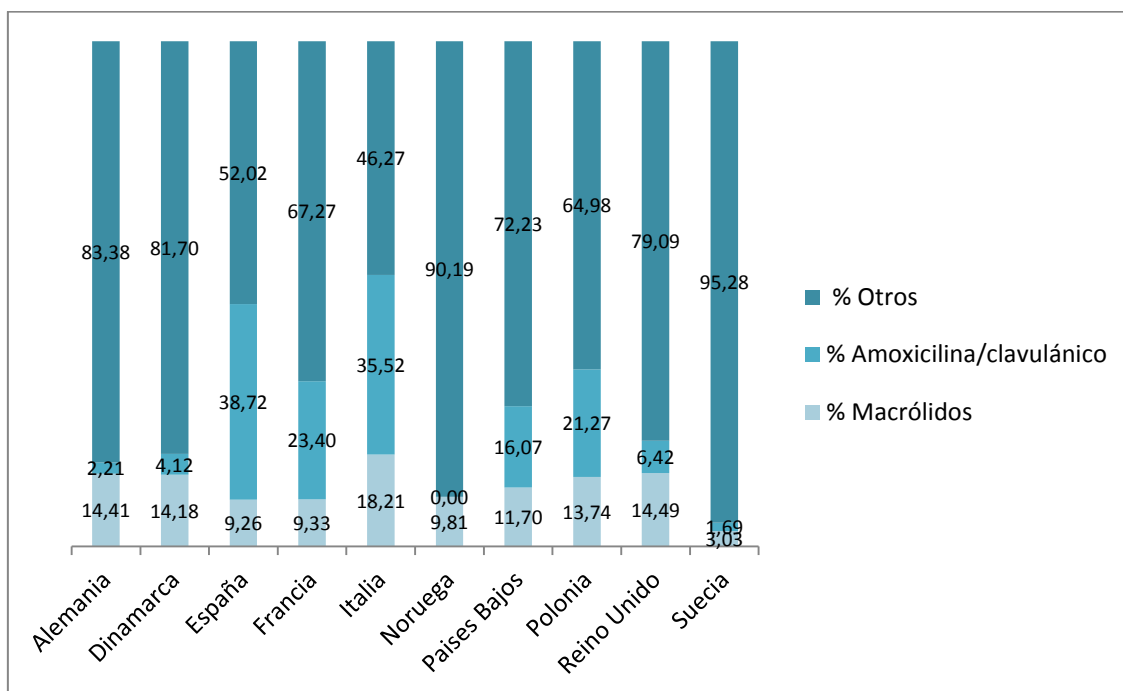


Figura 1. Porcentaje de J01FA, J01CR02 y otros antibióticos en el sector ambulatorio en los países de interés en 2010.

En la Figura 1, la amoxicilina / ácido clavulánico. representa el 38,7%, 35,5%, 23,4%, 21,2% y 16% del consumo total ambulatorio en España, Italia, Francia, Polonia y Países Bajos en el año 2010, con una proporción mayor que el consumo de macrólidos.

Por el contrario, para el resto de países el porcentaje de consumo de macrólidos fue superior al de amoxicilina / ácido clavulánico.

### 5.2.2 Sector hospitalario

Para el consumo en el sector hospitalario, hay menos información disponible en la base de datos de ESAC, por lo que solo pudo calcularse la proporción del consumo total de antibióticos sistémicos (J01), que corresponde a macrólidos y amoxicilina /ácido clavulánico, para 2010 en 5 países y se representa en la Figura 2.

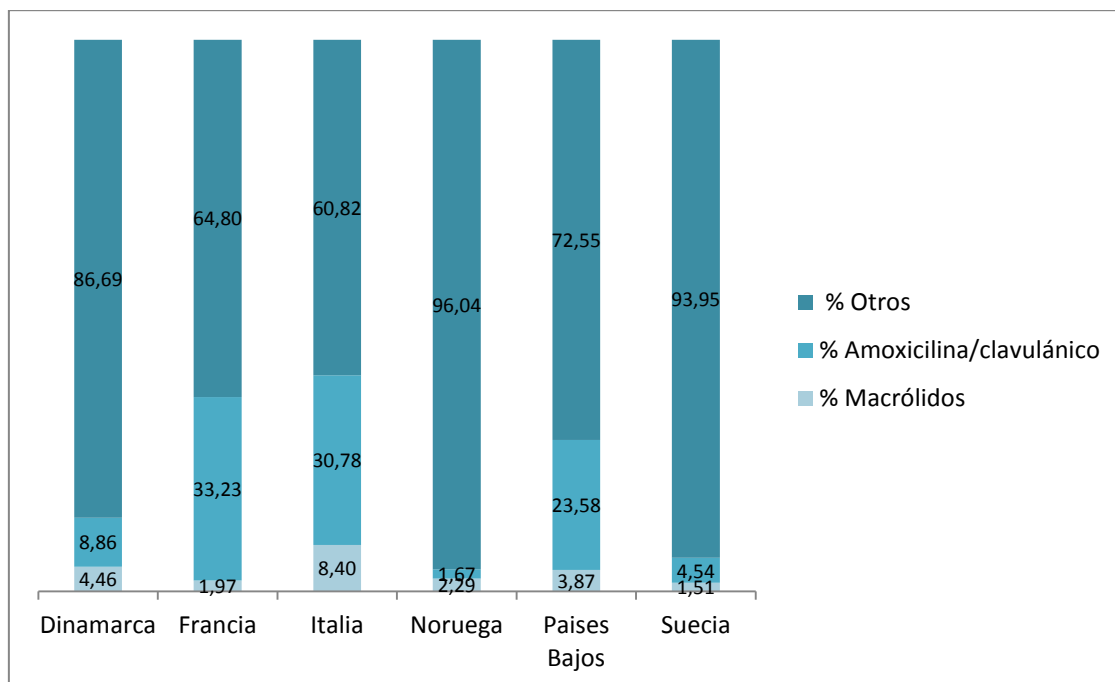


Figura 2. Porcentaje de J01FA, J01CR02 y otros antibióticos en el sector hospitalario en los países de interés con datos disponibles en 2010.

En la figura 2 destacan los porcentajes de consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. en Francia, Italia y Países Bajos con un 33,2%, 30,78% y 23,58% respectivamente. En el resto de países el porcentaje de consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. es más bajo aunque siempre superior al de macrólidos, a excepción de Noruega donde el consumo de macrólidos a nivel hospitalario es cerca de 1,4 veces mayor que el de amoxicilina / ácido clavulánico.

Si observamos los países con información ambulatoria y hospitalaria disponible, vemos que para el consumo de macrólidos, en todos los países el porcentaje de consumo a nivel ambulatorio es mayor al hospitalario, siendo esta diferencia en algunos países superior al

cuádruple (Francia y Noruega), al triple (Dinamarca y Países Bajos) y al doble (Italia y Suecia).

Por el contrario, en cuanto al consumo de amoxicilina / ácido clavulánico, el porcentaje de consumo a nivel hospitalario es mayor al ambulatorio en todos los países a excepción de Italia donde los porcentajes de consumo en ambos sectores son similares. Esta diferencia entre los porcentajes de consumo hospitalario respecto al ambulatorio son de más del doble en Suecia y Dinamarca y de cerca de 1.5 veces en Francia y Países Bajos.

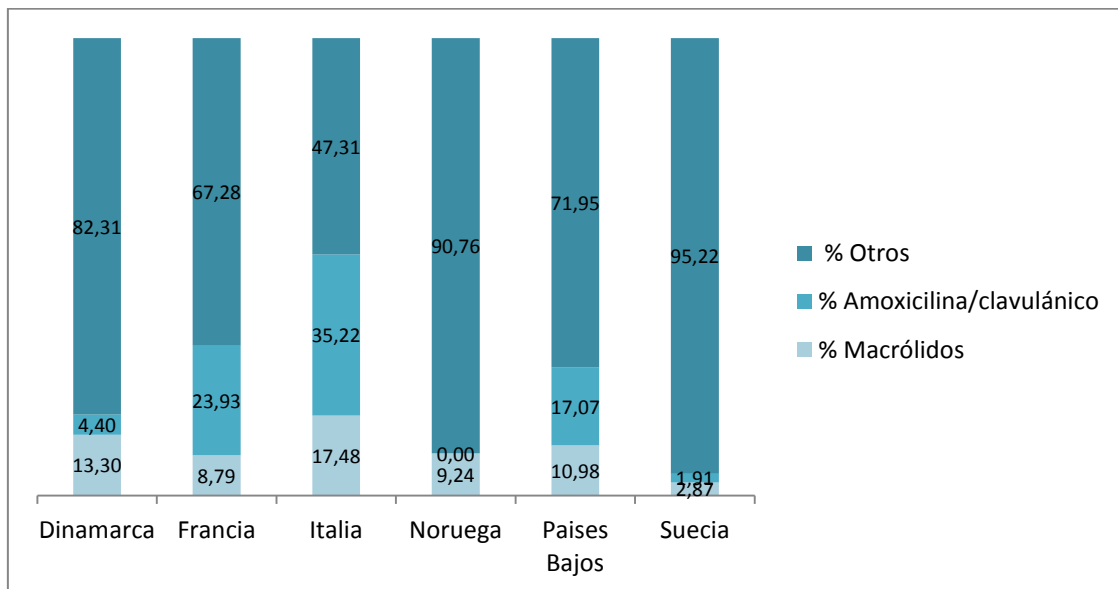


Figura 3. Porcentaje de consumo ambulatorio + hospitalario de J01FA, J01CR02 y otros antibióticos en los países de interés con datos disponibles en 2010.

### 5.3 Resultados principales de las correlaciones

#### 5.3.1 Variables sociodemográficas

Tanto para el consumo del grupo de los macrólidos como para la amoxicilina/clavulánico, se observó correlación positiva (0,59 y 0,54) del consumo con la variable ratio de género.

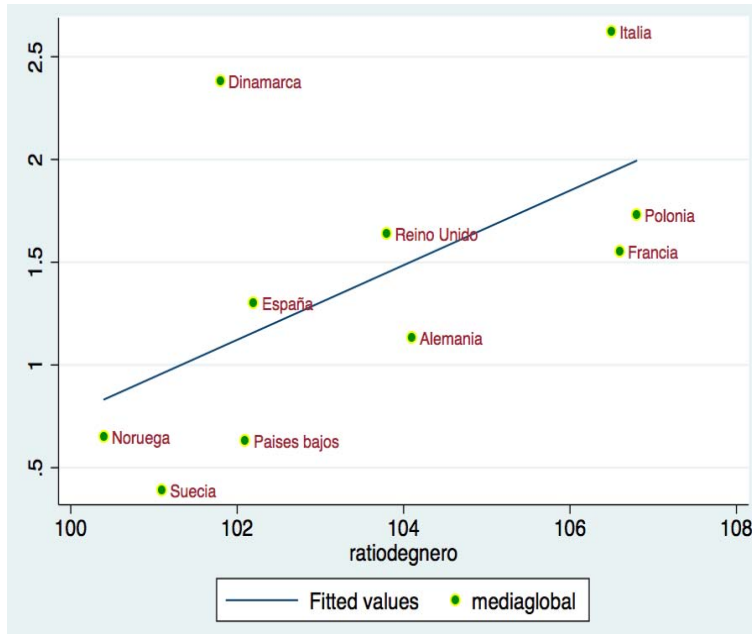


Figura 7. Media global de consumo de Macrólidos por país en relación al ratio de género. Eje abscisas ratio de género, eje ordenadas DHD.

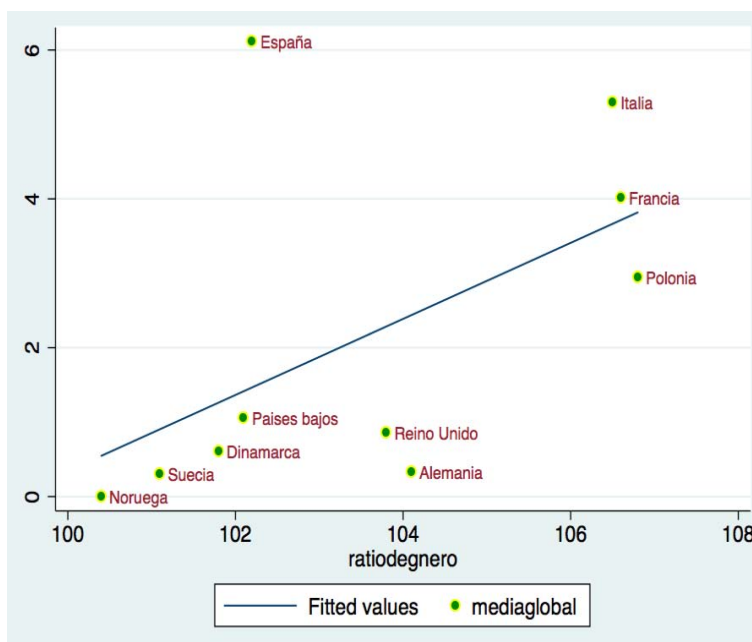


Figura 8. Media global de consumo de Amoxicilina/clavulánico por país en relación al ratio de género. Eje abscisas ratio de género, eje ordenadas DHD.

De igual manera, en el análisis específico por fármaco tanto claritromicina (0,63) como azitromicina (0,45) como mostraron correlación positiva con la variable ratio de género.

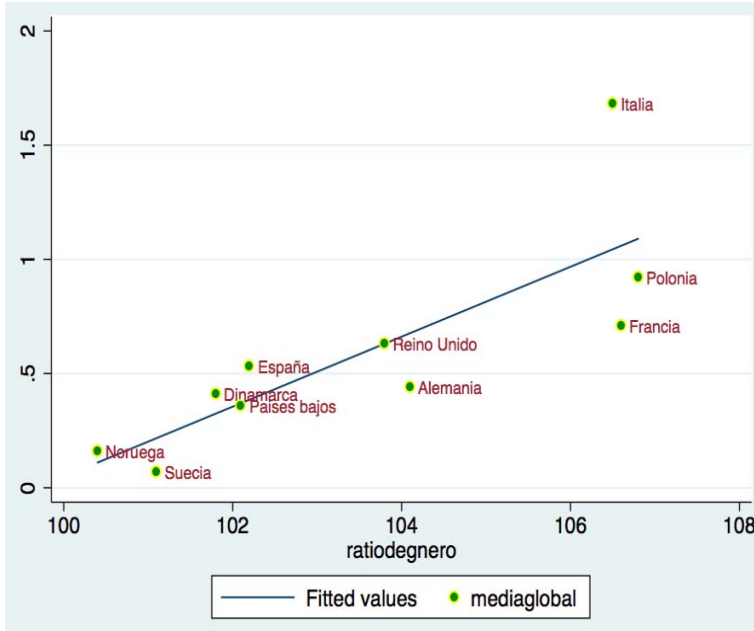


Figura 9. Media global de consumo de Claritromicina por país en relación al ratio de género. Eje abscisas ratio de género, eje ordenadas DHD.

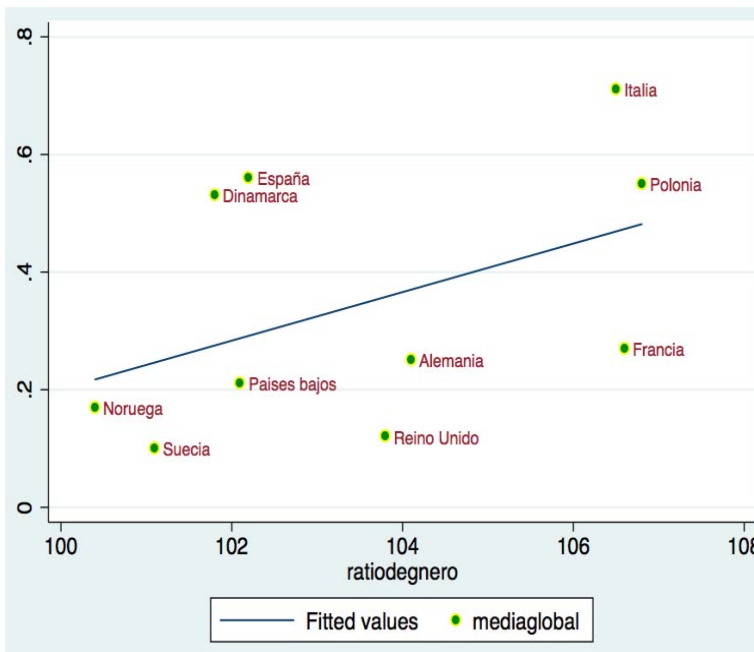


Figura 10. Media global de consumo de Azitromicina por país en relación al ratio de género. Eje abscisas ratio de género, eje ordenadas DHD.

Para la variable de porcentaje de niños < de 14 años se observaron correlaciones negativas para el consumo de azitromicina y claritromicina siendo los coeficientes de -0,49 y -0,44 respectivamente.

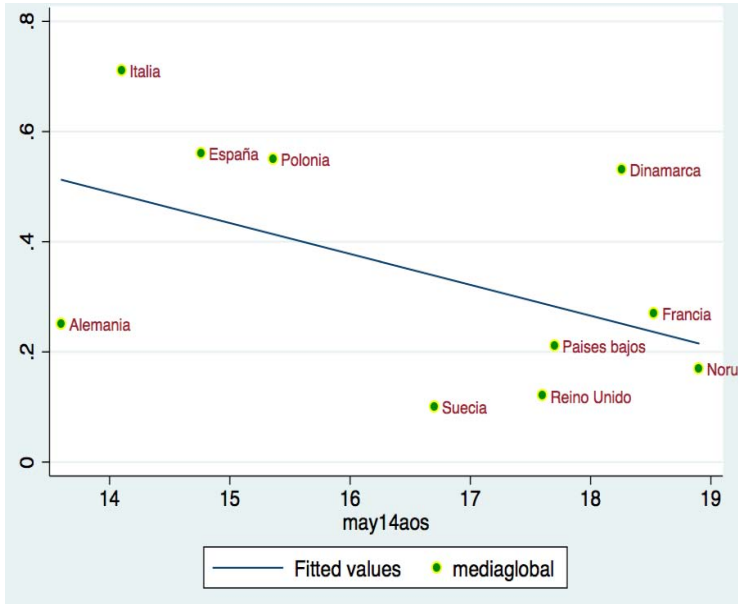


Figura 11. Media global de consumo de Azitromicina por país en relación al % de población < 14 años. Eje abscisas % población < 14 años, eje ordenadas DHD.

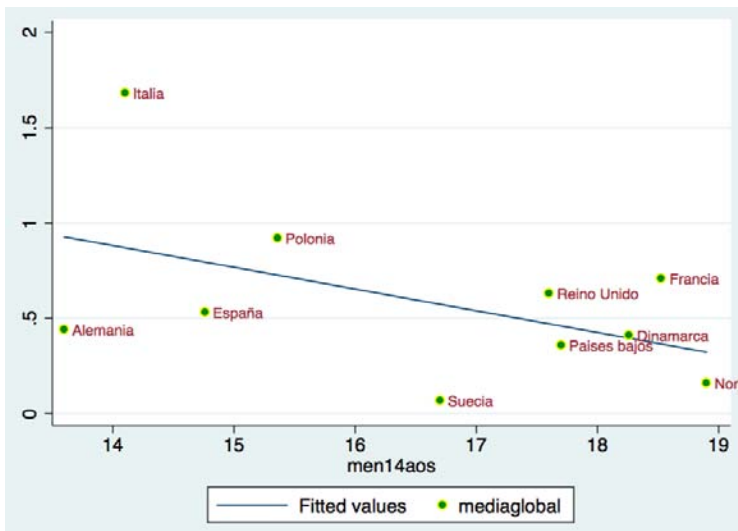


Figura 12. Media global de consumo de Claritromicina por país en relación al % de población <14 años. Eje abscisas % población < 14 años, eje ordenadas DHD.

### 5.3.2 Variables Económicas

Tanto para el consumo de macrólidos como para la amoxicilina/clavulánico se observó correlación negativa en relación a la variable de PPA per cápita con coeficientes de  $-0,48$  y  $-0,57$  respectivamente.

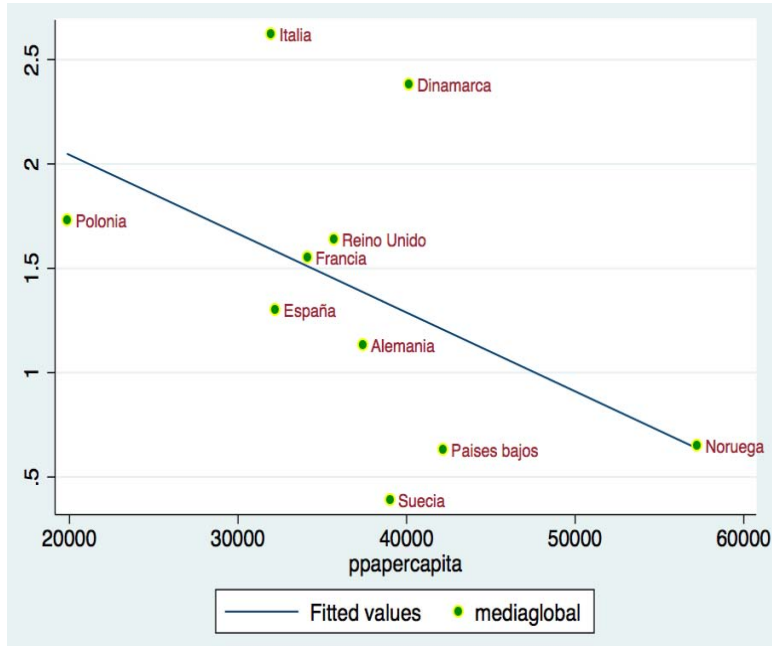


Figura 3. Media global de consumo de Macrólidos por país en relación al PPA per cápita. Eje abscisas PPA per cápita, eje ordenadas DHD.

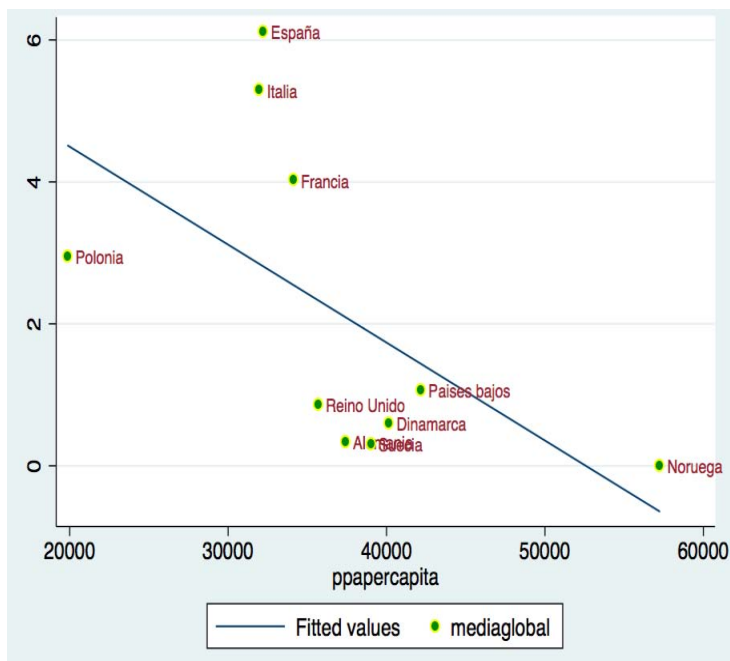


Figura 4. Media global de consumo de A/C por país en relación al PPA per cápita. Eje abscisas PPA per cápita, eje ordenadas DHD.

Respecto al análisis específico por fármaco, en el consumo de azitromicina en relación a la paridad de poder adquisitivo se observó igualmente una correlación negativa (-0,54), mientras que el consumo de claritromicina mostró una correlación positiva de 0,62 con respecto al PIB.

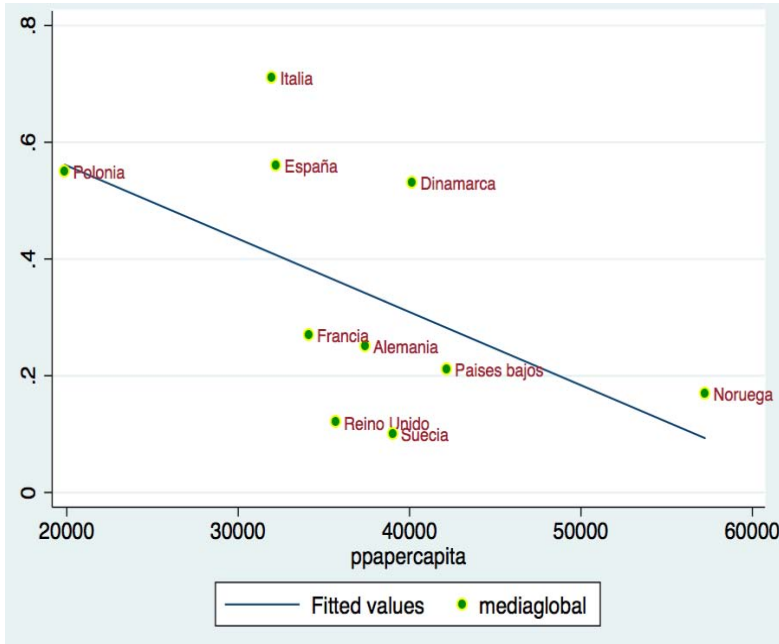


Figura 5. Media global de consumo de Azitromicina por país en relación al PPA per cápita. Eje abscisas PPA per cápita, eje ordenadas DHD.

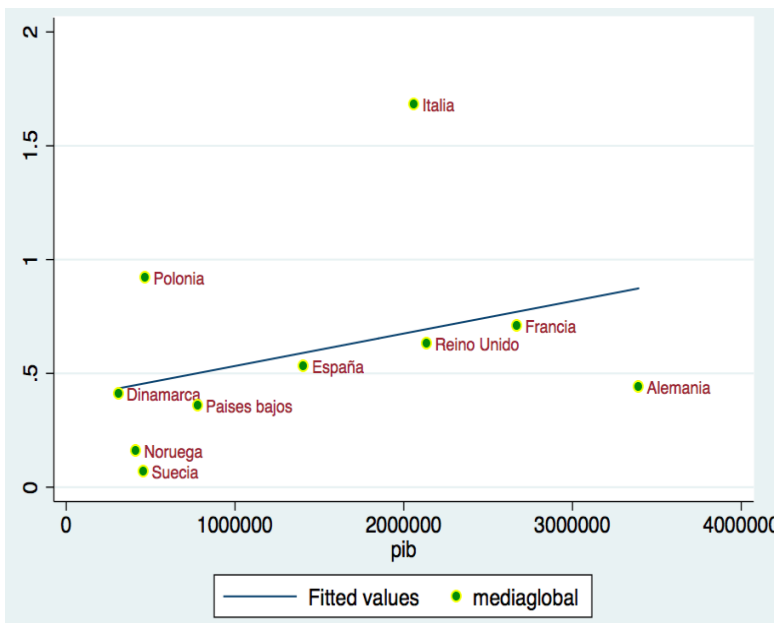


Figura 6. Media global de consumo de Claritromicina por país en relación al PIB. Eje abscisas PIB, eje ordenadas DHD.



### 5.3.3 Variables socioculturales

Para los datos de consumo de los antibióticos de interés respecto a las dimensiones culturales de Hofstede se encontraron varias correlaciones estadísticas significativas.

En la dimensión cultural de distancia al poder se observó correlación positiva estadísticamente significativa con el consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. (0,75).

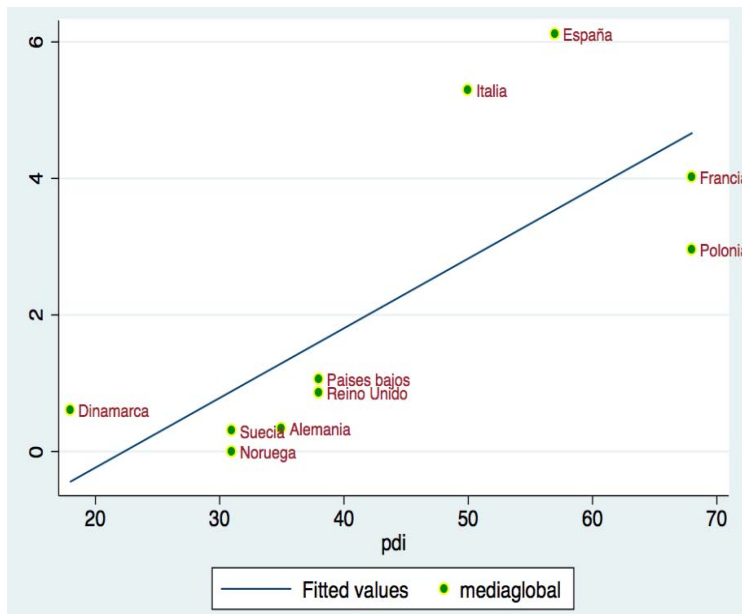


Figura 13. Media global de consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. por país en relación a la distancia al poder. Eje abscisas distancia al poder, eje ordenadas DHD.

Esta relación positiva del consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. respecto a la dimensión cultural de distancia al poder, se observó igualmente en relación a la dimensión cultural de aversión a la incertidumbre con un coeficiente de 0,75.

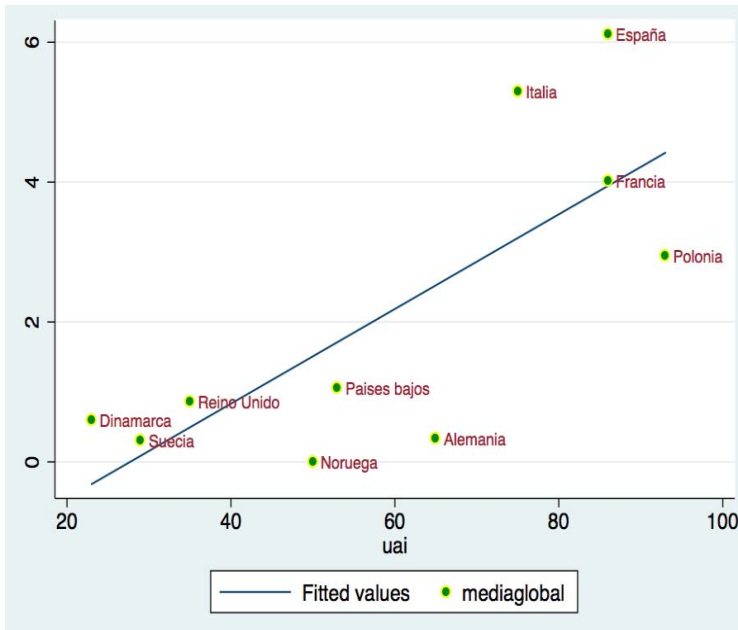


Figura 14. Media global de consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. por país en relación a la aversión a la incertidumbre. Eje abscisas aversión de la incertidumbre, eje ordenadas DHD.

Respecto a esta misma dimensión de aversión a la incertidumbre, se observó correlación positiva con el consumo de azitromicina (0,49) y negativa con el consumo de eritromicina (-0,57).

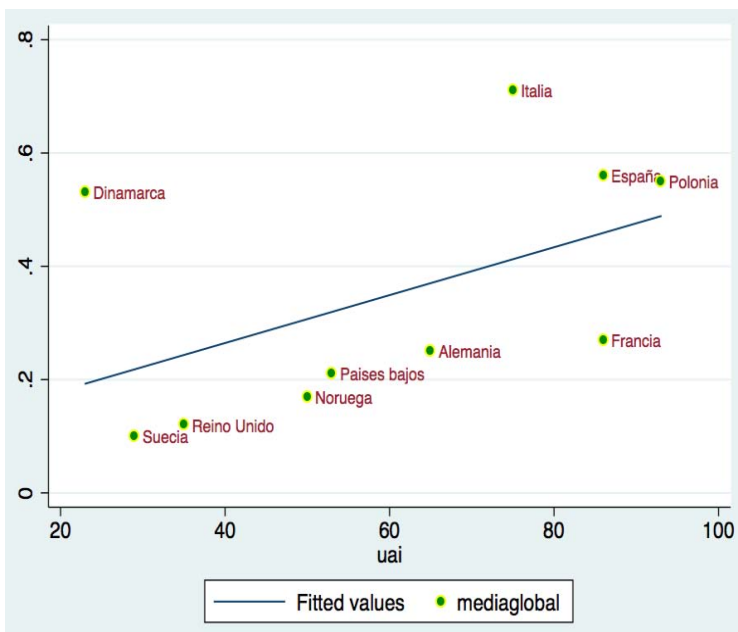


Figura 15. Media global de consumo de azitromicina por país en relación a la aversión a la incertidumbre. Eje abscisas aversión de la incertidumbre, eje ordenadas DHD.

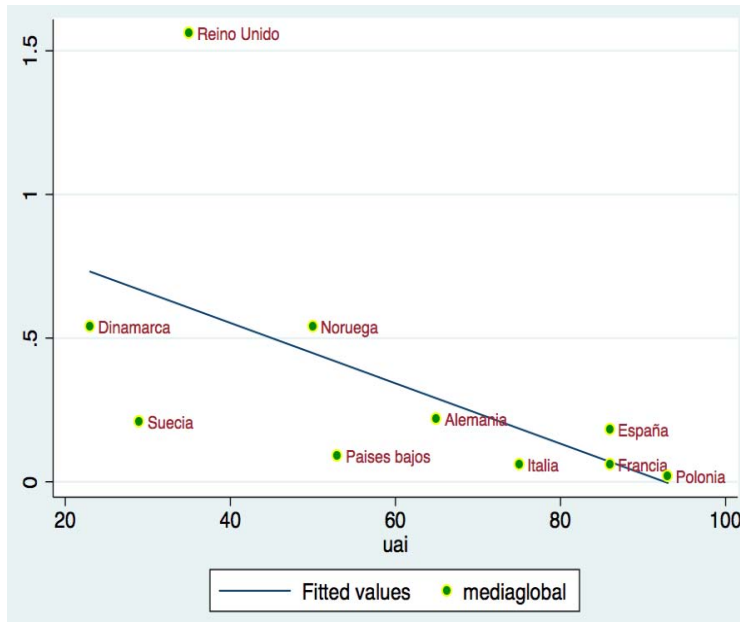


Figura 16. Media global de consumo de eritromicina por país en relación a la aversión a la incertidumbre. Eje abscisas aversión a la incertidumbre, eje ordenadas DHD.

Respecto a la dimensión cultural índice de masculinidad se encontró correlación positiva estadísticamente significativa en relación al consumo del grupo de los macrólidos con un coeficiente de (0,56), así como en el consumo específico de claritromicina (0,73).

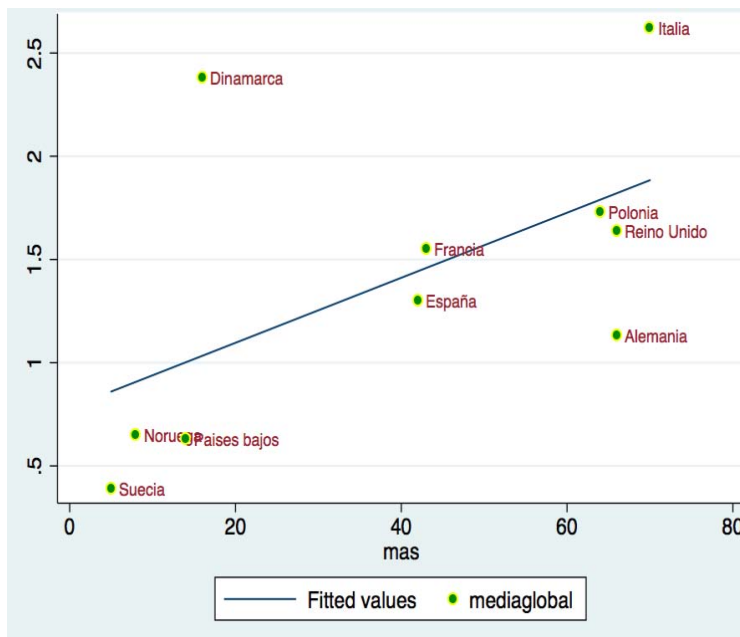


Figura 17. Media global de consumo de macrólidos por país en relación al índice de masculinidad. Eje abscisas masculinidad, eje ordenadas DHD.

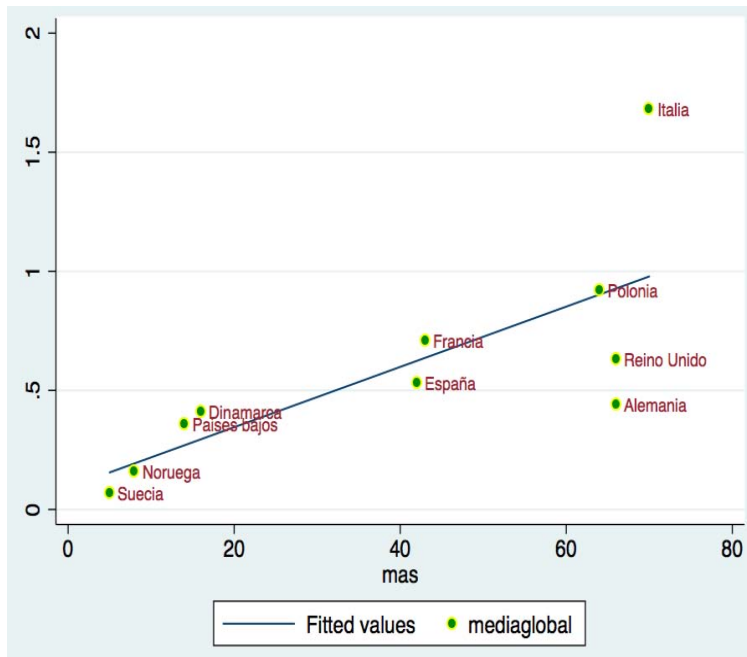


Figura 18. Media global de consumo de claritromicina por país en relación al índice de masculinidad. Eje abscisas masculinidad, eje ordenadas DHD.

Para la dimensión cultural individualismo se observó correlación positiva con el consumo de eritromicina (0,58).

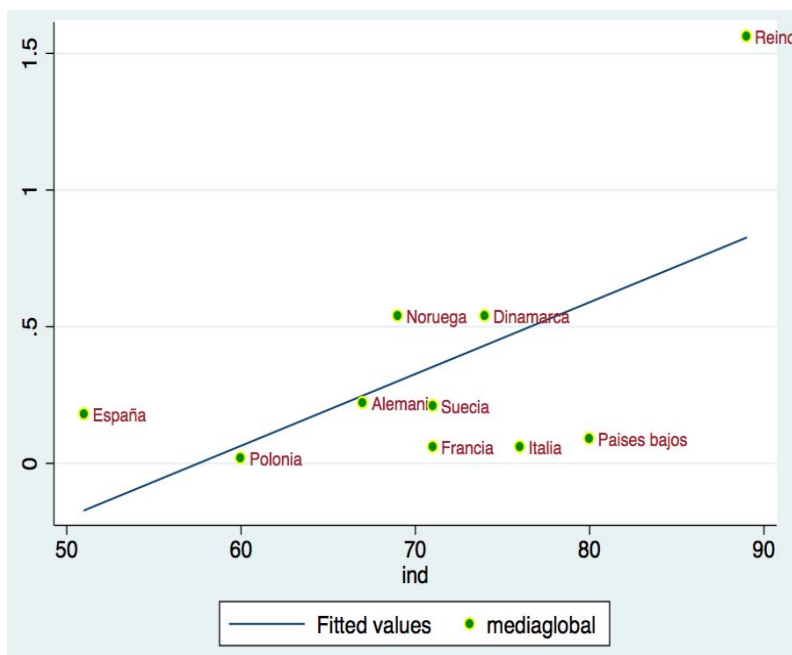


Figura 19. Media global de consumo de eritromicina por país en relación al individualismo. Eje abscisas individualismo, eje ordenadas DHD.

La dimensión cultural indulgencia vs. restricción fue la que se observó un mayor número de correlaciones estadísticamente significativas, siendo observada una relación inversamente proporcional respecto al consumo de amoxicilina/clavulánico (-0,63).

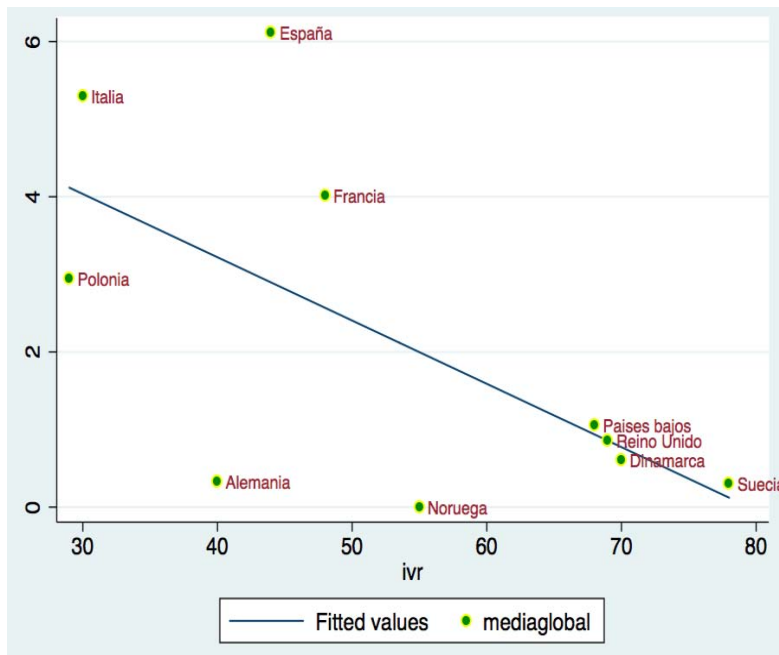


Figura 20. Media global de consumo de amoxicilina/clavulánico por país en relación a la indulgencia vs. restricción. Eje abscisas indulgencia vs. restricción, eje ordenadas DHD.

Igualmente, la relación de esta dimensión fue negativa en relación al consumo del grupo de los macrólidos (-0,42), así como con los consumos específicos de azitromicina y claritromicina con coeficientes de -0,62 y -0,70 respectivamente.

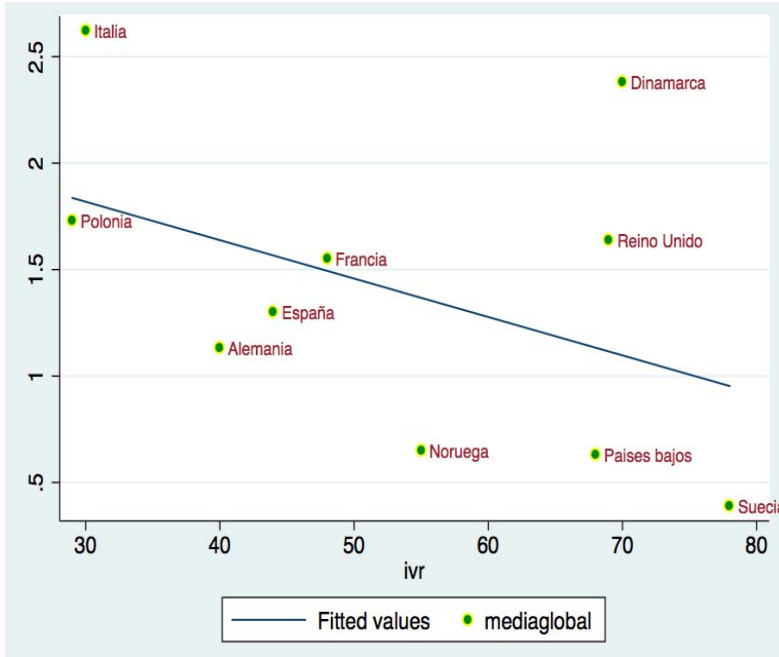


Figura 21. Media global de consumo de amoxicilina/clavulánico por país en relación a la IVR. Eje abscisas indulgencia vs. restricción, eje ordenadas DHD.

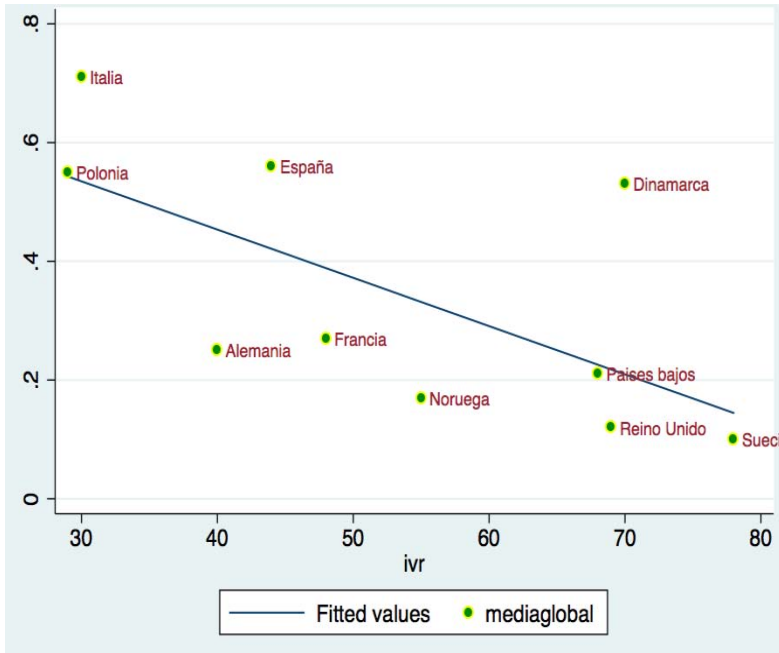


Figura 22. Media global de consumo de azitromicina por país en relación a la IVR. Eje abscisas indulgencia vs. restricción, eje ordenadas DHD.

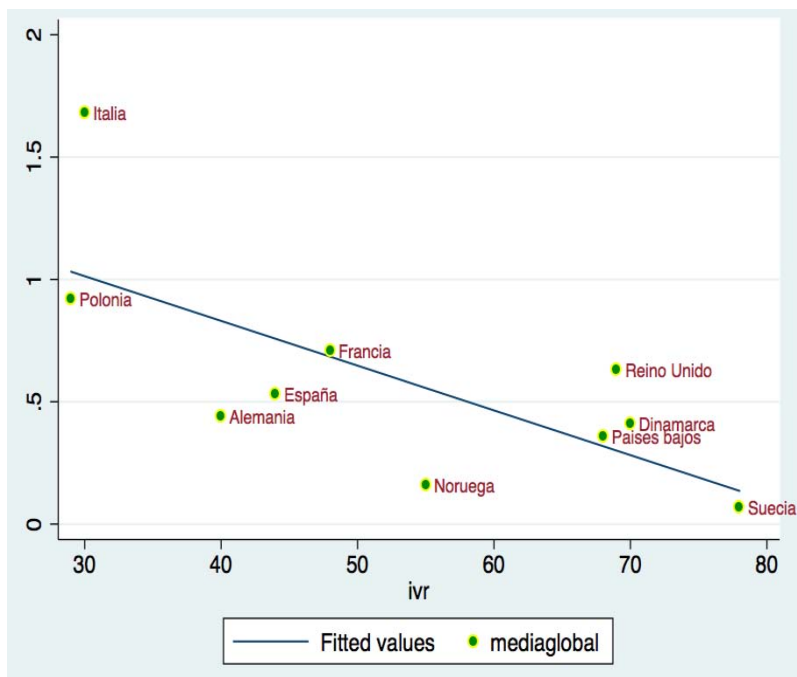


Figura 23. Media global de consumo de claritromicina por país en relación a la IVR. Eje abscisas indulgencia vs. restricción, eje ordenadas DHD.

En las variables no comentadas no se encontró correlación significativa.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 Hallazgos principales datos de consumo

El consumo total de los macrólidos y la amoxicilina / ácido clavulánico. entre los países con los consumos más bajos y aquellos con los consumos más altos, tuvo una variación de un factor de 14.5 para los macrólidos y de 40.7 para amoxicilina / ácido clavulánico, en 2010 (excluyendo a Noruega de los cálculos de amoxicilina / ácido clavulánico. por su mínimo consumo).

Nuestros datos indican que en el sector ambulatorio durante el período 2007- 2010 el consumo de macrólidos respecto a amoxicilina / ácido clavulánico, solamente fue mayor en Alemania, Noruega y Reino Unido, mientras que en el resto de países (España, Francia, Italia, Países Bajos y Polonia) fue mayor el consumo de amoxicilina / ácido clavulánico.

En el sector hospitalario, el consumo de macrólidos respecto a amoxicilina / ácido clavulánico, fue mayor en Alemania y Noruega, mientras que fue mayor para la amoxicilina / ácido clavulánico. en el resto de países principalmente en Francia, España e Italia.

Una de las formas más interesantes para valorar los resultados de este estudio, es la comparación con otros estudios que evalúen datos de consumo entre países. En este sentido es importante tener en cuenta que existen varios aspectos metodológicos importantes a la hora de hacer estas comparaciones. Existen varios puntos a considerar para lo que se han diseñado listas de chequeo muy útiles para considerar estos aspectos. Uno de los puntos a más importantes es la cobertura de los datos, ya que en algunos estudios los datos utilizados son parciales y no hacen referencia a todo el país. Estos aspectos no siempre están descritos en la metodología de los estudios lo que dificulta las comparaciones.

La variabilidad que hemos observado en nuestro estudio respecto al consumo de los macrólidos y amoxicilina / ácido clavulánico. entre los 10 países incluidos en este estudio, puede asemejarse a las diferencias geográficas descritas por varios autores en el



consumo de antibióticos entre los países del sur, oriente y norte de Europa; con un consumo de antibióticos alto, moderado y bajo, respectivamente.<sup>136,137</sup> En nuestro estudio Italia, Polonia, Reino Unido y Francia tienen el consumo más alto para los macrólidos. Del mismo modo, Francia, Italia y España tienen el mayor consumo de amoxicilina / ácido clavulánico.

Uno de los estudios que describe este patrón de consumo fue publicado en 2007 como parte del proyecto ESAC, en él se recogieron datos retrospectivos sobre el uso de antibióticos a través de una red europea de sistemas nacionales de vigilancia en la atención ambulatoria durante el período 1997-2002.<sup>137</sup> Los datos de consumo fueron válidos para 24 países europeos en 2002 y para 18 países en todo el período de 6 años, los antibióticos se clasificaron de acuerdo a la ATC y el consumo se expresó en DHD, realizando una comparación tanto general como por subgrupos de consumo de antibióticos en el tiempo, así como entre grupos geográficos. Los resultados mostraron que el uso total de antibióticos en Europa se mantuvo en un nivel medio de 20 DHD en el período 1997-2002 con una amplia variación entre países que van desde 9.8 DHD en los Países Bajos 32,2 DHD en Francia. Se observó un aumento sustancial en el consumo para las subclases de amoxicilina / ácido clavulánico. y quinolonas, mientras que el uso de las penicilinas de bajo espectro, eritromicina y sulfonamidas disminuyó. El consumo total, así como las fluctuaciones estacionales mostraron agrupación geográfica notable con bajo consumo y baja variación entre el verano-invierno en los países del norte de Europa, altos patrones de consumo en el sur y un modelo mixto en el los países de Este.

Otro estudio que apoya esta observación es el publicado por Malo et al en 2014<sup>138</sup> con datos comparativos de la prescripción de antibióticos para pacientes ambulatorios en Dinamarca y Aragón). Los datos se obtuvieron del Instituto Nacional de Datos de Salud y Control de Enfermedades en Dinamarca, y desde el Sistema de Información de Consumo de Medicamentos de Aragón. Los consumos fueron expresados en DDD y analizados mediante el método "Utilización de Medicamentos 90%" y los indicadores de calidad para el uso de antibióticos ambulatorios de ESAC. Sus resultados mostraron que la mayoría de las prescripciones (90% del total de DDD) se compone de 14 (de 39) diferentes antimicrobianos en Dinamarca, basados principalmente en la penicilina de espectro estrecho, y 11 (de 59) antimicrobianos en Aragón, principalmente las penicilinas de amplio espectro. Los indicadores de calidad describieron un elevado consumo de antimicrobianos y una importante variación estacional en Aragón. En Dinamarca, los valores obtenidos reflejan un uso más moderado, con la variación estacional de menor

importancia confirmando las importantes diferencias entre las dos áreas de estudio en relación con la cantidad y calidad de la prescripción ambulatoria de antibióticos.

En cuanto al consumo del sector ambulatorio, si nos centramos en los macrólidos, los resultados de nuestro estudio mostraron una proporción más baja del consumo de este grupo, que el descrito por Cars9 et al en 1997 para el grupo J01F (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas) utilizando también datos de IMS. En su estudio destaca que los datos sobre el uso de antibióticos no están disponibles al público en la mayoría de países de la Unión Europea. Sus observaciones se basaron en datos de ventas de antibióticos ambulatorios para el año 1997 de 15 estados miembros y fueron analizados de acuerdo al sistema ATC y los consumos expresados en DHD. Los datos sobre el consumo de antibióticos variaron por un factor superior a cuatro veces: Francia (36,5), España (32,4), Portugal (28,8) y Bélgica (26, 7) tuvieron los consumos más altos, mientras que los Países Bajos (8, 9 ), Dinamarca (11,3), Suecia (13, 5), y Alemania (13, 6) tuvieron los más bajos. También hubo profunda variación en el uso de diferentes clases de antibióticos.

Una explicación a esta diferencia observada respecto a nuestros datos puede ser el hecho de que la categoría J01F incluye dos familias más de antibióticos (lincosamidas y estreptograminas) que no se consideran en nuestro estudio. Otro factor a considerar es la disminución global del consumo de macrólidos, observada ya en los años 1997-2002 (19). Sin embargo, al explorar los datos disponibles en la base de datos interactiva ESAC para los años 2007-2010, la disminución en el consumo de macrólidos es principalmente para los años 2007 y 2008, y no es válida para el Reino Unido, Francia e Italia, donde el consumo muestra aumento. Otra explicación podrían ser las diferentes fuentes de datos sobre el consumo de medicamentos utilizadas para obtener las proporciones en nuestro estudio. El consumo total de J01 fue extraído de la base de datos interactiva ESAC con diferentes fuentes de datos, distintos de las ventas (reembolso para Alemania, Italia, Polonia y España, prescripciones dispensadas para Suecia y Noruega, y dispensación de medicamentos para Países Bajos).

El estudio más reciente del grupo ESAC enfocado en el consumo de macrólidos es el de Adriaenssens et al <sup>139</sup>, publicado en 2011. Nuestros datos sobre consumo de macrólidos presentan muchas similitudes respecto a las observaciones de este estudio el cuál

analizó durante más de una década los datos sobre consumo ambulatorio en 33 países del grupo J01F nombrado en el artículo como grupo MLS (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas). Se analizaron los datos del período 1997-2009, igualmente se utilizó la metodología ATC y el consumo se expresó en DHD. Se analizaron las tendencias en el uso de macrólidos y la variación estacional. Los resultados mostraron que el consumo ambulatorio total de antibióticos del grupo MLS en 2009 varió en un factor de 18 entre los países con consumo más alto (11,5 DHD en Grecia) y la más baja (0.6 DHD en Suecia). En nuestro estudio no se cuenta con los datos de estos países (Grecia no incluido y Suecia consumo no discriminado en ambulatorio y hospitalario) pero la variación también es importante siendo con un factor de 7.2 entre el país de mayor (4,96 DHD en Italia) y menor consumo (0,68 DHD en Noruega). Igualmente la distribución del consumo de macrólidos que muestra este estudio de ESAC, muestra el mismo patrón que nuestros datos. Es importante tener en cuenta que el estudio de ESAC utilizó una clasificación de los macrólidos basada en su vida media de eliminación<sup>140</sup> corta (4h), intermedia (4-24h) o prolongada (>24h). Según los autores, a pesar de existir varias clasificaciones disponibles basadas en la estructura química de los macrólidos o en los diferentes mecanismos de acción, esta clasificación basada en la vida media de eliminación ofrece la visión más lúcida del consumo del grupo MLS en Europa.

En nuestro estudio no se utilizó ninguna clasificación de los macrólidos, pero se detalló el consumo de forma específica para un representante de cada una de las categorías de acuerdo a la vida media de eliminación: corta, intermedia y prolongada: eritromicina, claritromicina y azitromicina, respectivamente. En el estudio de ESAC los macrólidos considerados de acción intermedia, prolongada y corta fueron los agentes más utilizados: claritromicina en 25 países, azitromicina en 5 países y eritromicina en 2 países. En nuestro estudio esta distribución del consumo por países mantiene la misma proporción, observándose 5 países con mayor consumo de claritromicina (Alemania, Francia, Italia, Países Bajos y Polonia), 2 de azitromicina (España y Noruega) y uno de eritromicina (Reino Unido), recordemos que para Dinamarca y Suecia no tuvimos disponibles los datos de consumo ambulatorio por separado.

En el estudio de Adriaenssens, los macrólidos, el subgrupo de acción intermedia (principalmente claritromicina) fueron utilizados de forma predominante en la mayoría de los países europeos. Al igual que lo observado en nuestros datos, sólo en el Reino Unido y Noruega se hizo un uso destacable de macrólidos de acción corta (es decir, eritromicina).

El precio más bajo de los macrólidos de acción corta puede ser una posible explicación para su uso predominante en el Reino Unido, ya que el NHS (*National Health Service*) ofrece un incentivo económico para prescribir los fármacos de precio más bajo.<sup>141</sup> En este sentido algunos autores han considerado que el reembolso podría ser una herramienta importante para controlar la prescripción de antibióticos por parte de los médicos generales, sin embargo sería necesaria una evaluación detallada de los diferentes sistemas nacionales de reembolso para entender completamente su influencia en la elección o no elección de un determinado antibiótico.<sup>142</sup>

Independientemente del subgrupo más utilizado, en varios estudios de utilización de medicamentos se recalca la tendencia a la prescripción de fármacos más “novedosos”, y los datos para antibióticos no han sido la excepción.<sup>143-145</sup>

En general, en el estudio de Adriaenssens se evidenció un aumento en el uso proporcional de claritromicina y / o azitromicina en la mayoría de países, a expensas de una disminución del consumo de eritromicina durante los 13 años de observación, estos datos están en concordancia con los descritos en nuestro trabajo. Para el caso específico de la azitromicina en el estudio ESAC destacan España, Rusia e Islandia donde se convirtió en el macrólido predominante. Esta observación sobre España es igualmente válida para los datos de nuestro estudio. La disminución en el consumo de los macrólidos de acción corta, principalmente eritromicina, que son inferiores en términos de perfiles farmacocinéticos y con un peor perfil de seguridad en cuanto a reacciones adversas respecto a los más recientes como claritromicina y azitromicina, se podría considerar una tendencia positiva. Sin embargo esta observación se debe tener en cuenta con cautela, ya que tanto la claritromicina como la azitromicina han demostrado causar resistencia selectiva en el estreptococo oral.<sup>146</sup>

Sorprendentemente, la prevalencia de resistencia a los macrólidos en los patógenos respiratorios comunes, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*, también tiende a ser menor en los países que utilizan de forma predominante los macrólidos de acción corta (eritromicina) en comparación con los de acción intermedia (claritromicina).<sup>147,148</sup> Sin embargo, se debe tener en cuenta que este enlace ecológico no prueba una relación de causa y efecto y en realidad podría relacionarse con la prescripción de antibióticos más juiciosa.

En el estudio de Adriaenssens la tendencia a la prescripción de fármacos nuevos está presente en todos los países excepto Suecia. Suecia fue el único país con un aumento significativo en el uso de clindamicina; el *Swedish Strategic Programme for the Rational*

*Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance (STRAMA)*<sup>149</sup>, solamente recomienda el uso de clindamicina para la faringoamigdalitis recurrente dentro de los 14 días del primer episodio, en faringoamigdalitis aguda como alternativa para la penicilina V en caso de alergia a la penicilina, infecciones de la piel y tejidos blandos y la neumonía adquirida en la comunidad en adultos. En nuestro estudio no se recogieron datos del grupo MSL sino específicamente de los macrólidos por lo que no podemos hacer una comparación de este punto sobre la clindamicina, sin embargo consideramos que esta observación es de utilidad para reflexionar sobre el hecho de que disponer de datos que permitieran vincular las recetas con algunas indicaciones específicas podrían ser útiles para llegar a una mejor comprensión de muchas de las tendencias observadas en el uso de los antibióticos.

La variabilidad observada en los niveles de uso del grupo de los macrólidos sugiere que este subgrupo de antibióticos todavía se prescribe de manera inapropiada en muchos países. Nuestro estudio no está en capacidad de evaluar la influencia estacional que sería de importancia en este grupo al ser utilizados en su mayoría para tratar infecciones del tracto respiratorio, sin embargo se ha descrito que la variación estacional afecta de forma más importante el grupo de macrólidos que el grupo de las penicilinas.<sup>150,151</sup> Esto puede sugerir el uso inadecuado en condiciones tales como el resfriado común, la gripe y la bronquitis.

En nuestro estudio describimos de forma específica los 3 principales macrólidos y el resto se describió bajo la categoría de “otros macrólidos”. En esta subcategoría pudimos observar que la telitromicina, introducida en 2001, que de acuerdo a los datos de ESAC tuvo un importante aumento de consumo hacia 2005 seguido de un marcado descenso en años posteriores, mostró el mismo comportamiento en nuestro estudio, coincidiendo con las advertencias de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre la seguridad de telitromicina publicadas en 2006 y 2007.<sup>152,153</sup>

Las penicilinas son los antibióticos más utilizados en Europa.<sup>150</sup> Según ESAC su uso se mantuvo alto y aumentó en la mayoría de los países de 1997 a 2009. El aumento en el uso de penicilinas se debió principalmente al aumento en el consumo del subgrupo de penicilinas con inhibidor de betalactamasa (J01CR), incrementado en 2,17 (SD 0,40) DHD. El aumento del uso de este subgrupo superó el aumento general en el consumo de penicilinas, lo que significa que además del aumento absoluto del subgrupo también hubo un cambio sustancial de los subgrupos J01CE y J01CF hacia un mayor uso de J01CR. En

la mayoría de los países, el consumo de penicilinas de amplio espectro (principalmente amoxicilina) disminuyó a favor del uso de amoxicilina / ácido clavulánico. Las combinaciones de los inhibidores de b-lactamasa (ácido clavulánico y sulbactam) con aminopenicilinas representaron el subgrupo de penicilina usado con mayor frecuencia, y para el caso de la amoxicilina / ácido clavulánico. representó el 45% del uso total de la penicilina ambulatoria.

Respecto al consumo concreto de amoxicilina / ácido clavulánico. en el sector ambulatorio, el trabajo más reciente del grupo ESAC que nos aporta información sobre datos de consumo de este antibiótico es una revisión de 2011 sobre el uso de penicilinas en atención primaria<sup>151</sup>. Este trabajo presenta datos sobre el uso de penicilinas en el período 1997 - 2009, en cinco subgrupos químicos basados en la clasificación ATC para 33 países europeos. Se estudian las tendencias de consumos temporales y estacionales. Este trabajo es de importancia ya que utiliza datos de un período de tiempo que tiene 3 años en común con nuestro período de estudio, además la clasificación utilizada para las penicilinas es la misma de nuestro estudio ya que no han sido añadidas nuevas sustancias. El grupo J01C de la ATC (antibióticos betalactámicos, penicilinas) comprende las penicilinas e inhibidores de b-lactamasas y sus combinaciones categorizados en cinco subgrupos químicos. Debido a que los datos de los inhibidores de b-lactamasa son dados en conjunto con las penicilinas de amplio espectro, el consumo ambulatorio en esta revisión de ESAC fue expresado en cuatro subgrupos principales: penicilinas de amplio espectro (J01CA); penicilinas de bajo espectro (J01CE); penicilinas penicilinasas-resistentes (J01CF);y combinaciones de penicilinas con inhibidores de b-lactamasa (J01CR)que al incluir la amoxicilina / ácido clavulánico. es el subgrupo ATC de interés para comparar con nuestros datos. Es importante destacar que la DDD para el uso parenteral de amoxicilina e inhibidor de la enzima (J01CR02) cambió de 1 g a 3 g en 2005. En esta revisión de ESAC, las penicilinas representaron el 47% del uso total de antibióticos ambulatorios en el último año de estudio (2009). Dentro de las penicilinas, cinco de ellas representan el 96,1% del total de las penicilinas, siendo el porcentaje de amoxicilina / ácido clavulánico. del 44,9%.El uso total de penicilinas varió por un factor de 3,8 entre los países con el consumo más alto (16,1 DHD en Francia) y el más bajo (4.2 DHD en Rusia). El grupo de nuestro interés J01CR representó el 45,8% del total de la penicilina ambulatoria consumida en Europa. La sustancia más utilizada dentro de este subgrupo fue la amoxicilina / ácido clavulánico. . Su consumo varió de 86,6% en Malta (7,9 DHD) a 0.03% en Noruega (0,002 DHD). El consumo representó el 0,50% del

uso total de penicilina en Austria (4,5 DHD), Bélgica (8,9 DHD), Croacia (5,1 DHD), Chipre (10,0 DHD; incluye datos de hospital), Hungría (4,6 DHD), Irlanda (5,5 DHD), Italia (9,8 DHD), Luxemburgo (8.4 DHD), Portugal (9,0 DHD), Rumanía (2,3 DHD), Eslovaquia (5,2 DHD) y España (7,6 DHD).

Si nos enfocamos en los datos de los países en común con nuestro estudio encontramos que para Italia el consumo reportado en 2009 en esta revisión de ESAC está alineado con el descrito en nuestro trabajo (10,4 DHD), mientras que para España es ligeramente inferior al de nuestra observación (11,2 DHD) a pesar de comprobar que se proporcionaron a ESAC los datos nacionales. En contraste, un consumo proporcionalmente bajo de amoxicilina / ácido clavulánico. fue observado en Noruega (0,002 DHD), Dinamarca (0,4 DHD), Alemania (0.2 DHD) y Suecia (0,2 DHD). De estos países disponemos de información ambulatoria para Noruega y Alemania, donde se observa esta misma tendencia a un consumo proporcionalmente bajo.

Un consumo entre el 10% -20% se observó en Finlandia (1,2 DHD), Lituania (1,6 DHD) y el Reino Unido (1,1 DHD). El dato sobre el Reino Unido corresponde igualmente a nuestra observación con un consumo de 1,1 DHD en 2009.

Se observó que países con un uso inicial bajo de este amoxicilina / clavulánico, aumentaron su consumo más de 3 veces; estos fueron Austria, Bulgaria, Estonia, Finlandia, Alemania, Noruega y Polonia. De este grupo de países, en nuestro estudio disponemos de datos de Alemania, Polonia y Noruega. Para los dos primeros, si bien no podemos afirmar que hayan triplicado su consumo, sí podemos destacar la tendencia al aumento del consumo en ambos países. En cuanto a Noruega su consumo es prácticamente nulo. Se debe considerar que el período de estudio de la revisión de ESAC es muy superior al nuestro (12 años vs 4 años) lo que hace posible una mejor evaluación de tendencias.

De acuerdo a la revisión ESAC, del resto de países, casi todos duplicaron el consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. en los últimos años alcanzando 7.10 DHD en los países de alto consumo. Dentro de los países objeto de nuestro estudio España y Francia superan esta cifra con consumos de 11,22 DHD y 10,49 DHD, respectivamente. Se observó un aumento significativo en la proporción de consumo de penicilinas con inhibidor de betalactamasa (J01CR) en relación con las penicilinas de bajo espectro (J01CE); y las penicilinas penicilinasa-resistentes (J01CF). La proporción de uso de J01CR aumenta continuamente en la mayoría de países europeos entre 1997 y 2009. Este incremento superó el 10% en 20 países, se mantuvo estable en España, Francia,

Luxemburgo y Eslovenia desde 2005-2006 y fue insignificante en Noruega. Comparando con nuestros datos se evidencia un aumento del consumo en todo el período estudiado para todos los países a excepción de España, y un consumo mínimo en Noruega, lo que se corresponde con estas observaciones.

Todos estos hallazgos plantean preocupación en relación con la prescripción inadecuada de este antibiótico para las infecciones de las vías respiratorias, que son una de las principales patologías que impulsan la prescripción de antibióticos ambulatorios.<sup>150,151</sup> Por ejemplo, el antibiótico recomendado para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior adquiridas en la comunidad, siguiendo las guías de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias, sigue siendo la amoxicilina o una tetraciclina.<sup>154</sup> Sin embargo, Butler et al<sup>155</sup> mostraron que los pacientes con tos aguda, casi nunca se benefician de la prescripción de antibióticos, sin embargo este es uno de los motivos de consulta que con mayor frecuencia motiva la prescripción de antibióticos en atención primaria.

Todos estos datos sugieren un uso inadecuado de las penicilinas para tratar infecciones de las vías respiratorias, principalmente y cada vez más con amoxicilina / ácido clavulánico. Las revisiones que realizan una evaluación de los patrones de consumo por país de un grupo de antibióticos en el tiempo como lo hace ESAC, podrían evaluar su relación con las recomendaciones específicas para cada país, por ejemplo, en cuanto al uso de amoxicilina / ácido clavulánico, y a futuro podrían permitir la evaluación de adherencia a las guías de tratamiento así como el impacto de programas de educación y otras intervenciones.

En cuanto al medio hospitalario, se sabe que es considerado como el epicentro de la resistencia a los antibióticos. Los pacientes ingresados a menudo sufren de una debilitada condición física y deficiencias del sistema inmunológico, que requiere tratamiento antibiótico intenso durante períodos más largos y por complicaciones infecciosas graves, esto se traduce en una exposición más concentrada en términos de número de pacientes en la población expuesta y en la intensidad del tratamiento (dosis y duración).<sup>156</sup> La profilaxis con antibióticos es con frecuencia requerida para los procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos lo que puede proporcionar presión ecológica para el surgimiento de gérmenes resistentes hospitalarios específicos, que



pueden dificultar las intervenciones terapéuticas en el hospital o propagarse a la comunidad.<sup>157</sup>

También existe un mayor riesgo de colonización e infecciones cruzadas, debido a los frecuentes contactos entre trabajadores de la salud y los pacientes, y el intenso uso de dispositivos médicos de apoyo a la vida. Esto puede conducir a una mayor prevalencia de resistencia a antibióticos en poblaciones hospitalarias así como a mayores tasas de fracaso al tratamiento empírico inicial. Esto a su vez puede dar lugar a mayores cifras de mortalidad, y a la selección gérmenes con resistencia múltiple a antibióticos de segunda y tercera líneas de defensa.<sup>158-160</sup> A nivel de salud pública, existe la preocupación de que, a pesar de los esfuerzos por limitar el uso excesivo de antibióticos, la resistencia sigue creciendo.<sup>161,162</sup> Preocupa cada vez más que el gasto de importantes sumas de dinero en costosos y potencialmente dañinos antibióticos de última generación no logrará proteger a los hospitales de verse confrontados con epidemias de gérmenes resistentes, mayores costes económicos y la pérdida evitable de vidas humanas. El 15 de noviembre de 2001, una recomendación del Consejo Europeo<sup>163</sup> declaró que debían desarrollarse estrategias específicas para recoger datos sobre el uso de antibióticos. El principal fruto de esta recomendación fue la decisión por parte del Consejo de cofundar dos importantes redes (EARS y ESAC) que han logrado poner en práctica la recogida estandarizada de datos para la vigilancia de la susceptibilidad de los patógenos humanos y el uso de antibióticos. La mayoría de los Estados miembros han adoptado una serie de medidas de acuerdo a lo solicitado por la recomendación. Las principales acciones específicas llevadas a cabo en los Estados miembros se encuentran disponibles en los informes periódicos sobre la aplicación de la recomendación publicados en 2005 y 2008.

Las comparaciones de nuestros resultados con las de estudios enfocados en consumo a nivel hospitalario son difíciles por la escasa literatura publicada que estudie el consumo de antibióticos por grupos a nivel hospitalario en países europeos.

Dentro de las pocas referencias disponibles encontramos una revisión de ESAC que es la primera comparación retrospectiva transnacional de consumo de antibióticos en la atención hospitalaria en la región europea para los años 1997-2002.<sup>136</sup>

Este estudio utilizó la clasificación ATC y los consumos fueron expresados en DHD. Sin embargo una comparación directa es difícil ya que se describen los consumos para los grupos J01C (penicilinas) y J01F (macrólidos) y se expresan en la mayoría de los casos

los consumos como porcentajes del consumo hospitalario global lo que los hace incomparables con los nuestros.

Si evaluamos los datos específicos para nuestros antibióticos de interés, de los 15 países evaluados, la revisión nos aporta información en solo 5 países de nuestro estudio: Noruega, Suecia, Dinamarca, Francia y Polonia. En todos estos países el consumo de macrólidos para el último año de revisión de ESAC (2002) es similar al descrito en nuestro primer año de estudio (2007), a excepción de Francia donde nuestro consumo hospitalario de macrólidos es menos de la mitad.

Respecto al consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. la revisión nos aporta las DHD totales consumidas por país y a su vez el porcentaje que corresponde al grupo de las penicilinas (J01C). Luego nos reporta un consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. dividido en dos grupos: unos países con consumo medio alto (>45%) y otros con consumo bajo (< 12%). Si bien no nos aporta un dato exacto de DHD por país, si nos permite comparar con los datos de los 5 países que tenemos en común y ver que compartimos esta observación.

La característica más llamativa de las conclusiones que aquí se presentan es la enorme variación en la exposición total a los antibióticos en la atención hospitalaria en Europa, con una diferencia entre 3 y 4 veces entre las exposiciones más altas y las más bajas. Aunque los determinantes demográficos y epidemiológicos pueden explicar parte de la varianza, es una clara indicación de que los antibióticos se recetan de forma inadecuada en los hospitales de algunos países europeos. El consumo de hospital se mantuvo relativamente estable durante el período de estudio, en términos de nivel absoluto de la exposición y en términos de distribución de los más de siete grupos principales. Los importantes aumentos en la exposición a la amoxicilina / ácido clavulánico. pueden ser debidos a mas cursos de tratamiento (primera elección más frecuente en el tratamiento empírico), dosis más altas, mayor duración de los tratamientos o en un intento de frenar las resistencias, principalmente a *Streptococcus pneumoniae*.<sup>136</sup>

Respecto a nuestra fuente de datos, IMS Health proporciona información sobre la recopilación de datos sobre el consumo de fármacos, tanto para el ámbito ambulatorio como para el uso hospitalario de manera bastante completa. La codificación EphMRA y la medición del volumen de sustancia vendida en kg, permite la aplicación de la metodología ATC / DDD recomendada por la OMS<sup>164</sup>.

Para permitir la comparación de datos entre países los datos se estandarizaron por el tamaño poblacional de cada país durante los años de estudio con información de la base de datos demográfica de Eurostat. A pesar de la recomendación de la OMS de utilizar DDD/1000 habitantes/año en el cálculo del consumo de fármacos en períodos cortos, decidimos utilizar la DHD(DDD/1000 habitantes/día) ya que en la mayoría de los estudios publicados sobre el consumo de antibióticos el volumen de consumo del sector ambulatorio fue expresado en DHD.<sup>137-140</sup> De este modo, a efectos de comparación los datos se expresan en DHD. Para el sector hospitalario, en relación al denominador en la expresión el consumo de hospital, la falta de información sobre la tasa de ocupación de los hospitales y/o el número de camas, impidió calcular el consumo hospitalario en DDD/100 camas-días. Es conocida la limitación de sistemas de recopilación de datos de la asistencia sanitaria en Europa, los cuales no son capaces de proporcionar de manera confiable, oportuna y comparable datos nacionales sobre el índice de ocupación de los países europeos.<sup>165</sup>

Por lo tanto, en el sector hospitalario además de la escasa información publicada, algunos de los resultados de los pocos estudios de consumo en el ámbito hospitalario europeo, no son comparables ya que algunos han adoptado las recomendaciones de la OMS y el consumo antibacteriano ha sido ajustado a la actividad clínica.

Nuestros datos de consumo de medicamentos para pacientes ambulatorios (ventas de los mayoristas) se pueden considerar como una medida media aproximada de la exposición de la población a los antibióticos. Sin embargo, para países como España e Italia podría reflejar una exposición más fiel a los antibióticos, ya que en estos países se ha demostrado que el exceso de ventas de mostrador de antibióticos es un tema de preocupación<sup>166,167</sup>. En el sector hospitalario, para los Países Bajos, Noruega y Polonia, los datos de consumo son proporcionados por las ventas de los mayoristas a las farmacias de hospital, lo que puede haber dado lugar a una sobreestimación del consumo. Por otra parte, en el caso de Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido, el consumo se estimó a partir de los datos de antibióticos dispensados por las farmacias hospitalarias. Debido a que en estos países los datos no están divididos por los diferentes tipos de pacientes (pacientes ambulatorios e ingresados) que visitan un hospital, hay una posibilidad de que el consumo de macrólidos y el de amoxicilina / ácido clavulánico. también pueda haber sido sobreestimado; esto especialmente en aquellos países donde la dispensación hospitalaria de medicamentos a los pacientes ambulatorios es alta, como es el caso de Italia o Francia.<sup>168</sup>

Se han propuesto varias razones para explicar las variaciones en el consumo de antibióticos entre países: una de ellas, es la gran cantidad de nombres comerciales diferentes de un mismo antibiótico, en relación con mercados caracterizados por un menor nivel de regulación y un mayor número de marcas, se corresponden con un consumo antibacteriano superior.<sup>169</sup>

Otra razón que puede explicar la variabilidad del consumo de antibióticos, es la disponibilidad en los centros ambulatorios de pruebas rápidas de diagnóstico (como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el *Streptococcus* A-test) para infecciones de las vías respiratorias, que son más comúnmente diagnosticadas en atención primaria. Se ha comprobado que el uso de pruebas de diagnóstico rápido se correlaciona con un consumo inferior de antibióticos.<sup>171-173</sup> La ausencia de este tipo de pruebas de diagnóstico en la atención ambulatoria puede estar relacionado con el hecho de que los antibióticos de espectro más amplio se prescriben con mayor frecuencia debido a que el diagnóstico no se puede establecer con la misma precisión.<sup>174</sup>

Por otro lado, existen varios factores que afectan los patrones de prescripción, tales como las indicaciones aprobadas o no, para el uso de los diferentes antibióticos, así como las prácticas tradicionales. Todos estos factores pueden determinar también variaciones en el consumo de antibióticos, por ejemplo amoxicilina-ácido clavulánico es considerado el antibiótico de primera línea para el tratamiento empírico de varias infecciones.<sup>175,176</sup>

También existe la influencia de las guías de manejo o las directrices nacionales para el tratamiento de las afecciones más comunes, las cuales difieren entre países, y cuyas recomendaciones pueden fomentar la prescripción específica de un antibiótico para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, patología otorrinolaringológica o del tracto urinario, entre otras.<sup>177,178</sup> En este sentido, el estudio observacional de Blommaert<sup>65</sup> sobre determinantes de uso de antibióticos concluye que países en los que directrices se han aplicado para tratar infecciones del tracto respiratorio utilizan relativamente más antibióticos en términos de DHD, usualmente las guías sugieren la prescripción de dosis más altas, lo que podría explicar este efecto. Para nuestros antibióticos de interés, este estudio mostró una disminución de uso de amoxicilina / ácido clavulánico. y un aumento del uso de amoxicilina en los países con guías nacionales para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio disponibles.

Las diferencias entre las directrices nacionales para el tratamiento de las principales indicaciones de estos fármacos, pueden haber afectado la exposición de los usuarios a los antibióticos en relación con su diagnóstico subyacente. Por ejemplo, en los Países Bajos los médicos de familia son activamente desmotivados a prescribir agentes antibióticos cuando los pacientes experimentan infecciones de las vías respiratorias no complicadas, lo que podría explicar el bajo número de pacientes expuestos con infecciones de las vías respiratorias registrados en los Países Bajos.<sup>179,180</sup>

Por otra parte se ha observado que cuando el uso de un determinado antibiótico en un país es alto a nivel ambulatorio, también es probable que sea alto en el sector hospitalario y viceversa. Esto puede indicar que dentro de los países, hay determinantes comunes que influyen en el uso de antibióticos tanto en atención primaria como en hospitales.<sup>136</sup>

Con respecto al impacto de los perfiles de resistencia a antibióticos en el uso de los mismos, la relación entre estos dos factores: consumo y resistencia, se puede analizar por un lado por la influencia que tiene el uso de antibióticos para impactar los perfiles de resistencia a los medicamentos a largo plazo, pero por otro lado también se ha observado que tanto el conocimiento como el desconocimiento de los perfiles de resistencia puede condicionar un hábito particular de prescripción de los profesionales.<sup>181,182</sup> Los patrones de resistencia específicos en la comunidad pueden cambiar la naturaleza de la terapia empírica de los pacientes hospitalizados con infecciones adquiridas en la comunidad y, a su vez inducir a las diferencias nacionales en la prevalencia de MRSA.<sup>183</sup> *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>184,185</sup> y *Acinetobacter baumannii*<sup>186</sup>, dando lugar a diferentes perfiles de uso de antibióticos en hospitales específicos.

En cuanto a las limitaciones del estudio, destacamos que los datos fueron calculados para años completos por lo tanto no pudieron ser calculadas las fluctuaciones estacionales. Sin embargo, varios estudios han mostrado que existe mayor variación estacional en la prescripción de antibióticos en los países del sur de Europa en comparación con los del norte.<sup>137</sup> Coenen et al, 2006<sup>140</sup> han subrayado que las variaciones estacionales marcadas entre países, pueden señalar exceso de prescripción antibacteriana en algunos países, ya que pocas veces se han reportado tales variaciones en las tasas de infección entre los países.<sup>137</sup> Además, las importantes diferencias

observadas entre el consumo de macrólidos y amoxicilina / ácido clavulánico. , también puede revelar que en algunos países esta clase de antibióticos han sido sobreprescritos.

El número de países incluidos en nuestro estudio se limita a aquellos de los que obtuvimos datos de IMS. De igual manera, el número de países europeos proporcionando conjuntos de datos válidos era demasiado pequeño para poder realizar un análisis cluster de las diferencias regionales.

Otra de las limitaciones está relacionada con el análisis y comprobación de los kg de sustancia proporcionados por los datos de IMS, en relación a los kg de sustancia calculados a partir de la descripción del empaque y las unidades vendidas. No en todos los países los resultados arrojaron los mismos kg de sustancia. Las razones de las diferencias entre los kg dados por IMS y los kg calculados a partir de la concentración y la descripción del empaque pueden deberse: en primer lugar, a la diferencia en la asignación de la dosis de las soluciones (en algunos países esto corresponde a los mg contenidos en 1 ml, y en otros países a los contenidos en 5 ml). En segundo lugar, la falta de una descripción detallada de los empaques de los medicamentos vendidos o dispensados en el ámbito hospitalario, o el uso de abreviaturas en el idioma original del país en el empaque. En tercer lugar, el hecho de que los kg de eritromicina son dados para todos los compuestos en conjunto, lo que dificulta la asignación de DDD. En cuarto lugar, para algunos países, aunque para ciertas sustancias los datos reflejan una cantidad de unidades vendidas, estas unidades no siempre se traducen en kg de materia. Esta información faltante podría representar hasta el 8 % de las unidades vendidas.

También existe otra limitación, ligada a los problemas metodológicos descritos anteriormente. La validez de los datos proporcionados por IMS Health no pudo establecerse plenamente, debido a que la metodología de muestreo, en particular para la dispensación de medicamentos a pacientes hospitalizados, no fue facilitada. Para el sector ambulatorio, el 72% del mercado minorista en los Países Bajos se reportó cubierto, pero no se proporcionó más información sobre la metodología de ponderación. Lo mismo ocurre con el sector extrahospitalario en Reino Unido con una cobertura de 72 % - Compañía Farmacéutica Boots <sup>TM</sup> excluida -. Dificultades de validez similares a éstas fueron reportadas por Molstad et al en 2002.<sup>168</sup>

Los datos de IMS Health recogidos de forma estandarizada son representativos a nivel nacional, tal como lo demuestra el estudio de Walley que compara datos de consumo de estatinas de IMS con bases de datos nacionales concluyendo que los datos de IMS pueden considerarse fiables. Los datos de IMS podrían llegar a ser un buen sustituto para el cálculo de la población expuesta a los macrólidos y amoxicilina / ácido clavulánico. en los ámbitos intra y extrahospitalario.

Nuestros resultados son similares a los de otros estudios que utilizan datos de ventas y de reembolso para comparar las tasas de prescripción de antibióticos en Europa. En conclusión, los datos de IMS Health proporcionan estimaciones comparables del consumo de J01FA y J01CR02 en los diferentes países europeos. Sin embargo consideramos importante realizar más estudios para evaluar las implicaciones epidemiológicas de los estudios de consumo de medicamentos que utilizan datos de IMS Health.

## 6.2 Hallazgos principales de las correlaciones

Como se ha revisado hasta ahora, es claro que existe una diferencia significativa en el consumo de antibióticos entre los diferentes países europeos<sup>9</sup> y que esta variabilidad sólo puede explicarse parcialmente por las diferencias epidemiológicas y las variaciones en la estructura sanitaria.

La investigación de las causas de esta variación puede ayudar a identificar fuentes de ineficiencia en el uso de antibióticos. Por lo tanto según lo recomendado por la comisión de la OMS sobre determinantes sociales de la salud, la medición y la comprensión del problema de las desigualdades en salud y la utilización de servicios de salud debe ser un tema crucial de investigación.<sup>187</sup>

Ciertos factores demográficos como la edad<sup>188,189</sup> y el género<sup>8,191</sup> están ampliamente establecidos como predictores de la cantidad y tipo de prescripciones de antibacteriano en los pacientes ambulatorios.

Dentro de nuestras hipótesis planteamos que la distribución de las pirámides poblacionales en los diferentes países principalmente en lo referente a las poblaciones de niños y ancianos y a la distribución por género, podría ejercer alguna influencia en los

patrones de consumo de antibióticos. Nuestra hipótesis acerca de que los países con tasas mayores de población menor de 14 años, mayor de 65 años y mujeres tuviesen un mayor consumo de antibióticos, se basó en la idea de una mayor vulnerabilidad en estos subgrupos, una actitud más defensiva de la prescripción y una mayor morbilidad inherente a los mismos, por ejemplo en cuanto a la patología genitourinaria o ginecológica en la población femenina. Esta hipótesis se basó en las observaciones de varias revisiones.<sup>192-194</sup> Es sabido que las enfermedades infecciosas geriátricas y de la infancia son un importante problema de atención de la salud. Las infecciones en estos grupos de edad son más, y a menudo se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad<sup>60</sup> además de poder presentarse de una forma atípica. Igualmente es conocido que los patrones de prescripción varían sustancialmente entre los países europeos, siendo una observación común un mayor consumo de antibióticos en las mujeres.<sup>27,61</sup> Por otra parte la evidencia sobre el efecto de la participación de las mujeres en el mercado laboral sugiere conclusiones similares. Por un lado, mujeres que participan en el mercado de trabajo tendrán que hacer frente al alto costo de oportunidad del tiempo y, en consecuencia, pueden ser inclinadas a usar antibióticos más frecuentemente que otras mujeres.<sup>187</sup>

En nuestro estudio, las correlaciones estadísticas fueron significativas corroborando la hipótesis de relación directamente proporcional del consumo respecto a la variable ratio de género tanto para el consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. como para el grupo de macrólidos. Al analizar los principales macrólidos por separado se observa igualmente correlación para el consumo de azitromicina y claritromicina. Respecto a las poblaciones de niños y ancianos, nuestra hipótesis referida a un mayor consumo en estas poblaciones no pudo ser probada al no encontrarse ninguna correlación significativa respecto a la variable de población mayor de 65 años, y en cuanto a la población de menores de 14 años la correlación observada fue negativa para azitromicina y claritromicina. Probablemente fue erróneo por nuestra parte que la hipótesis incluyera de forma indistinta el consumo de la amoxicilina / ácido clavulánico. y los macrólidos, siendo conocidos los patrones de prescripción que favorecen el uso de amoxicilina / ácido clavulánico. en la población infantil y una mayor restricción al uso de macrólidos tanto por su perfil de reacciones adversas como por su conocido mayor riesgo de resistencias.<sup>195,196</sup>



En cuanto a las variables socioeconómicas, varios estudios las han relacionado con diferentes patrones de prescripción observados en los países europeos. Sin embargo los hallazgos en relación a variables específicas como el PIB y el PPA per cápita, además de ser escasos, han arrojado conclusiones bastante contradictorias, sido descritas por los autores correlaciones tanto negativas<sup>67</sup> como positivas respecto al nivel de riqueza de los países y su probable influencia en las tasas de consumo de antibióticos.

Algunos investigadores han estudiado si el comportamiento del gasto sanitario entre los 22 países europeos miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) se aproxima más al de un bien de lujo o al de un bien de primera necesidad, encontrando resultados dispares entre los estudios y comportamientos no homogéneos entre los países.<sup>197-201</sup>

A pesar de existir amplia literatura sobre los determinantes socioeconómicos de las desigualdades en la salud y la utilización de servicios de salud<sup>202</sup>, no tenemos conocimiento de ningún análisis multifactorial de determinantes socioeconómicos del uso de antibióticos a nivel europeo. El que más se acerca a esta definición es el estudio de Masiero et al<sup>187</sup>, este estudio propone un modelo econométrico para investigar los determinantes del uso de antibióticos un pacientes ambulatorios en Europa. Dado que este estudio investiga los determinantes socioeconómicos del uso de los antibióticos, podría contribuir a la discusión sobre la eficacia de las intervenciones del gobierno para inducir el uso eficiente de los medicamentos. El estudio demuestra una vez más, que las diferencias entre países en el uso de antibióticos para pacientes ambulatorios difícilmente se explican por factores epidemiológicos, demográficos o culturales solamente. Este estudio concluye que el impacto de los ingresos sugiere que los países más ricos en Europa utilizan más antibióticos ambulatorios en comparación con los países con menor capacidad de pago. Existen algunos estudios previos a este sobre los determinantes socioeconómicos del consumo de antibióticos pero se habían centrado en variaciones dentro de regiones de un mismo país.<sup>66</sup>

Respecto a los determinantes socioeconómicos, nuestras hipótesis planteaban que la riqueza de los países expresada como un mayor PIB y PPA per cápita se verían relacionadas con menores consumos de antibióticos, contrario al gasto sanitario como porcentaje del PIB el cuál se relacionaría con una mayor prescripción. Nuestros hallazgos

estadísticos ponen en evidencia una correlación negativa significativa para la variable PPA per cápita en relación al consumo de la amoxicilina / ácido clavulánico. y el grupo de macrólidos, del mismo modo en el análisis específico de macrólidos esta correlación permanece significativa para el consumo de azitromicina; para el consumo de claritromicina la correlación negativa se observa con la variable PIB. Todos estos hallazgos en consonancia con nuestras hipótesis planteadas. Respecto a la variable gasto sanitario como porcentaje del PIB, esta no exhibió ninguna correlación estadísticamente significativa, haciendo imposible la comprobación de nuestra hipótesis inicial.

Varias investigaciones centradas en servicios sanitarios han puesto de manifiesto que la renta (PIB per cápita) es la variable con un mayor poder explicativo de las diferencias encontradas en el gasto sanitario total per cápita entre los países.<sup>203,204</sup> Así, los países europeos más ricos gastan en sanidad, per cápita, más que los menos ricos; algunos, como Luxemburgo, Suiza e Islandia, duplican o casi duplican el gasto total per cápita español, pero su mayor gasto, según nuestros resultados, va destinado a otros bienes o servicios y no precisamente a más medicamentos.

Es preciso reconocer definitivamente que el hecho de que la participación del gasto farmacéutico dentro del gasto total pueda ser mayor o menor sólo indica que existe una pluralidad de maneras de combinar recursos asistenciales cuyo último fin es mejorar la salud de la población.<sup>205</sup> La participación relativa de uno de ellos (medicamentos) dependerá de la de los demás (gasto de personal, administrativo, en tecnología, infraestructuras, etc.). Así, por ejemplo si para un determinado año, se aumentara un 20% el gasto de personal en un Sistema Nacional de Salud contratando a nuevos profesionales o bien aumentando el sueldo de los actuales, el gasto en farmacia, al expresarlo como proporción del gasto sanitario total, estaría sustancialmente reducido. No debemos olvidar el carácter sustitutivo del medicamento en relación con el uso de otros bienes o servicios sanitarios. El carácter sustitutivo puede surgir, de forma poco eficiente y útil, cuando el medicamento sustituye al tiempo o a la interacción personal con el paciente. También surge, de manera más adecuada, cuando la acción del medicamento sustituye, eficiente y útilmente, la utilización de recursos asistenciales más o menos intensivos.<sup>206</sup>

Son varios los estudios que han demostrado la importancia de las características del médico<sup>174,207</sup>, el paciente<sup>208,209</sup> o la relación médico-paciente<sup>209,210</sup> en el consumo de antibióticos. Existen diferencias considerables entre países, tanto en las actitudes de la población frente al uso de antibióticos<sup>208,211,212</sup> como en el uso real de los antibióticos prescritos<sup>98</sup> y la automedicación con antibióticos.<sup>67</sup>

Teixeira et al<sup>213</sup> realizan una revisión sistemática de estudios cualitativos centrados en la comprensión de las percepciones, actitudes y conocimientos que influyen en la prescripción de antibióticos por parte de médicos y pacientes, que arroja importantes conclusiones en este aspecto. Los factores con impacto en la prescripción de antibióticos se agruparon en intrínsecos y extrínsecos para el profesional de la salud. Las actitudes como la complacencia o el miedo, fueron calificados como los factores intrínsecos más influyentes en la prescripción de antibióticos por parte de los médicos, mientras que los factores relacionados con el paciente (los signos y síntomas) o relacionados con el sistema sanitario (la presión del tiempo y las políticas / directrices) fueron los factores extrínsecos más comúnmente reportados. Estos resultados confirman una vez más que la prescripción de antibióticos es un proceso complejo que se ve influido por factores que afectan a todos los actores involucrados, incluyendo médicos, otros profesionales de la salud, el sistema de asistencia sanitaria, los pacientes y el público en general; y que dichos factores son mutuamente dependientes. Estos hallazgos podrían ser de gran importancia para el diseño de intervenciones para mejorar la prescripción racional de antibióticos.

Los factores culturales también son conocidos por jugar un papel importante en el comportamiento de las enfermedades y por ende en el consumo de antibióticos.<sup>211-214</sup> Se han llevado a cabo comparaciones de aspectos interculturales centradas en factores directamente relacionados con las manifestaciones y presuntas causas de las enfermedades. Pocos estudios han explorado el contexto cultural de forma más amplia y valorado características generales de un país que a primera vista no son directamente relacionables con las manifestaciones de la de enfermedad.<sup>215</sup>

Se ha sugerido que las diferencias culturales podrían potencialmente explicar algunas de éstas y otras diferencias geográficas en el uso de antibióticos observadas entre los países europeos. De hecho, las diferencias nacionales en las puntuaciones de dimensiones de aversión a la incertidumbre (UAI) y MAS podrían explicar casi la mitad de

la variación del uso inadecuado de antibióticos para el llamado síndrome CFST según informó la encuesta del Eurobarómetro.<sup>98</sup>

Sorprendentemente, sólo unos pocos estudios han considerado que esta variabilidad observada en el consumo de antibióticos podría ser influenciada significativamente por factores culturales.<sup>211</sup> Una de las dificultades en muchos estudios es que el concepto de cultura es a menudo utilizado como un concepto general para justificar todas las diferencias entre países que parecen inexplicables. También es difícil poner en práctica el concepto de cultura en medidas cuantificables que puedan ser utilizadas en estudios comparativos. Se han desarrollado varios modelos y cuestionarios para analizar las diferencias culturales,<sup>217-219</sup> sin embargo, uno de los enfoques más populares es el modelo de las dimensiones culturales de Hofstede que hemos utilizado en este trabajo.

Este modelo de Hofstede con > 9000 citas en revistas *peer-reviewed*<sup>89</sup> define la cultura como una programación colectiva de la mente que distingue a los miembros de un grupo o categoría de personas de otra. Utilizando el análisis de datos detallado de miles de entrevistas realizadas en 53 países, Geert Hofstede ha formulado un modelo que demuestra que las culturas del mundo varían consistentemente, a lo largo de unas dimensiones fundamentales.

Como lo hemos visto antes, estas dimensiones son aspectos de una cultura que permiten su comparación con otras, proporcionando un marco relativamente general para el análisis que se puede aplicar fácilmente, ya que reduce las complejidades de la cultura y sus interacciones a dimensiones cuantificables.<sup>84</sup> Inicialmente se desarrollaron 4 dimensiones culturales: Distancia al poder, Individualismo, Masculinidad y Control de la incertidumbre (UAI). Más tarde, el estudio ha sido replicado en otros lugares y en otros países. Tras los resultados de estudios realizados en China, se encontró una quinta dimensión: Orientación a largo vs Orientación a corto plazo LTO.<sup>132</sup>

La distancia al poder se refiere al grado de jerarquía en un país. Se ha definido por Hofstede como el grado en el cual los miembros menos poderosos de las organizaciones e instituciones aceptan y esperan que el poder se distribuya desigualmente. Una puntuación baja indica una preferencia por la deliberación y la dependencia mutua entre los subordinados y su jefe y la autoridad se basa más en argumentos racionales. El individualismo se refiere a la prevalencia de los intereses de un individuo frente al grupo. Esta dimensión se define como el grado en que los individuos están integrados en

grupos. La masculinidad, a diferencia de feminidad, se refiere a una cultura en la que los roles emocionales de los dos sexos están claramente separados. Una puntuación más alta indica, por ejemplo, que una cultura es más asertiva y competitiva. El control o aversión de la incertidumbre se refiere a la tolerancia de una sociedad a la ambigüedad, una puntuación más alta indica que la gente se siente incómoda con la novedad, o con situaciones que pueden ser consideradas desconocidas o sorprendentes. Los valores asociados con la orientación a largo plazo son el ahorro y la perseverancia; en contraste, una puntuación baja en esta dimensión implica valores asociados con el respeto a la tradición, el cumplimiento de las obligaciones sociales y la espera de resultados rápidos.

Mientras que en estudios previos se ha sugerido la influencia de las dimensiones culturales sobre el comportamiento de los sujetos frente a la enfermedad y el consumo de antibióticos<sup>220,221</sup>, muy pocos estudios tienen en realidad vinculadas las puntuaciones de las dimensiones culturales para evaluar esos efectos.<sup>222</sup>

Existen varios estudios que demuestran las correlaciones entre variables culturales del modelo Hofstede y aspectos del ámbito sanitario como la prevención y control de infecciones. Un estudio de 2014 así lo demuestra argumentando que a pesar de la importancia de hacer frente a las infecciones con las prácticas biomédicas, su prevención y control es esencialmente una ciencia de la conducta. El comportamiento humano está influenciado por varios factores, entre ellos la cultura. Este estudio informa que tres dimensiones de Hofstede - distancia al poder, control de la incertidumbre, y la masculinidad – han mostrado asociación significativa con varios indicadores clave de rendimiento relacionados con la prevención y control de infecciones y la administración de antibióticos. Esto sugiere que la prevención infecciosa puede ser simplemente un microcosmos de los estándares globales de calidad y seguridad en los hospitales y países. Por lo tanto, para una mejora efectiva se tendrían que abordar los valores culturales fundamentales subyacentes pertinentes a la seguridad y la calidad de la atención al paciente. Las estrategias exitosas para prevención de las infecciones es probable deban ser compatibles según el entorno cultural en el que se implementan. Con este fin, el análisis de contenido de las muchas herramientas de mejora debe identificar elementos de compatibilidad fuerte con medios que son bajos en control de la incertidumbre y la distancia de poder, y altos en el individualismo y masculinidad. Sin embargo, esta combinación cultural se limita en gran medida a los países anglosajones, donde han tenido lugar la mayoría de las recientes mejoras en los parámetros

infecciosos. Hay una escasez de investigación sobre el cambio de comportamiento de la prevención y control de infecciones en diferentes contextos culturales, especialmente a los países que más destacan de distancia al poder y / o control de la incertidumbre. Esta información es vital para informar a las campañas en estos países, que a menudo son los que muestran mayor prevalencia de patología infecciosa.

Otras investigaciones han mostrado la influencia del modelo de las dimensiones culturales en la prevalencia de microorganismos infecciosos en diferentes territorios europeos. La epidemiología de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), utilizando bacteriemia como un marcador, muestra un patrón geográfico sorprendente en Europa. La prevalencia de MRSA es baja en los países del norte de Europa, aumenta en Europa central y alcanza sus niveles más altos en la región mediterránea. Esto se ha atribuido a los diferentes niveles de implementación de programas de administración de antibióticos y de control de la infección, pero razones de esta variación no se han establecido claramente. Es por ello que un estudio de 2012 con datos de EARS-Net, estudió las proporciones medianas de bacteriemia por MRSA procedentes de países participantes en esta la red de vigilancia, para investigar el posible impacto de las dimensiones culturales de Hofstede nacionales sobre la epidemiología de MRSA en Europa. Los resultados pusieron en evidencia asociaciones significativas entre las proporciones de MRSA y las dimensiones culturales de control de la incertidumbre, masculinidad y distancia al poder. Modelos de regresión múltiple encontraron asociaciones significativas para el control de la incertidumbre, la masculinidad y la orientación a corto plazo ( $R^2$  ajustada = 0,475;  $p < 0,001$ ). El modelo resultó ser predictivo de las tendencias identificadas por MRSA en varios países europeos entre 2006 y 2010. De todo esto se concluye que la implementación de programas de administración de antibióticos y de control de la infección a menudo requiere un cambio de planteamiento. Las dimensiones culturales parecen ser factores clave que afectan a las percepciones y valores entre los trabajadores de la salud, que a su vez son críticos para el cumplimiento y la captación de programas específicos por parte de estos profesionales. La personalización de iniciativas preventivas que reflejen el contexto cultural local puede mejorar sus posibilidades de éxito.

Hace casi dos décadas Deschepper postuló que de estas dimensiones culturales se podía esperar un efecto sobre el uso de antibióticos.<sup>223,224</sup> En sus investigaciones trabajó

varias hipótesis, una de ellas que la dimensión de distancia al poder al influenciar la forma cómo las personas con condiciones diferentes se comunican entre sí, podría jugar un papel en la comunicación médico-paciente. La preferencia por la deliberación sobre el uso y un enfoque más racional sobre el uso de antibióticos podría ser favorecida en los países con baja distancia de poder, en contraste con una actitud de “el médico sabe más” en los países alta puntuación de distancia al poder. Esta hipótesis fue probada en su investigación posterior<sup>96</sup>, la cual está alineada con los resultados de nuestro análisis que muestran una relación positiva significativa entre esta dimensión cultural y el consumo de amoxicilina / ácido clavulánico..

Recordemos que esta investigación de Deschepper en 2008<sup>96</sup> utilizó datos sobre el uso de antibióticos provenientes de tres estudios europeos, para evaluar si las diferencias entre países en el uso de antibióticos se asociaban con diferencias entre las variables del modelo de las dimensiones culturales de Hofstede.

Este estudio encontró correlaciones positivas significativas para la dimensión cultural de distancia al poder respecto al consumo de los antibióticos prescritos en los tres estudios evaluados.

Por su parte los resultados de Borg cuyo estudio se basó en las observaciones de las diferencias de los países europeos en el consumo de antibióticos ambulatorios y su relación con las dimensiones Hofstede; no identificó correlación alguna entre el uso de antibióticos para los síntomas de la gripe y resfriado común y la dimensión cultural de distancia al poder, lo que supuso un cambio importante respecto a un estudio anterior que había utilizado datos recogidos antes de que el *European Antibiotic Awareness Day* (EAAD) en 2008 y otras campañas de antibióticos fueran introducidas en Europa.

Estos hallazgos podrían sugerir que la campaña EAAD así como otras campañas podrían estar influyendo la prescripción mediante la potenciación de la actitud en los pacientes a resistirse a las prescripciones innecesarias de antibióticos para síntomas banales por parte de sus médicos. De hecho, las estrategias intervencionistas que mejoran la comunicación médico-paciente y el empoderamiento de los pacientes han demostrado ser eficaces en la reducción de este tipo de prescripciones.<sup>225</sup> Sin embargo en cuanto al uso de antibióticos en atención primaria, las campañas no han sido universalmente exitosas en todos los países. A diferencia de Francia y Bélgica, las campañas nacionales en otros países no mostraron una reducción significativa en las prescripciones.<sup>226</sup>

Otro estudio de 2014 plantea la hipótesis de que los factores socio-culturales son factores importantes para la prescripción de antibióticos inapropiados en la atención ambulatoria. Esta investigación evalúa el papel en la profilaxis quirúrgica perioperatoria administrados durante > 24 h. Dentro de los hospitales, la profilaxis quirúrgica perioperatoria continúa siendo administrada durante más de 24 h, a pesar de la evidencia inequívoca de ineficacia más allá de este período. El ECDC de en una reciente publicación basada en una encuesta de prevalencia puntual ha informado de que en el 70% de los países participantes, esta profilaxis se administró >24 hrs en más de la mitad de las operaciones quirúrgicas encuestadas.

Se evaluó la correlación mediante un modelo de regresión lineal simple para analizar las proporciones de profilaxis quirúrgica perioperatoria > 24 hrs para diferentes países en el informe del ECDC y los puntajes respectivos para la dimensión cultural de control de la incertidumbre, según Hofstede. Los resultados ponen en evidencia un coeficiente moderadamente fuerte ( $r$ ) de 0,50 (IC del 95% 0,16 a 0,74;  $P = 0,007$ ). La regresión simple produjo un modelo de Profilaxis > 24hrs =  $29,87 + 0.40UA$  ( $R(2) = 0,25$ ;  $p = 0,007$ ).

Esto permite concluir que los factores culturales, en este caso concreto la aversión a la incertidumbre, parecen ser un importante motor para la administración de profilaxis quirúrgica perioperatoria > 24hrs. Cualquier estrategia destinada a disminuir esta conducta debe ser informada para permitir un mayor conocimiento de las barreras socio-culturales locales, a fin de lograr intervenciones lo más exitosas posibles.

Pechere<sup>227</sup> clasifica en cuatro tipos a los pacientes que reciben antibióticos: implicados, deferentes, ignorados y complicados. Los pacientes implicados, es decir, aquellos que son parte de la toma de decisiones en el proceso y se ven a sí mismos como iguales ante el médico, suelen tener puntos de vista sobre los antibióticos y su uso, que están más en consonancia con las opiniones médicas. Los pacientes deferentes que muestran respeto y cortesía con una actitud más pasiva frente a la toma de decisiones. Los pacientes ignorados que pueden tener una mínima intención de participar pero no es suficiente para ser notado por el médico; y los pacientes complicados que suelen mostrarse críticos y prefieren enfrentarse a la posición del profesional. Por lo tanto, se ha sugerido que trabajar en cambiar la actitud del paciente de tipo complicado puede ser una estrategia interesante para limitar el uso de antibióticos. Sin embargo es esperable que esta estrategia sea de más difícil aplicación en los países con alta distancia al poder.



La relación médico-paciente es de importancia como condicionante de la prescripción como lo demuestra el estudio de Meeuwesen<sup>228</sup> que evalúa la comunicación médica a través de cuatro de las dimensiones culturales de Hofstede: la distancia de poder, la aversión a la incertidumbre, el individualismo y la masculinidad, junto con la riqueza nacional.

En el estudio participaron un total de 307 médicos generales y 5.820 pacientes procedentes de Bélgica, Estonia, Alemania, Gran Bretaña, Países Bajos, Polonia, Rumania, España, Suecia y Suiza. La visita médica fue grabada en vídeo y posteriormente se evaluó a través de un sistema de análisis de la interacción. Información adicional sobre el contexto de trabajo de los médicos (de género, la satisfacción laboral, la asunción de riesgos y la creencia de la influencia psicológica sobre las enfermedades) y los pacientes (sexo, estado de salud, el diagnóstico y las expectativas de encuentro médicos) fue obtenida mediante el uso de cuestionarios.

Los resultados mostraron que los diferentes países difieren considerablemente entre sí en términos de las dimensiones culturales. Cuanto mayor sea la distancia de poder de una nación, menos espacio hay para el intercambio de información inesperada y las consultas son mucho más cortas. Los roles de cada sujeto son descritos de una forma fija y clara. Cuanto más alto sea el nivel de aversión a la incertidumbre, se le da la menor atención a la interacción, por ejemplo, menos contacto visual. En los países 'masculinos' hay una comunicación menos decisiva o altiva en la interacción con el médico, lo cual fue contrario a las expectativas. En los países más ricos, se prestó más atención a la comunicación psicosocial. El estudio concluye que las cuatro dimensiones culturales evaluadas, junto con la riqueza de los países, contribuyen de manera importante a la comprensión de las diferencias en los estilos de comunicación médica en los países europeos. Su poder predictivo llega mucho más allá de las explicaciones centradas en dividir las regiones como norte / sur o este / oeste de Europa. Esto podría tener importantes implicaciones en la práctica clínica pues la comprensión de estas diferencias entre países debería ser una condición para la prevención de la falta de comunicación intercultural.

El efecto de la dimensión de distancia al poder es complejo y podría ejercer influencia a varios niveles. La preferencia por acudir a consulta y la atención prestada a los argumentos “racionales”, que suelen ser más de los países con puntuaciones bajas en distancia al poder, pueden tener implicaciones para una mejor colaboración entre los médicos y otros profesionales de la salud, tales como farmacéuticos y enfermeras, así como para la comunicación médico-paciente.

En los países con una mayor puntuación de distancia al poder, las diferencias jerárquicas son más manifiestas y los médicos por lo tanto, pueden tener una autonomía terapéutica más pronunciada, mientras que en otros países con puntuación menor se podría esperar más que los médicos se sintiesen en mayor grado como parte de un equipo.

Por el contrario, los países con baja distancia de poder, muestran una preferencia por la toma de decisiones compartida en la que el paciente revela sus preocupaciones y puntos de vista, por ejemplo, con respecto a los pros y los contras de los antibióticos. Es cierto que los pacientes a menudo ejercen presión sobre el médico para prescribir antibióticos, pero los médicos suelen sobrestimar esta demanda por parte de los pacientes.<sup>209</sup>

Tomarse el tiempo para hablar con los pacientes de sus preocupaciones y para entender y modular sus expectativas ha sido promovido como una de las mejores estrategias para lograr un uso más racional de antibióticos.<sup>210,229</sup>

En los Países Bajos (un país con una baja puntuación de distancia de poder y con un bajo consumo de antibióticos) los grupos de asesoramiento en farmacoterapia, en los que los médicos y farmacéuticos de la comunidad local se reúnen con regularidad para intercambiar información acerca de terapias farmacológicas, han sido la punta de lanza de una política exitosa y más racional uso de antibióticos y otros medicamentos.<sup>215</sup>

La distancia al poder también se supone que afectará a la relación médico-paciente, así como las relaciones entre los profesionales. En países con una alta distancia de poder es probable que los pacientes busquen a su médico, esperando que tenga una gran experiencia que les haga sentir poca necesidad de participar en la toma de decisiones.

En algunos contextos, un médico haciendo partícipe al paciente de la decisión de tomar o no antibióticos, podría desconcertar al paciente 'típico'. Del mismo modo, un médico reconociendo que no está seguro de si se trata de una infección viral o bacteriana no inspira mucha confianza en este contexto cultural. El encuentro médico-paciente ha sido descrito como "uno de los campos de batalla más importantes" en la lucha contra los microbios.<sup>212</sup>

La prescripción de antibióticos tiene fuertes connotaciones simbólicas y puede ser visto como un signo de poder y de experiencia.<sup>215</sup> De ahí que los antibióticos tienen un aspecto comunicativo, más allá de su mero aspecto farmacéutico.

Nuestro hallazgo de la distancia al poder como una dimensión relevante con respecto al uso de antibióticos está en línea con otros estudios<sup>227</sup> que indican que la relación médico-paciente y la insatisfacción con el médico es un importante determinante del mal uso de los antibióticos.

En cuanto a la dimensión cultural de control de la incertidumbre, podemos ver que Deschepper<sup>96</sup> comprueba otra de sus hipótesis al afirmar que los países con alta aversión a la incertidumbre usarían más antibióticos porque los médicos tratarían de evitar la ambigüedad en los casos de enfermedades como el resfriado o la gripe, que son por lo general infecciones virales triviales y autolimitadas. Se encontraron correlaciones significativas positivas para la evasión de la incertidumbre con el uso de antibióticos en dos de los tres estudios evaluados. Los resultados del estudio de 2008<sup>96</sup> comprobaron su hipótesis y de igual manera nuestros datos de consumo de amoxicilina / ácido clavulánico. y azitromicina han mostrado un comportamiento directamente proporcional respecto a la puntuación de esta dimensión cultural.

La prescripción de antibióticos podría verse entonces como una estrategia de afrontamiento, un ritual, para reducir la sensación de incertidumbre. En estos países los pacientes también pueden tener problemas para aceptar que un médico no les proporcione un diagnóstico exacto que conlleve una actitud de simplemente "esperar y ver".

En cuanto a la aplicación de la aversión a la incertidumbre a las situaciones médicas, es esperable que los pacientes y los médicos tengan un deseo de controlar la sensación de incertidumbre diagnóstica y prefieran tener una etiqueta clara de una enfermedad concreta. Sin embargo, muchos de los síntomas más frecuentes de las consultas médicas, tales como tos, dolor de garganta, fiebre leve, etc., son difíciles de etiquetar y se han encontrado variaciones transculturales notables.<sup>220,230</sup>

Sobre la base del examen clínico del paciente, a menudo es imposible determinar si el problema es causado por una infección viral (autolimitada) o una infección bacteriana, en cuyo caso la prescripción de antibióticos podría ser garantizada. Aunque muchas infecciones son enfermedades autolimitadas y es a menudo una buena práctica la actitud expectante, en las culturas con una alta aversión a la incertidumbre, los médicos podrían

sentir el impulso interno 'hacer algo' para cumplir ese papel que se espera del experto que siempre tiene una solución. Por lo tanto son más propensos a comenzar a usar antibióticos de inmediato, probablemente con una preferencia por los más nuevos y potentes así como los antibióticos de amplio espectro.<sup>231</sup> Cuando la aversión a la incertidumbre es alta, en lugar de volver a casa con el mensaje de que el médico no sabe de qué enfermedad se trata, es preferible pensar que tiene como curarla, y aceptan los riesgos conocidos del uso de antibióticos. En este último caso, los pacientes se sienten seguros de que tienen una enfermedad con una causa clara y que esta está bajo control. Esta actitud además de evitar cualquier riesgo se conoce como la medicina defensiva y es sabido que conduce a la medicalización y consumos sanitarios excesivos.<sup>232</sup>

La aversión a la incertidumbre ya ha sido sugerida como un posible motor de uso innecesario de antibióticos<sup>96</sup>, y parecería un hecho lógico. Los países mediterráneos se encuentran entre los mayores usuarios de antibióticos en Europa y también exhiben algunos de los puntajes más altos de UAI. Los países con puntajes altos suelen mostrar una intolerancia general a las sensaciones de ambigüedad y de incertidumbre. Sería de esperar que los pacientes en estos países encontrasen probablemente dificultades para aceptar unas recomendaciones para manejar una infección respiratoria viral simplemente a través de reposo y terapia sintomática. Por otro lado, los médicos en los países con puntajes altos en esta dimensión, serían más susceptibles a sentirse incómodos cuando se enfrentan a una variedad de síntomas, como fiebre, tos, dolor de garganta y podrían experimentar dificultad de diagnóstico para excluir por completo una potencial, aunque poco probable, etiología bacteriana.<sup>231</sup> En tales circunstancias, los antibióticos ofrecen un aseguramiento psicológico ante una situación de incertidumbre tanto para el paciente como para el prescriptor. Ya existe alguna evidencia que apoyaría esta hipótesis. Harbarth et al<sup>211</sup> informaron de diferencias significativas respecto a las actitudes de los prescriptores y los diferentes niveles de uso de antibióticos entre Alemania (UAI 65) y Francia (UAI 86). Del mismo modo, las diferencias en las actitudes hacia las infecciones y el uso de antibióticos se han observado entre los grupos de flamencos belgas y los residentes holandeses justo en la frontera en los Países Bajos.<sup>230</sup> El primero cuenta con una de las puntuaciones más altas de la UAI en Europa, mientras que los holandeses tienen una de las más bajas.

Una posible forma de abordar la UAI es mediante la adopción de estrategias encaminadas a eliminar o, al menos, reducir la sensación de incertidumbre en la población. Las pruebas rápidas para detección de *Streptococcus pyogenes* ofrecen un panorama alentador en este sentido, ya que proporcionan una seguridad visual para el

paciente y el médico de que la faringitis no está siendo causada por una infección bacteriana. En efecto, una reciente publicación mostró una reducción moderada en la prescripción utilizando este enfoque en España, otro de los países con puntuación alta en la dimensión de aversión a la incertidumbre.<sup>233</sup>

En cuanto a la masculinidad se podría esperar que se correlacionara positivamente con el uso de antibióticos, por ejemplo porque estos países están fuertemente orientados a resultados y al valor de una ética de "vivir para trabajar". En dichos países el consumo de antibióticos podría ser favorecido porque a menudo son percibidos y utilizados como medicamentos fuertes que pueden resultar en una vuelta al trabajo de forma más rápida. Esta demanda de mayor productividad en estas sociedades podría influir plausiblemente en el prescriptor, abiertamente o de varias maneras.<sup>234</sup> Por el contrario, las culturas más femeninas están más preocupadas por los problemas ecológicos y por lo tanto, es esperable que presten más atención a problemas de resistencia a los antibióticos. En el estudio de Deschepper<sup>96</sup> la masculinidad no se correlacionó significativamente, excepto en el estudio de Eurobarómetro.<sup>98</sup>

Por su parte, en el estudio de Borg<sup>99</sup> la asociación con la dimensión de masculinidad (MAS) es un novedoso y muy interesante hallazgo. Nuestros resultados ponen en evidencia una correlación positiva entre la puntuación de esta dimensión cultural y el consumo del grupo de macrólidos, así como con el consumo específico de claritromicina; hallazgos que están en línea con nuestra hipótesis planteada respecto a esta relación.

En conclusión, tras el análisis de los datos publicados de Eurobarómetro<sup>98</sup>, el estudio de Borg<sup>99</sup> sugiere que las dimensiones culturales, especialmente la UAI y la MAS, pueden ser útiles para ayudar a explicar las variaciones en el uso inadecuado de antibióticos en la atención ambulatoria dentro de los países europeos.

Se podría proporcionar una posible explicación sociocultural para el relativo fracaso de las campañas de los antibióticos en algunas partes del Reino Unido<sup>235</sup> así como el alto consumo de antibióticos en el nivel de atención ambulatoria en USA.<sup>236</sup> Ambos países puntúan bajo en la UAI, pero muy alto la MAS.

Con respecto al individualismo, los médicos enfrentarían el problema que la prescripción de antibióticos para pacientes individuales podría aumentar el riesgo de resistencia de la población en su conjunto.

Teniendo en cuenta el refrán de Rahme "si utilizo un antibiótico demasiado, estoy haciéndolo menos útil para todo el mundo"<sup>237</sup> deberíamos esperar que el individualismo

estuviese vinculado a un mayor uso de antibióticos. Contrario a estas expectativas, ni el estudio de Deschepper<sup>96</sup> ni el de Borg<sup>99</sup>, encuentran correlaciones significativas, para estas dimensiones culturales. Por nuestra parte, la dimensión cultural de individualismo mostró un coeficiente de correlación positivo significativo para el consumo de la eritromicina, relación que se encuentra en consonancia con la hipótesis planteada.

Del mismo modo la dimensión cultural de indulgencia vs. contención, que en los estudios de Deschepper<sup>96</sup> y Borg<sup>99</sup> no mostraron correlaciones significativas; para nuestros datos se ha correlacionado de forma inversamente proporcional con los consumos de la amoxicilina/clavulánico, el grupo de macrólidos, así como con los consumos individuales de azitromicina y claritromicina.

Con respecto a la orientación a largo plazo: se espera que los antibióticos den resultados rápidos, pero su prescripción en el presente plantea el riesgo de hacerlos ineficaces en el futuro..Los resultados con respecto a la orientación a largo plazo no fueron concluyentes para Deschepper<sup>96</sup>, probablemente debido al número limitado de países para los que podría calcularse la correlación. Tampoco lo fueron para Borg<sup>99</sup> ni para nuestras correlaciones respecto a esta dimensión cultural.

En relación a la automedicación, se podría esperar intuitivamente que se presentase como una expresión de la dimensión cultural de individualismo. Deschepper<sup>96</sup> también encontró pocas diferencias entre los efectos de las dimensiones culturales en el uso de antibióticos de prescripción vs. automedicación. Esto sugeriría que en los países con alta incidencia de la automedicación con antibióticos, la prescripción de antibióticos también es alta y que la automedicación y la prescripción son prácticas que podrían verse afectadas por las mismas dimensiones culturales.<sup>67</sup>

Esto añade evidencia a la idea de que, aunque el médico es oficialmente la única persona que debería decidir si los antibióticos se deben utilizar, la decisión final es el resultado de una compleja interacción entre paciente y el médico en un contexto cultural particular.

Sobre la base de todos estos hallazgos, se puede sugerir que la distancia al poder, el control de la incertidumbre y la masculinidad son las dimensiones culturales que más se correlacionan con el consumo de antibióticos.<sup>96,99,211,230</sup>

En resumen, la distancia al poder es un aspecto cultural asociado con el uso de antibióticos, lo que sugiere que la forma específica en que las personas se relacionan con la autoridad es un factor importante para explicar las diferencias entre países en el uso de

antibióticos. El control de la incertidumbre puede conducir a alta demanda de los consumidores y a la medicina defensiva, que puede resultar en el uso innecesario de antibióticos así como la masculinidad en los países más orientados a resultados.

El efecto de dimensiones culturales es compleja porque influyen en una multitud de fenómenos sociales en el macro y micro nivel, como la riqueza de un país. Sería muy interesante poder hacer más investigaciones comparativas, por ejemplo, basadas en muestras más grandes e incluyendo también los países no occidentales. Esto permitiría entender mejor las correlaciones entre las dimensiones culturales y el uso de antibióticos, y así nuestras explicaciones hipotéticas podrían ser confirmadas o desestimadas.

Por otra parte, la inclusión de los factores culturales en el estudio del comportamiento del consumo de antibióticos lanza una serie de ponderables. Las dimensiones culturales nacionales tienen fama de haber sido formadas a partir de los valores esenciales en las sociedades, que han evolucionado durante cientos, si no miles, de años. Por tanto se considera que no será fácil cambiar ese comportamiento en el corto o mediano plazo. Sin embargo, el ejemplo de éxito de las campañas en Francia<sup>226</sup> sugiere que la mejora es posible, incluso en países con una alta puntuación de aversión a la incertidumbre. Cabe, sin embargo, tener en cuenta que después de casi una década de estas intervenciones que cuestan muchos millones de euros, Francia continúa siendo la tercera nación más alta de consumo de antibióticos por cápita en Europa según datos de ESAC.<sup>238</sup> Nuestros datos de IMS igualmente ubican a Francia en la misma posición de consumo de nuestros antibióticos de interés dentro de los países evaluados.

Las campañas relacionadas con la disminución del consumo de antibióticos pueden ser iniciativas muy costosas. Los costes de la campaña francesa desarrollada entre 2002 y 2007 han sido reportados como superiores a los 100 millones euros en 6 años.<sup>239</sup> A pesar de haber sido significativamente más baratas, las campañas belgas aun cuestan unos 400.000 euros al año.<sup>240</sup> En ambos casos, se ha reportado que la reducción en el consumo de antibióticos ha significado una inversión rentable. Sin embargo, no es una suposición fácil anticipar que quienes toman las decisiones apoyarán con facilidad las solicitudes de financiación de dichas iniciativas nacionales. De hecho, el apoyo financiero de los países de la UE, aunque sólo para las actividades de la EAAD anual, ha estado lejos de ser universal.<sup>241</sup> Por tanto, es esencial establecer una base sólida transnacional en Europa, que valide y pruebe la efectividad de estas iniciativas dentro de la región.

De acuerdo al estudio de Borg<sup>99</sup>, los ciudadanos de la UE que han estado expuestos a más información sobre antibióticos demuestran un mayor conocimiento sobre el tema y que éstos a su vez, son menos propensos a tomar antibióticos innecesariamente. Se ha recomendado que los mensajes de las campañas deben ser claros y simples, y que se deben evitar frases con connotación negativa que pueden infundir miedo colectivo. También deben ser dirigidos acorde con la cultura del país al que se aplican. Un mensaje que expone que el mejor remedio para los resfriados y la gripe es sólo descansar en casa, se ha utilizado comúnmente en campañas pasadas; sin embargo, no es sincrónico con puntuaciones altas de aversión a la incertidumbre y masculinidad. Por otra parte, la declaración incontrovertible sobre que los virus no son atacados por los antibióticos, y que su uso será, por tanto, inútil en reducir la duración de la enfermedad, podría ser más asimilable y eficaz en este tipo de entornos culturales.<sup>242</sup> La conciencia de que los antibióticos no son eficaces contra los virus y que su uso indebido podría hacerlos ineficaces a largo plazo también parece ser particularmente relevante. Todas estas inferencias podrían ser muy útiles en el diseño de campañas orientadas a un uso más racional de los antibióticos en los países europeos.

Dentro de las limitaciones del estudio, reconocemos que los datos demográficos podrían llevar a confusión ya que se han tomado los grupos de edad < 14 años y > 65 años al ser los datos disponibles en nuestra fuente de datos Eurostat. De igual forma, la base de datos Eurostat reconoce que existen algunas omisiones por parte de los países en el aporte de los datos. Asumimos estas omisiones se presentan al azar, de lo contrario, existe mayor sesgo en las variables demográficas utilizadas.

Por otra parte no es posible relacionar las variables demográficas de los países con los datos de consumo de IMS, ya que éstos no son expresados en relación a ninguna variable demográfica como edad o género.

En cuanto a las variables socioeconómicas PIB y PPA per cápita, el Banco Mundial advierte que son solo estimaciones estadísticas, y como todo dato estadístico, pueden contener errores de muestreo, medición y clasificación. Por lo tanto, deberían tratarse como aproximaciones de valores reales. Dada la complejidad del proceso de recopilación los datos y de cálculo de estas variables, no es posible estimar directamente los márgenes de error. En consecuencia, las pequeñas diferencias en los valores estimados de las distintas economías no deberían considerarse como significativas. Estas variables están concebidas para comparar los niveles de actividad económica de las economías,



expresados en una moneda común, en un determinado año de referencia. También recomienda que variables no debería utilizarse para comparar las variaciones de una economía a largo plazo. La experiencia ha demostrado que pueden producirse discrepancias importantes entre las estimaciones extrapoladas y una nueva referencia para la comparación, por lo que se sugieren períodos de máximo 6 años, por lo que se puede considerar que nuestro período de estudio de 4 años no se ve afectado por este aspecto. Por último, a partir del 2011 se aplicaron considerables mejoras metodológicas, sin embargo nuestro período de estudio es previo a esta fecha.

En relación al análisis estadístico, dado que probamos las correlaciones de 6 dimensiones culturales, la posibilidad de encontrar correlaciones estadísticamente significativas por probabilidad aumenta en un conjunto de datos. Se debe señalar que en nuestro análisis utilizamos diferentes conjuntos de datos para probar las hipótesis que se formularon antes de la disposición de los datos. Sin embargo se debe prestar un cuidado especial en la interpretación de los resultados. Durante el análisis trazamos los resultados y comprobamos el efecto de posibles valores atípicos. Estas verificaciones corroboraron nuestros resultados.

Las correlaciones no pudieron ser manejadas país por país por la insuficiencia de datos, para correlacionar se requieren matrices, en este caso la matriz general fue la media global y se cruzó con cada una de las variables.

Respecto a las dimensiones culturales consideramos que la limitación más importante es la misma que en de cualquier otro estudio decorrelación: la existencia de correlación no supone automáticamente la causalidad.

Un error común de otros estudios es mirar a la cultura como una especie de personalidad colectiva. Tal interpretación deja de lado el hecho de que las culturas son el resultado de la contradictoria y complementaria interacción entre las diferentes personalidades. En cuanto a las dimensiones culturales, las puntuaciones asignadas a cada una no necesariamente reflejan de forma incuestionable el contexto cultural de éstos países. No obstante, estas dimensiones evolucionan a partir de los valores fundamentales de una sociedad los cuales predatan de varios siglos y no es esperable que cambien de forma radical en el corto o mediano plazo.

Por último, la cultura es sin duda un fenómeno mucho más rico que la reducción en las 6 dimensiones presentadas y Hofstede ha sido criticado por intentar “medir lo inmedible.”<sup>243,244</sup> Sin embargo, equivalentes de las dimensiones culturales de Hofstede han sido encontradas por otros autores y sus dimensiones culturales han sido validadas en varios estudios.<sup>245</sup>

También somos conscientes del hecho de que las dimensiones culturales podría ser la resultante de otros factores importantes. Sin embargo, consideramos que la importancia de las dimensiones culturales es que son la resultante de la interacción de muchos factores y que pueden juntar fenómenos que inicialmente parecen desconectados. Una ventaja es que también permiten hacer un análisis cuantitativo de los aspectos culturales en relación a otras cuestiones pertinentes, como el uso de antibióticos en nuestro caso; lo cual no sería posible con el uso de descripciones más gruesas de los aspectos culturales, como serían descripciones antropológicas basadas en datos cualitativos.

Por lo tanto, creemos que las dimensiones culturales constituyen una herramienta simple pero muy útil para medir el extremadamente complejo concepto de cultura. Hasta ahora, este enfoque se ha utilizado pocas veces para mejorar nuestra comprensión de las notables y parcialmente inexplicables diferencias nacionales en los consumos de medicamentos en nuestro caso de antibióticos, pero se ha empleado con éxito en decenas de estudios, por ejemplo en la gestión y la comunicación<sup>135,246</sup> proporcionando un enfoque novedoso que también puede ser inspirador para explicar otras diferencias en el uso de los recursos sanitarios.

## 7. CONCLUSIONES

- La aplicación de la metodología ATC /DDD ha permitido realizar comparaciones en la utilización de medicamentos en los sectores ambulatorio y hospitalario entre diferentes países.
- Los datos de IMS Health ofrecen información útil y reproducible sobre el consumo de los antibióticos seleccionados en diferentes países europeos y en los sectores ambulatorio y hospitalario.
- Existe una gran variabilidad en el consumo total de los antibióticos estudiados entre los diferentes países europeos, especialmente con relación a la amoxicilina / ácido clavulánico durante el periodo 2007-2010.
- Existe una variabilidad importante en el consumo de macrólidos y amoxicilina / ácido clavulánico tanto en los sectores ambulatorio como hospitalario en los países europeos estudiados.
- El principal consumo de estos antibióticos se ha observado en el ámbito ambulatorio.
- Los datos de consumo nacionales en el sector hospitalario aportan una información importante dada la escasez de publicaciones con estas características.
- En el sector ambulatorio, el consumo de macrólidos respecto al de amoxicilina / ácido clavulánico fue superior en Alemania, Noruega y Reino Unido, mientras que en el resto de países (España, Francia, Italia, Países Bajos y Polonia) lo fue el de amoxicilina / ácido clavulánico.
- En el sector hospitalario, el consumo de macrólidos respecto a amoxicilina / ácido clavulánico, fue mayor en Alemania y Noruega, mientras que en el resto de países

principalmente en Francia, España e Italia fue mayor el de la amoxicilina / ácido clavulánico.

- La proporción de mujeres dentro de un país, se ha correlacionado positivamente con el consumo de los antibióticos seleccionados.
- La variable económica Paridad del poder adquisitivo (PPA) per cápita se ha correlacionado de forma negativa con el consumo de los antibióticos seleccionados.
- La dimensión cultural de indulgencia *versus* . restricción se ha correlacionado con un menor consumo de los antibióticos seleccionados.
- El consumo del grupo de macrólidos, se ha correlacionado de forma negativa con la dimensión cultural de masculinidad.
- Las dimensiones culturales: “distancia al poder” y “aversión a la incertidumbre” se han correlacionado positivamente con el consumo de amoxicilina/ ácido clavulánico.
- Se justifica más investigación para comprender mejor el complejo efecto de las dimensiones culturales en el contexto del consumo de antibióticos ya que de esta manera se podrían organizar políticas de uso de medicamentos con una mayor efectividad.

---

## REFERENCIAS

1. Giménez Pérez M, Matas Andreu L, Vallés Casanova X. Resistencia a los antimicrobianos relacionada con el consumo. *Jano* 1998; 55: 8.
2. Palop V, Melchor A, Martínez-Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en Atención Primaria. *Aten Primaria* 2003; 32: 42-7.
3. Europe / 2012 / Pharmaceutical consumption and expenditure - OECD library Organisation for Economic Co-operation and Development , OECD Health Data 2012
4. Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics—what is the way forward?. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:249-53.
5. Technical report. The bacterial challenge: time to react. EMEA doc. ref. MEA/576176/2009. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2009.
6. Garrido R. Resistencias microbianas. *Rev Esp Econ Salud* 2004;3: 323-4.
7. Patrick DM, Marra F, Hutchinson J, Monnet DL, Ng H, Bowie WR. Per Capita Antibiotic Consumption: How Does a North American Jurisdiction Compare with Europe? *Clin Infect Dis* 2004; 39: 11-7.
8. Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P, European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States.
9. Cars O, Mölsted S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet.* 2001 Jun 9;357:1851-3.
10. <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/Pages/index.aspx>
11. [http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/about\\_EARS-Net/Pages/about\\_network.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/about_EARS-Net/Pages/about_network.aspx).
12. Picavet E, Annemans L, Cleemput I, Cassiman D, Simoens S. Market uptake of orphan drugs—a European analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Dec;37(6):664-7
13. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JS, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L, et al. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcif Tissue Int.* 2012 Jul;91(1):24-31.
14. Rosa MM, Ferreira JJ, Coelho M, Freire R, Sampaio C. Prescribing patterns of antiparkinsonian agents in Europe. *Mov Disord.* 2010 Jun 15;25(8):1053-60
15. Balkrishnan R, Phatak H, Gleim G, Karve S. Assessment of the use of angiotensin receptor blockers in major European markets among paediatric population for treating essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2009 Jun;23(6):420-5.
16. Wong IC, Murray ML, Camilleri-Novak D, Stephens P. Increased prescribing trends of paediatric psychotropic medications. *Arch Dis Child.* 2004 Dec;89(12):1131-2.

17. Coenen S et al. ESAC: outpatient use of tetracyclines, sulphonamides and trimethoprim, and other antibacterials in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011 Dec;66 57-70.
18. Adriaenssens N et al. ESAC: outpatient quinolone use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011 Dec;66 47-56.
19. Adriaenssens N et al. ESAC: outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011 Dec;66 37-45.
20. Adriaenssens N et al. ESAC: outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011 Dec;66 3-12.
21. Versporten A et al. ESAC: outpatient cephalosporin use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011 Dec;66 25-35.
22. Versporten A et al. ESAC: outpatient penicillin use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011 Dec;66 13-23.
23. Zarb P et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Feb;66(2):443-9.
24. Amadeo B et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Oct;65(10):2247-52.
25. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis.* 2009 Nov 15;49(10):1496-504.
26. Weist K; ESAC-Net participants and ARHAI programme at ECDC. ECDC publishes its first data on antimicrobial consumption in Europe *Euro Surveill.* 2013 Mar 7;18(10):20419.
27. Brauer R, Ruigómez A, Downey G, Bate A, Garcia L, Huerta C, Gil M, et al. Prevalence of antibiotic use: a comparison across various European health care data sources. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Jul 7
28. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014 Jan 9;14:13.
29. Bjerrum L, Munck A, Gahrn-Hansen B, Hansen MP, Jarboel D, Llor C, et al. Health Alliance for Prudent Prescribing Yield and Use of Antimicrobial Drugs in the Treatment of Respiratory Tract Infections (HAPPY AUDIT). *BMC Fam Pract.* 2010;23:29.
30. World Health Association. Fact sheet N°338 May 2010. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/>
31. Dormann H, Mulh-Selbach U, Krebs S. et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization: Computerized monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf.* 2000;14:161–168

32. Bordet R, Gautier S, le Louet H. et al. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Eurff Clin Pharmacol.* 2001;14:935–941
33. White TJ, Arakelian A, Rho J. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics.* 1999;14:445–448
34. Hoonhout LHF, de Bruijne MC, Wagner C. et al. Direct medical costs of adverse events in Dutch hospitals. *BMC HealthServ Res.* 2009;14(27):1–10.
35. Rottenkolber D et al. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20,626-34.
36. Gyllensten H, Rehnberg C, Jönsson AK, Petzold M, Carlsten A, Andersson Sundell K. Cost of illness of patient-reported adverse drug events: a population-based cross-sectional survey. *BMJ Open.* 2013 Jun 20;3(6).
37. Gyllensten H, Hakkarainen KM, Ha`gg S, Carlsten A, Petzold M, et al. (2014) Economic Impact of Adverse Drug Events – A Retrospective Population-Based Cohort Study of 4970 Adults. *PLoS ONE* 9(3): e92061.
38. Sultana J, Cutroneo P, TrifiròG. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013 Dec;4(Suppl1):S73-S77.
39. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucass en P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:136-47.
40. Malo S, José Rabanaque M, Feja C, Jesús Lallana M, Aguilar I, Bjerrum L. High Antibiotic Consumption: A Characterization of Heavy Users in Spain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014 Feb 11.
41. Chang C, Schiano T. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(10):1135-51.
42. Sabate M, Ibanez L, Perez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, et al. Risk of acute liver injury associated with the use of drugs: a multicentre population survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Jun 15;25(12):1401-1409.
43. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, GarciaRodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Jul;58(1):71-80.
44. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014 Jan;89(1):95-106.
45. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89:806–815.
46. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N EnglJMed* 2006; 354: 731–739.
47. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2010; 138: 2246–2259.
48. Bakke OM, Manocchia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 108-17.

49. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, et al. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22: 141–158.
50. Hanatani T et al. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Mar 5.
51. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR; Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicita Aguda de Barcelona (GEMHAB). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol.* 2002 Nov;37(5):592-600
52. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease in: *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver.* 2nd edition. Lippincott, Williams and Wilkins; Philadelphia, PA:1999. p. 427-56
53. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1419-1425, 1425.
54. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451–455.
55. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Jan;13(1):67-81
56. Andrade RJ et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology.* 2006 Dec;44(6):1581-8.
57. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005 Aug;42(2):481-9.
58. Chalasani N et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008 Dec;135(6):1924-34.
59. Björnsson E, Davidsdóttir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol.* 2009 Mar;50(3):511-7.
60. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, Goossens H. Antimicrobial prescribing in hospitalized adults stratified by age: data from the ESAC point-prevalence surveys. *Drugs Aging.* 2012 1;29(1):53-62
61. Mor A, Froslev T, Thomsen RW, Oteri A, Rijnbeek P, Schink T, Garbe E, et al. Antibiotic use varies substantially among adults: a cross-national study from five European Countries in the ARITMO project. *Infection.* 2015; 43:453-72
62. Serna M, Ribes E, Real J, Galván L, Gascó E, Godoy P. High exposure to antibiotics in the population and differences by sex and age. *Aten Primaria.* 2011;43:236-44
63. Laires PA, Exposto F, Mesquita R, Martins AP, Cunha-Miranda L, Fonseca JE. Patients' access to biologics in rheumatoid arthritis: a comparison between Portugal and other European countries. *Eur J Health Econ.* 2013 Dec;14(6):875-85.



64. Putrik P et al. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):198-206
65. Blommaert A, Marais C, Hens N, Coenen S, Muller A, Goossens H, et al. Determinants of between-country differences in ambulatory antibiotic use and antibiotic resistance in Europe: a longitudinal observational study. *J Antimicrob Chemother* 2014, 69:535-47.
66. Matuz, M, Benko, R, Doro P, Hajdu, E, Nagy G, Nagy E, et al. Regional variations in community consumption of antibiotics in Hungary, 1996–2003. *British journal of clinical pharmacology* 2006; 61, 96-100.
67. Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp F, Burgerhof JG, Mechtler R, Deschepper R, Tambic-Andrasevic A, et al: Selfmedication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006, 12:452-459.
68. García-Rey C, Fenoll A, Aguilar L and Casal J. Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different
69. provinces in Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2004) 54, 465-71.
70. Wong AY, Hsia Y, Chan EW, Murphy DG, Simonoff E, Buitelaar JK, Wong IC. The variation of psychopharmacological prescription rates for people with autism spectrum disorder (ASD) in 30 countries. *Autism Res*. 2014 (5):543-54.
71. C. Spearman, "The proof and measurement of association between two rings" *Amer. J. Psychol.* ,15 (1904) pp. 72–101.
72. Wladysiuk M, Araszkievicz A, Godman B, Szabert K, Barbui C, Haycox A. Influence of patient co-payments on atypical antipsychotic choice in Poland: implications once generic atypicals are available. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011 Mar 9:101-10.
73. Semark B, Engström S, Brudin L, Tågerud S, Fredlund K, Borgquist L, et al. Factors influencing the prescription of drugs of different price levels. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22:286-93.
74. Mauer S, Alahmari R, Vöhringer PA, Vergne DE, Lövdahl H, Correa E, et al. International prescribing patterns for mood illness: the International Mood Network (IMN). *J Affect Disord*. 2014; 167:136-9.
75. Orero A, Gonzales J, Prieto J Antibiotics in Spanish households. Medical and socioeconomic implications. URANO Study Group [article in Spanish] *Med Clin (Barc)*. 1997;109:782–5.
76. Gonzalez Nunez J, Ripoll Lozano MA, Prieto J. Self-medication with antibiotics. The URANO Group [article in Spanish] *Med Clin (Barc)*. 1998;111:182–6
77. Contopoulos-Ioannidis DG, Koliototi ID, Koutroumpa IC, Gianakakis IA, Ioannidis JP Pathways for inappropriate dispensing of antimicrobial drugs for rhinosinusitis: a randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2001;33:76–82
78. Mitsi G, Jelastopulu E, Basiaris H, Skoutelis A, Gogos C Patterns of antibiotic use among adults and parents in the community: a questionnaire-based survey in a Greek urban population. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:439–43

79. Stratchounski LS, Andreeva IV, Ratchina SA, Galkin DV, Petrotchenkova NA, Demin AA, et al. The inventory of antimicrobial drugs in Russian home medicine cabinets. *Clin Infect Dis*. 2003;37:498–505.
80. Borg MA, Scicluna EA Over-the-counter acquisition of antimicrobial drugs in the Maltese general population. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20:253–7
81. Vaz LE, Kleinman K, Lakoma M, Dutta-Linn M, Nahill C, Hellinger J, Finkelstein J. Prevalence of Parental Misconceptions About Antibiotic Use. *Pediatrics*; originally published online July 20, 2015; [pediatrics.aappublications.org](http://pediatrics.aappublications.org)
82. De Briyne N, Atkinson J, Pokludová L, Borriello SP, Price S. Factors influencing antibiotic prescribing habits and use of sensitivity testing amongst veterinarians in Europe. *Vet Rec*. 2013 16; 173:475.
83. <http://www.geerthofstede.nl/>
84. Hofstede, G. *Culture's Consequences: International Differences in Work-Related Values*. 1980. Beverly Hills, CA: Sage
85. Kagitcibasi, C. Individualism and collectivism. *Handbook of cross-cultural psychology*, 1997, 3, 1-49.
86. Bochner, S. Cross-Cultural Differences in the self concept a test of Hofstede's individualism/collectivism distinction. *Journal of cross-cultural psychology* 1994, 25(2), 273-283.
87. <http://www.clearlycultural.com/geert-hofstede-cultural-dimensions/>
88. Hofstede, G., & Minkov, M. Long-versus short-term orientation: new perspectives. *Asia Pacific Business Review*, 2010, 16(4), 493-504.
89. Kolman, L., Noorderhaven, N. G., Hofstede, G., & Dienes, E. Cross-cultural differences in Central Europe. *Journal of Managerial Psychology*, 2003, 18(1), 76-88.
90. Bearden, W, Money R, Nevins, J. A measure of long-term orientation: Development and validation. *Journal of the Academy of Marketing Science*, 2003, 34(3), 456-67.
91. Hoebert, J.M. Cross-country variation in medicines use A pharmaceutical system perspective. Thesis Utrecht University.
92. de Kort W, Wagenmans E, van Dongen A, Slotboom Y, Hofstede G, Veldhuizen I. Blood product collection and supply: a matter of money? *Vox Sang*. 2010 ;98:201-8.
93. Hofstede, G., G. J. Hofstede, y M. Minkov, 2010. *Cultures and Organizations: Software of the Mind*. Nueva York: McGraw-Hill.
94. Failed States FAQ Number 6. The Fund for Peace. Consultado el 28 de julio de 2015.
95. Xiumei S and Jinying W. Interpreting Hofstede Model and GLOBE Model: Which Way to Go for Cross-Cultural Research? *International Journal of Business and Management* Vol. 6, No. 5; May 2011.
96. Deschepper R, Grigoryan L, Lundborg CS, Hofstede G, Cohen J, Kelen GV, Deliens L, Haaijer-Ruskamp FM. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC Health Serv Res*. 2008 Jun 6;8:123.

97. Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M: Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a crossnational database study. *Lancet* 2005, 365:579-587.
98. Commission E: Les antibiotiques. 2002 [[http://ec.europa.eu/public\\_opinion/archives/ebs/ebs\\_183.3\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_183.3_fr.pdf)]. Commission Européenne.
99. Borg MA. National cultural dimensions as drivers of inappropriate ambulatory care consumption of antibiotics in Europe and their relevance to awareness campaigns. *J AntimicrobChemother.* 2012 Mar;67(3):763-7.
100. BrändPersson K, Strøm H. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and its use in the Nordic countries (document WHO/GPE/CAS/C/02.49). Meeting of Heads of WHO Collaborating Centres for the Classification of Diseases. Brisbane (Australia); 2002. <[http://www.aihw.gov.au/international/who\\_hoc/hoc\\_02\\_papers/brisbane49.doc](http://www.aihw.gov.au/international/who_hoc/hoc_02_papers/brisbane49.doc)
101. Sitio web del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no/atcddd/>
102. <http://www.ephmra.org>
103. Nordic Council on Medicines and WHO collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification. Uppsala: Nordic Council on Medicines and WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 1990.
104. WHO. Drug utilization bibliography. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology;1986.
105. Iñesta García A. Sobre medicamentos y Farmacoeconomía. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad-Instituto de Salud Carlos III, Octubre 2011.
106. <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth>
107. <http://www.ephmra.org/> > Classification (pestaña) > Anatomical Classification >Who we are. What we do. 2011. [http://www.ephmra.org/Classification\(pestaña\)>AnatomicalClassification>ATCGuidelines-2010](http://www.ephmra.org/Classification(pestaña)>AnatomicalClassification>ATCGuidelines-2010)><http://www.ephmra.org/PDF/ATC%20Guidelines%202010.pdf>.
108. Comparison of the WHO ATC classification & EphMRA/PBIRG anatomical classification: Version January 2013. Disponible en: [http://www.ephmra.org/user\\_uploads/who-atc%202013%20final.pdf](http://www.ephmra.org/user_uploads/who-atc%202013%20final.pdf)
109. European Statistical System (ESS). <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/>
110. Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, Van Ganse E and Stephens P. Comparison of national administrative and commercial databases to monitor expenditure and costs of statins across Europe. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60: 503–11.
111. Bergman U. Utilization of antidiabetic drugs in the Island of Gotland, Sweden: agreement between wholesale figures and prescription data. *Eur J Clin Pharmacol.* 1978;14:213-20.
112. Stika L. Patterns in drug utilization--national and international aspects: antidiabetic drugs. *Acta Med Scand Suppl.* 1984;683:53-7.

113. Wessling A, Boëthius G. Measurement of drug use in a defined population. Evaluation of the defined daily dose (DDD) methodology. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;39(3):207-10.
114. Merlo J, Wessling A, Melander A. Comparison of dose standard units for drug utilisation studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50(1-2):27-30.
115. EUR-lex. Acces to EU law. <http://eur-lex.europa.eu/legal>
116. Farmaindustria (2006): La Industria Farmacéutica en Cifras.
117. Antimicrobial consumption interactive database (ESAC-Net). <http://www.ecdc.europa.eu/>
118. Rossetti, J. P., Rojas, M., and Ordoñez, M. (1994). Introducción a la Economía (Vol. 7). Harla.
119. Vázquez F, García, O. Alcance y limitaciones del producto interno bruto como medidor del crecimiento económico, bienestar y desarrollo. *Eseconomía.*
120. Mundial, B. (1992). La medición de la pobreza. *Comercio exterior*, 42(4), 323-325.
121. Navarro V. El déficit social. *El país*, 2001, vol. 13, p. 11-12.
122. Jones, C. I. (2002). Why Have Health Expenditures as a Share fo GDP Risen So Much? (No. w9325). National bureau of economic research.
123. Anderson G, Frogner B. Health spending in OECD countries: obtaining value per dollar. *Health Aff (Millwood)*. 2008 Nov-Dec;27(6):1718-27.
124. Huber, M and Orosz, E. (2002). Health expenditure trends in OECD countries, 1990-2001. *Health care financing review*, 25(1), 1-22.
125. Kuznets, S Aplicación de las estimaciones de renta nacional en el análisis y política de crecimiento económico". *El ingreso y la riqueza* 1963, 7-23.
126. Stiglitz, J. E., Sen, A. and Fitoussi, J. Mismeasuring our lives: Why GDP doesn't add up. The New Press 2010.
127. Maro P and Hontelez, J. Ideas for overcoming the limitations of GDP as a progress indicator. Belgium: European Environmental Bureau 2007.
128. Islam S and Clarke M. The relationship between economic development and social welfare: A new adjusted GDP measure of welfare. *Social Indicators Research*, 2002; 57, 201-29.
129. Gleditsch, K.. Expanded trade and GDP data. *Journal of Conflict Resolution*, 2002; 46, 712.
130. Guisan M. Causality and cointegration between consumption and GDP in 25 OECD countries: limitations of the cointegration approach. *Applied Econometrics and International Development*, 2001; 1(1).
131. Hofstede G, Hofstede GJ: *Cultures and Organizations: Software of the Mind* NY, McGraw-Hill; 2005.
132. Hofstede G: *Culture's Consequences: Comparing Values, Behaviors, Institutions and Organizations Across Nations* Thousand Oaks CA, Sage; 2001.

133. Hofstede G: VSM 94 Values survey module 1994. [<http://feweb.uvt.nl/center/hofstede/VSM.html>].
134. The World Bank Group. World Development Indicators Online. Accessed July 15. [www.worldbank.org](http://www.worldbank.org)
135. Merritt AC, Helmreich RL: Human factors in the flight check: the influence of national culture. *Journal of Cross-Cultural Psychology* 1996, 27:5-24.
136. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H, European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006 Jul;58(1):159-167.
137. Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H, ESAC project group. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 Jan;16(1):115-123
138. Malo S, Bjerrum L, Feja C, Lallana MJ, Abad JM, Rabanaque-Hernández MJ. The quality of outpatient antimicrobial prescribing: a comparison between two areas of northern and southern Europe. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;70(3):347-53
139. Adriaenssens N, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother*. 2011 Dec;66:37-45
140. Coenen S, Ferech M, Malhotra-Kumar S et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 418–22.
141. Dyer C. European court rules that NHS incentive schemes for cheap prescribing do not breach law. *BMJ* 2010; 340: c2232.
142. Friis H, Bro F, Eriksen NR et al. The effect of reimbursement on the use of antibiotics. *Scand J Prim Health Care* 1993; 11: 247–51.
143. Walsh, C. (2003). Where will new antibiotics come from?. *Nature Reviews Microbiology*, 1(1), 65-70.
144. Fischbach, M. A., & Walsh, C. T. (2009). Antibiotics for emerging pathogens. *Science*, 325(5944), 1089-1093.
145. Alanis, A. J. (2005). Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Archives of medical research*, 36(6), 697-705.
146. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S et al. Impact of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci among healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 369: 482–90.
147. Felmingham D, Reinert R, Hirakata YAR. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT

- surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 25–37.
148. Beekmann S, Heilmann K, Richter S et al. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A b-haemolytic streptococci in 2002–2003. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 148–56.
149. The Swedish Strategic Programme Against Antibiotic Resistance (STRAMA). Treating Infections in Primary Care—Clinical Guidelines. South West Skane: STRAMA, 2000.
150. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 6: 12.
151. Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe (1997–2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 6:13–23.
152. European Medicines Agency. EMEA Statement on the Safety of Ketek (Telithromycin). London: European Medicines Agency Press Office, 2006. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library)
153. European Medicines Agency. European Medicines Agency Recommends Restricted Use and Strengthened Warnings for Ketek. London: European Medicines Agency Press Office, 2007.
154. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138–80.
155. Butler CC, Hood K, Verheij T 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.
156. Gonzalez A, Bischoff T, Tallent S et al. Antibiotic resistance in the community. *J Hosp Infect* 2003: 156–7.
157. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003:978–84.
158. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA et al. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2229–35.
159. Lodise TP, McKinnon PS, Tam VH et al. Clinical outcomes for patients with bacteremia caused by vancomycin-resistant enterococcus in a level 1 trauma center. *Clin Infect Dis* 2002: 922–9.
160. Harbarth S, Garbino J, Pugin J et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003: 529–35.
161. Kunin CM. Antibiotic armageddon. *Clin Infect Dis* 1997: 240–1. Vander Stichele et al. 166Downloaded from <http://jac.oxfordjournals.org/> by guest on August 14, 2015

162. Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med* 1997; 337: 491–2.
163. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. *Official Journal of the European Communities* 2004; 45: 13-6.
164. Kuster S, Ruef, C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L and Weber R. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection*, 2008, 36:549-59.
165. Hensher M, Edwards N, Stokes R. International trends in the provision and utilisation of hospital care. *BMJ* 1999; 319: 845–8.
166. Campos J, Ferech M, Lazaro E, de Abajo F, Oteo J, Stephens P, et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother* 2007 Sep;60(3):698-701.
167. Gagliotti C, Mazzetti I, Moro ML. Comparison of sales and reimbursement data regarding outpatient antibiotic use in a northern Italian Region. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009 Nov;18(11):1115-18.
168. Molstad S, Lundborg CS, Karlsson AK, Cars O. 2002. Antibiotic prescription rates vary markedly between 13 European countries. *Scand J Infect Dis*. 34:366-371.
169. Monnet D, Ferech M, Frimodt-Moller N, Goossens H. The more antibacterial trade names, the more consumption of antibacterials: a European study. *Clin Infect Dis* 2005;41(1):114-117.
170. <http://www.vademecum.es/equivalencia>. Consultada Junio 2014
171. Cals JWC, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. Available at: <http://www.bmj.com/content/338/bmj.b1374.full>. Accessed 7/28/2011, 2011.
172. Bisno, A. L., Gerber, M. A., Gwaltney, J. M., Kaplan, E. L., & Schwartz, R. H. (2002). Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clinical Infectious Diseases*, 35(2), 113-125.
173. Maltezou, H. C., Tsagris, V., Antoniadou, A., Galani, L., Douros, C., Katsarolis, I and Giamarellou, H. (2008). Evaluation of a rapid antigen detection test in the diagnosis of streptococcal pharyngitis in children and its impact on antibiotic prescription. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*, 62(6), 1407-1412.
174. Steinman MA, Landefeld S, Gonzales R. Predictors of broad-spectrum antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in adult primary care. *The Journal of the American Medical Association* 2003;289:719-25.
175. Lubbe, D. (2009). Rhinosinusitis: management guidelines. *CME: Your SA Journal of CPD: ENT*, 27(8), 349-350.

176. Matuz M, Bogнар J, Hajdu E, Doro P, Bor A, Viola R, Soos G. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Adults: Analysis of the National Dispensing Database. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 Jun 4
177. Stobberingh E, Janknegt, R and Wijnands G. (1993). Antibiotic guidelines and antibiotic utilization in Dutch hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 32(1), 153-161.
178. Bjerrum L MA, Reutskiy A, Llor C, Cots JM, Caballero L, Ovhed I, Strandberg E, Radzeviciene R, Gahrn-Hansen B,. 2010. Respiratory tract infections in general practice: Total results 2008/2009 from 6 countries and 618/511 GP's. <http://www.happyaudit.org/files/pub/4398.pdf>
179. Verlee L, Verheij TJ, Hopstaken RM, Prins JM, Salome PL, Bindels PJ. 2012. [Summary of NHG practice guideline 'Acute cough']. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 156:A4188.
180. Onnouw EGJ. 2007. Kwaliteitstoetsing van huisartsenposten: Worden de NHG standaardtenaanzien van antibiotic agebruiknageleefd? UMC St Radboud, Nijmegen.
181. Bruinsma N, Kristinsson KG, Bronzwaer S et al. Trends of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumonia* in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 1045–50.
182. Popova M, Popova P, Guencheva G. Consumption of anti-infective drugs in Bulgaria for the period from 1979 to 1994. *Pharm World Sci* 1997;19: 93–100.
183. Westh H, Zinn CS, Rosdahl VT. An international multicenter study of antimicrobial consumption and resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from 15 hospitals in 14 countries. *Microb Drug Resist* 2004; 10: 169–76.
184. Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS et al. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999–2001). *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 290–6.
185. Mutnick AH, Turner PJ, Jones RN. Emerging antimicrobial resistances among *Proteus mirabilis* in Europe: report from the MYSTIC Program (1997–2001). Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection. *J Chemother* 2002; 14: 253–8.
186. Turner PJ, Greenhalgh JM, MYSTIC Study Group (Europe). The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997–2000. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 563-7.
187. Masiero G, Filippini M, Ferech M, Goossens H. Socioeconomic determinants of outpatient antibiotic use in Europe. *Int J Public Health* (2010) 55:469–478.
188. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Antimicrobial Drug Prescriptions in Ambulatory Care Settings, United States, 1992–2000. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:432–437.



189. McCaig LF, Hughes JM. Trends in Antimicrobial Drug Prescribing Among Office-Based Physicians in the United States. *JAMA*. 1995;27:214–219.
190. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. [Accessed February 24, 2014]; Antibiotic use and resistance at a glance: 1999–2010. [http://www.cddep.org/sites/cddep.org/files/resistance\\_map\\_inforgraphic.jpg](http://www.cddep.org/sites/cddep.org/files/resistance_map_inforgraphic.jpg).
191. Steinman MA, Yang KY, Byron SC, Maselli JH, Gonzales R. Variation in Outpatient Antibiotic Prescribing in the United States. *Am J Manag Care*. 2009;15:861–868
192. Ternhag A, Grünewald M, Naclér P, WisellKT.. Antibiotic consumption in relation to socio-demographic factors, co-morbidity, and accessibility of primary health care. *Scand J Infect Dis*. 2014 Dec;46:888-96.
193. Gaardbo Kuhn K, Hammerum A, Jensen U. The association between demographic factors and increased antibiotic consumption in Denmark 2001 to 2010. *Scand J Infect Dis*. 2014 Aug;46:599-604.
194. Gahbauer A, Gonzales L, Guglielmo B. Patterns of antibacterial use and impact of age, race/ethnicity, and geographic region on antibacterial use in an outpatient medicaid cohort. *Pharmacotherapy*. 2014 Jul;34:677-85.
195. Hicks L, Chien Y, Taylor TH, Haber M, Klugman K. Outpatient Antibiotic Prescribing and Non susceptible *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1996–2003. *CID*. 2011;53:631–639.
196. Barkai G, Greenberg D, Givon-Lavi N, Dreifuss E, Vardy D, Dagan R. Community prescribing and resistance *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:829–837.
197. Gerdtham UG. Pooling international health care expenditure data. *Health Econ* 1992;1:217-31.
198. Okunade AA, Suraratdecha C. Health care expenditure inertia in the OECD countries: a heterogeneous analysis. *Health Care Manag Sci* 2000;3:31-42.
199. Getzen TE. Health care is an individual necessity and a national luxury: applying multilevel decision models to the analysis of healthcare expenditures. *J Health Econ* 2000;19:259-70.
200. Moore WJ, Newman RJ, Fheili M. Measuring the relationship between income and NHEs (national health expenditures). *Health Care Financ Rev* 1992;14:133-9.
201. Parkin D, McGuire A, Yule B. Aggregate health care expenditures and national income. Is health care a luxury good? *J Health Econ* 1987;6:109-27.
202. Kunst A. Socioeconomic inequalities in health in Central and Eastern Europe: synthesis of results of eight new studies. *Int J Public Health* 2009;54:197–200.
203. Reinhardt UE, Hussey PS, Anderson GF. Cross-national comparisons of health systems using OECD Data, 1999. *Health Aff (Millwood)* 2002;21:169-81.
204. Huber M. Health expenditure trends in OECD countries, 1970-1997. *Health Care Financ Rev* 1999;21:99-117.

205. Puig-Junoy J. Por una política del medicamento integrada y de calidad. *Gestión Clínica y Sanitaria* 2001;3:3-4.
206. Artells Herrero JJ. La gestión de la prestación farmacéutica. Foro de debate. Medicamento, práctica clínica y política sanitaria. Santiago de Compostela, 14-15 marzo de 2002.
207. Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, van der Wouden JC, Verheij TJ: Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practice. *J Antimicrob Chemother* 2005, 56:930-936.
208. Branthwaite A, Pechere JC: Pan-European survey of patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. *J Int Med Res* 1996, 24:229-238.
209. Cockburn J, Pit S: Prescribing behaviour in clinical practice: patients' expectations and doctors' perceptions of patients' expectations--a questionnaire study [see comments]. *BMJ* 1997, 315:520-523.
210. Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs RF, Stott N: Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1998, 317:637-642.
211. Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C: Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis* 2002, 8:1460-1467.
212. Avorn J, Solomon DH: Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the non pharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med* 2000, 133:128-135.
213. Teixeira A, Roque F, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro M. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Mar;41(3):203-12
214. Corbett KK, Gonzales R, Leeman-Castillo BA, Flores E, Maselli J, Kafadar K: Appropriate antibiotic use: variation in knowledge and awareness by Hispanic ethnicity and language. *Prev Med* 2005, 40:162-169.
215. Deschepper R: Differences in use of antibiotics between Flanders and the 216
216. Netherlands: a comparative anthropological study of the lay perspective [incDutch] Maastricht, Shaker;2002.
217. Trompenaars A, Hampden-Turner C, NetLibrary I: Riding the waves culture understanding cultural diversity in business 2nd ed edition. London, Nicholas Brealey Pub; 2000.
218. Schwartz SH: Beyond individualism/collectivism: New cultural dimensions of values. In *Individualism and collectivism: Theory, method, and applications* Edited by: Kim U, Triandis HC, Kagitçibasi C, Choi SC and Yoon G. Thousand Oaks, Sage; 1994:85-119.
219. Dahl S: Intercultural Research: The Current State of Knowledge" (January 12, 2004). Middlesex University Discussion Paper No. 26.

220. Payer L: *Medicine and culture: varieties of treatment in the United States, England, West Germany, and France*. London, Victor Gollancz; 1990.
221. Lewis G: *Cultural influences on illness behavior: a medical anthropological approach*. In *The relevance of social science for medicine* Edited by: Eisenberg L and Kleinman A. Dordrecht, Reidel;1981.
222. Draguns JG, Tanaka-Matsumi J: *Assessment of psychopathology across and within cultures: issues and findings*. *Behav Res Ther*2003, 41:755-6.
223. Deschepper R: *Considerations on the rationality of the use of medicines [in Dutch]*. *Tijdschrvoor Sociale Wetenschappen* 1997:34-49.
224. Deschepper R: *One world, one science, one epistemology? 'The Penang Declaration on Science and Technology' from the point of our contemporary knowledge [in Dutch]* Ghent, unpublished thesis; 1994
225. Altiner A, et al. *Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 638–44.
226. Huttner B, Harbarth S. “Antibiotics are not automatic anymore”—the French national campaign to cut antibiotic overuse. *PLoS Med* 2009; 6: e1000080.
227. Pechere JC, Cenedese C, Muller O, Perez-Gorricho B, Ripoll M, Rossi A, Stahl JP, Stahlmann R, Tamarin A: *Attitudinal classification of patients receiving antibiotic treatment for mild respiratory tract infections*. *Int J Antimicrob Agents* 2002:399-06
228. Meeuwesen L, Van den Brink-Muinen A, Hofstede G. *Can dimensions of national culture predict cross-national differences in medical communication?* *Patient Educ Couns*. 2009 Apr;75(1):58-66
229. 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*. *Lancet Infect Dis* 2004:44-53.
230. Deschepper R, Vander Stichele RH, Haaijer-Ruskamp FM: *Cross-cultural differences in lay attitudes and utilisation of antibiotics in a Belgian and a Dutch city*. *Patient Educ Couns* 2002,48:161-9.
231. McIsaac WJ, Butler CC: *Does clinical error contribute to unnecessary antibiotic use?* *Med Decis Making* 2000, 20:33-38.
232. Veldhuis M: *Defensive behavior of Dutch family physicians. Widening the concept*. *Fam Med* 1994, 26:27-29.
233. Madurell J, Balagué M, Gómez M et al. *Impact of rapid antigen detection testing on antibiotic prescription in acute pharyngitis in adults. FARINGOCAT STUDY: a multicentric randomized controlled trial*. *BMC Fam Pract* 2010; 11: 25.
234. Ebert SC. *Factors contributing to excessive antimicrobial prescribing*. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 126S–30S.
235. McNulty C, Boyle P, Nichols T et al. *The public's attitudes to and compliance with antibiotics*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:63–8.

- 
236. Steinman MA, Gonzales R, Linder JA et al. Changing use of antibiotics in community-based outpatient practice 1991–1999. *Ann Intern Med* 2003; 138:525–34.
  237. Begley S: The end of antibiotics. *Newsweek* 1994:39-45.
  238. European Surveillance of Antimicrobial Consumption. ESAC Yearbook 2009. [http://www.esac.ua.ac.be/download.aspx?c=\\*ESAC2&n](http://www.esac.ua.ac.be/download.aspx?c=*ESAC2&n)
  239. Sabuncu E, David J, Bernè de-Bauduin C. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2007-09. *PLoS Med* 2009.
  240. Goossens H, Coenen S, Costers M et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Euro Surveill* 2008;13:19-26.
  241. Earnshaw S, Monnet DL, Duncan B et al. European Antibiotic Awareness Day, 2008—the first Europe-wide public information campaign on prudent antibiotic use. *Euro Surveill* 2009.
  242. Freimuth V, Linnan HW, Potter P. Communicating the threat of emerging infections to the public. *Emerg Infect Dis* 2000;6: 337–47.
  243. McSweeney B: Hofstede's model of national cultural differences and their consequences: a triumph of faith - a failure of analysis. *Human Relations* 2002:89-118
  244. Hofstede G: Dimensions do not exist: a reply to Brendan Mc Sweeney. *Human Relations* 2002:135561.
  245. Merkin RS: Uncertainty Avoidance and Facework: A Test of the Hofstede Model. *International Journal of Intercultural Relations* 2006:213-28.
  246. De Jong E, Semenov R: Cultural determinants of ownership concentration across countries. *International Journal of Business Governance and Ethics* 2006, 2:145-65.
  247. Haruta A, Hallahan K: Cultural issues in airline crisis communications: a Japan-US comparative study. *Asian Journal of Communication* 2003, 13:122-50