

# **DOCUMENTO MARCO PROA-AP**

**SERVICIO MURCIANO DE SALUD**

## **AUTORES**

### **Coordinadores.**

Juan Antonio Marqués Espí. Subdirector General de Calidad Asistencial, Seguridad y Evaluación.

José Eduardo Calle Urra. Jefe de Servicio de la Subdirección General de Calidad Asistencial, Seguridad y Evaluación.

### **Grupo de Trabajo.**

Víctor Rausell. Jefe de Servicio de Gestión Farmacéutica. Dirección General de Asistencia.

Mar Alcalde Encinas. Coordinadora Regional IRAS-PROA. Subdirección General de Calidad Asistencial, Seguridad y Evaluación.

Amaya Jimeno Almazán. Coordinación Regional IRAS-PROA. Subdirección General de Calidad Asistencial, Seguridad y Evaluación.

## ÍNDICE

1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN .....	3
2. ANÁLISIS DE SITUACIÓN EN EL SMS .....	5
2.1 Consumo de antibióticos en AP .....	5
2.2 Mapa de resistencias.....	7
1.3. Distribución y uso de los test rápidos de detección de estreptococo $\beta$ -hemolítico del grupo a (SBGA) en adultos y pacientes pediátricos .....	9
2. 4 Utilización de la prescripción diferida y estrategia de espera vigilante.....	10
2.5 Programa PURAPI (Programa de Uso Responsable de Antibióticos en la Primera Infancia).....	12
3. OBJETIVOS .....	15
4. IMPLEMENTACIÓN DE LOS PROA AP de Área .....	15
5. INDICADORES .....	20
6. EDUCACIÓN Y FORMACIÓN.....	25
7. BIBLIOGRAFÍA.....	29

# 1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Las resistencias microbianas son un problema de salud pública mundial debido a su aumento exponencial en los últimos años y a que el desarrollo de nuevos antibióticos es muy escaso. La aparición de bacterias resistentes a los antibióticos constituye una amenaza tan seria para la Salud Pública, que ya no sólo las organizaciones sanitarias, sino también otros organismos internacionales están tomando medidas para frenar este problema.

En 2011, el Parlamento Europeo publicó una resolución por la que se estableció el Plan Director de Acción sobre las Resistencias Antimicrobianas<sup>1</sup> que estimuló el desarrollo de planes nacionales en varios países, entre ellos España. La responsabilidad de los Gobiernos nacionales para limitar la diseminación de las resistencias bacterianas fue reforzada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2015 a través del desarrollo del Plan de Acción Global sobre la Resistencia a los Antimicrobianos<sup>2</sup> y en el año 2016 por la Asamblea General de las Naciones Unidas (ONU), en la que los líderes mundiales se reunieron para establecer estrategias comunes de lucha contra las resistencias, volviendo a abordar este problema en mayo de 2019.

El factor de riesgo modificable más importante para la aparición de resistencia a los antibióticos es la prescripción inadecuada. Por ello, mejorar la prescripción en todos los entornos de atención médica es fundamental para combatir la aparición de bacterias resistentes. La OMS ha reconocido que la reducción del consumo de antimicrobianos en la comunidad es un factor fundamental que conduciría a la reducción global de las resistencias bacterianas. Aproximadamente del 80 al 90% de los gastos de antibióticos en los países desarrollados están relacionados con la atención recibida en entornos ambulatorios y se estima que, el 20% de las visitas pediátricas y el 10% de las visitas de adultos en este medio, resultan en una prescripción de antibióticos. De estas prescripciones, alrededor de la mitad pueden ser inapropiadas, lo que incluye la selección del medicamento, la dosificación y/o la duración de los mismos<sup>3</sup>.

Además, el consumo de antibióticos no está exento de complicaciones que varían desde efectos secundarios frecuentes leves, como las erupciones cutáneas y la diarrea, hasta eventos adversos menos frecuentes pero graves, como algunas reacciones alérgicas. A consecuencia de estas reacciones adversas, se producen un gran número de visitas a los servicios de urgencias hospitalarios y un uso excesivo de los recursos de atención médica. Entre los eventos adversos más relevantes se encuentra la infección por *Clostridioides difficile* (ICD), cuyo principal factor de riesgo de aparición es el consumo de antibióticos. Se ha estimado que, del total de las ICD, el 35% de los casos en adultos y hasta el 70% de los pediátricos se producen en el entorno comunitario. Un estudio evaluó que una reducción del 10% en la prescripción general de antibióticos en la comunidad, podría reducir la infecciones por *C. difficile* asociadas en un 17%<sup>4</sup>.

La actual complejidad en el manejo de las enfermedades infecciosas y el aumento de la resistencia a los antibióticos hace imprescindible el establecimiento de programas de optimización del uso de antibióticos (PROA) tanto a nivel hospitalario como en Atención Primaria. A su vez es necesario disponer de un marco normativo nacional e institucional que garantice que los PROA puedan desarrollarse con éxito en todos los Servicios de Salud. La implementación y consolidación de los PROA en el ámbito comunitario es un objetivo prioritario del Plan Nacional de Resistencias (PRAN)<sup>5</sup>. Recientemente este organismo ha publicado las normas para la certificación de los Programas PROA de AP que permitirán evaluar el nivel de excelencia de los equipos PROA. Los aspectos a valorar se clasifican en las siguientes categorías:

- Categoría I. Aspectos organizativos  
Incluyen aquellos estándares que tratan sobre la organización del PROA, sus funciones y competencias.
- Categoría II. Institucionalización  
Están incluidos todos aquellos que implican un compromiso de la dirección del centro con el PROA.
- Categoría III. Recursos humanos y científico-técnicos  
Incluyen los recursos mínimos que deben tener los equipos para ejecutar el programa.
- Categoría IV. Medidas de ayuda a la prescripción y dispensación segura de antibióticos  
Medidas que ayuden a la toma de decisiones y a identificar potenciales problemas de prescripción.
- Categoría V. Análisis y seguimiento del consumo y de los resultados clínicos  
El PROA debe definir unos indicadores mínimos medibles tanto de estructura, de proceso, como de resultado, que permitan evaluar el grado de consecución de los objetivos.

Así mismo, el Documento Marco PROA-AP del SMS cumple la función de servir de base para el desarrollo de los PROA-AP en las diferentes Áreas de Salud. Para ello, en primer lugar se realizó, junto con el Servicio de Gestión farmacéutica, un análisis de la situación del SMS teniendo en cuenta el consumo de antibióticos, las resistencias bacterianas en las muestras de la comunidad, la distribución y uso de los test rápidos de detección de estreptococos, la utilización de la receta diferida y los programas actualmente en vigor para optimizar el uso de antimicrobianos (PURAPI). Posteriormente se definieron los objetivos del programa, las líneas de trabajo y los indicadores para monitorizar los logros obtenidos por el mismo. Por último, desarrollamos la planificación de actividades educativas y de formación, fundamentales para conseguir mejorar la calidad de la prescripción de antimicrobianos<sup>6,7</sup>.

## 2. ANÁLISIS DE SITUACIÓN EN EL SMS

### 2.1 Consumo de antibióticos en AP

La vigilancia del consumo de antimicrobianos es de gran importancia por su relación con la generación de resistencias locales a los antimicrobianos<sup>8</sup>.

El consumo de antibióticos en la comunidad se cuantifica mediante las Dosis Diarias Definidas (DDD), unidades técnicas de medida establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>9</sup> y aceptadas internacionalmente, y como unidad de medida estandarizada se utilizan las DDD por 1.000 habitantes y día (DHD) que, al ajustar la población y el tiempo, permiten comparar el consumo en diferentes ámbitos geográficos. Las cifras de población en la Región de Murcia se obtienen de la base de datos poblacional con tarjeta sanitaria (Cívitats).

De forma general, el consumo de antibióticos se caracteriza por seguir un patrón estacional, con mayores consumos en los meses fríos. La pandemia por COVID-19 y las medidas de protección establecidas ha reducido el consumo de antibióticos en la comunidad. Sin embargo la OMS ha advertido del aumento de infecciones provocadas por bacterias resistentes como consecuencia del uso excesivo de antibióticos en pacientes con COVID-19<sup>10</sup>. Por otro lado los datos de consumo también se ven afectados por las actualizaciones en el valor de las DDD. En enero de 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) aplicó una corrección en las DDD de varios antibióticos de uso frecuente en la comunidad<sup>11</sup> lo cual supuso una variación en el cálculo de las tasas de consumo de antibióticos en la Unión Europea, que ha reposicionado a todos los países en el ranking de consumo de antibióticos en los ámbitos extrahospitalario y hospitalario. En España el impacto ha sido relevante, ya que afecta a los dos antibióticos más utilizados en el área extrahospitalaria: amoxicilina y amoxicilina/ácido clavulánico. En ambos casos las DDD pasaron de 1 a 1,5 gramos.

España es uno de los países con mayor consumo de antibióticos a nivel mundial<sup>12</sup> y europeo<sup>13</sup>. En cuanto a la Región de Murcia, a pesar de que se ha producido un descenso del 28,3% (teniendo en cuenta la corrección de DDD de 2019) en el consumo de antibióticos a nivel comunitario en los últimos 3 años, ocupa el cuarto lugar por CCAA en el consumo de antibióticos dispensados en oficinas de farmacia mediante receta médica en 2020, y considerando la dispensación de receta privada y de mutualidades ocupa la segunda posición en España<sup>14</sup>.

Dentro de la estrategia de evaluación y gestión de riesgos frente a las resistencias antimicrobianas enmarcadas en el proyecto IRAS-PROA de Murcia, desde 2018 se emite periódicamente un informe sobre indicadores de consumo de antibióticos en la comunidad y en el ámbito hospitalario (Informe de Consumo de Antibióticos 2020. IRAS-PROA SMS. En: [https://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar\\_publicacion&id=2858&idsec=88](https://www.murciasalud.es/publicaciones.php?op=mostrar_publicacion&id=2858&idsec=88)). De acuerdo con dicho informe, en la Región de Murcia 365.088 habitantes (**25,06%** de la población) consumieron antibióticos sistémicos prescritos mediante receta médica en el año 2020. Los antibióticos más consumidos fueron las penicilinas asociadas a inhibidor de

betalactamasa (23,36%), macrólidos (17,79%), fluorquinolonas (13,53%), penicilinas de amplio espectro (12,95%) y cefalosporinas (12,67%).

El consumo de antibióticos con receta médica en 2020 en la Región de Murcia fue de **13,83 DHD** (en el Sistema Nacional de Salud 12,39 DHD, rango de consumo: máximo Extremadura 15,2 DHD-mínimo Baleares 8,6 DHD). Las áreas donde hubo un mayor consumo fueron la IV-Noroeste (16,95 DHD) y la IX-Vega Alta del Segura (16,76 DHD). El menor consumo se produjo en el área II-Cartagena (11 DHD).

Los valores medios de los principales indicadores de consumo de antibióticos en la comunidad en 2020 en DHD [mínimo (Área); máximo (Área)] fueron:

- Amoxicilina-clavulánico: **4,60 DHD** [mín 3,51 (V); máx 5,38 (IV)].
- Cefalosporinas: **2,07 DHD** [mín 1,75 (II); máx 2,94 (IV)].
  - o Cefuroxima (2ª gen): 1,44 DHD [mín 0,96 (II); máx 1,99 (IV)].
  - o Cefixima (3ª gen): 0,46 DHD [mín 0,15 (V); máx 0,69 (II)].
  - o Cefditoreno (3ª gen): 0,09 DHD [mín 0,04 (II); máx 0,38 (IX)].
- Amoxicilina: **1,87 DHD** [mín 1,62 (VII); máx 3,05 (IX)].
- Quinolonas: **1,64 DHD** [mín 1,28 (VIII); máx 2,13 (IV)].
  - o Ciprofloxacino: 0,75 DHD [mín 0,57 (V); máx 1,06 (IV)].
  - o Levofloxacino: 0,72 DHD [mín 0,60 (VIII); máx 0,97 (IX)].
  - o Moxifloxacino: 0,09 DHD [mín 0,04 (VIII); máx 0,14 (VII)].
- Macrólidos: **1,55 DHD** [mín 1,17 (V); máx 1,93 (IX)].
  - o Azitromicina: 1,30 DHD [mín 0,97 (V); máx 1,71 (IX)].
  - o Claritromicina: 0,20 DHD [mín 0,13 (IX); máx 0,29 (IV)].
  - o Eritromicina: 0,02 DHD [mín 0,009 (VIII); máx 0,036 (IV)].
- Fosfomicina: **0,47 DHD** [mín 0,28 (V); máx 0,61 (IV)].
  
- Tasa de antibióticos de espectro amplio/reducido AE/ER: **4,36** [mín 3,29 (IX); máx 5,15 (I)]. Una tasa AE/AR = 4,36 implica un uso de antibióticos de amplio espectro del **81%**.

El consumo de antibióticos en menores de 3 años con receta médica en 2020 en la Región de Murcia fue de **5,24 DHD**. El área con menor consumo fue la VI (4,40 DHD) y la de mayor consumo fue la IX (6,93 DHD).

Los resultados alcanzados en los principales indicadores de consumo de antibióticos en población pediátrica en el año 2020 fueron:

- Porcentaje de menores de 3 años con catarro de vías altas tratados con antibióticos: **22,05%** [mín 15,46% (VII); máx 23,97% (VI)].
- Porcentaje DDD amoxicilina-clavulánico/penicilinas menores de 3 años: **44,77%** [mín 30,77% (IX); máx 56,24% (V)].
- Porcentaje DDD macrólidos/antibióticos sistémicos menores de 3 años: **10,79%** [mín 5,91% (V); máx 15,03% (VIII)].

## 2.2 Mapa de resistencias

La vigilancia de la resistencia a antibióticos permite detectar de forma temprana aquellas resistencias importantes para la salud pública y analizar sus tendencias en el tiempo y en el espacio, hecho fundamental para fomentar decisiones terapéuticas adecuadas y evaluar el impacto de las intervenciones destinadas a controlarlas.

Disponer de los datos de la sensibilidad local es de gran utilidad para el manejo de los diferentes procesos clínicos ya que sirve de base, junto a la evidencia científica, para la elaboración de guías de tratamiento antimicrobiano empírico tanto a nivel de área como a nivel regional. Estas guías de tratamiento antimicrobiano empírico son una herramienta muy importante de ayuda para la toma de decisiones en los procesos infecciosos, dado que, en una parte considerable de los casos, la elección del tratamiento será empírica.

Los objetivos del mapa de resistencias<sup>15</sup> son:

- Analizar, con los datos disponibles, la sensibilidad antibiótica de los principales agentes infecciosos que desencadenan las infecciones más prevalentes en la comunidad en las diferentes áreas de salud.
- Conocer si existen un porcentaje de resistencias más elevado en algún microorganismo concreto o en algún área de salud.

Las fuentes consultadas y la metodología utilizada aparecen en el documento del grupo GRAM: INFORME DE LA SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE LOS MICROORGANISMOS MÁS COMUNES AISLADOS EN LA REGIÓN DE MURCIA. GRUPO DE ESTUDIO DE “RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS REGIÓN DE MURCIA” (GRAM).

Los principales resultados para la Región de Murcia son los siguientes

### 1. MARCADORES DE RESISTENCIA EN BACTERIAS GRAMNEGATIVAS EXTRAHOSPITALARIAS

- Porcentaje de *E. coli* BLEE (betalactamasas de espectro extendido): **9,4 %** (España 15%. EARS-net)
- Porcentaje de *K.pneumoniae* BLEE (betalactamasas de espectro extendido): **9.3%** (España 20%. EARS-net)
- Tasa de *E. coli* R a ceftriaxona por 1000 habitantes\*: **0,3** (PIRASOA: 0,14)
- Tasa de *E. coli* R a amoxi-clav por 1000 habitantes: **0,7** (PIRASOA: 0,38)
- Tasa de *E. coli* R a quinolonas por 1000 habitantes: **1,2** (PIRASOA: 0,7)
- Tasa de *K. pneumoniae* R a cefotaxima por 1000 habitantes: **0,1** (PIRASOA: 0,05)

\*(RM: 1. 511. 251 habitantes en 2020)

### Valoración para *E. coli* (aislado más frecuente en muestras extrahospitalarias)

- La resistencia a amoxicilina-clavulánico de muestras extrahospitalarias es elevada en nuestra región con cifras globales de un **21%**. Existen diferencias en los porcentajes de



sensibilidad global entre las diferentes áreas con niveles de resistencia más altos en el área I y VI (24%).

- El porcentaje de cepas resistentes a cefotaxima se sitúa en torno al **10%**, cifra semejante a los datos de Sevilla que se encuentra por encima del 90% de sensibilidad. Esta resistencia es debida, fundamentalmente a la producción de BLEE y en menor porcentaje a la de la betalactamasa tipo AmpC.
- La resistencia al ciprofloxacino es del **35%**, y al cotrimoxazol del **29%**, semejante a la establecida en otras comunidades de España.
- Los datos de sensibilidad a la fosfomicina y nitrofurantoina hacen referencia exclusivamente a aislados de urocultivos. En el caso de *E. coli* están cerca del **95%** de sensibilidad para ambos antibióticos.

#### **Valoración para *K. pneumoniae*:**

- Los porcentajes de resistencia a amoxicilina-clavulánico son inferiores a los de *Escherichia coli* situándose en cifras del **10%**.
- La resistencia a cefotaxima en muestras extrahospitalarias es del **10%**. Esta resistencia es debida, fundamentalmente a la producción de BLEE y en menor porcentaje a la de la betalactamasa tipo AmpC.
- La resistencia a fosfomicina (obtenida mediante sistemas automatizados) es elevada, con cifras superiores al **30%**.

#### **Valoración para *P. mirabilis*:**

- Los porcentajes de sensibilidad a todos los antibióticos probados se encuentran dentro de lo esperable para esta especie en todas las áreas, sensibilidades de más del **90%** a amoxicilina-clavulánico y a cefuroxima. Presenta cifras elevadas de resistencia a fluorquinolonas, cotrimoxazol y fosfomicina, en algunos casos superiores al **50%**.

#### **Valoración para *P. aeruginosa*:**

- Las fluorquinolonas, única opción terapéutica por vía oral en infecciones extrahospitalarias, presentan niveles de resistencia del **22%** a ciprofloxacino, siendo algo superiores para levofloxacino.

## **2. MARCADORES DE RESISTENCIA PARA BACTERIAS ENTEROPATÓGENAS**

- *Salmonella* resistente a quinolonas por 1000 habitantes: **0,05** (PIRASOA: 0)

#### **Valoración para *Salmonella***

- Este enteropatógeno permanece sensible a cefotaxima en casi el **100%**, siendo la sensibilidad algo menor para cotrimoxazol. EL ciprofloxacino, hasta la fecha, mantiene porcentajes de resistencia del **20%**, excepto en el área I, que es del 26%.

#### **Valoración para *Campylobacter***

- La resistencia al ciprofloxacino es prácticamente universal en las cepas aisladas de este microorganismo en nuestro ámbito geográfico. La sensibilidad a macrólidos se sitúa en valores cercanos al **100%**.

### 3. MARCADORES DE RESISTENCIA *S. AUREUS* RESISTENTE A METICILINA EXTRAHOSPITALARIOS

- Porcentaje de SARM por 1000 habitantes: **0,08** (PIRASOA: 0,03)

#### Valoración para *S. aureus*

- El porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) entre los aislados extrahospitalarios es del **21,1%**. En el área VIII la resistencia es de un **35,9%**, cifra muy elevada en relación a la media regional y otros entornos, como, por ejemplo, Sevilla. Es necesaria una actualización de los niveles de resistencia de *S. aureus* comunitarios en esa área y una sectorización para determinar si las cifras anteriores corresponden a un brote durante 2018 o a una subpoblación concreta comunitaria con elevadas tasas de SARM, como podría ser la participación de aislados procedentes de centros sociosanitarios.
- La sensibilidad a clindamicina en las cepas de SASM (*S. aureus* sensible a meticilina) cercana al **80%**, es superior a la de SARM, donde los porcentajes de sensibilidad disminuyen a un **72%**.
- El cotrimoxazol presenta un buen nivel de cobertura con sensibilidades por encima del **90%** tanto en SASM como en SARM.

### 4. OTROS GRAM POSITIVOS DE RELEVANCIA CLÍNICA EN LA COMUNIDAD

#### Valoración para *Streptococcus pyogenes*

- La sensibilidad de *S. pyogenes* a penicilina es universal. *S. pyogenes* presenta sensibilidad más variable a macrólidos siendo en la mayoría de las áreas superior al **80%**, excepto en el Área VIII que es del 73%.

#### Valoración para *Streptococcus pneumoniae*

- La sensibilidad global regional a los macrólidos es del **71%**, existiendo variabilidad en los porcentajes entre las áreas, siendo sensiblemente más bajos en las Áreas I (69%) y VIII (55%).

## 2.3 Distribución y uso de los test rápidos de detección de estreptococo $\beta$ -hemolítico del grupo A (SBGA) en adultos y pacientes pediátricos

El proyecto Happy Audit (*Health Alliance for Prudent Prescribing, Yield And Use of Antimicrobial Drugs In the Treatment of Respiratory Tract Infection*) se desarrolló en la Región de Murcia entre los años 2008 y 2018, con el objetivo de aportar nuevas herramientas a los facultativos de Atención Primaria para realizar un diagnóstico más preciso de las infecciones respiratorias, que son las que generan un mayor consumo de fármacos antibióticos.

Más de 500 profesionales sanitarios (el 40 por ciento del total de médicos de Atención Primaria) de 70 centros de salud participaron en este proyecto evaluando las infecciones respiratorias de 47.332 pacientes de toda la Comunidad Autónoma. Como resultado del proyecto la reducción del consumo de antibióticos en infecciones del tracto respiratorio en la Región de Murcia se cuantificó en un 10% entre 2009 y 2018.

Durante el tiempo de desarrollo del proyecto (2008-2018) la compra y la distribución de los test rápidos de detección de StrepA a los facultativos participantes en el proyecto se llevó a cabo desde la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano de la Consejería de Salud.

Una vez concluido el proyecto, durante el verano del 2018, se realizó una formación masiva a los profesionales de los centros sanitarios de Atención Primaria desde la Dirección General de Asistencia Sanitaria del SMS, que posteriormente se completó en los SUAP. Tras esa formación se incorporó el test de diagnóstico rápido StrepA en el petitorio de enfermería para su suministro a través de la Unidad de Aprovisionamiento Integral (UAI).

En el año 2020 la distribución de los kits a los centros sanitarios alcanzó las 10.300 unidades

**Tabla 1:** Kits StepA distribuidos en el año 2020. Fuente: UAI

ÁREA/CENTRO	CANTIDAD
TOTAL ÁREA 1	2.175
TOTAL ÁREA 2	2.125
TOTAL ÁREA 3	250
TOTAL ÁREA 4	425
TOTAL ÁREA 5	400
TOTAL ÁREA 6	1.600
TOTAL ÁREA 7	1.575
TOTAL ÁREA 8	1.125
TOTAL ÁREA 9	625
Total general	10.300

## **2.4 Utilización de la prescripción diferida y estrategia de espera vigilante**

La prescripción diferida de antibióticos (PDA) es una estrategia que consiste en la prescripción de un antibiótico para que el paciente sólo lo tome en caso de no mejoría o empeoramiento de los síntomas a los 2 o 3 días de la visita médica por un proceso infeccioso.

El fomento del uso de la DAP es uno de los objetivos del Plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos (PRAN). Para alcanzar este objetivo el PRAN propone dos acciones:

- Establecer los mecanismos necesarios para favorecer la DAP en aquellas situaciones y pacientes donde exista evidencia favorable de esta intervención.
- Formación del profesional sanitario y el paciente en el ámbito de la prescripción diferida<sup>16</sup>, para que los primeros tomen en consideración esta opción de prescripción y que los pacientes estén informados sobre los beneficios de esta estrategia asegurando su completa comprensión y aceptación.

Esta medida ha demostrado su eficacia y seguridad en medicina ambulatoria, ya que no sólo contribuye a reducir el uso de antibióticos cuando no sean necesarios, sino que fomenta la educación y el conocimiento del paciente sobre el uso adecuado de los antibióticos<sup>17</sup>. En una revisión sistemática de la Cochrane se establece que entre un 3-4% de pacientes de todas las edades a los que se ofrece DAP acaban utilizando el fármaco (frente a un 93% en prescripción inmediata (PIA)), suponiendo una significativa reducción del uso de antibióticos<sup>18</sup> y, por tanto, una consecuente reducción de costes<sup>19,20</sup>.

En el Reino Unido, el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica (NICE) ha incluido el uso de PDA en su estrategia de intervención desde 2008 pero, aunque se ha demostrado que la PDA en atención primaria reduce el consumo de antibióticos, sin aumentar el riesgo de complicaciones, esta práctica es escasamente utilizada en el Reino Unido, con estudios que muestran que solo alrededor del 14% de las recetas para las infecciones comunes son prescripciones tardías<sup>21,22</sup>.

En España se ha publicado recientemente un ensayo clínico multicéntrico realizado en 39 centros de atención primaria. En este estudio se comparó la seguridad y la eficacia de tres estrategias (PDA, PIA y no prescripción de antibióticos (NPA)) en niños con infecciones respiratorias no complicadas. El uso de antibióticos fue significativamente más elevado en el grupo PIA (96% de los pacientes) que en el PDA (25,3%) o en el NPA (12%). Por su parte, no se observaron diferencias significativas ni en la duración ni en la gravedad de los síntomas entre las tres alternativas del estudio. Además, tanto las complicaciones como la necesidad de nuevas visitas al pediatra y la satisfacción fueron similares en las tres estrategias analizadas. Sí se observó que la aparición de efectos adversos gastrointestinales fue mayor en el grupo PIA<sup>23</sup>.

La “actitud expectante” o de “espera vigilante” aparece reflejada en la Guía de Terapéutica Antimicrobiana del SNS como estrategia para disminuir la prescripción antibiótica innecesaria en infecciones respiratorias, uno de los principales motivos de consulta en AP. También forma parte de las recomendaciones para mejorar la prescripción antibiótica de la AEPap (Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria). Puesto que un porcentaje bastante elevado del consumo de antimicrobianos deriva de prescripciones en AP, su uso en este nivel asistencial debería considerarse prioritario<sup>24</sup>.

En la Región de Murcia, entre enero del 2020 y mayo del 2021 se han emitido 802.892 prescripciones electrónicas de antibióticos sistémicos (grupo terapéutico ATC J01), de las cuales en 99.987 no se dispensó ningún envase (tabla 2), asumiendo que un 12,45% del total de esas prescripciones electrónicas de antibióticos caducaron sin haberse dispensado ningún envase en las oficinas de farmacia.

**Tabla 2. Prescripciones totales de Antibióticos sistémicos mediante Receta Electrónica (2020-2021) y volumen de prescripciones sin ninguna dispensación.**

Mes	Prescripciones J01	P. sin dispensación	% P. sin dispensación
ene-20	22.773	2.858	12,55%
feb-20	21.899	2.727	12,45%
mar-20	32.119	3.649	11,36%
abr-20	46.369	4.562	9,84%
may-20	42.575	4.803	11,28%
jun-20	45.064	5.839	12,96%
jul-20	49.555	6.885	13,89%
ago-20	48.201	6.607	13,71%
sep-20	52.354	7.026	13,42%
oct-20	58.627	7.605	12,97%
nov-20	56.080	6.912	12,33%
dic-20	50.605	6.740	13,32%
ene-21	54.749	6.619	12,09%
feb-21	52.851	6.373	12,06%
mar-21	58.092	6.935	11,94%
abr-21	53.512	6.626	12,38%
may-21	57.467	7.221	12,57%
<b>Total</b>	<b>802.892</b>	<b>99.987</b>	<b>12,45%</b>

Fuente: Base de Datos de Receta Electrónica del SMS

## **2.5 Programa PURAPI (Programa de Uso Responsable de Antibióticos en la Primera Infancia).**

El Programa de Uso Responsable de Antibióticos en la Primera Infancia (PURAPI) es una iniciativa de ámbito regional que depende de la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano, que pretende fomentar el uso responsable de antibióticos en la población infantil, más en concreto, en los niños menores de tres años. Las intervenciones van dirigidas a Pediatras y Enfermeros de Pediatría de Atención Primaria, Médicos y Enfermeros de los Servicios de Urgencias de Atención Primaria, Pediatras y Médicos de los Servicios de Urgencias Hospitalarias, Oficinas de Farmacia y la Comunidad.

El PURAPI ha estado estructurado en tres fases:

- Fase I: diseño metodológico
- Fase II: implantación del programa piloto (1 de abril de 2016 a 31 de marzo de 2017) y
- Fase III: ampliación a escala: el proceso de implantación en las 9 Áreas de Salud se inició en el mes de junio de 2018.

Actualmente están participando todos los Pediatras, Médicos de Familia, Enfermeros de Pediatría y Matronas de los 87 Equipos de Atención Primaria, Servicios de Urgencias de Atención Primaria y Hospitalarias y los Farmacéuticos Comunitarios de las Oficinas de Farmacia.

En cada Centro de Salud se ha asignado un interlocutor (85 en total). La importancia de esta figura radica en que son los encargados de transmitir toda la información y consideraciones del programa al resto de profesionales, por consiguiente, son considerados elementos clave en el desarrollo del mismo.

Las reuniones de trabajo con los interlocutores, líder/es de cada Área de Salud y miembros del Grupo de Trabajo de Uso responsable de Antibióticos, se realizan con una periodicidad cuatrimestral.

Actuaciones desarrolladas por el PURAPI:

- Durante la fase piloto:
  - Seminario “Uso Responsable de Antibióticos en la Primera Infancia”
  - Elaboración de informes de consumo de antibióticos (DHD) en los niños menores de tres años.
  - Identificación de barreras y buenas prácticas, existentes en la práctica clínica respecto a la prescripción de antibióticos.
  - Desarrollo y distribución de algoritmos en las patologías más prevalentes: Faringoamigdalitis, Otitis Media Aguda y Laringitis.
  - Diseño y difusión de herramientas para promover el uso responsable de antibióticos en la población: las Guías Anticipatorias. Es un material educativo elaborado por Pediatras de Atención Primaria, que complementa la información que ofrecen los profesionales sanitarios a las familias, en las revisiones del Programa de Atención al Niño y al Adolescente (PANA) sobre patologías o síntomas frecuentes (con los que con seguridad se van a encontrar las familias a lo largo del desarrollo de su hijo), cuando acuden a las consultas de Atención Primaria. Se diseñaron las guías siguientes:
    - Guías Anticipatorias de la Fiebre.
    - Guía Anticipatorias de Infecciones Respiratorias de Vías Altas
    - Guía Anticipatorias de Gastroenteritis-Diarrea
    - Guía Anticipatoria Uso de Antibióticos.
  - Difusión y entrega de las Guías Anticipatorias en los cursos de educación maternal, impartidas por Matronas.
  - Incorporación de los algoritmos y Guías Anticipatorias al programa de gestión OMI-Atención Primaria.
  - Prescripción diferida: prescripción de un antibiótico ante infecciones respiratorias agudas no complicadas (con una sospecha débil de infección bacteriana). Se explica a la familia los criterios que debe presentar el niño para que consigan la dispensación y lo administren al niño. Se pretende, por tanto, empoderar a las familias y posibilitar la toma de decisión compartida. Sabemos

que esta estrategia produce una disminución del uso de antibióticos al menos en procesos de otitis media aguda.

- Entrega de material de diagnóstico rápido para utilizar en las consultas: test rápido para Estreptococo Betahemolítico grupo A.
- Sesiones de consenso en los Centro de Salud.
- Utilización de una plataforma digital como soporte técnico.
- Curso de formación en entrevista motivacional y atención centrada en el paciente: “Toma de decisiones y generación de confianza para el uso responsable de antimicrobianos en la consulta de Pediatría”.
- Monitorización del consumo de antibióticos
- Despliegue de cartelería y vídeos para TV corporativas en salas de espera de los centros de salud.

- Durante la fase de ampliación del Programa:

- Incorporación de los indicadores del Programa PURAPI al Portal de Inteligencia de Negocio (PIN) del Servicio Murciano de Salud, desde donde los profesionales de la salud podrán acceder a la información de uso de antibióticos.
- Ampliación de la Red de Líderes e identificación de interlocutores comprometidos con el programa en los 85 centros de atención primaria de la Región.
- Desarrollo de programas de formación continuada de los profesionales de la salud, en materia de uso de antibióticos en los Servicios de Urgencias de Atención Primaria.
- Incorporación de los algoritmos y Guías Anticipatorias en el programa de gestión OMI-SURE de los Servicios de Urgencias de Atención Primaria.
- Revisión y actualización de las Guías Anticipatorias y Algoritmos (disponibles en OMI-AP).
- Elaboración de nuevos algoritmos (Bronquiolitis, Infección del Tracto Urinario) y nuevas Guías Anticipatorias.
- Traducción de las Guías Anticipatorias a varios idiomas (árabe /inglés).
- Formación en el uso y manejo de los test de diagnóstico rápido Strep-A dirigida a los profesionales de los Equipos de Atención Primaria.
- Disponibilidad de los test de diagnóstico rápido (Strep-A) en el petitorio de todos los Centros de Salud.
- Formación en "Entrevista Motivacional para cambios en el estilo de vida" dirigida a los profesionales de los Equipos de Atención Primaria.
- Envío de folletos y carteles a todos los Centros de Salud, Hospitales, Servicios de Urgencias y Oficinas de Farmacia de la Región de Murcia.
- Incorporación de aspectos relativos al adecuado uso de antibióticos en la primera infancia en el subprograma de atención al embarazo perteneciente al Programa Integral de Atención a la Mujer (PIAM), con la finalidad de que sean divulgados por las matronas en las clases de educación maternal. Con ello, se pretende concienciar a las madres y los padres sobre los riesgos que conlleva el mal uso del antibiótico en la primera infancia.

- Incorporación del Programa PURAPI en la Escuela de Salud: a través de la Escuela de Salud, los ciudadanos podrán acceder a la información en materia de salud sobre uso de los antibióticos, mejora en la toma de decisiones y fomento de la salud.

Actualmente, se está llevando a cabo una investigación sobre el análisis de los factores familiares y su influencia sobre el uso responsable de antibióticos en las consultas de pediatría en Atención Primaria.

Se ha ampliado a todas las oficinas de farmacia de la Región (567 farmacias comunitarias) la colaboración con el programa. Se refuerza la información a las familias sobre el uso responsable de los antibióticos en la primera infancia y se les suministra el folleto informativo.

### **3. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL PROA-AP**

- Maximizar el beneficio del tratamiento con antibióticos en los pacientes de Atención Primaria

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS PROA-AP**

- Medir la prescripción de antibióticos en Atención Primaria y compararla con los estándares españoles y europeos.
- Implementación de la Guía de referencia para la prescripción de antimicrobianos en Atención primaria: Guía Terapéutica Antimicrobiana del SNS.
- Mejorar los diagnósticos de las infecciones en la comunidad.
- Optimizar la prescripción de antibióticos y el uso por parte de los pacientes de modo que los antibióticos solo se prescriban y usen cuando sea necesario.
- Garantizar que se seleccionen el fármaco, la dosis y la duración correctos cuando se necesite un antibiótico, utilizando la Guía Terapéutica Antimicrobiana del SNS como patrón de oro.
- Mejorar el conocimiento de la población sobre la utilidad de los antibióticos en las infecciones.
- Disminuir la progresión de resistencias a los antibióticos de las bacterias.
- Minimizar los efectos adversos derivados del consumo de antibióticos.

### **4. IMPLEMENTACIÓN DE LOS PROA AP DE ÁREA**

#### **EQUIPO PROA-AP DE ÁREA**

El área de salud debe constituir y nombrar a un equipo PROA-AP de Área que, al igual que su homólogo hospitalario, dependerá de la dirección médica del Área. La institucionalización del



programa, es decir, la implicación de los mandos directivos en el mismo, se considera un requisito en su funcionamiento. La dirección médica debe responsabilizarse de la realización de las actividades previstas en el programa PROA-AP de área, del seguimiento de estas y del análisis de indicadores y su difusión.

Como parte de este compromiso, la dirección médica debe disponer de:

- El certificado que evidencia que se responsabiliza de lo indicado previamente.
- El acta en la que se documenta la constitución y aprobación del equipo PROA.

El equipo PROA-AP del Área será multidisciplinar. Estará formado al menos por un médico de familia, un pediatra (el referente del PURAPI), un representante de urgencias de Atención Primaria (SUAP), un farmacéutico de Atención Primaria, un microbiólogo (el de referencia para Atención Primaria), un médico, un pediatra del Servicio de Urgencias de hospital y el director del Área. Un miembro del equipo será nombrado coordinador.

También se recomienda la incorporación de un médico referente de Centros Sociosanitarios, una enfermera, un epidemiólogo o preventivista y un dentista u odontólogo del sistema público.

En aquellas áreas donde trabajen farmacólogos clínicos, geriatras, infectólogos u otros especialistas expertos en enfermedades infecciosas en estrecha coordinación con los equipos de Atención Primaria, éstos se podrán incorporar al equipo.

Es importante que los miembros del equipo PROA-AP indiquen la relación de funciones asignadas a cada uno de ellos dentro del equipo.

El equipo cuenta, entre sus obligaciones principales, con la de elaborar el informe de seguimiento anual, que deberá ser ratificado con la firma de la dirección del área.

La documentación que debe englobar este informe es:

- Las actas de las reuniones realizadas por el equipo.
- El informe sobre el nivel de cumplimiento de los objetivos y de los planes de mejora.
- El análisis y seguimiento de los resultados de indicadores de proceso, del consumo, de los datos de sensibilidad bacteriana y de los resultados clínicos.
- Si se realizan asesorías, los registros de estas.
- Las modificaciones que se prevean en el documento marco PROA de área.

La periodicidad de las reuniones del equipo PROA dependerá de la organización de cada área, recomendándose la realización, como mínimo, de 3 reuniones en el primer año y 2 reuniones anuales tras la implantación completa.

### COORDINACIÓN INTERNIVELES

Es muy importante que exista coordinación entre los equipos PROA de Atención Primaria y los equipos PROA de los hospitales de referencia. El Coordinador del PROA-AP debe ser parte de la Comisión de IRAS-PROA de área y asistir a las reuniones para informar de las actividades

específicas del PROA-AP. En dicha comisión se debe aprobar anualmente el programa establecido por el equipo PROA-AP.

Al menos debe realizarse una reunión anual compartidas entre los equipos PROA del ámbito comunitario y hospitalario con los siguientes objetivos:

- Evaluar los indicadores del año previo.
- Acordar los objetivos para el nuevo año.
- Detectar áreas de mejora.
- Decidir las áreas de intervención a llevar a cabo.
- Consensuar el abordaje del tratamiento del paciente ambulatorio.
- Promover la consecución de los estándares de calidad comunes a la certificación PROA.

Las guías de tratamiento antibiótico consideradas de referencia deben ser compartidas por ambos ámbitos para evitar discrepancias en las prescripciones de los pacientes que acuden a urgencias o a consultas de hospital pero cuyo manejo de la infección es mayoritariamente ambulatorio.

También es recomendable disponer de mecanismos de coordinación con los Centros Sociosanitarios del Área cuya atención sea realizada por los equipos de Atención Primaria, para la correcta implementación del PROA en dichos centros.

#### PROGRAMA MARCO PROA AP DE ÁREA

El equipo PROA AP local elaborará un programa marco adaptado a la situación del área que incluirá:

- **Análisis de la situación local:** perfil poblacional (población pediátrica, porcentaje de mayores de 65 años y 75 años, número de personas que residen en Centros Sociosanitarios (CSS), etc.), perfil de prescripción de antimicrobianos, recursos para el PROA de Atención Primaria, disponibilidad de laboratorio de Microbiología de referencia y datos de resistencias locales.
- **El diseño de un PROA** adaptado a las características del Área. Se debe indicar el número de facultativos por población, distancia al hospital de referencia, el grado de dispersión geográfica, número de centros, de puntos de atención de urgencias, número y localización de los CSS, así como sus características básicas (número de plazas, disponibilidad de médico), zonas rurales, etc.
- Relación de **recursos humanos** para el desarrollo del PROA. Será necesario aportar un análisis de las necesidades y el tiempo de dedicación semanal. Esto incluye aportar la relación de personas que constituyen el equipo PROA, las horas de dedicación semanal de cada uno de ellos e indicar los referentes para cada una de las distintas actividades y sus funciones.
- Especificar la guía de terapéutica antimicrobiana de referencia. Desde el PRAN se recomienda como estándar de cumplimiento básico obligatorio la adopción de la **“Guía terapéutica Antimicrobiana del Servicio Nacional de Salud”** o una adaptación de la misma, si las resistencias locales así lo justifican.

- **Definición de los objetivos del equipo PROA-AP**, relacionados con el uso de antimicrobiano, resistencias bacterianas y objetivos clínicos.
- **Planificación de intervenciones** destinadas a optimizar la prescripción de antimicrobianos.
- Estrategias de **difusión del PROA** a todos los profesionales implicados en el área para garantizar su implicación en la misión y objetivos del PROA.

El equipo PROA se responsabiliza de realizar **un análisis anual** sobre el nivel de cumplimiento de los objetivos y la evolución de los indicadores, en función de los cuales se elaborarán los planes de mejora.

El programa marco debe ser firmado por el director de Área para ratificar que incluye los puntos que se indican.

### IDENTIFICACIÓN DE OPORTUNIDADES DE MEJORA

Antes de implementar las intervenciones PROA, el equipo local de PROA AP debe identificar las oportunidades para mejorar la prescripción de antibióticos. Estas oportunidades incluyen:

- La identificación de condiciones de alta prioridad para la intervención.
- La identificación de barreras que conducen a la desviación de las mejores prácticas en la prescripción de antimicrobianos.
- El establecimiento de estándares para la prescripción de antibióticos basados en la evidencia y recomendaciones de tratamiento (Guía Terapéutica Antimicrobiana del SNS)

### LAS CUATRO ACCIONES CLAVE A DESARROLLAR EN LOS PROA EN AP

#### **1. Identificación de los médicos referentes**

El equipo PROA AP identificará un líder (también denominado referente) para dirigir las actividades en cada centro de salud. Este se coordinará con el referente de PUPAPI, con el referente de urgencias extrahospitalarias, con el de salud bucodental y con el referente de los centros sociosanitarios/residencias (para aquellos centros en los que existan).

Entre las funciones de los referentes se encuentran:

- El despliegue y la difusión de las guías antimicrobianas seleccionadas como de referencia para Atención Primaria.
- La monitorización de los indicadores de su equipo de Atención Primaria y difusión de los resultados a todos los miembros del equipo del centro de salud.
- Establecer los mensajes que los profesionales del centro de salud deben transmitir a los pacientes y realizar periódicamente reuniones con todos ellos para actualizarlos.
- Realizar auditorías de calidad de prescripción en su centro y asesorías clínicas sobre las infecciones que sean objeto de monitorización (definidas por el equipo PROA AP).
- Organizar y registrar las actividades del equipo PROA:
  - o Planificar las reuniones y realizar actas de estas.
  - o Mantener el seguimiento de los acuerdos alcanzados
  - o Mantener contacto e informar de las acciones realizadas a la coordinación del Equipo PROA-AP del Área.

El Centro de Salud y el coordinador del PROA AP garantizarán que los referentes tengan suficiente tiempo y recursos para dedicar a la consecución de los objetivos PROA.

## 2. Implementación de al menos una política o práctica para mejorar la prescripción de antibióticos.

El equipo PROA AP debe implementar **al menos una** de las siguientes acciones para mejorar la prescripción de antibióticos:

- Basar las recomendaciones de tratamiento en las de las guías de referencia.
- Mejorar la utilización de pruebas diagnósticas.
  - Un ejemplo sería disponer del test antigénico rápido de *Streptococo pyogenes*, debiendo encargarse de asegurar la disponibilidad del test en los centros, de elaborar un protocolo de utilización adecuado y registro del número de pruebas realizadas. El siguiente paso en la implementación de esta medida sería disponer de un sistema de registro útil del resultado del test en la historia clínica.
  - Disponer de pruebas de determinación de la Proteína C Reactiva (PCR) en las consultas de AP, un protocolo para su utilización y un sistema de registro de resultados.
- Utilizar prácticas de prescripción diferida o espera vigilante cuando sea apropiado. La espera vigilante y la prescripción tardía de antibióticos son enfoques basados en la evidencia que pueden disminuir de manera segura el uso de antibióticos cuando se usan de acuerdo con las guías de práctica clínica.

Otras acciones que pueden realizarse para complementar las anteriores serían:

- Contar con un procedimiento normalizado para la inclusión/exclusión de antimicrobianos de los botiquines de los centros de salud, puntos de atención continuada y otras áreas específicas (por ejemplo, la unidad de salud bucodental o de Salud Pública).
- Existencia de protocolo de derivación hospitalaria para las patologías infecciosas más prevalentes consensuado con los hospitales de referencia.
- Exigir una justificación explícita por escrito en la historia clínica para la prescripción de antibióticos no recomendados. Esta técnica ha reducido la prescripción inadecuada al responsabilizar a los médicos en el registro médico de sus decisiones.
- Brindar apoyo para las decisiones clínicas. El apoyo a la toma de decisiones clínicas, que proporciona información específica en forma electrónica o impresa durante el flujo de trabajo puede facilitar el diagnóstico preciso y el manejo eficaz de afecciones comunes (por ejemplo, realización de un protocolo de diagnóstico de amigdalitis estreptocócica, disponer de un acceso rápido a la guía de prescripción de referencia (o por lo menos a las fichas de las infecciones monitorizadas) o que se impida la prescripción de antimicrobianos en procesos codificados como no bacterianos)
- Brindar capacitación en habilidades de comunicación para los médicos. La capacitación en habilidades de comunicación se puede utilizar para promover estrategias para

abordar las preocupaciones de los pacientes con respecto al pronóstico, los beneficios y los daños del tratamiento con antibióticos y para manejar las preocupaciones de los médicos con respecto al manejo de las expectativas de los pacientes con respecto a los antibióticos durante una visita clínica.

### **3. Seguimiento y notificación de la prescripción de antibióticos**

El seguimiento y la notificación de la prescripción de antibióticos a los médicos, también denominada auditoría y que se debe acompañar siempre de retroalimentación, puede orientar sobre los cambios en la práctica clínica y puede utilizarse para evaluar el progreso en la mejora de la prescripción de antibióticos. Los sistemas de seguimiento pueden ser individuales (por prescriptor) o a nivel de la institución. Los indicadores a registrar deben estar consensuados a nivel local y regional.

Se debe implementar, al menos, un sistema de seguimiento y notificación de prescripción de antibióticos. Los resultados a valorar pueden incluir las tasas de consumo de antibióticos, el uso de antibióticos en determinadas infecciones, las complicaciones del uso de antibióticos y/o las tendencias de resistencia a los antibióticos (ver punto 5. Indicadores).

Las fuentes de datos pueden incluir la extracción automática de registros médicos electrónicos o revisiones periódicas sobre infecciones codificadas, que se hayan determinado como prioridad por el equipo PROA local, realizadas por el referente, donde se pueden auditar aspectos más extensos de la calidad de la prescripción.

Las intervenciones de retroalimentación efectivas incluyen: la comparación de la prescripción de los médicos con el de sus pares o las asesorías clínicas educativas.

### **4. Educación y Formación**

Todos los PROA-AP de área deben realizar actividades educativas que incluyan aquellas que abordan la prescripción adecuada de antibióticos, los eventos adversos de los medicamentos y las estrategias de comunicación sobre la prescripción de antibióticos. Una intervención educativa con contrastada eficacia para conseguir la mejora en el uso de antibióticos es la asesoría clínica realizada por el referente a los prescriptores de su centro. (ver punto 6. Educación y Formación)

También es importante que se establezcan las medidas necesarias para garantizar el acceso a personas con experiencia (farmacéuticos, coordinadores de PROA hospitalarios, consultores médicos o quirúrgicos) que puedan ayudar a los médicos a mejorar la prescripción de antibióticos para pacientes con infecciones más complejas que requieren atención hospitalaria.

## **5. INDICADORES**

El seguimiento de los programas PROA debe realizarse mediante indicadores. Estos permiten identificar las desviaciones sobre el estándar y evaluar el progreso en la mejora de la prescripción de antibióticos. La notificación periódica de los resultados de los mismos a los prescriptores es una de las medidas de mayor utilidad dado que, el conocimiento de la

evolución de estos en el centro conlleva una mayor implicación de los facultativos en el proceso. El análisis de estos indicadores permitirá realizar el seguimiento de las tasas de consumo, así como del perfil de utilización relativa de los diferentes grupos y subgrupos de antimicrobianos con carácter periódico. Se recomienda que este seguimiento sea mensual o trimestral y, en cualquier caso, al menos anual.

Si los sistemas de información lo permiten, se recomienda que esta información se proporcione desagregada por grupos de edad, sexo y lugar de residencia o procedencia (especificar las muestras recogidas en urgencias o en centros sociosanitarios).

Los indicadores que se utilizan para monitorizar los PROA-AP son los establecidos por el PRAN siguiendo la metodología propuesta por el documento marco “Indicadores de uso de antibióticos en Atención Primaria”.

### **1. Indicadores de consumo de antibióticos**

El análisis de estos indicadores permitirá realizar el seguimiento de las tasas de consumo, así como el perfil de utilización relativa de los diferentes grupos y subgrupos de antimicrobianos. Se recomienda que esta información se obtenga de forma automatizada a través de un aplicativo informático que, además, permita su consulta a todos los profesionales sanitarios.

Se pueden consultar los indicadores de consumo, en el documento de Indicadores PROA-AP-SMS.

#### **Justificación de los indicadores de consumo de antibióticos<sup>25</sup>**

##### **a) Tasa de consumo de antibióticos de uso sistémico (J01), DTD o DHD y Prevalencia de uso de ATB o porcentaje de población que consume ATB en un año.**

La medida del volumen de antibióticos prescritos es una medida de la presión antibiótica en el medio. Existe una relación lineal entre el uso de antimicrobianos y el aumento de microorganismos resistentes a éstos. Esta relación no es simple, ya que existen muchos factores que pueden influir. El uso del dato poblacional puede incorporar sesgos, ya que no todos los habitantes de una zona son atendidos por el Sistema Sanitario Público. Como alternativa al dato poblacional se puede utilizar el número de usuarios (o tarjetas sanitarias activas).

##### **b) Consumo relativo de antibióticos de espectro reducido.**

Los antibióticos de amplio espectro deben ser evitados en la medida de lo posible y reservarse para situaciones en las que aquellos de espectro reducido no son eficaces. Los antimicrobianos de primer nivel dependen de las recomendaciones basadas en la evidencia y de los datos de resistencias a los antimicrobianos del área de estudio. En este indicador se monitoriza el uso relativo de los antibióticos de espectro reducido, indicados en un alto porcentaje de las infecciones respiratorias, urinarias y de piel y partes blandas que se tratan en Atención Primaria.

##### **c) Porcentaje del consumo de amoxicilina sin clavulánico.**

Un alto porcentaje de infecciones en Atención Primaria son producidas por microorganismos no productores de betalactamasas (como neumococo o *S. pyogenes*). En los procesos cuya etiología más probable sea uno de estos microorganismos, no se requiere la adición de un inhibidor de betalactamasas a la amoxicilina.

Amoxicilina/ clavulánico es un antibiótico de amplio espectro con actividad contra bacterias que producen betalactamasas como *S. aureus*, *E. coli* o *H. influenzae*. Su uso está asociado a un aumento del riesgo de infección por *C. difficile*, que aumenta con la duración del tratamiento y en pacientes de alto riesgo como por ejemplo, en personas mayores de 65 años. Además, el daño hepático y colestático es más frecuente que con otros antibióticos. Amoxicilina/ clavulánico sólo debe utilizarse cuando el agente etiológico probable sea un productor de betalactamasas.

**d) Consumo de penicilinas sensibles a betalactamasas.**

Las penicilinas de espectro reducido permiten tratar infecciones causadas por bacterias sensibles con un menor impacto sobre el resto de la flora. Por ello disminuyen la selección de cepas resistentes.

**e) Consumo de fluorquinolonas.**

El espectro ampliado de las fluorquinolonas permite su uso frente a patógenos respiratorios y urinarios. Sin embargo, no constituyen primera línea en el tratamiento en este tipo de infecciones en Atención Primaria. Dado los altos niveles de resistencias de microorganismos como *E. coli* a estos antibióticos, deberían restringirse a indicaciones bien definidas, a pacientes con determinadas características y como tratamientos de segunda línea tras el fallo terapéutico con otros antibióticos de menor espectro. Su uso está asociado a un aumento del riesgo de infección por *C. difficile*.

**f) Consumo de macrólidos.**

En general y, excepto casos muy concretos (como por ejemplo, personas con alergia anafiláctica a betalactámicos, en infección respiratoria por gérmenes atípicos o infección por *B. pertussis*), no se trata de antibióticos de primera línea en Atención Primaria. Dado los altos niveles de resistencias de microorganismos como *S. pneumoniae* a estos antibióticos, deben ser reservados a la segunda línea de tratamiento.

**g) Consumo de cefalosporinas de 3ª generación.**

No se trata de antibióticos de primera línea en Atención Primaria. Las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación son considerados antibióticos de ámbito hospitalario dado su gran espectro de acción. Deben ser reservadas para usos muy justificados en el medio ambulatorio puesto que se asocia a un incremento de las resistencias. Su uso está asociado, además, a un aumento del riesgo de infección por *C. difficile*.

**2. Indicadores de adecuación de la prescripción en los procesos infecciosos más prevalentes para Medicina de Familia y Pediatría**



Estos indicadores ligan la información sobre las prescripciones con los diagnósticos de los pacientes. El grado de exactitud y validez de la información obtenida a través de ellos presenta limitaciones derivadas de la calidad de los registros en la historia clínica.

Se pueden consultar los indicadores de adecuación de la prescripción en el documento de indicadores de PROA-AP-SMS.

### 3. Indicadores de evolución de los porcentajes de resistencias bacterianas locales (mapa de resistencias).

La monitorización de las resistencias deber ser un elemento obligatorio en cualquier PROA ya que resulta imprescindible para el diseño de los tratamientos empíricos adaptados a la microbiología local y para poder controlar su evolución temporal. La aproximación más sencilla y habitual es la determinación periódica de los porcentajes de resistencia de las bacterias que ocasionan las principales infecciones en la comunidad a los diferentes antibióticos. Se propone seguir las recomendaciones del PRAN al respecto<sup>15</sup>.

**Tabla 3: Principales microorganismos a monitorizar**

Microorganismo	Muestra	AB1	AB2	AB3	AB4	AB5	AB6	AB7	AB8	AB9
<i>Escherichia coli</i>	Orina	AMP	A/C	Cur	CTX	NAL	CIP		FOS	FD
<i>E. coli BLEE</i>	Orina		A/C		CTX*	NAL	CIP	CTX	FOS	FD
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Exudado Faríngeo	Eri	Cd							
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Resp**	Pen	Eri	Cd	CTX	Lev				
<i>Haemophilus influenzae</i>	Resp**	Pen	AMC	CIP	CTX					

\* Marcador surrogado de BLEE;

\*\* muestras respiratorias.

Amp: ampicilina; Amc: amoxicilina+ácido clavulánico; Sxt: cotrimoxazol o trimetoprim+sulfametoxazol; Ctx: cefotaxima ;  
 Nal: ácido nalidíxico; Cip:ciprofloxacino; Fos: fosfomicina; Fd: nitrofurantoina; Eri: eritromicina; Cd: clindamicina; Lev:  
 levofloxacino; Pen: penicilina; Cur: cefuroxima.

También, si es posible, se podría desagregar por edad y según la procedencia de las muestras (centros sociosanitarios).



**Tabla 4: Otros microorganismos a considerar**

Microorganismo	Muestra	AB1	AB2	AB3	AB4	AB5	AB6	AB7	AB8	AB9
<i>Staphylococcus aureus</i> *	Todas	OXA	Eri	Cd	GM	Tob	SXT	TE	MUP	FUS
SARM**	Todas	OXA	Eri	Cd	GM	Tob	SXT	TE	MUP	FUS
<i>Salmonella spp.</i>	Heces	AMP	NAL	CIP	CTX	SXT				
<i>Campylobacter spp.</i>	Heces	Eri	NAL	CIP						

\* *S. aureus* sensible a meticilina

\*\* *S. aureus* resistente a meticilina

Oxa: oxacilina; Eri: eritromicina; Cd: clindamicina; Gm: gentamicina; Tob: tobramicina; Sxt: trimetoprim+sulfametoxazol o cotrimoxazol; Te: tetraciclina; Mup: mupirocina; Fus: ácido fusídico; Amp: ampicilina; Nal: ácido nalidíxico; Cip: ciprofloxacino.

#### 4. Indicadores de calidad de prescripción.

Con objeto de detectar los problemas locales del empleo de antimicrobianos, los PROA deben incluir estudios transversales periódicos donde se evalúe la calidad de la prescripción. En función de las circunstancias y necesidades, se realizará en todo el centro, en infecciones concretas (donde los indicadores de consumo reflejen desviaciones importantes) o con antimicrobianos específicos. La evaluación debe realizarse teniendo en cuenta todo el proceso de prescripción (obtención de muestras, elección de antibiótico, dosis, duración) y también el grado de documentación en la historia clínica.

Debe identificarse el “patrón oro” con el que se van a comparar la calidad de las prescripciones (Guía de terapéutica antimicrobiana de referencia). No se aconseja el criterio de los propios evaluadores como estándar de calidad. A partir del análisis y el resultado de estas evaluaciones se detectarán áreas de mejora para seguir abordando prioridades.

Estas auditorías de prescripción son estrategias que han demostrado la capacidad de reducir la prescripción de antibióticos por lo que son acciones muy valiosas para los programas PROA, pero siempre deben acompañarse de una retroalimentación en la que el referente proporciona esta información al prescriptor individualmente o en pequeños grupos de discusión.

#### 5. Indicadores de resultados en salud (indicadores clínicos).

En los PROA-AP también es necesario medir resultados clínicos con el objetivo de demostrar que las intervenciones, además de reducir el consumo de antimicrobianos, pueden mejorar el manejo y el pronóstico de las infecciones.

Un indicador de este tipo sería el porcentaje de ingresos hospitalarios por infecciones concretas (incidencia de ingresos hospitalarios por complicaciones de infecciones respiratorias y urinarias por 1000 habitantes). Otros indicadores pueden centrarse en los efectos adversos más comúnmente asociados al consumo de los antimicrobianos, como la diarrea asociada a *C. difficile* en cada área de salud.

## 6. EDUCACIÓN Y FORMACIÓN

Se considera que la formación y la educación es la piedra angular de los PROA. Por lo general, esta educación se refiere a mejorar el conocimiento en cuanto al proceso de prescripción de los médicos para reducir o mejorar el uso de antibióticos. También es evidente que, ampliar la educación a otros grupos relevantes, incluyendo los pacientes, los familiares, los escolares, las autoridades gubernamentales y reguladoras y, a la sociedad en general, permitirá mejorar la concienciación social sobre el problema de las resistencias bacterianas.

El objetivo de la formación en la administración de antibióticos no es solo reducir el uso total de antibióticos por un prescriptor individual, sino garantizar que cuando un antibiótico se prescribe está realmente indicado, sea el medicamento correcto en la dosis correcta, a través de la vía correcta y para la duración adecuada. Para ello el médico deberá disponer del conocimiento suficiente de los datos clínicos y microbiológicos específicos del paciente, de los patrones de resistencia que presentan las bacterias en su entorno, un conocimiento farmacológico básico y además contar con las habilidades necesarias para la toma de decisiones. Esto permitiría utilizar los antibióticos de manera inteligente y correcta para cada paciente.

Sin embargo, el aumento de conocimiento, a veces, no lleva a un comportamiento de prescripción diferente. La conducta de prescripción puede estar más basada en aspectos conductuales particulares (tolerancia a la presión del paciente, del entorno y la propia, en situaciones de incertidumbre) o en hábitos ya muy asentados en la práctica clínica. La evidencia de algunos estudios indica que la influencia de colegas con liderazgo en la prescripción de antibióticos (referentes) es significativa y que la comparación con los pares, junto con la opinión, las percepciones y los comportamientos del líder, tienen una mayor influencia en el comportamiento de prescripción en comparación con las políticas y directrices locales.

Por lo tanto, necesitaremos emplear tanto técnicas educativas pasivas, basadas en aumentar el conocimiento del prescriptor y de los referentes (sesiones o cursos específicos, difusión de guías de tratamiento antibiótico, etc.), como utilizar técnicas más interactivas o dinámicas, asociadas a episodios específicos de pacientes concretos (asesorías clínicas), combinadas con auditoría y retroalimentación de los datos de prescripción de un médico o consultorio específico comparado con el resto. Además de ser más eficaces para cambiar el comportamiento de prescripción, las técnicas activas tienden a tener resultados más duraderos que las técnicas pasivas.

### **FORMACIÓN PASIVA DE LOS PRECRIPTORES**

El equipo PROA-AP de Área, deberá desarrollar e impartir un programa de formación continuada sobre el uso adecuado de antibióticos que sea extensible a todos los profesionales sanitarios relacionados con la indicación, dispensación o administración de antibióticos. El

programa de formación estará adaptado a las necesidades formativas de los diferentes grupos profesionales, incluyendo formación específica para los residentes de medicina de familia, pediatría y enfermería de familia.

Son áreas de formación de especial interés para los prescriptores <sup>26</sup>:

ÁREA/TEMÁTICA	OBJETIVOS DE APRENDIZAJE. COMPETENCIAS
<b>Resistencia antimicrobiana</b>	- Conocer la epidemiología de la resistencia antimicrobiana: extensión global y local del problema para los principales microorganismos
	- Aprender la importancia de la prevención de la transmisión de los microorganismos resistentes e incorporar los principios de control de infección a la práctica clínica
<b>Diagnóstico de enfermedades infecciosas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluar clínicamente a pacientes con sospecha de infección</li> <li>- Identificar a los individuos que se benefician del inicio de antibiótico (ATB) empírico y aquellos en los que no es necesario iniciarlo</li> <li>- Indicar apropiadamente las pruebas microbiológicas disponibles (incluyendo las técnicas rápidas de diagnóstico: test estreptocócico)</li> <li>- Interpretar los resultados microbiológicos</li> </ul>
<b>Antibioterapia y principios del tratamiento de enfermedades infecciosas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conocer el arsenal antiinfeccioso disponible, así como el valor estratégico de los principales ATB</li> <li>- Optimizar la selección del ATB y su dosificación en tratamientos empíricos y dirigidos</li> <li>- Optimizar la duración de los tratamientos antimicrobianos</li> <li>- Difusión de las guías para el tratamiento de las principales infecciones en Atención Primaria</li> <li>- Utilización de la prescripción diferida, en que contextos y como adaptarla a la práctica clínica</li> </ul>
<b>Gestión de la información</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Registrar y documentar en la historia clínica la indicación de antibioterapia y la duración prevista del tratamiento</li> <li>- Informar al paciente y a la familia sobre las decisiones en antibioterapia</li> </ul>

### FORMACION ACTIVA DE LOS PRESCRIPTORES

Los métodos activos de aprendizaje se utilizan para la formación de los prescriptores en su práctica clínica habitual<sup>27</sup>. Un elemento en común a todos los métodos activos es que se basan en datos específicos de pacientes y también que permiten la medición y la retroalimentación de los datos de prescripción del médico. La mayoría de estas acciones son realizadas por los referentes en cada centro de salud.

- **Auditoría retrospectiva periódica con retroalimentación:**

El referente, o un miembro del equipo PROA-AP del área, mide y evalúa de forma intermitente los datos de prescripción de antibióticos a lo largo del tiempo desagregándolos por prescriptor, preferentemente, para unas infecciones concretas (ver indicadores de calidad de prescripción). Posteriormente, o bien de forma individual o bien en grupo, se utilizará la comparación entre pares para recomendar áreas de mejora. Se cuantificarán el número de reuniones realizadas por el referente para difundir los resultados de las auditorías.

- **Asesoría clínica:**

Se trata de una acción educativa individual, centrada en un caso y donde se pretende mejorar las habilidades de prescripción del médico entrevistado. Con este objetivo, el referente revisa un tratamiento antimicrobiano con el prescriptor, examina los datos clínicos del paciente y discute los principales aspectos del tratamiento prescrito y del diagnóstico realizado. Se pueden realizar con todos los profesionales prescriptores del centro o bien con aquellos con más desviación en las prescripciones en comparación con sus pares.

Es importante que el referente utilice técnicas de comunicación acertadas para incentivar el aprendizaje y promover cambios en la cultura de prescripción. Para la realización de asesorías se suelen utilizar listados de preguntas estandarizadas, que permitan sacar a colación conceptos clave para reforzar conocimientos, revisar la prescripción concreta en cobertura, dosificación y vía utilizada, estableciendo si la elección ha sido óptima (teniendo en cuenta las guías de tratamiento antibiótico de referencia). Se cuantificarán el número de asesorías realizadas en el centro.

### **FORMACIÓN DE LOS REFERENTES**

El referente es el médico de familia o pediatra con formación e interés específico en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, líder de opinión de un centro de salud. Son los profesionales clave para la difusión del programa PROA-AP en el centro de salud.

Entre las funciones principales de los referentes se encuentran conocer, difundir y aplicar la guía de recomendaciones de uso de antimicrobianos en el paciente ambulatorio y conocer y difundir el perfil de resistencias de la zona de salud. Pero especialmente, son los responsables de las asesorías individuales o grupales con los compañeros del centro sobre casos clínicos reales y de las auditorías. Es decir, en ellos recae la responsabilidad de formar a los prescriptores en los principios de utilización de antimicrobianos a propósito de casos reales.

Por estos motivos, la formación de los mismos en enfermedades infecciosas y en el manejo de los antibióticos es imprescindible, ya que esta revertirá en la formación y educación sobre antibióticos y resistencias en todos los prescriptores del centro. Se recomienda que los referentes tengan un curso específico de formación dirigido a la mejora de su conocimiento.

Los objetivos de los cursos para la formación de referentes son:

- Actualizar los conocimientos clave en el tratamiento de los principales síndromes de las enfermedades infecciosas.
- Conocer cómo desarrollar, implantar, mantener y potenciar un PROA en el centro de salud.

- Aplicar los principios del PROA en la práctica clínica diaria como prescriptor y como asesor del equipo PROA-AP.
- Conocer los mensajes más apropiados dirigidos a la prevención de infecciones y el uso de antimicrobianos.
- Aprender cómo aplicar el modelo de asesorías de la forma más eficaz entre sus pares

### **FORMACIÓN DE LA POBLACIÓN GENERAL**

Los médicos también pueden desarrollar una labor educativa con los pacientes y sus familias sobre el uso apropiado de antibióticos. Para ello se utilizan estrategias de comunicación efectivas para instruir a los pacientes sobre cuándo se necesitan y no se necesitan antibióticos. Las explicaciones de cuándo no se necesitan antibióticos se pueden combinar con recomendaciones para el manejo de los síntomas. Habitualmente esta combinación de mensajes se ha asociado con buenos niveles de satisfacción en la visita. Además, los médicos pueden proporcionar recomendaciones sobre cuándo buscar atención médica si los pacientes empeoran o no mejoran (es decir, establecer un plan de contingencia conjunto con el paciente).

Otra acción en educación al paciente es proporcionar materiales educativos, como por ejemplo, información sobre el uso apropiado de antibióticos, sobre los posibles eventos adversos de los antibióticos y entregar o hacer disponibles recursos donde se indique como aliviar sintomáticamente las principales infecciones comunitarias.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Action Plan Against the rising threats from Antimicrobial Resistance. noviembre 2011. Disponible en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/b53aef6c-94f5-455e-a0d7-c974f25b2f34/language-en>
2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization. mayo 2015. Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/193736>
3. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among U.S. ambulatory care visits, 2010–2011. JAMA 2016; 315:1864–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.4151>
4. Dantes R, Mu Y, Hicks LA, et al. Association between outpatient antibiotic prescribing practices and community-associated Clostridium difficile infection. Open Forum Infect Dis 2015;2:ofv113. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofv113>
5. Informe anual 2019-2020 Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. PRAN 18 noviembre 2020. Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/informe-anual-2019-2020-plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos>
6. Antimicrobial stewardship: Quality Standard. NICE. NICE guideline Published April 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs121>
7. The core elements of outpatient antibiotic stewardship for healthcare professionals. CDC 2016. Disponible en: [https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/pdfs/16\\_268900-A\\_CoreElementsOutpatient\\_508.pdf](https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/pdfs/16_268900-A_CoreElementsOutpatient_508.pdf)
8. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety Authority), and EMA (European Medicines Agency), 2017. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals – Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. EFSA Journal 2017;15(7):4872, 135 pp. doi:10.2903/j.efsa.2017.4872. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4872>.
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/updates\\_included\\_in\\_the\\_atc\\_ddd\\_index/atc\\_ddd\\_alterations\\_2019/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/updates_included_in_the_atc_ddd_index/atc_ddd_alterations_2019/).
10. PRAN-Plan Nacional Resistencia a Antibióticos. Recomendaciones para la prescripción de antibióticos durante la pandemia por COVID-19. Disponible en: [https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content\\_images/infografia\\_pran-covid19\\_fondo\\_color.pdf](https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/infografia_pran-covid19_fondo_color.pdf).
11. AEMPS-Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa. La actualización de la unidad de medida de cálculo del consumo de antibióticos reposiciona a España en el ranking europeo de uso de antimicrobianos. Disponible en:

- [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2019/docs/NI-AEMPS\\_2-2019-actualizacion-DDD.pdf?x95087](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2019/docs/NI-AEMPS_2-2019-actualizacion-DDD.pdf?x95087).
12. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, Goossens H, and Laxminarayan R. PNAS April 10, 2018. 115 (15) E3463-E3470. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>.
  13. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2019>.
  14. PRAN-Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Informes de consumo de antibióticos. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo>.
  15. PRAN Elaboración de mapas epidemiológicos de resistencias. Disponible en: [https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content\\_images/elaboracion\\_de\\_mapas\\_epidemiologicos\\_de\\_resistencia.pdf](https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/elaboracion_de_mapas_epidemiologicos_de_resistencia.pdf)
  16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) 2019-2021. Disponible en [https://resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran\\_2019-2021\\_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0](https://resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/pran_2019-2021_0.pdf?file=1&type=node&id=497&force=0)
  17. Meeker D et al. Effect of behavioural interventions on inappropriate antibiotic prescribing among primary care practices. JAMA 2016; 315: 562-570
  18. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:CD004417
  19. Sun D, McCarthy T, Liberman DB. Cost-effectiveness of watchful waiting in acute otitis media. Pediatrics. 2017;139:e20163086.
  20. Suaya JA, Gessner BD, Fung S, Vuocolo S, Scaife J, Swerdlow DL, et al. Acute otitis media, antimicrobial prescriptions, and medical expenses among children in the United States during 2011-2016. Vaccine. 2018;36:7479---86.
  21. Little, P.; Stuart, B.; Smith, S.; Thompson, M.J.; Knox, K.; van den Bruel, A.; Lown, M.; Moore, M.; Mant, D. Antibiotic prescription strategies and adverse outcome for uncomplicated lower respiratory tract infections: Prospective cough complication cohort (3C) study. BMJ 2017, 357, j2148.
  22. Little, P.; Hobbs, F.R.; Moore, M.; Mant, D.; Williamson, I.; McNulty, C.; Lasseter, G.; Cheng, M.E.; Leydon, G.; McDermott, L.; et al. Primary care Streptococcal Management (PRISM) study: In vitro study, diagnostic cohorts and a pragmatic adaptive randomised controlled trial with nested qualitative study and cost-effectiveness study. Health Technol. Assess. 2014, 18.
  23. Mas-Dalmau G, Villanueva López C, Gorrotxategi Gorrotxategi P, et al. Delayed Antibiotic Prescription for Children With Respiratory Infections: A Randomized Trial. Pediatrics. 2021;147(3):e20201323. doi:10.1542/peds.2020-1323
  24. Guía del uso de antimicrobianos en adultos con tratamiento ambulatorio de la Comunidad de Madrid; disponible en <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM020262.pdf>

25. PRAN Indicadores de uso de antibióticos en Atención Primaria. Disponible en:  
[https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content\\_images/indicadores\\_uso\\_antibioticos\\_ap.pdf](https://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/indicadores_uso_antibioticos_ap.pdf)
26. Pulcini E, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence* 4:2, 192–202; February 15, 2013. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654620/pdf/viru-4-192.pdf>
27. Christopher A. Ohl C.A, Luther V.P. , Health Care Provider Education as a Tool to Enhance Antibiotic Stewardship Practices. *Infect Dis Clin N Am* 28 (2014) 177–193  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.02.001>