

---

## Tesis doctoral

*Enfermedades infecciosas: prevención, diagnóstico y tratamiento*

**Pablo March López**

---



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la licència [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

[ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia [Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

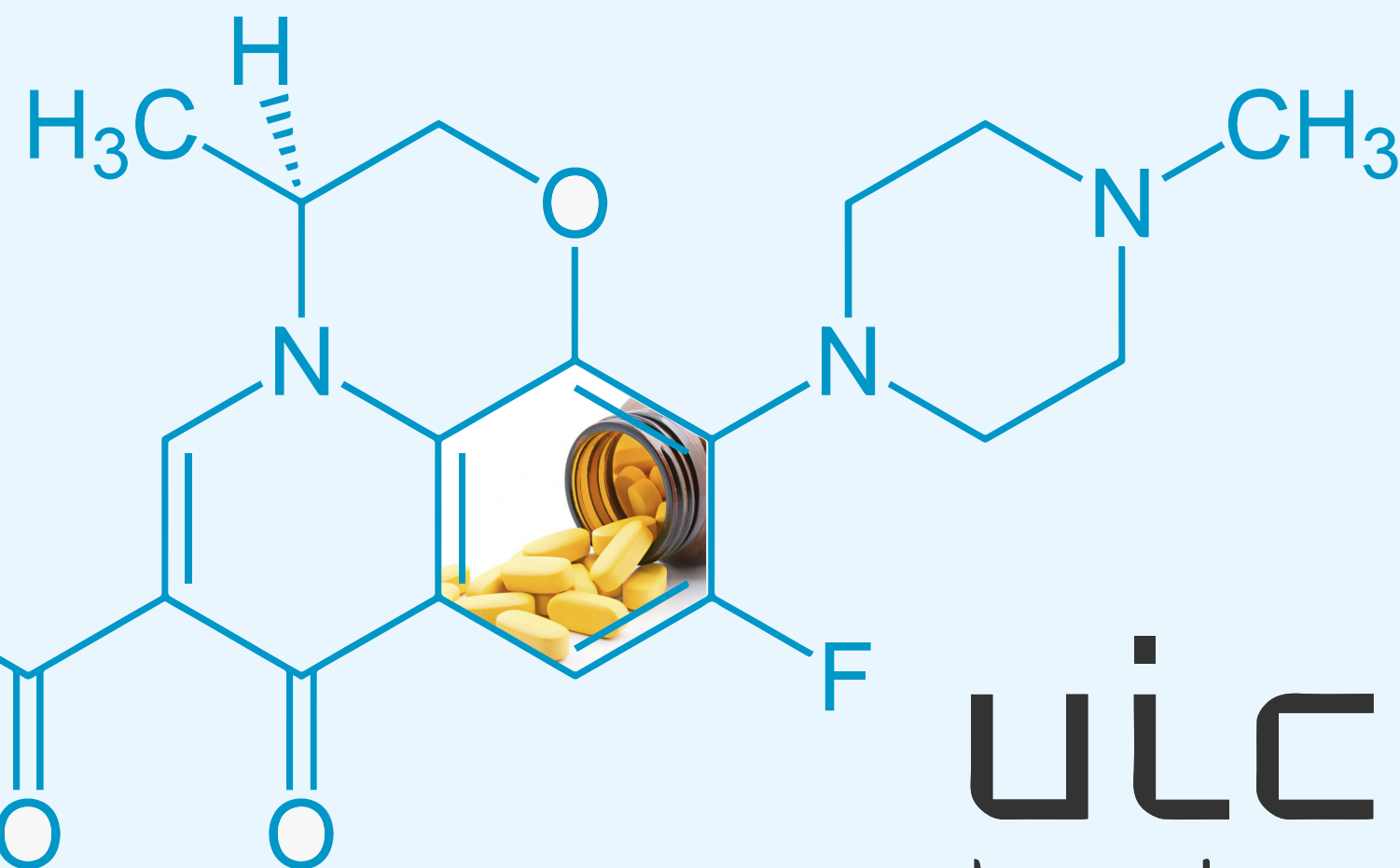
This doctoral thesis is licensed under the [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

# PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN LA ATENCIÓN PRIMARIA

Pablo March López

TESIS DOCTORAL

Universitat Internacional de Catalunya, 2021



**UIC**  
barcelona

# **PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN LA ATENCIÓN PRIMARIA**

**Pablo March López**

**TESIS DOCTORAL**

**Universitat Internacional de Catalunya, 2021**

**DIRECTORES:**

**Dra. Esther Calbo Sebastián**

**Dr. Jordi Nicolás Picó**

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

**Línea de investigación:** Enfermedades infecciosas:  
prevención, diagnóstico y tratamiento





## DEDICATORIA

A mis padres Pascual y Carmen Rosa, por haberme permitido crecer sabiendo lo que es el amor incondicional, todo lo bueno que tengo os lo debo a vosotros. A mi hermana Rosa por haber sido la mejor compañera de la infancia, por cuidarme siempre y ser un apoyo imprescindible en mi vida. A mis sobrinos Sofía y Roberto por haber traído tanta alegría a la familia y a mis abuelos por todos los sacrificios que hicieron para darnoslo todo.

A Noelia, por acompañarme y quererme todos estos años, por tu paciencia, por todo el tiempo que te quité para dárselo a este proyecto y por elegirme a mí cada mañana, gracias.

A toda mi familia y amigos gracias por todo, os quiero.



## AGRADECIMIENTOS

A todos los integrantes del Servicio de Farmacia de Mútua Terrassa, por todo lo que me habéis aportado a nivel personal y profesional, por todo el cariño que he recibido durante estos años. Gracias a vosotros he tenido el privilegio de despertarme cada mañana contento de ir a mi puesto de trabajo.

A Rosa, Magda, Mario y a todas las personas que me encontré cuando llegué el primer día, había pocos recursos, pero aprendí a ayudar a mis compañeros y a desenvolverme profesionalmente en cualquier situación.

A Júlia, Cristina y Susana por ser amigas además de compañeras, por los consejos que me habéis dado, por sacar la cara por mí cuando lo he necesitado y por haber sido mi apoyo cuando las cosas se han puesto difíciles. Por aguantarme cuando os hago mis comentarios impertinentes y me meto con vosotras con cariño...

A Rosa Madrideojos, este trabajo es el fruto de todos tus años trabajando en la atención primaria, sin tu apoyo y liderazgo no hubiera sido posible. He aprendido mucho a tu lado y este trabajo siempre llevará tu huella. Gracias por confiar en mí.

A Esther Calbo, porque cada aportación y cada minuto de tu tiempo han sido un aprendizaje y una mejora constante, gracias por obligarme a sacar lo mejor de mí y a buscar siempre la excelencia.

Y, por último, a todos los profesionales de Mútua Terrassa (Farmacéuticos, Médicos de Familia, Pediatras, Microbiólogos...) que en mayor o menor medida participaron en este proyecto de forma desinteresada, sin todas vuestras aportaciones no hubiera sido posible llegar hasta aquí.





## **RELACIÓN DE ABREVIATURAS**

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido

CDC: Centre for Disease Prevention and Control

DDD: Dosis Diarias Definidas

DDP: Dosis Diaria Prescrita

DDT: Días De Terapia

DHD: Dosis Diarias Definidas (DDD) /1000 habitantes y día (DHD)

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

ESAC: European Surveillance of Antimicrobial Consumption

ESAC-NET: European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

GLASS: Global Antimicrobial Resistance Surveillance System

OMS: Organización Mundial de la Salud

PDR: Pruebas de Diagnóstico Rápido

PRAN: Plan Estratégico y de Acción para Reducir el Riesgo de Selección y  
Diseminación de Resistencias a los Antibióticos

PROA: Programas de Optimización de Antimicrobianos

UE: Unión Europea



## RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos es uno de los mayores desafíos para la salud pública mundial ya que amenaza la capacidad para tratar enfermedades infecciosas. Es responsable de unas 700.000 muertes al año y está asociada con un gasto anual y pérdidas de productividad por valor de 1.500 millones de euros. Entre el 80%-90% de los antibióticos se prescriben de forma ambulatoria, donde se ha observado una asociación directa entre el consumo y las tasas de resistencia. En la Fundación Asistencial Mútua Terrassa (FAMT), entre los años 2012-2016 se había producido un aumento del 16,0% en el consumo de antibióticos, pasando de 16,3 a 19,4 dosis diarias definidas por 1000 habitantes por día (DHD), lo que justificaba la necesidad de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA).

Los PROA pueden ayudar a mejorar los resultados clínicos y minimizar los daños en el uso de antimicrobianos. La guía publicada por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) sobre PROA para pacientes ambulatorios en 2016 describe los cuatro elementos centrales para evaluar y mejorar la prescripción de antibióticos: 1) compromiso, 2) acciones de mejora de la prescripción, 3) feedback, 4) y educación y experiencia.

La capacidad de medir la calidad de las prescripciones de los antimicrobianos es un elemento crítico en los PROA. En 2018, Le Maréchal, et al. junto con un equipo de expertos internacionales multidisciplinar realizaron una revisión sistemática de la literatura seguida de un proceso Delphi modificado por RAND desarrollando unos Indicadores de Calidad (IC) para pacientes ambulatorios con vocación global.

Se plantea la hipótesis de que la implementación de una intervención multimodal sobre el uso de antimicrobianos en la Atención Primaria (AP) puede reducir el consumo de antimicrobianos y mejorar la calidad de la prescripción en las infecciones más prevalentes en la AP. Los IC propuestos por Le Maréchal, et al. sirven como instrumento para evaluar futuras intervenciones y establecer comparaciones con otras organizaciones sanitarias.

Como primer objetivo, realizamos un estudio cuasi-experimental para evaluar el impacto de una intervención multimodal PROA sobre el consumo y la calidad de prescripción de los antibióticos. La intervención se realizó en un área de AP con una población de 260.657 habitantes, nueve centros de salud y un hospital universitario de 400 camas gestionado por la FAMT.

Los datos se recopilaron en tres fases: una basal (enero-diciembre 2016), de intervención (enero-diciembre 2017) y de sostenibilidad (enero-diciembre 2018).

Tras la intervención, el consumo de antibióticos en la AP disminuyó de 16,01 a 13,31 DHD (-16,85%). El de amoxicilina/ácido clavulánico y quinolonas disminuyó de 6,04 a 4,72 DHD (-21,88%) y de 1,64 a 1,23 DHD (-25,06%), respectivamente. El porcentaje de pacientes tratados con antibióticos disminuyó del 27,00% al 22,41%. La intervención supuso un ahorro de 72.673€. El uso de antibióticos para tratar faringoamigdalitis, otitis media aguda, sinusitis y bronquitis disminuyó significativamente.

Como objetivo secundario seleccionamos nueve de los 32 IC propuestos por Le Maréchal, et al. que fueron aplicables a nuestra área de AP, evaluando su mensurabilidad, adherencia y margen de mejora. Se excluyeron los IC no medibles, sin margen de mejora y aquellos relacionados con PROA en el ámbito hospitalario.

La mensurabilidad fue alta para todos excepto aquellos que requerían el registro manual del diagnóstico. La adherencia fue deficiente para la mayoría de IC, pero particularmente en el uso de antibióticos en infecciones bacterianas autolimitadas o virales, donde observamos más del 60% de margen de mejora para faringoamigdalitis y sinusitis.

El PROA condujo a una disminución en el consumo de antibióticos y mejoró significativamente el uso de antibióticos para las infecciones de AP más prevalentes. Los IC evaluados fueron aplicables a la práctica clínica y resultaron útiles para identificar áreas con margen de mejora y para el diseño de futuras intervenciones.

## SUMMARY

Antimicrobial resistance is one of the greatest global public health challenges of our time as it threatens our ability to treat infectious diseases. It is responsible for an estimated 700,000 deaths a year and is associated with annual expenditure and productivity losses amounting to €1.5 billion. 80-90% of antibiotics are prescribed in outpatient settings, where a direct association between consumption and resistance rates has been observed. In the study area, between the years 2012-2016 there was a 16.0% increase in the consumption of antibiotics, from 16.3 to 19.4 defined daily doses per 1000 inhabitants per day (DID).

Antibiotic Stewardship Programs (ASP) can help clinicians improve clinical outcomes and minimize harms by improving antibiotic prescribing. The 2016 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publication on outpatient ASPs describes four core elements for assessing and improving antibiotic prescribing in outpatient settings: 1) commitment, 2) action for policy and practice, 3) tracking and reporting, 4) and education and expertise.

The ability to measure the quality of antibiotic prescriptions is a critical element in all ASPs. In 2018, Le Maréchal, et al conducted a systematic literature review followed by a RAND-modified Delphi procedure involving a multidisciplinary team of international experts to develop a series of generic outpatient QIs (OQIs) that could be applied globally to assess antibiotic use.

It is hypothesized that, the implementation of a multifaceted intervention on the use of antimicrobials by general and primary care pediatricians can reduce the consumption of antimicrobials and improve the quality of prescription in the most prevalent infections seen in Primary Health Care (PHC). The OQIs proposed by Le Maréchal, et al. can serve as an instrument for evaluating future interventions and establishing benchmarking with other health organization.

As the primary objective, we performed a quasi-experimental study to evaluate the impact of a multifaceted antimicrobial stewardship intervention on antibiotic consumption and quality of antibiotic prescriptions in (PHC) area in Spain that serves a population of 260,657 inhabitants and has nine PHC centers, a 400-bed acute care teaching hospital managed by the same health organization (Mútua Terrassa).

Data were collected in three phases: a baseline phase (January-December 2016), an intervention phase (January-December 2017), and a sustainability phase (January-December 2018).

Overall antibiotic consumption decreased from 16.01 to 13.31 DID (-16.85%). Consumption of amoxicillin/clavulanic acid and quinolones decreased from 6.04 to 4.72 DID (-21.88%) and 1.64

to 1.23 DID (-25.06%), respectively. The percentage of patients treated with antibiotics decreased from 26.99% to 22.41%. The intervention resulted in cost savings of €72,673. Use of antibiotics to treat pharyngotonsillitis, acute otitis media, sinusitis, and bronchitis decreased significantly.

As the secondary objective we selected nine of the 32 OQIs proposed by Le Maréchal, et al. that were applicable to our PHC area and evaluated then for measurability, adherence, and room for improvement. Non-measurable OQIs, OQIs without room for improvement, and OQIs beyond the scope of the PHC AS program were excluded.

Measurability was high for all OQIs except those that required manual recording of the clinical diagnosis. Adherence to guidelines was poor for most OQIs but particularly the indicator on the avoidance of antibiotics for viral or self-limiting bacterial infections, where we observed more than 60% room for improvement for both acute tonsillitis and sinusitis.

Our ASP led to a decrease in antibiotic consumption and significantly improved the use of antibiotics for the most prevalent PHC infections. The OQIs evaluated were applicable to clinical practice and proved useful for identifying areas with room for improvement in our setting and for guiding the design of future interventions with specific objectives.

# ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
1.1.	El origen de la resistencia a los antimicrobianos .....	3
1.2.	Resistencia antimicrobiana .....	5
1.3.	Problemática de la resistencia antimicrobiana .....	8
1.4.	Consumo de antimicrobianos .....	10
1.5.	Iniciativas de Optimización de Antimicrobianos .....	12
1.6.	Programas de Optimización de Antimicrobianos.....	14
1.7.	Indicadores de medición de la adecuación de la prescripción .....	17
2.	JUSTIFICACIÓN.....	21
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	25
3.1.	Hipótesis.....	27
3.2.	Primer objetivo.....	27
3.3.	Segundo objetivo .....	27
4.	MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS .....	29
4.1.	Primer Artículo .....	31
4.2.	Segundo Artículo .....	61
5.	DISCUSIÓN.....	85
5.1.	Diseño de una intervención dirigida a mejorar el tratamiento antibiótico empírico .	87
5.2.	Elementos claves de la intervención PROA multimodal .....	93
5.3.	Indicadores en los PROA .....	96
6.	CONCLUSIONES .....	101
6.1.	Primer objetivo.....	103
6.2.	Segundo objetivo .....	103
7.	PREMIOS, BECAS Y PRESENTACIONES A CONGRESOS.....	105
7.1.	Premios.....	107
7.2.	Becas .....	107
7.3.	Comunicaciones Orales .....	107
7.4.	Comunicaciones Posters .....	108
7.5.	Participación en Jornadas y Ponencias.....	109
7.6.	Publicaciones Blog.....	110
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	111

9. ANEXOS .....	133
Anexo 1: Poster Sala de Espera y Consultas Médicas.....	135
Anexo 2: Poster Sala de Espera Educación a Paciente .....	136
Anexo 3: Hoja informativa a pacientes en caso de no necesitar antibiótico.....	137
Anexo 4: Hoja informativa a pacientes en caso de necesitar antibiótico.....	138
Anexo 5: Ejemplo de datos cuantitativos entregados a prescriptores .....	139
Anexo 6: Ejemplo de datos cualitativos entregados a prescriptores .....	140



# **1. INTRODUCCIÓN**

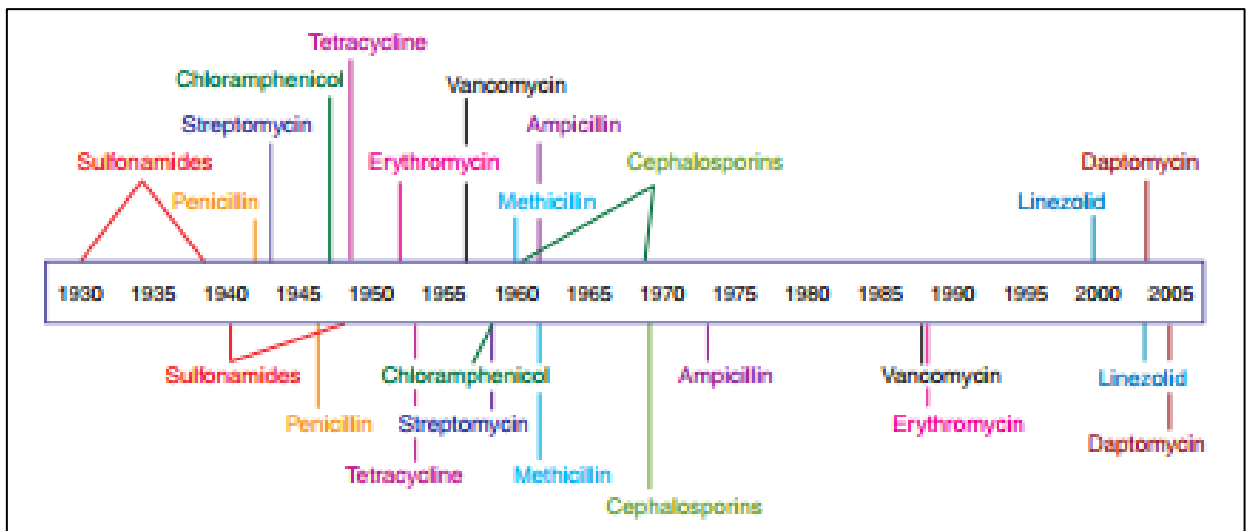


## 1.1. El origen de la resistencia a los antimicrobianos

El fenómeno de la «antibiosis» se observó puntualmente en los últimos años del siglo XIX con descubrimientos tales como la “piocianasa” producida por los cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* (“bacilo piociánico”) que describieron Bouchard y Emmerich en 1899<sup>1</sup>. Sin embargo, no fue hasta el siglo XX cuando surgieron las primeras aplicaciones clínicas, Paul Ehrlich descubrió el primer antiinfeccioso, el Salvarsán (conocido como la “bala mágica”), un compuesto derivado del arsénico que mostró utilidad en el tratamiento de la sífilis. Posteriormente, en 1936 el patólogo alemán Gerhard Domagk comprobó que la sulfonamidocrisoidina, un tinte comercializado bajo la marca Prontosil, era eficaz contra la infección por estreptococos, naciendo así la primera sulfamida<sup>2</sup>.

Paralelamente, en 1928 el científico británico Alexander Fleming descubrió por casualidad que un hongo del género *Penicillium* contaminaba unas placas de cultivo e inhibía el crecimiento de *Staphylococcus aureus*<sup>3</sup>, pero no fue hasta 1940 cuando los investigadores Howard Florey y Ernst Chain desarrollaron métodos para el análisis y ensayo de la penicilina, así como para su producción a gran escala, descubriendo el primer compuesto natural con actividad antimicrobiana<sup>4</sup>. En las siguientes décadas se desarrolló una gran variedad de nuevos antimicrobianos sintetizados a partir de diferentes microorganismos surgiendo grupos ampliamente utilizados en la actualidad, tales como macrólidos, B-lactámicos o tetraciclinas. Estos descubrimientos ocasionaron un descenso importante de la morbilidad y mortalidad y supuso el principio de la “época dorada” en la lucha contra las bacterias patógenas<sup>5</sup>.

A partir de los años 50 se inicia el consumo masivo de estos fármacos no sólo en la salud humana, sino también en la industria alimentaria. Paralelamente al incremento del uso de antibióticos descendiende paulatinamente el descubrimiento de nuevos antimicrobianos, surgiendo la aparición de resistencias a los mismos.



**Figura 1: Descubrimiento de Antibiótico y aparición de bacterias resistentes <sup>6</sup>**

En los años 70 y 80 surgen las primeras voces de alarma ante el incremento de las resistencias bacterianas <sup>7</sup>. Los antibióticos habían salvado millones de vidas y habían revolucionado la medicina, pero el abuso de dichos fármacos estaba ocasionando consecuencias negativas. En 1969 se publicó el informe británico Swann <sup>8</sup>, uno de los primeros documentos que abordaban la resistencia a los antibióticos en los animales y la posibilidad de su transferencia a los seres humanos. En 1970 se publicó la Directiva Europea sobre los aditivos en la alimentación animal restringiendo por primera vez el número de antibióticos que podían ser empleados con este fin <sup>9</sup>. En los años 90 se multiplicaron los estudios que conectaban el uso de antibióticos con el incremento de las resistencias a los mismos <sup>10-12</sup>. Los resultados obtenidos en estos estudios tuvieron como consecuencia el incremento del debate en torno a la utilización de los antimicrobianos, iniciándose la limitación de su uso en la Unión Europea (UE) y finalmente su prohibición como promotores del crecimiento en piensos en el año 2006 <sup>13</sup>.

A pesar de estas y otras iniciativas llevadas a cabo, tanto en la salud animal como en la humana, el consumo de antibióticos y las resistencias antimicrobianas han continuado creciendo durante los últimos años a nivel mundial. Cuando la cefotaxima se introdujo en la clínica a principios de la década de los ochenta del siglo XX, todas las cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* eran sensibles a este antibiótico. Sin embargo, en 2014 las resistencias en Europa alcanzaban la cifra del 12% y 28 % respectivamente, siendo el 12,3% y el 18% de los aislamientos de hemocultivos resistentes en España <sup>14</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2014, publicó el primer informe mundial sobre la resistencia a los antibióticos donde se declaraba la grave amenaza para la salud pública mundial que supone dicho problema <sup>15</sup>.

## **1.2. Resistencia antimicrobiana**

La resistencia a los antimicrobianos es el fenómeno que se da cuando un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible, teniendo como consecuencia la reducción de las opciones terapéuticas a las enfermedades que provocan <sup>15</sup>.

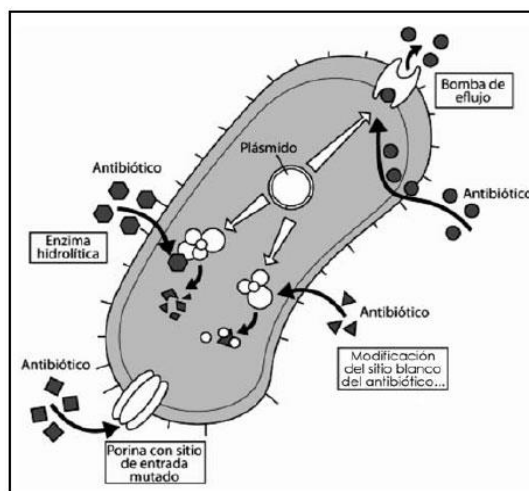
La resistencia antimicrobiana es un fenómeno natural que se desencadena al interaccionar los microorganismos con el entorno. La mayoría de los antimicrobianos son moléculas de origen natural por lo que existen organismos que ya habían adquirido mecanismos de resistencia intrínsecas. El problema surge cuando una población que en su mayoría era originalmente sensible a antimicrobianos adquiere resistencia como consecuencia de la presión selectiva que se ejerce, fundamentalmente, debido a la sobreutilización de antimicrobianos <sup>16</sup>.

Los microorganismos se caracterizan por disponer de una elevada plasticidad para adquirir mecanismos de adaptación al medio. El modo de adquisición de dichos mecanismos es fundamentalmente dos:

- a) **Mutaciones:** Durante la replicación celular de una población determinada se desarrolla un cambio en un gen que afecta a la actividad del antimicrobiano sobre la población mutante. Una vez aparece dicha mutación la presión selectiva que ejercen los antimicrobianos eliminan la población no mutada quedando la mutante como cepa predominante <sup>17</sup>.
- b) **Transferencia genética horizontal:** Es el sistema mediante el cual el microorganismo adquiere material genético externo. Existen básicamente 3 estrategias mediante las cuales se realiza dicha transferencia genética: Transformación, transducción o conjugación. Uno de los sistemas más eficientes de transferencia genética es los integrones que consisten en piezas genéticas capaces de captar genes que codifican, entre otros determinantes, resistencia a antibióticos. Poseen una gran versatilidad y flexibilidad lo que permite a las bacterias una rápida adaptación <sup>18</sup>.

Los mecanismos que utilizan los microorganismos para alcanzar la resistencia son variados pudiendo en ocasiones convivir varios de ellos en un mismo organismo:

- i) Modificación de la molécula antimicrobiana: el mecanismo más común es la producción de enzimas que inactivan la molécula antimicrobiana. Un ejemplo sería las enzimas betalactamasas que hidrolizan el anillo betalactámico inactivando al antibiótico antes de su unión. Es el caso de especies de *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* <sup>19</sup>.
- ii) Evitar que la molécula antimicrobiana llegue a su diana de acción: las bacterias pueden modificar su pared celular para evitar la entrada del antibiótico. Un ejemplo serían los canales de porina en bacterias gram negativa que generalmente permiten acceso a moléculas hidrófilas. Se han observado mutaciones que provocan cambios en el canal de la porina en *Enterobacter aerogenes*, confiriéndoles resistencia a imipenem y ciertas cefalosporinas <sup>20</sup>.
- iii) Cambios en la diana de acción: Mediante la modificación, protección o recambio de la diana de acción los microorganismos consiguen bajar la afinidad de los antimicrobianos. Un ejemplo de la modificación de la diana de acción es la resistencia a la metilicina de *Staphylococcus aureus* debido a la adquisición del gen *mecA* que codifica la proteína fijadora de penicilina PBP2a <sup>21</sup>.
- iv) Bombas de eflujo: Mediante este mecanismo se transporta al antimicrobiano al exterior de la célula sin modificaciones, pero sin acción antimicrobiana. Estos fenómenos adaptativos se pueden ver en especies de *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* confiriéndoles resistencia a macrólidos y fluorquinolonas <sup>22</sup>.

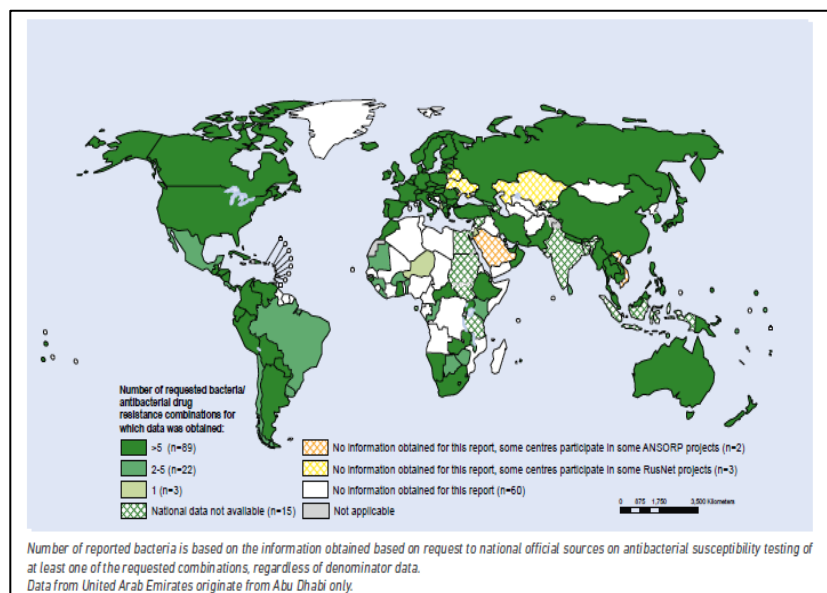


**Figura 2: Mecanismos de Resistencia Antimicrobiana** <sup>23</sup>

En el informe publicado en 2014, la OMS estableció las combinaciones de patógenos y antimicrobianos frente en las cuales la resistencia es más común tanto en infecciones intrahospitalarias como adquiridas en la comunidad a nivel mundial. Los microorganismos incluidos en dicha lista fueron <sup>15</sup>:

- *Escherichia coli*: Resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, incluida la resistencia conferida por betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
- *Escherichia coli*: Resistencia a las fluoroquinolonas.
- *Klebsiella pneumoniae*: Resistencia a las cefalosporinas de tercera generación.
- *Klebsiella pneumoniae*: Resistencia a los carbapenémicos.
- *Staphylococcus aureus*: Resistencia a los fármacos antibacterianos betalactámicos.
- *Streptococcus pneumoniae*: Resistencia o no susceptibilidad a la penicilina.
- *Salmonella* no tifoidea: Resistencia a las fluoroquinolonas.
- Especies de *Shigella*: Resistencia a las fluoroquinolonas.
- *Neisseria gonorrhoeae*: Disminución de la susceptibilidad a las cefalosporinas de tercera generación.

Según revela el informe, uno de los mayores retos ante los que se encuentran los organismos oficiales es la recopilación de datos. Para la realización del informe, 114 países de los 129 que forman parte de la OMS entregaron datos epidemiológicos de alguno de estos patógenos, pero sólo 22 países lo hicieron de los nueve incluidos en la lista. Este hecho demuestra la dificultad de combatir este problema de salud pública a nivel mundial.



**Figura 3: Países con datos sobre antimicrobiana <sup>15</sup>**

Posteriormente la OMS, en el 2017, publicó un listado de las bacterias prioritarias en la investigación y desarrollo de tratamientos antibióticos nuevos y eficaces. La selección de dichas bacterias se basó en los siguientes criterios: mortalidad por todas las causas, asistencia sanitaria y carga comunitaria, prevalencia de resistencia, tendencia de resistencia en 10 años, transmisibilidad, capacidad de prevención en entornos hospitalarios y comunitarios, tratamiento y situación actual. A su vez se dividió en prioridad crítica, alta y media <sup>24</sup>:

a) Prioridad Crítica:

- *Acinetobacter baumannii*, resistente a carbapenémicos
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a carbapenémicos
- *Enterobacteriaceae* (incluyendo *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*), resistentes a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación

b) Prioridad Alta:

- *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina
- *Staphylococcus aureus*, resistente a meticilina, resistente (e intermedio) a la vancomicina
- *Helicobacter pylori*, resistente a claritromicina
- *Campylobacter*, resistente a fluoroquinolonas
- *Salmonella spp.*, resistente a fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a cefalosporinas de tercera generación y a las fluoroquinolonas

c) Prioridad Media:

- *Streptococcus pneumoniae*, resistente a penicilina
- *Haemophilus influenzae*, resistente a ampicilina
- *Shigella spp.*, resistente a fluoroquinolonas

### **1.3. Problemática de la resistencia antimicrobiana**

Según la OMS la resistencia a los antimicrobianos constituye hoy en día uno de los mayores retos para la salud pública mundial <sup>15</sup>. Las infecciones por microorganismos multirresistentes pueden afectar a cualquier persona independientemente de la edad o del país de origen <sup>25</sup>.



Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés “*Centers for Disease Control and Prevention*”) publicaron en el 2019 un informe en el que asociaba más de 35 mil muertes y 2,8 millones de infecciones a microorganismos multirresistentes <sup>26</sup>. A pesar de las cifras alarmantes, los datos muestran que se puede revertir el problema puesto que el anterior informe del 2013 asociaba 44 mil muertos a microorganismos multirresistentes. Este descenso del 18% lo atribuyen a que la política de prevención llevada a cabo por los hospitales está dando resultados positivos. Otra de las infecciones que se ve afectada por el mal uso de los antibióticos es la infección por *Clostridium difficile*. En el mismo informe se estima que en torno a 223.900 personas requirieron hospitalización por dicho patógeno, de las cuales como mínimo 12.800 fallecieron <sup>27</sup>.

El gobierno británico, por medio del economista Jim O'Neill, en 2016 estimó que podrían atribuirse 700.000 muertes al año a la resistencia a los antimicrobianos en el mundo, y que dicha cifra podía llegar a ascender a 10 millones de muertes en los próximos 35 años. Si no se hace nada para revertir la situación, la resistencia a los antimicrobianos será la principal causa de muerte en 2050 superando al cáncer, muriendo una persona cada 3 segundos debido a microorganismos multirresistentes <sup>28</sup>. Actualmente, son necesarios estudios para valorar como impactará la pandemia de COVID19 en las tasas de resistencia, pero existe la posibilidad de que afecte negativamente en las mismas debido, entre otras causas, al aumento del uso de antibióticos de amplio espectro en pacientes hospitalizados con Coronavirus <sup>29</sup>.

Los datos nos muestran que el problema de las resistencias no sólo tiene un impacto en la mortalidad de la población sino también a nivel económico. El economista Jim O'Neill estimó en el mismo informe que en caso de no tomar medidas habrá un descenso del 2-3,5% del Producto Interior Bruto con un coste de 100 trillones de dólares americanos <sup>28</sup>.

Según los datos de los CDC se estima que el coste de las resistencias antimicrobianas es de 55 billones de euros en Estados Unidos incluyendo 20 millones por la asistencia sanitaria y 35 por la pérdida de productividad <sup>27</sup>.

El comercio mundial también se verá muy afectado por la resistencia a los antimicrobianos si la tendencia continua <sup>30</sup>. El informe del Banco Mundial estima que las exportaciones mundiales podrían disminuir significativamente en 2050 debido a sus efectos en la mano de obra <sup>31</sup>.

Actualmente, existe una gran variabilidad en las estimaciones que puede conducir a conclusiones inexactas y errores en la toma de decisiones. Por este motivo, muchos expertos coinciden en la necesidad de mejorar tanto la recopilación y el análisis de los datos epidemiológicos como la evaluación del impacto clínico y económico <sup>32-33</sup>.

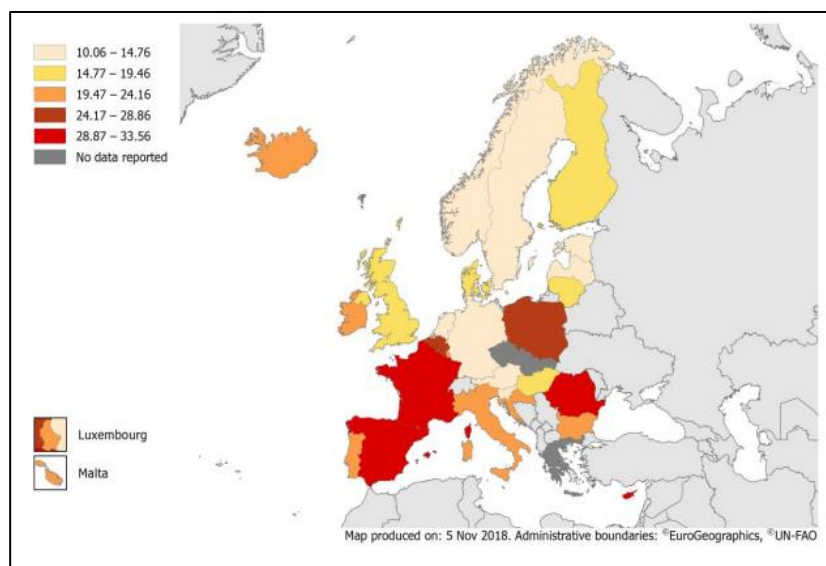
#### **1.4. Consumo de antimicrobianos**

El uso excesivo de antibióticos acelera la evolución de las resistencias <sup>34</sup>. Estudios epidemiológicos han demostrado una relación directa entre el consumo de antibióticos y la aparición y diseminación de cepas de bacterias resistentes tanto en centros sanitarios como en la comunidad <sup>35-39</sup>. El Plan de Acción Global de la OMS indica explícitamente en su segundo punto la necesidad de incrementar el control de la vigilancia sobre el consumo de antimicrobianos <sup>40</sup>.

Para potenciar este punto la OMS impulsó en el 2015 el llamado proyecto GLASS (por sus siglas en inglés "*Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*") <sup>41</sup>. El objetivo de dicho programa es proporcionar un enfoque estandarizado para la recopilación, el análisis y el intercambio de datos por países y regiones sanitarias. En el documento se destaca la importancia de obtener datos fiables de consumo antimicrobiano para poder llevar a cabo las medidas de control. En el primer informe elaborado por la OMS se trasladan datos de 65 países de diferentes áreas geográficas, en su mayoría proveniente de países europeos que ya tenían un sistema de vigilancia anteriormente establecido. Estos resultados demuestran la dificultad para recolectar datos a nivel mundial <sup>42</sup>.

El consumo global de antibióticos varía entre 4,4 a 64,4 Dosis Diarias Definidas (DDD) /1000 habitantes y día (DHD) siendo en la mayoría de ellos amoxicilina/clavulánico y amoxicilina los antibióticos más utilizados. Según lo publicado por Klein, et al. el uso global de antimicrobianos ascendió en un 65% medido en DDD (21,1 a 34,8 billones) entre 2000 y 2015, siendo ese incremento un 39% al expresarlo en DHD (11,3–15,7) <sup>43</sup>. El consumo global ascendió en países con renta alta a pesar de descender las DHD en un 4%. Durante este periodo el consumo de antibióticos per cápita en los países de renta baja y media fue más bajo que en los de renta alta, a pesar de ello las tasas de consumo están convergiendo rápidamente <sup>43</sup>. Estas tendencias reflejan un mejor acceso a los antibióticos para aquellos que los necesitan, aumentando probablemente el mal uso de los mismos <sup>44-45</sup>. Salvo cambios en la política de uso de antimicrobianos se prevé que el consumo de antibióticos aumente en todo el mundo en un 200% entre 2015 y 2030 <sup>43</sup>.

A nivel europeo “la base de datos de consumo de antimicrobianos” (ESAC-NET, por sus siglas en inglés “European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network”) dependiente del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés “European Centre for Disease Prevention and Control”) publica anualmente los datos de consumo de antimicrobianos en Europa. En el 2017 el consumo de antimicrobianos en la atención primaria en la UE era de 21,8 DHD, por el contrario, en España era de 32 DHD siendo el segundo país de mayor consumo de la UE sólo por detrás de Chipre, quedando en el rango inferior países como Holanda o Suecia con 10,1 y 11,6 DHD respectivamente <sup>46</sup>.



**Figura 4: Consumo de antimicrobianos en atención primaria en 2017 expresado en DHD <sup>46</sup>**

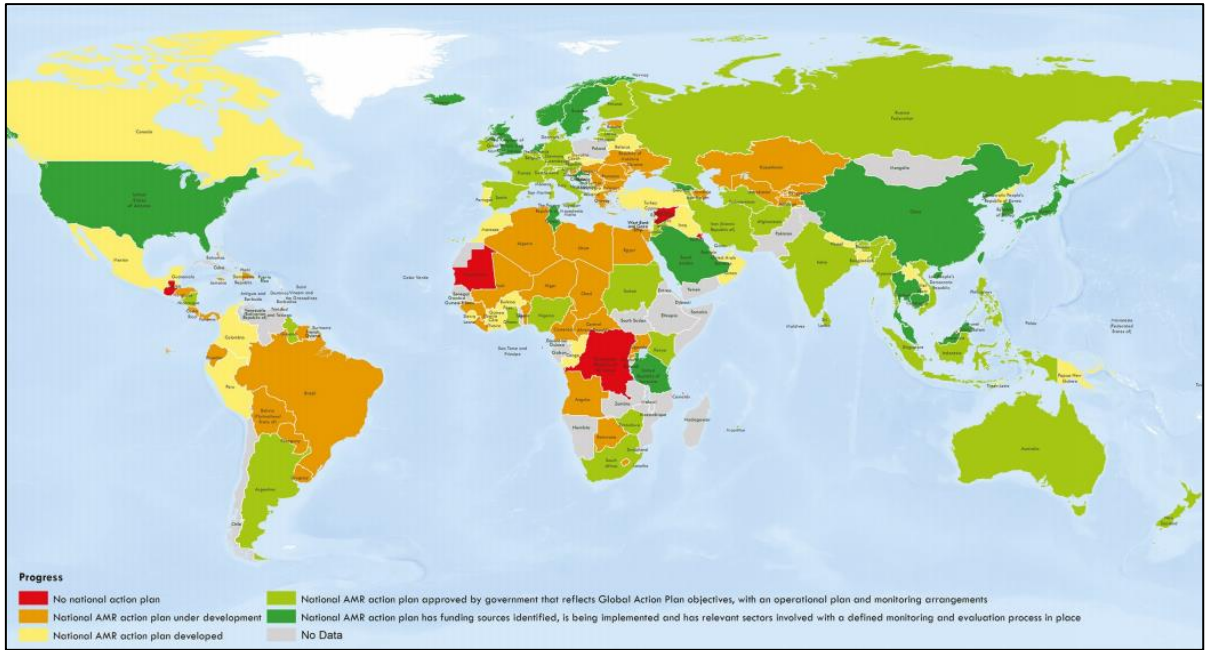
No sólo existe un problema de sobreutilización de antimicrobianos en España, además existe una mayor utilización de antimicrobianos de amplio espectro en comparación con países europeos de su entorno. España consumió 2,8 DHD de quinolonas en el 2017 por 0,7 DHD de Holanda y 0,6 de Suecia. Es decir, a pesar de tener tasas tres veces superiores en cuanto a consumo global, la diferencia se incrementa entre 4 y 5 veces cuando se miran familias de antibióticos específicos de amplio espectro <sup>46</sup>. Finalmente, cabe destacar que en España no está informatizado el registro de prescripciones en el ámbito sanitario privado, lo que supone una limitación en el impacto de las intervenciones PROA en un problema global como son las resistencias a los antimicrobianos.

## **1.5. Iniciativas de Optimización de Antimicrobianos**

En la 68 Asamblea Mundial de la Salud celebrada en mayo 2015 se aprobó por los estados miembros el “Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos de la OMS”. Para la elaboración de dicho plan se analizaron diversas iniciativas que existían a nivel nacional. Se estableció un marco para que los diversos países miembros implementaran una intervención local en vistas a 5-10 años. El plan se estructuró en torno a cinco objetivos <sup>40</sup>:

1. Mejorar la concienciación y la comprensión de los responsables políticos y los profesionales con respecto a la resistencia a los antimicrobianos.
2. Reforzar la vigilancia y la investigación.
3. Reducir la incidencia de las infecciones.
4. Fomentar el uso racional de los medicamentos en la atención de la salud humana y animal.
5. Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

En línea con dicho documento, en la Asamblea General de las Naciones Unidas en 2016 los líderes mundiales se comprometieron a abordar la resistencia a los antimicrobianos. Fue la cuarta vez en la historia en la que se votaba una resolución relacionada con un problema sanitario, siendo en anteriores ocasiones el VIH, las enfermedades no transmisibles y el Ébola <sup>47</sup>. Según el informe Global de seguimiento sobre resistencia antimicrobiana publicado por la OMS en 2018, 93 de los 194 países miembros de la OMS tenían a esa fecha un plan nacional sobre las resistencias de antimicrobianos <sup>48</sup>. A pesar de que el número de países con un plan nacional va incrementándose progresivamente, las acciones resultantes aún no han generado el impacto necesario para garantizar que los antibióticos sigan estando disponibles en el futuro <sup>49</sup>.



**Figura 5: Progreso de los países en el desarrollo de un plan de acción nacional sobre la resistencia a los antimicrobianos** <sup>48</sup>

La UE, en junio de 2012, publicó una resolución no legislativa solicitando a los estados miembros la implantación de una estrategia que combatiera el aumento de las resistencias <sup>50</sup>. En junio de 2017, la UE publicó el llamado “A European One Health Action Plan Against Antimicrobial Resistance” <sup>51</sup>. Para dicho programa se utilizó el concepto de “una sola salud” cuya finalidad era hacer hincapié en la conexión existente entre animales y humanos desde el punto de vista de la transmisión microbiológica.

En España, en junio de 2012, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) convocó la primera reunión en línea con la resolución europea que tuvo como resultado la publicación del “Plan Estratégico y de Acción para reducir el Riesgo de Selección y Diseminación de Resistencias a los Antibióticos” (PRAN) en junio de 2014 <sup>52</sup>. En su elaboración participaron todas las comunidades autónomas, 6 ministerios y 60 Sociedades Científicas implicando a más de 190 colaboradores expertos.

En el PRAN se enumeran 6 líneas estratégicas destinadas a controlar el consumo de antibióticos y las resistencias a dichos fármacos subdivididas en medidas y acciones concretas:

- Línea Estratégica I: Vigilancia del consumo y de la resistencia a antibióticos.
- Línea Estratégica II: Controlar las resistencias bacterianas.
- Línea Estratégica III: Medidas de Prevención.
- Línea Estratégica IV: Investigación.
- Línea Estratégica V: Formación e información a los profesionales sanitarios.
- Línea Estratégica VI: Comunicación y sensibilización de la población.

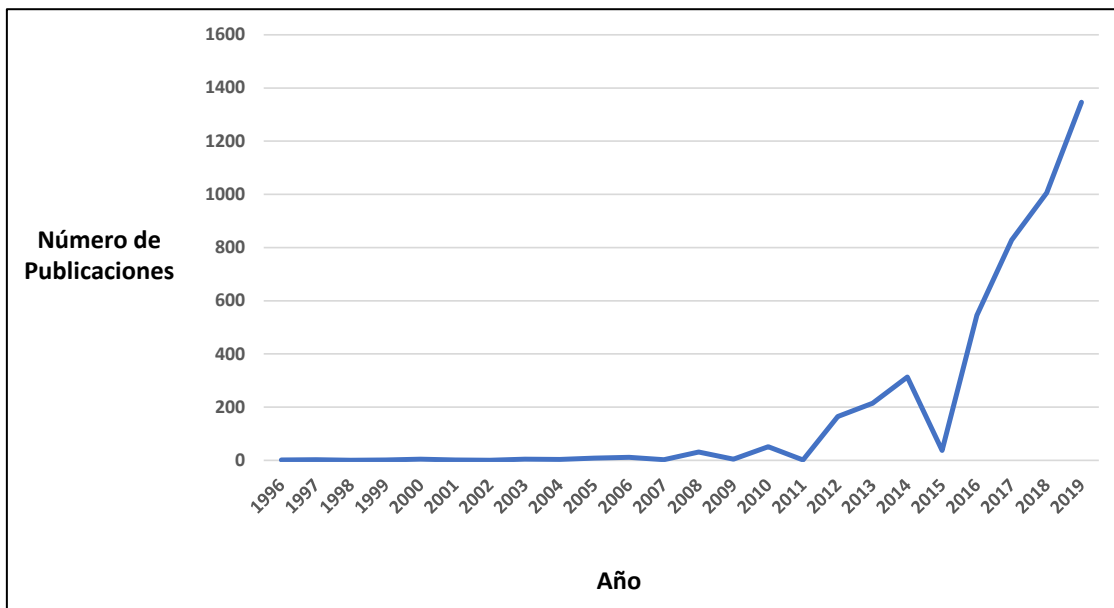
En 2019 se publicó la actualización del plan para el periodo 2019-2021 con la finalidad de continuar trabajando en las líneas estratégicas establecidas en el plan nacional anterior <sup>53</sup>.

## **1.6. Programas de Optimización de Antimicrobianos**

Los programas de optimización del uso de antibióticos (PROA) (*Antimicrobial Stewardship* por su término en inglés), tienen como objetivo optimizar los tratamientos antimicrobianos para alcanzar los objetivos clínicos minimizando los efectos indeseables, entre los que se incluye la selección de bacterias resistentes <sup>54</sup>. Dyar, et al. lo resumieron como “un conjunto coherente de acciones que promueven el uso responsable de antimicrobianos. <sup>55</sup>”

A pesar de que las intervenciones para mejorar el uso de antimicrobianos han estado en funcionamiento durante décadas, el término *Antimicrobial Stewardship* fue utilizado por primera vez por los estadounidenses John E. McGowan Jr and Dale N. Gerding en 1996 <sup>56</sup>. Posteriormente ambos incluyeron este término en las guías de la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) para la prevención de la resistencia a los antimicrobianos en los hospitales <sup>57</sup>.

En 1998 el término se expandió a Europa de la mano de Ian Gould and Jos van der Meer que fundaron “the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Antimicrobial stewardship” <sup>58</sup>. La definición de PROA citada con más frecuencia en los últimos años es la presentada por IDSA en 2007 que describió la administración de antimicrobianos en términos de sus objetivos <sup>59</sup>. A partir de ese momento las experiencias PROA se van incrementando, siendo este crecimiento exponencial en la última década.



**Figura 6: Citaciones en Pubmed de PROA (Antimicrobial Stewardship)**

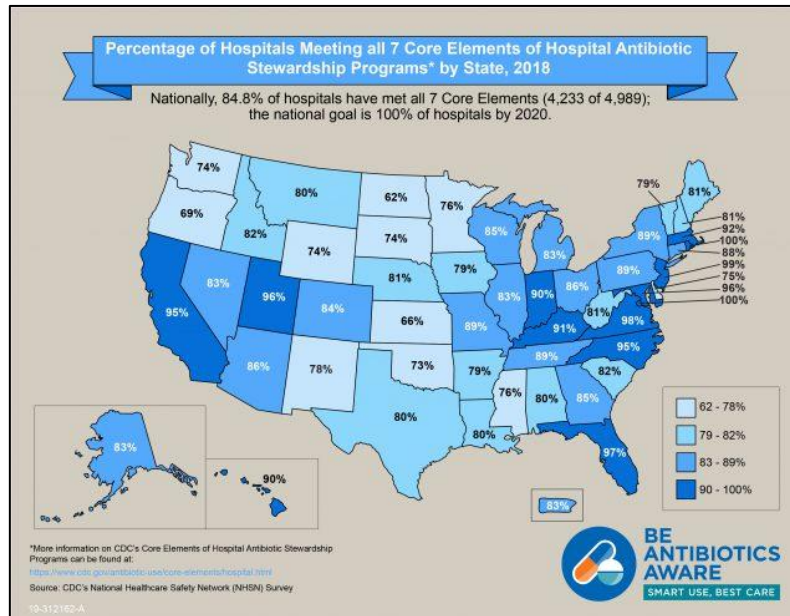
En España la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Sociedad Española de Medicina Preventiva publicaron en 2011 el primer documento de consenso sobre PROA hospitalario <sup>60</sup>. Posteriormente en el 2017 el PRAN complementó su documento marco publicando uno específico sobre la implementación de los PROA tanto en la atención hospitalaria como en la atención primaria <sup>61</sup>.

Pese a tener una vocación amplia, los PROA han tenido su mayor desarrollo en el ámbito hospitalario. En Estados Unidos, según datos del CDC, en el 2018, el 85% de los hospitales tenían un programa PROA que cumplía con los siete principios centrales planteados por los CDC <sup>62</sup>. Estos datos no están publicados para la atención primaria a pesar de existir un documento similar estableciendo los principios centrales de los PROA en este ámbito <sup>63</sup>.

Los CDC resumieron los cuatro elementos centrales para evaluar y mejorar la prescripción de antibióticos en entornos ambulatorios:

- 1) Compromiso.
- 2) Acciones de mejora de la prescripción.
- 3) Feedback y seguimiento en el uso de antimicrobianos.
- 4) Educación y experiencia.

A pesar de que el concepto PROA es un término amplio que puede aplicarse en diferentes escenarios por diferentes organizaciones y/o profesionales y en diversas intervenciones, su desarrollo en ámbitos extra hospitalario a día de hoy sigue siendo limitado <sup>64</sup>.



**Figura 7: Hospitales Estadounidenses cumpliendo los 7 principios PROA propuestos por los CDC <sup>60</sup>**

Pese a limitada experiencia de los PROA en la atención primaria, la mayoría de los antibióticos utilizados a nivel mundial se prescriben en este ámbito asistencial. Según diversas fuentes se estima que en España en torno al 90% de los antibióticos se prescriben en este medio <sup>64</sup>. Dicho fenómeno va en línea con la de otros países desarrollados. Por ejemplo, en Estados Unidos más del 80% de los antibióticos se prescriben en atención primaria, esto demuestra la importancia de implementar los PROA en dichas áreas <sup>65</sup>.

Uno de los mayores problemas a la hora de establecer pautas comunes en los PROA de atención primaria es la diversidad organizativa existente entre los diferentes sistemas sanitarios. Sólo en la UE existen diferencias significativas a nivel organizativo entre países vecinos. Fernández del Río MP, en 2010 estableció una comparativa entre la medicina de familia de España, Italia, Inglaterra, Francia, Alemania y Dinamarca <sup>66</sup>. La autora destacó, entre otras conclusiones, el hecho de que España era el único país donde los Médicos de Familia dependían del Sistema de Salud, siendo en el resto de sistemas sanitarios trabajadores autónomos <sup>67-72</sup>. Otra diferencia destacable es el hecho de que en países como Alemania o Italia la mayoría de médicos de familia trabajan en solitario. Todos estos factores implican la necesidad de adaptar los programas PROA a cada realidad organizativa.



Además del entorno sociocultural, diferentes estudios han mostrado la importancia de diversos factores que influyen en el proceso de prescripción antibiótica, tales como las características del médico <sup>73</sup>, del paciente <sup>74</sup> o la relación médico-paciente <sup>75</sup>.

Mohsen Ali Murshid et, al. en 2017, desarrollaron un modelo teórico de decisión de prescripción basado en la revisión de modelos teóricos anteriores. Los autores sugirieron la posible relación entre múltiples variables relacionadas con la toma de decisiones de prescripción, tales como colaboración entre el médico y la farmacia o las expectativas del paciente <sup>76</sup>. Todos estos estudios confirman la necesidad de realizar un PROA multifactorial y adaptado al entorno.

### **1.7. Indicadores de medición de la adecuación de la prescripción**

Uno de los elementos críticos para la implementación de programas PROA es el desarrollo de indicadores de medición de la calidad de prescripción. Un indicador de salud es una medida diseñada para resumir información sobre un tema prioritario dado en la salud de la población o en el desempeño del sistema de salud <sup>77</sup>. Los indicadores cuantitativos reflejan el volumen o los costes del uso de antibióticos, mientras que un indicador cualitativo refleja el grado en que la prescripción de un antibiótico es correcta o apropiada. A pesar de su diferente definición en ocasiones puede existir cierta superposición <sup>78</sup>. En el documento IDSA del 2007 para el desarrollo de los PROA ya se expresaba que los indicadores son, probablemente, uno de los aspectos en los que más se debe avanzar, afirmación recogida posteriormente en el documento de consenso PROA español <sup>59-60</sup>.

El método más comúnmente utilizado para evaluar y regular las prácticas de prescripción de antibióticos es medir la cantidad de consumo de antibióticos. Se han desarrollado diferentes sistemas de medición para este propósito. No obstante, la evaluación comparativa debe realizarse con cuidado ya que se ha demostrado que la simple combinación de diferentes nominadores y denominadores puede conducir a resultados sustancialmente diferentes <sup>79</sup>.

En el caso de fármacos es importante tener un sistema de clasificación y una unidad de medida. El simposio de la OMS de 1969 destacó la necesidad de organizar un sistema internacional de clasificación de fármacos para los estudios de utilización de medicamentos. Inspirado por este interés, el “Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química” (ATC, por sus siglas en inglés “*Anatomical Therapeutic Chemical*”) se desarrolló en Noruega como una modificación y extensión del desarrollado por la Asociación Europea de Investigación del Mercado Farmacéutico. Mediante este sistema los principios activos son clasificados en diferentes grupos

según el órgano o sistema sobre el que actúan y sus propiedades terapéuticas, farmacológicas y químicas, se clasifican en cinco niveles diferentes<sup>80</sup>:

- Nivel 1: Órgano o sistema en el cual actúa el fármaco. Existen 14 grupos en total
- Nivel 2: Subgrupo terapéutico, identificado por un número de dos cifras.
- Nivel 3: Subgrupo terapéutico o farmacológico, identificado por una letra del alfabeto.
- Nivel 4: Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico, identificado por una letra del alfabeto.
- Nivel 5: Nombre del principio activo o de la asociación farmacológica, identificado por un número de dos cifras.

Para realizar la medición de indicadores es necesario unidades estandarizadas de consumo que reflejan una cantidad total o promedio de antimicrobianos que se consumen a nivel del paciente, una unidad o servicio hospitalario o una población completa. Las unidades de medida más utilizadas para medir el uso o consumo de medicamentos son: la DDD (dosis diaria definida), la DDP (dosis diaria prescrita) y los DDT (días de terapia). En la Tabla 1 se muestran las ventajas e inconvenientes de cada una de las unidades de medida propuestas.

<b>Unidad</b>	<b>Definición</b>	<b>Cálculo</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>
<b>DDD</b>	Dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos	Sencillo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sencillez de cálculo</li> <li>- Uso muy extendido que facilita la comparación evolutiva en una unidad o centro y con otros centros</li> <li>- Es la medida estándar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No es útil para poblaciones con dosificaciones especiales (niños, insuficiencia renal, etc.)</li> <li>- Las dosis reales con frecuencia difieren de las DDD («sobrestima» el consumo cuando se utilizan dosis mayores y lo infra estima con dosis bajas)</li> </ul>
<b>DDP</b>	Dosis habitualmente prescrita de un determinado antibiótico. Con frecuencia se utilizan las dosis recomendadas en protocolos locales	No estandarizado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor aproximación a las dosis empleadas</li> <li>- Utilidad para comparación entre unidades de la misma especialidad en centros distintos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pueden existir variaciones para la DDP dentro de un mismo hospital y entre indicaciones</li> <li>- Dificultad para establecer comparaciones entre centros</li> </ul>
<b>DDT</b>	Número de días que un paciente recibe un determinado antibiótico, independientemente de la cantidad y dosis utilizadas	Complejo y variable	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Minimiza el impacto de la variabilidad de dosis empleadas</li> <li>- Útil para medir consumo en pacientes pediátricos o con insuficiencia renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No considera las dosis empleadas</li> <li>- Precisa mayor inversión de tiempo para su cálculo que las DDD y DDP</li> </ul>

**Tabla 1: Unidades de medida para la monitorización del consumo de antibióticos <sup>8</sup>**

La OMS, desde 1981, recomienda la metodología ATC/DDD como la unidad de referencia para expresar y realizar comparaciones de consumo, tanto nacionales como internacionales. Décadas de experiencia en su uso junto con el aumento de usuarios han demostrado la utilidad del sistema. Con la finalidad de estandarizar y poder realizar dichas comparaciones en poblaciones se utiliza la DHD (DDD por 1.000 habitantes y día). Con esta unidad podemos comparar el consumo de un determinado medicamento o subgrupo entre los médicos de un mismo Centro de Salud, entre diferentes provincias o países. Actualmente es el sistema utilizado por la mayoría de los países europeos <sup>46</sup>.

Un indicador de calidad es "un elemento medible del desempeño de la práctica para el cual existe evidencia o consenso de que se puede utilizar para evaluar la calidad y, por lo tanto, el cambio en la calidad de la atención brindada" <sup>82-84</sup>.

Los indicadores de calidad generalmente están basados en el Modelo de Donabedian, fundador del estudio de calidad en el medio sanitario. Según dicho modelo los componentes para medir la calidad se dividen en tres categorías:

- (i) **Indicadores de estructura:** Evalúan las características requeridas, es decir los entornos en los que se realiza la atención médica. Un ejemplo sería la ratio de médicos por pacientes.
- (ii) **Indicadores de proceso:** Denotan lo que realmente se hace al brindar y recibir atención. Un ejemplo sería la higiene de manos en los centros sanitarios.
- (iii) **Indicadores de resultados:** Centrados en las consecuencias de las intervenciones. Un ejemplo serían la tasa de mortalidad de una patología <sup>83</sup>.

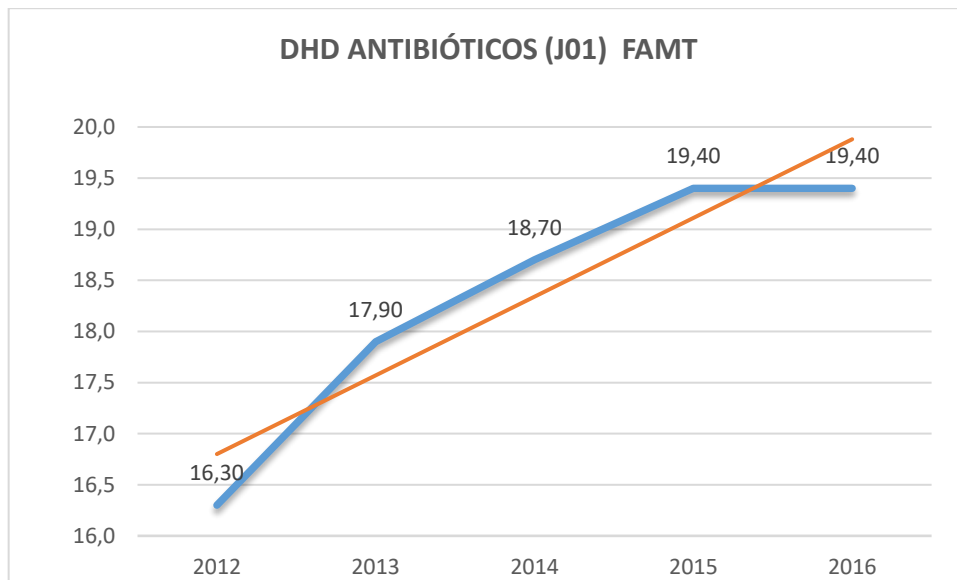
Le Maréchal et, al. en 2018, desarrollaron una revisión sistemática seguida de un consenso internacional multidisciplinario sobre Indicadores de calidad para pacientes ambulatorios obtenido mediante el procedimiento Delphi modificado por RAND <sup>85</sup>. Este estudio desarrolló un conjunto de treinta y dos indicadores que incluía quince de estructura, dieciséis de proceso y un indicador de resultado con cuatro indicadores subdivididos en diferentes aplicaciones clínicas. Desde una perspectiva global, este consenso se dirigió tanto a países con rentas bajas como aquellos con rentas altas. Este consenso fue el primero en adaptar el modelo de Donabedian a indicadores de calidad de prescripción antibiótica en la atención primaria. A pesar de tener una vocación global, los autores reconocían la necesidad de adaptar dichos indicadores a la realidad socioeconómica de cada país.

## **2. JUSTIFICACIÓN**



La Fundació Assistencial Mútua de Terrassa (FAMT) es una entidad concertada con un área de influencia de 260,000 habitantes. La entidad gestiona 9 centros de atención primaria situados 8 de ellos en la comarca del Vallés Occidental en los municipios de Terrassa, Rubí y Sant Cugat del Vallés y uno de ellos en el municipio de Olesa de Montserrat en la comarca del Baix Llobregat.

Durante el periodo comprendido entre 2012 y 2016 hubo un incremento en el consumo de antibióticos de un 16,0%, de 16,3 a 19,4 DHD por receta electrónica en la FAMT, con un mayor uso de antimicrobianos de amplio espectro sobre los de espectro reducido. Dicho incremento justificó la necesidad de realizar una intervención PROA en el área de atención primaria que representaba más del 80% del consumo de la entidad.



En el Hospital Universitario Mútua Terrassa el equipo PROA lleva realizando intervenciones de mejora en la prescripción antibiótica desde el 2013. En 2016 se crea el grupo PROA de Atención Primaria con la finalidad de mejorar el uso de antimicrobianos en este ámbito asistencial.





### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



### **3.1. Hipótesis**

La implementación de una intervención multimodal sobre el uso de antimicrobianos por parte de los médicos de familia y pediatras de atención primaria puede reducir el consumo de antimicrobianos y mejorar la calidad de prescripción en las patologías más prevalentes. Los indicadores PROA pueden servir como instrumento de evaluación de las intervenciones.

### **3.2. Primer objetivo**

Evaluar el impacto de una intervención multimodal sobre los profesionales de atención primaria (médicos de familia y pediatras) del área de atención primaria de Mútua Terrassa.

*Este objetivo se desarrolla en la publicación 1*

*doi: 10.3389/fphar.2020.00398*

### **3.3. Segundo objetivo**

Evaluar las propiedades clinimétricas de los indicadores PROA para atención primaria publicados por Maréchal, et al. en Junio de 2018 en nuestro entorno socio cultural.

*Este objetivo se desarrolla en la publicación 2*

*doi: 10.1128/AAC.01266-20*



## **4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS**



#### **4.1. Primer Artículo**

### **Impact of a Multifaceted Antimicrobial Stewardship Intervention in a Primary Health Care Area: A Quasi-experimental Study**

Pablo March López, Rosa Madrudejos, Rosa Tomas, Lucía Boix, Paula Arcenillas, Lucía Gómez, Emma Padilla, Mariona Xercavins, Laura Martinez, Montserrat Riera, Cristina Badia<sup>6</sup>, Jordi Nicolás, Esther Calbo

#### **Frontiers in Pharmacology**

March-López P, Madrudejos R, Tomas R, Boix L, Arcenillas P, Gómez L, Padilla E, Xercavins M, Martinez L, Riera M, Badia C, Nicolás J, Calbo E. Impact of a Multifaceted Antimicrobial Stewardship Intervention in a Primary Health Care Area: A Quasi-Experimental Study. *Front Pharmacol.* 2020 Apr 2;11:398. doi: 10.3389/fphar.2020.00398.

#### **Factor de Impacto:**

SJR (2019): 1.228

Categorías: Pharmacology; Pharmacology (medical)

Cuartil: Q1

JCR (2019): 4.225

Categoría: Pharmacology & Pharmacy (SCIE)

Cuartil: Q1

#### **Contribución del doctorando:**

El doctorando ha participado en el diseño del estudio y la implantación de las intervenciones, así como la recogida, análisis de datos y redacción del artículo.





# Impact of a Multifaceted Antimicrobial Stewardship Intervention in a Primary Health Care Area: A Quasi- experimental Study

Pablo March-López<sup>1,2,3\*</sup>, Rosa Madridejos<sup>2</sup>, Rosa Tomas<sup>2</sup>, Lucía Boix<sup>3,4</sup>, Paula Arcenillas<sup>1</sup> Lucía Gómez<sup>4</sup>, Emma Padilla<sup>5</sup>, Mariona Xercavins<sup>5</sup>, Laura Martinez<sup>1</sup>, Montserrat Riera<sup>6</sup>, Cristina Badia<sup>6</sup>, Jordi Nicolás<sup>1,7</sup>, Esther Calbo<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup> Hospital Pharmacy, Pharmacy Department, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup> Primary Care Pharmacy, Pharmacy Department, Mútua Terrassa, Barcelona, Spain.

<sup>3</sup> Universitat Internacional de Catalunya, Spain.

<sup>4</sup> Department of Internal Medicine, Infectious Diseases Unit, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, Spain.

<sup>5</sup> Microbiology Department, CATLAB, Barcelona, Spain.

<sup>6</sup> Infection Control Nurse, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, Spain.

<sup>7</sup> Universitat de Barcelona, Spain.

## \* Correspondence:

Pablo March López, Clinical Pharmacist

Pharmacy Department

Hospital Universitari Mutua de Terrassa

Plaza Dr Robert 5

08221 Terrassa, Barcelona, España

TEL: 0034620011129 (ext 11035) FAX: 34 93 736 50 37

[march\\_lopez4@hotmail.com](mailto:march_lopez4@hotmail.com)

Esther Calbo,

Infectious Diseases Unit

Hospital Universitari Mutua de Terrassa

Plaza Dr Robert 5

08221 Terrassa, Barcelona, España

[ecalbo@mutuaterrassa.es](mailto:ecalbo@mutuaterrassa.es)

**Keywords:** Antimicrobial-Stewardship, Outpatient Antibiotic-Consumption, Centers for Disease Control and Prevention

## **Abstract**

The aim of the study was to evaluate the impact of a multifaceted antimicrobial stewardship intervention on antibiotic consumption in a primary health care (PHC) area in Spain.

Quasi-experimental study conducted in a PHC area with nine PHC centers, a 400-bed acute care teaching hospital, and 18 nursing homes serving a population of 260,561.

The intervention was based on the 2016 CDC Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship publication and targeted 130 PHC physicians, 41 PHC pediatricians, 19 emergency physicians and 18 nursing home physicians. The components were commitment, actions for improving antibiotic prescribing, tracking and feedback, and education and experience. The primary outcome was overall antibiotic consumption. Secondary outcomes were consumption of antibiotics to treat pharyngotonsillitis, acute otitis media, acute sinusitis, acute bronchitis, and urinary tract infection (UTI), percentage of patients treated with specific antibiotics, and dispensing costs. Consumption was measured in defined daily doses per 1000 inhabitants per day (DID) and compared pre- and post-intervention (2016 vs. 2018).

Overall antibiotic consumption decreased from 16.01 to 13.31 DID (-16.85%). Consumption of amoxicillin/clavulanic acid and quinolones decreased from 6.04 to 4.72 DID (-21.88%) and 1.64 to 1.23 DID (-25.06%), respectively. The percentage of patients treated with antibiotics decreased from 26.99% to 22.41%. The intervention resulted in cost savings of €72,673. Use of antibiotics to treat pharyngotonsillitis, UTI, and acute otitis media, sinusitis, and bronchitis decreased significantly.

Our antimicrobial stewardship program led to a decrease in antibiotic consumption and significantly improved the use of antibiotics for the most prevalent PHC infections.

## Introduction

Antimicrobial resistance is growing and is now recognized as a major global health threat.<sup>1</sup> It is responsible for an estimated 700,000 deaths a year (25,000 in the European Union) and is associated with annual expenditure and productivity losses amounting to €1.5 billion.<sup>2</sup> If the current trend is not reversed, estimates indicate that by 2050 antimicrobial resistance could result in 10 million deaths each year and economic losses of up to \$100 trillion dollars.<sup>3</sup>

Spain is one of the highest consumers of antibiotics in the developed world. Total antibiotic consumption in 2016 was 32.9 defined daily doses per 1000 inhabitants per (DID),<sup>4</sup> compared with 22.8 DID for the European Union and 10.4 for the Netherlands. In the public PHC setting, consumption increased significantly from 19.70 DID in 2012 to 23.00 DID in 2016<sup>5</sup> (overall increase of 12.69%).

Outpatient antibiotic use has been clearly correlated with antibiotic resistance in specific geographic areas and it may even influence resistance rates in hospital settings.<sup>6-7</sup> Between 2001 and 2016, *Escherichia coli* resistance to third-generation cephalosporins increased from 0.6% to 15.0% in Spain and from 0.6% to 6.4% in the Netherlands.<sup>8-9</sup>

The 2016 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publication on outpatient antibiotic stewardship describes four core elements for assessing and improving antibiotic prescribing in outpatient settings: 1) commitment, 2) action for policy and practice, 3) tracking and reporting, 4) and education and expertise.<sup>10</sup> In 2014, the Spanish Ministry of Health published a 5-year national strategic plan for combating antimicrobial resistance.<sup>11</sup> The main objective was to reduce the risk of selection and spread of antibiotic resistance, but the document also highlighted the importance of promoting actions to improve antibiotic prescribing.<sup>11</sup> In line with this strategic plan and with the recommendations of the CDC,<sup>11</sup> we implemented a multifaceted, real-world, antimicrobial stewardship program (ASP) aimed at reducing overall and specific use of antibiotics in a primary health care (PHC) area in Spain. No previous interventions had been conducted in this area.

## Material and Methods

### Design and setting

We performed a quasi-experimental study to evaluate the program. Data were collected in three phases: a baseline phase (January-December 2016), an intervention phase (January-December 2017), and a sustainability phase (January-December 2018).

The setting for the intervention was a PHC area in the province of Barcelona that serves a population of 260,657 inhabitants and has nine PHC centers, a 400-bed acute care teaching hospital managed by the same health organization, together with 18 nursing homes. The Spanish national health care system offers universal coverage to a population of 46.4 million inhabitants (2016)<sup>12</sup>. The country has 17 autonomous communities, each of which is responsible for offering regional health care services with oversight from the Spanish Ministry of Health. The country has approximately 13,000 PHC centers and 457 hospitals and each regional health authority collects data on all prescriptions issued within the public health care system.<sup>12</sup>

### **Participants**

The ASP targeted 130 PHC physicians, 41 PHC pediatricians, 19 emergency physicians and 18 nursing home physicians. It also included an educational campaign targeting patients. All physicians and patients were included, no sampling was made.

### **Intervention**

All components of the ASP were implemented simultaneously by the PHC antimicrobial stewardship team set up in 2016 to work in coordination with the hospital-based team formed 3 years earlier. The PHC team is composed of 10 PHC physicians, four PHC pediatricians, three clinical pharmacists, an infectious disease specialist, and a microbiologist.

The components of the intervention, all evidence-based and detailed below, were selected to align with the CDC's four core elements of outpatient antibiotic stewardship.<sup>10</sup>

- a) *Commitment to the ASP.* Thirty-minute face-to-face sessions were organized to present the ASP to all relevant stakeholders in the PHC area (management, center directors, general physicians, pediatricians, and emergency physicians). Twenty-five sessions were held to ensure 100% coverage and 150 poster reminders were distributed among the physicians' offices and the emergency areas of the participating PHC centers. In case that a new physician was hired during the intervention or sustainability phase the AS Team presented the project and provided the educational material through a face-to-face meeting. A member of the antimicrobial stewardship team visited each of the nursing homes to explain the intervention to the physicians working there and provide them with educational material on good antibiotic prescribing practices. All care

providers were asked to commit to the ASP but were not required to sign any documents to this effect. No financial incentives were offered.

- b) *Actions for improving antibiotic prescribing.* All PHC centers were supplied with a rapid test for detecting *Streptococcus pyogenes* and an accompanying protocol based on the Centor clinical scoring scale (modified McIsaac score) to ensure correct use of the test.<sup>13</sup>
- c) *Tracking and feedback.* Every 3 months, physicians received an updated anonymized report containing qualitative and quantitative indicators on antibiotic consumption in their PHC center (see Supplementary data for sample report). The report contained a comparison with the same period from the previous year and also allowed physicians to compare their performance with that of other physicians and with the center overall. The data were presented as part of an interactive clinical workshop.
- d) *Education and experience.* The antimicrobial stewardship team also prepared a set of local guidelines on antibiotic usage and preferred regimens for adult and pediatric patients. These guidelines were distributed to physicians and were also accessible through the centralized health organization website. A total of 500 printed guidelines were distributed. In addition, 60 interactive workshops of 45-minute duration were held in all the participating centers to discuss clinical cases involving respiratory tract, urinary tract, and skin and soft tissue infections. The average participant rate in the face-to-face session was 66% (125 physicians) and 85% participated in at least one session. All physicians received the workshop material by email. Over 600 project-related emails were sent. Finally, purpose-designed educational leaflets and posters (n=150) on safe antibiotic use targeting patients were placed in waiting rooms and common areas.

**Outcomes:** Antibiotic consumption was measured in DID day calculated with drug packages in all cases. The primary outcome was overall antibiotic consumption. Secondary outcomes were i) consumption of amoxicillin (ATC: J01CA04), amoxicillin/clavulanic acid (ATC: J01CR02), macrolides (ATC: J01FA, including: J01FA02 spiramycin, J01FA07 josamycin, J01FA09

clarithromycin and J01FA10 azithromycin) and quinolones (ATC: J01M, including: J01MA02 ciprofloxacin, J01MA06 norfloxacin, J01MA12 levofloxacin and J01MA14 moxifloxacin) (the main antibiotics prescribed in PHC); ii) consumption of narrow-spectrum antibiotics (penicillins with extended spectrum [ATC: J01CA, including: J01CA01 ampicillin and J01CA04 amoxicillin], beta-lactamase sensitive penicillins [ATC: J01CE, including: J01CE01 benzylpenicillin, J01CE02 phenoxymethylpenicillin, J01CE08 benzathine benzyl penicillin, J01CE10 benzathine phenoxymethylpenicillin, J01CE30 combinations], beta-lactamase resistant penicillins [ATC: J01CF, including: J01CF02 cloxacillin], and fosfomycin [J01XX01]); Antibiotics with less than 0.00 DID was considered negligible. iii) percentage of patients treated with antibiotics for common PHC conditions (pharyngotonsillitis, acute otitis media, acute sinusitis, acute bronchitis, and urinary tract infections); iv) direct costs associated with antibiotic consumption; v) unique patients prescribed at least one course of antibiotics; and vi) antibiotic consumption in nursing homes measured as defined daily doses per 100 bed days (DDBs). Indicators were measured at baseline and during the intervention and sustainability phases.

#### **Data collection**

Data were extracted from the patients' electronic medical records throughout the study period. Patient contacts were traced by checking records for ICD-9 codes for relevant infections and ATC codes for antibiotic prescriptions. In order to calculate the economic indicator, the reference prices for drugs established by the Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare of Spain were applied.<sup>14</sup>

#### **Statistical analysis**

A descriptive analysis was performed for each outcome indicator using data collected before and after the intervention (baseline/2016 vs. sustainability phase/2018). Proportions and SDs were used for the descriptive statistics. Proportions of categorical variables in two or more independent groups were compared using the Chi-square test. P-values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant. When required, statistical trend analyses were carried out to evaluate the significance of temporal variations. All endpoint definitions and statistical methods were predefined in a statistical analysis plan before evaluation of the data. Analyses were performed using Stata 13 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

The project was approved by Mútua Terrassa Research Ethics Committee; informed consent was not required according to institutional and national guidelines.

## Results

### Demographic Characteristics

Data were analyzed for 260,561 patients, 50.89% of whom were female. The mean (SD) age was 40.85 (22.81) years; 20.98% of the patients were pediatric (0-14 years old) and 16.07% were aged 65 years or older. The study population included 1964 nursing home residents with a mean age of 79.99 (8.22) years. A mean of 181,863 unique-patient visits per year was registered over the study period.

### Quantitative Indicators

Overall antibiotic consumption decreased by 16.85% (16.01 to 13.31 DID) between 2016 (baseline) and 2018 (sustainability period). It decreased by 16.94% in the adult population (17.34 to 14.41 DID) and by 19.22% in the pediatric population (10.05 to 8.12 DID). The percentage of patients treated with antibiotics also decreased, from 26.99% in 2016 to 22.41% in 2018 (-4.57%;  $p < 0.05$ ). Overall antibiotic consumption decreased in both adults and children but the largest decrease (26.00%) was observed in nursing home residents (7.74 DDB in 2016 to 5.72 DDB in 2018).

On analyzing consumption of specific antibiotics, significant reductions were observed for amoxicillin (4.75 to 4.08 DID; -14.12%), amoxicillin/clavulanic acid (6.04 to 4.72 DID; -21.88%), quinolones (1.64 to 1.23 DID; -25.06%), and macrolides (1.73 to 1.43 DID; -17.18%). Consumption of narrow-spectrum antibiotics increased from 31.32% to 32.35% (+1.04%;  $p < 0.05$ ). The overall results of the ASP are summarized in Tables 1 and 2.

### Qualitative Indicators

The percentage of adults diagnosed with pharyngotonsillitis and treated with antibiotics decreased significantly from 64.81% in 2016 to 54.38% in 2018 (-10.43%;  $p < 0.05$ ). The corresponding reduction for children was 12.68% (56.53% to 43.85%,  $p < 0.05$ ). In both adult and pediatric patients, there was a significant increase in the use of amoxicillin to treat pharyngotonsillitis and a decrease in the use of amoxicillin/clavulanic acid and macrolides. Further information over qualitative data for the treatment of pharyngotonsillitis in the 3 periods of study is shown on Table 3.

The proportion of patients with acute otitis media treated with antibiotics also decreased: from 58.26% to 49.53% (-8.72%;  $p < 0.05$ ) in the case of adults and from 72.37% to 68.09% (-4.28%,  $p < 0.05$ ) in the case of children. As with pharyngotonsillitis, there was a significant increase in the use of amoxicillin and a decrease in that of amoxicillin/clavulanic acid and macrolides in the

adult and pediatric populations. Further information over qualitative data for the treatment of acute otitis media in the 3 periods of study is shown on Table 4.

Non-significant changes were observed for the percentage of patients with urinary tract infections treated with antibiotics. Adults increased from 70.94% to 71.40% (0.46%;  $p=0.69$ ) and children decreased from 51.15% to 49.28% (-1.87%;  $p=0.51$ ). In adults, the use of fosfomycin and cefuroxime increased from 39.58% to 45.36% and 26.76% to 29.93% while that of amoxicillin/clavulanic acid and quinolones decreased from 6.15% to 4.24% and 27.52% to 20.47%, respectively. Further information over qualitative data for the treatment of UTI in the 3 periods of study is shown on Table 2 of the supplementary material.

Finally, there was a significant decrease in the use of antibiotics to treat acute bronchitis in both adults (70.06% to 58.65%; -11.42%;  $p<0.05$ ) and children (29.19% to 22.78%; -2.14%;  $p<0.05$ ). In the case of acute sinusitis, antibiotic use fell significantly in adults (77.50% to 68.12%; -9.38%;  $p<0.05$ ) but increased, albeit insignificantly, in children (from 80.64% to 81.27%; 0.64%;  $p=0.50$ ). Further information over the percentage of patients treated with antibiotic with diagnosis of acute sinusitis and acute bronchitis is shown on Table 3 of the supplementary material.

### **Economic Indicators**

Total spending on antibiotics fell from €905,700.76 during the baseline phase to €793,765.89 during the sustainability phase (overall saving of €111,934.87), reductions were observed in the total spending of Amoxicillin/Clavulanic (overall saving of €45,935.76) and Quinolones (overall saving of €43,475.17) in correlation with the decrease in DID. Economic data for the baseline, intervention, and sustainability phases are shown in Table 4 of the Supplementary Material.

### **Discussion**

The findings of this quasi-experimental study show that a multifaceted ASP reduced overall antibiotic consumption and costs in a PHC area. Our study supports previous reports that behavioral and educational interventions lead by pharmacists can improve antibiotic prescribing practices.<sup>15-17</sup> In 2017 Mohsen Ali Murshid et al developed a theoretical model of prescribing decision based on the review of previous theoretical models. Authors suggested the possible relationship between various variables related to physician decision prescribing such as pharmacy-physician collaboration or patient's expectations.<sup>18</sup>

The primary aim of our intervention was to reduce antibiotic consumption and we achieved an absolute reduction of 16.85% between 2016 and 2018. The corresponding reduction in antibiotic prescriptions in the Spanish national health care system was 4.99%,<sup>4</sup> which is slightly lower than



the rate of 6.53% reported for Sweden, which has one of the lowest antibiotic consumption rates in Europe.<sup>17</sup>

Use of narrow-spectrum antibiotics in our PHC area increased by 1.04%, which is just slightly higher than the increase of 0.44% reported for the Spanish public health care system for the same period.<sup>4</sup> Use of amoxicillin/clavulanic acid in our area fell to 4.08 DID in 2018. This compares with 7.57 DID for Spain as a whole and 0.31 for Sweden. The respective figures for quinolones were 1.23 DID for our PHC area, 2.71 DID for Spain, and 0.60 DID for Sweden. Overall, 22.69% of our population was treated with at least one course of antibiotics compared with 17.4% of the Swedish population.<sup>19</sup> It should be recalled that our figures do not include prescriptions issued in private practice. Differences in antibiotic consumption between both countries are multifactorial, but we believe one of the key elements is that Sweden has been working in a National Strategic Program against antibiotic resistance (known as Strama)<sup>20</sup> since 1995 with multifaceted interventions and multi-professional teams on both national and local levels. In Spain the first National Strategic Program against antibiotic resistance was published in 2014, 19 years later. The larger reduction achieved in our PHC area can probably be explained by the fact that local strategies tend to have a greater impact than national ones, national strategies should promote and coordinate local ASP.

Most antimicrobial stewardship interventions to date have targeted single conditions.<sup>21-22</sup> In a systematic review of interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing, 38 of the 43 studies analyzed addressed acute respiratory infections only.<sup>22</sup> We decided to adopt a more comprehensive approach, as antibiotic consumption in our PHC area had increased by 13.78% between 2012 (14.00 DID) and 2016 (16.01 DID). We targeted pharyngotonsillitis, acute otitis media, acute sinusitis, acute bronchitis, and urinary tract infections as these are the most common diagnoses for which antibiotics are prescribed in our setting and they have also been associated with overprescribing.<sup>16, 23-28</sup>

Overall, 68.12% of patients with acute sinusitis were treated with antibiotics during the sustainability phase of our study. This is slightly higher than the rate of 60.6% reported for Sweden in 2013<sup>24</sup> and considerably lower than that of 80% reported for the United States.<sup>25</sup> The corresponding rate for acute otitis media infections treated with antibiotics in our area was 49.53%, which contrasts with the respective rates of 45.8% and 74.9% reported for the Netherlands<sup>29</sup> and Sweden.<sup>24</sup> Urinary tract infections were treated with antibiotics in 71.40% of the patients in our study versus 60.4% of those in the Netherlands.<sup>29</sup> The antibiotic prescribing rate for sore throat (including pharyngitis and tonsillitis) in our study is similar to rates reported

for the United Kingdom (62%)<sup>30</sup>, the United States (60%)<sup>31</sup>, and Sweden (60%)<sup>24</sup>. In this case, only the Netherlands had a lower rate (55%).<sup>30</sup> Our findings for acute bronchitis suggest there is much room for improvement in this area, as 58.65% of patients presenting with this condition were prescribed antibiotics versus just 26.2% of those in Sweden<sup>24</sup> and 52.1% of those in the Netherlands.<sup>29</sup> Differences in prescription rates could be due to structural or organizational differences, such as nurse triage processes or PHC physicians recording practices. In Sweden nurses' triage is performed according to guidelines which in many cases avoid the need for patients to visit PHC physicians.<sup>24</sup> As for electronic medical records (EMR), not all health care organizations use the same classification of diseases. We used ICD codes, but the existence of other options such as the Current Procedural Terminology (published by the American Medical Association) or Snomed (product of the College of American Pathologists), can introduce differences in disease codification. Finally, EMR is a physician dependent activity, Richard A. Young et al published an observational study in which they found that PHC physicians spent more time in direct ambulatory patient care working in the EMR than they spent in face-to-face time with their patients, authors also recognized the existence of differences between time spending in EMR between American and European physicians.<sup>32</sup>

The findings of our intervention support previous reports that effective ASPs not only improve antibiotic use but can also be financially self-supporting.<sup>33</sup> In 2015 Dimitri M. Drekonja et al evaluated the costs of effect of outpatient ASPs through a systematic review. Authors found only 7 out of 50 studies in which dispensing costs were reported, significant cost reductions associated to ASPs were found in 3, authors admitted that drug costs were not universally reported.<sup>34</sup> Future outpatient ASPs should include economic analysis in order to confirm the generalizability of our results.

Our study has some limitations. First, our data did not include information on antibiotic prescriptions issued in private practice; second, we were unable to identify which components of the ASP were the most effective; third, we did not have data on antibiotic therapy duration; fourth, as we did not cover a complete geographical region, we were unable to measure the impact of the intervention on the prevalence of antimicrobial resistance; and fifth, we did not have a comparison group.

We decided to perform a quasi-experimental study to avoid the risk of cross-contamination described in other behavioral intervention studies. In 2016, Stewardson et al published a single center, cluster randomized trial to assess the effect of enhanced performance feedback and patient participation on hand hygiene. The improvement attributable to patient participation

did not reach statistical significance and the authors recognized the existence of an unavoidable cross-contamination effect.<sup>35</sup> As our PHC area forms part of a centralized health care structure in which all professionals receive the same training and have access to the same information, it would have been impossible to avoid cross-contamination.

Our findings add to the body of evidence on the effectiveness of ASPs in several respects. We have provided qualitative, quantitative, and economic indicators on the effectiveness of a multifaceted intervention targeting both adult and pediatric patients and ours is one of few studies in Spain to analyze the impact in nursing homes. Finally, we analyzed the sustainability of our program by measuring post-intervention effects.

### **Conclusions**

Through a multimodal intervention, we were able to reduce antibiotic consumption, increase the use of narrow-spectrum antibiotics, and significantly improve the use of antibiotics to treat the most prevalent infections seen in PHC. Further studies should examine the generalizability of these findings to other health care systems.

## References

- 1) World Health Organization. 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization, Geneva, Switzerland.  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf;jsessionid=8CA54EF648FB2E56F63654CA8171005D?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=8CA54EF648FB2E56F63654CA8171005D?sequence=1)
- 2) European Centre for Disease Prevention and Control, European Medicines Agency. 2009. The bacterial challenge: time to react. European Medicines Agency, Stockholm, Sweden.  
[https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf)
- 3) O'Neill J, Chair. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. London, UK: Review on Antimicrobial Resistance; 2016; p. 1-84. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002130
- 4) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2017. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2018. [Internet] [Accessed 04 June 2019]. Available from: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2017-antimicrobial-consumption.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-antimicrobial-consumption.pdf)
- 5) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. [Internet] [Accessed 04 June 2019]. Available from: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2016-AMC.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-AMC.pdf)
- 6) Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, M Elseviers. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005; 579-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17907-0
- 7) Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Moutiala A, Helenius H, Lager K et al. The effect of changes in the consumption of Macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med*. 1997; 337:441-6. DOI: 10.1056/NEJM199708143370701
- 8) Susceptibility of *Escherichia coli* Isolates to 3rd gen. cephalosporins in Spain, Netherlands, Estonia, Latvia, 1998 – 2014. The European Surveillance System on 2016-07-20.

- 9) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
- 10) Sanchez GV., Fleming-Dutra KE., Roberts RM, Hicks LA. Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(No. RR-6):1–12.
- 11) Strategic Action Plan to reduce the risk of selection and dissemination of antibiotic resistance [Internet] [Accessed 04 June 2019]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/en/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>
- 12) Catálogo de Centros de Atención Primaria del SNS y de Atención Urgente Extra hospitalaria Madrid: Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. [Internet] [Accessed 04 June 2019]. Available from: <https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/centrosSalud/home.htm>
- 13) Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med.* 2012;172(11):847–852. DOI:10.1001/archinternmed.2012.950
- 14) Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios. [Online]. [Accessed 04 February 2020]. Available from <https://www.boe.es/boe/dias/2014/03/25/pdfs/BOE-A-2014-3189.pdf>
- 15) Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rated for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA.* 2009;203(7):758-766. DOI: 10.1001/jama.2009.1163
- 16) Hürlimann D, Limacher A, Schabel M, Zanetti G, Berger C, Mühlemann K et al. Improvement of antibiotic prescription in outpatient care: a cluster-randomized intervention study using a sentinel surveillance network of physicians. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Feb;70(2):602-8. DOI: 10.1093/jac/dku394
- 17) Meeker D, Jeffrey A, Craig R, Friedberg MW, Persell SD, Goldstein NJ et al. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(6):562-570. DOI: 10.1001/jama.2016.0275

- 18) Murshid MA, Mohaidin Z. Models and theories of prescribing decisions: A review and suggested a new model. *Pharm Pract (Granada)* 2017;15:990. DOI: 10.18549/PharmPract.2017.02.990
- 19) Consumption of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. Public Health Agency of Sweden 2018. [Accessed 04 June 2019]. Available from: [https://old.sva.se/globalassets/redesign2011/pdf/om\\_sva/publikationer/swedres\\_svarm2018.pdf](https://old.sva.se/globalassets/redesign2011/pdf/om_sva/publikationer/swedres_svarm2018.pdf)
- 20) Swedish work on containment of antibiotic resistance. Solna: Public Health Agency of Sweden; 2014. [Accessed 04 June 2019]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/dae82c7afd424a57b57ec81818793346/swedish-work-on-containment-of-antibiotic-resistance.pdf>
- 21) Vellinga A, Galvin S, Duane S, Callan A, Bennett K, Cormican M et al. Intervention to improve the quality of antimicrobial prescribing for urinary tract infection: a cluster randomized trial. *CMAJ*. 2016 Feb 2;188(2):108-15. DOI: 10.1503/cmaj.150601
- 22) Ranji SR, Steinman MA, Shojania K, Gonzales R. Interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing: a systematic review and quantitative analysis. *Med Care*. 2008; 46:847-62. DOI: 10.1097/MLR.0b013e318178eabd
- 23) Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011; 128(6): 1053-1061. DOI: 10.1542/peds.2011-1337
- 24) Tystrup M, Beckman A, Mölsted S, Engström S, Lannering C, Melander E et al. Reduction in antibiotic prescribing for respiratory tract infections in Swedish primary care- a retrospective study of electronic patient records. *BMC Infectious Diseases*. (2016) 16:709. DOI: 10.1186/s12879-016-2018-9
- 25) Hansen MJ, Carson PJ, Leedahl DD, Leedahl ND. Failure of a Best Practice Alert to Reduce Antibiotic Prescribing Rates for Acute Sinusitis Across an Integrated Health System in the Midwest. *J Manage Care Spec Pharm*. 2018 Feb;24(2):154-159. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.2.154
- 26) Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Systematic Review*. June 2017; CD000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub4
- 27) Lemiengre MB, Van Driel ML, Merenstein D, Young J, De Sutter AI. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 17 October 2012; CD006089. DOI: 10.1002/14651858.CD006089.pub4
- 28) Venekamp PR, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. June 2015; CD000219. DOI: 10.1002/14651858.CD000219.pub4

- 29) Van den Broek d'Obrenan J, Verheij TJ, Numans ME, Van der Velden AW. Antibiotic use in Dutch primary care: relation between diagnosis, consultation and treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jun;69(6):1701-7. DOI: 10.1093/jac/dku005
- 30) Hawker JI, Smith S, Smith GE, Morbey R, Johnson AP, Fleming DM et al. Trends in antibiotic prescribing in primary care for clinical syndromes subject to national recommendations to reduce antibiotic resistance, UK 1995-2011: analysis of a large database of primary care consultations. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Dec;69(12):3423-30. DOI: 10.1093/jac/dku291
- 31) Barnett ML, Linder JA. Antibiotic Prescribing to Adults with Sore Throat in the United States, 1997-2010. *JAMA Intern Med.* 214:174:138-40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.11673
- 32) Young RA, Burge SK, Kumar KA, Wilson JM, Ortiz DF. A Time-Motion Study of Primary Care Physicians' Work in the Electronic Health Record Era. *Fam Med.* 2018;50(2):91-99. DOI: 10.22454/FamMed.2018.184803
- 33) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44:159-77. DOI: 10.1086/510393
- 34) Drekonja D, Filice G, Greer N, Olson A, MacDonald R, Rutks I et al. Antimicrobial Stewardship in Outpatient Settings: A Systematic Review. *Infection Control & Hospital Epidemiology* (2015), 36(2), 142-152. DOI: 10.1017/ice.2014.41
- 35) Stewardson AJ, Sax H, Gayet-ageron A, Touveneau S, Longtin Y, Zingg W et al. Enhanced performance feedback and patient participation to improve hand hygiene compliance of health-care workers in the setting of established multimodal promotion: a single-center, cluster randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2016 Dec;16(12):1345-1355. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30256-0

### **Conflict of Interest**

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

### **Author Contributions**

All authors contributed in the design of the antimicrobial stewardship interventions and in the development of local guidelines on antibiotic. PM, RM and RT implemented the interventions in all primary health care centers. EC and LB acted as expert consultants on antibiotic use.

## **Funding**

The project received a grant of €14,000 within the “Mútua Terrassa Primary Care Research fellowship 2017 (BE0106)”.

## **Acknowledgments**

The funders had no role in study design, data collection and interpretation, or the decision to submit the work for publication. This study was conducted as a quality program.

## **7 Contribution to the Field Statement**

Antimicrobial resistance is the ability of a microorganism (e.g., a bacterium, a virus) to resist the action of an antimicrobial agent. It is increasing worldwide and is now recognized as a threat to global public health. Each year, antimicrobial resistance causes an estimated 25,000 deaths in the European Union and 700,000 globally. Antimicrobial stewardship programs are coordinated programs that promote the appropriate use of antimicrobials with the aim of improving patient outcomes, reducing microbial resistance, and decreasing the spread of infections due to multidrug-resistant organisms. Although approximately 80% to 90% of antibiotics are prescribed in primary care, there is little evidence on the effectiveness of outpatient antimicrobial stewardship programs. In this study, we have shown that a multifaceted primary care antimicrobial stewardship program based on the recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention achieved positive results with an antibiotic consumption decrease of 16.85% in both adult and pediatric population. Our findings, which include qualitative, quantitative, and economic indicators, add to the limited body of evidence on multifaceted program targeting adult and pediatric primary care patients and elderly patients in nursing homes. In addition, we analyzed the sustainability of our intervention by studying results a year after completion of the program



## Tables

	Adults and children (0-14 years)				Statistical Analysis	Adults				Statistical Analysis	Children (0-14 years)				Statistical Analysis
	2016	2017	2018	2016/2018 Difference, %		2016	2017	2018	2016/2018 Difference, %		2016	2017	2018	2016/2018 Difference, %	
<b>Total DID</b>	16.01	14.79	13.31	-16.85%	N/A	17.34	16.07	14.41	-16.94%	N/A	10.05	9.03	8.12	-19.22%	N/A
<b>% of Treated Population</b>	26.99%	24.95%	22.41%	-4.57%	P<0.05	26.89%	25.02%	22.29%	-4.60%	P<0.05	27.43%	24.78%	22.99%	-4.44%	P<0.05
<b>Consumption of narrow-spectrum antibiotics, %</b>	31.32%	32.28%	32.35%	1.04%	P<0.05	27.57%	28.77%	28.85%	1.29%	P<0.05	60.30%	60.37%	61.97%	1.66%	P<0.05
<b>Nursing Homes ((DDD /100 bed days)</b>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	7.74	7.12	5.72	-26.00%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

**Table 1 Antibiotic consumption in primary care patients measured in DID (defined daily doses per 1000 inhabitants per day), consumption of narrow-spectrum antibiotics and percentage of population treated.**

N/A: Does Not Apply

	Adults and children (0-14 years)				Adults				Children (0-14 years)			
	2016	2017	2018	2016/2018 Difference, %	2016	2017	2018	2016/2018 Difference, %	2016	2017	2018	2016/2018 Difference, %
Patients treated with amoxicillin (J01CA04), DID	4.75	4.53	4.08	-14.12%	4.47	4.33	3.89	-13.04%	6.00	5.41	4.99	-16.81%
Patients treated with amoxicillin/ clavulanic acid (J01CR02), DID	6.04	5.36	4.72	-21.88%	6.72	5.97	5.25	-21.91%	2.99	2.59	2.19	-26.59%
Patients treated with ampicillin (J01CA01), DID	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Patients treated with benzylpenicillin (J01CE01), DID	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Patients treated with phenoxymethylpenicillin (J01CE02), DID	0.00	0.01	0.01	40.55%	0.00	0.01	0.01	10.57%	NC	NC	NC	NC
Patients treated with benzathine benzylpenicillin (J01CE08), DID	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Patients treated with benzathine phenoxymethylpenicillin (J01CE10), DID	0.01	0.01	0.00	-75.24%	NC	NC	NC	NC	0.01	0.01	0.00	-66.18%
Patients treated with combinations (J01CE30), DID	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Patients treated with cloxacillin (J01CF02), DID	0.03	0.02	0.02	-37.22%	0.03	0.02	0.02	-37.10%	NC	NC	NC	NC
Patients treated with fosfomycin (J01XX01), DID	0.15	0.16	0.17	10.74%	0.15	0.16	0.17	10.29%	NC	NC	NC	NC
Patients treated with quinolones (J01M), DID	1.64	1.43	1.23	-25.06%	2.00	1.74	1.48	-25.84%	NC	NC	NC	NC

Patients treated with ciprofloxacin (J01MA02), DID	0.51	0.45	0.40	-21.00%	0.50	0.45	0.40	-21.15%	NC	NC	NC	NC
Patients treated with norfloxacin (J01MA06), DID	0.13	0.10	0.08	-42.98%	0.13	0.10	0.08	-43.06%	NC	NC	NC	NC
Patients treated with levofloxacin (J01MA12), DID	0.74	0.67	0.66	-10.96%	0.73	0.67	0.65	-10.91%	NC	NC	NC	NC
Patients treated with moxifloxacin (J01MA14), DID	0.10	0.06	0.04	-61.88%	0.10	0.06	0.04	-61.83%	NC	NC	NC	NC
Patients treated with macrolides (J01FA), DID	1.73	1.62	1.43	-17.18%	1.95	1.82	1.61	-17.09%	0.77	0.75	0.58	-24.90%
Patients treated with erythromycin (J01FA01), DID	0.02	0.01	0.01	-59.09%	0.02	0.01	0.01	-59.90%	NC	NC	NC	NC
Patients treated with spiramycin (J01FA02), DID	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Patients treated with josamycin (J01FA07), DID	0.01	0.01	0.00	-36.49%	0.01	0.01	0.00	-26.64%	NC	NC	NC	NC
Patients treated with clarithromycin (J01FA09), DID	0.37	0.32	0.30	-19.37%	0.37	0.32	0.30	-19.70%	NC	NC	NC	NC
Patients treated with azithromycin (J01FA10), DID	1.16	1.13	1.04	-10.11%	1.03	1.01	0.95	-7.90%	0.12	0.12	0.09	-28.75%

**Table 2 Consumption of specific antibiotics in primary care shown in defined daily dose per 1000 inhabitants per day.**

NC: Antibiotic Consumption < 0.001

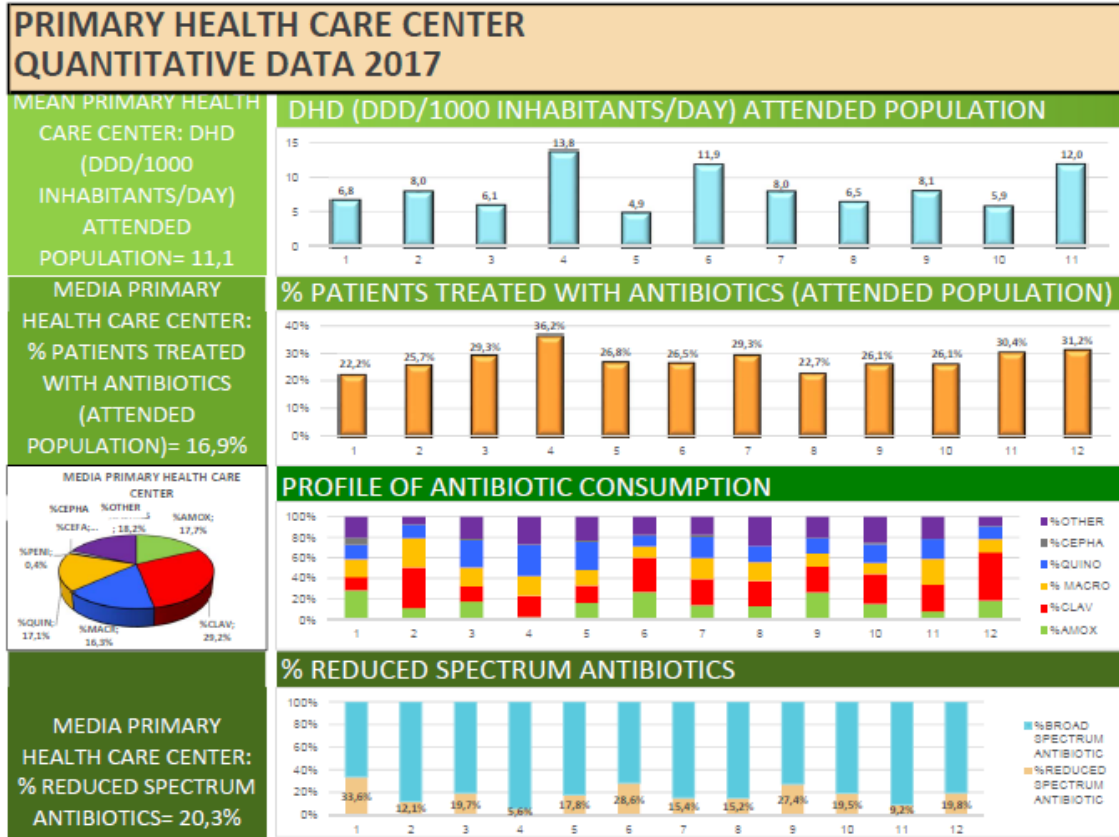
	Adults					Children (0-14 years)				
	2016	2017	2018	2016/2018 Difference	Statistical Analysis	2016	2017	2018	2016/2018 Difference	Statistical Analysis
<b>Patients treated with antibiotics, %</b>	64.81%	61.91%	54.38%	-10.43%	P<0.05	56.53%	52.68%	43.85%	-12.68%	P<0.05
<b>Patients treated with penicillin, %</b>	0.98%	1.05%	1.08%	0.11%	P<0.05	1.83%	0.80%	0.59%	-1.24%	P<0.05
<b>Patients treated with amoxicillin,</b>	38.41%	44.07%	47.24%	8.83%		77.19%	78.88%	82.34%	5.15%	
<b>Patients treated with amoxicillin/clavulanic acid, %</b>	29.23%	26.04%	27.32%	-1.91%		9.30%	9.07%	7.84%	-1.46%	
<b>Patients treated with macrolides, %</b>	31.38%	28.83%	24.35%	-7.03%		11.67%	11.26%	9.22%	-2.45%	

Table 3: Percentage of patients treated with antibiotic together with the antibiotic choice for the treatment of pharyngotonsillitis

	Adults					Children (0-14 years)				
	2016	2017	2018	2016/2018 Difference	Statistical Analysis	2016	2017	2018	2016/2018 Difference	Statistical Analysis
<b>Patients treated with antibiotics, %</b>	58.26%	54.24%	49.53%	-8.72%	P<0.05	72.37%	73.36%	68.09%	-4.28%	P<0.05
<b>Patients treated with amoxicillin, %</b>	20.16%	25.59%	28.46%	8.29%	P<0.05	62.05%	66.29%	72.84%	10.79%	P<0.05
<b>Patients treated with amoxicillin/clavulanic acid, %</b>	52.23%	46.02%	47.84%	-4.39%		29.21%	25.76%	20.51%	-8.70%	
<b>Patients treated with macrolides, %</b>	14.33%	13.62%	12.39%	-1.94%		8.73%	7.95%	6.64%	-2.09%	
<b>Patients treated with other antibiotics, %</b>	13.27%	14.77%	11.30%	-1.97%		N/A	N/A	N/A	N/A	

Table 4: Percentage of patients treated with antibiotic together with the antibiotic choice for the treatment of Acute Otitis Media

## Supplementary Material



**Figure 1:** Sample personal feedback report sent to participating physicians every 3 months. Each number represents a prescribing physician. All physicians were informed of their number in a private message to be able to compare their performance with that of their anonymous colleagues and the center overall.

<b>Primary Outcome</b>
Defined daily dose per 1000 inhabitants per day (DID)
<b>Secondary Outcome</b>
a) (%) DID of narrow-spectrum antibiotics (ATC groups: J01CA. J01CE. J01CF. J01XX01) /DID of total antibiotics (J01)
b) DID of amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, macrolides and quinolones
c) Patients treated with antibiotic in the most prevalent outpatient syndromes:
<b>i) Pharyngotonsillitis (PT)</b>
(%) Number of patients diagnosed with PT and treated with antibiotics / Number patients diagnosed with PT
(%)Number of patients diagnosed with PT and treated with penicillin / Number patients treated with antibiotic and with PT diagnose
(%) Number of patients diagnosed with PT and treated with Amoxicillin / Number patients treated with antibiotic and with PT diagnose
(%) Number of patients diagnosed with PT and treated with Amoxicillin/Clavulanic and diagnosed of PT/ Number patients treated with antibiotic and with PT diagnose
(%) Number of patients diagnosed with PT and treated with Macrolides / Number patients treated with antibiotic and with PT diagnose
<b>ii) Acute Otitis Media (AOM)</b>
(%) Number of patients diagnosed with AOM and treated with antibiotic / Number patients with AOM diagnose.
(%) Number of patients diagnosed with AOM and treated with Amoxicillin / Number patients treated with antibiotic and with AOM diagnose
(%) Number of patients diagnosed with AOM and treated with Amoxicillin/Clavulanic / Number patients treated with antibiotic and with AOM diagnose
(%) Number of patients diagnosed with AOM and treated with Macrolides / Number patients treated with antibiotic and with AOM diagnose
(%) Number of patients diagnosed with AOM and treated with antibiotic excluding Macrolides. Amoxicillin or Amoxicillin/Clavulanic/ Number patients treated with antibiotic and with AOM diagnose
<b>iii) Urinary Tract Infection (UTI)</b>
(%) Number of patients diagnosed with UTI and treated with antibiotic / Number patients with UTI diagnose.
(%) Number of patients diagnosed with UTI and treated with Fosfomycin / Number patients treated with antibiotic and with UTI diagnose
(%) Number of patients diagnosed with UTI and treated with Amoxicillin/Clavulanic / Number patients treated with antibiotic and with UTI diagnose
(%) Number of patients diagnosed with UTI and treated with Quinolones / Number patients treated with antibiotic and with UTI diagnose
<b>iv) Acute Sinusitis (ASin)</b>
(%) Number of patients diagnosed with ASin and treated with antibiotic / Number patients with AS diagnose.
<b>v) Acute Bronchitis (AB)</b>
(%) Number of patients diagnosed with AB and treated with antibiotic / Number patients with AB diagnose.
d) Costs associated to antimicrobial consumption. ATC code J01 (Euros)
e) (%) Population supplied with at least one antibiotic during the study periods/Total population attending the primary health care area.
f) Antibiotic consumption in private geriatric homes measured in Daily Define Dose per 100 bed days.

**Table 1: Primary and secondary outcome indicators**

	Adults					Children (0-14 years)				
	2016	2017	2018	2016/2018 Difference	Statistical Analysis	2016	2017	2018	2016/2018 Difference	Statistical Analysis
<b>Patients treated with antibiotics, %</b>	70.94%	71.47%	71.40%	0.46%	p=0.69	51.15%	54.83%	49.28%	-1.87%	p=0.51
<b>Patients treated with fosfomycin, %</b>	39.58%	43.22%	45.36%	5.78%	p<0.05	7.46%	7.86%	13.99%	6.53%	p<0.05
<b>Patients treated with amoxicillin/clavulanic acid, %</b>	6.15%	5.24%	4.24%	-1.95%		62.44%	47.97%	29.45%	-32.99%	
<b>Patients treated with quinolones, %</b>	27.52%	23.42%	20.47%	-7.05%		N/A	N/A	N/A	N/A	
<b>Patients treated with cefuroxime, %</b>	26.76%	28.12%	29.93%	3.17%		6.72%	15.18%	21.87%	15.15%	
<b>Patients treated with other antibiotics, %</b>	N/A	N/A	N/A	N/A		23.38%	29.00%	34.69%	-11.31%	

Table 2: Percentage of patients treated with antibiotic and antibiotic choice for the treatment of urinary tract infection

N/A: Does Not Apply



	Adults					Children (0-14 years)				
	2016	2017	2018	2016/2018 Difference	Statistical Analysis	2016	2017	2018	2016/2018 Difference	Statistical Analysis
<b>Patients diagnosed with Acute Sinusitis and treated with antibiotics, %</b>	77.50%	74.99%	68.12%	-9.38%	P<0.05	80.64%	82.48%	81.27%	0.64%	P=0.37
<b>Patients diagnosed with Acute Bronchitis and treated with antibiotics, %</b>	70.06%	65.18%	58.65%	-11.42%	P<0.05	29.19%	27.05%	22.78%	-6.41%	P<0.05

**Table 3: Percentage of patients treated with antibiotic with diagnosis of Acute Sinusitis and Acute Bronchitis**

	2016	2017	2018	2016/2018 Difference
<b>Total Antibiotic Spending</b>	905,700.76	865,630.48	793,765.89	-111,934.87
<b>Amoxicillin (J01CA04)</b>	104,627.02	104,604.57	93,728.93	-108,98.09
<b>Amoxicillin/clavulanic (J01CR02)</b>	234,707.94	214,288.21	188,772.18	-45,935.76
<b>Macrolides (J01FA)</b>	185,384.74	176,483.27	15,3203.62	-32,181.12
<b>Erythromycin (J01FA01)</b>	1,496.08	1,145.48	590.6	-905.48
<b>Spiramycin (J01FA02)</b>	273.78	207.09	210.6	-63.18
<b>Josamycin (J01FA07)</b>	2,111.11	2,213.52	1,263.07	-848.04
<b>Clarithromycin (J01FA09)</b>	34,059.79	28,562.9	26,338.00	-7,721.79
<b>Azithromycin (J01FA10)</b>	14,5730.65	142,568.51	12,3658.63	-22,072.02
<b>Quinolones (J01M)</b>	200,781.19	174,542.56	15,7306.02	-43,475.17
<b>Ciprofloxacin (J01MA02)</b>	17,613.79	16,151.91	13,780.71	-3,833.08
<b>Norfloxacin (J01MA06)</b>	8,961.73	6,981.65	5,071.62	-3,890.11
<b>Levofloxacin (J01MA12)</b>	144,907.61	133,235.82	127,482.71	-17,424.90
<b>Moxifloxacin (J01MA14)</b>	29,227.62	18,114.48	10,947.5	-18,280.12
<b>Fosfomycin (J01XX01)</b>	53,056.71	54,851.47	54,595.91	1,539.20

Table 4: Economic analysis (euros) per year by generic names and antibiotic groups

Figure 2: Local guideline for adult patients

**Mútua Terrassa**  
ASSISTENCIAL  
Atenció Primària

**PROA**  
Programa  
d'Optimització de  
l'ús d'Antibiòtics

Tractament empíric de les  
malalties infeccioses en  
**adults**

• Per a un tractament antibiòtic empíric més racional s'han de considerar uns principis bàsics:

- Cal conèixer els microorganismes més probables de cada infecció i utilitzar antibiòtics només si hi ha sospita d'un procés d'origen bacterià, si és factible, amb el suport de proves de diagnòstic ràpid.
- En el moment de la indicació de l'antibiòtic cal valorar la seva eficàcia (espectre antibacterià), resistències, toxicitat, efectes secundaris, comoditat posològica, durada del tractament i preu.

1-205014 | 05/2017 | id: 8258

**INFECCIONS RESPIRATÒRIES**

**SINUÏTIS AGUDA**

- Iniciar tractament en pacients amb clínica lleugera i persistent de més de 10 dies o greu de 3-4 dies: Amoxicil·lina VO 750-1.000 mg / 8 h durant 7 dies.
- Si no millora a les 48 h per sospita de resistència als betalactàmics o bé infecció per Haemophilus: Ampliar l'espectre substituint per amoxicil·lina-clavulànic VO 875/125 mg / 8 h durant 7 dies.
- Al·lèrgics a la penicil·lina o intolerants: Levofloxacina VO 500 mg / 24 h durant 7 dies.

**FARINGOAMIGDALITIS AGUDA**

- Penicil·lina VO 500 mg / 12 h o amoxicil·lina 500 mg / 8 h durant 7 dies.
- En cas d'al·lèrgia confirmada a la penicil·lina: Es recomana clindamicina VO 300 mg / 8 h o bé macrolid de 16 àtoms (josamicina VO 500 mg / 12 h durant 7 dies).

**OTITIS MITJANA AGUDA (OMA)**

- Si no hi ha signes de gravetat ni factors de risc, no es recomana tractament antibiòtic.
- Si no millora en 48-72 h: Amoxicil·lina VO 500 mg / 8 h durant 7 dies i reavaluar en 48 h.
- Si no millora: Substituir per amoxicil·lina-clavulànic VO 875/125 mg / 8 h durant 7 dies.
- Al·lèrgics als betalactàmics: Levofloxacina VO 500 mg / 24 h durant 7 dies.

**OTITIS EXTERNA**

- Otitis externa difusa: Ciprofloxacina tòpica Q,3% 2-4 gotes / 12 h durant 7 dies.
- Otitis externa circumscrita (furúncol): Fusidic cada 8 h durant 7-10 dies. Si hi ha més afectació de teixits (cel·lulitis): Amoxicil·lina-clavulànic VO 875/125 mg / 8 h durant 7 dies.
- Al·lèrgics als betalactàmics: Clindamicina VO 300 mg / 8 h durant 7 dies.
- En cas d'otomícosi o miringitis amputatllar lleu no es recomana tractament antibiòtic.
- En cas de miringitis amputatllar extensa (sospita de Mycoplasma): Azitromicina VO 500 mg / 24 h durant 3 dies.

**BRONQUITIS**

- Més del 90% de l'etiologia és vírica amb procés autolimitat i no requereix tractament antibiòtic.
- Si hi ha sospita clínica d'infecció per B. pertussis: Iniciar tractament amb Azitromicina VO 500 mg/dia el 1r dia i 250 mg/dia del 2n al 5è dia.

**BRONQUÏTIS SOBREENFECTADA**

- Infecció aguda sense exacerbacions: Amoxicil·lina-clavulànic VO 875/125 mg / 8 h durant 7 dies.
- Infecció aguda amb > 2 exacerbacions a l'any: Levofloxacina VO 500 mg / 24 h durant 10 dies.

**EXACERBACIÓ EN MPOC**

- FEV1 > 50 % (moderat-leu) en pacient sense comorbiditats (DM, cmosi hepàtica, IIRC, cardiopatia isquèmica o insuficiència cardíaca): Amoxicil·lina-clavulànic VO 875/125 mg / 8 h durant 7 dies.
- Al·lèrgics a betalactàmics: Levofloxacina VO 500 mg / 24 h durant 7 dies.
- FEV1 > 50% (moderat-leu) amb comorbiditats o > 2 exacerbacions a l'any: Amoxicil·lina-clavulànic VO 875/125 mg / 8 h durant 7 dies o Levofloxacina VO 500 mg / 24 h durant 7 dies.
- FEV1 < 50 % (greu) sense risc de Pseudomonas aeruginosa: Amoxicil·lina-clavulànic VO 875/125 mg / 8 h durant 7 dies o Levofloxacina VO 500 mg / 24 h durant 7 dies.
- FEV1 < 50 % (greu) amb Pseudomonas aeruginosa: Levofloxacina VO 500 mg / 24 h durant 10 dies.

**PNEUMÒNIA ADQUIRIDA A LA COMUNITAT (PNAc)**

- PNAc amb forma de presentació típica:
  - Pacient < 65 anys sense patologia de base: Amoxicil·lina VO 1 g / 8 h durant 7 dies i reavaluar en 48-72 h. Si no respon, substituir per Amoxicil·lina-clavulànic VO 875/125 mg / 8 h durant 7 dies. En cas d'al·lèrgia: Levofloxacina VO 500 mg / 24 h durant 7 dies.
  - Pacient > 65 anys o amb malaltia crònica: Amoxicil·lina-clavulànic VO 875/125 mg / 8 h durant 7 dies. En cas d'al·lèrgia: Levofloxacina VO 500 mg / 24 h durant 7 dies.
- PNAc amb forma de presentació atípica:
  - Claritromicina VO 500 mg / 12 h durant 7 dies o Azitromicina VO 500 mg / 24 h durant 3 dies.

- PNAc amb forma de presentació indeterminada:
  - Levofloxacina VO 500 mg / 24 h durant 7 dies.
  - Al·lèrgics o alternativa: Amoxicil·lina-clavulànic VO 875/125 mg + Claritromicina VO 500 mg / 12 h durant 7 dies.

**INFECCIONS GENITOURINÀRIES**

**CISTITIS NO COMPLICADA EN LA DONA**

- Elecció: Fosfomicina trometamol VO 3 g, dosi única.
- Alternativa: Cefuroxima VO 250-500 mg / 12 h durant 3 dies o Ciprofloxacina VO 250-500 mg / 12 h durant 3 dies.

**CISTITIS DE REPETICIÓ EN LA DONA**

- Reinfecció:
  - < 3 episodis/any: Tractament igual que cistitis no complicada.
  - ≥ 3 episodis/any: Tractament empíric Cefuroxima VO 500 mg / 12 h durant 7 dies, prèvia recollida d'orina per a urocultiu.
- En aquests casos es recomana profilaxi amb dosis baixes d'antibiòtics durant 6 mesos. Si es relaciona amb el coït cal fer profilaxi postcoïtal amb una dosi (única d'antibiòtic).
- Recidiva: Tractament segons antibiograma, de 2 a 6 setmanes.

**CISTITIS DE LA DONA GESTANT**

- Requereix urocultiu previ al tractament antibiòtic empíric. La cistitis i la bacteriúria asimptomàtica es tracten de la mateixa forma, i ens guaiem per l'antibiograma.
- Fosfomicina trometamol VO 3 g, dosi única o Cefuroxima axetil VO 250-500 mg / 12 h durant 5 dies.

**PIELONEFRITIS AGUDA NO COMPLICADA EN LA DONA**

- Requereix urocultiu previ al tractament antibiòtic empíric.
- Empíric: Cefuroxima axetil VO 500 mg / 8 h durant 10 dies.
- Dirigit: Canviar a Ciprofloxacina VO 500 mg / 12 h durant 7 dies, en funció de l'antibiograma.

**INFECCIÓ URINÀRIA EN L'HOME**

- Les cistitis agudes es consideren complicades. Sospitar sempre pielonefritis subclínica o afectació renal complicada, per la qual cosa cal fer un urocultiu previ al tractament.
- Les pautes curtes estan contraindicades.
- La recaiguda o infecció recurrent indica infecció crònica de la pròstata o anomalies funcionals o anatòmiques de la via urinària; requereixen tractament durant 4-6 setmanes i consulta a l'uròleg.
- El 50% dels homes amb infecció recurrent i el 90% dels que tenen febre tenen afectació de la pròstata que pot evolucionar a abscess de pròstata o prostatitis bacteriana crònica.
- Cal fer un estudi urològic després del segon episodi documentat d'infecció urinària.

**CISTITIS I PIELONEFRITIS AGUDA**

- Pielonefritis complicada: Derivar a l'hospital.
- Empíric: Cefuroxima axetil VO 500 mg / 8 h durant 14 dies.
- Dirigit: Canviar a Ciprofloxacina VO 500 mg / 12 h en funció de l'antibiograma.

**PROSTATITIS**

- Tractament ambulatori si el pacient no està tòxic, edat < 65 anys i no immunodepressió. Altament, ingrès hospitalari.
- Urocultiu i tractament antibiòtic precoc per evitar complicacions, ja que es tracta d'una malaltia greu.
- Mesures generals: repòs, hidratació, antipirètics, analgèsics i laxants.

- Prostatitis aguda no complicada: Cefuroxima axetil VO 500 mg / 8 h durant 28 dies.
- Les quinolones s'han d'utilitzar guiades per antibiograma: Ciprofloxacina VO 500 mg / 12 h durant 28 dies o Levofloxacina VO 500 mg / 24 h durant 28 dies o Ofloxacina VO 400 mg / 12 h durant 28 dies.
- Prostatitis crònica bacteriana: Allargar el tractament fins a 6-8 setmanes.
- Prostatitis complicada: Derivar a l'hospital.

**INFECCIÓ DEL TRACTE URINARI (ITU) DEL PACIENT SONDAT**

- Només es tractarà en cas d'ITU simptomàtica amb febre, dolor i tenesme vesical i recanvi de catèter. Cal fer el tractament durant 7 dies si no hi ha evidència de prostatitis o PNA, i durant 14 dies si n'hi ha.
- Tractament ambulatori: Canvi de la sonda urinària, urocultiu i antibiograma.
- Profilaxi antibiòtica només en el canvi de sonda en pacients amb immunodepressió, traumatisme intraprocediment o antecedents d'infeccions prèvies en el context de recanvis anteriors.
- Remetre a l'hospital si hi ha signes de gravetat.
- Cefuroxima axetil VO 500 mg / 8 h durant 14 dies.
- Al·lèrgics: Ciprofloxacina VO 500 mg / 12 h durant 14 dies (però cal estar alerta al fracàs per risc de resistències).

**BACTERIÚRIA ASIMPTOMÀTICA**

- Es recomana el cribratge i tractament de la bacteriúria asimptomàtica només en cas de dones embarassades i abans d'una intervenció genitourinària invasiva en la qual hi hagi risc d'hemorràgia mucosa.
- Fosfomicina trometamol VO 3 g, dosi única.
- Alternativa: Amoxicil·lina-clavulànic VO 500/125 mg / 8 h durant 5 dies o Cefixima VO 400 mg / 24 h durant 5 dies o Nitrofurantoina VO 50-100 mg / 6 h durant 7 dies.

**URETRITIS I CERVICITIS**

- Ceftriaxona IM 250 mg, dosi única + Azitromicina VO 1 g, dosi única.
- Al·lèrgics als betalactàmics: es pot substituir la Ceftriaxona per Ciprofloxacina VO 500 mg, dosi única. L'alternativa a l'Azitromicina és la Doxiciclina VO 100 mg / 12 h durant 7 dies.

**VULVOVAGINITIS**

- Tricomonosi:
  - Metronidazol VO 2 g, dosi única. Alternativa: Tinidazol VO 2g, dosi única.
- Vaginosi bacteriana:
  - No complicada: Metronidazol vaginal (gel 0,75%) 1 aplicació/dia a la nit, durant 5 dies. Alternativa: Metronidazol VO 500 mg / 8 h durant 7 dies. Al·lèrgics al Metronidazol: Clindamicina vaginal (crema 2%) 5 g, a la nit, durant 7 dies.

- No complicada en l'embaràs: Metronidazol VO 250 mg / 8 h durant 7 dies.
- Candidiàsi:
  - No complicada: Clotrimazol vaginal (comprimits) VO 500 mg, dosi única. Alternativa: Fluconazol VO 150 mg, dosi única.
  - No complicada en l'embaràs: Clotrimazol vaginal (crema 2%) 5 g durant 7 dies.

**INFECCIONS DE LA PELL**

- Com a norma general, cal cobertura de S. aureus i S. pyogenes.
- En infeccions superficials, poc extenses, pot fer-se servir un antibiòtic tòpic com retapamulna o àcid fusidic.

**CELLULITIS**

- Amoxicil·lina-clavulànic VO 875/125 mg / 8 h durant 7 dies.
- Al·lèrgics: Clindamicina VO 600 mg / 8 h durant 7 dies.

**IMPETIGEN**

- Tòpic: Fusidic cada 8 h durant 7-10 dies.
- Oral: Amoxicil·lina-clavulànic VO 500/125 mg / 8 h durant 7-10 dies. Alternativa: Clindamicina VO 300 mg / 8 h durant 7-10 dies.
- Impetigen no amputatllar: s'acostuma a resoldre espontàniament sense tractament i sense cicatriu en cas d'impetigen de repetició, la descolonització nasal amb antibiòtics tòpics (Mupirocina, 3 cops/dia durant 2-5 dies) pot disminuir-ne la freqüència.

**FOLLICULITIS (S. aureus)**

- El tractament dels factors predisponents pot resoldre la situació: Falta d'higiene, humitat, oclusió, saunes (P. aeruginosa, càndida) o ús perllongat d'antibiòtics (acne). En Folliculitis o Furunculosis de repetició, la descolonització tòpica nasal pot disminuir-ne la freqüència.

**MOSSEGADES**

- Amoxicil·lina-clavulànic VO 500/125 mg / 8 h durant 5 dies.
- Alternativa: Levofloxacina VO 500 mg / 24 h + Clindamicina VO 300 mg / 8 h durant 5 dies.


**INFECCIONS DENTALS**

**ABSCESS PERIAPICAL**

- Amoxicil·lina-clavulànic VO 875/125 mg / 8 h durant 7 dies.
- Al·lèrgic als betalactàmics: Clindamicina VO 300 mg / 6 h durant 7 dies o Azitromicina VO 500 mg / 24 h durant 3 dies.

PROAadults

Figure 3: Local guideline for pediatric patient



**Mútua Terrassa**  
ASSISTENCIAL  
Atenció Primària

**PROA**

**Programa d'Optimització de l'ús d'Antibiòtics**

Tractament empíric de les malalties infeccioses en infants

• Per a un tractament antibiòtic empíric més racional s'han de considerar uns principis bàsics:

- Cal conèixer els microorganismes més probables de cada infecció i utilitzar antibiòtics només si hi ha sospita d'un procés d'origen bacterià, si és factible, amb el suport de proves de diagnòstic ràpid.
- En el moment de la indicació de l'antibiòtic cal valorar la seva eficàcia (espectre antibacterià), resistències, toxicitat, efectes secundaris, comoditat posològica, durada del tractament i preu.

**INFECCIONS ORL**

**FARINGOAMIGDALITIS AGUDA (FA)**

- Cefalexil 30 mg/kg/d, c/ 8-12 h, VO, x 10 d (500 mg c/ 8-12 h en adolescents), VO, x 10 d.

- Amoxicilina 40 mg/kg/d, c/ 8-12 h (500 mg c/ 8-12 h en adolescents), VO, x 10 d.

- Penicil·lina G benzatínica: 600.000 UI < 27 kg, IM, dosi única. 1.200.000 UI > 27 kg, IM, dosi única.

**Alternatives:**

AHèrgia a la penicil·lina no immediata:

- Cefadroxil 30 mg/kg/d, c/ 12-24 h, VO, x 10 d.

AHèrgia a la penicil·lina immediata:

- Claritromicina 15 mg/kg/d, c/ 12 h, VO, x 10 d.

**FA recurrent:**

- Amoxicilina-clavulànic 40 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 10 d.

- Cefuroxima 30 mg/kg/d, c/ 12 h, VO, x 10 d.

- Clindamicina 30 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 10 d.

**OTITIS MITJANA AGUDA (OMA)**

- Amoxicilina 90 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7 d.

Si < 6 mesos, OMA recent (< 1 mes), evolució desfavorable i/o afectació greu, d'elecció: Amoxicilina-clavulànic (8:1) 90 mg/kg/d, c/ 8 h, x 7-10 d.

**Alternatives:**

AHèrgia a la penicil·lina no immediata:

- Cefuroxima 30 mg/kg/d, c/ 12 h, VO, x 7 d.

AHèrgia a la penicil·lina immediata:

- Claritromicina 15 mg/kg/d, c/ 12 h, VO, x 7 d.

Si hi ha sospita de pneumococ, al·lèrgic persistent o necessitat d'ingrés:

- Ceftriaxona 50 mg/kg/d, c/ 12-24 h, IM/EV, x 3-5 d.

**ADENOÏDITIS / SINUSITIS AGUDA**

- Amoxicilina 90 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 10-14 d.

Si hi ha complicacions:

- Amoxicilina-clavulànic 90 mg/kg/d, c/ 8-12 h, VO, x 10-14 d. o Cefuroxima axetil 30 mg/kg/d, c/ 12 h, VO, x 10-14 d.

**Alternativa (al·lèrgia als betalactàmics):**

- Claritromicina 15 mg/kg/d, c/ 12 h, VO, x 10-14 d.

Si cal tractament EV (ingrés hospitalari):

- Amoxicilina-clavulànic 100 mg/kg/d, c/ 6-8 h.

- Cefuroxima 100 mg/kg/d, c/ 8 h.

Si hi ha afectació greu:

- Cefotaxima 150 mg/kg/d, c/ 8 h, EV + Vancomicina 40 mg/kg/d, c/ 6 h, EV.

**OTITIS EXTERNA**

**Difusa**

- Solució de Ciprofloxacina al 0,3% 2-4 gotes c/ 8-12 h, x 5-7 d.

Si hi ha cel·lulitis periorbicular o furúncol:

- Amoxicilina-clavulànic 40 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7 d.

**MASTOÏDITIS** (requereix ingrés hospitalari)

- Cefotaxima 150 mg/kg/d, c/ 8 h, EV, x 10-15 d.

**Alternativa** (al·lèrgia als betalactàmics):

- Vancomicina 40 mg/kg/d + Aztreonam 100 mg/kg/d, c/ 8 h, EV.

Si hi ha afectació greu:

- Vancomicina 40 mg/kg/d + Aztreonam 100 mg/kg/d, c/ 8 h, EV.

**ABSCESS DENTAL**

- Amoxicilina-clavulànic 40 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7-10 d.

- Clindamicina 30 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7-10 d.

- Amoxicilina 40 mg/kg/d, c/ 8 h, VO + Metronidazole 30 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7-10 d.

**TOS FERINA**

**Nens < 6 mesos:**

- Azitromicina 10 mg/kg/d en 1 única dosi, VO, x 5 d.

**Nens 6 m - 14 anys:**

- 1r dia: azitromicina 10 mg/kg/d (màxim 500 mg), VO.

- 2n-5è dia: 5 mg/kg/d (màxim 250 mg).

**CONJUNTIVITIS BACTERIANA**

- Col·li antibiòtic (Eritromicina, Gentamicina, Tobramicina, Trimetoprim-polimixina B: inicialment 1 gota / 3 h i posteriorment c/ 6-8 h) + pomada nocturna 1 setmana o fins 3 d després que marxïn els símptomes.

**INFECCIONS DE PELL I TÈXIT CEL·LULAR SUBCUTANI**

**IMPETIGEN**

**Típic:**

- Fusidic c/ 8 h, x 7-10 d.

**Oral:**

- Cefadroxil 30 mg/kg/d, c/ 12 h, x 7-10 d

**Alternativa:**

- Amoxicilina-clavulànic 40 mg/kg/d, c/ 8 h, x 7-10 d.

**MOSSEGADA**

Si és superficial:

- Amoxicilina-clavulànic 40 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 5-7 d.

Si és àmplia o profunda (ingrés hospitalari):

- Amoxicilina-clavulànic 100 mg/kg/d, c/ 6-8 h, EV, x 7-14 d.

**Alternativa** (afectació important):

- Cefotaxima 150 mg/kg/d + Clindamicina 30 mg/kg/d, EV, x 7-14 d.

**CELLULITIS**

**Qualsevol localització:**

- Cefadroxil 30 mg/kg/d, c/ 12 h, VO, x 7-10 d.

**Alternativa:**

- Amoxicilina-clavulànic 50 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7-10 d.

Si cal tractament EV (ingrés hospitalari):

- Amoxicilina-clavulànic 100 mg/kg/d, c/ 6-8 h.

Si hi ha afectació greu:

- Cloxacilina 100 mg/kg/d, c/ 6 h, EV + Cefotaxima 150 mg/kg/d, c/ 8 h, EV.

**Periorbitària (presepta):**

**Amb porta d'entrada (pell, conjuntiva):**

- Amoxicilina-clavulànic 100-150 mg/kg/d, c/ 8 h, IV, x 7-10 d.

- Cloxacilina 100 mg/kg/d, c/ 6 h, IV, x 7-10 d.

**Alternatives:**

- Clindamicina 30 mg/kg/d, c/ 8 h, EV.

- Vancomicina 40 mg/kg/d, c/ 6 h, EV.

Si és tractament domiciliari (> 2 anys, afectació lleu):

- Amoxicilina-clavulànic 80 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7-10 d.

**Sense porta d'entrada (ingrés hospitalari):**

- Amoxicilina-clavulànic 100-150 mg/kg/d, c/ 8 h, EV, x 7-10 d.

- Cefotaxima 100-150 mg/kg/d, c/ 8 h, EV, x 7-10 d.

**INFECCIONS PULMONARS**

**PNEUMONIES: DURADES DE TRACTAMENT**

No complicades: 7 d.

Pneumococ o Haemophilus: 7-10 d. Micoplasmes i clamidies: 10-14 d. SGB: 10-14 d. S. aureus: 4-8 setm. (mínim, 14-21 d, EV). Empiema: tractament EV mínim 7-10 d.

**PNEUMONIA EXTRAHOSPITALÀRIA D'1 A 3 MESOS (INGRÉS HOSPITALARI)**

- Ampicil·lina 200 mg/kg/d, c/ 6-8 h, EV + Cefotaxima 150 mg/kg/d, c/ 6-8 h, EV, x 7-10 d.

Si hi ha sospita de S. aureus:

- Associar Cloxacilina 100-150 mg/kg/d, c/ 6 h, IV, o Vancomicina 40 mg/kg/d, c/ 6-8 h, EV, x 10-14 d.

Si hi ha sospita de C. trachomatis:

- Eritromicina 40 mg/kg/d, c/ 6 h, EV, x 14-21 d, o Claritromicina VO o IV, o Azitromicina.

**DE 3 MESOS A 4 ANYS**

**Pneumònia típica:**

Menors de 6 mesos:

- Amoxicilina-clavulànic 80-90 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7-10 d.

Majors de 6 mesos:

- Amoxicilina 90 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7-10 d.

**Alternatives (al·lèrgics als betalactàmics):**

AHèrgia a la penicil·lina no immediata:

- Cefuroxima 30 mg/kg/d, c/ 12 h, VO, x 10 d.

AHèrgia immediata:

- Azitromicina 10 mg/kg/d, c/ 24 h, VO, x 5 d.

**Pneumònia atípica:**

No cal tractament antibiòtic (alta probabilitat vírica).

Si clínica suggestiva, valorar macrolíds (Azitromicina 10 mg/kg/d, c/ 24 h, x 5 d).

**MAJORS DE 4 ANYS**

**Pneumònia típica:**

- Amoxicilina 90 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 10 d.

- Amoxicilina-clavulànic 90 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 10 d.

Si cal tractament per via parenteral:

- Ampicil·lina 200 mg/kg/d, c/ 6 h, EV.

**Alternativa:**

- Cefotaxima 150 mg/kg/d, c/ 8 h, EV.

Si hi ha sospita de S. aureus:

- Associar Ampicil·lina amb Cloxacilina 100 mg/kg/d, c/ 6 h, o Vancomicina 40 mg/kg/d, c/ 6 h.

**Pneumònia atípica:**

- Azitromicina 10 mg/kg/d (1a dosi); després 5 mg/kg/d, c/ 24 h, x 5 d.

Si cal tractament per via parenteral:

- Azitromicina 10 mg/kg/d, c/ 24 h, x 5 d.

Si el quadre és greu:

- Associar Cefotaxima 150-200 mg/kg/d, EV + Azitromicina 10 mg/kg/d, c/ 24 h + Cloxacilina 100 mg/kg/d, c/ 6 h, EV.

**INFECCIONS URINÀRIES**

**CISTITIS**

- Cefuroxima axetil 30 mg/kg/d, c/ 8-12 h, VO, x 5-7 d.

- Nitrofurantoina 5-7 mg/kg/d, c/ 6 h, VO, x 5-7 d.

**Alternativa:**

- Fosfomicina trometamol 2 g en dosi única en > 6 anys. En lactants, tractar com pielonefritis per via oral.

**PIELONEFRITIS**

**Menor de 3 mesos:**

- Cefotaxima 100-150 mg/kg/d, c/ 6-8 h, EV + Ampicil·lina 100-150 mg/kg/d, c/ 6-8 h, EV.

**Alternativa:**

- Amoxicilina-clavulànic 100 mg/kg/d, c/ 6-8 h, EV.

**Major de 3 mesos:**

Si hi ha ingrés hospitalari:

- Amoxicilina-clavulànic 100 mg/kg/d, c/ 6-8 h, EV.

- Gentamicina 5-7 mg/kg/d, c/ 8-24 h, EV.

Tractament ambulatori

- Cefixima 8 mg/kg/d, c/ 12-24 h, VO, x 10 d.

**INFECCIONS GASTROINTESTINALS**

**GASTROENTERITIS AGUDA (GEA)**

Com a norma general, no cal tractament antibiòtic. Considerar antibiòtic si GEA enteroinvasiva i algun dels criteris següents:

- Menor de 3 mesos.
- Afectació important de l'estat general.
- Immunodeficiències, drepanocitosi, malaltia intestinal crònica, insuficiència renal, diabetis mellitus, malnutrició crònica o infecció sistèmica.
- Ceftriaxona 50-75 mg/kg/d, c/ 12-24 h, EV, x 3-5 d.
- Cefotaxima 100-200 mg/kg/d, c/ 6-8 h, EV, x 3-5 d.
- Cotrimoxazole (TMP 10 mg/kg/d), c/ 12 h, VO, x 3-5 d.

Si **Campylobacter jejuni**:

- Azitromicina 10 mg/kg/d, c/ 24 h, VO, x 5 d.

Si GEA associada a és d'antibiòtics:

- Suspènere tractament antibiòtic previ i associar Vancomicina VO o Metronidazole VO.

**PARÀSITS INTRESTINALS**

**Protozoaris (més freqüents):**

**Giardia lamblia:**

- Metronidazole (Flagyl®) 15 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7-10 d.

- Paromomicina (Humatin®) 25-35 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7-10 d.

**Entamoeba histolytica/dyspar (colitis amebiana):**

- Paromomicina (Humatin®) 25-35 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7-10 d + Metronidazole 30-50 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 10 d (dosi màxima: 2 g).

**Dientamoeba fragilis:**

- Metronidazole 15 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7-10 d.

- Paromomicina 25-35 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 7-10 d.

**Blasitocystis hominis:**

- Metronidazole 15 mg/kg/d, c/ 8 h, VO, x 10 d.

**Helminths:**

**Enterobius vermicularis (oxiània):**

- Mebendazole 100 mg en dosi única VO i repetir tractament en 2 setmanes.

**Trichuris trichiura i Ascaris lumbricoides:**

- Mebendazole 100 mg/d, c/ 12 h, VO, x 3 d.

**Taenia solium i T. saginata (teniasis intestinal):**

- Praziquantel (Biltricide®) 5-10 mg/kg/d, dosi única, VO.

**PROA**  
infants

T-205015 | 12/ 2016 | Id: 8259

PROA infants

## 4.2. Segundo Artículo

### **Applicability of outpatient quality indicators for appropriate antibiotic use in a primary health care area: a point prevalence survey**

Pablo March-López, Rosa Madrdejós, Rosa Tomas, Lucía Boix, Paula Arcenillas Lucía Gómez, Emma Padilla, Mariona Xercavins, Laura Martínez, Úrsula Massats, Cristina Badia, Joan Manuel Sánchez Lledó, Alberto Domingo Casino, Jordi Nicolás, Esther Calbo.

### **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**

March-López P, Madrdejós R, Tomas R, Boix-Palop L, Arcenillas P, Gómez L, Padilla E, Xercavins M, Martínez L, Massats Ú, Badia C, Lledó JMS, Casino AD, Nicolás J, Calbo E. Applicability of Outpatient Quality Indicators for Appropriate Antibiotic Use in a Primary Health Care Area: a Point Prevalence Survey. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Oct 20;64(11):e01266-20. doi: 10.1128/AAC.01266-20.

#### **Factor de Impacto:**

SJR (2019): 2.135

Categorías: Infectious Diseases; Pharmacology; Pharmacology (medical)

Cuartil: 1

JCR (2019): 4.904

Categorías: Microbiology; Pharmacology & Pharmacy (SCIE)

Cuartil: Q1

#### **Contribución del doctorando:**

El doctorando ha participado en el diseño del estudio, la recogida y análisis de datos y la redacción del artículo.



# Applicability of outpatient quality indicators for appropriate antibiotic use in a primary health care area: a point prevalence survey

Pablo March-López<sup>1,2,3\*</sup>, Rosa Madrdejós<sup>2</sup>, Rosa Tomas<sup>2</sup>, Lucía Boix<sup>3,4</sup>, Paula Arcenillas<sup>1</sup> Lucía Gómez<sup>4</sup>, Emma Padilla<sup>5</sup>, Mariona Xercavins<sup>5</sup>, Laura Martinez<sup>1</sup>, Úrsula Massats<sup>6</sup>, Cristina Badia<sup>6</sup>, Joan Manuel Sánchez Lledó<sup>7</sup>, Alberto Domingo Casino<sup>7</sup>, Jordi Nicolás<sup>1,8</sup>, Esther Calbo<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup> Hospital Pharmacy, Pharmacy Department, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup> Primary Care Pharmacy, Pharmacy Department, Mútua Terrassa, Barcelona, Spain.

<sup>3</sup> School of Medicine, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain.

<sup>4</sup> Infectious Diseases Unit, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, Spain.

<sup>5</sup> Microbiology Department, CATLAB, Barcelona, Spain.

<sup>6</sup> Infection Control Nurse, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, Spain.

<sup>7</sup> Information Systems, Mútua Terrassa, Barcelona, Spain.

<sup>8</sup> Universitat de Barcelona, Spain.

## \* Correspondence:

Pablo March López, Clinical Pharmacist

Pharmacy Department

Hospital Universitari Mutua de Terrassa

Plaza Dr Robert 5

08221 Terrassa, Barcelona, España

TEL: 0034620011129 (ext 11035) FAX: 34 93 736 50 37

[march\\_lopez4@hotmail.com](mailto:march_lopez4@hotmail.com)

Esther Calbo,

Infectious Diseases Unit

Hospital Universitari Mutua de Terrassa

Plaza Dr Robert 5

08221 Terrassa, Barcelona, Spain

[ecalbo@mutuaterrassa.es](mailto:ecalbo@mutuaterrassa.es)

**Keywords:** Quality Indicators<sup>1</sup>, Outpatient<sup>2</sup>, Antimicrobial Resistance<sup>3</sup>

## **Abstract**

**BACKGROUND:** The ability to measure the quality of antibiotic prescriptions is a critical element in all antimicrobial stewardship programs. The aims of the present study were to evaluate the clinimetric properties of 32 recently developed outpatient quality indicators (OQIs) and to identify potential room for improvement in antibiotic use in a primary healthcare (PHC) area.

**METHODS:** Study performed in a PHC area in Barcelona, Spain with 260,657 inhabitants, nine PHC centers, and a 400-bed acute care teaching. We selected nine of the 32 OQIs that were applicable to our PHC area and evaluated them for measurability, adherence, and room for improvement. Non-measurable OQIs, OQIs without room for improvement, and OQIs beyond the scope of the PHC antimicrobial stewardship program were excluded.

**RESULTS:** Data from 260,561 registered patients were assessed. Measurability was high for all OQIs except those that required manual recording of the clinical diagnosis (OQIs on group A streptococcal diagnostic testing). Adherence to guidelines was poor for most OQIs but particularly the indicator on the avoidance of antibiotics for viral or self-limiting bacterial infections, where we observed more than 60% room for improvement for both acute tonsillitis and sinusitis.

**CONCLUSIONS:** The QIs evaluated were applicable to clinical practice and proved useful for identifying areas with room for improvement in our setting and for guiding the design of future interventions with specific objectives.



## Introduction

Antimicrobial resistance (AMR) is one of the greatest global public health challenges of our time as it threatens our ability to treat infectious diseases.<sup>1</sup> In the United States alone, AMR is responsible for over 35,000 deaths and 2.8 million antibiotic-resistant infections a year. In 2017, for example, the country registered 223,900 cases of *Clostridium difficile* and at least 12,800 associated deaths.<sup>2</sup> Following the World Health Organization's recommendation to employ a multisector approach to AMR involving patients, healthcare workers, policymakers, and industry,<sup>1</sup> numerous interventions and strategies have been designed to resolve the problem of AMR.<sup>3-4</sup>

Between 80-90% of antibiotics are prescribed in outpatient settings,<sup>5-6</sup> where a direct association between consumption and resistance rates has been observed.<sup>7-8</sup> Several health organizations have published guidelines on the establishment of primary care antimicrobial stewardship (AS) programs.<sup>9-10</sup> While a significant number of studies have demonstrated that these programs improve the use of antimicrobials among outpatients,<sup>11</sup> they are very difficult to reproduce in other contexts due to significant inter-country variation linked to cultural and health system differences.

The use of common indicators is critical for the comparison and replication of AS programs. Quality indicators (QIs) in AS programs are usually divided into three categories: (i) structure indicators, which reflect the organization of the healthcare setting; (ii) process indicators, which reflect the care received and delivered; and (iii) outcome indicators, which reflect the consequences of a given intervention.<sup>12</sup> Several studies have proposed using QIs to assess antibiotic use in outpatient settings<sup>13-15</sup> but international consensus is lacking.

In 2018, Le Maréchal et al<sup>16</sup> conducted a systematic literature review followed by a RAND-modified Delphi procedure involving a multidisciplinary team of international experts to develop a series of generic outpatient QIs (OQIs) that could be applied globally to assess antibiotic use. The study was part of the Driving Reinvestment in Research and Development and Responsible Antibiotic Use (DRIVE-AB) project, which is a public-private consortium funded by the Innovative Medicines Initiative of the European Union (EU).<sup>17</sup> The authors developed 32 OQIs consisting of 15 structure indicators, 16 process indicators, and 1 outcome indicator. OQI-1, -2, -3, -4, and -21 were subdivided into different clinical applications. The OQIs are designed to be applicable to low-to-middle and high-income settings and to take account of different cultural and health systems. QIs, however, must be tested for feasibility in clinical practice before they can be used to assess the appropriateness of antibiotic use. This can be done by evaluating their clinimetric properties.<sup>18-19</sup>

The aims of this study were to (1) assess the feasibility of the set of OQIs developed by Le Maréchal et al 16 and (2) to identify room for improvement of outpatient antibiotic use in order to guide the design of future strategies for enhancing AS in a primary healthcare (PHC) area in a high-income country with a public healthcare system (Spain)."

## Results

Data from 260,561 registered patients (50.89% women) with a mean age of 40.85 years (SD 22.81) were assessed; 20.98% of the patients were pediatric patients and 16.07% were over 64 years old. Data for measuring OQI-6, -7, and -8 (GAS diagnostic test indicators) were available for 264 patients.

Measurability, adherence, acceptable ranges (gold standard), and room for improvement for the nine OQIs analyzed are summarized in Table 1.

High measurability was achieved for OQI-1 ("antibiotics should be prescribed for [most] bacterial infections"), OQI-2 ("antibiotics should not be prescribed for viral infections"), and OQI-4 ("some antibiotics should be rarely prescribed"), as most of this information was in the electronic prescription system. OQI-3 ("prescription of antibiotic therapy compliant with guidelines"), by contrast, had low measurability. The greatest room for improvement (47.94%) was found for pneumonia in OQI-1 and for acute tonsillitis and sinusitis (60%) in OQI-2. In terms of adherence to guidelines (OQI-3), all the clinical areas showed considerable room for improvement; the least room for improvement was observed for skin infections (33.48%) and the greatest for acute bronchitis (61.58%). The prescription rate for "antibiotics that should rarely be prescribed" (OQI-4) was just 0.4%. These antibiotics include nitrofurantoin and fosfomicin–trometamol for male patients and moxifloxacin for all patients.

Measurability was very low for diagnostic GAS testing (OQI-6, -7, and -8) and adherence to guidelines was poor for patients with acute tonsillitis/pharyngitis with a recorded GAS test. Finally, as recommended, only 1.95% of patients with a negative rapid antigen test were treated with an antibiotic.

No pregnant women were treated with doxycycline (OQI-10) and all the health facilities within our health organization had access to standard antibiotic treatment guidelines (OQI-18) designed by the AS team. In this case, both indicators had high measurability and showed no room for improvement.

## Discussion

We have validated the measurability, adherence, and room for improvement for a set of OQIs in Spain, a high-income country with a national public health system and electronic medical

records. Our findings highlight the importance of testing the clinimetric properties of QIs before using them in routine practice. To our knowledge, this is the first study to assess the performance properties of the OQIs developed by Le Maréchal et al.<sup>16</sup>

The main purpose of AS is to plan interventions, set priorities, and measure the effectiveness of interventions implemented in order to establish an adequate quality system. QIs can be used to establish priorities and evaluate effectiveness and a standard set would appear to be essential for benchmarking processes comparing different PHC organizations.

The OQIs developed by Maréchal et al<sup>16</sup> are, to our knowledge, the first generic set of OQIs to be designed for global use and to focus on structure, process, and outcome indicators targeting low-to-middle- and high-income countries. The authors, however, did not validate these QIs or perform any clinimetric evaluations. They acknowledged this limitation and proposed that their generic set of QIs should be assessed and adapted to national specificities and guidelines.

Our results show poor adherence in terms of meeting acceptable ranges for most OQIs. Only three indicators—OQI-2d (“number of patients [older than 3 months] diagnosed with acute upper respiratory tract infection prescribed antibacterial for systemic use”), OQI-10 (“possible contraindications should be taken into account when antibiotics are prescribed”), and OQI-18 (“standard antibiotic treatment guidelines should be available in health facilities”) showed high levels of adherence. Deviations from acceptable ranges were observed for most of the indicators in OQI-1 and -2. This observation is in line with the results published by Tyrstup et al<sup>20</sup> showing deviations from treatment recommendations for sinusitis, tonsillitis, otitis media, and bronchitis in Sweden, Belgium, and the Netherlands. Our results are also consistent with the observation of broad-spectrum antibiotic overuse for infections in Spanish PHC centers.<sup>5</sup> Future AS interventions should emphasize the importance of not treating predominately viral infections such as sinusitis or tonsillitis. Strategies such as delayed antibiotic prescription or public health campaigns on antibiotic use could be useful in order to improve QIs in our area.

Our findings for adherence to guidelines in the different clinical areas covered by OQI-3 also show much room for improvement and indicates that we are probably over treating nonbacterial infections. Adherence to clinical guidelines is one of the most widely used QIs.<sup>20-23</sup> However, while proper adherence to guidelines is important, it must be accompanied by other good practices.

Measurability was high for all OQIs except OQI-6, -7, and -8 (GAS diagnostic testing), which each had a measurability rate of 4.26%, and for OQI-3, which analyzes the use of antibiotic therapy compliant with clinical guidelines in different clinical areas. The information required for these evaluations was not available in the patients’ electronic prescription records and had to be retrieved manually. This was expected for OQI-6, -7, and -8, as physicians had to manually record

performance of a GAS diagnostic test in a special form. Although diagnostic indicators are essential for avoiding unnecessary antibiotic prescriptions, they are not often used as QIs. In a review of 11 studies on the development of QIs for the diagnosis and antibiotic treatment of infectious diseases in primary care, Saust et al<sup>15</sup> found that just 6% of the 130 indicators identified were related to diagnosis. Our results also show there is much room for improvement of diagnostic QIs in our health area. Improving the measurability of this indicator will be included as a goal for future AS strategies.

Our findings have added value to existing evidence in several respects. To our knowledge, this is the first study to test the clinimetric properties of the set of standardized QIs developed by Maréchal et al<sup>16</sup> using the Delphi process, conferring thus robustness and validity. Second, our use of ICD codes to identify patients will facilitate benchmarking by other health organizations. Finally, we selected QIs with room for improvement applicable to high-income countries with a public health system.

This study also has some potential limitations. First, we had to manually cross-reference antibiotic prescriptions and clinical diagnoses as these are not linked in our computerized system. This is a laborious, time-consuming task and would probably be unsustainable outside the scope of a research project. In 2017, only Turkey and Croatia in the ESCMID Study Group for AS had systems that link diagnoses to antibiotic prescriptions.<sup>24</sup> Second, some of the QIs were not measurable due to limitations of our electronic prescription system. Thirdly, care should be taken when extrapolating our findings to other settings, as this was an observational study conducted in a single healthcare organization and clinimetric properties may be different in other countries. Finally, no Failure Mode and Effects Analysis assessment was applied.

In conclusion, the applicability and feasibility of QIs should always be tested in real-life clinical practice before being used, as different countries have different data collection and healthcare systems. The OQIs analyzed helped us identify critical areas related to antibiotic use that offer much room for improvement in our setting and show the importance of electronic tools for the measurability of OQIs. Our findings will enable us to set specific objectives to improve the design of future interventions.

## **Material and Methods**

### **Setting and study design**

This was an observational study performed in a PHC area with nine primary care centers and a 400-bed acute care teaching hospital with a catchment area of 260,657 inhabitants. The Spanish National Healthcare System offers universal coverage to a population of 46.4 million inhabitants (2016).<sup>27</sup> Spain has 17 autonomous communities, each responsible for delivering regional

healthcare services with oversight from the Spanish Ministry of Health. The country has approximately 13,000 PHC centers and 457 hospitals, and each regional health authority collects data on all prescriptions issued within the public healthcare system.<sup>27</sup>

Our healthcare area has two AS teams that work hand in hand: a hospital-based team set up in 2013 and a PHC team set up in 2016. This second team consists of 10 PHC physicians, 4 PHC pediatricians, 1 infectious disease specialist, 3 PHC pharmacists, and 1 microbiologist.

### **QIs and definitions**

We studied the set of 32 OQIs on appropriate antibiotic use developed by Le Maréchal et al.<sup>16</sup> on behalf of the DRIVE-AB WP1 group.

We selected nine of the 32 OQIs for clinimetric evaluation: eight process indicators and one structure indicator. The processor indicators were “antibiotics should be prescribed for (most) bacterial infections” (OQI-1), “antibiotics should not be prescribed for (most) viral infections” (OQI-2), “compliance with guidelines” (OQI-3), “some antibiotics should be rarely prescribed” (OQI-4), “correct use of group A streptococcal (GAS) diagnostic testing” (OQI-6, -7, -8), and “possible contraindications should be taken into account when antibiotics are prescribed” (OQI-10). The structure indicator was “standard antibiotic treatment guidelines should be available in health facilities” (OQI-18). OQI-1, -2, -3, -4, and -10 had several clinical areas of application: OQI-1: 3, OQI-2: 12, OQI-3: 11, OQI-4: 3, and OQI-10: 2. The final set of nine indicators together with their different areas of application is presented in Table 1.

#### **QI exclusion criteria**

QIs were excluded for 3 reasons: 1) non-measurability, 2) no room for improvement (European legislation), and 3) beyond the scope of a primary care AS program.

##### *1) Non-measurability*

The Spanish public healthcare system, like that of other EU countries, has an electronic outpatient prescription system. However, this system does not contain the necessary information for measuring certain indicators, namely OQI-5 (“acute upper respiratory infections and bronchitis should not be treated with antibiotics within the first three days”), OQI-2 (“prescription of continuous long-term antimicrobial prophylaxis for preventing recurrent episodes of acute pharyngitis”), OQI-3 (“malnutrition in children”), and OQI-10 (“number of patients receiving clarithromycin or erythromycin and also simvastatin, with no evidence that the patient has been advised to stop the simvastatin while taking the antibiotic”). Quinolones were also excluded for OQI-4 (“some antibiotics should be rarely prescribed”) as first-generation quinolones are not available in the Spanish healthcare system.

##### *2) No room for improvement*

Spain has been a member of the EU since 1986 and comes under the EU's legal framework for medicinal products for human use. The requirements and procedures for marketing authorization, as well as the rules for monitoring authorized products, were laid down in Directive 2001/83/EC and modified by Regulation (EC) No 726/2004.<sup>26-27</sup> OQI-9, -11 to -17, -19, and -20 (see Table 2) were excluded from our analysis because they did not allow for substantial room for improvement of antimicrobial use for an EU country.

*Beyond the scope of a primary care AS program.*

The 12 Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT) indicators (OQI-21 to -32) (Table 2) were excluded because parenteral antimicrobials account for less than 1% of all outpatient antibiotic prescriptions in our setting. In addition, OPAT patients are managed by hospital physicians and come under the hospital's AS program. The decision to exclude these indicators is in line with the work of Berrevoets et al,<sup>28</sup> who recently developed 33 OPAT-specific QIs for quality assessment and improvement.<sup>28</sup>

The 23 OQIs excluded from our analysis are listed in Table 2 together with the main reasons for exclusion.

The project was approved by the local research ethics committee and informed consent was not required by institutional or national guidelines.

### ***Study population and data collection***

All patients prescribed an antibiotic in 2018 by a PHC physician, emergency physician, or pediatrician were included in the analysis of QOI-1, -2, -4, and -10 (prescription practices). For OQI-3 (compliance with guidelines), quarterly cross-sectional point prevalence surveys were conducted from January to December 2018 by the AS team. To assess OQI-6, -7, and -8 (GAS diagnostic testing), we provided all PHC physicians, emergency physicians and paediatricians in the area with a form to self-record this information during the first quarter of 2019.

The data required to assess the clinimetric properties of OQI-1, -2, -4, and -10 were extracted from the patients' electronic medical records. Antibiotic prescription were identified by ATC codes and conditions by International Classification of Disease (ICD) codes (9th version).<sup>24</sup>

Measurability was defined as the availability of administrative data needed to score a given indicator.<sup>27-29</sup> An indicator was considered measurable when the data were available for more than 75% of cases.<sup>30</sup>

Adherence to each OQI was defined as the percentage of patients treated according to guidelines. Adherence to local empirical guidelines was evaluated by antibiotic choice, dosage, timing, and treatment duration (all four items had to be adhered to). Correct use of the GAS diagnostic test was evaluated using the Mclsaac modification of the Centor Score.<sup>31-32</sup>

Potential room for improvement measures the sensitivity of a potential indicator for identifying areas for improvement regarding antibiotic prescriptions. It was calculated as the gold standard (acceptable range) minus adherence.

#### Statistical analysis

Proportions and standard deviations were used for descriptive statistics. To evaluate adherence to guidelines, we applied a population estimate of 50% adherence for a 95% confidence level and +/-10% accuracy.

All endpoints and statistical methods were predefined in a statistical analysis plan before evaluation of the data and strictly followed during analysis. Analyses were performed using Stata 13 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Conflicts of Interest: The project was awarded with the: "Mútua Terrassa Primary Care Research fellowship 2017 (BE0106)": 14.000 euros. The funders had no role in study design, data collection and interpretation, or the decision to submit the work for publication. This study was conducted as a quality program. Esther Calbo has accepted grants, speaking engagements, and conference invitations from Astellas, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, and MSD. Jordi Nicolas has accepted speaking engagements from Pfizer and MSD. Laura Boix Palop has accepted conference invitations from Pfizer and MSD

## References

- 1) World Health Organization. 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization, Geneva, Switzerland. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf;jsessionid=16C633BA216FD209B181D04BA2C09E87?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=16C633BA216FD209B181D04BA2C09E87?sequence=1)
- 2) CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
- 3) Society of America. 2010. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 50:1081–1083.
- 4) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM. 2007. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 44:159–177
- 5) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2018. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2017-antimicrobial-consumption.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-antimicrobial-consumption.pdf)
- 6) World Health Organization (WHO). Community-Based Surveillance of Antimicrobial Use and Resistance in Resource-Constrained Settings. 2009. [Internet] [cited 02 January 2020]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16168e/s16168e.pdf?%20ua%E2%80%9D1>.
- 7) Goossens H, Ferech M, Vanderstichele R, Elseviers M. 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*, 365(9459), pp.579-587.
- 8) Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P. 1997. The Effect of Changes in the Consumption of Macrolide Antibiotics on Erythromycin Resistance in Group A Streptococci in Finland. *New England Journal of Medicine*, 337(7), pp.441-446.
- 9) Sanchez G, Fleming-Dutra K, Roberts R, Hicks L. 2016. Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship. *MMWR. Recommendations and Reports*, 65(6), pp.1-12.
- 10) Strategic Action Plan to reduce the risk of selection and dissemination of antibiotic resistance [Internet] [cited 02 January 2020]. Available from:



<https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>

- 11) Ranji S, Steinman M, Shojania K, Gonzales R. 2008. Interventions to Reduce Unnecessary Antibiotic Prescribing. *Medical Care*, 46(8), pp.847-862.
- 12) Donabedian A. The Quality of Care: How Can It Be Assessed? *JAMA*. 1988;260(12):1743–1748.
- 13) Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp F, Butler C, Vander Stichele R, Verheij T, Monnet D, Little P, Goossens H. 2007. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Quality and Safety in Health Care*, 16(6), pp.440-445.
- 14) Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S, Verheij T, Little P, Goossens H. 2011. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ Quality & Safety*, 20(9), pp.764-772.
- 15) Saust L, Monrad R, Hansen M, Arpi M, Bjerrum L. 2016. Quality assessment of diagnosis and antibiotic treatment of infectious diseases in primary care: a systematic review of quality indicators. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 34(3), pp.258-266.
- 16) Le Maréchal M, Tebano G, Monnier A, Adriaenssens N, Gyssens I, Huttner B, Milanič R, Schouten J, Stanić Benić M, Versporten A, Vlahović-Palčevski V, Zanichelli V, Hulscher M, Pulcini C, Beović B, Bavestrello L, Cohen J, Cortoos P, Dhillon H, Drew R, Fernandes P, Findlay D, Friedland I, Gould I, Hicks L, Longshaw C, Llor C, McGeer A, Okeke I, Plachouras D, Poulakou G, Rex J, Tängdén T, Saust L, Richon C, Roblot F, Stichele R, Verweij M, Wertheim H. 2018. Quality indicators assessing antibiotic use in the outpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(suppl\_6), pp.vi40-vi49.
- 17) Harbarth S, Theuretzbacher U, Hackett J, on behalf of the DRIVE-AB consortium, Adriaenssens N, Anderson J, Antonisse A, Ardal C, Baillon-Plot N, Baraldi E, Bhatti T, Bradshaw D, Brown N, Carmeli Y, Cars O, Charbonneau C, Cheng S, Ciabuschi F, Cirino J, Clift C, Colson A, Dane A, De-Lima N, Dooa M, Drabik D, Eisenstein B, Farquhar R, Fidan D, Galli F, Gilchrist K, Gilman S, Goeschl T, Goodall J, Goossens H, Gouglas D, Guise T, Gyssens I, Hallerback P, Heymann D, Hoffman S, Howell J, Hulscher M, Hunt T, Huttner B, Jantarada F, Jaquest D, Joly F, Ka L, Karas A, Knirsch C, Kullberg B, Laxminarayan R, Le Marechal M, Legros S, Lillioth N, Lindgren E, Longshaw C, Mahoney N, Mastrangelo D, McDonald J, McKeever S, Mephram T, Milanic R, Monnier A, Morel C, Morton A, Mossialos E, Nolet B, Outtersson K, Payne D, Piddock L, Plahte J, Potter D, Pulcini C, Rex J, Ross E, Rottingen J, Ryan K, Ryan J, Salimi T, Schouten J, Schultz S, So A, Spiesser J,

- Stalhammar N, Stanic M, Tacconelli E, Temkin L, Trick D, Vink P, Vlahovic-Palcevski V, Watt M, Wells M, Wesseler J, White A, Wood S, Zanichelli V, Zorzet A. 2015. Antibiotic research and development: business as usual? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 70, Issue 6, June 2015, Pages 1604–1607.
- 18) Van den Bosch C, Geerlings S, Natsch S, Prins J, Hulscher M. 2014. Quality Indicators to Measure Appropriate Antibiotic Use in Hospitalized Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 60(2), pp.281-291.
  - 19) Van den Bosch C, Hulscher M, Natsch S, Wille J, Prins J, Geerlings S. 2016. Applicability of generic quality indicators for appropriate antibiotic use in daily hospital practice: a cross-sectional point-prevalence multicenter study. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(10), pp.888.e1-888.e9.
  - 20) Tyrstrup M, van der Velden A, Engstrom S, Goderis G, Molstad S, Verheij T, Coenen S, Adriaenssens N. Antibiotic prescribing in relation to diagnoses and consultation rates in Belgium, the Netherlands and Sweden: use of European quality indicators. *Scand J Prim Health Care*. 2017;35(1):10–18.
  - 21) Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, Prins JM, Geerlings SE. 2008. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. *Clin Infect Dis* 46:703–711.
  - 22) Schouten JA, Hulscher ME, Wollersheim H, Braspenning J, Kullberg BJ, van der Meer JW, Grol RP. 2005. Quality of antibiotic use for lower respiratory tract infections at hospitals: (how) can we measure it? *Clin Infect Dis* 41:450–460.
  - 23) Mourad SM, Nelen WL, Hermens RP, Bancsi LF, Braat DD, Zielhuis GA, Grol RP, Kremer JA. Variation in subfertility care measured by guideline-based performance indicators. *Hum Reprod*. 2008;23(11):2493–2500.
  - 24) Howard P, Huttner B, Beovic B, Beraud G, Kofteridis DP, Pano Pardo J, Schouten J, Pulcini C. ESGAP inventory of target indicators assessing antibiotic prescriptions: a cross-sectional survey. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(10):2910–2914.
  - 25) Catálogo de Centros de Atención Primaria del SNS y de Atención Urgente Extra hospitalaria. Madrid: Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social [Internet] [cited 02 January 2020]. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/centrosSalud/home.htm>
  - 26) DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Internet] [cited 02 January 2020]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal->

content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-  
20121116&qid=1472567249742&from=EN

- 27) REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency [Internet] [cited 02 January 2020]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>
- 28) Berrevoets MAH, Ten Oever J, Oerlemans AJM, Kullberg BJ, Hulscher ME, Schouten JA. Quality Indicators for Appropriate Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy in Adults: A Systematic Review and RAND-modified Delphi Procedure. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(6):1075–1082.
- 29) Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES 9.ª REVISIÓN, MODIFICACIÓN CLÍNICA © (2014). [Internet] [cited 02 January 2020]. Available from: [https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index\\_9\\_mc.html](https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html)
- 30) Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall MN. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *BMJ*. 2003; 326(7393):816–819. doi:10.1136/bmj.326.7393.816
- 31) Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981;1(3):239–246.
- 32) McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ*. 1998;158(1):75–83.

Outpatient quality indicator (OQI)	Numerator/ Denominator	Measurability: number of patients evaluated with available data/ total number of patients (%)	Adherence: number of patients treated according to guidelines/ total number of patients (%) [when required: %95%CI]]	Gold standard	Room for improvement (Gold Standard-Adherence)
<b>OQI-1 Antibiotics (Ab) should be prescribed for (most) bacterial infections (e.g. acute pneumonia, urinary tract infections)</b>	a) Number of female patients older than 18 years old (yo) diagnosed with cystitis-other urinary infection prescribed antibacterial for systemic use x 100/ Number of female patients older than 18 yo diagnosed with cystitis-other urinary infection (ICD-9): 595)	100%	83.67%	80-100%	6.33%
	b) Number of patients aged between 18 and 65 yo diagnosed with pneumonia prescribed antibacterial for systemic use x 100/ Number of patients aged between 18 and 65 yo diagnosed with pneumonia (ICD-9: 486)	100%	47.06%	90-100%	47.94%
	c) Patients younger than 2 yo with AOM treated with Ab x 100/ Patients younger than 2 yo with AOM infection (ICD-9: 381-382)	100%	83.40 %	90-100%	11.60%
<b>OQI-2 Antibiotics should not be prescribed for (most) viral infections or self-limiting bacterial infections (e.g. acute bronchitis, influenza, acute otitis media &gt; 2 years old)</b>	a) Number of patients aged between 18 and 75 yo diagnosed with acute bronchitis/ bronchiolitis prescribed antibacterial for systemic use x 100/ Number of patients aged between 18 and 75 yo diagnosed with acute bronchitis/ bronchiolitis (ICD-9: 466)	100%	61.27%	0-30%	46.27%
	b) Number of ARTI (Acute Respiratory Tract Infection) that included an Ab prescription/ Total number of ARTI episodes with diagnoses for which Ab are inappropriate (ICD-9: 460-466)	100%	42.80%	0-30%	27.80%
	c) Number of patients with influenza who are prescribed an Ab x 100/ Number of patients with influenza (ICD-9: 487)	100%	14.83%	0%	14.83%
	d) Number of patients (older than 3 months) diagnosed with AURTI prescribed antibacterial for systemic use/ Number of patients older than 3 months diagnosed with AURTI (ICD-9: 465)	100%	1.02%	0-20%	*NRI
	e) Patients with acute exacerbation of COPD treated with Ab / Patients with acute exacerbation of COPD (ICD-9: 491.21)	100%	53.86%	0-20%	43.86%
	f) Visits by patients with acute asthma exacerbation who received any Ab/ Visits by patients with acute asthma exacerbation (ICD-9: 493.2)	100%	22.58%	0-20%	10.58%

	g) Number of patients older than 1 yo diagnosed with acute tonsillitis prescribed antibacterial for systemic use/ Number of patients older than 1 yo diagnosed with acute tonsillitis (ICD-9: 463)	100%	74.38%	0-20%	64.38%
	h) Number of patients older than 18 yo diagnosed with acute/chronic sinusitis prescribed antibacterial for systemic use/ Number of patients older than 18 yo diagnosed with acute/chronic sinusitis (ICD-9: 461)	100%	73.60%	0-20%	63.60%
	i) Number of patients older than 2 yo diagnosed with AOM/myringitis prescribed antibacterial for systemic use/ Number of patients older than 2 yo diagnosed with AOM/myringitis use (ICD-9: 381, 382, 384)	100%	62.91%	0-20%	52.91%
	j) Patients aged 2 yo and older with a diagnosis of AOE who were not prescribed systemic antimicrobial therapy/ All patients aged 2 yo and older with a diagnosis of AOE (ICD-9: 380.1)	100%	35.56%	0-20%	25.56%
	k) Patients aged 2 months through 12 yo with a diagnosis of OME who were prescribed systemic antimicrobials/ All patients aged 2 months through 12 years with a diagnosis of OME (ICD-9: 382)	100%	30.37%	0-20%	20.37%
<b>OQI-3 Outpatients should receive antibiotic therapy compliant with guidelines; this includes, but is not limited to indication, choice of the antibiotic, duration, dose and timing</b>	a) Number of patients older than 18 yo diagnosed with cystitis/ other urinary infection prescribed the recommended antibacterial/ Number of patients older than 18 yo diagnosed with cystitis/other urinary infection prescribed antibacterial for systemic use (ICD-9: 595)	2.17%	37.50% [27.38–47.62]	80-100%	52.50%
	b) Number of patients aged between 18 and 65 yo diagnosed with pneumonia prescribed the recommended antibacterial/ Number of patients aged between 18 and 65 yo diagnosed with pneumonia prescribed antibacterial for systemic use (ICD-9: 486)	15.47%	40.24% [29.68–50.80]	80-100%	50.0%
	c) Number of patients older than 1 yo diagnosed with AURTI prescribed antibacterial for systemic use prescribed the recommended antibacterial/ Patients older than 1 yo with AURTI prescribed antibacterial for systemic use (ICD-9: 460-465)	0.53%	47.92% [37.92–57.91]	80-100%	42.08%
	d) Number of patients older than 1 yo with acute tonsillitis prescribed antibacterial for systemic use receiving the recommended antibacterial/ Number of patients older than 1 year diagnosed with acute	1.28%	44.79% [34.84–54.74]	80-100%	45.21%

	tonsillitis prescribed antibacterial for systemic use (ICD-9: 463)				
	e) Number of patients with streptococcal pharyngitis who were prescribed the appropriate Ab/ Number of patients with streptococcal pharyngitis (ICD-9: 462)	2.89%	29.79% [20.54–39.03]	80-100%	60.21%
	f) Number of patients older than 18 yo diagnosed with acute-chronic sinusitis prescribed the recommended antibacterial/ Number of patients older than 18 yo diagnosed with acute-chronic sinusitis prescribed antibacterial for systemic use (ICD-9: 461)	5.24%	36.96% [27.09–46.82]	80-100%	53.03%
	g) Number of patients older than 2 yo diagnosed with AOM-myringitis prescribed the recommended antibacterial/ Number of patients older than 2 yo diagnosed with AOM-myringitis prescribed antibacterial for systemic use (ICD-9: 381, 382, 384)	2.23%	46.81% [36.72–56.90]	80-100%	43.19%
	h) Number of patients aged between 18 and 75 yo recommended antibacterial/ Number of patients aged between 18 and 75 yo diagnosed with acute bronchitis/ bronchiolitis prescribed the patients aged between 18 and 75 yo diagnosed with acute bronchitis/ bronchiolitis prescribed antibacterial for systemic use (ICD-9: 466)	1.54%	28.42% [19.35–37.49]	80-100%	61.58%
	i) Number of patients with first choice Ab for bacterial skin infections or erysipelas/ Number of patients treated with Ab for a bacterial skin infections or erysipelas (ICD-9: 680-686)	4.82%	56.52% [46.39–66.465]	80-100%	33.48%
	j) % tracer cases treated according to recommended treatment protocol/ guide at public health facilities	0.7%	50.83% [ 45.67-56.00]	80-100%	39.17%
<b>OQI-4 Some antibiotics should be rarely prescribed</b>	a) Prescriptions of moxifloxacin (ATC Code: J01MA14) in Defined daily doses: DDD/ Total prescriptions of antibacterial for systemic use (1000 active patients / day)	100%	0.4%	0-0.05%	0.375%
	b) Prescriptions of nitrofurantoin (ATC Code: J01XE01), first- generation quinolones or fosfomycin–trometamol (ATC Code: J01XX01)prescriptions in male patients (DDD)/ Total prescriptions of antibacterial for systemic use in male patients (1000 active patients / day)	100%	0.76%	0-1%	0.71%
<b>OQI-6 Outpatients with acute tonsillitis/pharyngitis</b>	Number of patients with a group A Streptococcus test/ Number of patients diagnosed with acute tonsillitis/	4.26%	4.69%	100%	95.31%

should undergo a group A streptococcal diagnostic test to decide whether or not they should receive antibiotics	pharyngitis in an outpatient or Emergency department setting and dispensed an Ab for that episode of care				
<b>OQI-7 Outpatients with an acute tonsillitis/pharyngitis and positive group A streptococcal diagnostic test should be treated with antibiotics</b>	Patients with acute tonsillitis/ pharyngitis and a positive Streptococcus A test treated with Ab/ Patients with acute tonsillitis/ pharyngitis and Ab	4.26%	100%	100%	*NRI
<b>OQI-8 Antibiotics for an acute tonsillitis/pharyngitis should be withheld, discontinued or not prescribed if an outpatient presents a diagnostic test (rapid antigen test or throat culture) negative for group A streptococci</b>	Number of patients with diagnostic test negative for group A streptococci where antimicrobial therapy is not prescribed, withhold or discontinued/ Number of patients with diagnostic test negative for group A streptococci	4.26%	98.02%	90-100%	1.98%
<b>OQI-10 Possible contraindications should be taken into account when antibiotics are prescribed</b>	Number of doxycycline (ATC Code: J01AA02), prescriptions to a pregnant woman/ 2nd and 3rd semester pregnant women	100%	0%	0-1%	*NRI
<b>OQI-18 Standard antibiotic treatment guidelines (STG) should be available in health facilities</b>	Number of facilities with STGs available/ Number of facilities sampled	100%	100%	100%	*NRI

**Table 1: Adherence, measurability, gold standard and room for improvement for each OQI**

\*NRI: No Room for Improvement

ICD-9: International Classification of Diseases 9th edition

<b>Outpatient quality indicator (OQI)</b>	<b>Clinical areas of application</b>	<b>Numerator</b>	<b>Denominator</b>	<b>Discarded reason</b>
<b>OQI-2 Antibiotics should not be prescribed for (most) viral infections or self-limiting bacterial infections (e.g. acute bronchitis, influenza, acute otitis media &gt; 2 years old)</b>	Prescription of continuous long-term antimicrobial prophylaxis for preventing recurrent episodes of acute pharyngitis	Number of prescriptions where continuous long-term antimicrobial prophylaxis for preventing recurrent episodes of acute pharyngitis is prescribed	Number of patients with recurrent episodes of acute pharyngitis	Non measurable
<b>OQI-3 Outpatients should receive antibiotic therapy compliant with guidelines; this includes, but is not limited to indication, choice of the antibiotic, duration, dose and timing</b>	Malnutrition in children	Number of children with uncomplicated severe acute malnutrition, not requiring to be admitted and who are managed as outpatients that are given a course of oral Ab such as amoxicillin.	Number of children with uncomplicated severe acute malnutrition, not requiring to be admitted and who are managed as outpatients	Non measurable
<b>OQI-4 Some antibiotics should be rarely prescribed</b>	Prescriptions of first-generation quinolones (DDD)/ Total prescriptions of antibacterial for systemic use (1000 active patients / day)	Prescriptions of first-generation quinolones (DDD)	Total prescriptions of antibacterial for systemic use (1000 active patients / day)	Non measurable
<b>OQI-5 Acute upper respiratory infections and bronchitis should not be treated with antibiotics within the first three days, unless there is documented indication for treatment</b>	Delayed Ab prescribing strategy should be agreed for patients with the included conditions	Patients with delayed prescribing	Patients with the included conditions (AOM, acute sore throat/ acute pharyngitis/ acute tonsillitis, common cold, acute rhinosinusitis, acute cough/ acute bronchitis.)	Non measurable
	AURTI	Number of patients with an AURTI where the Ab are avoided within 3 days of unique visit	Number of patients with an AURTI	Non measurable
	AOM	Patients > 2 yo with less than 3 days of symptoms of AOM with Ab	Patients > 2 yo with AOM	Non measurable
	Acute bronchitis	Number of patients with an acute bronchitis where the Ab are avoided within 3 days of unique visit	Number of patients with an acute bronchitis	Non measurable
	Acute pharyngitis	Number of patients with an acute pharyngitis where the Ab are avoided within 3 days of unique visit	Number of patients with an acute pharyngitis	Non measurable
<b>OQI-9 Prescribed antibiotics should be chosen from an essential list/formulary</b>	Percentage of drugs prescribed from essential drugs list or formulary	Number of products prescribed which are listed on the essential drugs list x 100	Total number of products prescribed	Lack of room for improvement (European legislation)



<b>OQI-10 Possible contraindications should be taken into account when antibiotics are prescribed</b>	Number of patients receiving clarithromycin or erythromycin and also simvastatin, with no evidence that the patient has been advised to stop the simvastatin while taking the Ab	Number of patients receiving clarithromycin or erythromycin and also simvastatin, with no evidence that the patient has been advised to stop the simvastatin while taking the Ab	Number of patients receiving clarithromycin or erythromycin and also simvastatin	Non measurable
<b>OQI-11 Antibiotics from the list of essential antibiotics should be available in health facilities that dispense antibiotics</b>	Availability of antibiotics from the list of essential antibiotics	Number of available antibiotics from the list of essential antibiotic x 100	Number of antibiotics listed as essential antibiotics	Lack of room for improvement (European legislation)
<b>OQI-12 Key antibiotics should not be out of stock in health facilities that dispense antibiotics</b>	Average stock out duration in public health facility dispensaries and warehouses supplying the public sector	Sum of the equivalent number of days per year all medicines are out of stock	Number of key medicines reviewed	Lack of room for improvement (European legislation)
<b>OQI-13 Antibiotics in stock should not be beyond the expiry date</b>	Quality of drugs	Number of drugs beyond the expiry date	Total number of drugs surveyed	Lack of room for improvement (European legislation)
<b>OQI-14 Antibiotics that are dispensed to outpatients should be adequately labelled (patient name, antibiotics name, when antibiotics should be taken)</b>	Percentage of drugs adequately labelled	Number of drugs packages containing at least patient name, drugs name and when the drug should be taken x 100	Total number of packages dispensed	Lack of room for improvement (European legislation)
<b>OQI-15 Antibiotics should be adequately conserved and handled in health facilities</b>	Adequacy of conservation conditions and handling of medicines in public health facility dispensaries and warehouses supplying the public sector	Total number of “true” responses to items on the conservation condition and handling of medicines checklist	Total number of drugs surveyed	Lack of room for improvement (European legislation)
<b>OQI-16 Health facilities should keep adequate records of dispensed key antibiotics</b>	Adequate record keeping in public health facility dispensaries and warehouses supplying the public sector	Number of incidences where there are adequate records for at least 6 months	Number of key medicines reviewed	Lack of room for improvement (European legislation)
<b>OQI-17 A copy of the essential antibiotics list should be available in health facilities</b>	Availability of copy of essential drugs list or formulary	Yes /no	Per facility	Lack of room for improvement (European legislation)
<b>OQI-19 Health facilities should have access to the SPC (Summary of Product Characteristics) of prescribed antibiotics, written in a local language</b>	Percentage of health facilities with access to the <u>summary of product characteristics</u> (SPC) in a local language	Number of facilities where a SPC in local language is present	Number of facilities surveyed	Lack of room for improvement (European legislation)
<b>OQI-20 Antibiotics should not be sold without prescription</b>	% prescription medicines bought with no prescription	Number of prescription medicines bought without prescription x 100	Number of medicines purchased	Lack of room for improvement (European legislation)

<b>OQI-21 Outpatients and Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT) patients with an antibiotic prescription should be educated on how to take it, on the dosage, on expected side effects, and on the natural history of the disease</b>	Patients' knowledge of correct dosage	Number of patients who can adequately report the dosage schedule for all drugs x 100	Total number of patients interviewed	Out of Primary care AST scope
	If a patient is prescribed a new drug, then the patient should receive education about the purpose of the drug, how to take it, and expected side effects or important adverse reactions	Patient with a new drug prescribed who receive education about the purpose of the drug, how to take it, and expected side effects or important adverse reactions.	Patient with a new drug prescribed	Out of Primary care AST scope
	For all Ab prescribing strategies, patients should be given: advice about the usual natural history of the illness, including the average total length of the illness (before and after seeing the doctor): AOM (4 days), acute sore throat/ acute pharyngitis/ acute tonsillitis (1 week), common cold (1½ weeks), acute rhinosinusitis (2½ weeks), acute cough/ acute bronchitis (3 weeks)	Number of patients seen for AOM, acute sore throat/ acute pharyngitis/ acute tonsillitis, common cold, acute rhinosinusitis or acute cough/ acute bronchitis that are given advice about the usual natural history of the illness, including the average total length of the illness (before and after seeing the doctor)	Number of patients seen for AOM, acute sore throat/ acute pharyngitis/ acute tonsillitis, common cold, acute rhinosinusitis or acute cough/acute bronchitis	Out of Primary care AST scope
	Patient education information for common problems, side effects, precautions, and contact lists	Number of OPAT patient receiving an education information for antimicrobial use, common problems, side effects, precautions, instructions for emergencies, and contact lists	Total number of OPAT patients	Out of Primary care AST scope
<b>OQI-22 The treatment plan should be agreed between the OPAT team and the referring clinician before start of treatment</b>	The selection of patients eligible to OPAT and the infection treatment plan should be agreed between the OPAT team and the referring clinician before commencement of OPAT	Number of patients with an infection treatment plan agreed between the OPAT team and the referring clinician before commencement of OPAT	Number of patients with OPAT	Out of Primary care AST scope
<b>OQI-23 All OPAT treatment plans should include dose, frequency of administration and duration of therapy</b>	The treatment plan should include choice and dose of antimicrobial agent, frequency of administration and duration of therapy, and where appropriate should take into account flexibility based on clinical response	Number of patients with treatment plans that includes choice and dose of antimicrobial agent, frequency of administration and duration of therapy, and where appropriate take into account flexibility based on clinical response	Number of patients with treatment plans	Out of Primary care AST scope
<b>OQI-24 OPAT antibiotics should be correctly stored, prepared,</b>	Storage, reconstitution and administration of antimicrobials must comply with published	Number of antimicrobials treatment that were stored, prepared, reconstituted, dispensed and administrated according to published RCN	Number of antimicrobials treatment	Out of Primary care AST scope

<b>reconstituted, dispensed and administrated</b>	Royal college of nursing RCN standards and with local hospital clinical pharmacy standards.	standards and to local hospital clinical pharmacy standards.		
<b>OQI-25 Administered doses of OPAT should be documented on a medication card</b>	All administered doses of intravenous antimicrobial therapy should be documented on a medication card or equivalent, including doses administered outside the hospital	Number of administered doses of intravenous antimicrobial therapy that were documented on a medication card or equivalent, including doses administered outside the hospital	Number of administered doses of intravenous antimicrobial therapy	Out of Primary care AST scope
<b>OQI-26 The first dose of a new antibiotic in an OPAT should be administered in a supervised setting</b>	The first dose of a new antimicrobial administered in a supervised setting.	Number of first doses of a new antimicrobial that were administered in a supervised setting.	Number of first doses of a new antimicrobial	Out of Primary care AST scope
<b>OQI-27 OPAT antibiotics should be regularly reviewed to optimize speed of intravenous to oral switch</b>	Patients with superficial skin and soft tissue infection should be reviewed daily by the OPAT team to optimize speed of intravenous to oral switch	Number of patients with superficial skin and soft tissue infection that were reviewed daily by the OPAT team to optimize speed of intravenous to oral switch	Number of patients with superficial skin and soft tissue infection	Out of Primary care AST scope
<b>OQI-28 Each OPAT centre should monitor quality indicators on OPAT antibiotics</b>	A developed, on-going system to monitor quality indicators, including outcomes and complications of therapy	Number of centres surveyed with a developed, on-going system to monitor quality indicators, including outcomes and complications of therapy	Total number of centres surveyed	Out of Primary care AST scope
<b>OQI-29 An expert in OPAT (physician, nurse, pharmacist) should work in each OPAT centre</b>	Expert in OPAT	Number of centres surveyed with an expert in OPAT (infectious diseases specialist, nurse expert in intravenous therapy, and pharmacist)	Total number of centres surveyed	Out of Primary care AST scope
<b>OQI-30 The OPAT plan should be communicated to the general practitioner (GP) at discharge</b>	Care transition	Number of patients with OPAT with plan of care communicated to the GP at discharge	Number of patients with OPAT	Out of Primary care AST scope
<b>OQI-31 The OPAT program should be accredited or certified</b>	Information on whether the program is accredited or certified	Number of centres surveyed with Information on whether the program is accredited or certified	Total number of centres surveyed	Out of Primary care AST scope
<b>OQI-32 In an OPAT program, clinical and/or microbiological outcomes including treatment failure and adverse events (including <i>Clostridium difficile</i> infections) should be recorded</b>	Information on whether all outcomes are recorded, on a medication card or equivalent, including treatment failure and adverse events	Number of patients with OPAT with clearly recorded outcomes (including treatment failure and adverse events)	Number of patients with OPAT	Out of Primary care AST scope

**Table 2: Outpatient Quality indicators discarded**



## **5. DISCUSIÓN**



Los resultados del presente estudio apoyan la importancia de las intervenciones PROA en la atención primaria. En el primer objetivo, la intervención multimodal ha sido un éxito en varios aspectos: 1) ha conseguido romper la tendencia ascendente de los últimos 5 años en cuanto a consumo de antimicrobianos, 2) ha disminuido la diferencia existente entre el consumo de antibióticos de amplio espectro y los de espectro reducido, 3) ha disminuido el porcentaje de población que ha sido tratada al menos con un antibiótico durante el año, 4) ha reducido el porcentaje de pacientes tratados con antibióticos y diagnosticados de infecciones mayoritariamente víricas, 5) y se ha logrado un descenso en el gasto asociado al consumo de antimicrobianos. Además, se ha comprobado que un año después de la intervención ha continuado el descenso de todos los indicadores demostrando la sostenibilidad de la intervención.

Cómo segundo objetivo, se ha realizado un análisis de los indicadores publicados por Le Maréchal, et al que ha permitido evaluar la mensurabilidad de los indicadores, así como el grado de adhesión y el margen de mejora de los indicadores propuestos al en nuestro medio. El uso de estos indicadores permitirá medir el impacto de futuras intervenciones en nuestra área así como establecer comparaciones con otras unidades de atención primaria tanto a nivel nacional como internacional <sup>85</sup>.

El éxito de nuestra intervención está basado en múltiples factores. En primer lugar, cabe destacar la existencia desde hace más de 15 años de una Unidad de Farmacia de atención primaria con presencia física en los centros de salud. Entre las funciones de esta unidad se encuentra el uso racional del medicamento incluyendo sesiones científicas mensuales y presentación de datos de consumo de fármacos. La existencia de esta unidad junto con la rutina de trabajo desarrollada durante años facilitó la rápida implantación de la intervención entre los diferentes equipos asistenciales. En segundo lugar, existió una gran implicación por parte de los profesionales de los diferentes estamentos, puesto que tanto directores de centros de salud como jefes de servicio y facultativos respondieron positivamente al PROA que instauramos en la entidad.

### **5.1. Diseño de una intervención dirigida a mejorar el tratamiento antibiótico empírico**

El diseño de nuestra intervención consistió en un programa cuasi experimental y multimodal, basado en los cuatro elementos centrales fundamentales de los CDC para mejorar la prescripción de antibióticos en entornos ambulatorios (Compromiso, Educación y Experiencia,

Feedback en el seguimiento en el uso de antimicrobianos y Acciones de mejora de la prescripción)<sup>63</sup>.

- a) *Cuasi experimental*: Realizamos una intervención cuasi experimental debido a la imposibilidad de realizar un ensayo clínico en una misma organización sanitaria. Fundada en 1900 Mútua Terrassa es una entidad proveedora de servicios sanitarios adscrita al “*Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya*” del Catesalut. Toda la política antimicrobiana está centralizada en la Comisión de Infecciones con representantes tanto del ámbito hospitalario como de la atención primaria. La constante relación entre profesionales sanitarios (llegando un mismo profesional a trabajar en diferentes centros de salud), así como disponer de unos servicios informáticos comunes para toda la entidad hacían imposible realizar intervenciones aisladas en los diversos centros sin que hubiera contaminación cruzada. La contaminación cruzada es una situación frecuente en intervenciones predominantemente educacionales que se ha descrito en ámbitos de estudio similares como la higiene de manos. En 2016, Stewardson, et al. publicaron un ensayo aleatorio unicéntrico para evaluar el efecto de una intervención sobre la higiene de las manos. La mejora atribuible no alcanzó significación estadística y los autores reconocieron la existencia de un efecto de contaminación cruzada inevitable<sup>86</sup>.

Otro factor que dificultaba la realización de dicho ensayo es la diversidad socioeconómica del área de influencia de Mútua Terrassa. Los centros de salud gestionados por la organización incluyen los municipios de Sant Cugat, Rubí, Terrassa y Olesa de Montserrat. Existe una gran diversidad entre dichos municipios. Por ejemplo, en 2018 Sant Cugat del Vallés tenía un PIB de 160,3 siendo 100 el de Catalunya, 91,3 en Rubí, 74,5 en Terrassa y 62,0 de Olesa. Estas diferencias también se reflejan en el porcentaje de población inmigrante y en la penetración que tiene la sanidad privada en dichos municipios<sup>87</sup>. Todos estos elementos suponían sesgos importantes para la realización de un ensayo clínico aleatorizado.

- b) *Multimodal*: En la literatura científica podemos encontrar diversas estrategias que se han llevado a cabo en atención primaria, tanto estrategias de una sola intervención como multimodales.

Meeker, et al. en el año 2016 realizaron un estudio de 12 meses en el que comparó 3 estrategias diferentes<sup>88</sup>:



- 1) Un aviso electrónico cuando se prescribía un antibiótico para una indicación no habitual. A dicho aviso se le aportaba una alternativa.
- 2) Un mensaje al médico prescriptor avisándole cuando su tasa de prescripción superaba la media del centro.
- 3) Exigir una justificación escrita al médico al prescribir un antibiótico.

Los resultados demostraron que aplicando la intervención simple, sólo se redujo un 5% el consumo de antimicrobianos en cada grupo, y de ellos sólo la estrategia de justificar el tratamiento resultó ser estadísticamente significativa.

En cuanto a intervención multimodal existen diversas revisiones que demuestran que su eficacia parece ser mayor que las intervenciones simples <sup>89-90</sup>. Butler, et al. entre los años 2007 y 2008 realizaron un ensayo clínico en Gales (Reino Unido) donde intervinieron 68 médicos de atención primaria (para una población de en torno a 480,000 habitantes) que fueron aleatorizados en dos grupos de 34, uno de intervención y otro de control. Las intervenciones incluían: seminarios presenciales y online, información al clínico sobre su modo de prescribir e interconsultas clínicas. En el grupo de intervención se logró un descenso de un 4,2% en el consumo de antibióticos y un 5,5% en los costes en comparación con el grupo control <sup>91</sup>.

A nivel nacional en la Comunidad Autónoma de Andalucía entre los años 2012 y 2017 se realizó una intervención en 214 centros de atención primaria en 4 áreas de salud basado en intervenciones educativas que incluían: cursos online, seminarios científicos, sesiones clínicas, feedback sobre prescripción de antimicrobianos y entrevistas personales. Tras esta intervención se logró una reducción anual de las prescripciones inapropiadas del -3,2% a pesar de que el descenso de las DHD no fue significativo <sup>92</sup>.

Otro precedente de intervención multimodal fue la realizada entre 2004 y 2006 por Colomina, et al. <sup>93</sup>, en el marco del programa “Modelo Integrado para el Uso Racional de Antimicrobianos” realizando una serie de intervenciones dirigidas tanto a los clínicos, como a los farmacéuticos de oficina de farmacia y a los pacientes. Dichas intervenciones incluían: conferencias, campañas publicitarias y herramientas informáticas de ayuda a la prescripción. Tras el periodo de intervención lograron reducir el consumo de antibióticos en un 15%.

Más recientemente, en 2019 Teixeira Rodrigues, et al. realizaron un ensayo clínico en Portugal cuyo objetivo era una intervención multimodal incluyendo pacientes, médicos y farmacéuticos. Los autores destacaron mejoras estadísticamente significativas, no solo en la prescripción relativa de penicilinas sensibles a la  $\beta$ -lactamasa (incremento relativo del 896%) y combinaciones de penicilina que incluyen inhibidores de  $\beta$ -lactamasa (reducción del 161%), sino también el ratio de antibióticos de amplio espectro por los de espectro reducido (reducción 200%)<sup>94</sup>.

Puesto que según la bibliografía las intervenciones simples parecen tener un impacto más limitado que los enfoques múltiples decidimos realizar una campaña multimodal. Una revisión de estudios que analiza intervenciones PROA multimodales en la Atención Primaria se presenta en la Tabla 2.

<b>Autor, Año y Referencia</b>	<b>Lugar de realización</b>	<b>Diseño</b>	<b>Intervención</b>	<b>Resultados más relevantes</b>	<b>Tiempo de seguimiento</b>
Song P, et al 2014 <sup>95</sup>	China	Cuasi experimental	Guía de tratamiento, ayuda a la prescripción electrónica, material educativo	Problemas relacionados con medicamentos (13,6% a 4,0%) Descenso del gasto un 34,7%	Sin seguimiento
McCormick JZ, et al 2020 <sup>96</sup>	EEUU	Cohortes	Sesiones Clínicas, Guía de tratamiento, ayuda a la prescripción electrónica	37% en el grupo pre intervención y 71.6% en el post-intervención cumplían las guías de tratamiento	Sin seguimiento
Hurlimann D, et al 2014 <sup>97</sup>	Suiza	Ensayo clínico randomizado en clúster	Guía de tratamiento, feedback individual sobre el uso de antimicrobianos	Aumento significativo de penicilinas en infecciones tracto respiratorio y en el % de ITU no complicadas tratadas con trimetoprim/sulfametoxazol	Sin seguimiento
Persell SD, et al 2016 <sup>98</sup>	EEUU	Ensayo clínico aleatorizado	Ayuda a la prescripción electrónica, material educativo, feedback individual sobre el uso de antimicrobianos	La tasa de prescripción de antibióticos se redujo en las infecciones respiratorias aguda consideradas como no tributarias de tratamiento antibiótico (38,7% a 24,2%; todos p <0,001)	Sin seguimiento
Gerber JS, et al 2013 <sup>99</sup>	EEUU	Ensayo clínico randomizado en clúster	Material educativo, feedback individual sobre el uso de antimicrobianos	La prescripción de antibióticos de amplio espectro disminuyó del 26,8% al 14,3% en el grupo intervención frente al 28,4% al 22,6% en el grupo control	Sin seguimiento
Giancola SE, et al 2020 <sup>100</sup>	EEUU	Cuasi experimental	Ayuda a la prescripción electrónica	Adherencia duración recomendada aumentó del 29,4% al 76,3% (P <0,01). Los días de tratamiento	Sin seguimiento

				disminuyeron en un 23% de 6.6 a 5.1 (P <0.01)	
Wei X, et al 2017 <sup>101</sup>	China	Ensayo clínico randomizado en clúster	Guía de tratamiento, Material educativo, feedback individual sobre el uso de antimicrobianos	Grupo intervención descendió un 29% el consumo en comparación con el grupo control. (IC del 95%: -42 a -16; p = 0,0002)	Sin seguimiento
Butler CC, et al 2013 <sup>91</sup>	UK	Ensayo clínico randomizado	Material educativo, feedback individual sobre el uso de antimicrobianos	Descenso en el consumo de antibióticos de un 4,2%	Sin seguimiento
Colomina J, et al 2010 <sup>93</sup>	España	Cuasi experimental	Guía de tratamiento, Ayuda a la prescripción electrónica, Material educativo,	Descenso global de 4,02 DHD, 15% (p<0.05)	1 año
Teixeira Rodrigues A, et al 2019 <sup>94</sup>	Portugal	Ensayo clínico randomizado en clúster	Material educativo, sesiones científicas, feedback sobre el uso de antibióticos a nivel regional e internacional	El consumo de Penicilinas sensibles a las β-lactamasas aumentaron un 896% y combinaciones de penicilinas, incluidos los inhibidores de β-lactamasas descendieron un 161%	1 mes

**Tabla 2: Estudios relevantes con intervención PROA en la Atención Primaria**

## 5.2. Elementos claves de la intervención PROA multimodal

Basamos nuestra intervención en los cuatro pilares del CDC <sup>63</sup>:

- i) Compromiso: El compromiso por parte de todos los profesionales sanitarios para mejorar la prescripción antibiótica es básica en todo PROA <sup>63</sup>. Decidimos realizar 25 sesiones divulgativas para conseguir llegar al 100% de los profesionales implicados. Cabe destacar que la implicación de los múltiples profesionales que participaron fue en todo momento altruista, sin incentivos económicos, con el único objetivo de mejorar la atención clínica a los pacientes. La guía de los CDC recomienda introducir los PROA en los contratos de objetivos de los médicos prescriptores y en los criterios de evaluación. En nuestro caso no pudimos realizarlo ya que dichos contratos a nivel profesional no existen en nuestro entorno sociocultural.

Un elemento clave propuesto por los CDC para apoyar la intervención fue la inclusión de un miembro de cada centro de salud como referente del equipo PROA. Establecer liderazgos ha demostrado beneficios en los PROA hospitalarios y en nuestra intervención en los centros de salud demostró ser beneficiosa <sup>62,102</sup>.

- ii) Educativa: Existe abundante bibliografía que demuestra la eficacia de los programas educativos en la mejora de la práctica clínica, pero a pesar de ello no se han encontrado estudios comparativos para determinar qué estrategia educacional resulta más efectiva <sup>92, 95, 98-99, 103-104</sup>.

Un elemento clave en nuestra intervención fue la formación de los prescriptores mediante casos clínicos con respuestas interactivas para favorecer la participación de los mismos. Existen varios estudios que demuestran que las sesiones formativas consiguen mejorar el buen uso de los antimicrobianos <sup>99, 105-106</sup>. Realizamos casos clínicos centrados en aquellas infecciones que pudieran traer controversia y disparidad de actuaciones dentro del equipo médico. El objetivo era doble: tanto reforzar la adecuación a las guías de tratamiento empírico locales como generar un ambiente de debate en torno al buen uso de los antibióticos. Se fomentó la participación en las sesiones mediante respuestas interactivas y anónimas usando el móvil, este hecho ayudó a captar la atención de los profesionales en las sesiones.

Por último, se llevó a cabo una campaña combinando posters y material educativo en las salas de espera. En paralelo, se facilitó a los profesionales sanitarios dos trípticos explicativos uno orientado a aquellos pacientes con una infección con indicación de tratamiento antimicrobiano y otro para aquellos con una patología sin indicación de tratamiento antimicrobiano. El objetivo en ambos casos fue facilitar la educación sanitaria por parte del médico prescriptor. Consideramos que la intervención dirigida a la educación de la población con la finalidad de mejorar los conocimientos sobre la indicación de los antibióticos pudo reducir la presión sobre los facultativos generada por las expectativas de los pacientes.

Es bien conocido el papel que desempeña la presión por parte de los pacientes para que se les prescriba un antibiótico cuando sufren un proceso infeccioso<sup>107-109</sup> sobre el consumo de antibióticos. Zanichelli, et al. publicaron una revisión sistemática donde se estudiaron los factores relacionados con los pacientes en el uso de antibióticos. Los autores clasificaron las características que influyen el buen uso de antibióticos entre facilitadoras y barreras y, entre sus conclusiones, destacaron que las características más fácilmente modificables incluían la interacción entre el médico y el paciente, las características del tratamiento y la formación de los pacientes en el buen uso de los antibióticos<sup>109</sup>.

- iii) Feedback: Uno de los elementos que consideramos más relevantes y que ha demostrado favorecer el avance en la atención sanitaria fue establecer feedback con cada profesional. De forma periódica se hacía entrega a cada profesional de una batería de indicadores personalizados relacionados con el consumo y con la adecuación de la prescripción a personal de antibióticos en la práctica clínica. Los datos de consumo eran presentados en sesión presencial a todo el equipo de forma anonimizada. Durante esa presentación se mostraban los datos de todos los profesionales de forma codificada pero cada profesional conocía su identificación, esto les permitía establecer una comparación con el resto de sus compañeros y con la media del centro durante la sesión informativa. Consideramos que esta era una intervención fundamental, ya que en muchas ocasiones los profesionales que más antimicrobianos prescribían no eran conscientes de este hecho.

Numerosas experiencias han demostrado el impacto positivo que tienen las intervenciones basadas en feedback en los profesionales sanitarios. Noah Ivers, et

al. realizaron una evaluación sobre el impacto de dichas intervenciones y los autores concluyeron que generalmente las intervenciones logran pequeños cambios, pero potencialmente importantes <sup>110-115</sup>.

- iv) Acciones de mejora de la prescripción: Finalmente otro elemento importante en la mejora del buen uso de antimicrobianos es el proceso diagnóstico. El diagnóstico de infecciones víricas en la atención primaria supone un reto para los profesionales sanitarios. La elevada carga asistencial con la consecuente falta de tiempo en cada visita en los diferentes sistemas sanitarios puede ser un elemento clave que explique la diferencia entre países <sup>67-72</sup>.

Otro eje central en la mejora del proceso diagnóstico es el desarrollo de Pruebas de Diagnóstico Rápido (PDR) en la atención primaria. Las PDR se definen como servicios de laboratorio que utilizan pequeños dispositivos analíticos (análisis de sangre, saliva, orina y heces) realizados en una consulta con el paciente en lugar de en un laboratorio central tradicional <sup>116</sup>. Existe evidencia que sugiere que las PDR facilitan el manejo clínico, mejoran la eficiencia, reducen la morbilidad y la mortalidad en la atención primaria y tienen potencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes y su satisfacción con los profesionales sanitarios <sup>117-122</sup>. Uno de los PDR más ampliamente utilizados es el Streptotest<sup>®</sup>, técnica diagnóstica basada en la detección de antígenos utilizada para el diagnóstico del estreptococo beta-hemolítico del grupo A o *Streptococcus pyogenes*.

Los estreptococos del grupo A son los principales agentes causantes de la faringitis bacteriana que requieren antibióticos <sup>123</sup>. Se estima que más de 616 millones de casos de faringitis por estreptococos del grupo A ocurren a nivel mundial cada año, lo que hace que esta sea una de las enfermedades bacterianas más prevalentes en humanos <sup>124</sup>. En una revisión sobre el desarrollo de Indicadores de Calidad para el diagnóstico y el tratamiento con antibióticos de enfermedades infecciosas en atención primaria, Saust, et al. concluyeron que solo el 6% de los 130 indicadores identificados estaban relacionados con el diagnóstico <sup>125</sup>. Este dato demuestra que, a pesar de la importancia del proceso diagnóstico, existen experiencias limitadas en la atención primaria que incluyan este tipo de intervenciones. La prueba diagnóstica con una sensibilidad y especificidad en torno al 80-90% aportó una herramienta complementaria al clínico en el diagnóstico de la faringitis bacteriana <sup>126</sup>.

Una limitación que detectamos fue que registrar manualmente los resultados de las PDR en la historia clínica limitaba el acceso a la información. El desarrollo de herramientas para registrar electrónicamente los resultados favorecería el control epidemiológico mejorando la calidad asistencial.

La pandemia causada por SARS-Cov-2 es una prueba más de la importancia del desarrollo de futuras PDR. Su implantación en zonas densamente pobladas y áreas rurales a un coste asumible supone uno de los mayores retos asociados a las PDR, así como una posibilidad de mejora en el ámbito del diagnóstico de enfermedades infecciosas <sup>127</sup>. En el caso de la Covid-19 se ha resuelto rápidamente la necesidad de registro dado en el contexto de una emergencia de Salud Pública. Esta herramienta informática abre el camino al resto de PDR.

### **5.3. Indicadores en los PROA**

Reducir tanto el consumo general de antibióticos como el uso inadecuado son estrategias para ralentizar el ritmo de aparición de bacterias resistentes <sup>57,187-129</sup>. Por tanto, estos fueron los objetivos de nuestra intervención en el área de atención primaria. Para alcanzar estos objetivos es clave la utilización de indicadores que sirvan de herramientas para medir tanto la cantidad como la calidad del uso de antimicrobianos.

Los objetivos principales de los PROA son planificar intervenciones, establecer prioridades y medir la efectividad de las intervenciones implementadas para establecer un sistema de calidad adecuado. Para ello son necesarios los indicadores de calidad estandarizados que nos permiten realizar una evaluación comparativa tanto a nivel individual como con diferentes organizaciones sanitarias.

Un indicador de calidad refleja el grado en el que el uso de antibióticos es correcto o apropiado mientras que, por el contrario, un indicador de cantidad refleja el volumen o los costes asociados a los mismos. Por lo tanto, el indicador de calidad tiene un valor por sí mismo mientras que el de cantidad sólo gana valor cuando se hacen comparaciones entre otras áreas de salud <sup>130-131</sup>.



### Indicadores Cuantitativos

Los primeros indicadores a nivel europeo fueron publicados por el “*European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)*”. ESAC fue un proyecto impulsado por la Comisión Europea en el 2001 siendo esta una red internacional de sistemas de vigilancia, cuyo objetivo es el de recopilar datos comparables y fiables sobre el uso de antibióticos en Europa. Sus primeros resultados, así como su metodología de trabajo fueron publicados entre los años 2004-2005 <sup>36, 132</sup>. Posteriormente en 2007 Coenen, et al. publicaron un nuevo consenso de indicadores para el ESAC-NET cuyo resultado fueron 12 indicadores para poder cuantificar el consumo de antimicrobianos en los países europeos <sup>133</sup>. En ambos casos los indicadores se basaban fundamentalmente en datos de consumo cuantitativos <sup>134-138</sup>.

Finalmente, Versporten, et al. en 2018 publicaron un consenso internacional sobre indicadores cuantitativos en la atención primaria cuyo primer indicador era la DHD incluido en nuestro estudio <sup>78</sup>.

A pesar de que la DHD es el indicador cuantitativo más ampliamente utilizado a nivel internacional, aún existen diferencias entre países que dificultan tanto las comparaciones como las correlaciones entre consumo y resistencia antimicrobiana. Bruyndonckx, et al. mostraron que el contenido medio de comprimidos en una caja de antibiótico en los países europeos ha aumentado significativamente en el tiempo, con diferencias sustanciales entre países y antibióticos, exceptuando a las quinolonas. Este hecho resultaría en diferencias en las DHD con un mismo uso de antimicrobianos <sup>139</sup>.

En nuestra intervención, logramos una reducción global del 16,85% de DHD entre 2016 y 2018. La reducción correspondiente en las recetas de antibióticos en el Sistema Nacional de Salud español fue del 4,99%, <sup>38</sup> que es ligeramente inferior a la tasa del 6,53% reportado para Suecia, que tiene una de las tasas de consumo de antibióticos más bajas de Europa <sup>140</sup>.

Las diferencias en el consumo de antibióticos entre ambos países son multifactoriales, pero creemos que uno de los elementos clave es que Suecia ha estado trabajando en un Programa Estratégico Nacional contra la resistencia a los antibióticos (conocido como STRAMA) desde 1995 con intervenciones multimodales y equipos multidisciplinares tanto a nivel nacional como local <sup>141</sup>. En España, el primer Programa Estratégico Nacional contra la resistencia a los antibióticos se publicó en 2014, 19 años después <sup>52</sup>.

La mayor reducción lograda en nuestra área en comparación con el descenso del consumo en España se puede explicar por el hecho de que las estrategias locales tienden a tener un mayor impacto que las nacionales. Los Sistemas Nacionales de Salud, así como los recursos económicos presentan realidades muy diferentes. Las estrategias nacionales deberían promover y coordinar los PROA locales, pero es necesario adaptar las iniciativas globales a la idiosincrasia de cada centro de salud para lograr mejores resultados en el uso de los antimicrobianos.

### Indicadores cualitativos

Adriaenssens, et al. en 2011 publicaron los primeros indicadores de calidad específicos para la prescripción ambulatoria de antibióticos para el ESAC-NET por patología: otitis media aguda, infección aguda de las vías respiratorias superiores, sinusitis aguda/ crónica, amigdalitis aguda, bronquitis/bronquiolitis aguda, cistitis/otra infección urinaria y neumonía. Se incluyó el porcentaje de pacientes prescritos con antibiótico, tratados con antibióticos recomendados y tratados con quinolonas<sup>142</sup>.

Muchas de las intervenciones PROA se han centrado en infecciones específicas<sup>143-144</sup>. En una revisión sistemática de intervenciones para reducir la prescripción innecesaria de antibióticos, 38 de los 43 estudios analizados abordaron solo infecciones respiratorias agudas<sup>144</sup>. Debido a que el objetivo de nuestra intervención fue mejorar el uso de antimicrobianos en nuestra área de atención primaria y no sólo bajar el consumo global decidimos adoptar un enfoque más integral y ante la falta de actualización de los indicadores internacionales al iniciar el proyecto elegimos los indicadores publicados por el PRAN en junio 2017<sup>145</sup>. De estos indicadores seleccionamos los relacionados con los diagnósticos más comunes para los que se prescriben antibióticos en nuestro entorno: faringoamigdalitis, otitis media aguda, sinusitis aguda, bronquitis aguda e infecciones del tracto urinario<sup>144, 146-151</sup>.

Posteriormente, Le Maréchal, et al. en 2018 publicaron el primer consenso de indicadores basados en el modelo de Donabedian con indicadores de estructura, proceso y resultado para la prescripción de antibióticos en la atención primaria<sup>85</sup>. Los autores fueron ambiciosos creando una batería de indicadores con enfoque global a pesar de las diferencias económicas y culturales existentes, pero también expresaron la necesidad de medir las propiedades clinimétricas y adaptarlos a la realidad de cada país.

Avedis Donabedian autor del modelo de Donabedian ya expresó la dificultad de establecer indicadores bajo la definición de calidad, siendo esta un criterio subjetivo. Un indicador de

resultado tal como la supervivencia que, en principio, puede parecer de consenso puede resultar controvertido si la supervivencia se consigue a costa de una escasa calidad de vida. Finalmente se suele obviar el componente de la eficiencia económica, así como el esfuerzo económico que puede suponer para los diferentes sistemas de salud alcanzar dichos objetivos <sup>152-153</sup>.

En España en cuanto a indicadores de estructura y con el fin de facilitar en nuestro entorno la implantación de los PROA, la AEMPS a través del PRAN está actualmente pendiente de publicar la norma AMS-PROA Excelencia tanto a nivel hospitalario como para la atención primaria <sup>60</sup>. El documento de atención primaria elaborado por la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), contiene 62 estándares (a falta de la publicación de la versión definitiva), agrupados en 7 categorías para facilitar la implantación:

- **Categoría I. Aspectos organizativos:** estándares que tratan sobre la organización del PROA, sus funciones y competencias.
- **Categoría II. Institucionalización:** estándares que implican un compromiso de la dirección del centro con el PROA.
- **Categoría III. Recursos humanos y técnicos:** incluyen los recursos mínimos que deben disponer los Centros para ejecutar el programa.
- **Categoría IV. Medidas de ayuda a la prescripción:** medidas que ayuden a la toma de decisiones y a identificar potenciales problemas de prescripción.
- **Categoría V. Intervenciones educativas:** incluye la formación a los profesionales del ámbito sanitario, residentes en formación, pacientes y ciudadanos sobre uso de antibióticos.
- **Categoría VI. Medidas para asegurar la continuidad asistencial:** protocolos de derivación, coordinación con Centros Socio sanitarios, con equipos PROA de Hospitales, etc.
- **Categoría VII. Análisis y seguimiento del consumo y resultados clínicos:** el PROA debe definir unos indicadores mínimos medibles tanto de proceso, como de resultado, que permitan evaluar el grado de consecución de los objetivos establecidos en el documento marco del programa para el uso de antimicrobianos, las resistencias y los objetivos clínicos.

Los 62 estándares de calidad permitirán una vez publicado certificar el nivel PROA del área de salud pudiendo establecerse un nivel Básico, Avanzado o Excelente según el número de indicadores que se cumplan. Cada indicador estará a su vez clasificado como Básico, Avanzado

o Excelente y si es obligatorio u opcional, estableciendo el número de indicadores que se debe cumplir en cada categoría para obtener la certificación.

Por tanto, los indicadores complementados con aquellos asociados a la prescripción publicados por la AEMPS permitirán establecer comparaciones a nivel nacional, mientras que los publicados por Le Maréchal, et al. se podrán utilizar para comparaciones internacionales <sup>85</sup>.

En nuestra área de salud, el 68,12% de los pacientes con sinusitis aguda fueron tratados con antibióticos durante la fase de sostenibilidad de nuestro estudio. Este porcentaje es ligeramente más alto que la tasa del 60,6% reportada para Suecia en 2013 <sup>147</sup> y considerablemente más baja que la tasa del 80% reportada para los Estados Unidos <sup>148</sup>. La tasa correspondiente para las infecciones de otitis media aguda tratadas con antibióticos en nuestra área fue del 49.53%, que contrasta con las tasas respectivas de 45,8% y 74,9% reportadas para los Países Bajos <sup>154</sup> y Suecia <sup>147</sup>. Las infecciones del tracto urinario fueron tratadas con antibióticos en el 71.40% de los pacientes en nuestro estudio versus el 60,4% en los Países Bajos <sup>154</sup>. La tasa de prescripción de antibióticos para faringitis y amigdalitis en nuestro estudio es similar a las tasas reportadas para el Reino Unido (62%) <sup>155</sup>, los Estados Unidos (60%) <sup>156</sup> y Suecia (60%) <sup>147</sup>. En este caso, solo los Países Bajos tuvieron una tasa más baja (55%) <sup>154</sup>. En cuanto a bronquitis aguda el 58,65% de los pacientes de nuestro estudio recibieron antibióticos frente a solo el 26,2% de los de Suecia <sup>147</sup> y el 52,1% en los Países Bajos <sup>154</sup>.

Nuestros resultados sugieren que tenemos margen de mejora en el uso de antimicrobiano tanto en el apartado cuantitativo como en el cualitativo. Por último, cabe destacar que los indicadores PROA deben ser dinámicos y estar en constante revisión ante posibles avances a nivel tecnológico en las PDR o cambios en la práctica clínica.

## **6. CONCLUSIONES**



## **6.1. Primer objetivo**

La implementación de una intervención multimodal se ha asociado con:

- Una caída global del consumo de antimicrobianos.
- Una caída en el consumo de antibióticos de amplio espectro y un incremento en el consumo de espectro reducido.
- Una disminución del porcentaje de población que ha sido tratada al menos con un antibiótico durante el año.
- Una reducción del porcentaje de pacientes con infecciones de probable origen vírico tratados con antibióticos.
- Un descenso en el gasto asociado al consumo de antimicrobianos.

## **6.2. Segundo objetivo**

El análisis del artículo publicado por Maréchal, et al. ha permitido:

- Evaluar la mensurabilidad de los indicadores propuestos por Le Maréchal, et al. así como el grado de adhesión y capacidad de mejora de la prescripción de antimicrobianos en el área de AP de gestionada por Mutua Terrassa
- Establecer qué indicadores serán de utilidad en nuestro medio para realizar futuras comparaciones con otras unidades de atención primaria tanto a nivel nacional como internacional.





## **7. PREMIOS, BECAS Y PRESENTACIONES A CONGRESOS**



## **7.1. Premios**

- Título: Proyecto de Optimización de Antimicrobianos en la Atención Primaria.

Convocatoria: Primer premio al “Mejor proyecto de investigación de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria”. Congreso: 23 Congreso de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, Valencia, 24-26 octubre 2018.

Autores: Pablo March López, Rosa Madrideo Mora, Rosa Tomás Sanz, Emma Padilla Esteba, Jordi Nicolás Pico, Esther Calbo Sebastian.

## **7.2. Becas**

- Beca Fundación de Docència i Recerca Mútua Terrassa 2017/2018. Proyectos de Atención Primaria (BE0106) dotada con 14,000 Euros.

## **7.3. Comunicaciones Orales**

- Título: Impact of a multimodal antimicrobial stewardship intervention on antibiotic prescribing among primary care physicians: a quasi-experimental study.

Congreso: 28th ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, which took place in Madrid Spain, 21 – 24 April 2018.

Autores: P. March López, R. Madrideo, R. Tomas, P. Arcenillas, L. Boix, L. Gómez, M. Xercavins Valls, M. Riera, C. Badia, J. Nicolas, E. Calbo

- Título: ¿Podemos mejorar el tratamiento de las faringoamigdalitis en Atención Primaria?

Congreso: 23 Congreso de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, Valencia, 24-26 octubre 2018.

Autores: Rosa Madrideo, Pablo March, Rosa Tomás, Núria Barriendos, Xavier Martínez, Francesc J Molina.

- Título: Impacto de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) en Atención Primaria y Urgencias: Estudio Cuasi Experimental.

Congreso: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) XXII Congreso Nacional. Madrid 23-25 mayo 2019.

Autores: Pablo March López, Rosa Madrudejos Mora, Rosa Tomas Sanz, Laura María Martínez López, Paula Arcenillas Quevedo, Emma Padilla, Emiliano Mora, Lucía Gómez, Mariona Xercavins, Montserrat Riera, Raquel Hernández, Imma Falcón, Nuria Barriendos, Francesc Molina, Xavier Martínez, Tomas Pérez, Dolors Ruiz, Júlia Pardo Pastor, Jordi Nicolás Picó, Esther Calbo

#### **7.4. Comunicaciones Posters**

- Título: Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) en Atención Primaria y urgencias: ¿Está justificada su puesta en marcha?

Congreso: 62 Congreso Nacional de la SEFH. Madrid 18-21 de octubre de 2017

Autores: March López P, Madrudejos Mora R, Tomás Sanz R, Ruiz Morilla D, Paredes Alvarado MA, Hernández Resa R, Barriendos Pérez N, Nicolás Picó J.

- Título: Antimicrobial Stewardship Program in primary healthcare emergency department

Congreso: The EAHP 23rd Annual Congress in Gothenburg, Sweden 21-23 March 2018.

Autores: P. March, R. Madrudejos Mora, R. Tomás Sanz, I. Santsalvador Font, E. Rubio Muñoz, A. Mercadal Dalmau, J. Pardo Pastor, C. Sangrador Pelluz, S. Gallardo Borge, S. Redondo Capafons, J. Nicolás Picó

- Título: ¿Qué opinan los médicos de atención primaria sobre las resistencias a los antibióticos?

Congreso: 40 Congreso Nacional Semergen. Palma de Mallorca, 17-20 octubre 2018

Autores: Pablo March López, Rosa Madrdejos Mora, Rosa Tomás Sanz, Àngel Franco Murillo, Nuria Porta Martínez, Imma Falcón Panella, Júlia Pardo Pastor, Cristina Sangrador Pelluz, Jordi Nicolás Pico, Esther Calbo Sebastian.

- Título: Perfil de los pacientes que reciben una alta carga de antimicrobianos en la comunidad.

Congreso: XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Valencia, 24-26 Octubre 2018.

Autores: C.M. Meseguer Barros, R. Fernández Urrusuno, Y. Borrego Izquierdo, A.A. Iglesias Iglesias, M. García Gil. En nombre del Grupo de Trabajo de Infecciones SEFAP (Pablo March, Rosa Madrdejos)

## **7.5. Participación en Jornadas y Ponencias**

- Título: PROA Mútua Terrassa

Jornada: “Reunión del Plan Estratégico y de Acción para reducir el Riesgo de selección y diseminación de la resistencia a antibióticos” (PRAN), Madrid, 20 marzo 2018.

Ponentes: Rosa Madrdejos Mora y Pablo March López

- Título: PROA Atención Primaria

Jornada: Sessió d'ús prudent dels antibiòtics, Mútua Terrassa, 19 d'octubre 2018.

Ponente: Pablo March López

- Título: Programes d'optimització de l'ús d'antibiòtics a l'Atenció Primària

Jornada: 24 Jornada de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica. 19 de junio 2018

Ponente: Rosa Madrudejos Mora

## **7.6. Publicaciones Blog**

- Título: ¿Quieres organizar un PROA en tu centro de atención primaria? La experiencia de los FAP de Mutua de Terrassa

Blog: Farmacia de Atención Primaria

<https://www.sefap.org/2018/11/18/quieres-organizar-un-proa-en-tu-centro-de-atencion-primaria-la-experiencia-de-los-fap-de-mutua-de-terrassa/>

Autor: Pablo March López

## **8. BIBLIOGRAFÍA**





- 1) Sierra Benitez EM, Leon Perez MQ. Terapia antibacteriana: origen y evolución en el tiempo. Rev Méd Electrónica. 2019; 41(5): 1300-08. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242019000501300&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000501300&lng=es&tlng=es). (consulta noviembre 2020).
- 2) Gelpi A, Gilbertson A, Tucker JD. Magic bullet: Paul Ehrlich, Salvarsan and the birth of venereology. Sex Transm Infect. 2015;91(1):68-69.
- 3) Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium* with special reference to their use in the isolation of B. influenza. Br J Exp Pathol. 1929; 10:226–36.
- 4) Chain E, Florey HW, Gardner NG, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, et al. Penicillin as a chemotherapeutic agent. Lancet. 1940; 236:226–8.
- 5) Davies J. Where have all the antibiotics gone? Can J Infect Dis Med Microbiol. 2006;17:287–90.
- 6) Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. Nat Chem Biol. 2007;3(9):541-48.
- 7) Podolsky S.H. The evolving response to antibiotic resistance (1945–2018) Palgrave Commun. 2018;4:124.
- 8) Swann, M.M., 1969. Report of Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. Report, v13mild. 4190. Her Majesty's Stationary Office, London.,82 pp.
- 9) El Consejo de las Comunidades Europeas. Directiva 70/524/CEE del Consejo, de 23 de noviembre de 1970, sobre los aditivos en la alimentación animal. 1970. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:31970L0524&from=es> (consulta noviembre 2020).
- 10) Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, Gómez-Vera JR, Coll I, Vidal D, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(11):2736-2741.

- 11) Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med.* 1997;31(1-2):95-112.
- 12) Austin DJ, Kakehashi M, Anderson RM. The transmission dynamics of antibiotic-resistant bacteria: the relationship between resistance in commensal organisms and antibiotic consumption. *Proc Biol Sci.* 1997;264(1388):1629-1638.
- 13) Directiva del Consejo. Directiva 90/167/CEE del Consejo, de 26 de marzo de 1990, por la que se establecen las condiciones de preparación, de puesta en el mercado y de utilización de los piensos medicamentosos en la Comunidad. 1990. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:31990L0167&from=ES> (consulta noviembre 2020).
- 14) European Center for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. (2015). Disponible de: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2014> (consulta noviembre 2020).
- 15) World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. (2014). Disponible de: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf;jsessionid=8CA54EF648FB2E56F63654CA8171005D?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=8CA54EF648FB2E56F63654CA8171005D?sequence=1) (consulta noviembre 2020).
- 16) Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016 Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- 17) Woodford N, Ellington MJ. The emergence of antibiotic resistance by mutation. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(1):5-18.
- 18) Sabaté M, Prats G. Estructura y función de los integrones. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(7):341-345.

- 19) Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos [Beta-lactam antibiotics]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116-129.
- 20) Thiolas A, Bornet C, Davin-Régli A, Pagès JM, Bollet C. Resistance to imipenem, cefepime, and ceftazidime associated with mutation in Omp36 osmoporin of *Enterobacter aerogenes*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;317(3):851-856.
- 21) Chambers HF. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Mechanisms of resistance and implications for treatment. *Postgrad Med.* 2001;109(2 Suppl):43-50.
- 22) Poole K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Ann Med.* 2007;39(3):162-176.
- 23) Moreno C, González R, Beltrán C. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.* 2009; 69(2), 185-192.
- 24) World Health Organization. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. (2017). Disponible en: [https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf) (consulta noviembre 2020).
- 25) Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, Paterson DL. Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):49-56.
- 26) CDC U.S. Department of Health and Human Services. Antibiotic Resistance Threats in the United States. (2019). Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> (consulta noviembre 2020).
- 27) CDC U.S. Department of Health and Human Services. Antibiotic Resistance Threats in the United States. (2013). Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (consulta noviembre 2020).

- 28) O'Neill J, Chair. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. London, UK: Review on Antimicrobial Resistance; 2016; p. 1-84.
- 29) Clancy CJ, Buehrle DJ, Nguyen MH. PRO: The COVID-19 pandemic will result in increased antimicrobial resistance rates. JAC Antimicrob Resist 2020.
- 30) Taylor J, Hafner M, Yerushalmi E, Smith R, Bellasio J, Vardavas R, et al. Estimating the economic costs of antimicrobial resistance: Model and Results. The Wellcome Trust. (2014). Disponible en: [https://www.rand.org/pubs/research\\_reports/RR911.html](https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR911.html). (consulta noviembre 2020).
- 31) World Bank. 2017. "Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future." (2017). Disponible en: <http://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf> (consulta noviembre 2020).
- 32) Jit M, Ng DHL, Luangasanatip N, Sandmann F, Atkins KE, Robotham JV, et al. Quantifying the economic cost of antibiotic resistance and the impact of related interventions: rapid methodological review, conceptual framework and recommendations for future studies. BMC Med. 2020;18(1):38. Published 2020 Mar 6.
- 33) Limmathurotsakul D, Dunachie S, Fukuda K, Feasey NA, Okeke IN, Holmes AH, et al. Improving the estimation of the global burden of antimicrobial resistant infections. Lancet Infect Dis. 2019;19(11):e392-e398.
- 34) Read AF, Woods RJ. Antibiotic resistance management. Evol Med Public Health. 2014 Oct 28;2014(1):147.
- 35) Gross M. Antibiotics in crisis. Curr Biol. 2013 Dec 16;23(24):R1063-5.
- 36) Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005;365(9459):579-587.

- 37) Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):482-90.
- 38) Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med*. 2001;135(3):175-183.
- 39) Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
- 40) Organización Mundial de la Salud. Plan de Acción Mundial Sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. (2016). Disponible en: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-actionplan/es/> (consulta noviembre 2020).
- 41) World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation. (2015) Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/188783/9789241549400\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/188783/9789241549400_eng.pdf?sequence=1) (consulta noviembre 2020).
- 42) World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2017-2018. (2018). Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/searo/amr/global-antimicrobial-resistance-surveillance-system---glass-report-early-implementation-2017-2018.pdf?sfvrsn=7e629fec\\_6](https://www.who.int/docs/default-source/searo/amr/global-antimicrobial-resistance-surveillance-system---glass-report-early-implementation-2017-2018.pdf?sfvrsn=7e629fec_6) (consulta noviembre 2020).
- 43) Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(15):E3463-E3470.
- 44) Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*. 2016;387(10014):168-175.

- 45) Carlet J, Pittet D. Access to antibiotics: a safety and equity challenge for the next decade. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;2(1):1. Published 2013 Jan 10.
- 46) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2017. (2018). Disponible en: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2017-antimicrobial-consumption.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-antimicrobial-consumption.pdf) (consulta noviembre 2020).
- 47) United Nations. Resolution A/RES/71/3: Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance. (2016). Disponible en: [http://www.un.org/en/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/RES/71/3](http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/71/3) (consulta noviembre 2020).
- 48) World Health Organization. Food and Agriculture Organization of the United Nations & World Organization for Animal Health. Monitoring global progress on addressing antimicrobial resistance: analysis report of the second round of results of AMR country self-assessment survey. (2018). Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273128>. (consulta noviembre 2020).
- 49) Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, Kariuki S, Khan EA, Limmathurotsakul D, et al. The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):e50]. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):e51-e60.
- 50) Council of the European Union. Council conclusions on the impact of antimicrobial resistance in the human health sector and in the veterinary sector a “One Health” perspective: 3177th Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs Council meeting. (2012). Disponible en: [https://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms\\_data/docs/pressdata/en/lisa/131126.pdf](https://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lisa/131126.pdf) (consulta noviembre 2020).
- 51) European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). (2017) Disponible en:

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial\\_resistance/docs/amr\\_2017\\_action-plan.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf) (consulta noviembre 2020).

- 52) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Plan Nacional Resistencia Antibiótica. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de las resistencias a los antibióticos 2014-2018. (2014). Disponible en: [http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/plan\\_estragico\\_antimicrobianos\\_para\\_envio\\_2mb.pdf?file=1&type=node&id=315&force=0](http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/plan_estragico_antimicrobianos_para_envio_2mb.pdf?file=1&type=node&id=315&force=0) (consulta noviembre 2020).
- 53) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Plan Nacional Resistencia Antibiótica. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de las resistencias a los antibióticos 2019-2021. (2019) Disponible en: [http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran\\_2019-2021\\_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0](http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran_2019-2021_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0) (consulta noviembre 2020).
- 54) Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global [Antibiotic resistance: A global crisis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692-699.
- 55) Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship). What is antimicrobial stewardship?. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793-798.
- 56) McGowan JE Jr, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance?. *New Horiz*. 1996;4(3):370-376.
- 57) Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis*. 1997;25(3):584-599.
- 58) Gould IM. Stewardship of antibiotic use and resistance surveillance: the international scene. *J Hosp Infect*. 1999;43 Suppl:S253-S260.

- 59) Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159-177.
- 60) Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22.e1-22.e23.
- 61) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Plan Nacional Resistencia Antibiótica. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de las resistencias a los antibióticos. Programa de Optimización de uso de antibióticos (PROA). (2017). Disponible en: [http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content\\_images/programas\\_de\\_optimizacion\\_de\\_uso\\_de\\_antibioticos\\_proa.pdf](http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/programas_de_optimizacion_de_uso_de_antibioticos_proa.pdf) (consulta noviembre 2020).
- 62) Pollack LA, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 3(Suppl 3):S97-S100.
- 63) Sanchez GV, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(6):1-12.
- 64) Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria*. 2003;32(1):42-47.
- 65) Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM Jr, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864-1873.



- 66) del Pilar Fernández del Río M. La medicina de familia en seis países europeos. *Aten Primaria*. 2010;42(12):620-625.
- 67) Bernal-Delgado E, Garcia-Armesto S, Oliva J, Sanchez Martinez FI, Repullo JR, Pena-Longobardo LM, et al. Spain: Health System Review. *Health Syst Transit*. 2018;20(2):1-179.
- 68) Cylus J, Richardson E, Findley L, Longley M, O'Neill C, Steel D. United Kingdom: Health System Review. *Health Syst Transit*. 2015;17(5):1-126.
- 69) Chevreur K, Berg Brigham K, Durand-Zaleski I, Hernandez-Quevedo C. France: Health System Review. *Health Syst Transit*. 2015;17(3):1-xvii.
- 70) Busse R, Blümel M. Germany: Health system review. *Health Syst Transit*. 2014;16(2):1-xxi.
- 71) Olejaz M, Juul Nielsen A, Rudkjøbing A, Okkels Birk H, Krasnik A, Hernández-Quevedo C. Denmark health system review. *Health Syst Transit*. 2012;14(2):i-192.
- 72) Ferre F, de Belvis AG, Valerio L, Longhi S, Lazzari A, Fattore G, et al. Italy: health system review. *Health Syst Transit*. 2014;16(4):1-168.
- 73) 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(5):930-936.
- 74) Branthwaite A, Pechère JC. Pan-European survey of patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. *J Int Med Res*. 1996;24(3):229-238.
- 75) Altiner A, Knauf A, Moebes J, Sielk M, Wilm S. Acute cough: a qualitative analysis of how GPs manage the consultation when patients explicitly or implicitly expect antibiotic prescriptions. *Fam Pract*. 2004;21(5):500-506.
- 76) Murshid MA, Mohaidin Z. Models and theories of prescribing decisions: a review and suggested a new model. *Pharm Pract (Granada)*. 2017;15(2):990.

- 77) Canadian Institute for Health Information. Health indicators. (2014). Disponible en: <https://www.cihi.ca/en/health-indicators> (consulta noviembre 2020).
- 78) Versporten A, Gyssens IC, Pulcini C, Monnier AA, Schouten J, Milanic R, et al. Metrics to assess the quantity of antibiotic use in the outpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl\_6):vi59-vi66.
- 79) Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection.* 2008;36(6):549-559.
- 80) World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2020. (2019). Disponible en: [https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020\\_guidelines\\_web.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020_guidelines_web.pdf) (consulta noviembre 2020).
- 81) Cisneros JM, Pérez-Moreno MA, Gil-Navarro MV. Política de antibióticos. Comisión de Infecciones y uso de antimicrobianos [The antibiotic policy. The Infection Committee and antimicrobial use]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(8):533-536.
- 82) Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall M. Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care. *Qual Saf Health Care.* 2002;11(4):358-364.
- 83) Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA.* 1988 Sep 23-30;260(12):1743-8.
- 84) Lawrence M, Olesen F. Indicators of quality in health care. *Eur J of Gen Practice.* 1997;3(3):103-8.
- 85) Le Maréchal M, Tebano G, Monnier AA, Adriaenssens N, Gyssens IC, Huttner B, et al. Quality indicators assessing antibiotic use in the outpatient setting: a systematic review

followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl\_6):vi40-vi49.

- 86) Stewardson AJ, Sax H, Gayet-Ageron A, Touveneau S, Longtin Y, Zingg W, et al. Enhanced performance feedback and patient participation to improve hand hygiene compliance of health-care workers in the setting of established multimodal promotion: a single-centre, cluster randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):1345-1355.
- 87) Generalitat de Catalunya. Instituto de Estadística de Catalunya. Producto interior bruto territorial 2017. (2018). Recuperado de: <https://www.idescat.cat/novetats/?id=3467&lang=es> (consulta noviembre 2020).
- 88) Meeker D, Linder JA, Fox CR, Friedberg MW, Persell SD, Goldstein NJ, et al. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(6):562-570.
- 89) Ostini R, Hegney D, Jackson C, Williamson M, Mackson JM, Gurman K, et al. Systematic review of interventions to improve prescribing. *Ann Pharmacother.* 2009;43(3):502-513.
- 90) Martens JD, Winkens RA, van der Weijden T, de Bruyn D, Severens JL. Does a joint development and dissemination of multidisciplinary guidelines improve prescribing behaviour: a pre/post study with concurrent control group and a randomised trial. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:145. Published 2006 Nov 2.
- 91) Butler CC, Simpson SA, Dunstan F, Rollnick S, Cohen D, Gillespie D, et al. Effectiveness of multifaceted educational programme to reduce antibiotic dispensing in primary care: practice based randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;344:d8173. Published 2012 Feb 2.
- 92) Peñalva G, Fernández-Urrusuno R, Turmo JM, Hernández-Soto R, Pajares I, Carrión L, et al. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(2):199-207.

- 93) Colomina Rodríguez J, Domínguez Márquez V, Gimeno Vilarrasa F, Sarrió Montes G, Guerrero Espejo A. Impacto de un modelo integrado para el uso racional de antimicrobianos (Proyecto Miura) en un área de salud [Impact of Integrated Model for Rational Use of Antibiotics in a health area (project MIURA)]. *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84(3):281-291.
- 94) Teixeira Rodrigues A, Roque F, Piñeiro-Lamas M, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro MT. Effectiveness of an intervention to improve antibiotic-prescribing behaviour in primary care: a controlled, interrupted time-series study. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(9):2788-2796.
- 95) Song P, Li W, Zhou Q. An outpatient antibacterial stewardship intervention during the journey to JCI accreditation. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:8. Published 2014 Feb 26.
- 96) McCormick JZ, Cardwell SM, Wheelock C, Wong CM, Vander Weide LA. Impact of ambulatory antimicrobial stewardship on prescribing patterns for urinary tract infections. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(6):1312-1319.
- 97) Hürlimann D, Limacher A, Schabel M, Zanetti G, Berger C, Mühlemann K, et al. Improvement of antibiotic prescription in outpatient care: a cluster-randomized intervention study using a sentinel surveillance network of physicians. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(2):602-608.
- 98) Persell SD, Doctor JN, Friedberg MW, Meeker D, Friesema E, Cooper A, et al. Behavioral interventions to reduce inappropriate antibiotic prescribing: a randomized pilot trial. *BMC Infect Dis*. 2016;16:373. Published 2016 Aug 5.
- 99) Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, Localio AR, Grundmeier RW, Bell LM, et al. Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care pediatricians: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(22):2345-2352.
- 100) Giancola SE, Higginbotham JM, Sutter DE, Spencer SE, Aden JK, Barsoumian AE. Improvement in adherence to antibiotic duration of therapy recommendations for uncomplicated cystitis: a quasi-experimental study. *Fam Pract*. 2020;37(2):242-247.

- 101) Wei X, Zhang Z, Walley JD, Hicks JP, Zeng J, Deng S, et al. Effect of a training and educational intervention for physicians and caregivers on antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in children at primary care facilities in rural China: a cluster-randomised controlled trial [published correction appears in Lancet Glob Health. 2017 Nov 16;:]. Lancet Glob Health. 2017;5(12):e1258-e1267.
- 102) CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. US Department of Health and Human Services. (2019). Disponible en: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf> (consulta noviembre 2020).
- 103) Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L, et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. Med Care. 2001;39(8 Suppl 2):II2-II45.
- 104) Linder JA, Meeker D, Fojox CR, Friedberg MW, Persell SD, Goldstein NJ, et al. Effects of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing in Primary Care 12 Months After Stopping Interventions. JAMA. 2017;318(14):1391-1392.
- 105) Weddle G, Goldman J, Myers A, Newland J. Impact of an Educational Intervention to Improve Antibiotic Prescribing for Nurse Practitioners in a Pediatric Urgent Care Center. J Pediatr Health Care. 2017;31(2):184-188.
- 106) Drekonja DM, Filice GA, Greer N, Olson A, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015;36(2):142-152.
- 107) Kianmehr H, Sabounchi NS, Seyedzadeh Sabounchi S, Cosler LE. Patient expectation trends on receiving antibiotic prescriptions for respiratory tract infections: A systematic review and meta-regression analysis. Int J Clin Pract. 2019;73(7):e13360.
- 108) Ritchie SR, Rakhmanova L, Out-O'Reilly E, Reay S, Thomas MG, Sajtos L. The use of a poster to reduce expectations to receive antibiotics for a common cold. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(8):1463-1469.

- 109) Zanichelli V, Tebano G, Gyssens IC, Vlahović-Palčevski V, Monnier AA, Stanic Benic M, et al. Patient-related determinants of antibiotic use: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):48-53.
- 110) Ettorchi-Tardy A, Levif M, Michel P. Benchmarking: a method for continuous quality improvement in health. *Healthc Policy.* 2012;7(4):e101-e119.
- 111) Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD000259. Published 2012 Jun 13.
- 112) Fridkin SK, Lawton R, Edwards JR, Tenover FC, McGowan JE Jr, Gaynes RP. Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(7):702-707.
- 113) Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):354-361.
- 114) Newland JG, Stach LM, De Lurgio SA, Hedican E, Yu D, Herigon JC, et al. Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2012;1(3):179-186.
- 115) Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics.* 2011;128(6):1062-1070.
- 116) Academy of Medical Laboratory Science, the Association of Clinical Biochemists in Ireland, the Irish Medicines Board, and the RCPI Faculty of Pathology. Guidelines for Safe and Effective Management and Use of Point of Care Testing. (2007). Disponible de: <http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/guidelines-for-point-of-care-testing-02.pdf?sfvrsn=0> (consulta noviembre 2020).

- 117) Price CP. Point-of-care testing. Impact on medical outcomes. *Clin Lab Med*. 2001;21(2):285-303.
- 118) Kavanagh KE, O'Shea E, Halloran R, Cantillon P, Murphy AW. A pilot study of the use of near-patient C-Reactive Protein testing in the treatment of adult respiratory tract infections in one Irish general practice. *BMC Fam Pract*. 2011;12:93. Published 2011 Aug 31.
- 119) National Clinical Guideline Centre (UK). *Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); December 2014.
- 120) Murray ET, Fitzmaurice DA, McCahon D. Point of care testing for INR monitoring: where are we now?. *Br J Haematol*. 2004;127(4):373-378.
- 121) Laurence CO, Gialamas A, Bubner T, Yelland L, Willson K, Ryan P, et al. Patient satisfaction with point-of-care testing in general practice. *Br J Gen Pract*. 2010;60(572):e98-e104.
- 122) Varzgaliene L, Heerey A, Cox C, McGuinness T, McGuire G, Cals JW, et al. Point-of-care testing in primary care: needs and attitudes of Irish GPs. *BJGP Open*. 2017;1(4):bjgpopen17X101229. Published 2017 Nov 15.
- 123) Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med*. 2001;344(3):205-211.
- 124) Ralph AP, Carapetis JR. Group a streptococcal diseases and their global burden. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;368:1-27.
- 125) Saust LT, Monrad RN, Hansen MP, Arpi M, Bjerrum L. Quality assessment of diagnosis and antibiotic treatment of infectious diseases in primary care: a systematic review of quality indicators. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(3):258-266.

- 126) Stefaniuk E, Bosacka K, Wanke-Rytt M, Hryniewicz W. The use of rapid test QuikRead go® Strep A in bacterial pharyngotonsillitis diagnosing and therapeutic decisions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(10):1733-1738.
- 127) Kozel TR, Burnham-Marusich AR. Point-of-Care Testing for Infectious Diseases: Past, Present, and Future. *J Clin Microbiol*. 2017;55(8):2313-2320.
- 128) Frimodt-Møller N. Microbial Threat--The Copenhagen Recommendations initiative of the EU. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2004;51(8-9):400-402.
- 129) Davey P, Sneddon J, Nathwani D. Overview of strategies for overcoming the challenge of antimicrobial resistance. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010;3(5):667-686.
- 130) Driving reinvestment in research and development and responsible antibiotic use). Train-the-Trainer Event: Defining and Implementing Responsible Antibiotic Use. (2016). Disponible en: <http://drive-ab.eu/events/train-the-trainer-event-defining-and-implementing-responsible-antibiotic-use/>. (consulta noviembre 2020).
- 131) Monnier AA, Schouten J, Le Maréchal M, Tebano G, Pulcini C, Stanic Benic M, et al. Quality indicators for responsible antibiotic use in the inpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(suppl\_6):vi30-vi39.
- 132) Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H; ESAC Project Group. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(4):419-428.
- 133) Coenen S, Ferech M, Haaïjer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care*. 2007;16(6):440-445.
- 134) Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):401-407



- 135) Ferech M, Coenen S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):408-412.
- 136) Coenen S, Ferech M, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):413-417.
- 137) Coenen S, Ferech M, Malhotra-Kumar S, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):418-422.
- 138) Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):423-427.
- 139) Bruyndonckx R, Hens N, Aerts M, Goossens H, Molenberghs G, Coenen S. Measuring trends of outpatient antibiotic use in Europe: jointly modelling longitudinal data in defined daily doses and packages. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):1981-1986.
- 140) Swedres-Svarm 2018. Consumption of antibiotics and occurrence of resistance in Sweden. (2019). Disponible en: [https://www.sva.se/media/jzdlctnk/rapport\\_swedres-svarm\\_2018.pdf](https://www.sva.se/media/jzdlctnk/rapport_swedres-svarm_2018.pdf) (consulta noviembre 2020).
- 141) Swedish work on containment of antibiotic resistance.).Solna: Public Health Agency of Sweden. (2014). Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/dae82c7afd424a57b57ec81818793346/swedish-work-on-containment-of-antibiotic-resistance.pdf> (consulta noviembre 2020).
- 142) Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S, Verheij TJ, Little P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ Qual Saf.* 2011;20(9):764-772.

- 143) Vellinga A, Galvin S, Duane S, Callan A, Bennett K, Cormican M, et al. Intervention to improve the quality of antimicrobial prescribing for urinary tract infection: a cluster randomized trial. *CMAJ*. 2016;188(2):108-115.
- 144) Ranji SR, Steinman MA, Shojanian KG, Gonzales R. Interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing: a systematic review and quantitative analysis. *Med Care*. 2008;46(8):847-862.
- 145) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Nacional Resistencia Antibiótica. Indicadores de uso de antibióticos en Atención Primaria. (2017). Disponible en: [http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/indicadores\\_uso\\_antibioticos\\_ap.pdf?file=1&type=node&id=368&force=0](http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/indicadores_uso_antibioticos_ap.pdf?file=1&type=node&id=368&force=0) (consulta noviembre 2020).
- 146) Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(6):1053-1061.
- 147) Tyrstrup M, Beckman A, Mölsted S, Engström S, Lannering C, Melander E, et al. Reduction in antibiotic prescribing for respiratory tract infections in Swedish primary care- a retrospective study of electronic patient records. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):709. Published 2016 Nov 25.
- 148) Hansen MJ, Carson PJ, Leedahl DD, Leedahl ND. Failure of a Best Practice Alert to Reduce Antibiotic Prescribing Rates for Acute Sinusitis Across an Integrated Health System in the Midwest. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(2):154-159.
- 149) Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD000245. Published 2017 Jun 19.
- 150) Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Young J, De Sutter AI. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD006089.

- 151) Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD000219. Published 2015 Jun 23.
- 152) Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. 1966. *Milbank Q.* 2005;83(4):691-729.
- 153) Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2477-81.
- 154) van den Broek d'Obrenan J, Verheij TJ, Numans ME, van der Velden AW. Antibiotic use in Dutch primary care: relation between diagnosis, consultation and treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1701-1707.
- 155) Hawker JI, Smith S, Smith GE, Morbey R, Johnson AP, Fleming DM, et al. Trends in antibiotic prescribing in primary care for clinical syndromes subject to national recommendations to reduce antibiotic resistance, UK 1995-2011: analysis of a large database of primary care consultations. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(12):3423-3430.
- 156) Barnett ML, Linder JA. Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States, 1997-2010. *JAMA Intern Med.* 2014 Jan;174(1):138-40.



## **9. ANEXOS**



Anexo 1: Poster Sala de Espera y Consultas Médicas




## Anexo 2: Poster Sala de Espera Educación a Paciente

# Antibiòtics

## Fem un bon ús


**Els antibiòtics són per tractar infeccions bacterianes i no tenen eficàcia contra els virus.**





**Situació**

**Fer un mal ús dels antibiòtics,** comporta prolongar les estades hospitalàries i augmentar la mortalitat.

**25.000 pacients** moren cada any a la Unió Europea, causa d'una infecció causada per bacteris resistents a molts antibiòtics




### Prescripció antibiòtics



La prescripció d'antibiòtics és responsabilitat del metge.


No prengueu mai cap antibiòtic pel vostre compte ni aconselleu a una altra persona la seva administració.

### No necessiteu prendre antibiòtics




Els antibiòtics no són efectius contra els refredats ni la grip


Per prevenir les infeccions es recomana rentar-se les mans amb freqüència.




### En cas de refredat o grip



Begueu molt de líquid per no deshidratar-vos




Pregunteu al farmacèutic per algun tractament no antibiòtic per alleujar símptomes com: congestió nasal, mal de coll, tos... i descanseu



**Projecte PROA -AP**



## Anexo 3: Hoja informativa a pacientes en caso de no necesitar antibiòtico



**Mútua Terrassa**  
ASSISTENCIAL

Servei de Farmàcia

---

**Informació al pacient** ◀  
Antibiòtics

### Dades generals

- ✦ Els antibiòtics són medicaments utilitzats per prevenir i tractar les infeccions bacterianes, no tenen eficàcia contra els virus.
- ✦ Les resistències als antibiòtics es produeixen quan els bacteris muten en resposta a aquests fàrmacs.
- ✦ Actualment les resistències als antibiòtics són unes de les majors amenaces per a la salut mundial.
- ✦ Les resistències poden afectar a qualsevol persona, sigui quina sigui la seva edat o el país on visqui.
- ✦ Si no utilitzem els antibiòtics de forma adequada deixaran de curar, prolongant les estades hospitalàries i augmentant la mortalitat.
- ✦ Al voltant de 25.000 pacients moren cada any a la Unió Europea, a causa d'una infecció causada per bacteris resistents a molts antibiòtics.

### No necessita prendre antibiòtic:

Els antibiòtics no són efectius contra els refredats ni la grip.

No sol·liciti tractament antibiòtic si els professionals sanitaris diuen que no és necessari.


La prescripció d'antibiòtics és responsabilitat del metge i ha de ser aquest qui els recepti. No prengui mai cap antibiòtic pel seu compte ni aconselli a una altra persona la seva administració.

Per prevenir les infeccions es recomana rentar-se les mans amb freqüència, preparar els aliments en condicions higièniques, extremar precaucions en el contacte amb malalts, vetllar per la seguretat de les relacions sexuals i mantenir les vacunacions al dia.

### En cas de refredat o grip:

Necessita cuidar-se, no prendre antibiòtics!

1. Descansi i cuidis per recuperar-se
2. Begui molt de líquid per no deshidratar-se
3. Pregunti al farmacèutic per algun tractament no antibiòtic per alleujar símptomes com: congestió nasal, mal de coll, tos ...



06/2016 06/2016 06/2016

© Mútua Terrassa, Terrassa 2013.  
Està prohibida la reproducció per qualsevol mitjà sin autorització prèvia de la empresa.

1/1

## Anexo 4: Hoja informativa a pacientes en caso de necesitar antibiòtico



**MútuaTerrassa**  
ASSISTENCIAL

Servici de Farmàcia

**Informació al pacient** ◀  
Antibiòtics

Un antibiòtic és un medicament destinat a acabar amb processos infecciosos produïts per un determinat tipus d'agents microbians, els bacteris. L'objectiu terapèutic de l'antibiòtic és ajudar a l'organisme en la seva lluita biològica enfront dels bacteris causants de la infecció.

### *Dades generals*

- ◊ Els antibiòtics són medicaments utilitzats per prevenir i tractar les infeccions bacterianes, no tenen eficàcia contra els virus.
- ◊ Les resistències als antibiòtics es produeixen quan els bacteris muten en resposta a aquests fàrmacs.
- ◊ Actualment les resistències als antibiòtics són unes de les majors amenaces per a la salut mundial.
- ◊ Les resistències poden afectar a qualsevol persona, sigui quina sigui la seva edat o el país on visqui.
- ◊ Si no utilitzem els antibiòtics de forma adequada deixaran de curar, prolongant les estades hospitalàries i augmentant la mortalitat.
- ◊ Al voltant de 25.000 pacients moren cada any a la Unió Europea, a causa d'una infecció causada per bacteris resistents a molts antibiòtics.

### *Quan necessiti prendre antibiòtic:*

1. *Prengui els antibiòtics quan i com li digui el metge.*
2. *Un cop finalitzi el tractament, si li sobren comprimits no se'ls prengui, excepte sota prescripció mèdica, i preguntant al seu farmacèutic com rebutjar-los.*
3. *En cas de tornar a presentar símptomes similars no prengui antibiòtics sense consultar amb el metge.*
4. *Els antibiòtics, com la resta de medicaments, poden produir efectes secundaris.*



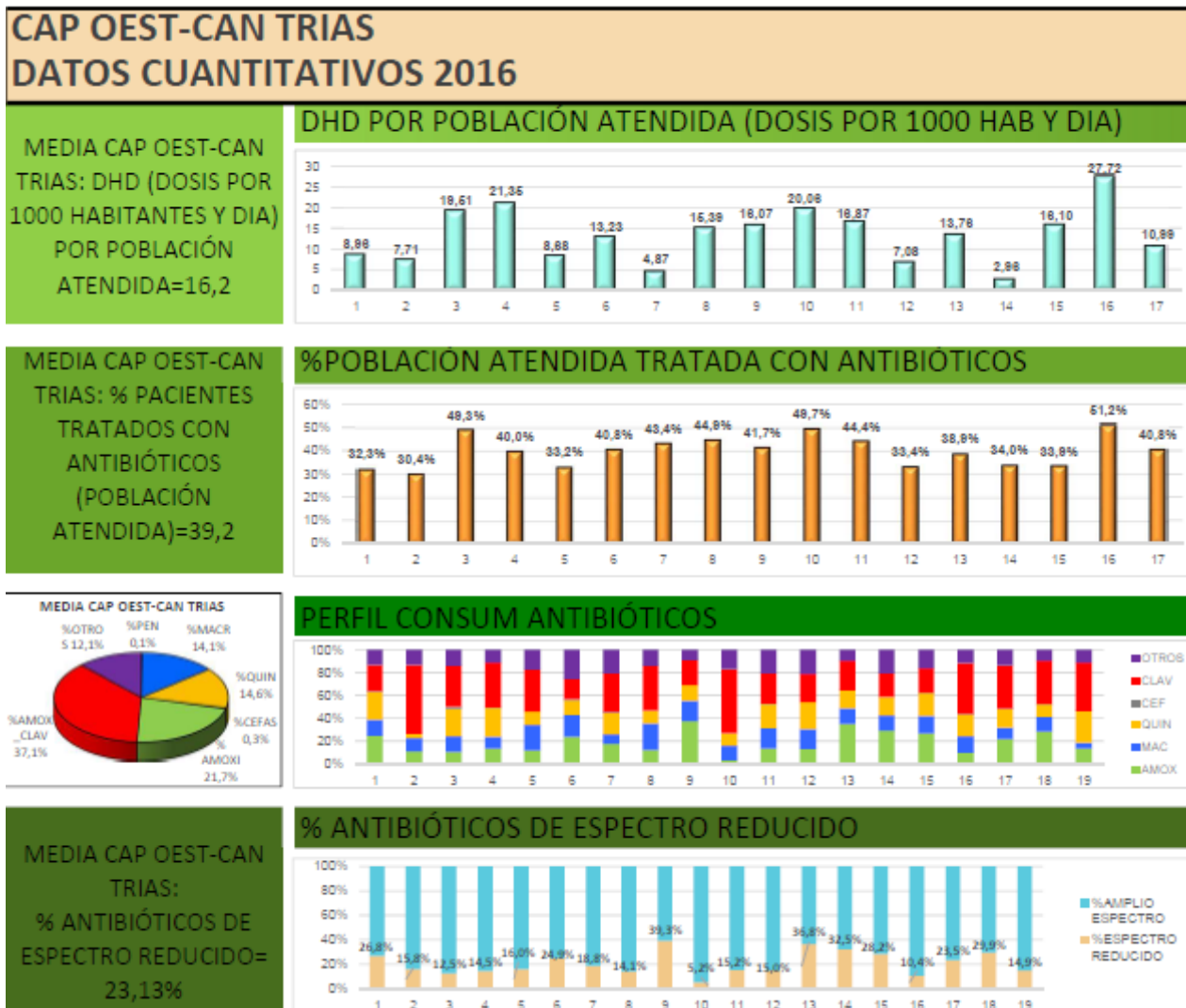
06/2018 DE 0000

M-0000

© MútuaTerrassa, Terrassa 2018.  
Està prohibida la reproducció per qualsevol mitjà sense autorització prèvia de la empresa.

1/1

## Anexo 5: Ejemplo de datos cuantitativos entregados a prescriptores



## Anexo 6: Ejemplo de datos cualitativos entregados a prescriptores

# CAP OEST-CAN TRIAS DATOS CUALITATIVOS 2016

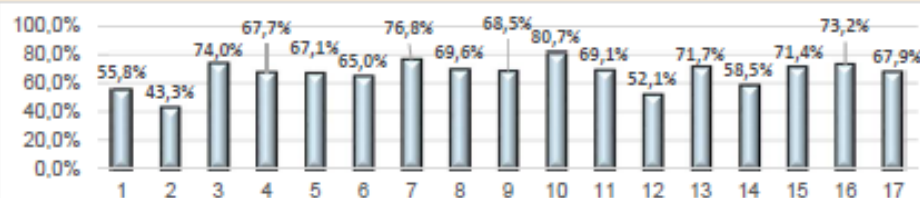
Holanda: 10,8 DHD

Suecia: 13,0

Mútua Terrassa: 15,9 DHD

MEDIA CAP OEST-CAN TRIAS  
FARINGOAMIGDALITIS:  
% TOTAL PACIENTES  
TRATADOS AB: 65,1%

### FARINGOAMIGDALITIS: % Pacientes tratados



### PROA Mútua

FARINGOAMIGDALITIS AGUDA  
- Penicilina VO 500 mg / 12 h o amoxicilina 500 mg / 8 h durante 7 días.

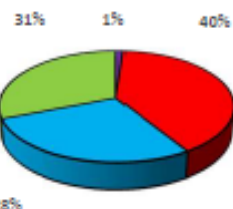
- En caso de alergia confirmada a la penicilina: Clindamicina VO 300 mg / 8 h o macrólido de 16 átomos (josamicina VO 500 mg / 12 h durante 7 días).

SINUSITIS AGUDA  
- Iniciar tratamiento en pacientes con clínica ligera y persistente de más de 10 días o grave de 3-4 días: Amoxicilina VO 750 -1.000 mg / 8 h durante 7 días.

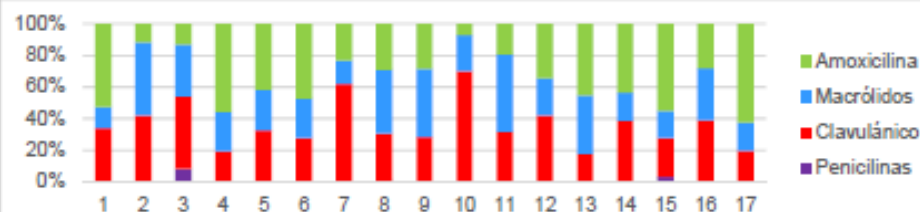
- Si no mejora a las 48 h por sospecha de resistencia a los betalactámicos o bien infección por Haemophilus: Ampliar el espectro substituyendo por amoxicilina-clavulánico VO 875/125 mg / 8 h durante 7 días.

- Alérgicos a la penicilina o intolerantes: Levofloxacino VO 500 mg / 24 h durante 7 días.

MEDIA CAP OEST-CAN TRIAS

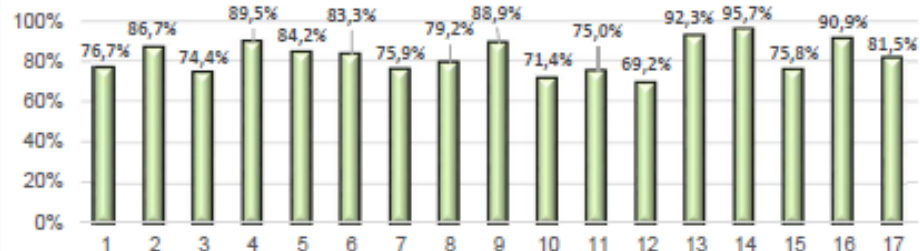


### PERFIL TRATAMIENTO FARINGOAMIGDALITIS



MEDIA CAP OEST-CAN TRIAS SINUSITIS:  
% TOTAL PACIENTES  
TRATADOS AB: 81,1%

### SINUSITIS: % Pacientes tratados con antibiótico



# CAP OEST-CAN TRIAS DATOS CUALITATIVOS 2016

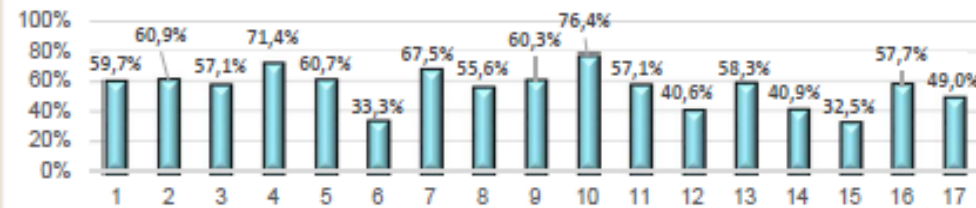
Holanda: 10,8 DHD

Suecia: 13,0

Mútua Terrassa: 15,9 DHD

MEDIA CAP OEST-CAN TRIAS OTITIS MEDIA AGUDA: % TOTAL PACIENTES TRATADOS AB: 58,1%

## OTITIS MEDIA AGUDA: % Pacientes tratados



## PROA Mútua

### OTITIS MEDIA AGUDA

- Si no hay signos de gravedad ni factores de riesgo, no se recomienda tratamiento antibiótico.

- Si no mejora en 48-72 h: Amoxicilina VO 500 mg / 8 h durante 7 días y reevaluar en 48h.

- Si no mejora: Substituir por amoxicilina-clavulánico VO 875/125 mg / 8 h durante 7 días.

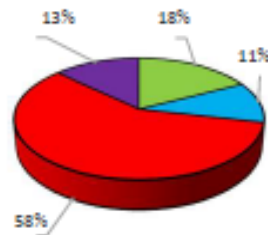
- Alérgicos a los betalactámicos: Levofloxacino VO 500 mg / 24h durante 7 días.

### BRONQUITIS

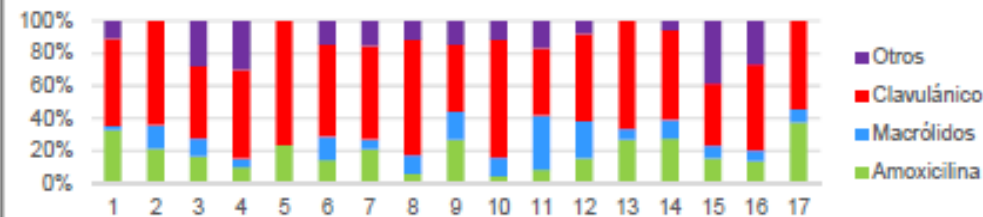
- Más del 90% es de etiología vírica autolimitada y no requiere tratamiento antibiótico.

- Si hay sospecha clínica de infección por B. pertussis: Iniciar tratamiento con Azitromicina VO 500 mg/día el 1º día i 250 mg/día del 2º al 5º día.

MEDIA CAP OEST-CAN TRIAS



## PERFIL TRATAMIENTO OTITIS MEDIA AGUDA



MEDIA CAP OEST-CAN TRIAS BRONQUITIS AGUDA: % TOTAL PACIENTES TRATADOS AB : 78,5%

## BRONQUITIS % Pacientes tratados con antibiótico

