



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Prescripció diferida d'antibiòtics en les infeccions respiratòries agudes no complicades ateses en atenció primària

Mariam de la Poza Abad

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Universitat de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Medicina
Interna

Juny 2019

PRESCRIPCIÓ DIFERIDA D'ANTIBIÒTIC
EN LES INFECCIONS RESPIRATÒRIES
AGUDES NO COMPLICADES ATESES EN
ATENCIÓ PRIMÀRIA



Universitat de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina Interna

Línia de recerca: Biopatologia i bioenginyeria respiratòria, cardiovascular i renal.

**PRESCRIPCIÓ DIFERIDA D'ANTIBIÒTIC EN
LES INFECCIONS RESPIRATÒRIES AGUDES
NO COMPLICADES ATESES EN ATENCIÓ
PRIMÀRIA**

Memòria de tesi presentada per

Mariam de la Poza per a optar al grau de Doctor en Medicina
per la Universitat de Barcelona i realitzada sota la direcció dels
Doctors Pablo Alonso Coello i Carles Llor Vila.

Juny 2019

AGRAÏMENTS

Finalitzar aquesta tesi no hagués estat possible sense el suport professional i personal d'un munt de persones que m'envolten i que han participat enriquint-la i alleugerint les dificultats.

El Dr. Pablo Alonso Coello, co-director de tesi, per introduir-me en el món de la recerca i guiar-me amb rigor i mètode, acompanyant-me durant aquest camí i mantenint-se fins l'últim moment al meu costat. Gracias Pablo por el esfuerzo de seguirme hasta el final todo y escribirla en catalán.

El Dr. Carles Llor, co-director de tesi, per ensenyar-me que dins de la primària es pot fer bona investigació i confiar en que jo també ho podria aconseguir.

Els dimecres de Cochrane i les components d'aquell feliç despatx on compartíem ciència i moments de la vida: Gemma, Esther, Ekate. M'heu omplert de somriures i colors el món de la recerca; i m'heu ajudat a que els problemes de la vida, compartits prenguessin color d'esperança

Els autors de les publicacions d'aquesta tesi, alguns més aprop, altres més lluny, cadascun d'ells aportant el valor que ha calgut per fer possibles les publicacions i que la tesi sortís endavant.

Ramona Ortiz, la meva amiga, la meva confident, el meu suport de la vida. Gràcies per ser-hi al costat des de que vaig dir que iniciava la tesi i gràcies per esperonar-me incansablement. Molts obstacles he salvat gràcies a la teva companyia, avui un més, la tesi.

Aquesta tesi representa un repte acadèmic però també personal. Gràcies a la meva família, als meus pares, Amparo i Manolo, pel seu esforç en fer-me créixer i ajudar-me a estudiar aquesta bonica carrera. Gracias Cherif, por tu apoyo y por unos cuantos viajes hacia el sur durante la tesis que me aportaron horas de reflexión.

Per les paraules d'alè, per no deixar que decaigués, per confiar en la meva capacitat, gràcies Vergara. Per ser font de motivació i inspiració, per carregar-me de ganes de lluitar per un futur millor, gràcies Aleix, Gerard i Anna. I finalment gràcies a tots els companys i amics que han passat pel meu costat durant aquest llarg camí, que han compartit coneixement, aventures i experiències, i que junts hem fet que aquest somni de ser doctora, es faci realitat.

“No és difícil produir microbis resistents a la penicil·lina... s’esdevindran temps en els que la penicil·lina pugui ser comprada per qualsevol persona ... És llavors, quan hi haurà el perill de que la gent s’autoadministri dosis baixes i exposi als microbis a quantitats no letals d’aquest i es tornin resistents”

Alexander Fleming

durant l’entrega del Premi Nobel de Medicina al 1945.

Agraïments	5
Cita	6
ÍNDIX	7
1. Resum	13
1.1. Resum	13
1.2. ResumEN	15
1.3. Abstract	17
2. INTRODUCCIÓ	20
2.1. Les infeccions respiratòries a l'atenció primària	20
2.2 Consum d'antibiòtic i resistències antimicrobianes	24
<i>2.2.1 Espanya en l'escenari de consum antibiòtic i desenvolupament de</i> <i>RESISTÈNCIES ANTIMICROBIANES (RAM)</i>	29
<i>2.2.2 Antibiòtics més consumits a Espanya</i>	33
2.3. Consum d'antibiòtic des de la perspectiva dels pacients	37
2.3.1. Variabilitat de prescripció en el nostre entorn.....	41
2.3.2. <i>Expectatives i actituds dels pacients davant els antibiòtics</i>	43
2.4 El metge d'atenció primària davant la prescripció d'antibiòtics	45

2.5	Polítiques d'antibiòtics davant les resistències antimicrobianes	47
2.6	Estratègies de tractament en les infeccions respiratòries a l'AP	50
2.7	Propostes per a l'ús racional i prudent dels antibiòtics en l'aP	52
2.8	Prescripció Diferida d'Antibiòtica en les infeccions respiratòries ateses a l'aP.	55
3.	Justificació.....	61
3.1.	Justificació del tema d'investigació de la tesi	61
3.2.	Justificació de la tesi per compendi d'articles.....	63
4.	Objectius	66
4.1.	Objectius generals	66
4.2.	Objetius específics.....	66
5.	Mètodes	68
5.1.	Publicació I: Prescription Strategies in Acute Uncomplicate Respiratory Infections. A randomized Clinical Trial.	68
5.2.	Publicació II: Use of delayed antibiotic prescription in primary care: a cross- sectional study	72
	Resultats.....	77
6.1.	Resum de resultats.....	77
6.1.1	Publicació I: Prescription Strategies in Acute Uncomplicate Respiratory	

Infections. A randomized Clinical Trial	77
6.1.2. Publicació II: Use of delayed antibiotic prescription in primary care: a cross-sectional study	80
6.2. Publicacions presentades en la tesi	83
7. Discussió	102
7.1. Discussió dels aspectes principals derivats de les publicacions	102
7.2. Discussió dels aspectes generals en el contexte del coneixement actual	105
7.3. Fortaleses i Limitacions	111
7.3.1. <i>Fortaleses</i>	111
7.3.2. <i>Limitacions</i>	114
7.4. Implicacions	116
7.4.1. Implicacions per a la pràctica clínica	116
7.4.2. <i>Implicacions per a la investigació</i>	119
8. Conclusions	122
9. Bibliografia	125
10. Annexes	134
ANNEX 1: ABREVIATURES	134
ANNEX 2: Figures	135

ANNEX 3: taules	145
ANNEX 4: documentació complementària publicació II	147
ANNEX 5. Membres del grup de treball PDA	156
ANNEX 6. Estudis en vies de publicació del grup investigador en PDA.....	157
ANNEX 7. Protocol assaig clínic	158

RESUM

1. RESUM

1.1. RESUM

Antecedents

La prescripció antibiòtica és una de les principals causes de desenvolupar resistències antimicrobianes i en la majoria de les infeccions on s'utilitzen a l'atenció primària són innecessaris. Tot i aquesta creixent preocupació, Espanya segueix augmentant en l'ús d'antibiòtic i es troba entre els països que més en consumeixen. La prescripció diferida d'antibiòtic podria ser una estratègia efectiva per a disminuir el seu consum.

Objectius

Els objectius principals d'aquesta tesi doctoral són: 1) Determinar l'eficàcia i la seguretat de 2 estratègies diferides comparades amb la prescripció antibiòtica immediata i la no prescripció antibiòtica i 2) Determinar el coneixement i la utilització de la prescripció diferida d'antibiòtic entre els professionals sanitaris de l'atenció primària.

Mètodes

S'han dut a terme dos estudis amb diferent metodologia: 1) Assaig clínic, pragmàtic, randomitzat, multicèntric i obert que compara quatre estratègies de prescripció (dues de prescripció diferida d'antibiòtic, una de prescripció immediata d'antibiòtic i una de no prescripció antibiòtica) en infeccions respiratòries agudes no complicades, i 2) Estudi transversal multicèntric mitjançant una enquesta sobre prescripció diferida d'antibiòtic entre els professionals sanitaris.

Resultats

En l'assaig clínic hem observat una reducció important en el consum d'antibiòtics en les estratègies de prescripció diferida amb un lleuger increment en la durada de símptomes sense ser clínicament rellevant i sense diferències en els símptomes severos, amb una alta satisfacció similar en els quatre grups, però amb una percepció més alta en creure que els

antibiòtics no són adequats per tractar

aquest tipus d'episodis en els pacients assignats a prescripcions diferides, així com també amb menys reconsulta pel mateix procés, que el grup de prescripció antibiòtica immediata.

En l'estudi on vam valorar grau de coneixement i utilització de la prescripció diferida d'antibiòtic mitjançant una enquesta, vam observar que el grau de coneixement entre els professionals sanitaris espanyols és baixa, però com més es dona a conèixer més s'utilitza i més positives són les percepcions sobre la prescripció diferida d'antibiòtic com a eina adequada per utilitzar en les infeccions respiratòries agudes no complicades.

Conclusions

Les estratègies de prescripció diferida d'antibiòtic han demostrat la seva eficàcia i seguretat, reduint de manera important el consum d'antibiòtic quan ho comparem amb la prescripció immediata d'antibiòtic, amb un discret augment en la duració de símptomes lleus (sense diferències en símptomes severos) però sense ser clínicament rellevants.

La majoria dels professionals d'atenció primària a Espanya no utilitzen encara la PDA a la seva pràctica habitual. Però un cop aquests professionals la coneixen, més la utilitzen i més en prenen consciència que és una estratègia que redueix el consum d'antibiòtic, alhora que manté la satisfacció del pacient.

Són necessaris més estudis que abordin limitacions per aplicar la prescripció diferida d'antibiòtic en el nostre àmbit, però amb aquests resultats obtinguts podem posar de manifest la necessitat de difondre l'estratègia diferida entre els professionals de l'atenció primer

1.2. RESUMEN

Antecedentes

La prescripción diferida de antibiótico es una de las principales causas en desarrollar resistencias antimicrobianas y en la mayoría de las infecciones donde se utilizan en atención primaria son innecesarios. Aunque hay una creciente preocupación en este tema, España sigue aumentando en el uso de antibiótico y se coloca entre los países que más antibiótico consume. La prescripción de antibiótico podría ser una estrategia efectiva para disminuir su consumo.

Objetivos

Los objetivos principales de esta tesis doctoral son: 1) Determinar la eficacia y la seguridad de dos estrategias diferidas comparadas con la prescripción inmediata y la no prescripción antibiótica y 2) Determinar el grado de conocimiento y de utilización de la prescripción diferida de antibiótico entre los profesionales sanitarios de atención primaria.

Métodos

Se han llevado a cabo dos estudios con diferente metodología: 1) Ensayo clínico, pragmático, randomizado, multicéntrico y abierto que compara cuatro estrategias de prescripción (dos de prescripción diferida de antibiótico, una de prescripción inmediata de antibiótico y una de no prescripción antibiótica) en infecciones respiratorias agudas no complicadas y 2) Estudio transversal multicéntrico mediante una encuesta sobre la prescripción diferida de antibiótico entre los profesionales sanitarios.

Resultados

En el ensayo clínico hemos observado una reducción importante en el consumo de antibióticos en las estrategias de prescripción diferida con un discreto aumento en la duración de los síntomas sin ser clínicamente relevantes y sin diferencias entre los síntomas severos, con una satisfacción alta y similar entre los cuatro grupos, pero con una percepción más alta en cuanto a la creencia de que los antibióticos no son adecuados para tratar este tipo de episodios en los pacientes asignados en las estrategias diferidas, así como también

con menos reconsultas por el mismo proceso, que en el grupo de prescripción antibiótica inmediata.

En el estudio diseñado mediante una encuesta para valorar el grado de conocimiento y utilización de la prescripción diferida de antibiótico, observamos un bajo porcentaje de conocimiento entre los profesionales sanitarios españoles, pero también observamos que cuanto más se da a conocer la estrategia, más se utiliza y más percepciones positivas se tienen acerca que a prescripción diferida de antibiótico es una adecuada estrategia para utilizar en las infecciones respiratorias agudas no complicadas.

Conclusiones

Las estrategias de prescripción diferida de antibiótico han demostrado su eficacia y seguridad, reduciendo de manera importante el consumo de antibiótico cuando lo comparamos con la prescripción inmediata de antibiótico, con un discreto aumento en la duración de síntomas leves (sin diferencias entre síntomas severos) pero sin ser clínicamente relevantes.

La mayoría de los profesionales de atención primaria en España no utilizan la prescripción diferida en su práctica habitual. Pero una vez estos profesionales la conocen, más la utilizan y más toman conciencia que es una estrategia que reduce el consumo de antibiótico, a la vez que mantiene la satisfacción del paciente.

Son necesarios más estudios que aborden limitaciones para aplicar la prescripción diferida de antibiótico en nuestro ámbito, pero con estos resultados obtenidos podemos poner de manifiesto la necesidad de difundir la estrategia diferida entre los profesionales de atención primaria.

1.3. ABSTRACT

Background

The deferred prescription of antibiotic is one of the main causes in developing antimicrobial resistances and in the majority of the infections are unnecessary when used in primary care. Although there is a growing concern about this issue, Spain continues to show an increase in the use of antibiotics and is placed among the countries which consume the most antibiotics. The prescription of antibiotics could be an effective strategy to reduce their consumption.

Objectives

The main objectives of this doctoral thesis are: 1) To determine the efficacy and safety of two deferred strategies compared with immediate prescription and no antibiotic prescription and 2) to determine the degree of knowledge and use of deferred antibiotic prescription among primary care health professionals.

Methodology

Two studies with different methodology have been carried out: 1) Clinical, pragmatic, randomized, multicentre and open trial that compares four prescribing strategies (two delayed prescription of antibiotics, one with immediate antibiotic prescription and one with non-prescription antibiotics) in uncomplicated acute respiratory infections and 2) Multicentre cross-sectional study by means of a survey of delayed antibiotic prescription among health professionals.

Results

In the clinical trial we have observed a significant reduction in the consumption of antibiotics in the deferred prescription strategies with a discrete increase in the duration of the symptoms which weren't clinically relevant and without differences between the severe

symptoms, with a high and similar satisfaction among the four groups, but with a higher perception regarding the belief that antibiotics are not adequate to treat these types of episodes in patients assigned to deferred strategies, as well as with fewer re-visits by the same process, than in the immediate antibiotic prescription group.

In second study is designed, by means of a survey, to assess the degree of knowledge and use of delayed antibiotic prescription. We observed a low percentage of knowledge among Spanish healthcare professionals, but we also observed that the more the strategy is disclosed, the more it is used, and more positive perceptions are held that deferred antibiotic prescription is an adequate strategy to be used in uncomplicated acute respiratory infections.

Conclusions

Deferred antibiotic prescription strategies have demonstrated their efficacy and safety, significantly reducing antibiotic consumption when compared to the immediate prescription of antibiotics, with a slight increase in the duration of mild symptoms (without differences between severe symptoms) but without being clinically relevant.

The majority of primary care professionals in Spain do not use deferred prescription in their usual practice. However, once these professionals obtain knowledge of the strategy, it is used with greater frequency, as they become aware that it reduces antibiotic consumption, while maintaining patient satisfaction.

More studies are needed to address the limitations of this study so as to apply the deferred prescription of antibiotics in our area, but with these results we can highlight the need to disseminate the deferred strategy among primary care professionals.

INTRODUCCIÓ

2. INTRODUCCIÓ

2.1. LES INFECCIONS RESPIRATÒRIES A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

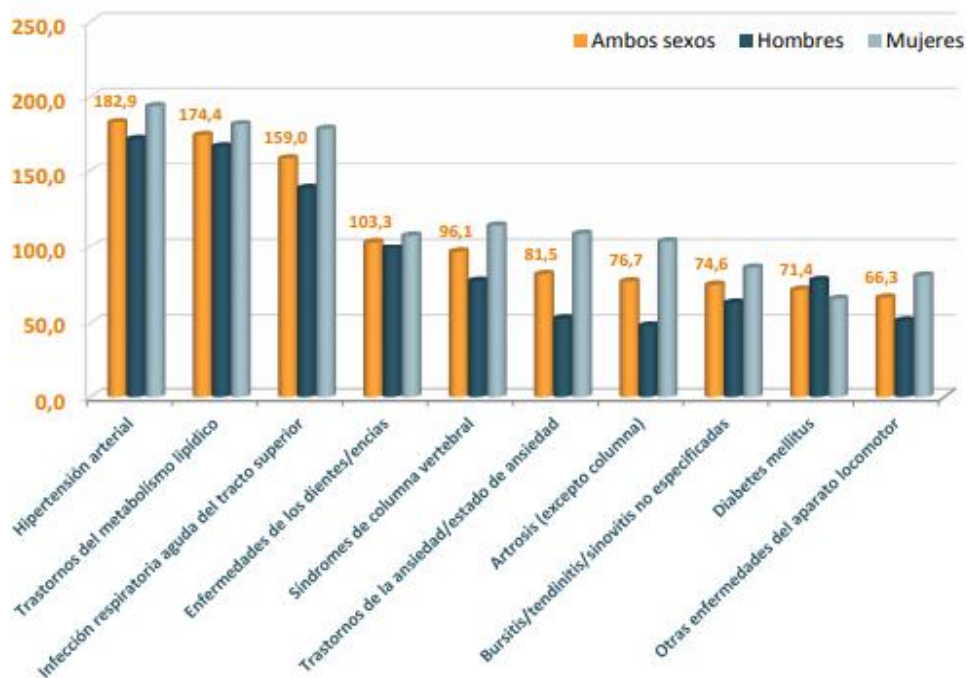
Amb alta probabilitat cadascú de nosaltres patirà una infecció respiratòria aguda al llarg de l'any, infecció que es pot anar repetint any rere any. Malauradament quan els pacients acudeixen amb una infecció respiratòria a la consulta d'atenció primària se'ls prescriurà un antibiòtic i tant el metge com la majoria dels pacients no només pensaran que ha estat el maneig correcte sinó que si no es prescriu l'antibiòtic, el pacient pensarà que el metge no ha actuat bé. És hora d'actualitzar-nos i canviar tant la pràctica mèdica com les percepcions dels pacients.

Les malalties infeccioses són un dels motius més freqüents de consulta a l'atenció primària del nostre país (1) i les infeccions de l'aparell respiratori representen aprop del 70% d'elles, on més de dos terceres parts d'aquestes són del tracte respiratori superior (2).

L'any 2016 es va publicar per primer cop el recull de la BDCAP d'Espanya (3), una base de dades poblacional representativa dels serveis d'atenció primària del Sistema Nacional de Salut: *base de datos poblacional representativa de la población asignada a los servicios de AP del Sistema Nacional de Salud*, fruit de la informatització de les històries clíniques. De les seves dades podem corroborar com el tercer lloc entre els problemes més consultats l'ocupen les infeccions respiratòries del tracte superior (Figura 1).

Considerem infeccions respiratòries del tracte superior el refredat comú, les laringitis, les faringitis/amigdalitis, la rinitis aguda, la rinosinusitis aguda i les otitis mitjanes agudes; i del tracte inferior les bronquitis agudes, les bronquiolitis, les pneumònies i les traqueïtis. La majoria de vegades aquestes infeccions no són molt greus i s'autolimiten evolucionant favorablement, ja que el sistema immunitari de la persona sana és capaç per sí sol d'acabar amb la infecció.

Figura 1. Problemes de salut més freqüents per ordre de freqüència en ambdós sexes. Taxa per mil persones majors de 14 anys. 2012



Les infeccions respiratòries representen el 60% de la prescripció d'antibiòtics en l'atenció primària i sovint és innecessària, així ens ho mostren revisions sistemàtiques consistents (4) on posen de manifest com els antibiòtics tenen una eficàcia limitada en una gran percentatge de les infeccions respiratòries tan en adults com en nens. Dintre d'aquest grup d'infeccions hi ha algunes que amb més freqüència es comporten de manera autolimitada i amb molt baixa freqüència presenten complicacions, aquestes són les otitis mitjanes agudes, la tos aguda o bronquitis aguda, les faringitis i/o amigdalitis, la rinosinusitis aguda i el refredat comú. Si en aquests casos realitzem prescripció antibiòtica quan són infeccions normalment que cursen de manera autolimitada en el temps, no només augmentem el cost econòmic del procés sinó el que és més important, augmentem els esdeveniments adversos al fàrmac (diarrea, vòmits, erupcions cutànies), augmentem la prevalença de microorganismes resistents als antibiòtics i augmentem alhora la consciència al pacient que per processos similars vinguin a consulta per la prescripció d'antibiòtic augmentant les visites a l'atenció primària per a malalties que s'autolimitarien en el temps (5).

Totes aquestes dades ens posa de manifest que la prescripció antibiòtica té conseqüències serioses sobre el pacient i la comunitat. Conseqüències que en els darrers anys han pres més importància i posen en relleu que és necessari reduir l'ús d'antibiòtics, com la majoria d'aquests es prescriuen a l'atenció primària, és des d'aquest àmbit on hem d'impulsar les estratègies que ens ajudin a disminuir l'ús dels antibiòtics.

Els antibiòtics prescrits en les infeccions respiratòries del tracte superior, sovint aporten un mínim benefici o inclús nul en l'evolució de la seva clínica, molts professionals defensen l'ús d'ells no tant pel discret benefici clínic sinó per evitar complicacions. En el cas dels refredats comuns (6), l'antibiòtic no ha mostrat evidència en millorar la simptomatologia i pel contrari sí d'afegir efectes adversos. En el cas de les faringoamigdalitis (7), els antibiòtics només aporten discrets beneficis tant en l'evolució clínica com en el desenvolupament de complicacions, així la durada d'aquests quadres resulta ser d'una setmana tant amb antibiòtic com sense, escurçant la clínica quan es dona antibiòtic unes 16 hores, millora poc rellevant sabent que la durada mitjana del quadre és de 7 dies. En quant a les complicacions com la febre reumàtica, sabem que, en països on aquesta entitat és poc freqüent no és notable la seva disminució i s'hauria de valorar si és més important evitar una complicació poc freqüent front a l'alt percentatge de desenvolupament de resistències antimicrobianes. En les otitis mitjanes (8) revisions recents ens recomanen pautar una analgèsia adequada i limitar l'ús dels antibiòtics amb una conducta expectant 48-72 hores, ja que a nivell clínic l'antibiòtic redueix mínimament el dolor en els primers dies i alhora d'evitar complicacions com les perforacions timpàniques i les otitis contralaterals s'haurien de tractar molts casos coneixent el que això comporta: més efectes adversos i augment de resistències antimicrobianes. Aquest equilibri entre beneficis i danys pel consum d'antibiòtic també és difícil d'aconseguir en les sinusitis agudes (6) on en pacients sense comorbiditats importants, la milloria clínica aportada pels antibiòtics xoquen amb l'alta prevalença dels efectes adversos d'aquests així com el desenvolupament de resistències antimicrobianes (9).

En algunes de les infeccions que afecten el tracte respiratori inferior també observem el mateix, és el cas de les bronquitis agudes (10) on l'evidència mostra beneficis limitats dels antibiòtics, només en alguns pacients com ara persones fràgils i ancians amb multimorbiditat podria tenir efectes beneficiosos encara que modestos. Les aguditzacions de la malaltia pulmonar obstructiva crònica, és una altra tipus d'infecció respiratòria del tracte inferior on les revisions realitzades sobre l'ús d'antibiòtic troben resultats incongruents sobre el benefici dels antibiòtics en pacients ambulatoris o ingressats a hospital sense reduir ni mortalitat ni duració d'estada hospitalària, encara que sí en pacients ingressats en UCI; cal però més recerca per poder decidir quan els antibiòtics aportaran benefici a aquestes infeccions (11). Com en els anteriors casos, sempre hem de valorar els possibles beneficis en un context més ampli del dany que aporta la prescripció d'antibiòtics.

La utilització dels antimicrobians quan no està ben definida la seva prescripció, hauria de ser evitada per diversos motius de gran importància. Per una banda tenim els efectes directes de l'antibiòtic sobre el pacient com són els efectes adversos que es poden presentar: diarrees, vòmits, reaccions cutànies, com a més freqüents entre d'altres. És evident que també encareixen el procés clínic per sí sols i més si hem de tractar els efectes adversos que apareixen. I emmarcant aquests desavantatges es presenta el principal i gran problema de salut pública que representa el desenvolupament de resistències antimicrobianes i que en els darrers mesos ha posat a treballar per la seva prevenció tota la comunitat mèdica a nivell mundial. Alhora s'ha detectat que la prescripció d'antibiòtics augmenta la creença en la població que aquests medicaments són útils per aquests processos on els prescrivim i es relaciona amb una major freqüentació al metge en futures ocasions ja que alimenta les expectatives dels pacients.

2.2 CONSUM D'ANTIBIÒTIC I RESISTÈNCIES ANTIMICROBIANES

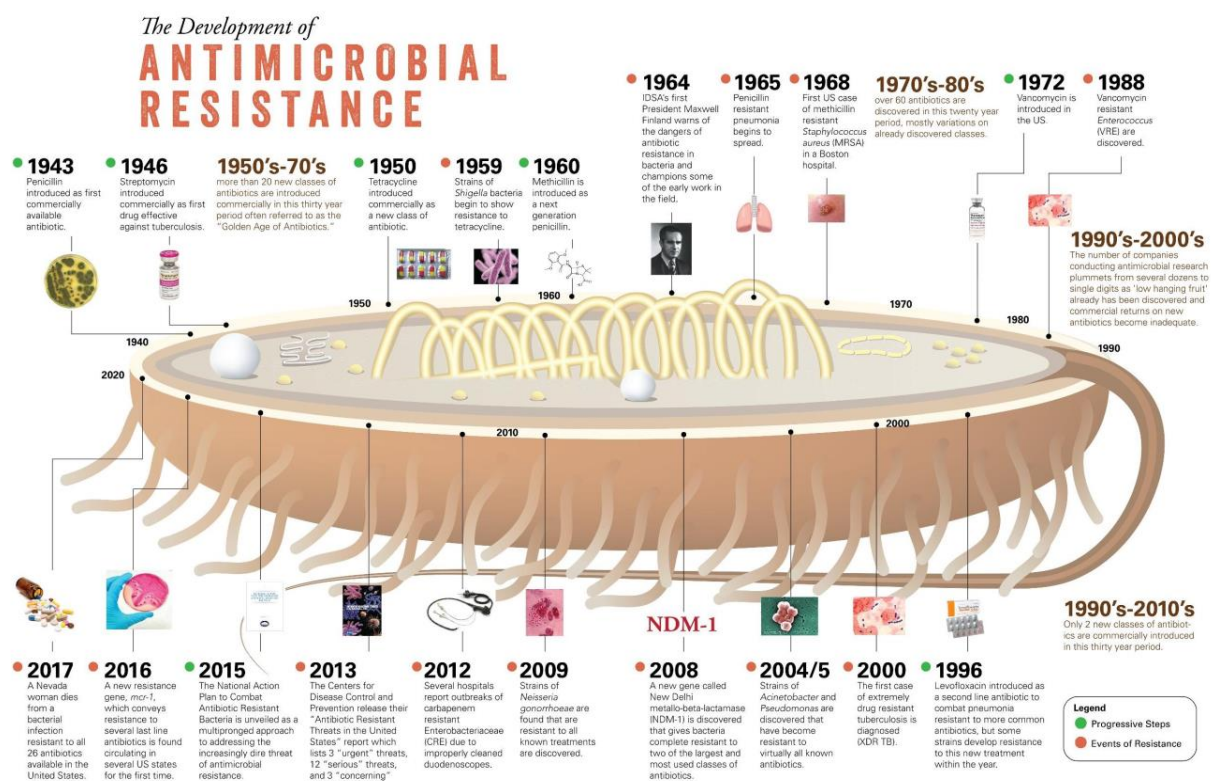
La resistència antimicrobiana es tracta d'un fenomen que apareix de manera natural amb el temps i generalment és degut a modificacions genètiques que desenvolupa el germen davant d'un atac com és l'antibiòtic. Es tracta d'un procés lent però que es veu accelerat amb un mal ús o abús dels antimicrobians.

Quan els anys 40 es va introduir la penicil·lina a la pràctica clínica, per tal d'inhibir els pneumococs es necessitaven concentracions de 0,008 mg/ml i al final del 2002 gairebé la meitat de soques estudiades necessitaven almenys 0,1 mg/ml, és a dir es necessiten de 200 a 800 vegades més penicil·lina (12) en poc més de 60 anys d'utilització.

Durant uns anys (1930-1970) la medicina va poder controlar aquestes resistències amb el descobriment de nous antimicrobians i nous antibiòtics. Però actualment aquest control s'ha vist frenat i l'augment de les resistències antimicrobianes (Figura 2) es presenta com una amenaça creixent i alarmant pels sistemes sanitaris, ja que els pacients amb infeccions per bacteries resistents, tenen un major risc de mala evolució clínica, consumint més recursos sanitaris i en alguns casos aquesta mala evolució pot dur a la mort i per la seva infecció hauran de consumir més recursos sanitaris (12).

Cada cop serà més freqüent pels clínics trobar-nos en escenaris on no disposarem d'opcions terapèutiques per tractar infeccions resistents als antibiòtics. Malauradament la societat es presenta sense compromís i amb manca de consciència general sobre l'abast d'aquest problema. Amb una gran preocupació davant aquesta situació, la Societat Americana de Malalties Infeccioses de la mà del seu president, William Powderly, ha volgut il·lustrar en una monografia "*Faces of antimicrobial resistance*" dotze històries de persones que han patit infeccions de microorganismes resistents, per sensibilitzar la població i fer reflexionar la població que en el segle XXI es pot témer perdre la vida davant una infecció que alguna vegada va ser fàcil de tractar amb antibiòtics (13).

Figura 2. Desenvolupament de les resistències antimicrobianes (*Faces of antimicrobial resistance. IDSA*)



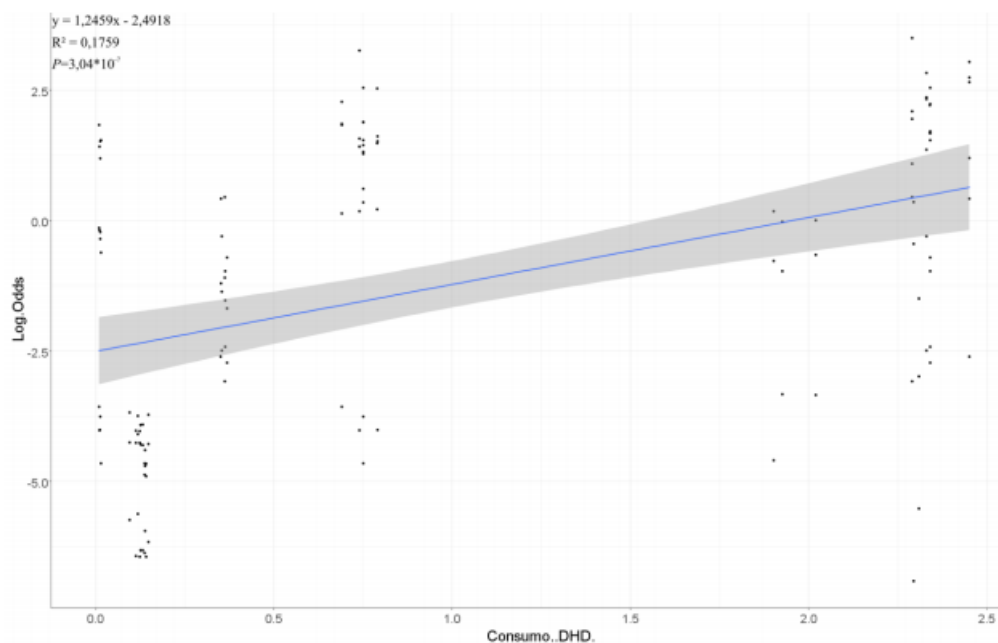
La resistència als antibiòtics afecta a tots els països i actualment figura entre els problemes de salut pública més importants a nivell mundial. Així la lluita contra les resistències antimicrobianes ha de contemplar diverses estratègies a nivell internacional com són la prevenció de les infeccions, l'ús racional d'antibiòtics, la vigilància de resistències i potenciar la recerca i la innovació.

La Organització Mundial de Salut en els darrers anys ha prioritzat amb caràcter urgent l'estudi de les resistències antimicrobianes, arran de detectar la necessitat de nous antituberculostàtics per l'augment de casos de tuberculosi resistent a diversos fàrmacs, i impulsa la creació de noves estratègies per controlar aquestes resistències (14).

Hi ha diversos factors que predisposen al desenvolupament de resistències però cada cop més es reconeix l'ús dels antibiòtics com la principal causa que provoca aquestes resistències. Aquest fet queda palès en una revisió sistemàtica (15) realitzada en pacients amb infeccions agudes tractades a l'atenció primària, en ella s'evidencia l'associació existent entre la prescripció d'antibiòtics i la resistència antimicrobiana desenvolupada per bacteris. Aquestes resistències es desenvolupen igual a diferents nivells: vies respiratòries, urinàries i cutànies. L'efecte de resistència és més fort durant el primer mes de la prescripció antibiòtica però pot perdurar fins a 12 mesos, aquest fet impulsaria el nivell de resistències dins la comunitat. En aquesta revisió conclouen que la prescripció antibiòtica des de l'atenció primària participa de manera important en el problema de les resistències i que és en aquest àmbit de l'atenció primària on cal prendre consciència sobre els beneficis i riscos de l'ús d'antibiòtics, consciència que l'han de prendre tant clínics com pacients(15).

Diversos estudis són els que demostren una relació lineal entre ús d'antibiòtic i aparició de microorganismes resistents (16). En el darrer JIACRA (17), primer anàlisi integrat del consum d'antibiòtics i la seva relació amb l'aparició de resistències, es mostren correlacions significatives positives entre consum d'antibiòtic i percentatge de resistències (Figura 3). A més infereixen gràcies a les dades estadístiques que obtenen que la reducció en el consum de antibiòtics tindria repercussió en la reducció de resistències.

Figura 3. Correlació entre el consum de diferents antibiòtics i grau de resistència del conjunt d'espècies bacterianes examinades.



En aquesta relació lineal entre ús d'antibiòtics i desenvolupament de resistències, podem veure com els països del nord d'Europa mostren menys resistències respecte els del sud que són els que tenen taxes més altes de prescripció d'antibiòtic. Alhora també s'ha vist com les taxes de resistències es poden aturar o fins i tot invertir quan els metges eviten la prescripció inadequada d'antibiòtics (16) (17)

D'igual manera que tenim documentada l'associació d'ús d'antibiòtic i desenvolupament de resistències antimicrobianes, hi ha estudis (18) que documenten com la reducció en la prescripció antibiòtica a l'atenció primària pot reduir les resistències dels gèrmens als antibiòtics. Així Butler et al en fer un seguiment de set anys sobre els antibiòtics utilitzats per infeccions urinàries on s'aïllaven els patògens i s'estudiaven les resistències, van poder observar la clara

associació entre disminució de consum d'antibiòtics i disminució de soques resistents (18). D'aquesta manera conclouen encoratjant als clínics i pacients a fer un ús responsable dels antibiòtics.

Les taxes més altes de prescripció antibiòtica són en l'atenció primària i les infeccions respiratòries representen la indicació més freqüent (19). En observar-se que a Europa existeixen diferències importants en el consum d'antibiòtic i en les taxes de resistències antimicrobianes amb diferències geogràfiques així com en diferents tendències de prescripció d'antibiòtic, neix a Europa l'ESAC (Europe Surveillance Antibiotic Consumption: xarxa internacional de vigilància europea sobre el consum d' antibiòtics) per fer un monitoratge d'aquestes dades. A través d'aquestes es pot avaluar si existeix una associació entre l'ús ambulatori d'antibiòtics i el desenvolupament de resistències antimicrobianes. El document mostra com l'ús d' antibiòtics segueix una distribució variant segons zones geogràfiques sent més baixa al nord d'Europa, moderada a l'est i més alta al sud d'Europa amb una variabilitat estacional (increment superior al 30% en el primer i quart trimestre de l'any respecte al segon i tercer). Així mateix també es troben grans diferències en quant a les famílies d' antibiòtics utilitzats. Nombrosos sistemes de vigilància han documentat una correlació positiva entre el consum d' antibiòtics i el desenvolupament de resistències i d'igual manera confirmen l'existència de resistències en les famílies d' antibiòtics més utilitzades (20).

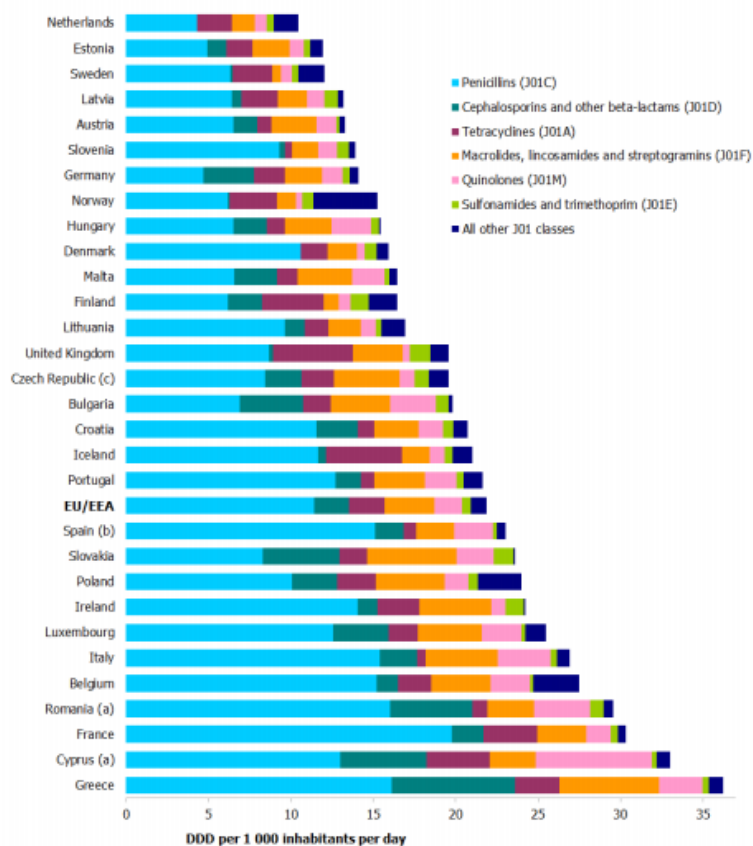
2.2.1 ESPANYA EN L'ESCENARI DE CONSUM ANTIBIÒTIC I DESENVOLUPAMENT DE RESISTÈNCIES ANTIMICROBIANES (RAM)

El coneixement detallat del consum d'antibiòtic és clau per implementar estratègies que optimitzin l'ús d'antibiòtic front l'amenaça que representa les resistències antimicrobianes. Sabem que s'observen diferències en les resistències segons regions, així com també veiem que les famílies d'antibiòtics que s'utilitzen per un mateix procés són diferents entre regions però també hi ha diferències entre prescriptors d'una mateixa regió. L'amenaça que suposa els microorganismes resistents es podria reduir si cada país definís les dades de prescripció i el consum d'antibiòtics, però això es veu dificultat perquè les fonts per obtenir-les són variades: per una banda podem obtenir dades de la prescripció des de l'atenció primària, però d'altra banda hi ha una part d'antibiòtic que s'aconsegueix per la compra directa a farmàcies sense recepta mèdica. En aquest sentit podem observar una gran variabilitat entre països però també en un mateix país depenent de la font consultada [\(21\)\(22\)](#). És el cas d'Espanya, sent un dels països més consumidors d'antibiòtics a la Unió Europea i amb més permissivitat alhora de la venda sense recepta a la farmàcia.

Les dades publicades en la darrera actualització d'*European Center for Disease Prevention and Control* [\(23\)](#) en el seu estudi 2012-2016, es mostra a Espanya per sobre de la mitjana europea de prescripció d'antibiòtic (Figura 4).

Aquesta actualització a més ens apunta una tendència a l'augment per tota la Unió Europea en general [\(23\)](#) en el període 2012-2016, on Espanya també augmenta el seu consum any rere any, així al 2012 el consum mesurat en Dosi Diària Definida (DDD) per 1000 habitants/dia era de 19.7 i al 2016 de 23.0. Cal destacar que els valors publicats per Espanya són els lligats només al consum d'antibiòtic obtingut mitjançant recepta mèdica, és a dir que considerant l'alta permissivitat en aconseguir antibiòtic sense prescripció, les dades de consum seran encara més altes. En la taula 1 es pot veure com aquesta tendència a l'augment d'Espanya és estadísticament significativa.

Figura 4. Consum d'antibiòtic per ús sistèmic a la comunitat per grup d'antibiòtics, 2016. Expressat en DDD per 1000 habitants i dia.



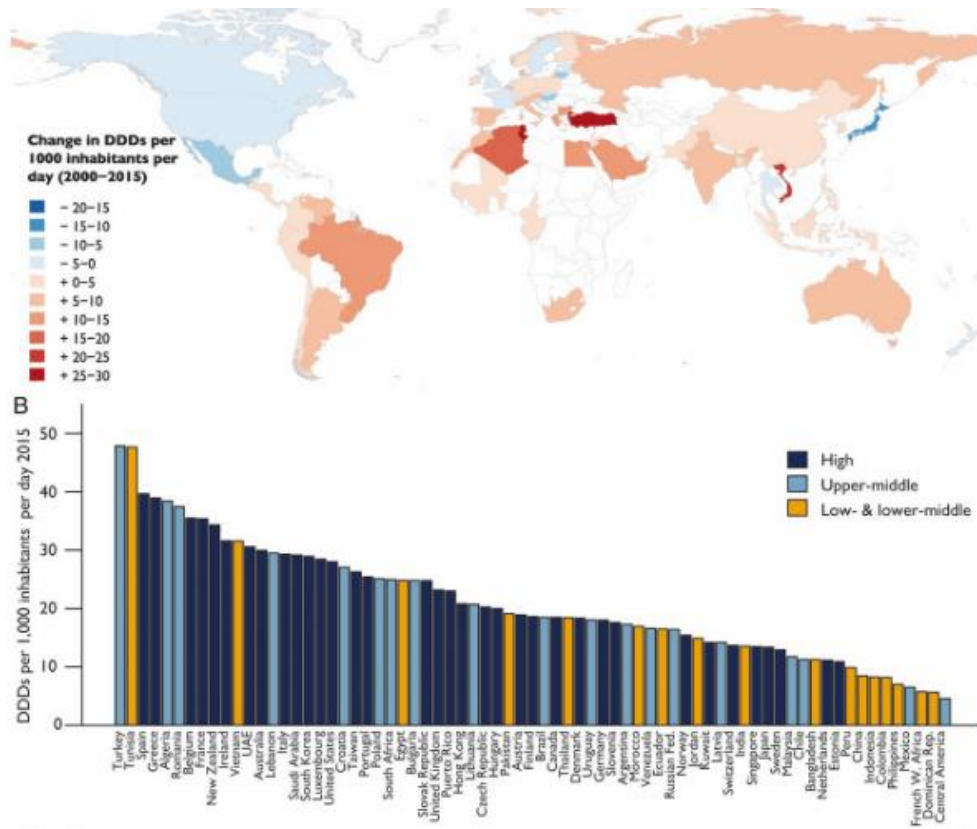
A aquesta publicació anualment s'afegeixen els reports de consum antimicrobià i en el darrer any avaluat, 2017 (24), la tendència encara va marcada per l'augment en el consum, Espanya assolix ratis de consum de 32 DDD per 1000habitants/dia (valors més reals ja que es va tenir en compte en aquestes dades altres tipus de consum, no únicament el lligat a la recepta mèdica) Ocupant el segon lloc en el rànquing de consum d'antibiòtic de països europeus, després de Xipre.

Taula 1. Tendència de consum antibiòtic en els països de la Unió Europea entre 2012-2016. Mesurat en DDD per 1000 habitants i dia.

Country	2012	2013	2014	2015	2016	Trends in antimicrobial consumption, 2012-2016	Average annual change 2012-2016	Statistically significant trend
Netherlands	11.3	10.8	10.6	10.7	10.4		-0.19	
Estonia	11.7	11.7	11.7	12.0	12.0		0.07	
Sweden	14.1	13.0	13.0	12.3	12.0		-0.48	↓
Latvia	13.0	13.5	12.6	13.3	13.2		0.01	
Austria	14.0	16.3	13.9	14.0	13.3		-0.37	
Slovenia	14.3	14.5	14.2	14.5	13.9		-0.08	
Germany	14.8	15.7	14.6	14.3	14.1		-0.27	
Norway	16.9	16.2	15.9	15.8	15.2		-0.38	↓
Hungary	15.0	15.5	16.2	17.0	15.4		0.23	
Denmark	16.4	16.4	15.9	16.1	15.9		-0.13	
Malta	22.5	23.8	23.7	22.2	16.4		-1.37	
Finland	19.5	18.3	18.1	17.2	16.5		-0.71	↓
Lithuania	16.2	18.5	16.0	16.7	16.9		-0.03	
United Kingdom	20.1	20.6	20.8	20.1	19.6		-0.15	
Bulgaria	18.5	19.9	21.2	21.4	19.8		0.42	
Croatia	21.7	21.1	21.4	21.8	20.7		-0.12	
Iceland	22.1*	21.9*	19.3*	19.9	21.0		N/A	
Portugal	22.7	19.6†	20.3†	21.3†	21.6†		N/A	
EU/EEA	21.7	22.3	21.9	22.4	21.9		0.05	
Spain	19.7†	20.3†	21.6†	22.2†	23.0†		0.86	↑
Slovakia	20.0*	23.6	20.9	24.5	23.6		N/A	
Poland	22.9	23.6	22.8	26.2	24.0		0.47	
Ireland	23.0	23.8	23.1	25.6	24.2		0.42	
Luxembourg	27.7	27.7	25.8	26.3	25.5		-0.57	↓
Italy	27.5	28.6	27.8	27.5	26.9		-0.24	
Belgium	29.8	29.6	28.5	29.3	27.5		-0.48	
Romania	30.4*	31.6*	31.2*	33.3*	29.5*		0.00	
France	29.7	30.1	29.0	29.9	30.3		0.11	
Cyprus	29.7*	28.3*	26.1*	31.1*	33.0*		0.95	
Greece	32.5	32.2	35.1	36.1	36.3		1.15	↑
Czech Republic	17.5	18.9	19.1	19.5			N/A	

Però més preocupant encara és el fet d'avaluar les tendències a nivell mundial (25). L'any 2000 els tres països amb més consum d'antibiòtic eren França, Nova Zelanda i Espanya. Tots els països desenvolupats van posar en marxa estratègies per disminuir el consum d'antibiòtic però en l'avaluació de 2015, Espanya continuava ocupant el tercer lloc darrera de Turquia i Tunísia.

Figura 5. Consum d'antibiòtic al món expressat en DDD per 1000 habitants/d

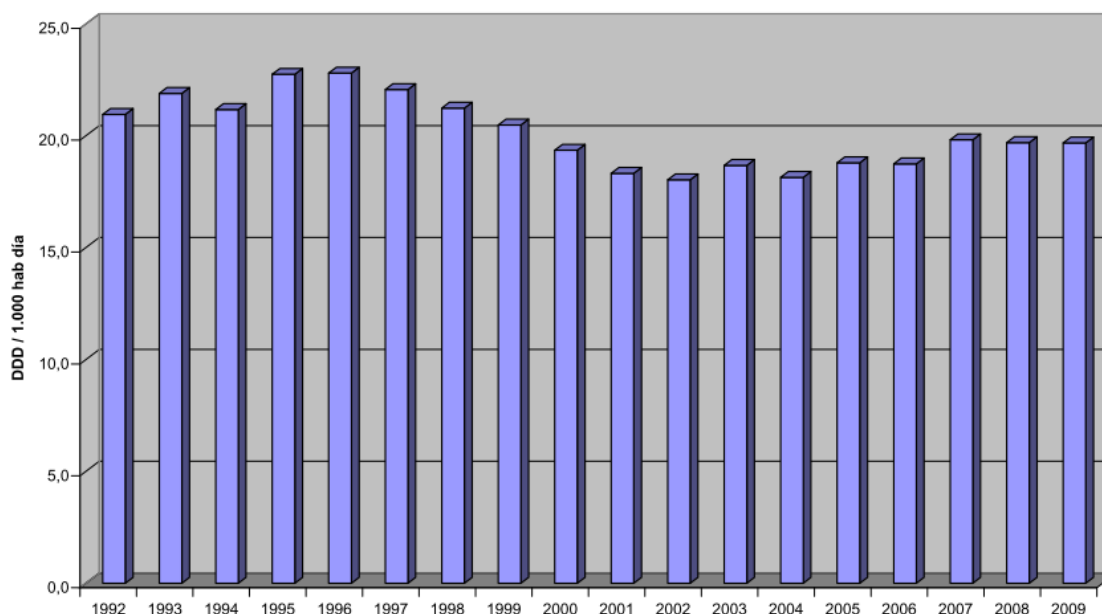


Unes altes ratas de consum d'antibiòtic representen per un país no només una important càrrega econòmica, sinó com ja s'ha explicat anteriorment un important problema de salut pública sobretot per una major taxa de resistències antimicrobianes. La única plataforma de salut en el món que monitoritza el consum d'antimicrobians i les seves resistències és la DANMAP (26), Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme, aquesta plataforma de vigilància ens ajuda a entendre les associacions entre ús d'antibiòtic i desenvolupament de les seves resistències. La seva darrera actualització confirma el creixent nombre de pacients infectats per bacteries que són resistents als antimicrobians.

2.2.2 ANTIBIÒTICS MÉS CONSUMITS A ESPANYA

El consum d'antibiòtics en l'àmbit extra-hospitalari a Espanya ha passat per tres fases ben marcades (Figura 6) en quant a l'evolució del seu ús; una fase inicial fins l'any 1996 on hi ha un increment d'antibiòtics sobretot per la introducció dels nous antibiòtics: macròlids, cefalosporines i augment d'ús de ciprofloxacino i amoxicilina amb clavulànic; després una fase fins el 2001 on l'ús descendeix sobretot per la disminució d'amoxicilina i al final un discret augment sobretot per l'augment de l'ús d'amoxicilina amb clavulànic amb presentacions de majors dosis, per darrerament establitzar-se [\(22\)](#).

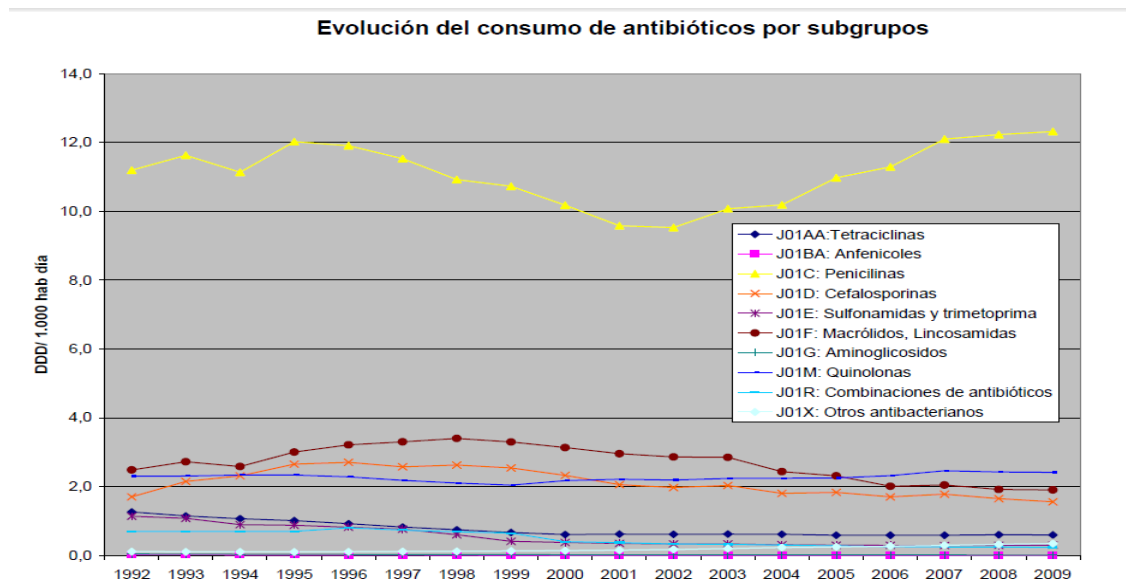
Figura 6. Consum d'antibiòtics a Espanya segons DDD/1000 habitants Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (22).



Si observem l'evolució (22) del consum segons tipus d'antibiòtic entre els anys 1997 al 2009 podem valorar com al nostre país a partir de l'any 2001 existeix un augment lleuger en la utilització d'amoxicil·lina associada a àcid clavulànic, que més tard s'estabilitza. En l'any 2009, el 62,6 % (12,3 DHD) del consum d'antibiòtics es concentra en el subgrup de les penicil·lines. Al que segueixen el subgrup de les quinolones (12,2%; 2,4 DHD), els macròlids (9,7%, 1,9 DHD) i les cefalosporines (7,9%, 1,6 DHD) (Figura 7).

Figura 7. Evolució del consum d'antibiòtics per subgrups

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (22).



Durant el període d'estudi, es va observar un descens en l'ús de penicilines d'ampli espectre sobretot amoxicilina, que contrasta amb l'increment d'amoxicilina associada amb inhibidors de betalactamasa (àcid clavulànic). També sabem que en els últims anys, l'increment en l'ús de DHD d'amoxicilina com amoxicilina clavulànic no es deu a un increment en els envasos dispensats, sinó a que s'utilitzen especialitats de major quantitat de principi actiu i amb major numero de formes

farmacèutiques per envàs. Dintre del grup de macròlids, observem un augment des de l'any 2006, sobretot amb l'azitromicina, sent des de l'any 2008 el macròlid més consumit.

Figura 8. Evolució del consum de Penicilines. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (22)

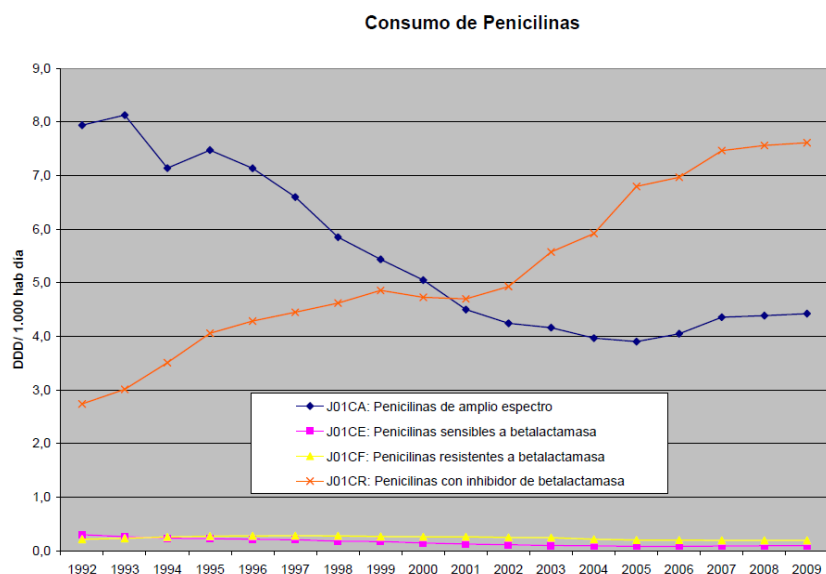
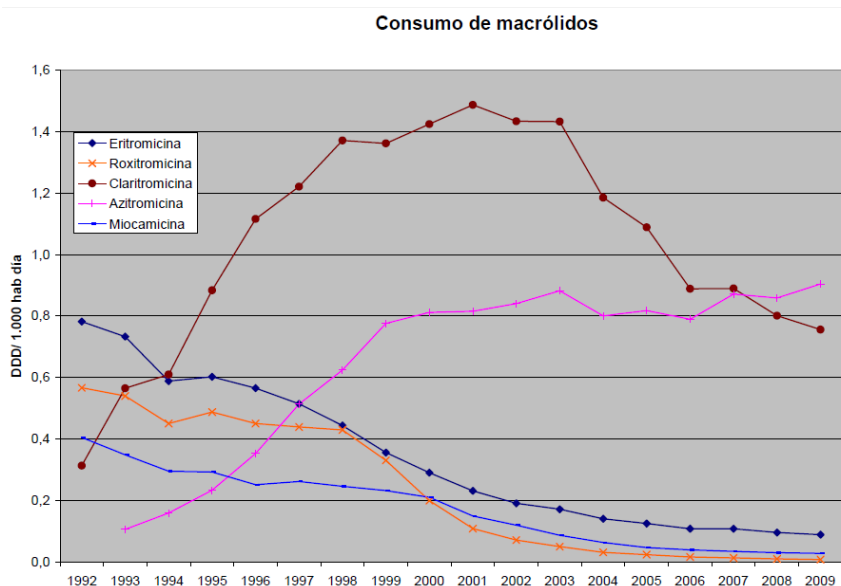


Figura 9. Evolució del consum de Macròlids

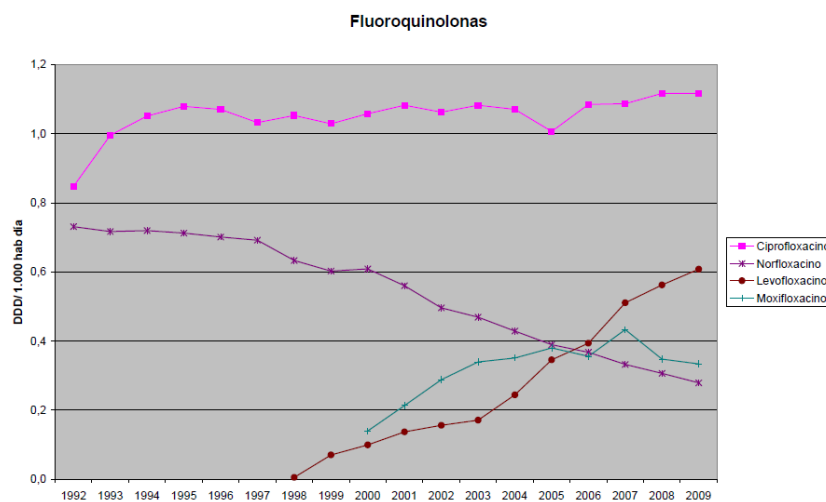
Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (22).



El subgrup de quinolones va mantenir un consum estable durant el període d'estudi, però augmentant les fluoroquinolones i disminuint altres quinolones. Aproximadament el 50% de l'ús de les quinolones s'explica amb ciprofloxacino. Des de l'any 1998 i 2000 amb la comercialització de levofloxacino i moxifloxacino, aquests van incrementar el seu consum notablement però al 2007 s'observa disminució de moxifloxacino. Norfloxacino ha disminuït durant tot el període sobretot a partir del 2000.

Figura 10. Evolució del consum de Quinolones

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (22).



2.3. CONSUM D'ANTIBIÒTIC DES DE LA PERSPECTIVA DELS PACIENTS

La lluita vers les resistències antimicrobianes va definir el primer pla d'acció de la Unió Europea de 2011 a 2016. Aquest primer pla d'acció va constituir un símbol de compromís polític que va estimular a diferents països a adoptar accions per a la utilització prudent dels antimicrobians, la vigilància de consum i resistència d'aquests. Una part essencial de l'estratègia de vigilància va ser iniciar un estudi de l'ús d'antibiòtic i del seu coneixement. Aquest estudi va realitzar-se amb una àmplia enquesta dirigida a la població i coneguda com l'Eurobaròmetre [\(27\)](#).

En aquesta enquesta realitzada anualment, el el darrer període avaluat 2013-2016, hi destaca com una tercera part dels europeus han pres antibiòtics via oral en els darrers 12 mesos, sense canvis respecte els anys valorats, però, en l'estat espanyol aquesta proporció arriba gairebé a la meitat dels enquestats, observant-se un augment en el darrer temps estudiat (Figura 11).

En aquest informe podem observar la diferència que hi ha entre els diferents membres de l'estat europeu avaluats sent Espanya un dels països més consumidors, on casi la meitat dels enquestats (48%) havien pres antibiòtics, contrastant amb Suècia on menys d'una quarta part havien pres antibiòtics (18%) (Figura 12).

Figura 11. Dades de consum d'antibiòtic oral en els darrers 12 mesos Espanya/Europa

Eurobarometer 445. Antimicrobial resistance. June 2016 (27)

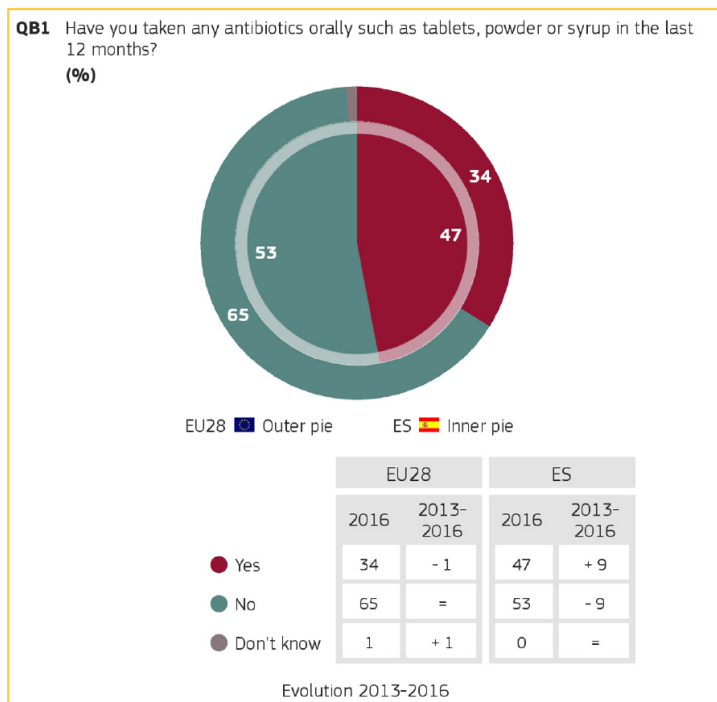
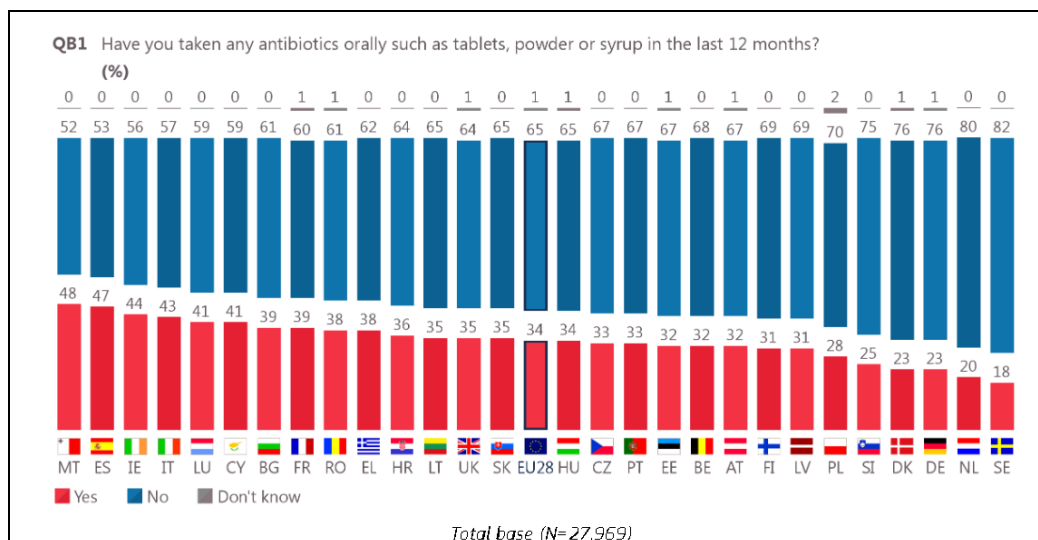


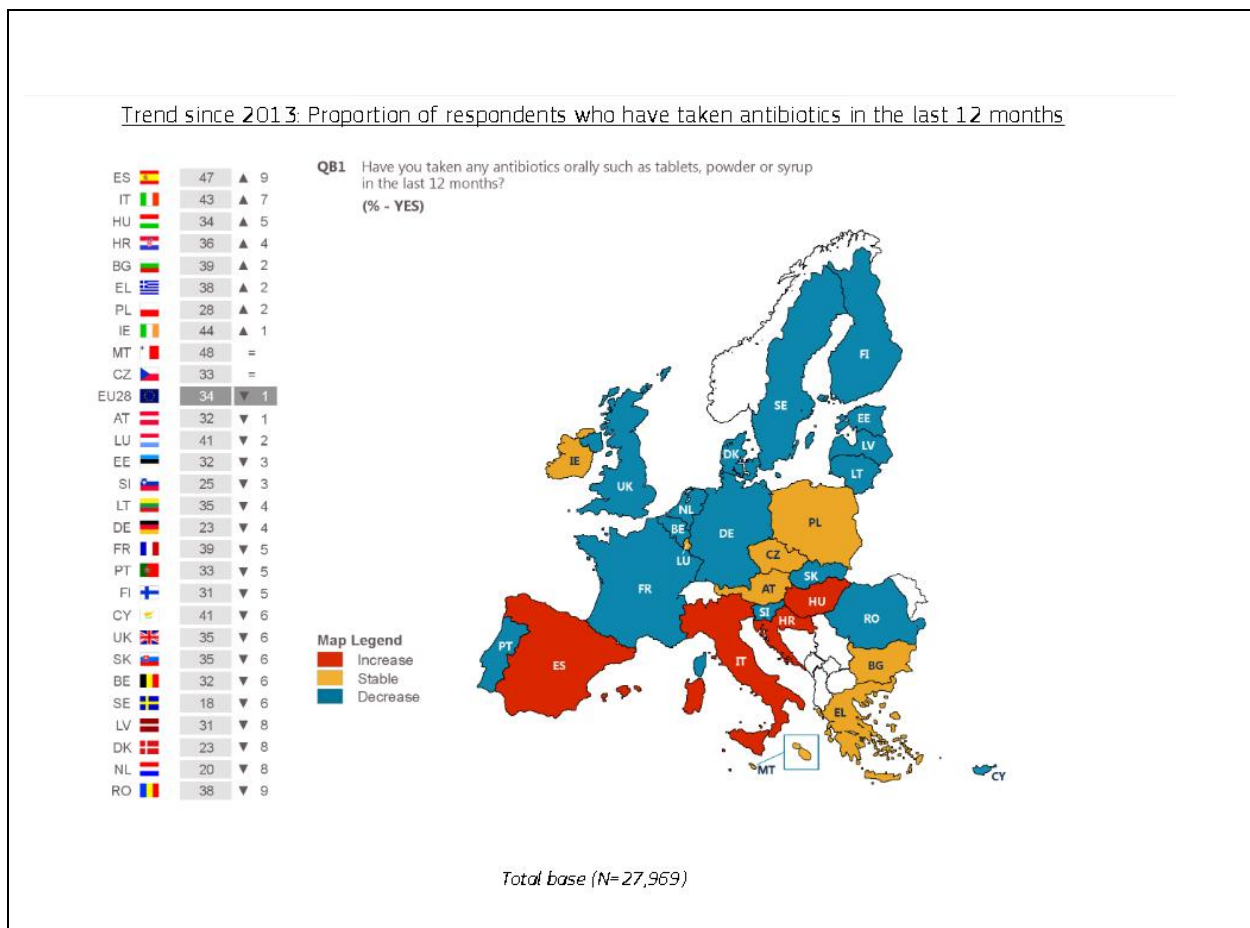
Figura 12. Dades de consum d'antibiòtic oral en els darrers 12 mesos per països UE.

Eurobarometer 445. Antimicrobial resistance. June 2016 (27)



Al 2016, respecte la darrera avaluació realitzada al 2013, es va poder observar canvis en la distribució del consum d'antibiòtic: canvis positius com és el cas de 16 països que van veure disminuïdes les seves taxes de consum (els que més Rumania, Letònia, Dinamarca i Holanda), alguns es mantenen sense canvis, però d'altres països els canvis van ser negatius com és el cas de 4 països que van augmentar el consum d'antibiòtic. És el cas d'Espanya, país amb més alt increment, on el nombre de persones que ha consumit antibiòtic ha augmentat 9 punts percentuals (Figura 13).

Figura 13. Tendència en el consum d'antibiòtic (darrers 12 mesos) en el països de la UE Eurobarometer 445. Antimicrobial resistance. June 2016 (27)



Quant es comptabilitza el consum d'antibiòtic preguntant al ciutadà directament enlloc de valorar les receptes, Espanya és el país que mostra les xifres més altes de consum. I és que a Espanya es calcula que una tercera part de l'antibiòtic consumit no s'aconsegueix per prescripció mèdica tot i que la normativa vigent a l'estat espanyol estableix que els antibiòtics no poden ser venuts sense aquesta.

Però malgrat el marc legal prohibitiu en la venda d' antibiòtics sense recepta, això continua passant i així es confirma en un estudi (28) on es va quantificar el percentatge de farmàcies que venen antibiòtics sense recepta a Catalunya mitjançant actors que simulaven tres casos clínics d'infecció (infecció del tracte urinari, mal de gola i bronquitis aguda). De les farmàcies que sí el proporcionaven es va observar com l' antibiòtic es venia en casi un 80% de les infeccions urinàries, en casi un 35% del mal de coll i en casi un 17% de les bronquitis. D'aquestes farmàcies que venien els antibiòtics, un 84% acompanyava de la venda una explicació sobre la pauta o les preses al dia, un 68% sobre la seva duració i només un 17% preguntaven si tenien al·lèrgies. Només un 52.8% de les farmàcies explicaven que no podien vendre antibiòtic sense recepta mèdica argumentant que era per raons sobre la seva salut o per evitar resistències antimicrobianes (28).

La consciència sobre un ús prudent d'antibiòtic l'han d'assolir a banda dels professionals sanitaris, els farmacèutics comunitaris i també els pacients. Però, no només és el cas dels espanyols on hi ha poca consciència de les serioses implicacions del mal ús i abús d'antibiòtic amb les resistències antimicrobianes. Una revisió sistemàtica (29) d'estudis quantitius i qualitius d'arreu del món sobre el coneixement que tenen els pacients sobre els antibiòtics i les resistències antimicrobianes posa de manifest que els pacients tenen una comprensió incompleta sobre la resistència als antibiòtics amb percepcions errònies sobre les causes i conseqüències. Dades que hem d'utilitzar per reconduir la informació a aquest públic ja que constitueixen un pilar fonamental i poden contribuir a millorar aquesta preocupant situació, tenint ells part de la solució.

2.3.1. VARIABILITAT DE PRESCRIPCIÓ EN EL NOSTRE ENTORN

Existeix una gran variabilitat en la prescripció d'antibiòtics tan dintre como fora d'Espanya. Aquesta variabilitat la veiem no només en l'ús i tipus d'antibiòtic, sinó també en com es donen: dosificació, pauta a seguir, durada del tractament i fins i tot via d'administració (30). Però a l'atenció primària un dels principals problemes que faciliten aquesta variabilitat entre prescriptors és la situació d'incertesa en la que ens trobem alhora de definir l'etiologia de moltes de les infeccions respiratòries i en conseqüència de prescriure antibiòtic o no. Sense gaires eines més que la simptomatologia i la clínica del pacient, hem de prendre una decisió ràpida, condicionada per múltiples factors: els derivats de la demanda del pacient (pressió que realitza el pacient per tal que se li realitzi la prescripció a consulta), els de la demanda assistencial (nombre elevat de visites en agenda, poc temps a consulta), els relacionats amb el metge (formació sobre el tema i informació sobre la repercussió que pugui tenir a nivell assistencial, mèdic i social; així com característiques sociodemogràfiques del metge o percepcions errònies del que espera el pacient), i els derivats del sistema sanitari (permissivitat a Espanya per a la dispensació d'antibiòtic sense recepta a farmàcies) (31).

Aquesta variabilitat és observada entre diversos països però també entre metges d'un mateix país i és que en l'atenció primària, el procés de diagnòstic i la decisió de tractar no sempre van relacionats. Tot i que hi ha criteris clínics ben definits per algunes infeccions respiratòries agudes ateses en atenció primària com són els Criteris de Centor (32) per faringoamigdalitis o els Criteris d'Anthonisen (33) per les exacerbacions de la malaltia pulmonar obstructiva crònica, els metges d'atenció primària donen un valor diferent a la clínica que presenten els pacients alhora de prescriure antibiòtic (34). L'estudi *Happyaudit*, acrónimo de Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield and Use of Antimicrobial Drugs in the Treatment of

respiratory tract infections (auditoria sobre les infeccions respiratòries).

Després d'haver pres la decisió de prescriure antibiòtic, al metge se li afegeix un segon escenari d'incertesa on s'haurà de decidir quin antibiòtic i a quina dosi, intervals, duració i via d'administració cal donar.

Tots aquests factors ens condicionen una important variabilitat alhora de prescriure i consumir antibiòtics, per tant hem de treballar en disminuir aquesta variabilitat. Això ho podem aconseguir amb una bona formació que arribi de manera homogènia als professionals sanitaris, actualització periòdica sobre les infeccions, gèrmens causants i vigilància de resistències antimicrobianes. Però tot i controlar de manera uniforme aquests factors per una altra banda estarà influint també l'experiència del metge i hàbits de prescripció, les actituds del metge front al canvi i la satisfacció de necessitats (relació amb la indústria, amb l'administració i relació amb els pacients) ([35](#)).

2.3.2. EXPECTATIVES I ACTITUDS DELS PACIENTS DAVANT ELS ANTIBIÒTICS

Els pacients també tenen un paper important en la prescripció antibiòtica i poden influir en augmentar aquesta prescripció en el moment de la consulta mèdica.

Diversos escenaris poden emmarcar la visita i determinar la influència sobre el metge que resulti davant una situació d'incertesa amb una prescripció antibiòtica. Els diferents problemes identificats són: expectatives que té el pacient en rebre l'antibiòtic o a l'inrevés, la percepció del metge que el pacient consulta amb fort desig de prescripció antibiòtica, quan el pacient acudeix a consulta havent iniciat prèviament antibiòtic, consultes que s'atenen fora de l'horari normal o en dies festius, consultes successives per no milloria del quadre, dificultats d'accés a l'atenció sanitària, experiència negativa recent del pacient en no rebre antibiòtic, projectes del pacient a curt termini, percepció de gravetat per part del pacient (36).

A nivell europeu amb un estudi (37), es van avaluar pacients de diferents països que havien consumit antibiòtics en edat adulta o bé que els havien administrat als seus fills per una infecció respiratòria aguda. L'estudi va demostrar com més de la meitat dels entrevistats creia que l'antibiòtic era necessari pel seu procés i pressionava al metge per aconseguir-lo. Més del 75% creien que els antibiòtics eren eficaços per accelerar la curació del procés. Més del 80% dels enquestats esperaven una millora després de 3 dies de tractament antibiòtic i aturaven el tractament si ja consideraven el quadre resolt. Entre els països avaluats, Espanya mostrava els percentatges més alts en expectatives respecte els antibiòtics.

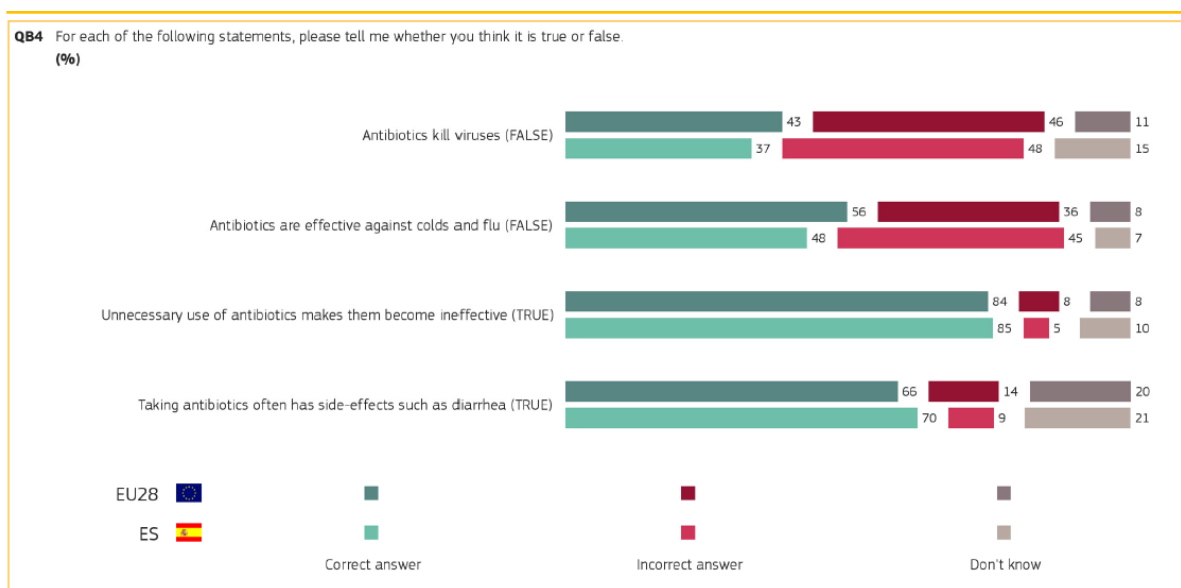
Més de la meitat de la població espanyola (60%) pensa que els antibiòtics són efectius per al refredat o la tos, segons dades de l'Eurobaròmetre 2016 (27) o que són efectius envers els virus, mantenint a Espanya en un dels països on menys

coneixement hi ha sobre l'ús adequat de l'antibiòtic (Figura 14).

A banda de les expectatives del pacient també el metge pot sobreestimar el que espera el pacient sense ser abordat en l'entrevista clínica. La participació del pacient en la consulta és important i ens podem trobar amb conseqüències adverses per la manca d'aquesta participació. Hem d'aconseguir establir una bona comunicació metge-pacient on el metge doni resposta a la seva decisió de tractament o acte mèdic i el pacient expressi les seves expectatives i preferències (38).

Figura 14. Coneixement sobre els antibiòtics en població d'Espanya/UE.

Eurobarometer 445. Antimicrobial resistance. June 2016 (27)



2.4 EL METGE D'ATENCIÓ PRIMÀRIA DAVANT LA PRESCRIPCIÓ D'ANTIBIÒTICS

L'atenció primària és la principal porta d'entrada al sistema sanitari. Els centres d'atenció primària a l'estat espanyol es caracteritzen per oferir facilitat d'accés i continuïtat assistencial amb una alta capacitat resolutiva sent possible tant si els pacients s'adrecen a la consulta del seu metge com si s'adrecen a les consultes d'urgències.

Les infeccions són un dels motius més freqüents i dintre d'elles, la majoria són infeccions respiratòries on el metge realitza un diagnòstic empíric en funció de la clínica del pacient i el seu judici clínic. Sent en comptades ocasions, un tractament etiològic. La majoria de les infeccions respiratòries són virals i les que no, normalment són quadres autolimitats. Només un baix percentatge de les infeccions respiratòries són greus i el metge ha de saber reconèixer i tractar-la. Així sabem que una pneumònia en principi requerirà tractament antibiòtic així com també les exacerbacions greus de la malaltia pulmonar obstructiva crònica, però en menys d'una cinquena part de les rinosinusitis, faringitis i otitis mitjana és necessari l'antibiòtic ([39](#)).

Un cop presa la decisió de prescriure antibiòtics, el metge ha de saber quin antibiòtic donar, que dependrà de la seva formació i actualització incloent a banda de saber quins patògens estan normalment implicats en les infeccions respiratòries, també quines són les resistències en la comunitat on treballa. Un cop triat l'antibiòtic, l'haurà de donar a la dosi, intervals i durada correcte adaptat a les característiques de cada pacient.

Així finalment la prescripció antimicrobiana s'esdevé tot un art al que se li sumen altres factors com són la dispensació des de farmàcia, i les interaccions a nivell humà i social, factors descrits per González et al i representats en el "Triangle de Davis" ([40](#)) (Figura 15).

Figura 15. L'anomenat "triangle del factor humà" en l'ús racional dels medicaments de prescripció. González et al. Farmacología.



Prendre la decisió de receptar antibiòtic en una infecció respiratòria aguda continua sent un pas difícil per al metge d'atenció primària ja que es troba amb la incertesa del diagnòstic, el seu probable origen etiològic viral o bacterià, fer una bona elecció de l'antibiòtic coneixent les taxes de resistències antimicrobianes i finalment tancar el repte de realitzar la prescripció basant-se en la relació entre el metge, el pacient i el farmacèutic dispensador.

Les dades de les que disposem posen de manifest que per promoure l'ús racional d'antibiòtic en el medi extra hospitalari s'hauria de realitzar un abordatge multidisciplinari incloent mesures reguladores (més operatives que les actuals), informatives i educatives als professionals sanitaris i a la població general i implementar aquelles estratègies que hagin demostrat ser més efectives a la pràctica clínica. És bàsic que participin tots els actors que conformen l'escenari en la presa de decisions així els canvis en els hàbits de prescripció es mantindran a llarg termini. Davant la incertesa de quines són les millors estratègies per implementar i com realitzar-ho, calen estudis rigorosos d'intervenció en el nostre entorn local i que demostrin l'efectivitat de la intervenció i així posteriorment fer la difusió dels resultats obtinguts (41).

2.5 POLÍTIQUES D'ANTIBIÒTICS DAVANT LES RESISTÈNCIES ANTIMICROBIANES

La Organització Mundial de la Salut (OMS) en el seu informe d'abril de 2014 a Ginebra destaca la preocupació davant la prescripció d'antibiòtics i les resistències antimicrobianes i escriu el primer informe de caràcter mundial sobre resistències antimicrobianes i les mostra com una greu amenaça real que pot afectar a qualsevol persona de qualsevol país en el moment actual. Ja no és una preocupació de futur sinó que actualment el món es veu abocat a una era post-antibiòtica on les infeccions comuns i lesions menors que han sigut tractables durant molts anys, tornaran a ser potencialment mortals. Així és necessari un esforç mundial per a fer front a la farmacoresistència, la vigilància de les repercussions sanitàries i econòmiques i el plantejament de solucions específiques (42) (Figura 16).

Figura 16. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. WHO (42)



Les recomanacions de la OMS juntament amb les de la Comissió Europea indiquen que per aconseguir l'èxit en la lluita contra les resistències antimicrobianes es requereix d'un plantejament global i multidisciplinari implicant als diferents professionals sanitaris prescriptors (metges i veterinaris), farmacèutics, farmacòlegs clínics, microbiòlegs, professionals d'infermeria, professionals de la medicina preventiva, professionals en el camp de la veterinària, professionals dedicats a la vigilància i estudi de les resistències antimicrobianes, entitats socials que afavoreixin la difusió dels missatges a la opinió pública i de manera molt rellevant, als responsables de l'Administració amb capacitat per implementar estratègies de control. Seguint aquestes directrius l'estat espanyol elabora un document "Plan Estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos" (43) amb l'objectiu d'intensificar la cooperació per al ús adequat d'antibiòtics en la salut humana i animal.

El seguiment del pla és de cinc anys: 2014-2018 i es centra en sis línies estratègiques:

1. Vigilància del consum i de les resistències als antibiòtics
2. Controlar les resistències bacterianes
3. Identificar i impulsar mesures alternatives i/o complementàries de prevenció i tractament
4. Definir les prioritats en matèria d'investigació
5. Formació i informació als professionals sanitaris
6. Comunicació i sensibilització de la població

(Figura 17)

Figura 17. Díptic del Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos

Objetivo General del Plan

El objetivo del Plan es desarrollar una serie de líneas estratégicas y acciones necesarias para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos y, consecuentemente, reducir sus consecuencias sobre la salud de los animales y el hombre, preservando de manera sostenible el arsenal terapéutico existente.

Presentación de líneas estratégicas

Para alcanzar el objetivo del Plan y teniendo en cuenta las áreas prioritarias identificadas en los términos de referencia, se están desarrollando seis líneas estratégicas comunes para la sanidad humana y veterinaria, desde la perspectiva de una sola salud.

Cada una de las líneas estratégicas se ha subdividido en medidas, y estas medidas en acciones concretas.

El Plan se estructura en torno a seis áreas prioritarias

Estas áreas prioritarias se corresponden con cada una de las líneas estratégicas que conforman el Plan.

Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos

1. Vigilancia del consumo de antibióticos y las resistencias microbianas
2. Controlar los movimientos bacterianos
3. Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento
4. Definir las prioridades en materia de investigación
5. Formación e información a los profesionales sanitarios
6. Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de la Agencia de población

www.aemps.gub.es

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
C/ Castojo, 1, Edificio B • E-28002 Madrid

Fecha de publicación en www.aemps.gub.es
27 de noviembre de 2014
NºPO: 083-14-023-2

AEMPS

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

2.6 ESTRATÈGIES DE TRACTAMENT EN LES INFECCIONS RESPIRATÒRIES A L'AP

Com hem destacat fins ara les infeccions respiratòries constitueixen el problema agut més freqüent a l'atenció primària. En el passat s'aconsellava antibiòtic per tipus d'infeccions i va ser apropiada la seva prescripció en una època amb altes taxes de complicacions greus, però actualment les taxes de complicacions són molt menors sobretot en països moderns en desenvolupament. Tot i això ens seguim trobant que la majoria de pacients que venen amb una infecció respiratòria a l'atenció primària continuen rebent antibiòtic perquè tant la majoria dels metges com els pacients encara creuen que és l'actuació correcta.

Hi ha descrits múltiples estudis en atenció primària que mostren un elevat nivell de prescripció antibiòtica inadequada. Un estudi en pacients ambulatoris va calcular una taxa de prescripció anual d'antibiòtics de 506 per 1000 habitants (IC 95% 458-554) de la qual més del 30% es va considerar inapropiada (44). Les malalties infeccioses del tracte respiratori són les que més freqüentment condueixen a aquesta inadequació (44-46). En concret, en aquest darrer estudi la taxa de prescripció anual d'antibiòtics va ser de 221 (IC 95%: 198-245) per 1000 habitants i la meitat d'aquestes, 110, es van considerar inapropiades (44). Resultats similars s'han observat en altres estudis en els quals la prescripció inapropiada estava compresa entre el 45% i el 64,2% (45) (46). En l'estat espanyol podem mostrar un estudi realitzat al País Basc on la prescripció inadequada s'apropa al 40% destacant com a patologia on més es realitza la prescripció inadequada les bronquitis agudes (47). En la mateixa línia d'estudi a Catalunya l'Agència Catalana d'Avaluació de Tecnologies va analitzar la idoneïtat de la prescripció d'antibiòtic a l'atenció primària i va mostrar nivells molt similars amb una falta d'adequació en el 43% (48).

La resistència antimicrobiana representa un problema de salut pública mundial i la prescripció d'antibiòtics està en estreta relació. Hem de mantenir l'eficàcia dels antibiòtics mitjançant un ús racional dels antibiòtics. Les guies NICE

(49), aporten unes directrius de manera senzilla i pràctica per a la prescripció d'antibiòtics i per a totes les infeccions respiratòries agudes no complicades. Aquestes guies descriuen tres tipus d'estratègies diferents per a la prescripció d'antibiòtic davant les infeccions agudes ateses en l'atenció primària:

- **no prescriure antibiòtic**, que comporta una bona informació al pacient indicant que no és necessari l'antibiòtic pel procés que pateix i que es consumeix l'antibiòtic podria presentar efectes adversos, alhora es donen instruccions per si el procés empitjora
- **prescripció immediata d'antibiòtic**, depenent del procés i la gravetat del pacient
- **prescripció diferida d'antibiòtic**, on se'ls hi facilita als pacients una recepta junt amb normes d'ús i així podrà ser retirada de l'oficina de farmàcia en cas que empitjori els seus símptomes en uns dies (depenent del procés), acompanyat d'una bona informació i educació del pacient.

2.7 PROPOSTES PER A L'ÚS RACIONAL I PRUDENT DELS ANTIBIÒTICS EN L'AP

En aquests darrers anys davant la preocupació per potenciar l'ús racional dels antibiòtics, s'han estudiat diverses estratègies enfocades en atenció primària ja que és aquí on està el gruix de les prescripcions. De totes les estratègies avaluades sabem que són poc efectius els mètodes passius dirigits als professionals com per exemple el cursos, l'entrega de guies, les xerrades informatives, entre d'altres. Fins ara és el que s'estava fent ja que en general, s'assumeix que la presentació d'informació tindrà un impacte sobre la prescripció del metge i també assumim que els metges tindran temps, motivació, habilitats i recursos per aplicar aquesta nova informació i que començaran a canviar la seva pràctica habitual, però la realitat no és així i la pràctica diària no ho fa possible (50).

Quan s'apliquen mètodes més actius com intervencions sobre els professionals que poden ser les auditories de resultats, alertes informàtiques, campanyes d'ús racional d'antibiòtic en premsa, indicadors qualitius i quantitius, tallers interactius entre d'altres, es millora la prescripció antibiòtica però no en la mesura esperada i és que en els millors dels casos s'arriba a un 10% de diferència al comparar grups on es fan aquestes intervencions respecte als que no es fan (51) (52).

Dintre dels programes actius amb intervencions sabem que els que tenen més impacte sobre la millora en l'ús adequat d'antibiòtic són: la prescripció diferida d'antibiòtic, la utilització de proves ràpides en la consulta i les activitats dirigides a augmentar les habilitats comunicatives dels metges d'atenció primària (31).

Alhora sabem que tenen millor resultat quan les estratègies van enfocades a reduir la prescripció inadequada en vàries infeccions respecte a quan es centren en una sola patologia, i que com més actors intervinguin també millors són els resultats, és a dir que l'èxit és major si la intervenció va dirigida a metges i pacients, que si quan

és centrada només a metges. També s'ha vist major èxit quan s'apliquen programes que combinen diferents intervencions que quan s'aplica un programa d'una única intervenció (51) (52).

Cal un gir en el disseny dels programes enfocats en la millora de l'ús responsable d'antibiòtics amb una orientació diferent de la que han tingut els programes fins el moment actual, que aconseguixi canviar l'actitud del metge prescriptor i per això és bàsic que el metge s'involucri en aquests programes.

Amb aquests determinants el disseny d'un programa eficaç hauria d'estar enfocat a diverses patologies, hauria de comptar amb la participació de diferents actors (pacients, farmacèutics, administració, metges) i que els metges s'involucressin activament en ell. Així sempre serà més efectiu alhora de millorar la prescripció antibiòtica, que el metge pugui fer una prova de diagnòstic ràpid acompanyant una decisió a consulta o bé donar una prescripció diferida d'antibiòtic tot i empoderar al pacient amb consells sobre l'evolució de la seva patologia que no pas difondre entre els metges una guia de pràctica clínica sobre l'ús racional d'antibiòtic. Així Llor, (53) en una revisió sobre la utilitat dels programes per a la millora de la prescripció antibiòtica conclou que les més eficaces són:

1. **Ús de proves de diagnòstic ràpid:** és una de les tècniques amb millors resultats per disminuir la prescripció d'antibiòtics a consulta, sobretot per les infeccions respiratòries. En aquest tipus d'infecció tenim unes proves que juntament amb la història clínica i l'exploració del pacient ajuden a conèixer l'etiologia del procés. Les més conegudes i utilitzades són les proves antigèniques ràpides per al diagnòstic de faringitis per estreptococ beta-hemolític del grup A, conegudes com StrepA; i les proves de determinació de PCR en sang capil·lar (54) (55). En el cas del diagnòstic de les faringitis, donada la impracticabilitat del gold standard de diagnòstic com és el cultiu faríngic pel temps d'espera en obtenir resultats, tenim l'alternativa de la detecció de l'antigen de l'estreptococ del grup A mitjançant una prova de diagnòstic ràpid, on una revisió sistemàtica amb metaanàlisi (56) deixa palès la precisió de la prova que en un inici va veure el seu ús limitat per dubtes davant la seva sensibilitat i especificitat i variabilitat entre diferents mètodes

de la prova. La determinació de proteïna C-reactiva (PCR) en sang capil·lar ens ajuda al diagnòstic de pneumònies i de sinusitis aguda, la precisió d'aquesta, però és limitada segons una revisió sistemàtica (57) on es conclou que no la podem utilitzar de manera individual però sí complementant amb signes i símptomes guies per a la patologia en concret.

2. **Millora de les habilitats comunicatives:** segurament una de les estratègies més eficients segons un estudi de Cals JW et al (58), on es va avaluar el percentatge de prescripció antibiòtica d'un grup de metges si utilitzaven la PCR o no, i si rebien formació en habilitats comunicatives o no. Quan utilitzaven la PCR el percentatge va disminuir (prescripció antibiòtica: 31% front 43%) i també es veia reduït en el grup de metges que rebien formació en habilitats comunicatives (27% de prescripció antibiòtica front 54%) i els que estaven assignats a ambdues intervencions reduïen la prescripció antibiòtica encara amb un percentatge més alt (23% de prescripció antibiòtica).
3. **Prescripció Diferida d'ATB (PDA):** consisteix en realitzar una recepta d'antibiòtic i proporcionar-li al pacient explicant que només l'han d'utilitzar si persisteixen els símptomes o empitjoren després d'uns dies de la visita. Diversos estudis desenvolupats a Regne Unit han posat de manifest com aquesta eina disminueix el consum d'antibiòtic quan s'utilitza sobre les infeccions respiratòries agudes no complicades. En una revisió sistemàtica (59) Arroll et al, va posar de manifest com la prescripció diferida d'antibiòtic en diferents infeccions respiratòries disminuïa l'ús d'antibiòtic. Va incloure en una revisió sistemàtica cinc assaigs clínics realitzats en infeccions respiratòries agudes no complicades (dos en otitis mitjana, un en refredat comú, un en tos aguda i un en faringitis aguda). A Espanya, previ a la publicació de l'assaig clínic PDA (publicació I d'aquesta tesi) tenim un estudi (60) realitzat per a valorar la prescripció diferida on s'observa una disminució en el consum d'antibiòtic en un de cada tres pacients als que se'ls hi va donar la PDA.

2.8 PRESCRIPCIÓ DIFERIDA D'ANTIBIÒTICA EN LES INFECCIONS RESPIRATÒRIES ATESES A L'AP.

Les Infeccions respiratòries agudes que atenem a l'atenció primària com hem vist fins ara són la majoria d'etiologia vírica, normalment cursen de manera autolimitada (també les d'etiologia bacteriana) i amb poca freqüència es compliquen. Per tant, en molt pocs casos, la prescripció d'antibiòtic estaria indicada. Però no per això és correcte evitar-la de manera majoritària en els pacients amb infeccions respiratòries agudes ja que hi ha diversos motius que no es contemplarien, per una banda no coneixem quins pacients tenen major risc de presentar complicacions que tot i ser infreqüents poden arribar a ser importants per a la salut del pacient; i per una altra banda hi ha pacients que esperen que se'ls hi prescrigui un antibiòtic quan la seva simptomatologia persisteix (61).

Quan els pacients reconsulten pel mateix procés els metges d'atenció primària sobreestimen la proporció dels que esperen d'aquella consulta una prescripció antibiòtics, quan la major part d'ells el que pretenen és assegurar-se de la benignitat del procés infecciós, un estudi (62) realitzat per Britten et al realitzat mitjançant enquestes per valorar les expectatives dels pacients i si influencien al metge en la seva decisió de prescriure antibiòtics, observa com gairebé una quarta part de la prescripció antibiòtics es va realitzar sense seguir criteris estrictament mèdics. Sovint els metges percebem un fort desig del pacient a que se li prescrigui un antibiòtic i li és difícil no realitzar-lo per diversos motius com poden ser el temps a consulta, el dubte de si realitzarà complicacions i la relació metge-pacient. És en aquesta situació on resulta útil utilitzar la Prescripció Diferida d'Antibiòtic, així el metge prescriu l'antibiòtic i li dona al pacient junt amb l'explicació de que només el prengui en cas d'empitjorament uns dies després d'haver-se iniciat el procés respiratori.

La PDA té experiència d'ús en països de l'àrea anglosaxona amb relatiu èxit. La primera evidència de benefici recollida d'aquesta estratègia és d'un estudi anglès (63) realitzat per Little et al, a pacients amb faringitis al 1997.

Podem descriure dos tipus de PDA, en un el metge dona directament la recepta al pacient en la mateixa visita junt amb les normes de quan iniciar el tractament i com ha de seguir la prescripció i en l'altre el pacient també rep tota la informació i consells però enlloc de donar la recepta en el mateix moment de consulta, el fem tornar a recollir-la (59). Aquesta segona manera de realitzar PDA redueix més el consum ja que pressuposa més esforç del pacient en tornar de nou al centre de salut. Els pacients de l'àrea anglosaxona que és la més avaluada fins el moment actual, reben positivament aquest empoderament que realitza el metge sobre ells i no mostren objecció al fet de prendre la decisió d'iniciar o no l'antibiòtic.

Malgrat podem observar a la literatura científica la forta evidència que hi ha de la PDA en quant a millorar l'ús dels antibiòtics, en el nostre país la seva utilització ha estat molt escassa. A l'estat espanyol disposem no obstant, d'un estudi observacional (60) realitzat per Llor et al on també es mostra com la utilització de la PDA en el nostre entorn redueix en una tercera part la utilització d'antibiòtic.

Revisions recents sobre l'ús de la PDA (61) mostren avantatges destacables d'aquesta estratègia realitzats sobre infeccions respiratòries agudes. Entre aquestes una revisió sistemàtica Cochrane (64) va mostrar com no hi havia diferències significatives entre l'evolució de la simptomatologia al realitzar davant les infeccions respiratòries agudes no complicades una prescripció d'antibiòtic de manera immediata o fer-ho de manera diferida, subratllant la reducció en l'ús d'antibiòtics entre els pacients a qui se'ls hi prescriu la PDA. Els autors destaquen que és necessari valorar aquests bons resultats clínics junt l'avantatge que aporta la disminució de prescripció antibiòtica per col·locar la PDA com una bona estratègia a utilitzar en l'ús racional d'antibiòtics.

A l'atenció primària del Regne Unit, la PDA ja és presentada com una estratègia acceptada, que pren més força amb la darrera evidència científica, així un

estudi (65) realitzat per Little, posa de manifesta la seguretat de la PDA ja que no afecta en la resolució de símptomes i sí que mostra una reducció en l'ús d'antibiòtics i a més valorant els usuaris també mostren la bona acceptació per part d'ells i la confiança en rebre PDA. Aquest estudi també posa de manifest com els pacients entren en un cercle viciós quan els acostumem a que per una infecció respiratòria han de rebre antibiòtics i davant episodis similars tornaran a la consulta (augmentant la freqüentació) i cada cop enriqueiran encara més les expectatives de sol·licitar antibiòtics de nou. Aquest "autisme de prescripció" el podem desactivar amb la PDA, ja que empoderem al pacient amb informació de com anirà el seu procés i si es soluciona el quadre, no tornarà a consulta perquè ja sap com actuar davant quadres similars.

Podem presentar la PDA com una bona estratègia per a reduir la prescripció d'antibiòtics a l'atenció primària en infeccions respiratòries no complicades del tracte superior amb quatre pilars importants en un escenari d'alta acceptació pels pacients:

1. La PDA assoleix un acceptable control de simptomatologia, sense que es presentin complicacions afegides al quadre
2. La PDA ha demostrat una reducció important en l'ús dels antibiòtics
3. La PDA resulta efectiva a nivell de canviar les expectatives del pacient i les creences envers l'antibiòtic, ajudant a modificar el comportament dels pacients en millora de freqüentació a l'atenció primària. .
4. I per últim, amb la PDA, el pacient presenta un ràpid accés a l'antibiòtic en cas que no millori.

Com a nova estratègia no està absent de controvèrsies i una de les que s'oposen a la seva difusió ho fa per aquells casos de faringitis estreptocòcciques on hi ha autors que recomanen tractar sempre amb antibiòtics per evitar complicacions supurades. Però darrerament un estudi realitzat a Regne Unit (66) demostra com no hi ha hagut augment d'hospitalitzacions per febre reumàtica o per abscessos periamigdalins que pogués anar referit a una disminució en la utilització d'antibiòtics en les faringitis d'origen suposadament estreptocòccic.

En quant a d'altres processos bronquitis aguda (65) Little et al no van trobar cap diferència en evolució clínica en donar antibiòtic immediat o en realitzar la PDA i defensen la PDA en aquelles situacions on es presenten dubtes raonables sobre l'etiologia del procés (bacteriana o no), sempre que no sigui una infecció complicada o que el pacient no estigui greu o que el pacient no presenti criteris d'hospitalització.

Així volem presentar la PDA com una estratègia més a tenir en compte en casos d'incertesa de diagnòstic etiològic en infeccions respiratòries agudes no complicades, sabent que també pot ser d'ajuda en aquells casos on el metge se sent pressionat perquè el pacient exigeix un antibiòtic o la incòmoda percepció de que el pacient està esperant l'antibiòtic com a resultat d'aquella consulta.

JUSTIFICACIÓ

3.JUSTIFICACIÓ

3.1. JUSTIFICACIÓ DEL TEMA D'INVESTIGACIÓ DE LA TESI

Les resistències antimicrobianes, es presenten avui dia com un problema de salut pública mundial, on totes les autoritats sanitàries coincideixen en donar-li la màxima prioritat. Alhora sabem que el consum d'antibiòtic va estretament relacionat amb el desenvolupament d'aquestes resistències, i que una bona part d'aquest consum s'està realitzant en l'àmbit de l'atenció primària on s'atenen la majoria de les infeccions respiratòries agudes.

Per aquest motiu, l'atenció primària com a porta d'entrada al sistema de salut d'aquest tipus d'infeccions, ha de prendre consciència i lluitar per una prescripció més racional dels antibiòtics i per tant aconseguir reduir les taxes de resistències observades. Diferents propostes han mostrat evidència en reduir el consum d'antibiòtic en l'àmbit de l'atenció primària, com són millorar les actituds comunicatives del personal sanitari, disposar de tècniques de diagnòstic ràpid o també la prescripció diferida d'antibiòtic. Aquesta última té àmplia experiència d'ús i fins i tot està protocol·litzada en països del nord d'Europa, però no coneixem fins ara si a l'estat espanyol es coneix i s'utilitza i si el fet d'implementar-la tindria resultats favorables.

En aquest marc teòric d'alta evidència fora del nostre país, s'enfoca el present projecte, on mitjançant la primera publicació d'aquesta tesi estudiem diversos factors per poder implementar la prescripció diferida d'antibiòtics com una estratègia útil en l'atenció primària davant l'actuació de les infeccions respiratòries agudes no complicades.

Davant la hipòtesi que la PDA és poc coneguda i tindria molts bons resultats si s'apliqués en el nostre entorn, es justifica la segona publicació d'aquesta tesi, amb l'estudi per una banda del grau de coneixement i utilització de la PDA com a eina a l'atenció primària i per altra banda valorem els resultats quan s'implementa en el nostre entorn. En confirmar la nostra hipòtesi, els resultats del projecte serien aplicables a gran número de potencials

pacients visitats en l'atenció primària on comportaria un canvi en la pràctica clínica de les infeccions respiratòries agudes no complicades, infeccions que es viuen actualment amb alt grau d'incertesa i variabilitat. I el més important de tot és que quan el personal sanitari conegui l'eficàcia i seguretat de la PDA en el nostre entorn i la utilitzi, comportarà una potencial disminució de la prescripció d'antibiòtics en aquest tipus d'infeccions.

Així doncs la finalitat del nostre projecte és la de prendre consciència de la nostra situació basal en quant a la PDA i valorar els resultats de la utilització de la PDA. Així la podrem implementar com una estratègia adequada en termes d'eficàcia, eficiència i seguretat, per reduir el consum d'antibiòtic en l'àmbit de l'atenció primària i ajudar des del nostre entorn amb la lluita contra les resistències antimicrobianes.

3.2. JUSTIFICACIÓ DE LA TESI PER COMPENDI D'ARTICLES

Aquesta tesi, que es presenta com un compendi de publicacions, Es basa en dos articles sobre la prescripció diferida d'antibiòtic en les infeccions respiratòries agudes no complicades: 1) un assaig clínic sobre la prescripció diferida d'antibiòtic en infeccions respiratòries agudes (JAMA) i 2) una enquesta sobre el coneixement i utilització en els professionals sanitaris de la prescripció diferida (BMC). Addicionalment, en els annexes s'inclou publicacions relacionades: 1) el protocol publicat de l'assaig clínic sobre la prescripció diferida (BMC) i 2) una editorial sobre els reptes de l'adequació del consum d'antibiòtic motivant l'ús de prescripció diferida d'antibiòtic.

L'interès per a realitzar aquests estudis es va originar en observar com a països anglosaxons la PDA és una estratègia ben instaurada, mentre que no sabíem si en el nostre entorn es coneixia i s'utilitzava i quins resultats tindria la seva implementació.

El projecte va obtenir el premi al millor projecte d'investigació en el XXXIII Congreso SEMFyC. Posteriorment es va obtenir un premi (AQUAS) i una beca (IDIAP) que va ajudar a desenvolupar els projectes i la seva publicació.

Els resultats recopilats en aquesta tesi dels estudis publicats, tenen com a propòsit final difondre la prescripció diferida d'antibiòtic com a una estratègia a valorar pels professionals sanitaris quan es troben davant d'una infecció no complicada per ajudar a l'ús racional de l'antibiòtic i així disminuir les resistències antimicrobianes.

OBJECTIUS

4. OBJECTIUS

4.1. OBJECTIUS GENERALS

Els objectius generals de la tesi són:

- Determinar l'eficàcia i la seguretat de 2 estratègies diferides comparades amb la prescripció antibiòtica immediata i la no prescripció antibiòtica.
- Determinar el coneixement i utilització de la prescripció diferida d'antibiòtic en els professionals sanitaris de l'atenció primària.

4.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS

Els objectius específics de la tesi són:

- Valorar la duració i la severitat dels símptomes en ambdues estratègies
- Valorar el consum d'antibiòtic quan s'utilitza la prescripció diferida d'antibiòtic
- Valorar la satisfacció del pacient en quant a l'atenció rebuda quan se li prescriu PDA
- Determinar les creences dels pacients en quant a l'efectivitat dels antibiòtics
- Determinar el grau d'absentisme (absència laboral o impossibilitat a fer les activitats diàries) en els pacients que reben PDA
- Conèixer si hi ha preferències d'utilització de PDA segons la patologia infecciosa atesa.
- Valorar la percepció del personal sanitari en quant la PDA

MÈTODES

5. MÈTODES

Els mètodes de la tesi són els corresponents a cadascuna de les publicacions que el componen

5.1. PUBLICACIÓ I: PRESCRIPTION STRATEGIES IN ACUTE UNCOMPLICATE RESPIRATORY INFECTIONS. A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.

Disseny i participants

Assaig clínic, pragmàtic, randomitzat, multicèntric i obert que compara 4 estratègies de prescripció d'antibiòtics en infeccions respiratòries agudes no complicades.

Reclutament competitiu en 23 centres de salut de 4 comunitats autònomes espanyoles, des de desembre 2009 fins a juliol 2012. Els pacients inclosos eren de 18 anys o més amb faringitis aguda, rinosinusitis, bronquitis aguda o reagudització EPOC lleu i a més, el metge tenia dubtes raonables sobre si els antibiòtics eren necessaris

Intervencions

Els pacients eren randomitzats en una de les 4 estratègies, dues de les quals (PDA en mà i PDA en recepció) eren estratègies de prescripció diferida i les altres dues eren prescripció antibiòtica immediata i no prescripció d'antibiòtic. Els assignats a PDA en mà, rebien la prescripció en la mateixa consulta i els de PDA en recepció, la podien recollir a partir dels tres dies de la visita.

Tots els pacients de les estratègies diferides rebien les mateixes instruccions : que era normal sentir-se malament uns dies després de la visita i que si després d'uns dies es sentien pitjor o no milloraven podien o bé prendre l'antibiòtic o tornar a consulta amb el seu metge (5 dies en cas de faringitis o 10 per altres infeccions)

Els randomitzats en estratègia d'antibiòtic immediat, se'ls informava d'iniciar prendre l'antibiòtic el mateix dia o bé els de no antibiòtic no se'ls hi ofería cap prescripció antibiòtica. En aquests dos grups se'ls informava igualment que era normal sentir-se malament uns dies després de la visita i que si no milloraven havien de programar-se a consulta amb el seu metge (5 dies en cas de faringitis o 10 per altres infeccions).

En tots els casos l'elecció de l'antibiòtic era decisió del clínic que prescrivia.

Randomització i emmascarament

Els clínics van randomitzar els pacients utilitzant una plataforma electrònica online dissenyada per l'estudi que dividia en 4 grups als pacients introduïts i estratificava segons tipus d'infecció. Ni pacient ni metge estaven cegats.

Objectius

L'objectiu principal va ser mesurar la duració i severitat dels símptomes.

Els objectius secundaris van ser l'ús d'antibiòtic, la satisfacció del pacient amb l'atenció rebuda, la creença en l'efectivitat dels antibiòtics i l'absentisme (incapacitat laboral o bé per a fer les activitats diàries). També es va valorar l'aparició de complicacions (ex: pneumònia, cel·lulitis, abscessos) així com la necessitat de nova visita urgent no programada.

Procediments

Els professionals sanitaris dels centres d'atenció primària informaven personalment als pacients que complien els criteris d'inclusió, seguint un guió estructurat sobre: (1) la durada esperada i la història natural que s'autolimita en uns dies segons procés respiratori; (2) els beneficis marginals i els greus efectes adversos dels antibiòtics; i (3) del procediment i propòsit de l'estudi. La informació també es

donava per escrit als pacients i després signaven el consentiment informat i aquells que acceptaven participar eren randomitzats en una de les 4 estratègies. Posteriorment depenent de l'estratègia assignada rebien instruccions d'acord a aquestes així com també consells sobre l'ús de medicació no antibiòtica.

El primer dia el metge o infermera recollien unes dades basals, posteriorment els pacients rebien un diari de símptomes per anar completant diàriament i posteriorment uns monitors via telefònica recollien més dades de la seva evolució en el dia 2, 7, 15 i 22 mentre els símptomes persistien. Finalment al dia 30 tots els pacients eren visitats pel seu metge.

Els símptomes s'avaluaven mitjançant l'escala Likert de 6 punts, considerant una puntuació de 3-4 com a símptomes moderats i 5-6 com a símptomes severes. La simptomatologia avaluada va ser un grup de símptomes generals com febre, disconfort o malestar general, tos, dificultat per a dormir i canvis en el dia a dia; i després símptomes específics segons el procés el respiratori.

Anàlisi estadístic

Càlcul de la mida de la mostra

Es va calcular una mostra de 150 pacients per braç (600 pacients) considerant una mitjana (SD) de 12 (6) dies de duració d'un procés respiratori agut no complicat sense tractament. Vam considerar com a resultat clínicament rellevant una diferència de 2 dies en la duració dels símptomes en l'estratègia d'antibiòtic immediat, comparant amb les diferides.

Per les nostres anàlisis estadístiques vam usar un error de 5% ($\alpha= 0.05$) i un poder de 80% ($\beta= 0.2$).

Anàlisi Principals

Es van descriure les característiques de la població estudiada amb variables categòriques, i la mitjana (SD) amb variables quantitatives. Per comparar les diferents estratègies vam utilitzar el test χ^2 o test de Fisher per a variables categòriques i anàlisi de la varianza (ANOVA) per a variables contínues. Per a comparar la duració de símptomes entre estratègies es va utilitzar el model de regressió negatiu binomial pel símptoma amb la duració del símptoma (Ex: número de dies amb el símptoma) com a variable depenent i l'estratègia de prescripció i el consum d'antibiòtic com a variables independents. Per la severitat dels símptomes es va utilitzar un model de regressió logística ordenada per símptoma amb severitat del símptoma com a variable depenent i l'estratègia prescrita i el consum d'antibiòtic com a variables independents. Ambdós models de regressió van ser ajustats si informaven de consum d'antibiòtics. Tota l'anàlisi es va guiar per intenció de tractar. Els nivells de significació van ser del 5% ($\alpha=0.05$). Vam utilitzar el programa estadístic STATA versió 13.1 (Statacorp) per a totes les anàlisis estadístiques.

5.2. PUBLICACIÓ II: USE OF DELAYED ANTIBIOTIC PRESCRIPTION IN PRIMARY CARE: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Disseny i participants

Estudi transversal multicèntric mitjançant enquesta.

Va participar el personal sanitari de 23 centres de salut de l'estat espanyol en els que es va realitzar l'assaig clínic PDA citat en l'anterior apartat. Aquests centres sanitaris pertanyien a 4 comunitats autònomes: Catalunya, Navarra, Madrid i País Basc. Es van incloure tots els professionals de salut que hi treballaven en aquests centres independentment de si participaven o no en l'assaig clínic PDA.

Els participants seleccionats van ser aquells autoritzats a prescriure tractaments: metges, residents de medicina de família i personal d'infermeria. El personal d'infermeria es va incloure perquè a l'estat espanyol estan autoritzats a fer l'atenció de la demanda aguda en els centres d'atenció primària. Es va definir com responedors aquells professionals que van tornar una enquesta enviada online i autoadministrada, de manera totalment emplenada.

Intervencions

Es va dissenyar una enquesta a partir de la revisió de la literatura científica utilitzant una combinació de descriptors i termes de text lliure (annex 2), es va realitzar una cerca en MEDLINE (per PubMed des del seu inici fins març 2012) per identificar estudis de PDA.

Es va pilotar l'enquesta amb 6 professionals de la salut (2 metges, 2 infermeres i 2 epidemiòlegs) per avaluar la seva sensibilitat. L'enquesta final constava de 22 ítems

agrupats en 5 seccions (annex 2): (1) dades sociodemogràfiques; (2) escenaris clínics; (3) coneixement i participació a l'assaig clínic PDA; (4) utilització de PDA; i (5) percepcions de PDA. Els escenaris clínics tenien com objectiu avaluar l'ús de PAD en la pràctica habitual: eren dos casos d'infeccions del tracte respiratori sense complicacions que presentaven incertesa respecte la prescripció antibiòtica, una faringoamigdalitis i una exacerbació de malaltia pulmonar obstructiva crònica. Es va utilitzar una eina online per executar l'enquesta i obtenir les respostes. Es van enviar tres recordatoris per correu electrònic als professionals per tal de realitzar l'enquesta en intervals de dues setmanes.

Objectius

L'objectiu principal va ser descriure i avaluar a través d'una enquesta, el coneixement i la utilització de la PDA per part del personal sanitari de l'estat espanyol.

Es van descriure com objectius secundaris determinar les patologies on la PDA s'utilitza de manera més prevalent, així com avaluar quins factors influeixen en la seva utilització.

Anàlisi estadístic

Les dades es van analitzar de manera descriptiva, amb freqüències i proporcions absolutes calculades per a les variables categòriques i mitjanes i desviacions estàndards (o mediana i rang quan no es van aconseguir els criteris de normalitat) calculades per a les variables quantitatives. Els grups de variables categòriques es van comparar mitjançant la prova χ^2 i els grups de variables quantitatives mitjançant l'anàlisi de varianza (ANOVA) per a dades no aparellades o proves no paramètriques (Mann-Whitney).

Les diferències en la utilització de PAD segons patologia i per característiques dels

professionals (edat, ocupació i participació en l'assaig clínic PDA) es van analitzar mitjançant la comparació de proporcions a través de la prova χ^2 . Les respostes a les preguntes obertes es van analitzar i codificar d'acord als temes més freqüents. La significació estadística es va establir en $p < 0,05$ i les dades es van analitzar utilitzant l'SPSS versió 24 (IBM-SPSS).

RESULTATS

6.RESULTATS

Els resultats de la tesi són els corresponents a cadascuna de les publicacions que el conformen.

6.1. RESUM DE RESULTATS

6.1.1 PUBLICACIÓ I: PRESCRIPTION STRATEGIES IN ACUTE UNCOMPLICATE RESPIRATORY INFECTIONS. A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.

Característiques dels participants a estudi

Es van reclutar 405 pacients, dels quals 398 van ser inclosos (figura 1 de la publicació I). D'aquests 136 pacients (34,2%) van ser homes, l'edat mitjana (SD) va ser de 45 (17) anys i 265 pacients (72%) tenia com a mínim educació secundària.

La infecció més freqüent va ser faringitis (n = 184; 46.2%), seguida de bronquitis aguda (n = 128; 32,2%). La gravetat mitjana dels símptomes va oscil·lar entre 1.8 i 3.5 punts en una escala Likert de 0 a 6, i la duració mitjana (SD) dels símptomes descrits en la primera visita va ser de 6 (6) dies. La mitjana (SD) en l'estat de salut general va ser de 54 (20) on 0 correspon al pitjor estat de salut possible i 100 al millor. La majoria dels pacients van ser no fumadors (n = 314; 80,1%) i sense comorbiditat respiratòria (n = 372; 93,5%) (Taula 1 de la publicació I). La presència de símptomes a la primera visita va ser similar entre els 4 grups (taula 2 de la publicació I).

Resultats principals

La durada mitjana (SD) dels símptomes severa va ser de 3.6 (3.3) dies pel grup de prescripció immediata i 4.7 (3.6) dies pel de no prescripció. La mediana de la durada (IQR) dels símptomes severa va ser de 3 (1-4) dies pel grup de PDA en recepció i de 3 (2-

6) dies pel grup de PDA en mà.

Els pacients randomitzats al grup de prescripció antibiòtica immediata van mostrar una duració més curta dels símptomes severos amb les següents diferències: 0.4 dies menys que la PDA a recepció i 1.5 menys que la PDA en mà.

La durada mitjana (SD) dels símptomes moderats va ser de 4.7 (4.0) dies pel grup de prescripció immediata, 5.2 (4.3) dies pel grup de PDA a recepció, 6.0 (5.5) dies pel PDA en mà, i 6.5 (5.2) dies pel grup de no prescripció ($P < .001$). La durada dels símptomes moderats va ser significativament més curta pel grup de PDA en recepció que pel grup de no prescripció ($P = .008$) (taula 3 de la publicació I).

La durada dels símptomes comuns (febre, discomfort, tos, dificultat per a dormir i dificultat per a realitzar les activitats diàries) en el grup de prescripció immediata comparat amb el de no prescripció va ser més curta en 3 dels 5 símptomes ($P < .05$ per a tots). En el grup de prescripció immediata comparat amb els grups de PDA en recepció i PDA en mà, la durada va ser significativament diferent només per a discomfort o dolor general (PDA en recepció, $P = .003$; PDA en mà, $P = .05$). Comparant amb el grup de no prescripció antibiòtica, la durada de 2 dels símptomes comuns va ser més curta pels grups de PDA en mà i per un dels símptomes en el grup de PDA en recepció ($P < .05$ per a tots) (taula 3 de la publicació I).

La màxima severitat per a qualsevol dels símptomes es va puntuar amb una mediana (IQR) de 5 (3-5) punts en la prescripció immediata, 5 (3-5) punts en la PDA en recepció, 5 (4-5) en la PDA en mà i 5 (4-6) en el grup de no prescripció antibiòtica ($P = .009$). La severitat dels símptomes específics i l'estat de salut general va ser similar en els 4 grups (taula 4 de la publicació I).

Resultats secundaris

En el grup de la prescripció immediata, 92 pacients (91.1%) van utilitzar antibiòtics, comparat amb 12 pacients (12.1%) en el grup de no prescripció antibiòtica, 23 (23.0%) en el grup de PDA en recepció i 32 (32.6%) en el grup de PDA en mà. No es van observar

diferències en quant a complicacions, efectes adversos o necessitat d'atenció urgent no programada entre els quatre grups. Tampoc es van observar diferències en la percepció de l'estat general de salut avaluat als 30 dies. La majoria de pacients que van recollir els antibiòtics van respondre que els van prendre (taula 5 de la publicació I).

Les ratis d'absentisme van ser més baixes en els grups de PDA (PDA en recepció, 18 [21.4%]; PDA en mà, 23 pacients [25.8%]) que en el grup de prescripció antibiòtica immediata (28 pacients [33.3%] i que en el grup de no prescripció antibiòtica (33 pacients [39.8%]) ($P = .14$). La creença en que els antibiòtics no tenen efecte o no són molt efectius en aquest tipus d'infeccions, va ser més alta en els pacients dels dos grups de PDA (PDA en recepció, 12 pacients [15.6%]; PDA en mà, 16 pacients [19.0%]) que el grup de no antibiòtic (15 pacients [19.7%], i que el d'antibiòtic immediat (7 pacients [8.2%]) ($P = .02$). Finalment, van haver-hi més pacients del grup d'antibiòtic immediat ($n = 72$ [85.7%]) que van respondre que tornarien a consultar al seu metge per un episodi similar que els pacients del grup de no antibiòtic ($n = 59$ [70.2%]), PDA en recepció ($n = 58$ [69.1%]), i que PDA en mà ($n = 60$ [69.0%]) ($P = .06$).

6.1.2. PUBLICACIÓ II: USE OF DELAYED ANTIBIOTIC PRESCRIPTION IN PRIMARY CARE: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Característiques dels participants a estudi

Van rebre l'enquesta online un total de 375 professionals sanitaris, dels quals un 37.7% participaven en l'assaig clínic; 215 van respondre l'enquesta (rati de resposta 56%). La mitjana d'edat (SD) dels responedors va ser de 46.3 (10.1) anys, el 72.6% (n = 156) eren metges de família i un 74.4% (n = 160) eren dones. Les característiques dels que finalment van respondre estan descrites a la taula 1 de la publicació II.

Resultats principals

Dels 215 responedors, 46% (n = 99) utilitzava la PDA en la seva pràctica diària abans de conèixer l'assaig clínic PDA (37.8% de metges i 15.3% d'infermeres; $P = .013$), i 66.6% (n = 143) van utilitzar la PDA en la seva pràctica diària durant l'assaig clínic PDA (69.2% metges i 20.3% infermeres; $P < .001$). En quant a la manera d'aplicar la PDA, 76.3% (n = 106) de pacients rebien PDA directament, 15.1% (n = 21) recollien la prescripció de recepció, 7.2% (n = 10) eren derivats al seu metge, i en un 1.4% (n = 2) de pacients es van utilitzar d'altres estratègies.

Resultats secundaris

La PDA va ser utilitzada principalment en les infeccions agudes de tracte respiratori superior (N = 143; 91.5%), seguides a distància, de les infeccions urinàries (45.1%), infeccions dentals (36.6%), infeccions de la pell (23.9%), oculars (14.8%), digestives (5.6%) i d'altres infeccions (7%) (Figura 1 de la publicació II). Respecte a la utilització de PDA en les infeccions respiratòries, l'entitat on amb més freqüència va ser

emprada van ser les faringoamigdalitis (88.7%), seguides de les bronquitis agudes (62.7%), les exacerbacions d'MPOC lleus(59.9%), les sinusitis (51.4%), i les otitis agudes mitjanes (45.1%) (Figura 2 de la publicació II). En quant a l'estratègia de prescripció utilitzada en l'escenari de les faringoamigdalitis; 50.2% van rebre prescripció de no antibiòtic, 3.3% prescripció d'antibiòtic immediat, i 30.7% PDA (19.1% en mà i 11.6% a recepció). En quant a les exacerbacions d'MPOC lleus, 0% van rebre no antibiòtic, i 84.7% antibiòtic immediat, mentre que un 4.2% van rebre PDA (en mà en tots els casos).

Van respondre com a totalment d'acord i d'acord en l'enquesta (Figura 3 de la publicació II) que la PDA redueix el nombre de visites d'urgència en l'atenció primària (85.4%; n = 134); que la PDA redueix el nombre de visites sense cita (79%; n = 124); que la PDA és una bona estratègia per a optimitzar l'ús dels recursos disponibles (85.2%; n = 133); que la PDA redueix l'ús de l'antibiòtic de manera inapropiada, (73.7%; n=115); que els pacients estan satisfets amb la PDA (75.6%; n=118); i que la PDA pot canviar les percepcions sobre la necessitat d'antibiòtic per a determinades infeccions (68.8%; n=108).

Els professionals que prèviament utilitzaven PDA en la seva pràctica diària tenien una perspectiva molt més favorable cap a la PDA, respecte als que no utilitzaven PDA, contestant totalment d'acord i d'acord en els següents ítems: PDA redueix el nombre de visites urgents a l'atenció primària (93.6% versus 80%; $P < 0.001$); PDA és una bona estratègia per optimitzar els recursos disponibles (95.1% versus 78.9%; $P < 0.001$); PDA redueix l'ús inapropiat d'antibiòtic (86.9% versus 65.2%; $P < 0.001$); els pacients estaven satisfets amb PDA (91.8% versus 65.3%; $P < 0.001$); i PDA pot canviar les percepcions dels pacients sobre les necessitats d'antibiòtics per a determinades infeccions (87.1% versus 56.9%; $P < 0.001$). Les úniques diferències no significatives en la comparació d'aquests grups va ser que la PDA redueix el nombre de visites sense cita (80.7% versus 77.9%; $P = 0.131$).

Els factors que reflecteixen unes ratis d'utilització de PDA més altes van ser: participació versus no participació en l'assaig clínic PDA (74.1% versus 46.2%; $P < 0.001$), ús previ de PDA versus no haver utilitzat mai PDA (86.8% versus 44.2%; $P < 0.001$), i ser metge versus infermera (81.8% versus 18.2%; $P < 0.001$). No es van trobar diferències significatives en quant a l'ús de PDA en cap dels següents factors: tenir tècniques de diagnòstic ràpid disponibles al centre de treball, edat (mitjana 46.7 versus 46.4 anys; $P = 0.796$); experiència laboral (mitjana 21.8 versus 21.71 anys; $P = 0.929$); ni en el fet de treballar en un centre docent versus treballar en centre no docent (69.2% versus 65%; $P = 0.561$).

6.2. PUBLICACIONES PRESENTADAS EN LA TESI

Publicació I: Mariam de la Poza Abad, MD; Gemma Mas Dalmau, MD; Mikel Moreno Bakedano, MD, PhD; Ana Isabel González González, MD; Yolanda Canellas Criado, MD; Silvia Hernández Anadón, MD, PhD; Rafael Rotaeché del Campo, MD; Pere Torán Montserrat, MD; Antonio Negrete Palma, MD; Laura Muñoz Ortiz, MD; Eulàlia Borrell Thió, MD; Carl Llor, MD, PhD; Paul Little, MD; Pablo Alonso-Coello, MD, PhD; for the Delayed Antibiotic Prescription (DAP) Group. Prescriptions Strategies in Acute Uncomplicated Respiratory Infections. A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern. Med. 2016;176 (1): 21.

JAMA Intern Med 2016. Facto d'impacte (FI) 7,91; primer quartil (Q1) (H índex 313)

Original Investigation

Prescription Strategies in Acute Uncomplicated Respiratory Infections

A Randomized Clinical Trial

Mariam de la Poza Abad, MD; Gemma Mas Dalmau, MD; Mikal Moreno Bakiedano, MD, PhD; Ana Isabel González González, MD; Yolanda Canellas Criado, MD; Silvia Hernández Anadón, MD, PhD; Rafael Rotaesche del Campo, MD; Pere Torán Morserat, MD; Antonio Negrete Palma, MD; Laura Muñoz Ortiz, MD; Eulàlia Borrell Thió, MD; Carl Llor, MD, PhD; Paul Little, MD; Pablo Alonso-Coello, MD, PhD; for the Delayed Antibiotic Prescription (DAP) Group

IMPORTANCE Delayed antibiotic prescription helps to reduce antibiotic use with reasonable symptom control. There are different strategies of delayed prescription, but it is not yet clear which one is the most effective.

OBJECTIVE To determine the efficacy and safety of 2 delayed strategies in acute, uncomplicated respiratory infections.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS We recruited 405 adults with acute, uncomplicated respiratory infections from 23 primary care centers in Spain to participate in a pragmatic, open-label, randomized clinical trial.

INTERVENTIONS Patients were randomized to 1 of 4 potential prescription strategies: (1) a delayed patient-led prescription strategy; (2) a delayed prescription collection strategy requiring patients to collect their prescription from the primary care center; (3) an immediate prescription strategy; or (4) a no antibiotic strategy. Delayed prescription strategies consist of prescribing an antibiotic to take only if the symptoms worsen or if there is no improvement several days after the medical visit.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary outcomes were the duration of symptoms and severity of symptoms. Each symptom was scored using a 6-point Likert scale (scores of 3 or 4 were considered moderate, 5 or 6, severe). Secondary outcomes included antibiotic use, patient satisfaction, and patients' beliefs in the effectiveness of antibiotics.

RESULTS A total of 405 patients were recruited, 398 of whom were included in the analysis; 136 patients (34.2%) were men; mean (SD) age, 45 (17) years. The mean severity of symptoms ranged from 1.8 to 3.5 points on the Likert scale, and mean (SD) duration of symptoms described on first visit was 6 (6) days. The mean (SD) general health status on first visit was 54 (20) based on a scale with 0 indicating worst health status; 100, best status. Overall, 314 patients (80.1%) were nonsmokers, and 372 patients (93.5%) did not have a respiratory comorbidity. The presence of symptoms on first visit was similar among the 4 groups. The mean (SD) duration of severe symptoms was 3.6 (3.3) days for the immediate prescription group and 4.7 (3.6) days for the no prescription group. The median (interquartile range [IQR]) of severe symptoms was 3 (1-4) days for the prescription collection group and 3 (2-6) days for the patient-led prescription group. The median (IQR) of the maximum severity for any symptom was 5 (3-5) for the immediate prescription group and the prescription collection group; 5 (4-5) for the patient-led prescription group; and 5 (4-6) for the no prescription group. Patients randomized to the no prescription strategy or to either of the delayed strategies used fewer antibiotics and less frequently believed in antibiotic effectiveness. Satisfaction was similar across groups.


CONCLUSIONS AND RELEVANCE Delayed strategies were associated with slightly greater but clinically similar symptom burden and duration and also with substantially reduced antibiotic use when compared with an immediate strategy.

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7088

Published online December 23, 2015.

TRIAL REGISTRATION ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01363531

 Invited Commentary

 Supplemental content at jamainternalmedicine.com

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Group Information: The DAP Group members are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Pablo Alonso-Coello, MD, PhD, Iberoamerican Cochrane Center, Biomedical Research Institute Sant Pau (IB Sant Pau-CIBERESP), Sant Antoni M^a Claret 167, 08025 Barcelona, Spain (p.alonso@santpau.cat).

E1

Copyright 2015 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded From: <http://archinte.jamanetwork.com/> by a McMaster University User on 12/22/2015

**Publicació II: de la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Gich Saladich I,
Martínez García L, Llor C, Alonso-Coello P.**

**Use of delayed antibiotic prescription in primary care: a cross-sectional
study. BMC Family Practice. 2019 Mar26; 20 (1):45**

BMC Fam Pract 2019. Factor de impacte (FI) 1,33; primer quartil (Q1) (H índex 58)

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Use of delayed antibiotic prescription in primary care: a cross-sectional study



Mariam de la Poza Abad^{1*}, Gemma Mas Dalmau², Ignasi Gich Saladich^{2,4}, Laura Martínez García², Carl Llor³ and Pablo Alonso-Coello^{2,4}

Abstract

Background: One of several strategies developed to reduce inappropriate antibiotic use in situations where the indication is not clear is delayed antibiotic prescription (DAP), defined as an antibiotic prescription issued for the patient to take only in case of feeling worse or not feeling better several days after the visit. We conducted a survey to identify DAP use in Spanish primary care settings.

Methods: We surveyed 23 healthcare centers located in 4 autonomous regions where a randomized controlled trial (RCT) on DAP was underway. The primary variable was use of DAP. Categorical and quantitative variables were analyzed by means of the chi-squared test and non-parametric tests, respectively.

Results: The survey was sent to 375 healthcare professionals, 215 of whom responded (57.3% response rate), with 46% of these respondents declaring that they had used DAP in routine practice before the RCT started (66.6% afterwards), mostly (91.5%) for respiratory tract infections (RTIs), followed by urinary infections (45.1%). Regarding DAP use for RTIs, the most frequent conditions were pharyngotonsillitis (88.7%), acute bronchitis (62.7%), mild chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (59.9%), sinusitis (51.4%), and acute otitis media (45.1%). Most respondents considered that DAP reduced emergency visits (85.4%), scheduled visits (79%) and inappropriate antibiotic use (73.7%) and most also perceived patients to be generally satisfied with the DAP approach (75.6%). Having participated or not in the DAP RCT (74.1% versus 46.2%; $p < 0.001$), having previously used or not used DAP (86.8% versus 44.2%; $p < 0.001$), and being a physician versus being a nurse (81.8% versus 18.2%; $p < 0.001$) were factors that reflected significantly higher rates of DAP use.

Conclusions: The majority of primary healthcare professionals in Spain do not use DAP. Those who use DAP believe that it reduces primary care visits and inappropriate antibiotic use, while maintaining patient satisfaction. Given the limited use of DAP in our setting, and given that its use is mainly limited to RTIs, DAP has considerable potential in terms of its implementation in routine practice.

Keywords: Delayed antibiotic prescription, Primary care, Survey, Infectious disease

Background

Infectious diseases are among the most common reasons for visits to primary care centers. Approximately 70% are respiratory tract infections (RTIs), most frequently, rhinitis, pharyngitis, and acute bronchitis [1]. Most RTIs are self-limiting, with recent reviews suggesting that—except in the case of an underlying comorbidity—antibiotics offer little or no clinical benefit [2, 3]. Inappropriate prescription of antibiotics—as well as implying a cost for national health

systems and fostering a false belief that antibiotics are always beneficial—has serious consequences for patients' health, including the risk of adverse effects and antimicrobial resistance [4]. In recent years, the World Health Organization (WHO) has prioritized the problem of antimicrobial resistance in its agenda [5].

Several strategies have been developed to reduce inappropriate use of antibiotics. One of them is delayed antibiotic prescription (DAP), whereby the prescription is issued for the patient to take only in the event of feeling worse or not feeling better several days after the visit. DAP has been widely studied and applied in English-speaking countries [6,

* Correspondence: maria.mdelapozagmail.com

¹Dr Carles Ribas Primary Care Center, C/Foc 112, 08088 Barcelona, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

DISCUSSIÓ

7. DISCUSSIÓ

7.1. DISCUSSIÓ DELS ASPECTES PRINCIPALS DERIVATS DE LES PUBLICACIONS

Fins el moment actual l'estudi PDA (Publicació I) ([67](#)) és l'assaig clínic randomitzat sobre l'estratègia de prescripció diferida més important realitzat fora dels països del nord d'Europa (on ja existeix cultura de prescripció diferida). La nostra preocupació era conèixer si malgrat les altes ratis de consum d'antibiòtic que tenim a Espanya, la cultura diferent que ens caracteritza i les polítiques sanitàries que regeixen la sanitat pública espanyola, podrien donar resultats diferents als que hi han demostrats fins el moment actual en aplicar aquest tipus d'estratègia i conèixer si més no, en quin grau presentarien concordances amb aquests estudis previs, contrastant resultats sobretot amb la revisió sistemàtica Cochrane ([64](#)).

El nostre assaig clínic avalua la prescripció diferida d'antibiòtic en infeccions respiratòries agudes no complicades tot valorant dues maneres diferents de prescriure antibiòtic de manera diferida: PDA en mà, donant la recepta immediatament en mà en el mateix moment de la visita mèdica i PDA en recepció, deixant la recepta a recepció després d'uns dies recomanats segons la patologia, per ser recollida pel pacient i la pugui utilitzar. El present assaig clínic avalua 4 braços diferents de tractament que li confereix més potència a nivell de valorar resultats ja que compara: aquestes dues estratègies diferides diferents, la no prescripció antibiòtica i la prescripció antibiòtica immediata. Concordant amb estudis previs l'estudi conclou que ambdues estratègies diferides demostren una notable reducció en el consum d'antibiòtic, així com la no prescripció d'antibiòtic quan es comparen amb la prescripció immediata d'antibiòtic.

En quant a la duració dels símptomes l'assaig clínic observa un discret augment en la durada i control dels símptomes moderats (no així en els severos en els que no s'observen diferències) sense que aquestes diferències siguin clínicament rellevants.

En valorar la satisfacció dels pacients en quant a l'estratègia que rebien, tots quatre grups presenten una alta satisfacció, sense diferències, que sí que es van trobar en la revisió sistemàtica Cochrane [\(64\)](#).

En valorar la percepció sobre l'ús d'antibiòtic, podem destacar que els pacients assignats a les estratègies diferides tenien una més alta percepció en quant a que els antibiòtics no són gaire efectius en situacions clíniques similars. Aquests pacients de les diferides també eren els que mostraven una reducció en la revisita a consulta mèdica pel mateix problema de salut. (publicació I) [\(67\)](#). Resultats que fan de la PDA una important i adequada estratègia en l'ús racional de l'antibiòtic a Espanya.

En la segona publicació [\(68\)](#) es valora el grau de coneixement i utilització de PDA a Espanya posant de manifest un important percentatge de desconeixement i utilització de l'estratègia. L'enquesta es va passar a tots els professionals sanitaris que fan una primera atenció al pacient que acut al centre d'atenció primària amb símptomes respiratoris aguts, així es va avaluar metges, residents i també el personal d'infermeria. En el cas dels professionals que la coneixen i la utilitzen, ho fan sobretot en processos respiratoris i d'aquests amb més freqüència sobre les faringitis i amb menys freqüència sobre otitis i rinosinusitis. La nostra enquesta es va passar de manera paral·lela al desenvolupament de l'assaig clínic PDA [\(67\)](#) i es va observar com a mesura que els professionals coneixien la PDA, més anaven introduint la PDA com estratègia en la seva pràctica clínica diària [\(68\)](#). Els que van

respondre l'enquesta consideraven la PDA com una eina útil per reduir les visites urgents a atenció primària (85.4%) així com les visites programades (79%) i també per disminuir l'ús inapropiat d'antibiòtic (73.7%), alhora que també creien que els pacients estarien satisfets en aplicar aquesta estratègia (75.6%). En la nostra enquesta, el fet de disposar de tècniques de diagnòstic ràpid, l'edat o l'experiència laboral del professional no afectava en els resultats, així com tampoc el fet d'estar treballant en un centre docent o no.

7.2. DISCUSSIÓ DELS ASPECTES GENERALS EN EL CONTEXTE DEL CONEIXEMENT ACTUAL

La prescripció diferida d'antibiòtic ha estat avaluada amb diferents treballs orientats a reduir el consum d'antibiòtic. El més important i en el que hem anat reflectint-nos alhora d'anar valorant i comparant els nostres resultats per saber si aquests eren consistents ha estat la revisió sistemàtica Cochrane (64) on s'avaluen més de 3000 pacients amb infeccions respiratòries agudes no complicades. Alhora de valorar si les estratègies diferides presenten diferències en quant a duració de símptomes, observem com en el nostre estudi la duració de símptomes severs era similar en les dues estratègies diferides i en la prescripció immediata d'antibiòtic, resultats consistents amb els de la revisió sistemàtica Cochrane, on observen una duració de símptomes similars en els grups de prescripció diferida i en el de prescripció immediata d'antibiòtic, particularment quan s'aborda el maneig de les odinofàgies i de les otitis. Els valors són també concordants amb la resta de literatura que ha avaluat de la mateixa manera la duració de símptomes quan s'aplica la prescripció diferida, com és el cas de l'assaig clínic (69) de Little *et al* on s'avaluava l'efectivitat de quatre estratègies de prescripció diferida i observava mínimes diferències en la severitat de símptomes o bé en un altre estudi del mateix autor sobre les estratègies de prescripció diferida en l'odinofàgia (70), on es mostraven com els grups de la prescripció diferida tenien una duració dels símptomes similar a la prescripció immediata.

El consum d'antibiòtic en el nostre estudi va ser menor en les dues estratègies de prescripció diferida respecte a la prescripció immediata, en línia amb els resultats de la revisió Cochrane que també va mostrar menor consum en diferida que en la immediata. Els resultats de la revisió sistemàtica Cochrane va obrir una línia de debat sobre si és més adequat l'estratègia de no prescriure antibiòtic respecte la diferida; d'acord a això el nostre estudi mostra que més d'una dècima

part dels pacients en els que no es va prescriure antibiòtic, finalment en van consumir, i en la diferida amb recollida a recepció, un 23% en va consumir l'antibiòtic, és a dir, que tot i no prescriure antibiòtic, els pacients aconseguen l'antibiòtic i el consumeixen, respecte a un baix consum també en el cas de donar una prescripció diferida que alhora va acompanyada d'educació i l'antibiòtic l'aconsegueixen per prescripció del seu metge. En el grup d'antibiòtic immediat tal i com s'esperava presenten un alt percentatge (91.1%) de consum d'antibiòtic.

Les dues estratègies de prescripció diferida van mostrar en el nostre estudi una variabilitat en quant al consum d'antibiòtic, sent més alt en l'estratègia d'entregar la diferida en mà que no pas en la que el pacient ha de tornar a recollir la prescripció al centre. Little en l'assaig clínic (69) va mostrar un patró de consum similar al nostre en les prescripcions diferides. Sembla, que el fet de tornar a recollir la prescripció deu causar una molèstia que jugaria un rol important en marcar aquesta diferència que resulta amb un més baix consum d'antibiòtic. Aquests excel·lents resultats en el baix consum d'antibiòtic observat en aquests assaigs clínics també els hem d'interpretar amb cautela ja que no pot reflectir l'ús real. En els assaigs clínics i a diferència d'estudis observacionals, els participants reben consells estructurats en ser inclosos en la investigació i poden estar més motivats que en la pràctica real (60).

La revisió Cochrane (64) no va trobar evidència en mostrar que les estratègies diferides fossin o més segures o més perjudicials que l'estratègia de no donar antibiòtic, però estadísticament van ser valors sense potència. Concordant amb ell, un estudi prospectiu de Little et al (71) amb una cohort de gairebé 3.000 pacients amb infeccions agudes en aquest cas, del tracte respiratori inferior atesos en atenció primària (descartant pneumònia i càncer de pulmó) avaluava la gravetat (necessitat d'hospitalització o mort) de tres estratègies: no antibiòtic, antibiòtic immediat i antibiòtic diferit. Els seus resultats van mostrar que no estava justificada la recomanació de prescriure antibiòtic immediat per millorar la gravetat del quadre (88% hospitalitzacions i/o mort) i si s'havia de recomanar alguna actuació seria la prescripció diferida ja que sense aportar gravetat (37% hospitalitzacions i/o mort)

reduïa significativament la reconsulta pel mateix procés. En el cas de l'assaig clínic de Little (69) que avaluava les 4 estratègies de diferida respecte no antibiòtic o antibiòtic immediat, també va ser concordant amb els nostres resultats ja que no va trobar diferències entre cap de les diferides i la no prescripció d'antibiòtic en quant a la gravetat dels símptomes i tampoc respecte la prescripció immediata.

En valorar la satisfacció, en el nostre estudi no es van observar diferències entre els quatre grups, mentre que en la revisió Cochrane (64), l'estratègia d'antibiòtic immediat va obtenir valors lleugerament superiors que les diferides, encara que amb una diferència poc rellevant (92% vs 87% respectivament). En el cas de l'assaig clínic de Little (69) la satisfacció es va mesurar en les estratègies diferides i en la de no antibiòtic, i els resultats van mostrar percentatges més alts de satisfacció en la diferida en mà o en la diferida a recollir en recepció que no pas quan no es donava antibiòtic (89% vs 79%).

Little (69) també va valorar les creences dels pacients sobre si els antibiòtics s'han d'utilitzar per aquests processos respiratoris mostrant diferències el grup de prescripció immediata on el 93% creia de manera ferma en ells, resultats concordants amb els nostres, 88.3%.

Tots aquests estudis (64) (69) (70) (71) presenten valors concordants amb els nostres resultats (67) i mostren la prescripció diferida com una estratègia adequada en casos d'incertesa diagnòstica a la consulta d'atenció primària reduint el consum d'antibiòtic, sense afegir gravetat als símptomes i sent rebuda pels pacients amb una alta satisfacció que els facilita a creure que els antibiòtics no són la millor opció pels processos respiratoris estudiats, disminuint la reconsulta tot ajudant a trencar el cercle viciós de tornar a venir a consulta pel mateix procés a l'espera d'antibiòtic.

En avaluar el grau de coneixement i utilització de la PDA (publicació II) (68), els nostres resultats són més baixos que els obtinguts amb un estudi noruec

(72) realitzat per Hoye, on gairebé el 70% dels professionals enquestats consideraven la prescripció diferida com una estratègia factible per tractar les infeccions respiratòries. En estudiar sobre quines patologies la utilitzaven, també van diferir als nostres resultats, doncs ells van observar que les entitats on més aplicaven la PDA era sobre otitis mitjana i sinusitis, en contrast a la faringoamigdalitis que vam observar en la nostra enquesta. Però en aquesta línia hem d'afegir que els noruecs (72) admeten tenir uns números de sobre-representació d'otitis i sinusitis respecte d'altres països del nord d'Europa i atribueixen aquests resultats a que en les seves Guies Nacionals de Tractament recomanen la prescripció diferida en aquestes entitats: otitis i sinusitis (73).

Tot i que els resultats obtinguts sobre el coneixement i ús de la PDA amb el nostre estudi (68) són més baixos a Espanya que si els comparem amb països del nord d'Europa, cal destacar que com més es dona a conèixer l'estratègia diferida, més s'utilitza i més positives són les percepcions respecte la PDA. Aquests són resultats similars als obtinguts a un estudi qualitatiu britànic (74). A Regne Unit hi ha un llarga trajectòria en la utilització de PDA però encara no és homogènia, amb la preocupació de saber a què es deu aquesta variabilitat d'utilització, un estudi investiga què motiva als metges de família en utilitzar més o menys la prescripció diferida (74). Aquest estudi mostra com els metges avaluats tot i que coneixien bé el maneig de les infeccions del tracte respiratori i com s'havia d'implementar la PDA, no sempre la seva implementació era exitosa. Els metges que la utilitzaven menys van trobar com a factors necessaris en la seva aplicació, unes directrius uniformes alhora de com prescriure la PDA i tenir un *feed-back* de la presa final d'antibiòtic per part dels pacients; també van valorar com factors a predisposar l'èxit una línia d'abordatge en comunicació amb el pacient i així ajudar a no sempre interpretar la demanda de la visita del pacient en una demanda d'antibiòtics. Però no tots els estudis mostren el mateix nivell de factibilitat de l'estratègia diferida, així en un altre estudi (75) britànic qualitatiu, els metges de família no se sentien confortables en utilitzar la prescripció diferida ja que no sentien segurs en traspasar la responsabilitat de quan prendre l'antibiòtic al pacient i només la utilitzaven per evitar

conflictes amb el pacient o per casos d'incertesa diagnòstica. Aquests fets ens indiquen que és realment important el fet de determinar la situació basal dels països o de les comunitats i que és una tasca a realitzar prèvia al disseny, difusió i implementació de l'estratègia de prescripció diferida d'antibiòtic per incorporar-la en la pràctica clínica diària. Països sensibles amb la prioritització de l'ús racional d'antibiòtic es proposen determinar la situació basal per abordar el tema i millorar el consum d'antibiòtics, és el cas d'Austràlia (76), país amb un alt consum d'antibiòtics sobretot en infeccions respiratòries, infeccions que normalment com ja hem explicat el seu curs és auto limitat. Austràlia es planteja fer un esforç i posar-se a combatre aquestes altes ratis de consum d'antibiòtic, i avaluen diverses estratègies per a millorar aquest alt consum basant-se en l'evidència observada en diferents estudis en d'altres països. Una de les estratègies avaluades és la PDA i estudien les possibles barreres que es trobaria a Austràlia per tal d'implementar-la i així observen com el tipus d'atenció primària i sistema nacional australià seria una de les principals limitacions ("fee-for-service") i la percepció que tenen alguns professionals sobre que és més ràpid tractar que educar als pacients. D'aquesta manera, conclouen que per fer una correcta implementació de la prescripció diferida s'ha de conèixer l'evidència d'altres països en quant a aquesta estratègia , alhora insta a les autoritats sanitàries a la inclusió de l'estratègia en les guies i proposa més investigació en aquesta línia. En una reflexió final a aquest darrer treball s'exposa com el gran repte per una exitosa implementació de l'estratègia diferida seria identificar la intervenció exacta per tal de ser difosa de manera homogènia, així com estudiar els diferents contextos polítics, socials i culturals dels diferents països (77).

7.3. FORTALESES I LIMITACIONS

7.3.1. FORTALESES

La tesi presentada inclou dues publicacions amb un objectiu comú: l'estudi de la prescripció diferida d'antibiòtic en el nostre país per a infeccions respiratòries agudes no complicades. El procés s'ha basat en:

- 1) Demostrar que quan s'implementa la prescripció diferida d'antibiòtic al nostre país els resultats són concordants amb la literatura desenvolupada a països del nord d'Europa, en quant a la disminució de consum d'antibiòtics sense afegir gravetat al quadre clínic i aportant satisfacció als usuaris.
- 2) Avaluar el grau de coneixement actual de la prescripció diferida d'antibiòtic a Espanya així com la seva utilització.

El procés d'investigació s'ha desenvolupat de manera sistemàtica amb l'elaboració del corresponent protocol d'investigació ([78](#)) en el cas de la publicació I ([67](#)).

Les publicacions presentades en la tesi han passat per un procés de revisió en les revistes biomèdiques a les que s'han sotmès, pel que es garantitza la seva originalitat i qualitat. El factor d'impacte i el quartil (1,33-7,91 i Q1) d'aquestes revistes implica un alt impacte i difusió d'aquesta investigació en l'àrea de la pràctica mèdica en atenció primària.

Així mateix una de les publicacions (67) desenvolupades a la tesi ha estat inclosa dins la metodologia d'una meta-anàlisi, de la que hi ha publicat el protocol (79) on s'avaluaran els diferents assaigs clínics i estudis de cohorts per explorar l'efecte general de la Prescripció Diferida d'Antibiòtic i identificar quines característiques s'associen a una major eficàcia d'aquesta estratègia.

Les publicacions que constitueixen la tesi són el resultat de la col·laboració d'un grup multidisciplinar d'investigadors nacionals i internacionals amb interès específic en el camp de l'ús racional d'antibiòtic (Grup de treball PDA, annex 5).

Cada publicació presenta fortaleces per sí mateixes (taula1), així la primera publicació, l'assaig clínic PDA (67) té com a fortaleces el seu disseny pragmàtic, sent un assaig clínic multicèntric que s'ha realitzat en 4 comunitats autònomes espanyoles i amb caràcter multidisciplinar. Fins on coneixem a data d'avui, és l'assaig clínic més gran realitzat amb la finalitat d'aconsellar l'estratègia de prescripció diferida fora del Nord d'Europa, i que ha estat realitzat tot comparant dues estratègies diferides diferents, de manera randomitzada amb la prescripció immediata d'antibiòtic.

La principal fortalesa de la segona publicació és que a Espanya i fins on coneixem a data d'avui, representaria el primer qüestionari realitzat de manera multicèntrica en diferents comunitats autònomes (23 centres participants de 4 comunitats autònomes) que explora l'ús de la prescripció diferida d'antibiòtic entre els professionals de salut i alhora avalua factors que afavoririen l'ús de la prescripció diferida. Una altra important fortalesa a destacar és que s'ha inclòs en l'enquesta el personal d'infermeria dels centres d'atenció primària ja que en un primer nivell d'atenció a l'usuari que acut a un centre de salut per una problema agut a Catalunya, són els que fan un primer abordatge de la demanda aguda i poden realitzar una prescripció simptomàtica, participant en el procediment de la prescripció diferida.

Taula 1. Principals fortalezes de les publicacions

Publicació	Identificació de la fortaleza
Publicació I: Estratègies de prescripció en infeccions respiratòries agudes no complicades. Assaig Clínic randomitzat	<ul style="list-style-type: none">- Tipus de disseny: assaig clínic, pragmàtic, que compara 4 braços de prescripció- Primer i més gran realitzat fora del Nord d'Europa- Resultats concordants amb la literatura científica
Publicació II: Ús de la Prescripció Difeerida d'Antibiòtic en atenció primària: estudi observcional descriptiu	<ul style="list-style-type: none">- Primer estudi multicèntric que avalua la PDA- Inclou personal d'infermeria

7.3.2. LIMITACIONS

Ambdues publicacions presenten limitacions que han estat identificades i les exposem a continuació:

En la publicació I (l'assaig clínic PDA) la primera limitació és que no vam aconseguir el tamany de mostra, assolint el 66% del que havíem previst. Això va ser degut per una banda a que es va acabar la financiació, i per una altra banda i igual que passa en altres estudis desenvolupats a l'atenció primària on el baix reclutament és freqüent, a la pressió assistencial i les limitacions en el temps pel reclutament que pateixen els professionals assistencials de la salut (80). En quant a aquest menor tamany de la mostra es podria dir que el resultat de la duració de símptomes no seria valorable, però no va ser així ja que la variabilitat observada en la duració de símptomes va ser de 2.8, inferior a les SD esperades, per tant es va considerar un resultat precís. La resta de resultats no van patir aquest menor tamany mostral i van resultar tots suficientment precisos.

La segona limitació d'aquest estudi és que la majoria de pacients inclosos patien faringitis i bronquitis limitant les inferències per a pacients amb rinosinusitis o amb MPOC lleu-moderada.

La tercera limitació que es podria atribuir al nostre estudi és el seu disseny obert que pot haver causat un efecte placebo afavorint els antibiòtics. Tanmateix aquest efecte es veu minimitzat perquè a tots els pacients se'ls hi donava la mateixa informació estructurada sobre l'evolució autolimitada de la seva infecció respiratòria i se'ls hi donava el mateix

consell sobre l'ús de medicaments no antibiòtics. Com a factor positiu d'aquest tipus de disseny obert, podem dir que ens va permetre estudiar la percepció dels pacients front a situacions similars ja que per aquest tipus d'avaluacions calen estudis oberts ([81](#)).

En la segona publicació (enquesta PDA) la nostra principal limitació va ser la baixa taxa de responedors de l'enquesta, tot i enviar recordatoris per correu electrònic en dues ocasions. .

Una limitació addicional va ser que vam enquestar a professionals sanitaris que pertanyien al centre on s'estava desenvolupant l'assaig clínic PDA (participants i no participants en ell). Els no participants podien prendre consciència de l'estratègia diferida a través del boca a boca dels companys i els resultats podrien estar sobre-estimats, no obstant, aquest fet només reforçaria les nostres conclusions.

7.4. IMPLICACIONS

7.4.1. IMPLICACIONS PER A LA PRÀCTICA CLÍNICA

Estratègies basades en l'evidència que ajudin a disminuir la prescripció antibiòtica es fan necessàries per poder-les aplicar en la pràctica clínica diària i les estratègies de prescripció antibiòtica diferida han demostrat ser de les que tenen més alta efectivitat (64) en l'àmbit de l'atenció primària.

En aquelles situacions en les que els pacients o els professionals de la salut estan preocupats davant d'una infecció respiratòria aguda que crea una situació d'incertesa per si poden presentar risc de complicacions, o en aquelles en els que el professional sanitari percep en el pacient un fort desig de ser tractats amb antibiòtics pel seu procés respiratori, la prescripció diferida d'antibiòtic s'esdevé una adequada estratègia, sobretot si la comparem amb el fet de no donar antibiòtic.

La prescripció diferida d'antibiòtic ha mostrat al llarg dels darrers anys en els diferents estudis un gran potencial en quant al benefici clínic, no només a Europa sinó també a d'altres països incloent els Estats Units, on l'ús de l'antibiòtic també es mou entre taxes altes de consum (82) (83).

A Espanya hem demostrat amb un assaig clínic pragmàtic desenvolupat en diferents comunitats autònomes, que la prescripció diferida d' antibiòtic en infeccions respiratòries

agudes no complicades disminueix de manera important el consum d'antibiòtic, sense afegir gravetat al quadre clínic i amb una alta satisfacció dels usuaris a qui s'assigna. Valors que posen en relleu que al nostre país aquesta estratègia és factible i amb grans resultats (67).

Segons els diversos estudis avaluats també sabem que conèixer la situació basal del país o comunitat on es vol implementar és un dels factors importants (76) per assolir-ho amb èxit, i a Espanya, amb l'estudi on vam enquestar professionals sanitaris sobre la PDA (68) hem vist com el coneixement d'aquesta estratègia és baix comparat amb països del nord d'Europa però com més es dona a conèixer, més s'utilitza i amb millors percepcions cap a aquest tipus d'estratègia es tenen. Així doncs entre els excel·lents resultats de l'assaig clínic PDA (67) obtinguts a l'atenció primària del nostre país junt el baix coneixement d'aquesta estratègia que es té pels professionals sanitaris però que si es dona a conèixer creix la seva utilització (68) sembla justificat iniciar una bona difusió i implementació de la PDA entre els professionals sanitaris de l'atenció primària.

La difusió però, no ha d'oblidar altres àmbits. Així han de prendre consciència de la PDA els polítics sanitaris, és important donar a conèixer la PDA a les persones amb poder de decisió en matèria sanitària, que prenguin consciència que és una estratègia potencialment eficaç per millorar la presa de decisions en l'entorn de l'atenció primària en quant a racionalitzar la prescripció antibiòtica..

Així com també és important fomentar la consciència de PDA entre els pacients, les persones que finalment rebran aquest tipus de prescripció, que la coneguin com una estratègia de tractament important que pot utilitzar el seu professional sanitari per quan pateixen una infecció respiratòria aguda no complicada.

Per poder aconseguir aquests propòsits d'una manera òptima, prèviament a la seva implementació hem de conèixer les barreres que podrien manifestar tant els professionals sanitaris per aplicar la PDA en la seva pràctica habitual, com els pacients per tal que quan els oferim sigui més fàcil acceptar-la.

Cuidant tots aquests factors, sembla adequat fer la difusió de la PDA en l'àmbit de l'atenció primària i que s'adapti com una rutina en la pràctica clínica diària promovent la lluita a favor de l'ús racional de l'antibiòtic.

7.4.2. IMPLICACIONS PER A LA INVESTIGACIÓ

Estudis addicionals són necessaris per identificar subgrups en els que la PDA no ha estat del tot avaluada i on podria tenir d'igual manera èxit en la seva aplicació. D'aquesta manera hauríem d'avaluar la PDA en poblacions més grans, que inclogui per exemple pacients d'edat avançada i participants amb un nivell d'educació baix. Alhora també s'hauria d'avaluar el seu efecte en pacients amb patologies no incloses en el assaig clínic PDA com són les exacerbacions de l'MPOC moderada o els pacients que pateixen otitis i sinusitis (patologies que es van incloure amb poca freqüència).

En aquest context hem de dir que el nostre grup d'investigació en PDA ha desenvolupat en la mateixa línia de recerca un assaig clínic en edat pediàtrica, on els seu protocol està en vies de publicació, així com els resultats de l'assaig clínic ja finalitzat. Paral·lelament s'ha dut a terme un subestudi cost-efectivitat del que en el moment actual s'estan analitzant dades (Annex 6).

Per altra banda es fan necessaris també estudis d'investigació qualitativa per ajudar-nos a contextualitzar l'ús de la PDA en l'atenció primària. Aquest tipus d'estudi ens poden posar de manifest les barreres que ens podem trobar en la seva implementació per part d'ambdós grups importants en aquesta estratègia: professionals sanitaris i pacients. Aquest tipus d'estudis ens oferiran informació sobre les perspectives dels pacients en com reben la PDA i com la utilitzen, així com les barreres que podrien limitar la seva aplicació.

En aquest context hem d'afegir que el nostre grup d'investigació en PDA està desenvolupant estudis d'investigació qualitativa en adults i en pacients en edat pediàtrica, per avaluar aquests elements que seran clau alhora de la implementació de la PDA (Annex 6).

CONCLUSIONS

8. CONCLUSIONS

Les estratègies de prescripció diferida d'antibiòtic han demostrat la seva eficàcia i seguretat, reduint de manera important el consum d'antibiòtic quan ho comparem amb la prescripció immediata d'antibiòtic, amb un discret augment en la duració de símptomes lleus (no així en severes) que no eren clínicament rellevants (publicació I).

La majoria dels professionals d'atenció primària a Espanya no utilitzen encara la PDA a la seva pràctica habitual. Però un cop aquests professionals la coneixen, més la utilitzen i més en prenen consciència que és una estratègia que redueix el consum d'antibiòtic, alhora que manté la satisfacció del pacient (publicació II).

El lloc de la PDA en l'àmbit de l'atenció primària estaria en aquells escenaris en els que es pot trobar el professional sanitari davant d'una infecció respiratòria aguda no complicada que li genera un grau d'incertesa diagnòstica, o bé quan hi ha risc de complicacions de la infecció presentada o d'altra banda quan el professional percep un alt desig de prendre antibiòtic per part del pacient.

Les troballes de la baixa utilització de la PDA a Espanya per una banda, combinades amb els resultats positius d'eficàcia i seguretat dels estudis PDA per l'altra, posen de manifest la necessitat de difondre l'estratègia PDA com un estratègia eficaç, segura i útil al nostre país.

BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Picazo JJ, Pérez-Cecilia E, Herreras A; Grupo DIRA en Atención Primaria. Respiratory infections outside the hospital. DIRA study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003 Oct;21(8):410-6.
2. Llor C, Hernández S. Enfermedad infecciosa en atención primaria: estudio prospectivo efectuado durante todo un año. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(4):222–6.
3. Base de Datos Clínicos de Atención Primaria. Datos 2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid 2016
4. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2008 Jul.
5. Arroll B. Antibiotics for upper respiratory tract infections: An overview of Cochrane reviews. *Respir Med*. 2005;99(3):255–61.
6. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis (Review). 2013;(6).
7. Spinks A, Pp G, Cb DM. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(11).
8. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 23;(6):CD000219.
9. 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
10. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 19;6:CD000245.
11. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* . 2012 Dec 12;12:CD010257.
12. Alós J.I. Estado actual de las resistencias a antibióticos en tres de las principales especies causantes de infección en atención primaria. *Rev Esp Quimioter*. 2003 Mar;16(1):95-8.

13. William Powderly, MD President IDSA. Faces of antimicrobial resistance.
14. Zumla A, Blasi F, Raviglione M. Rational use of anti-tuberculosis drugs in the EU: Better patient care and less drug resistance. *Eur Respir J.* 2012;39(4):802–4.
15. 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.
16. Bronzwaer SLAM, Cars O, Buchholz U, Mölsted S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. The Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Europe. 2002;8(3).
17. Informe JIACRA España. Primer análisis integrado del consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencias. Available from: http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe_jiacra-espana.pdf?file=1&type=node&id=410&force=0
18. Butler CC, Dunstan F, Heginbotham M, Mason B, Roberts Z, Hillier S, et al. Containing antibiotic resistance: Decrease antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *Br J Gen Pract.* 2007;57(543):785–92.
19. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R EMEPG. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;Feb 12-18(365(9459)):579–87.
20. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Apr;15 Suppl 3:12-5.
21. Otto cars, Sigvard Molstad, Arne Melander. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357 (9271):1851-1853.
22. Point NF. Uso de antibióticos en España 1. 2009;1–9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Available from: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antibioticos.pdf>
23. Euro-CDC. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction to the annual Epidemiological Report. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2017. Available from: <http://ecdc.europa.eu/annual-epidemiological-reports-2017>
25. Eili Y. Klein, Thomas P. Van Boeckel, Elena M. Martinez, Suraj Pant, Sumanth

Gandra, Simon A. Levin, Herman Goossens, and Ramanan Laxminarayan
PNAS April 10, 2018 115 (15) E3463-E3470; first published March 26,
2018 <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>

26. DANMAP 2017. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Octubre 2018. ISSN 1600-2032. Available from: www.danmap.org

27. Safety F. Special Eurobarometer 445 Report Antimicrobial Resistance Fieldwork Publication Survey requested by the European Commission, Special Eurobarometer 445 Report Antimicrobial Resistance. 2016.

28. Llor C, Cots JM. The Sale of Antibiotics without Prescription in Pharmacies in Catalonia, Spain. 2009;(April):1345–9.

29. McCullough AR, Parekh S, Rathbone J, Del Mar CB, Hoffmann TC. A systematic review of the public's knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(1):27-33.

30. Yagüe A. [Variability in the prescription of antibiotics]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002 Feb;20(2):78-84.

31. Llor C. [Prudent use of antibiotics and suggestions for improvement in the primary health care system]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Nov;28 Suppl 4:17-22.

32. 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):239-46.

33. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES H, GKM NN. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:196–204.

34. Llor C, Cots JM, Bjerrum L, Cid M, Guerra G, Arranz X, Gómez M, Monedero MJ, Alcántara Jde D, Pérez C, García G, Ortega J, Cigüenza ML, Pineda V, Paredes J, Burgazzoli JL, Hernández S; grupo de estudio Happy Audit España. [Antibiotic prescribing in respiratory tract infections and predictive factors for their use]. *Aten Primaria.* 2010 Jan;42(1):28-35.

35. Caamaño F, Figueiras A, Gestal-otero JJ. Condicionantes de la prescripción en atención primaria. *Aten Primaria.* 2001 Jan;27(1):43–8.

36. Ripoll MA. [Antimicrobials in primary care. Scenario and identification of problems]. *Rev Esp Quimioter.* 2003 Mar;16(1):91-4.

37. Branthwaite A, Pechère JC. Pan-European survey of patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. *J Int Med Res.* 1996 May-Jun;24(3):229-38.

38. Britten N, Stevenson FA, Barry CA, Barber N, Bradley CP. Misunderstandings in prescribing decisions in general practice: qualitative study. *BMJ*. 2000 Feb 19;320(7233):484-8.
39. Llor C; Moragas A, Hernández S. Infecciones del Tracto Respiratorio. *AMF* 2011; 7(3):124-135.
40. González J, Orero A, Olmo V, Martínez D, Prieto J, Bahlsen JA, Zaragoza F, Honorato J. [Pharmacology]. *Rev Esp Quimioter*. 2011 Jun;24(2):67-73.
41. Torrecilla Rojas MA, Lama Herrera C, González Suárez M, Ruiz Fernández J. [Intervention strategies for the rational use of anti-microbials]. *Aten Primaria*. 2003;31(6):372-6.
42. WHO Scientific Working Group. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014 Apr. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=569B442EE509EA8AB6D0D70B69365983?sequence=1
43. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos. 2014;34. Available from: <http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/home.htm>
44. 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):1864-73.
45. Barlam TF; Morgan JR, Wetzler LM, Christiansen CL, Drainoni ML. Antibiotics for respiratory tract infections: a comparison of prescribing in an outpatient setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36(2): 153-9.
46. Schroeck JL, Ruh CA, Sellick JA Jr; Ott MC, Mattappallil A, Mergenhagen KA. Factors associated with antibiotic misuse in outpatient treatment for upper respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemoter*. 2015; 59(7):3848-52.
47. Rotaeche del Campo R, Vicente Anza D, Mozo Avellaned C, Etxeberria Agirre A, López Navares L, Olasagasti Caballero C, et al. [Suitability of antibiotic prescription in primary care in the Basque Autonomous Community]. *Aten primaria [Internet]*. 2001 May 31 [cited 2017 May 1];27(9):642-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11412556>.
48. Agencia d'Avaluació de Tecnologia Mèdica, Servei Català de la Salut. Estudio de la idoneidad de la prescripción del tratamiento antibiótico en atención primaria y de los costes derivados de la no adecuación. Breus AATM.

49. NHS. Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. NICE Clin Guidel. 2008;69(July):1–240.
50. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: Effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003;362:1225-30.
51. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005:CD003539
52. Van der Velden AW, Pijpers EJ, Kuyvenhoven MM, Tonkin-Crine SK, Little P, Verheij TJ. Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibiotic use for respiratory tract infections. *Br J Gen Pract.* 2012;62:e801-7
53. Llor C, Utilidad de los programas de intervención para la mejora de la prescripción antibiótica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(2):75-77.
54. Cots JM, Alós JI, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, Mendoza A, Vilaseca I, Llor C. Recomendaciones para el manejo de las faringoamigdalitis agudas en el adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016 Nov;34(9):585-594.
55. Llor C, Moragas A, Cots JM, López-Valcárcel BG; Happy Audit Study Group. Estimated saving of antibiotics in pharyngitis and lower respiratory tract infections if general practitioners used rapid tests and followed guidelines. *Aten Primaria.* 2017 Jun - Jul;49(6):319-325.
56. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014 Oct;134(4):771-81. doi: 10.1542/peds.2014-1094. Epub 2014 Sep 8. Review. PubMed PMID: 25201792.
57. Ebell MH, McKay B, Guilbault R, Ermias Y. Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: a systematic review of test accuracy. *Br J Gen Pract.* 2016 Sep;66(650):e612-32. doi: 10.3399/bjgp16X686581. Epub 2016 Aug 1. Review. PubMed PMID: 27481857; PubMed Central PMCID: PMC5198696.
58. Cals JW, Ament AJ, Hood K, Butler CC, Hopstaken RM, Wassink GF, Dinant GJ. C-reactive protein point of care testing and physician communication skills training for lower respiratory tract infections in general practice: economic evaluation of a cluster randomized trial. *J Eval Clin Pract.* 2011 Dec;17(6):1059-69.
59. Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in respiratory tract infections? A systematic review. *Br J Gen Pract.* 2003 Nov;53(496):871–7.
60. Llor C, Hernández S, Calviño O, Moragas A. Prescripción diferida de antibióticos en España. *Med Clin.* 2005;125:76.61. Little P. Delayed prescribing of antibiotics

for upper respiratory tract infection. *BMJ*. 2005;331(7512):302–4.

61. Little P. Delayed prescribing of antibiotics for upper respiratory tract infection. *BMJ* 2005;331(7512): 302-4.

62. Britten N, Ukoumunne O. The influence of patients' hopes of receiving a prescription on doctors' perceptions and the decision to prescribe: a questionnaire survey. *BMJ* . 1997 Dec 6;315(7121):1506–10.

63. Little P, Gould C, Williamson I, Warner G, Gantley M, Kinmonth AL. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ*. 1997 Aug 9;315(7104):350–2.

64. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections (Review) Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD004417.

65. Little P, Rumsby K, Kelly J, Watson L, Moore M, Warner G, et al. Information Leaflet and Antibiotic Prescribing Strategies for Acute Lower Respiratory Tract Infection. *JAMA*. 2005 Jun 22;293(24):3029.

66. Sharland M, Kendall H, Yeates D, Randall A, Hughes G, Glasziou P, et al. Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis. *BMJ*. 2005 Aug 6;331(7512):328–9.

67. de la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Moreno Bakedano M, González González AI, Canellas Criado Y, Hernández Anadón S, et al. Prescription Strategies in Acute Uncomplicated Respiratory Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016 Jan;176(1):21.

68. de la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Gich Saladich I, Martínez García L, Llor C, Alonso-Coello P. Use of delayed antibiotic prescription in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019 Mar 26;20(1):45.

69. Little P, Moore M, Kelly J, et al; PIPS Investigators. Delayed antibiotic strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ*. 2014;348: g1606

70. Little P, Stuart B, Hobbs FD, et al; DESCARTE investigators. Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(3):213-219.

71. Little P, Stuart B, Smith S. Antibiotic prescription strategies for lower respiratory tract infections: 3C prospective cohort study. *BMJ*.

72. Høye S, Frich JC, Lindbaek M. Use and feasibility of delayed prescribing for respiratory tract infections: a questionnaire survey. *BMC Fam Pract*. 2011;12:34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592334> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3114766>
73. The Directorate of Health. The antibiotic center for primary health care: [National Guidelines for antibiotic use in primary health care]. Oslo: The Directorate of Health; 2008.
74. Ryves R, Eyles C, Moore M, McDermott L, Little P, Lyedon GM. Understanding the delayed prescribing of antibiotics for respiratory tract infection in primary care: a qualitative analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6(11):e011882. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27864242>
75. Peters S, Rowbotham S, Chisholm A, Mosschogiani S, Cordingley L, Baker D, Hyde C, Chew-Graham C. Managing self-limiting respiratory tract infections: a qualitative study of the usefulness of the delayed prescribing strategy. *Br J Gen Pract*. 2011, 61: e579-e589. 10.3399/bjgp.11X593866.
76. Sargent L, McCullough A, Mar C Del, Lowe J. Is Australia ready to implement delayed prescribing in primary care? A review of the evidence. *Aust Fam Physician*. 2016;45(9):688-90.
77. McCullough AR, Glasziou PP. Delayed antibiotic prescribing strategies-time to implement? *JAMA Intern Med* 2016;176(1):29-30.
78. De la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Moreno Bakedano M, et al; Delayed Antibiotic Prescription (DAP) Working group. Rationale design and organization of the delayed antibiotic prescription (DAP) trial: a randomized controlled trial of the efficacy and safety of delayed antibiotic prescribing strategies in the non-complicated acute respiratory tract infections in general practice. 2013. Available from: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2296-14-63.pdf>.
79. Stuart B, Hounkpatin H, Becque T, Yao G, Zhu S, Alonso-Coello P, Altiner A, Arroll B, Böhning D, Bostock J, Bucher HCC, de la Poza M, Francis NA, Gillespie D, Hay AD, Kenealy T, Löffler C, Mas-Dalmau G, Muñoz L, Samuel K, Moore M, Little P. Delayed antibiotic prescribing for respiratory tract infections: protocol of an individual patient data meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Jan 21;9(1).
80. Llor C, Moragas A. Dificultades de selección en los ensayos clínicos en atención primaria. Cuando no se llega al tamaño muestral. *Aten Primaria*. 2013;45(2):71-73.
81. Little P, Williamson I, Warner G, Goud C, Gantley M, Kinmonth AL. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ*. 1997;314(7082):722-727.
82. Barnett ML, Linder JA: Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the

United States, 1997-2010. JAMA Intern Med.2014;174(1):138-140.

83. Barnett ML, Linder JA: Antibiotic prescribing for adults with acute bronchitis in the United States, 1996-2010. JAMA Intern Med.2014;311(19):2020-2022.

ANNEXES

10. ANNEXES

ANNEX 1: ABREVIATURES

AP: Atenció Primària

BDCAP: Base de Dades Clíniques en Atenció Primària

DDD: Dosi Diària Definida

DHD: Dosi Diària Definida per 1000 habitants i dia

IC: Intèrval de Confiança

JACRA: Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis

NICE: National Institut for Health and Clinical Excellence

OMS: Organització Mundial de la Salut

PCR: Proteïna C-Reactiva

PDA: Prescripció Diferida d'Antibiòtic

RAM: Resistències Antimicrobianes

SD: Desviació Estàndard

WHO: World Health Organization

ANNEX 2: FIGURES

Figura 1. Problemes de salut més freqüent per ordre de freqüència en ambdós sexes. Taxa per mil persones. Majors de 14 anys. 2012

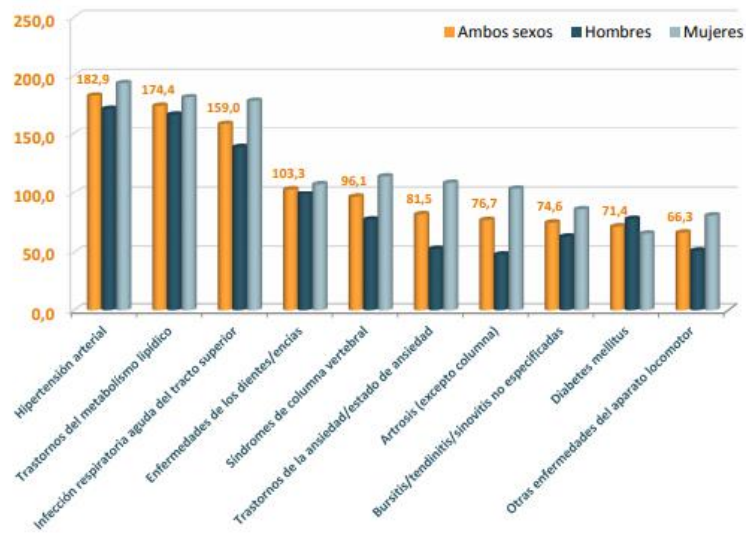


Figura 2. Desenvolupament de les resistències antimicrobianes (Faces of antimicrobial resistance).

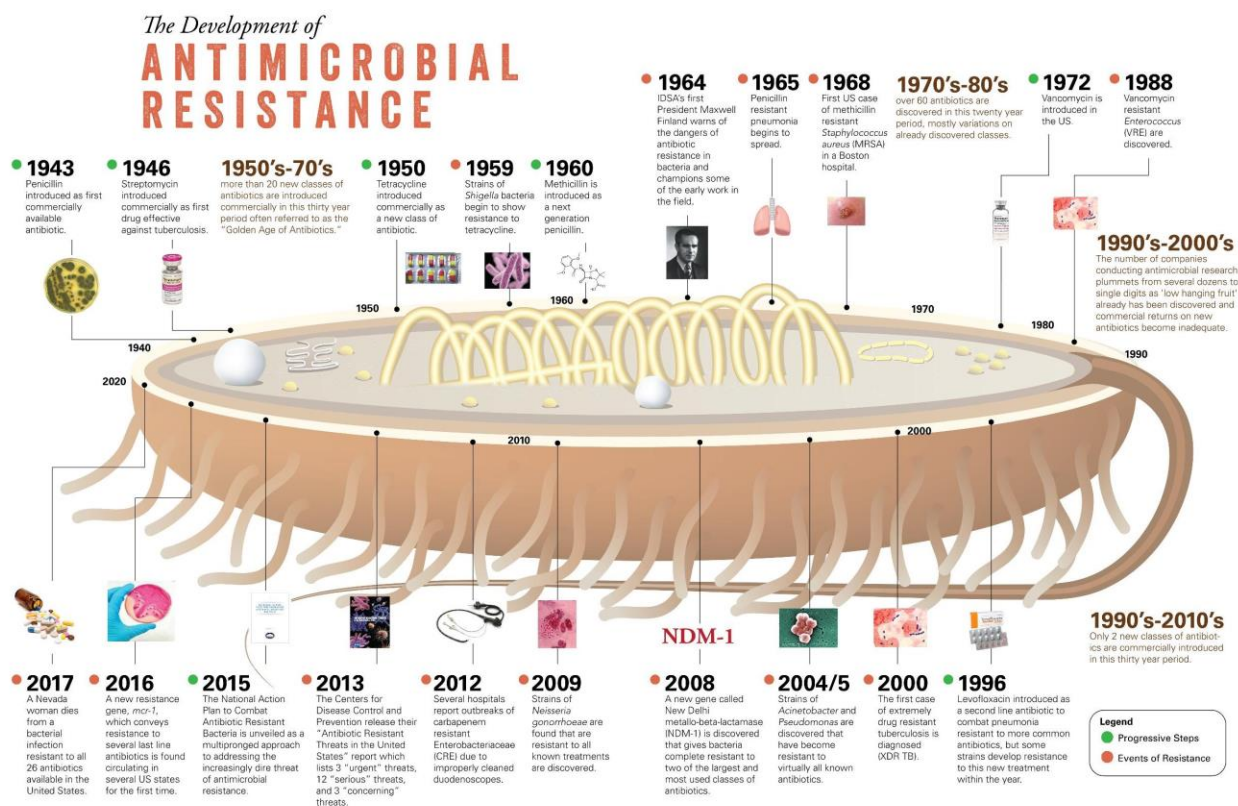


Figura 3. Correlació entre el consum de diferents antibiòtics i grau de resistència del conjunt d'espècies bacterianes examinades.

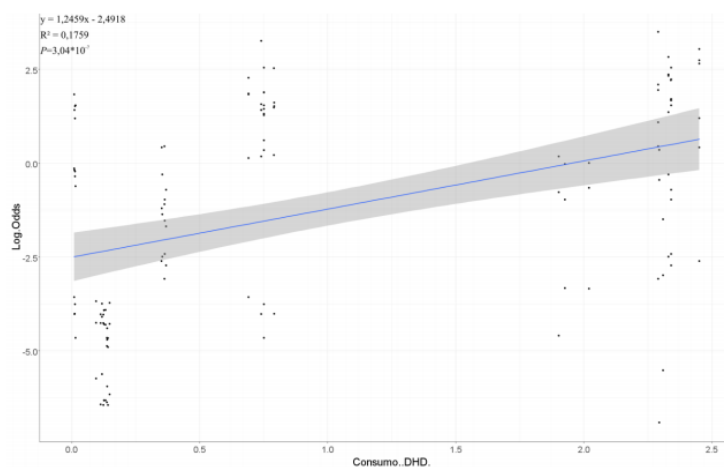


Figura 4. Consum d'antibiòtic per ús sistèmic a la comunitat per grup d'antibiòtics, 2016. Expressat en DDD per 1000 habitants i dia.

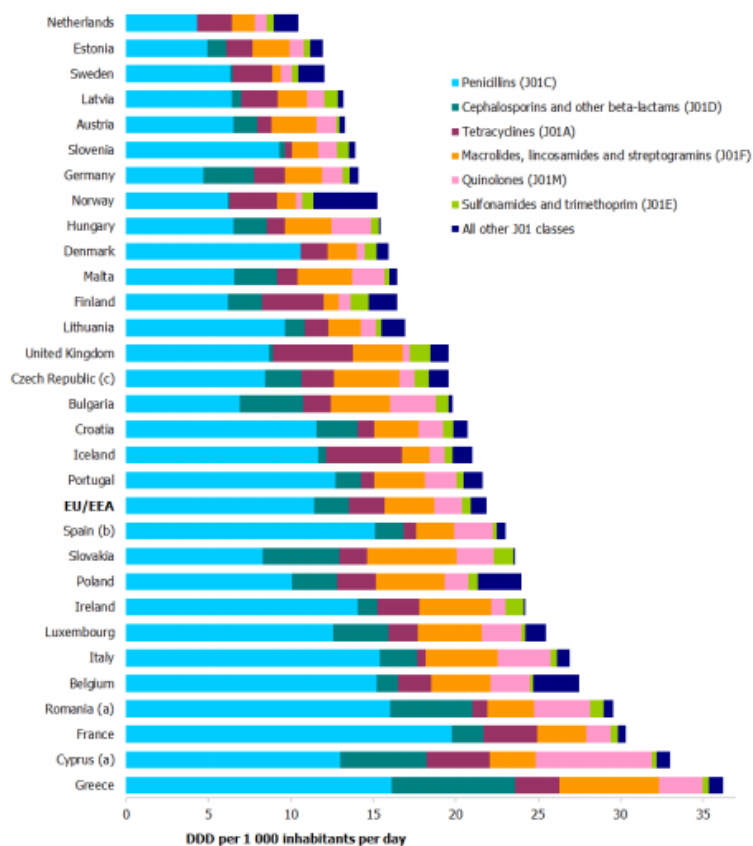
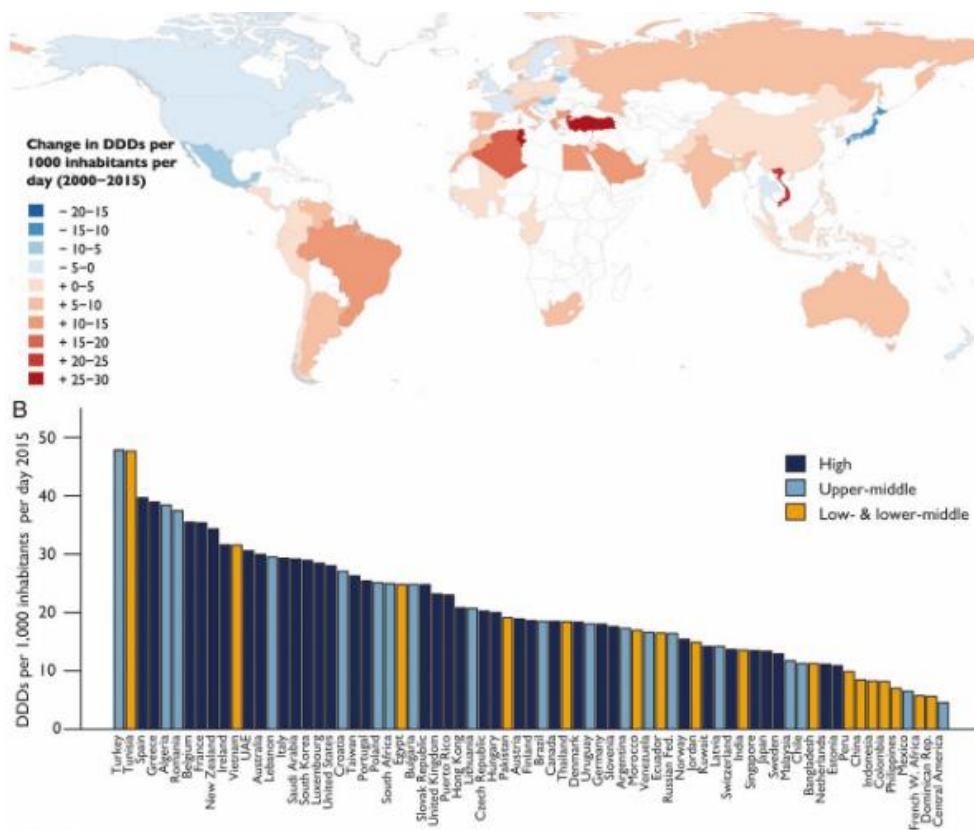


Figura 5. Consum d'antibiòtic al món expressat en DDD per 1000 habitants/d



Figura

6. Consum d'antibiòtics a Espanya segons DDD/1000 habitants Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (22).

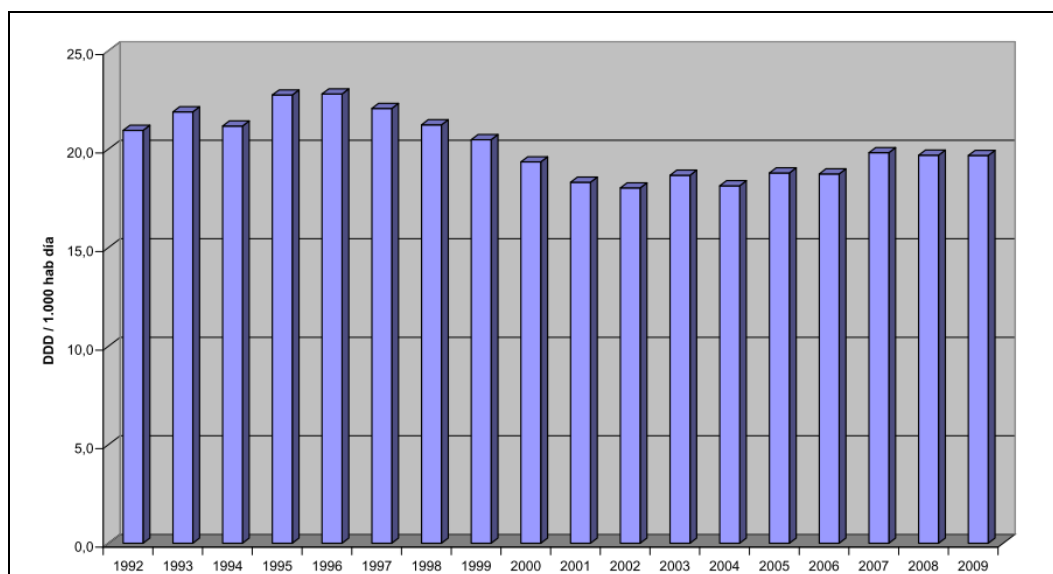


Figura 7. Evolució del consum d'antibiòtics per subgrups

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (22).

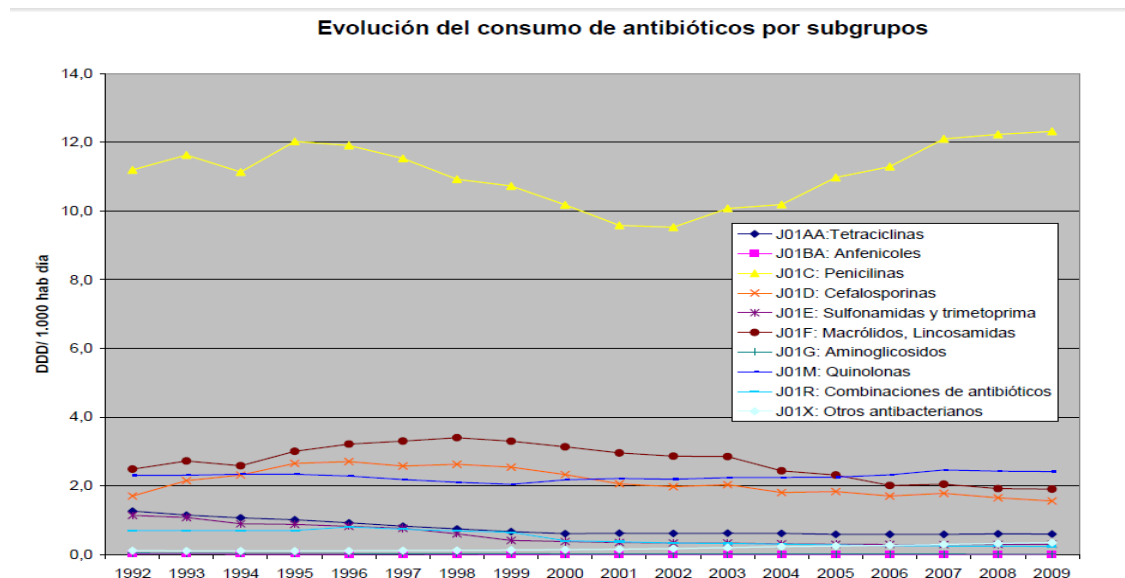


Figura 8. Evolució del consum de Penicilines

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (22).

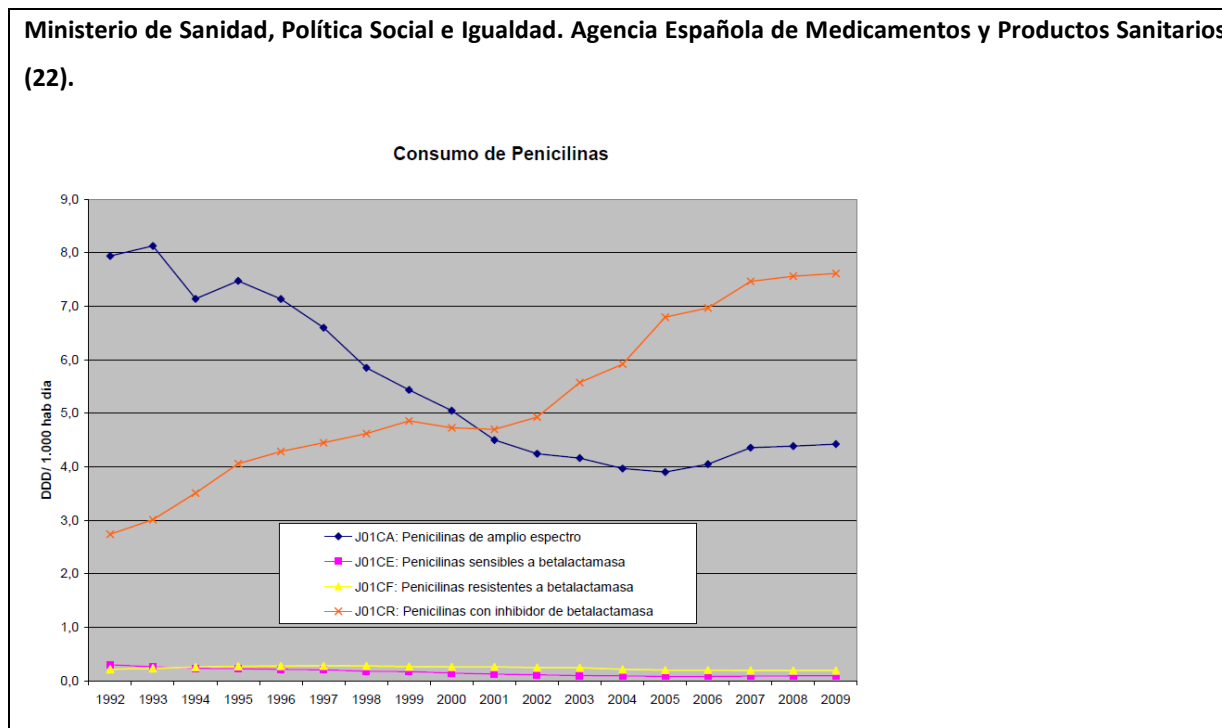


Figura 9. Evolució del consum de Macròlids

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (22).

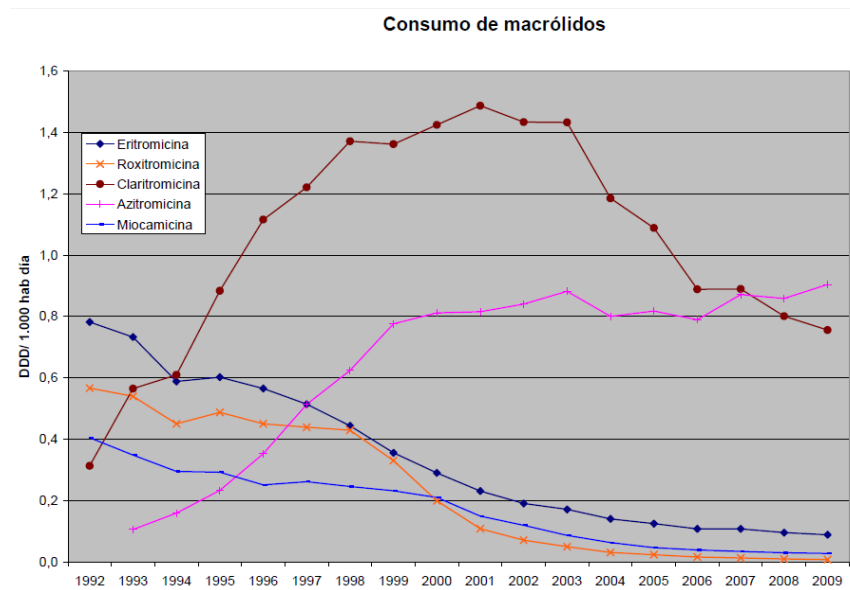


Figura 10. Evolució del consum de Quinolones

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (22).

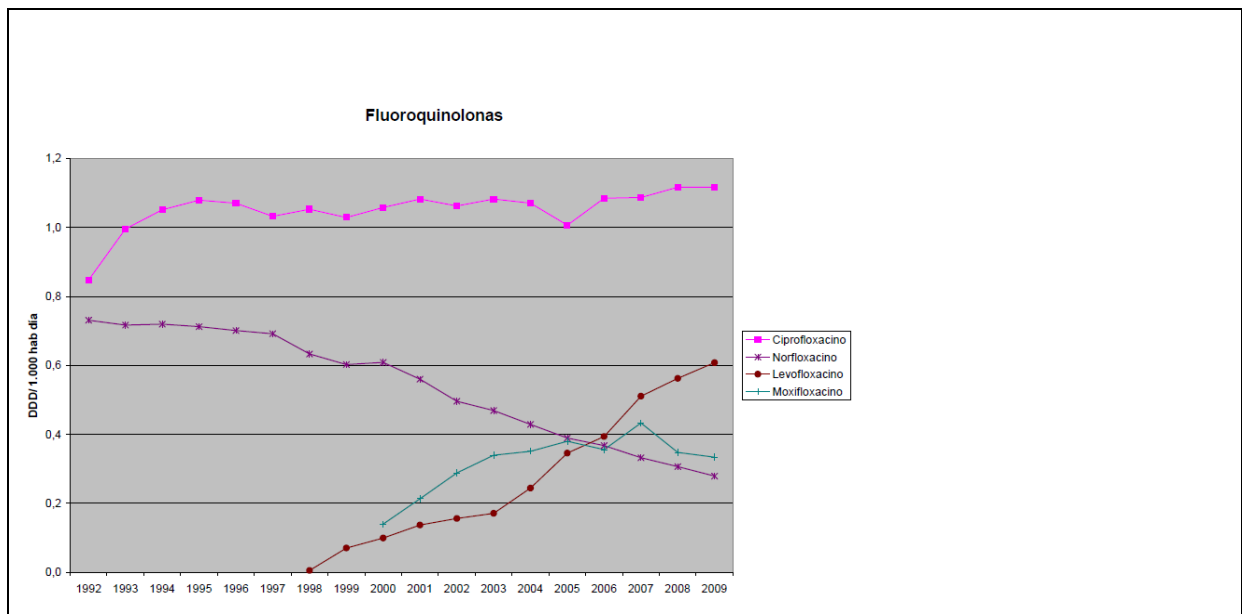


Figura 11. Dades de consum d'antibiòtic oral en els darrers 12 mesos Espanya/Europa

Eurobarometer 445. Antimicrobial resistance. June 2016 (27)

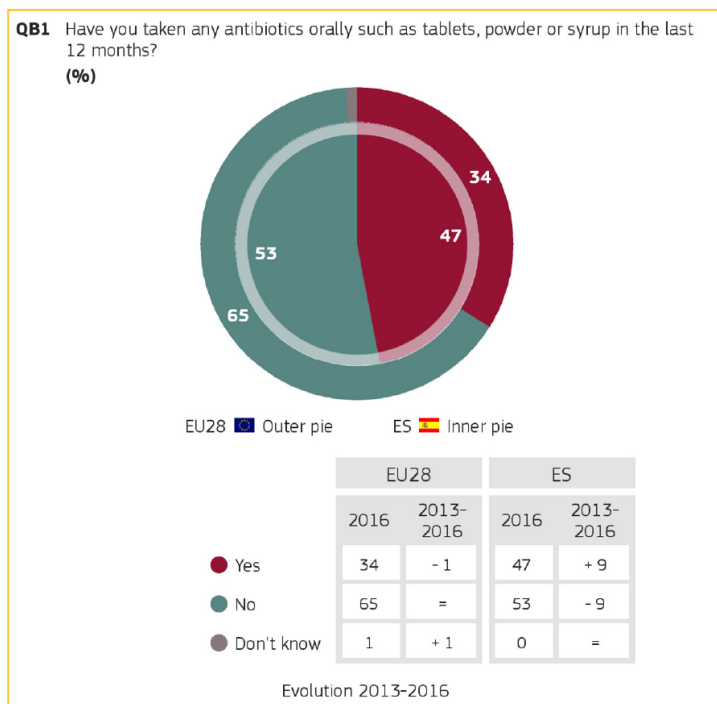


Figura 12. Dades de consum d'antibiòtic oral en els darrers 12 mesos per països UE.

Eurobarometer 445. Antimicrobial resistance. June 2016 (27)

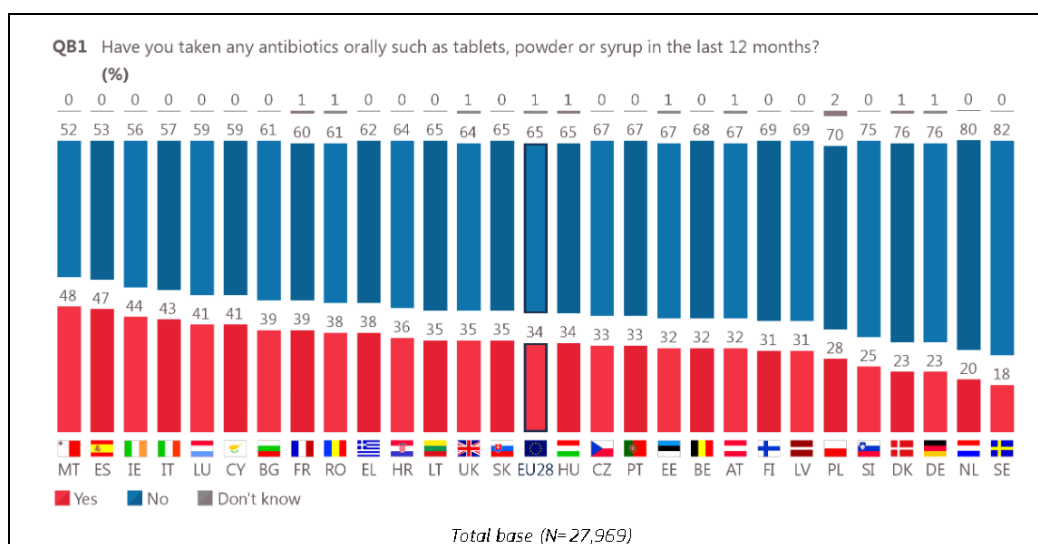


Figura 13. Tendència en el consum d'antibiòtic (darrers 12 mesos) en el països de la UEEurobarometer 445. Antimicrobial resistance. June 2016 (27)

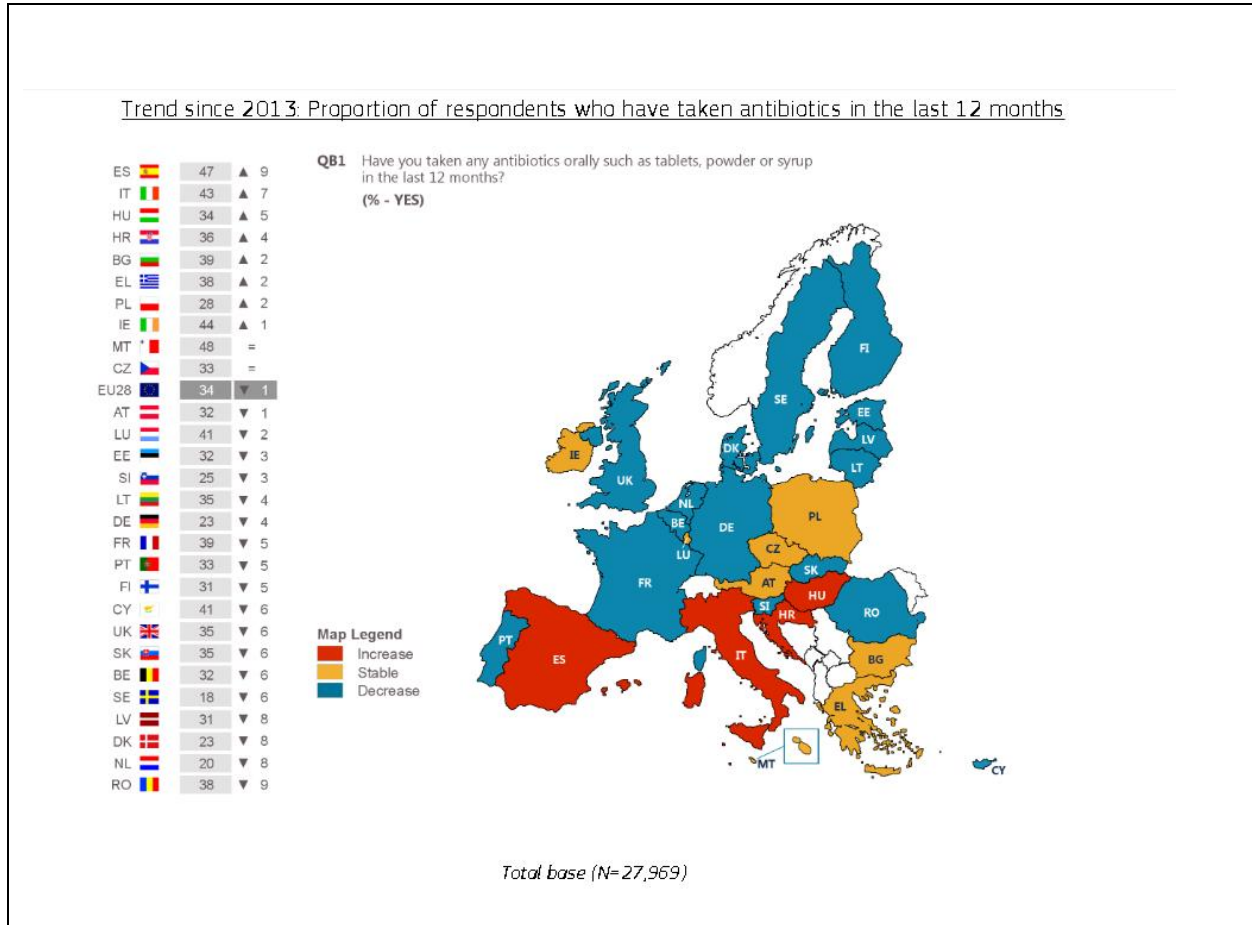


Figura 14. Coneixement sobre els antibiòtics en població d'Espanya/UE.

Eurobarometer 445. Antimicrobial resistance. June 2016 (27)

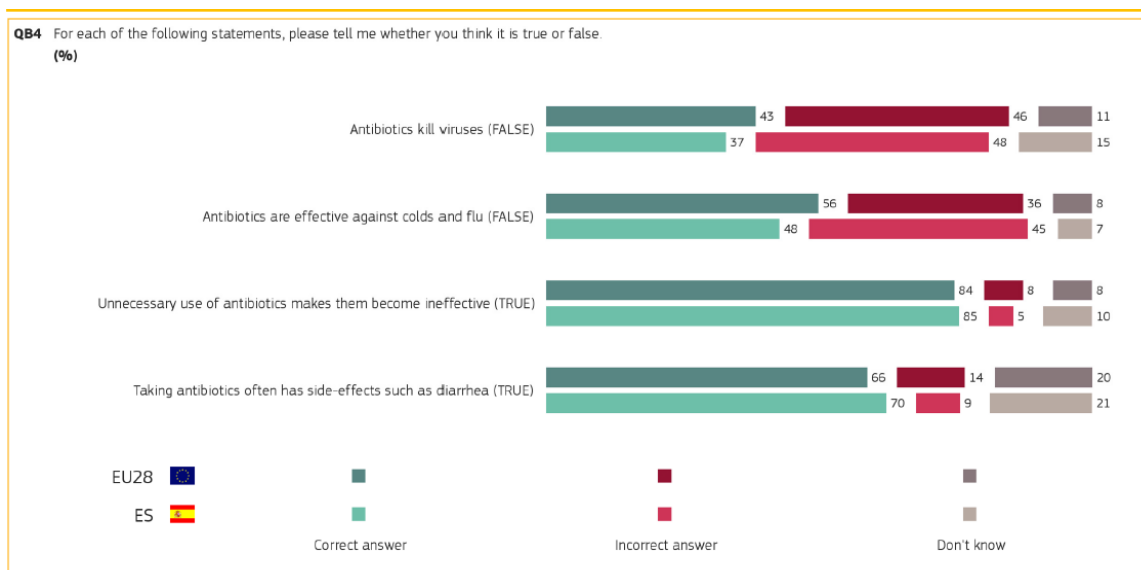
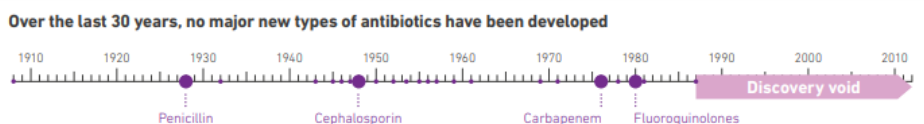


Figura 15. L'anomenat "triangle del factor humà" en l'ús racional dels medicaments de prescripció. González et al. Farmacología.



Figura 16. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. WHO (42)



What does this mean?

Without urgent action we are heading for a post-antibiotic era, in which common infections and minor injuries can once again kill

How can infections be prevented in the first place to reduce the need for antibiotics?

- Better hygiene
- Access to clean water and sanitation
- Infection control in healthcare facilities
- Vaccination

What you can do

- Use antibiotics only when prescribed by a health professional
- Complete the full prescription, even if you feel better
- Never share antibiotics with others or use leftover prescriptions



Figura 17. Díptic del Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos

Objetivo General del Plan

El objetivo del Plan es desarrollar una serie de líneas estratégicas y acciones necesarias para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos y, consecuentemente, reducir sus consecuencias sobre la salud de los animales y el hombre, preservando de manera sostenible el arsenal terapéutico existente.

Plan Nacional Resistencia Antibióticos

Presentación de líneas estratégicas

Para alcanzar el objetivo del Plan y teniendo en cuenta las áreas prioritarias identificadas en los términos de referencia, se están desarrollando seis líneas estratégicas comunes para la sanidad humana y veterinaria, desde la perspectiva de una sola salud.

Cada una de las líneas estratégicas se ha subdesarrollado en medidas, y estas medidas en acciones concretas.

El Plan se estructura en torno a seis áreas prioritarias

Estas áreas prioritarias se corresponden con cada una de las líneas estratégicas que conforman el Plan.

Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
C/ Cartagena, 5, Edificio 8 • E-28002 Madrid

Fecha de publicación en www.aemps.gub.es
27 de noviembre de 2014
NºPD: 003-14-003-2

AEMPS
AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos

- Vigilancia del consumo de antibióticos y las resistencias emergentes
- Controlar los tratamientos farmacoteráuticos
- Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento
- Definir las prioridades en materia de investigación
- Formación e información a los profesionales sanitarios
- Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población

Taula 1. Tendència de consum antibiòtic en els països de la Unió Europea entre 2012-2016. Mesurat en DDD per 1000 habitants i dia.

Country	2012	2013	2014	2015	2016	Trends in antimicrobial consumption, 2012-2016	Average annual change 2012-2016	Statistically significant trend
Netherlands	11.3	10.8	10.6	10.7	10.4		-0.19	
Estonia	11.7	11.7	11.7	12.0	12.0		0.07	
Sweden	14.1	13.0	13.0	12.3	12.0		-0.48	↓
Latvia	13.0	13.5	12.6	13.3	13.2		0.01	
Austria	14.0	16.3	13.9	14.0	13.3		-0.37	
Slovenia	14.3	14.5	14.2	14.5	13.9		-0.08	
Germany	14.8	15.7	14.6	14.3	14.1		-0.27	
Norway	16.9	16.2	15.9	15.8	15.2		-0.38	↓
Hungary	15.0	15.5	16.2	17.0	15.4		0.23	
Denmark	16.4	16.4	15.9	16.1	15.9		-0.13	
Malta	22.5	23.8	23.7	22.2	16.4		-1.37	
Finland	19.5	18.3	18.1	17.2	16.5		-0.71	↓
Lithuania	16.2	18.5	16.0	16.7	16.9		-0.03	
United Kingdom	20.1	20.6	20.8	20.1	19.6		-0.15	
Bulgaria	18.5	19.9	21.2	21.4	19.8		0.42	
Croatia	21.7	21.1	21.4	21.8	20.7		-0.12	
Iceland	22.1*	21.9*	19.3*	19.9	21.0		N/A	
Portugal	22.7	19.6†	20.3†	21.3†	21.6†		N/A	
EU/EEA	21.7	22.3	21.9	22.4	21.9		0.05	
Spain	19.7†	20.3†	21.6†	22.2†	23.0†		0.86	↑
Slovakia	20.0*	23.6	20.9	24.5	23.6		N/A	
Poland	22.9	23.6	22.8	26.2	24.0		0.47	
Ireland	23.0	23.8	23.1	25.6	24.2		0.42	
Luxembourg	27.7	27.7	25.8	26.3	25.5		-0.57	↓
Italy	27.5	28.6	27.8	27.5	26.9		-0.24	
Belgium	29.8	29.6	28.5	29.3	27.5		-0.48	
Romania	30.4*	31.6*	31.2*	33.3*	29.5*		0.00	
France	29.7	30.1	29.0	29.9	30.3		0.11	
Cyprus	29.7*	28.3*	26.1*	31.1*	33.0*		0.95	
Greece	32.5	32.2	35.1	36.1	36.3		1.15	↑
Czech Republic	17.5	18.9	19.1	19.5			N/A	

Taula 2. Principals fortalezes de les publicacions

Publicació	Identificació de la fortaleza
<p>Publicació I: Estratègies de prescripció en infeccions respiratòries agudes no complicades. Assaig Clínic randomitzat</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tipus de disseny: assaig clínic, pragmàtic, que compara 4 braços de prescripció - Primer i més gran realitzat fora del Nord d'Europa - Resultats concordants amb la literatura científica
<p>Publicació II: Ús de la Prescripció Diferida d'Antibiòtic en atenció primària: estudi observacional descriptiu</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Primer estudi multicèntric que avalua la PDA - Inclou personal d'infermeria

ANNEX 4: DOCUMENTACIÓ COMPLEMENTÀRIA PUBLICACIÓ II

Document adicional 1: Estratègia de cerca a MEDLINE

#1	Search delayed prescribing[tiab]	21
#2	Search wait-and-see-prescription*[tiab]	6
#3	Search delayed antibiotic*[tiab]	56
#4	Search delayed antibiotic prescription[tiab]	4
#5	Search "deferred prescribing"	6
#6	Search "delay of antibiotic prescription"	35
#7	Search #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1 OR #6	112
#1	Search "delay of antibiotic prescription"	35
#2	Search "deferred prescribing"	
#3	Search delayed antibiotic*[tiab]	56
#4	Search wait-and-see-prescription*[tiab]	6
#5	Search delayed prescribing[tiab]	21
#6	Search delayed antibiotic prescription[tiab]	4
#7	Search #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	112
#8	Search Questionnaire*[tiab]	245943
#9	Search Survey[tiab]	269467
#10	Search #9 OR #8	466887
#11	Search #7 AND #10	8

Document adicional 2: Enquesta

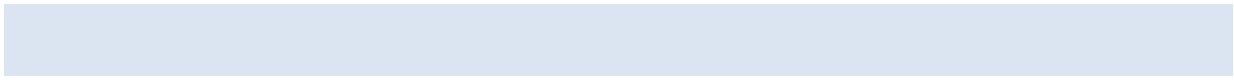
Appendix 2. Delayed antibiotic prescription (DAP) questionnaire

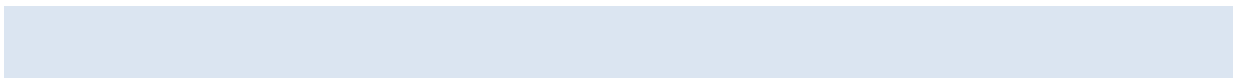
Dear colleague

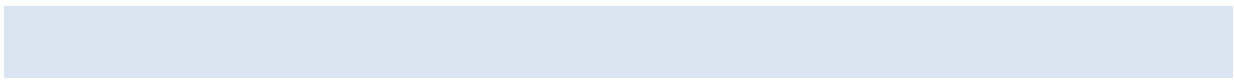
This survey is part of a research project, funded by the Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS; ECDB/00095), aimed at knowing perceptions and attitudes of primary care professionals to antibiotic prescription for uncomplicated infections. We would appreciate your collaboration in this study, as it will provide valuable information to all healthcare professionals and the National Health Service in general.

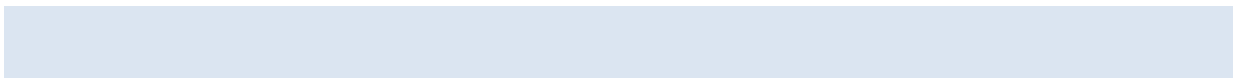
This survey is entirely anonymous and you are free to participate or not. If you choose to respond to the questionnaire, it should take you less than 10 minutes. By completing it you are consenting to the analysis of your results as a whole.

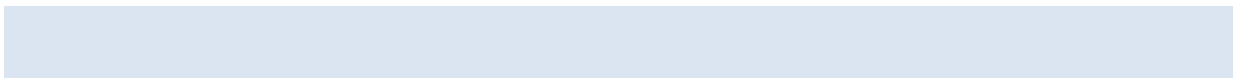
We would like to thank you for your effort and collaboration.

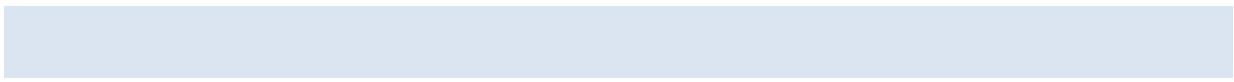


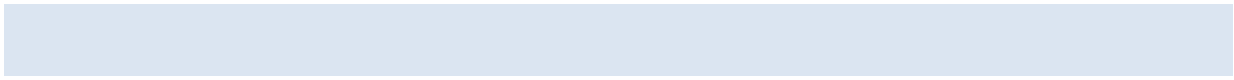


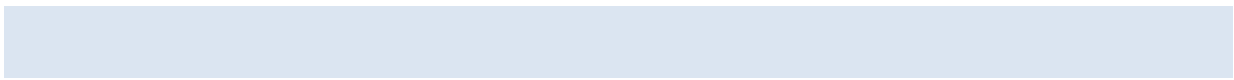












ANNEX 5. MEMBRES DEL GRUP DE TRABALL PDA

COMUNITAT AUTÒNOMA	DAP WORKING GROUP
Catalunya	<p><i>Iberoamerican Cochrane Center, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain: Pablo Alonso-Coello, M^a José Martínez Zapata, Gerard Urrútia Cuchí, Lorena Martínez Villamar, Ignasi Gich, Gemma Mas Dalmau. Centro de Atención Primaria Doctor Carles Ribas, Barcelona, Spain: Mariam De la Poza Abad, Mercedes Liroz Navarro. Centro de Atención Primaria Sant Roc, Badalona, Spain: Eulàlia Borrell Thió, Núria Barrera Aguilera, Maite Coll Perona, Assumpta Libre Saló, Marta Cañibano Gómez, Silvia Sierra Pujante. Centro de Atención Primaria Numància, Barcelona, Spain: Marta Besa Castellà, Marisol Miguel Baquero. Centro de Atención Primaria Montnegre, Barcelona, Spain: Maria Alsina Casalduero, Enric Serras Ricart, Victòria Bertran Fontelles. Centro de Atención Primaria El Maresme, Mataró, Spain: Pere Torán Monserrat, Antonio Negrete Palma, Roser Vallès Navarro, Rosa Coma Carbó, Maite Aizpurúa Pérez, Josep Sorribes López, Guillem Pera, Laura Muñoz Ortiz. Centro de Atención Primaria Canet de Mar, Canet de Mar, Spain: M. Mar Rodríguez Álvarez. Centro de Atención Primaria Maria Bernades, Viladecans, Spain: Laura Ruipérez Guijarro, M. Adela Viniegra Domínguez, Pere Josep Simonet Aineto. Centro de Atención Primaria Jaume I, Tarragona, Spain: Carl Llor, Silvia Hernández Anadón, Aitor Alfaro Ormaolea, Ana Moragas Moreno, Cristina Belló González.</i></p>
Navarra	<p><i>Centro de Salud Irurtzun, Irurtzun, Spain: Mikel Moreno Bakedano, Miguel Á. Senosiain Zabalegui. Centro de Salud Huarte, Huarte, Spain: Pilar Arroyo Aniés. Centro de Salud Iturrama, Pamplona, Spain: Carlos Amezqueta Goñi†. (†Deceased)</i></p>
País Basc	<p><i>Centro de Salud Alza, San Sebastián, Spain: Rafael Rotaeché del Campo. Centro de Salud de Zarautz, Zarautz, Spain: Naiara Campos Morey.</i></p>
Madrid	<p><i>Centro de Salud Vicente Muzas, Madrid, Spain: Ana Isabel González González, Carmen Escribano Andrés, M^a José Seijas Martínez-Echevarria. Centro de Salud Monóvar, Madrid, Spain: Yolanda Canellas Criado, Sagrario Muñoz-Quirós Aliaga. Centro de Salud Virgen del Cortijo, Madrid, Spain: Centro de Salud Doctor Mendiguchía Carriche, Madrid, Spain: Alberto López García-Franco, M^a del Mar Álvarez Villalba. Centro de Salud Las Américas, Madrid, Spain: Juan Carlos Moreno Fernández, Marisol Lorenzo Borda. Centro de Salud Mar Báltico, Madrid, Spain: Carlos Aguilera Collado. Centro de Salud Ángela Uriarte, Madrid, Spain: José Antonio Pere Pedrol. Centro de Salud El Soto, Madrid, Spain: Blanca Gutiérrez Teira. Centro de Salud General Ricardos, Madrid, Spain: Francisco Ramón Abellán López.</i></p>

ANNEX 6. ESTUDIS EN VIES DE PUBLICACIÓ DEL GRUP INVESTIGADOR EN PDA

Projecte	Títol	Financiació
<p>PDA</p> <p>Pediatría</p>	<p>- <i>Delayed antibiotic prescription in non-complicate infections respiratory disease in children: a protocol of a randomized control trial, qualitative study and cost-effectiveness evaluation</i></p> <p>- <i>Ensayo clínico sobre la evaluación de la prescripción diferida de antibióticos en las infecciones respiratorias agudas no complicadas en pediatría (PDA-pediatría).</i></p>	<p>Proyecto financiado por "Instituto de Salud Carlos III como subvención de la Acción Estratégica en Salud, del Programa de Investigación Orientada a los Retos de la Sociedad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación; con el código expediente PI11/02192, cofinanciado por la Unión Europea a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).</p> <p>IP: Mariam de la Poza Abad</p> <p>Asimismo, cofinanciado por una ayuda del Ministerio de Salud, Servicios Sociales y Equidad con referencia EC11-339.</p> <p>IP: Pablo Alonso-Coello</p>
<p>PDA</p> <p>Qualitatiu</p> <p>Adults</p>	<p>- <i>Percepciones, actitudes y satisfacción de los médicos de familia y pacientes sobre la prescripción antibiótica diferida en las infecciones respiratorias agudas no complicadas.</i></p>	<p>Proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III como subvención de la Acción Estratégica en Salud, del Programa de Investigación Orientada a los Retos de la Sociedad, en el marco del Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación; con el código expediente PI12/03043, cofinanciado por la Unión Europea a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).</p> <p>IP: Gemma Mas Dalmau</p>

de la Poza Abad et al. *BMC Family Practice* 2013, **14**:63
<http://www.biomedcentral.com/1471-2296/14/63>



STUDY PROTOCOL

Open Access

Rationale, design and organization of the delayed antibiotic prescription (DAP) trial: a randomized controlled trial of the efficacy and safety of delayed antibiotic prescribing strategies in the non-complicated acute respiratory tract infections in general practice

Maríam de la Poza Abad¹, Gemma Mas Dalmau², Mikel Moreno Bakedano³, Ana Isabel González González⁴, Yolanda Canellas Criado⁵, Sílvia Hernández Anadón⁶, Rafael Rotaeche del Campo^{7,8}, Pere Torán Monserrat^{9,10}, Antonio Negrete Palma¹⁰, Guillem Pera⁹, Eulàlia Borrell Thió¹¹, Carl Llor⁶, Paul Little¹², Pablo Alonso Coello^{2,8*} and for the Delayed Antibiotic Prescription (DAP) Working Group

Abstract

Background: Respiratory tract infections are an important burden in primary care and it's known that they are usually self-limited and that antibiotics only alter its course slightly. This together with the alarming increase of bacterial resistance due to increased use of antimicrobials calls for a need to consider strategies to reduce their use. One of these strategies is the delayed prescription of antibiotics.

Methods: Multicentric, parallel, randomised controlled trial comparing four antibiotic prescribing strategies in acute non-complicated respiratory tract infections. We will include acute pharyngitis, rhinosinusitis, acute bronchitis and acute exacerbation of chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease (mild to moderate). The therapeutic strategies compared are: immediate antibiotic treatment, no antibiotic treatment, and two delayed antibiotic prescribing (DAP) strategies with structured advice to use a course of antibiotics in case of worsening of symptoms or not improving (prescription given to patient or prescription left at the reception of the primary care centre 3 days after the first medical visit).

Discussion: Delayed antibiotic prescription has been widely used in Anglo-Saxon countries, however, in Southern Europe there has been little research about this topic. The DAP trial will evaluate two different delayed strategies in Spain for the main respiratory infections in primary care.

Trial registration: This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01363531.

Keywords: Delayed antibiotic prescription, Respiratory infections, Family medicine, Pharyngitis, Acute tonsillitis, Rhinosinusitis, Acute bronchitis, Chronic obstructive pulmonary disease

* Correspondence: p.alonso@santpau.cat

²Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IB Sant Pau), Sant Antoni Mª Claret 167, Barcelona 08025, Spain

³Grupo de Medicina Basada en la Evidencia de SemFYC, Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© 2013 de la Poza Abad et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

