



TESIS DOCTORAL

**IMPACTO CLÍNICO Y ECOLÓGICO DE UN
PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO
ANTIMICROBIANO (PROA) ESPECÍFICO PARA
ATENCIÓN PRIMARIA**

Tesis presentada para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla

Germán Peñalva Moreno

Programa de Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica

Departamento de Medicina

Director: Dr. José Miguel Cisneros Herreros

Tutor: Prof. Jerónimo Pachón Díaz

Sevilla, 2020



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

**IMPACTO CLÍNICO Y ECOLÓGICO DE UN
PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO
ANTIMICROBIANO (PROA) ESPECÍFICO PARA
ATENCIÓN PRIMARIA**

Germán Peñalva Moreno

Director: Dr. José Miguel Cisneros Herreros

Tutor: Prof. Jerónimo Pachón Díaz

Mayo 2020

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer, en primer lugar, a las dos personas que han sido los pilares fundamentales en los que me he apoyado para llevar a cabo esta Tesis Doctoral: mi tutor y mi director, por apostar por mí como profesional y como persona. Gracias a ellos inicié este camino, durante el cual siempre he recibido su guía, sus consejos y sus ánimos. Gracias por el tiempo y esfuerzo dedicados a formarme como doctor.

Quisiera mostrar mi agradecimiento también al equipo investigador y asistencial de excelencia que forman mis compañeros de la Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva del Hospital Universitario Virgen del Rocío y del Instituto de Biomedicina de Sevilla, por su acogida, su espíritu de colaboración, sus continuos ánimos y todo lo que he aprendido de ellos.

Gracias a los más de 1.300 profesionales que han participado en este estudio, llevándolo a cabo de manera excepcional en los distritos sanitarios, centros de salud y hospitales de referencia. A todos ellos, mi admiración por su trabajo.

Gracias a toda mi familia, la que me vio nacer y la que ha ido creciendo en mi vida. Por su cariño, sus ánimos y su apoyo incondicional. Por todas las horas que no les pude dedicar en estos cuatro años.

Y gracias a las dos personas que más desearían tener esta Tesis Doctoral entre sus manos: a mis padres. A mi padre, por darme la oportunidad de poder elegir y por inculcar en mí el amor por el conocimiento y la ciencia. Y en especial a mi madre, por renunciar a parte del tiempo que podía compartir con ella para que me dedicase a este estudio; por querer seguir cuidándome a pesar de ser ella quien merecía los cuidados; por animarme y apoyarme en todo momento; por creer siempre en mí.

Mi agradecimiento a todos, porque este trabajo es tan mío como vuestro.

FINANCIACIÓN

Instituto de Salud Carlos III. Fondo para la Investigación Sanitaria – FIS convocatoria 2014. Expediente PI14/01523.

Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2013–2016 e Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Red Española para la Investigación en Patología Infecciosa (REIPI, RD16/0016/0009), cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional “Una manera de hacer Europa”, Programa Operativo Crecimiento Inteligente 2014-2020.

Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Ayuda para estancia en el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), Suecia.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA CON LA TESIS DOCTORAL

Publicaciones

1. **Germán Peñalva**, Rocío Fernández-Urrusuno, José María Turmo, Rocío Hernández-Soto, Ignacio Pajares, Lucía Carrión, Inmaculada Vázquez-Cruz, Blanca Botello, Beatriz García-Robredo, Manuel Cámara-Mestres, Juan Carlos Domínguez-Camacho, Manuel María Aguilar-Carnerero, José Antonio Lepe, Marina de Cueto, María Carmen Serrano-Martino, María Carmen Domínguez-Jiménez, Ana Domínguez-Castaño, José Miguel Cisneros. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020 Feb;20(2):199-207. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30573-0. Epub 2019 Nov 22.

2. **Germán Peñalva**, Liselotte Diaz Högberg, Klaus Weist; Vera Vlahović-Palčevski; Ole Heuer, Dominique L Monnet, ESAC-Net Study Group, EARS-Net Study Group. Decreasing and stabilising trends of antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in segmented regression analysis, European Union/European Economic Area, 2001 to 2018. *Eurosurveillance.* 2019 Nov 14;24(46):pii=1900656. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.46.1900656

3. María Dolores Rojo-Martín, **Germán Peñalva**, Carmen Pinto, Inmaculada Salcedo, Rocío Fernández-Urrusuno, José Cabeza, Juan de Dios Alcántara, Olaf Neth, Paloma Porras, Javier Bautista, José Garnacho-Montero, Rafael Sierra, Ángel Estella, Carmen Lupión, Elena Hevia, Arantxa Irastorza, José Luis Márquez, María Luisa García-Gestoso, Álvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, Raquel Valencia, María Antonia Pérez-Moreno, José Miguel Cisneros, on behalf of the PIRASOA programme group. The PIRASOA programme: design, structure, organisation and indicators of a comprehensive regional Institutional Programme for the Prevention and Control of Healthcare-associated Infections and Antimicrobial Stewardship for hospitals and primary care settings in Andalusia, Spain. [Internet].

www.protocols.io. 2018. doi: 10.17504/protocols.io.r3bd8in Available from: <https://www.protocols.io/view/the-piraso-programme-design-structure-organisatio-r3bd8in/abstract>

Comunicaciones a congresos

1. **G. Peñalva**, R. Fernández Urrusuno, J.M. Turmo, B. Botello, E. Fernández Santiago, M. Cámara, R. Hernández Soto, I. Vázquez Cruz, L. Carrión, I. Pajares, J.M. Cisneros. Evaluación de la asesoría clínica como intervención educativa en un PROA de Atención Primaria. XXI Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Sevilla, España. 2019. Comunicación oral.

2. **G. Peñalva**, M. De Cueto, C. Serrano, M. Domínguez Jiménez, J. Lepe, J.M. Cisneros. Ecological impact of the change of first-choice agent for treatment of urinary tract infections in the community to fosfomicin trometamol through an antimicrobial stewardship programme. 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Amsterdam, Holanda. 2019. Comunicación oral.

3. **G. Peñalva**, R. Fernandez-Urrusuno, R. Hernandez-Soto, L. Carrion, J. Turmo, B. Botello, I. Pajares, E. Fernández-Santiago, I. Vazquez-Cruz, M. Camara, J.M. Cisneros. The educational interview: a novel peer-to-peer education tool as the core intervention of a sustainable antimicrobial stewardship programme for primary care settings. 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Amsterdam, Holanda. 2019. Comunicación oral.

4. **G. Peñalva**, B. García Robredo, R. Fernández Urrusuno, A. Pérez; M.B. López Hernández, E. García Jiménez, M.L. García Gestoso, A. Irastorza, J.L. Márquez, M.L. Márquez, A. Mestraitua, Elena Hevia. Resultados del programa PIRASOA: evolución del consumo de antibióticos en Atención Primaria en Andalucía, comparado con España y Alemania. XXII Congreso de la Sociedad Española de

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Bilbao, España. 2018. Póster.

5. **G. Peñalva**, R. Fernández Urrusuno, A. Pérez, M.D. Rojo, E. Hevia, M.B. López Hernández, E. García Jiménez, M.L. García Gestoso, A. Irastorza, J.L. Márquez, I. Salcedo, M.J. Pérez Lozano, M.L. Tarilonte, J.M. Cisneros. Rural-urban differences in antibiotic consumption and antimicrobial resistance over the course of a regional antimicrobial stewardship programme for primary care in Andalusia, Spain: The PIRASOA programme. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Madrid, España. 2018. Póster.

6. **G. Peñalva**, M. de Cueto, M.C. Domínguez Jiménez, A. Domínguez Castaño, C. Serrano, J.A. Lepe, R. Hernández Soto, I. Pajares, I. Vázquez Cruz, A. Irastorza, J.L. Márquez, J.M. Cisneros. Efecto del programa PIRASOA sobre el cambio de perfil de prescripción y su impacto ecológico sobre *E. coli* BLEE en Atención Primaria. XXI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Málaga, España. 2017. Premio a la mejor comunicación oral.

7. **G. Peñalva**, R. Fernández Urrusuno, M. Cámara Mestre, M.M. Aguilar Carnerero, J. Domínguez Camacho, F. Bernal, I. Pajares Bernaldo de Quirós, R. Hernández Soto, L. Carrión, I. Vázquez Cruz, M.C. Domínguez Jiménez, C. Serrano, A. Domínguez Castaño, M. de Cueto, J.A. Lepe, A. Irastorza, J.M. Cisneros. The PIRASOA programme: ecological impact of an antimicrobial stewardship programme based on educational interviews in primary care of the public health system of Andalusia, Spain. 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Viena, Austria. 2017. Póster.

8. **G. Peñalva**, R. Fernández-Urrusuno, M. Cámara, I. Pajares, L. Carrión, I. Vázquez-Cruz, M.C. Domínguez-Jiménez, M.C. Serrano, M.C. Domínguez-Castaño, J.A. Lepe, M. de Cueto, A. Irastorza, J.M. Cisneros. Efecto de un programa de optimización del uso de antimicrobianos en Atención Primaria en Andalucía sobre el cambio de perfil de prescripción y su impacto ecológico sobre *E. coli* BLEE en la comunidad.

XVIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Córdoba, España. 2016. Comunicación oral.

9. **G. Peñalva**, R. Fernández Urrusuno, J.M. Turmo, B. Botello, E. Fernández Santiago, E. Carretero Anibarro, M. Caraballo Ávila, R. Hernández Soto, L. Carrión, I. Pajares Bernaldo de Quirós, J.M. Cisneros. Las asesorías clínicas como intervención nuclear del programa de optimización de antimicrobianos (PROA) en Atención Primaria del programa PIRASOA. XX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Barcelona, España. 2016. Comunicación oral.

10. **G. Peñalva**, R. Hernández Soto, R. Fernández Urrusuno, L. Carrión, B. Botello, J.M. Turmo, I. Pajares Bernaldo-Quirós, E. Fernández Santiago, M. Aljama, M. Cámara Mestre, M.C. Domínguez Jiménez, M.C. Serrano, A. Domínguez Castaño, J.A. Lepe, M. de Cueto, A. Irastorza, J.M. Cisneros. Estudio descriptivo de las causas del uso inadecuado de antimicrobianos en Atención Primaria mediante el análisis de las asesorías clínicas. XVII Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Marbella, España. 2015. Póster.

Otras publicaciones generadas durante el periodo de formación predoctoral

1. Guillermo Martín-Gutiérrez, **Germán Peñalva**, Maite Ruiz-Pérez de Pipaón, Manuela Aguilar, María Victoria Gil-Navarro, José Luis Pérez-Blanco, María Antonia Pérez-Moreno, Rosario Amaya-Villar, Carmen Ferrándiz-Millón, María L. Gascón, Walter A. Goycochea-Valdivia, Manuel E. Jiménez-Mejías, María Dolores Navarro, JoséA. Lepe, Rocío Alvarez-Marín, Olaf Neth, Ana B. Guisado-Gil, Carmen Infante-Domínguez, José Molina, José M. Cisneros. Efficacy and safety of a comprehensive educational antimicrobial stewardship program focused on antifungal use. J Infect. 2020;80(3):342–9. doi: 10.1016/j.jinf.2020.01.002

2. Jesús Rodríguez-Baño, María Antonia Pérez-Moreno, **Germán Peñalva**, José Garnacho-Montero, Carmen Pinto, Inmaculada Salcedo, Rocío Fernández-

Urrusuno, Olaf Neth, María Victoria Gil-Navarro, Alejandro Pérez-Milena, Rafael Sierra, Ángel Estella, Carmen Lupi3n, Ar3nazu Irastorza, Jos3 Luis M3rquez, 3lvaro Pascual, Mar3a Dolores Rojo-Mart3n, Mar3a-Jos3 P3rez-Lozano, Raquel Valencia-Mart3n, Jos3 Miguel Cisneros. Outcomes of the PIRASOA programme, an antimicrobial stewardship programme implemented in hospitals of the Public Health System of Andalusia, Spain: an ecologic study of time-trend analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 26(3):358-365 doi: 10.1016/j.cmi.2019.07.009

3. Valencia-Mart3n R, Gonzalez-Galan V, Alvarez-Mar3n R, Cazalla-Foncueva AM, Aldab3 T, Gil-Navarro MV, Alonso-Araujo I, Martin C, Gordon R, Garc3a-Nu3ez EJ, Perez R, **Pe3alva G**, Aznar J, Conde M, Cisneros JM. A multimodal intervention program to control a long-term *Acinetobacter baumannii* endemic in a tertiary care hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019; 8:199. doi: 10.1186/s13756-019-0658-4

4. Jos3 Molina, Manuel Nogu3r, Jos3 Antonio Lepe, Mar3a Antonia P3rez-Moreno, Manuela Aguilar-Guisado, Roberto Lasso-de la Vega, **Germ3n Pe3alva**, Juan Carlos Crespo-Rivas, Mar3a Victoria Gil-Navarro, Javier Salvador, Jos3 Miguel Cisneros. Clinical impact of an educational antimicrobial stewardship program associated with infectious diseases consultation targeting patients with cancer: Results of a 9-year quasi-experimental study with an interrupted time-series analysis. *J Infect.* 2019; 79(3):206–11. doi: 10.1016/j.jinf.2019.07.002

5. Mar3a Antonia P3rez Moreno, **Germ3n Pe3alva**, Julia Praena Segovia, Ana Gonzalez Gonzalez, Teresa Martinez Ca3avate, Jos3s Rodriguez Ba3o, Jos3 Miguel Cisneros Herreros. Evaluation of the impact of a national-wide Massive Online Open Course on the appropriate use of antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(8):2231–5. doi: 10.1093/jac/dky149

6. Jos3 Miguel Cisneros, **Germ3n Pe3alva**. La crisis de los antibi3ticos: profesionales sanitarios, ciudadanos y pol3ticos, todos somos responsables. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(5):259–61. doi: 10.1016/j.eimc.2018.02.002

7. José Molina Gil-Bermejo, **Germán Peñalva**, Jose Antonio Lepe, Raquel Valencia, Jose Miguel Cisneros. Novel indicators for enhancing the clinical outcome metrics of antimicrobial stewardship programs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(6):758–9. doi: 10.1017/ice.2018.65

8. José Molina Gil-Bermejo, **Germán Peñalva**, María Victoria Gil Navarro, Julia Praena Segovia, José Antonio Lepe, María Antonia Pérez Moreno, Carmen Ferrándiz, Teresa Aldabó, Manuela Aguilar Guisado, Manuel Enrique Jiménez Mejías, Peter Olbrich, María Luisa Gascón, Rosario Amaya Villar, Olaf Neth, María Jesús Rodríguez Hernández, Antonio Gutiérrez Pizarraya, José Garnacho Montero, Cristina Montero, Josefina Cano, Julián Palomino, Raquel Valencia, Rocío Álvarez Marín, Elisa Cordero, Marta Herrero, José Miguel Cisneros Herreros. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(12):1992–9. doi: 10.1093/cid/cix692

Índice

Resumen	i
Índice de tablas.....	v
Índice de figuras.....	vii
Abreviaturas	ix
1. Introducción.....	1
La amenaza de la resistencia a los antimicrobianos.....	3
Impacto de las resistencias microbianas.....	3
Relación entre el uso de los antimicrobianos y las resistencias.....	4
Situación de las resistencias antimicrobianas en Europa y España	7
<i>Escherichia coli</i> multirresistente en infecciones del tracto urinario	9
Uso de los antimicrobianos en Atención Primaria en Europa y España.....	12
Estrategias e iniciativas frente a la resistencia antimicrobiana	13
Los Programas de Optimización del uso de los Antimicrobianos	15
Los PROAs en Atención Primaria.....	17
2. Fundamentos	23
3. Hipótesis.....	27
4. Objetivos.....	31
5. Métodos.....	35
Diseño del estudio	37
Ámbito y población de estudio	37
Periodo de estudio	37
Intervención.....	39
Aspectos éticos	47

Variables, definiciones, periodicidad y fuentes de información	47
Análisis estadístico.....	52
6. Resultados.....	59
Calidad de la prescripción de los antimicrobianos	61
Evolución de las causas de inadecuación en la prescripción por síndrome clínico	63
Aceptación y continuidad del programa.....	67
Consumo de antibióticos	67
Coste directo en antimicrobianos.....	74
Infecciones causadas por <i>E. coli</i> resistente.....	76
7. Discusión	87
8. Conclusiones	109
9. Bibliografía	113
10. Anexos.....	133

Resumen

Introducción

El desarrollo y propagación de las resistencias bacterianas es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, siendo el uso excesivo e inadecuado de los antibióticos una de sus principales causas. Los programas para la optimización de los antimicrobianos (PROAs) son uno de los elementos clave para hacer frente a esta situación. Estos programas han demostrado su beneficio en los hospitales; sin embargo, existe escasa evidencia sobre su efecto en Atención Primaria, que es donde se prescriben la mayoría de los antibióticos en humanos. El objetivo de esta Tesis Doctoral es determinar si un PROA multimodal de base educativa, específico para Atención Primaria, puede reducir cuantitativamente y mejorar cualitativamente el uso de antimicrobianos, así como disminuir la incidencia de las infecciones causadas por *Escherichia coli* multirresistente en la comunidad mediante la optimización del uso de los antibióticos, y ser sostenible en el tiempo.

Material y métodos

Estudio de intervención cuasi-experimental para evaluar el impacto de un PROA dirigido a 1.387 médicos (1.116 médicos de familia y 271 pediatras) de 214 centros de salud, pertenecientes a cuatro distritos de Atención Primaria de Andalucía, que atienden a una población de 1.937.512 habitantes. El estudio comprende un periodo pre-intervención de 8 trimestres, de 2012 a 2013, y otro de intervención de 16 trimestres, entre 2014 y 2017. Se diseñó un PROA no impositivo, basado en cinco medidas educativas llevadas a cabo por equipos multidisciplinares pertenecientes a los distritos, centros de salud y sus hospitales de referencia, y con apoyo institucional. La medida nuclear del programa fue la asesoría clínica, una actividad formativa entre pares, realizada por el médico de referencia y uno de los médicos prescriptores de su propio centro de salud sobre una prescripción de antibióticos real. Juntos evalúan la calidad de la misma siguiendo un cuestionario estructurado y la guía de terapéutica antimicrobiana de referencia. Las variables del estudio, que se evaluaron con una frecuencia

trimestral, fueron: la tasa de tratamientos antimicrobianos inadecuados; el uso de los antimicrobianos, medido como dosis diarias definidas por 1000 tarjetas sanitarias/día (DTD); el coste directo en antimicrobianos; el grado de aceptación del programa; la densidad de incidencia, medida como el número de aislamientos de *E. coli* resistente a quinolonas; *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación; y *E. coli* BLEE por paciente en cultivos de orina/1000 habitantes y trimestre; el porcentaje de resistencia, medido como el número de aislamientos de *E. coli* resistente por paciente en cultivos de orina x 100/número total de aislados de *E. coli*. Para evaluar el efecto de la intervención se realizó un análisis de series temporales interrumpidas del uso trimestral de los antibióticos, del porcentaje de resistencia y de la densidad de incidencia de *E. coli* resistente.

Resultados

Se realizaron 24.150 asesorías clínicas a lo largo de los 4 años de la intervención. La prescripción inadecuada de antibióticos se redujo de un 36,5% en 2014, a un 26,9% en 2017. La principal causa de prescripción inadecuada fue la elección incorrecta del antibiótico, seguida de la duración inadecuada del tratamiento. El porcentaje de prescripciones inadecuadas tuvo una tendencia descendente significativa en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, del tracto respiratorio superior e inferior, y de piel y partes blandas, permaneciendo estable en las infecciones bucodentales y en el resto de infecciones. El consumo acumulado anual del total de antibióticos sistémicos en la comunidad descendió de 20,1 DTD en el año previo al inicio del programa hasta 16,7 DTD en el último año, una reducción neta de 3,4 DTD (-16,9%), aunque los cambios de nivel y de tendencia tras el inicio de la intervención no alcanzaron significación estadística respecto a la tendencia pre-intervención. La intervención sí se asoció con una reducción sostenida significativa del uso de ciprofloxacino (-15,9% a los cuatro años) y cefalosporinas (-22,6%), y un aumento sostenido del uso de amoxicilina (22,2%) y fosfomicina trometamol (6,1%). La densidad de incidencia de infecciones del tracto urinario en la comunidad causadas por *E. coli* resistente mostró una disminución de nivel y un cambio de tendencia significativos tras el inicio de intervención, alcanzando reducciones a los cuatro años para *E. coli* productor de beta-lactamasas de espectro extendido (-65,6%), para *E. coli* resistente a

cefalosporinas de tercera generación (-51,0%), y para *E. coli* resistente a ciprofloxacino (-46,9%). El grado de aceptación de la intervención por los prescriptores fue del 94%.

Conclusiones

Los resultados de esta Tesis Doctoral muestran que la implementación de este PROA multimodal de base educativa en Atención Primaria mejora el uso de los antibióticos de manera sostenida en el tiempo y conduce a una reducción significativa de las infecciones urinarias producidas por *E. coli* resistente a los antimicrobianos en la comunidad.

Índice de tablas

Tabla 1. Listado de Distritos Sanitarios y Centros de Salud participantes.....	38
Tabla 2. Causas de prescripción inadecuada de antibióticos	63
Tabla 3. Análisis de las tendencias de las tasas de inadecuación por síndrome clínico.....	64
Tabla 4. Análisis de las tendencias de las causas de prescripción inadecuada por síndrome clínico.....	66
Tabla 5. Análisis de series temporales interrumpidas del uso de antibióticos	71
Tabla 6. Impacto de la epidemia de gripe 2014-15 en el uso de antibióticos	74
Tabla 7. Análisis joinpoint de tendencias y puntos de cambio de la densidad de resistencia de <i>Escherichia coli</i>	77

Índice de figuras

Figura 1. Estimación de las muertes globales en 2050 agrupadas por causa	5
Figura 2. Proporción de aislados de muestras invasivas de <i>Escherichia coli</i> resistente a fluoroquinolonas en la UE/EEE, 2011.....	8
Figura 3. Patogenia de la infección del tracto urinario por <i>E. coli</i>	10
Figura 4. Evolución del porcentaje de resistencia a cefalosporinas de tercera generación de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> aislados de muestras invasivas en Europa..	12
Figura 5. Elementos esenciales de un PROA para Atención Primaria	19
Figura 6. Modelo de asesoría clínica. Anverso.....	45
Figura 7. Modelo de asesoría clínica. Reverso.	46
Figura 8. Modelo de encuesta de satisfacción	47
Figura 9. Representación gráfica de un análisis de series temporales interrumpidas	54
Figura 10. Distribución de los síndromes clínicos asesorados.....	61
Figura 11. Número de asesorías clínicas y tasa de prescripciones inadecuadas durante el periodo de intervención.....	62
Figura 12. Evolución trimestral de las tendencias de las tasas de prescripción inadecuada por síndrome clínico	65
Figura 13. Tasas de consumo anual total de antibióticos (J01) 2012-2017	67
Figura 14. Consumo total de antibióticos en distritos urbanos y rurales-periurbanos.....	68
Figura 15. Diferencias de tasas de consumo total de antibióticos entre el área en estudio y Alemania, 2013 vs. 2017.....	69
Figura 16. Análisis de series temporales interrumpidas del consumo total de antibióticos (J01)	70
Figura 17. Series temporales de los 7 antibióticos individuales bajo estudio	72
Figura 18. Detalle a escala ampliada de las series temporales de los 5 antibióticos con menores tasas de consumo.....	72

Figura 19. Análisis ITS de las tasas de consumo antibiótico.....	73
Figura 20. Evolución trimestral del coste y consumo de antimicrobianos	75
Figura 21. Coste anual de antimicrobianos.....	75
Figura 22. Análisis ITS de la densidad de incidencia de <i>E. coli</i> resistente a ciprofloxacino.....	77
Figura 23. Análisis ITS del porcentaje de <i>E. coli</i> resistente a ciprofloxacino.....	78
Figura 24. Análisis ITS de la densidad de incidencia de <i>E. coli</i> resistente a cefalosporinas de tercera generación.....	80
Figura 25. Análisis ITS del porcentaje de <i>E. coli</i> resistente a cefalosporinas de tercera generación	81
Figura 26. Análisis ITS de la densidad de incidencia de <i>E. coli</i> BLEE.....	82
Figura 27. Análisis ITS de la densidad de incidencia de <i>E. coli</i> BLEE del Distrito Sanitario Sevilla.....	84
Figura 28. Análisis ITS de la densidad de incidencia de <i>E. coli</i> BLEE del Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte.....	84
Figura 29. Análisis ITS de la densidad de incidencia de <i>E. coli</i> BLEE del Distrito Sanitario Huelva Costa-Condado-Campiña	85
Figura 30. Análisis ITS de la densidad de incidencia de <i>E. coli</i> BLEE del Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte.....	85
Figura 31. Análisis ITS del porcentaje de aislados de <i>E. coli</i> BLEE	86

Abreviaturas

AC: Asesoría clínica

AGS: Área de Gestión Sanitaria

AMR: Del inglés *Antimicrobial Resistance*

AP: Atención Primaria

ASP: Del inglés *Antimicrobial Stewardship Programme*

AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad

ATC: Del inglés *Anatomical, Therapeutic, Chemical*

BLEE: Beta-lactamasa de espectro extendido

BMR: Bacterias multirresistentes

CS: Centro de Salud

DALY: Del inglés *Disability-Adjusted Life-Years*

DDD: Dosis diaria definida

DHD: DDD por 1000 habitantes

DTD: DDD por 1000 tarjetas individuales sanitarias

DS: Distrito Sanitario

EARS-Net: Del inglés *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

ECDC: Del inglés *European Centre for Disease Prevention and Control*

EEE: Espacio Económico Europeo

EI: Del inglés *Educational Interview*

ESAC-Net: Del inglés *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*

ESCMID: Del inglés *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

ESGAP: Del inglés *ESCMID Study Group for Antibiotic Policies*

HAIs: Del inglés *Healthcare-acquired infections*

ITU: Infección del tracto urinario

ITS: Del inglés *Interrupted Time-Series*

IRAS: Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

MOOC: Del inglés *Massive Open Online Course*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PROA: Programa de optimización del uso de los antimicrobianos

RAM: Resistencia antimicrobiana

SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía

UE: Unión Europea

1. Introducción

La amenaza de la resistencia a los antimicrobianos

El desarrollo y propagación de las resistencias de las bacterias a los agentes antimicrobianos es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, de tal magnitud que el 30 de abril de 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la resistencia antimicrobiana como una grave amenaza para la salud pública global e hizo un llamamiento a todos los países para optimizar el uso de los antimicrobianos.¹

La consecuencia inmediata del desarrollo de resistencias es la disminución en el número de opciones terapéuticas para el tratamiento de las infecciones causadas por estos patógenos, que se reducen a un número limitado de antibióticos o, a veces, incluso a ninguno. Otras consecuencias directas sobre los pacientes son demora en el tratamiento antibiótico adecuado, estancias hospitalarias más prolongadas, aumento de la morbilidad y mortalidad, y mayor coste sanitario.² Las resistencias bacterianas ponen en riesgo la medicina moderna porque, sin antibióticos, la atención a los pacientes críticos, a los neonatos prematuros, la cirugía compleja, el tratamiento del cáncer con quimioterapia intensiva y los trasplantes de órganos, entre otros avances médicos, no serían posibles.¹

Impacto de las resistencias microbianas

En la Unión Europea (UE), tanto la morbilidad como la mortalidad de las infecciones producidas por las bacterias resistentes a los antibióticos más frecuentes, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, han ido en aumento desde 2007 a 2015.

En Europa, en 2007, se estimaron 386.100 casos de infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos, causando 25.000 muertes al año.³ En 2015, estas cifras se elevaron a 671.689 casos (un 74% de incremento) y 33.000 fallecimientos (un 32% más) y, además, causaron 170 años equivalentes de vida perdidos por discapacidad por cada 100.000 habitantes (AVAD o DALYs), con un

peso similar a la carga acumulada de la gripe, tuberculosis y VIH, afectando especialmente a pacientes con comorbilidades, inmunocomprometidos, niños menores de 1 año y personas mayores de 65.⁴

En 2016, más de 700.000 personas murieron a nivel mundial a causa de infecciones causadas por bacterias resistentes (3.000 de ellas en España),⁵ y si no se llevan a cabo estrategias y políticas adecuadas para detener la propagación de las resistencias, se estima que el número de muertes podría llegar a alcanzar los 10 millones al año para el 2050, superando al número de fallecimientos por cáncer (Figura 1).⁶

De manera paralela al impacto clínico, las infecciones por bacterias resistentes conllevan un mayor gasto sanitario, tanto a nivel del cuidado del paciente como consecuencia de tener que usar antibióticos más caros, más días de estancias hospitalarias, medidas de aislamiento, atención especializada, etc., como a nivel de salud pública debido a una mayor mortalidad y pérdidas de productividad.⁷

En Europa, este impacto económico global se estimó en 1.500 millones de euros en el año 2007, siendo el 60% imputables a costes en atención sanitaria y el 40% a pérdidas de productividad por absentismo laboral y muertes.³ Debido al aumento que han sufrido estas infecciones desde la fecha de esta estimación, muy probablemente estas cifras estén por debajo de las de años posteriores.

Relación entre el uso de los antimicrobianos y las resistencias

En la naturaleza, el desarrollo de resistencias es un fenómeno evolutivo de selección darwiniana, en el que unas especies bacterianas se defienden de otras que producen moléculas antibióticas propias para competir por un mismo nicho ecológico. Es un mecanismo natural que existe desde mucho antes de que se empezara a usar el primer antibiótico en humanos, llegando a datarse enzimas β -lactamasas originadas hace 100 millones de años.⁸

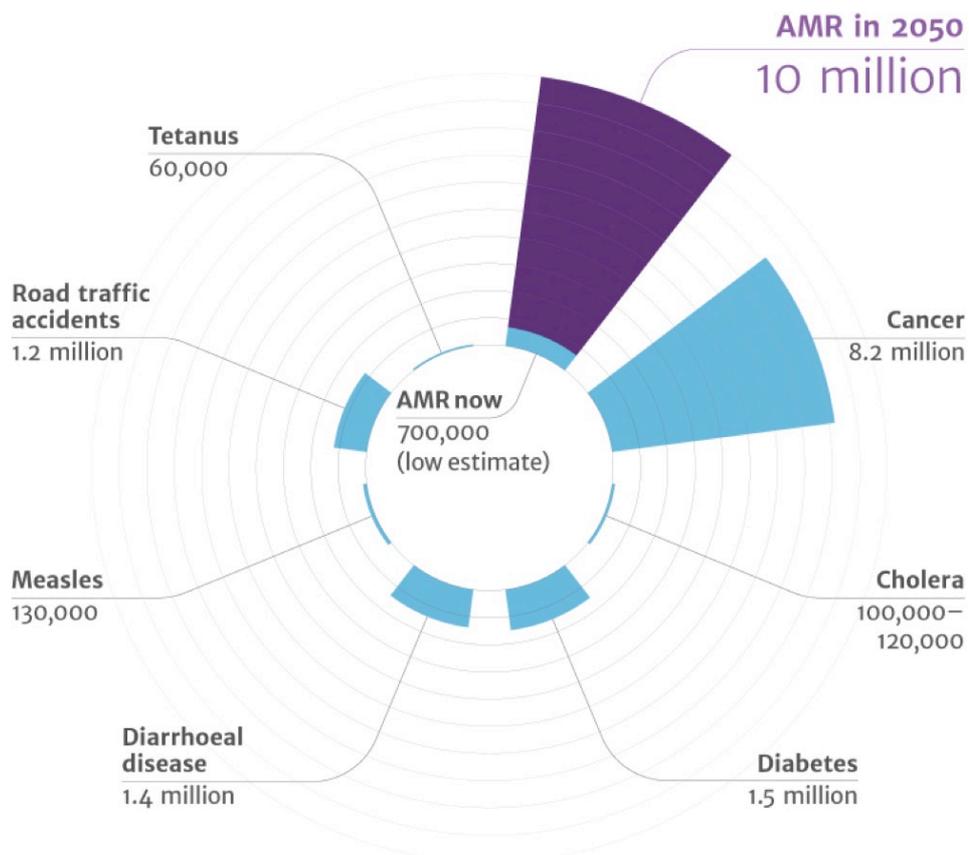


Figura 1. Estimación de las muertes globales en 2050 agrupadas por causa

Tomado de The Review On Antimicrobial Resistance Chaired By Jim O’neill, 2016 ⁶

Los tratamientos con antibióticos, sin embargo, favorecen y aceleran este proceso al ejercer una presión selectiva sobre aquellas bacterias que poseen resistencia, bien sea inherente o bien adquirida mediante mutaciones o genes de resistencia transmitidos entre mismas o distintas especies, que coexisten formando parte de la microbiota de un individuo,⁹ aumentando la probabilidad de supervivencia y multiplicación de éstas sobre el resto de bacterias sensibles al antibiótico al que han sido expuestas.¹⁰ Además, la exposición a un antibiótico no solo induce a la expresión de resistencias a éste, sino que puede favorecer el desarrollo de resistencias a otros antibióticos por medio del fenómeno de la co-selección o co-resistencia adquirida mediante transmisión horizontal de genes de resistencia, dando lugar a bacterias multirresistentes.¹¹

Los antimicrobianos son los únicos fármacos cuyo impacto clínico trasciende más allá del paciente, por lo que esta relación directa entre el uso de los antimicrobianos y la selección de resistencias sucede tanto a nivel individual como colectivo, y tanto en el hospital como en la comunidad,¹² y no sólo es consecuencia del exceso de presión antibiótica, sino también del uso inadecuado de los mismos (indicación, tipo de agente, dosis o duración del tratamiento incorrectos),⁷ constituyendo, en consecuencia, los principales factores responsables de la generación y expansión de las resistencias microbianas.¹³

La evidencia de esta asociación entre el uso de antibióticos y el desarrollo de resistencias y co-resistencias ha sido documentada en diversos estudios, tanto a nivel individual como en la población. Está demostrado que aquellos pacientes que reciben un antibiótico para tratar infecciones respiratorias o urinarias tienen mayor probabilidad de desarrollar bacterias resistentes a dicho antibiótico, con un efecto mayor en aquellos que han recibido tratamientos prolongados o repetidos, perdurando dicho efecto en algunos casos hasta 12 meses después de haber finalizado el tratamiento.¹⁴ A nivel poblacional, se ha demostrado la asociación entre el uso de β -lactámicos y macrólidos en la comunidad y el porcentaje de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y a eritromicina,¹⁵ así como del uso de quinolonas y amoxicilina/ácido clavulánico con el porcentaje de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas.^{16,17}

Existen notables diferencias entre países de la UE, de manera que aquellos con mayor uso de antibióticos y especialmente de amplio espectro, son los países del Sur y Este de Europa, mientras que los de menor uso son los países nórdicos. Estas diferencias de consumo se reflejan en las resistencias bacterianas, de tal manera que los países del Sur y del Este son los que presentan mayores porcentajes de resistencias microbianas.¹⁸

La relación inversa, es decir, que la disminución de la presión antibiótica conduzca a una reducción en la incidencia de las resistencias parece posible, pero

las evidencias de intervenciones que lo hayan logrado probar son escasas. En un estudio realizado en Finlandia a principios de la década de 1990, se comprobó cómo la reducción a nivel nacional del uso de macrólidos en pacientes ambulatorios se acompañó de una reducción significativa en la resistencia a eritromicina de *Streptococcus pyogenes*.¹⁹ En 2002, un estudio llevado a cabo en Israel encontró que la restricción de ciprofloxacino en Atención Primaria se asoció con un aumento en la sensibilidad a quinolonas de *E. coli* procedentes de cultivos de orina; sin embargo, una vez finalizó la intervención, las prescripciones de ciprofloxacino aumentaron hasta alcanzar los niveles previos a la misma, acompañándose de un nuevo incremento de las resistencias.²⁰ En un estudio retrospectivo realizado entre 2005 y 2009 en Irlanda del Norte, la restricción de fluoroquinolonas realizada en hospitales y en la comunidad como medida de control de una gran epidemia de infección por *Clostridioides difficile*, revirtió la resistencia a ciprofloxacino de *E. coli* y redujo también la incidencia de *E. coli* productor de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).²¹ Como fenómeno colateral indeseado, la restricción de esta clase de antibióticos se acompañó de un aumento del consumo de otras, y en un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de resistencias bacterianas.²²

Por lo tanto, el adecuado uso de los antimicrobianos tanto en la cantidad como en la calidad de prescripción, resulta ser esencial para frenar esta amenaza de las resistencias y multirresistencias bacterianas a nivel mundial.²³

Situación de las resistencias antimicrobianas en Europa y España

Durante el periodo 2011 a 2014, el ECDC calificó como especialmente preocupante la evolución de las bacterias gramnegativas resistentes. La mayoría de las resistencias microbianas aumentaron en Europa. Los porcentajes de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación aumentaron de 9,6% a 12,0%, y los de resistencia combinada a fluoroquinolonas, cefalosporinas y aminoglucósidos, de 3,8 a 4,8%. Igualmente sucedió en *K. pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas, a cefalosporinas de tercera generación y a aminoglucósidos, con

un aumento significativo de las resistencias combinadas a estos tres grupos de antibióticos de 16,7 a 19,6%, así como a carbapenemas de 6,0 a 7,3% durante ese periodo. La tendencia al descenso en el porcentaje de resistencia de *S. aureus* (18,6 a 17,4%) fue menos pronunciada respecto a la de años anteriores. Los porcentajes más elevados de *A. baumannii* resistente a fluoroquinolonas, aminoglucósidos y carbapenemas se registraron en países del Sur y Este de Europa.²⁴

España ocupa uno de los primeros lugares en incidencia de infecciones por bacterias resistentes. En el año 2011, según datos de la *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) y procedentes de 30 países de la UE/EEE, el nuestro ocupaba el 4º lugar en tasas de resistencia a quinolonas de *E. coli* (Figura 2); el 11º puesto en *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación; el 6º lugar en *S. pneumoniae* resistente a penicilina; y el 12º en *S. aureus* resistente a meticilina.

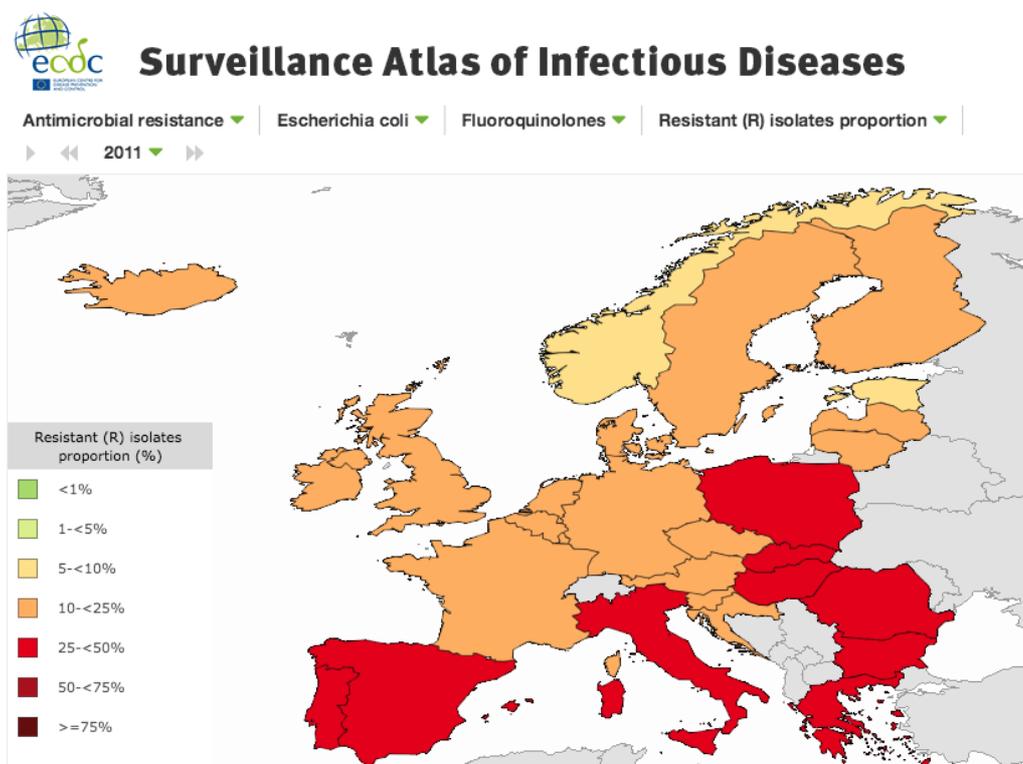


Figura 2. Proporción de aislados de muestras invasivas de *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas en la UE/EEE, 2011

www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc

Durante el periodo de 2011 a 2014 las resistencias microbianas aumentaron en nuestro país de forma generalizada. Los porcentajes de resistencia de *K. pneumoniae* a fluoroquinolonas pasaron de 17,0 a 18,6%; a cefalosporinas de tercera generación de 13,4 a 18,0%; y a carbapenemas de 0,3 a 2,3%. Las tasas de *E. coli* resistente a quinolonas oscilaron de 34,5 a 34,0%, y las de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, de 12,0 a 12,3%. Las de *S. pneumoniae* resistente a penicilina aumentaron de 9,8 a 20,1%. Las de *S. aureus* resistente a meticilina fueron de 22,5 a 22,1%.²⁵ Y en solo 10 años, la tasa de resistencia de *A. baumannii* a carbapenemas se incrementó en un 90%, resultando solo un 18% de los aislados sensibles a este grupo de antibióticos.^{26,27}

***Escherichia coli* multirresistente en infecciones del tracto urinario**

Las infecciones del tracto urinario (ITUs) son una de las más frecuentes, y representan un importante problema de salud pública, con un considerable coste económico asociado. Alrededor de 150 millones de personas desarrollan una ITU cada año en el mundo,²⁸ siendo la segunda causa de prescripción de antibióticos en Atención Primaria, donde se tratan la mayoría de los episodios.²⁹ El diagnóstico adecuado de estas infecciones requiere, además de la presencia de síntomas, de la identificación del agente etiológico y de pruebas de sensibilidad antimicrobiana,³⁰ por lo que son las infecciones que generan mayor número de muestras para diagnóstico microbiológico en la comunidad.³¹

La mayoría de las ITUs en los pacientes ambulatorios están causadas por *E. coli* uropatogénico.³² *E. coli* es un bacilo gramnegativo perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae* del orden *Enterobacterales*, que se encuentra normalmente colonizando el intestino grueso, siendo el microorganismo anaerobio facultativo predominante de la microbiota comensal del colon.³³ Sin embargo, las cepas uropatogénicas, fuera del intestino, son capaces de colonizar el tracto urinario a través de la uretra y causar infección debido a sus factores de virulencia (**Figura 3**).³⁴

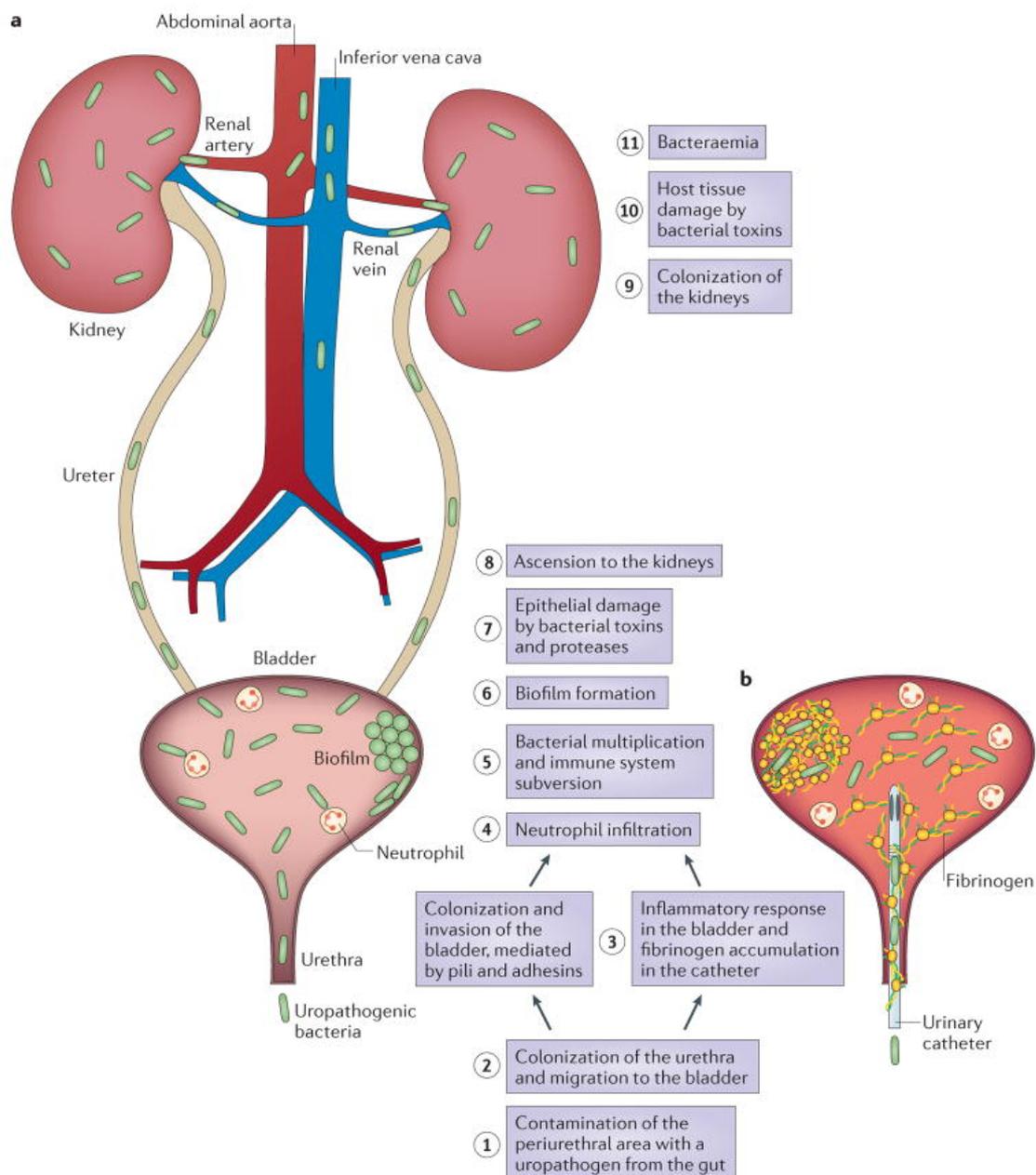


Figura 3. Patogenia de la infección del tracto urinario por *E. coli*

Tomado de Hagan *et al.* EcoSal Plus. 2009. 14;3(2) ³⁴

E. coli puede desarrollar resistencias por mutaciones cromosómicas, como es el caso de las resistencias a fluoroquinolonas³⁵ y, además, tiene gran capacidad para adquirir genes de resistencia mediante transferencia horizontal de plásmidos³⁶ y otros elementos genéticos móviles, entre otras cepas de la misma especie o incluso de otras especies bacterianas.³⁷ La aparición y expansión de infecciones

comunitarias causadas por cepas de *E. coli* portadoras de genes que expresan BLEE es un fenómeno que ha ido en aumento en pacientes extrahospitalarios desde inicios de la década de los 2000 hasta la fecha.³⁸

Las BLEE son enzimas que inactivan los antibióticos más usados, los β -lactámicos, incluyendo las cefalosporinas de tercera generación y, con frecuencia, las cepas de *E. coli* productoras de BLEE muestran co-resistencia a otros antibióticos como las fluoroquinolonas, contribuyendo a la aparición y desarrollo de las multirresistencias.³⁹ Esta característica tiene importancia clínica, ya que las infecciones graves causadas por estas bacterias se asocian con mayor mortalidad.⁴⁰

En Europa no existen datos sistemáticos de la incidencia de enterobacterias productoras de BLEE en la comunidad. En su defecto, el indicador que lo representa en el sistema de vigilancia del ECDC es el porcentaje de aislados resistentes a cefalosporinas de tercera generación procedentes de hemocultivos y muestras de líquido cefalorraquídeo. Este porcentaje de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación lleva mostrando tendencias crecientes a nivel europeo desde 2001 (Figura 4),⁴¹ llegando a ser la bacteria resistente que causa mayor número de infecciones y muertes atribuibles en la UE/EEE, superando en 2015 los valores de *S. aureus* resistente a meticilina, que ocupaba este primer lugar en 2007. La mayoría (88,6%) de estas cepas son productoras de BLEE.⁴

En España, los resultados de dos estudios multicéntricos indican que la prevalencia de *E. coli* BLEE ha aumentado durante los últimos 15 años.^{42,43}

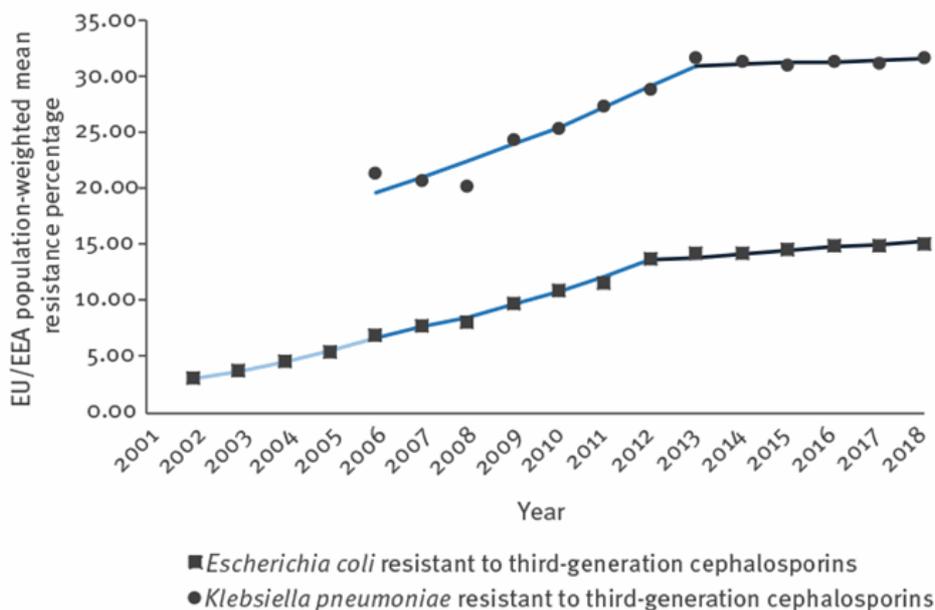


Figura 4. Evolución del porcentaje de resistencia a cefalosporinas de tercera generación de *E. coli* y *K. pneumoniae* aislados de muestras invasivas en Europa

Tomado de Peñalva *et al.* Eurosurveillance. 2019. 14;24(46):pii=1900656. ⁴¹

Uso de los antimicrobianos en Atención Primaria en Europa y España

En Atención Primaria se produce el principal consumo de antimicrobianos en humanos, alrededor del 90%.⁴⁴

Durante el periodo 2010 a 2014, en la UE/EEE, el consumo total de antibióticos de uso sistémico (clasificación ATC J01) en la comunidad mostró una tendencia ascendente significativa, pasando de 20,7 a 21,9 DDD/1000 habitantes y día.⁴⁵

En 2011, la UE instó a todos los países miembros a implementar planes de acción contra la resistencias microbianas, promoviendo el uso prudente de los antibióticos.⁴⁶ En ese año, según datos de la *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* (ESAC-Net), el consumo total de antibióticos sistémicos (J01) en Atención Primaria en España era un 48% mayor que en Alemania (20,9

DDD/1000 habitantes/día vs. 14,1 DDD/1000 habitantes/día). Esta diferencia era aún mayor al comparar el perfil de prescripción, de forma que el consumo de betalactámicos (J01C+J01D) en nuestro país era un 121% mayor que el de Alemania (14,6 vs. 6,6 DDD/1000 habitantes/día) y el de quinolonas (J01M) un 73% mayor (2,6 vs. 1,5 DDD/1000 habitantes/día),⁴⁷ sin que existan razones demográficas, epidemiológicas, ni clínicas que justifiquen estas diferencias. En 2014, el consumo total (J01) en España había aumentado hasta alcanzar las 21,6 DDD/1000 habitantes/día.

Estrategias e iniciativas frente a la resistencia antimicrobiana

Diferentes acciones a nivel europeo, nacional y regional, encaminadas a la mejora en el uso de los antimicrobianos se habían venido realizando con anterioridad al inicio del estudio objeto de la presente Tesis Doctoral.

En Europa, la sensibilización creciente hacia la amenaza de las resistencias comenzó a plasmarse en iniciativas de la Comisión Europea al inicio del siglo XXI, orientadas a reforzar las prácticas correctas existentes, apoyando a los Estados miembros a prevenir la expansión de las resistencias microbianas y a preservar la capacidad de los antibióticos para combatir las infecciones.

En noviembre de 2001 el Consejo Europeo publicó su primera Recomendación sobre la Utilización Prudente de los Agentes Antimicrobianos en la Medicina Humana (2002/77/CE), instando a los Estados miembros a desarrollar y aplicar estrategias para el uso adecuado de los antibióticos.⁴⁸ A raíz de esta recomendación comenzaron a desarrollarse diferentes estrategias nacionales, cuya evolución fue monitorizada y recogida en dos informes, en 2005 y 2010.^{49,50} Como iniciativa para incrementar el grado de concienciación en los profesionales de la salud y la ciudadanía, a partir de 2008 le fue encomendada al ECDC la organización anual del Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos,²³ y en 2010 y 2011 le fueron transferidas las competencias de coordinación de las redes de vigilancia

europas de resistencias (EARS-Net) y de consumo de antimicrobianos (ESAC-Net).^{51,52}

Ante la necesidad de alcanzar mayores progresos, en 2011 la Comisión Europea comunicó al Parlamento y al Consejo el Plan de Acción contra la amenaza de las Resistencias Antimicrobianas (COM/2011/748),⁴⁶ que llevó al Parlamento Europeo a publicar en noviembre de dicho año una resolución no legislativa por la que se estableció el Plan Director de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas 2011-2016, que impulsó el compromiso político y la puesta en marcha de planes nacionales en 13 países.⁵³

En 2014 España aprobó su primer Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antimicrobianos (PRAN),⁵ desde el que se trasladó a todas las Comunidades Autónomas la recomendación de implementar Programas de Optimización del uso de los Antimicrobianos (PROAs) en Atención Primaria, donde ningún PROA se había puesto en marcha en nuestro país hasta entonces.

En la Comunidad Autónoma de Andalucía se habían venido realizando actividades dirigidas al uso racional de los antimicrobianos, junto a otros medicamentos, con anterioridad a 2014. La Consejería de Salud estableció en el Contrato-Programa 2010-2013, con cada centro, hospitales y distritos sanitarios, y dentro de sus 93 objetivos vinculados a incentivos económicos, uno ligado a la reducción del gasto farmacéutico en la prescripción de todos los medicamentos en su conjunto, incluyendo los antimicrobianos.⁵⁴ A partir de la publicación del Decreto 181/2007, la progresiva implantación de la receta electrónica facilitó la medición del consumo y perfil de prescripción de los diversos fármacos, incluidos los antimicrobianos, permitiendo la retroalimentación individual y agrupada por centros. Otras iniciativas fueron la publicación en 2011 de la primera edición de la Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe,⁵⁵ y la realización de seminarios de formación en infecciones, prescripción y uso adecuado de los antimicrobianos, dirigidos a médicos de familia, pediatras y farmacéuticos de distintos centros de Atención Primaria.⁵⁶

En enero de 2014 se puso en marcha en el Sistema Sanitario Público de Andalucía, el Programa PIRASOA (Programa Integral de Prevención y Control de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria y Uso Apropiado de los Antimicrobianos (PIRASOA)),⁵⁷ y con él comenzó el primer PROA específicamente diseñado para Atención Primaria de España, que constituye la base metodológica de la presente Tesis Doctoral.

Los Programas de Optimización del uso de los Antimicrobianos

La crisis de los antibióticos se debe en gran medida a que el uso de ellos no es óptimo, porque entre el 30 y el 50% de las prescripciones es inadecuado.^{44,58,59} Este importante problema de calidad asistencial, que además de generar resistencias microbianas se asocia con incremento de la mortalidad y de la morbilidad de los pacientes con infecciones graves, y del coste sanitario,¹ tiene una de sus principales causas en el conocimiento insuficiente de las enfermedades infecciosas que tienen en general los médicos,⁶⁰⁻⁶² debido a la desproporción cada vez mayor entre el tiempo limitado que dedican a la formación en este área y el elevado volumen de conocimientos que se genera día a día sobre la misma,⁶³ teniendo en cuenta además que la prescripción de antibióticos es horizontal y la realizan médicos de todas las especialidades clínicas.⁶⁴

La investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos, que permitió en el pasado ir un paso por delante de las resistencias, se ha ralentizado drásticamente durante los últimos 20 años, particularmente los dirigidos para el tratamiento de las bacterias gram-negativas.¹ Además, la aparición de cada nueva molécula antibiótica viene seguida tiempo después de la aparición de nuevos mecanismos de resistencia, como ha sucedido con todos los antibióticos desde el descubrimiento de la penicilina, y los tratamientos para reemplazar el uso de antimicrobianos con otros fármacos están aún en sus fases iniciales. Por ello, para poder seguir tratando eficazmente las infecciones, es necesario hacer el mejor uso posible de los antimicrobianos que tenemos disponibles.⁶⁵

Los PROAs, basados en la formación, son una de las medidas más importantes recomendadas por las sociedades científicas para hacer frente a esta grave situación.⁶⁶⁻⁶⁸ Los PROAs consisten en una serie de intervenciones coordinadas y mantenidas en el tiempo en una institución sanitaria, designadas para mejorar el uso de apropiado de los antimicrobianos mediante la óptima selección, dosis, duración y vía de administración de los antimicrobianos, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos, reducir la generación y diseminación de resistencias, y finalmente, garantizar tratamientos coste-eficaces.^{65,69,70}

Las intervenciones que forman parte de un PROA pueden ser restrictivas o persuasivas. Las primeras comprenden la restricción de antimicrobianos, pre-autorización de prescripciones, sustituciones terapéuticas, suspensiones automáticas, o rotación de antimicrobianos, entre otras. Las medidas persuasivas incluyen la diseminación de guías de tratamiento antimicrobiano, material educativo, cursos y sesiones formativas, consultoría y visitas educativas por expertos y líderes de opinión, prescripciones diferidas, recordatorios y alertas, incentivos económicos, sistemas informatizados de apoyo a las decisiones clínicas, y auditorías con retroalimentación.^{66,68,71,72}

En los hospitales, los PROA han demostrado ser efectivos para mejorar la tasa de tratamientos inadecuados y, paralelamente, reducir la presión antimicrobiana, con una combinación de intervenciones restrictivas y persuasivas.⁷³ En el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, un hospital terciario de 1300 camas, con 90 camas de UCI y programas activos de trasplantes de órganos sólidos y de células madre hematopoyéticas, el PRIOAM, un PROA institucional basado en la formación, con una medida de intervención de diseño propio, las asesorías clínicas, junto con otras medidas convencionales como las guías locales de diagnóstico y tratamiento y la retroalimentación de la información, más la retirada de las medidas restrictivas previas, logró en un año mejorar la calidad de las prescripciones en un 26,4%, reducir la presión antibiótica en 298 DDD/1000

estancias (-26%) y el gasto directo en antimicrobianos en un 42%, con una excelente aceptación profesional.⁷⁴ La incorporación del programa en la práctica clínica diaria permitió mantener esta reducción en el uso de los antimicrobianos en el tiempo, disminuyendo de manera sostenible la incidencia y mortalidad de las candidemias y bacteriemias nosocomiales causadas por patógenos multirresistentes.⁷⁵

Los PROAs en Atención Primaria

Al igual que sucede en la atención hospitalaria, en atención comunitaria la calidad de la prescripción de estos fármacos es baja. En una revisión del Grupo de Estudio de Políticas Antibióticas (ESGAP) de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), encontraron que, tanto en adultos como en niños, las tasas de prescripciones antibióticas innecesarias para infecciones respiratorias oscilaban entre el 50 y el 90%; y hasta un 80% de las prescripciones para infecciones urinarias y alrededor de la mitad en infecciones de piel y partes blandas eran inadecuadas.⁴⁴ En un estudio transversal realizado en nuestra área en 2009, con criterios muy estrictos, solo el 19,9% de los tratamientos antibióticos fueron adecuados.⁷⁶

A pesar de que es en la atención ambulatoria donde se produce la mayor parte del consumo de antibióticos en humanos,^{44,77} la mayor actividad PROA se desarrolla en hospitales, evidenciándose una implantación significativamente menor en Atención Primaria.⁷⁸ Sin embargo, estudios de modelos dinámicos de transmisión han evidenciado que los cambios en la presión antibiótica en la comunidad tendrían impacto tanto en este ámbito como en el hospitalario.⁷⁹ Los PROAs, por lo tanto, parecen al menos tan necesarios y urgentes en Atención Primaria como en los hospitales.^{44,65,80}

En un estadio previo a la estructuración en forma de programas, en Atención Primaria se han realizado diferentes actividades para mejorar la calidad de la prescripción de los antimicrobianos. En el Distrito Sanitario del Aljarafe, en la

provincia de Sevilla, la realización y difusión de una guía de terapéutica antimicrobiana en 2011, basada en la epidemiología local y accesible desde la historia clínica digital, mejoró la tasa de prescripción apropiada del 36 al 57%.⁵⁶ En Maryland (EEUU), la implantación de un sistema de apoyo a la decisión clínica en pacientes con infecciones respiratorias activado en la prescripción electrónica, redujo la tasa de tratamientos injustificados con gatifloxacino y azitromicina del 22% al 3%.⁸¹ En Gales e Inglaterra, la aplicación de una guía interactiva para el tratamiento de las infecciones respiratorias en pediatría redujo el porcentaje de tratamientos antibióticos prescritos al 19,5% en el grupo experimental frente al 41% en el grupo control, sin modificar la frecuencia de segundas consultas ni el grado de satisfacción de los padres con la asistencia recibida.⁸²

Una revisión sistemática de la literatura sobre las intervenciones para mejorar la prescripción de antimicrobianos en primaria anteriores al año 2000, concluye que la efectividad de la intervención sobre la prescripción depende en gran medida de la conducta particular de prescripción y de las barreras al cambio en esa comunidad en particular, que no hay una intervención individual que pueda ser recomendada, y que probablemente sean las intervenciones multifacéticas educativas las más eficaces y con suficiente magnitud para, potencialmente, reducir la incidencia de las bacterias resistentes.⁸³ Por ello pudiera ser que intervenciones como las auditorías o las restricciones de antibióticos, que han tenido éxito en otros países,⁸⁴ sean difíciles de aplicar en el nuestro, por las diferencias culturales y por tener modelos de sistema sanitario distintos.⁸⁵

A pesar de sus efectos sobre el uso de los antimicrobianos, las intervenciones para promover el uso adecuado de los antimicrobianos no bastan para constituir por sí mismas un PROA, ya que estos programas requieren de otros tres elementos clave, que son: a) el compromiso institucional; b) la medición de indicadores y retroalimentación; y c) educación y desarrollo de competencias ([Figura 5](#)).⁸⁶



Figura 5. Elementos esenciales de un PROA para Atención Primaria

Tomado de Sanchez *et al.* (CDC) MMWR Recomm Rep 2016;65(No. RR-6):1-12.⁸⁶

Aunque en menor medida que en el ámbito hospitalario, diversos PROAs se han ido poniendo en marcha en Atención Primaria en distintas localizaciones geográficas. En Pensilvania y New Jersey un programa basado en la formación de los pediatras de 25 centros de atención comunitaria, que consistió en una hora de formación específica y auditorías trimestrales con retroalimentación, redujo la tasa de prescripciones para neumonías fuera de las recomendadas en las guías al 4,2% en el grupo experimental frente al 16,3% en el grupo control.⁸⁴ En Noruega, una intervención educativa sobre prescripción en infecciones respiratorias, con un diseño de ensayo clínico, mejoró la prescripción de antimicrobianos (OR 0,72; IC 95% 0,61 a 0,84).⁸⁷ En el 2008, Escocia puso en marcha con éxito un PROA a nivel

nacional, abarcando la atención primaria y la especializada, dirigido al control de la epidemia nacional de infección por *C. difficile*.⁸⁸ Butler *et al.* demostraron mediante un ensayo clínico que el programa “*Stemming the Tide of Antibiotic Resistance (STAR)*”, de base educativa, realizado en 68 consultorios de Gales redujo la prescripción de antibióticos, sin incrementar la tasa de reconsultas u hospitalizaciones, siendo coste-efectivo.⁸⁹ El gobierno británico, a través del sistema nacional de salud, ha realizado campañas para mejorar el uso de los antibióticos desde 1999. En el año 2012 puso en marcha el programa “*Start Smart Then Focus*”, tanto para atención hospitalaria como comunitaria. El programa está basado en la difusión de documentos con recomendaciones clave y en la realización de talleres de formación.⁹⁰

En nuestro país no se han encontrado estudios que evalúen experiencias de PROA integral en el ámbito de Atención Primaria.

Drekonja *et al.* realizaron una revisión sistemática de los estudios publicados entre 2000 y 2013 sobre PROAs en atención ambulatoria, concluyendo que las intervenciones para optimizar el uso de los antimicrobianos en la comunidad se asocian con cambios favorables en la prescripción de los antimicrobianos, y que dichos cambios no afectan negativamente a los resultados clínicos de los pacientes, ni al gasto farmacéutico. Los autores encontraron que la mayoría de los estudios estaban dirigidos a infecciones respiratorias, estando el resto de síndromes infecciosos de la comunidad apenas representados; que ningún estudio reportó datos sobre impacto microbiológico; y que existía muy poca información sobre la sostenibilidad y aplicabilidad de las intervenciones.⁹¹

Las principales limitaciones de los estudios realizados en Atención Primaria para mejorar el uso de antimicrobianos son las siguientes: a) los estudios nacionales carecen de una metodología precisa y repetible, más allá de la restricción de clases de antimicrobianos y la formación tradicional; b) los estudios de mejor calidad, ensayos clínicos, no evalúan resultados finales con variables clínicas y ecológicas; c) en general se limitan a grupos de antimicrobianos y a

síndromes específicos, no realizando verdaderamente un PROA integral; d) la periodicidad anual en la medición de indicadores y retroalimentación de resultados dificulta la evaluación a tiempo real de las tendencias y la toma de acciones correctoras; e) no analizan el nivel de aceptación de las medidas por los profesionales, aspecto importante para que cualquier intervención tenga éxito y perdure, y f) son intervenciones limitadas en el tiempo, con lo que el beneficio de las mismas es transitorio.

En resumen, en esta situación de crisis mundial de los antibióticos por la emergencia continua de las resistencias bacterianas, en la que nuestro país ocupa un lugar destacado, y en la que el uso inapropiado de los antibióticos es uno de los factores determinantes, es necesario diseñar PROAs en Atención Primaria, adaptados a nuestro sistema sanitario, con medidas de intervención reproducibles, que demuestren beneficios clínicos y ecológicos, y que sean sostenibles en el tiempo.

2. Fundamentos

La crisis de los antibióticos es ya una realidad que produce muertes, secuelas y gasto sanitario, y que de progresar, pondrá en peligro la medicina moderna. La presión antibiótica y el uso inadecuado de estos fármacos están directamente relacionados con el desarrollo y la expansión de bacterias resistentes, y esto sucede tanto a nivel individual como colectivo, tanto en hospitales como en la comunidad. El problema es de tal magnitud que la OMS ha calificado la resistencia a los antimicrobianos como una grave amenaza para la salud pública mundial y ha realizado un llamamiento a todos los países para mejorar su uso. En nuestro país, el uso de total de antibióticos sistémicos en Atención Primaria es un 48% mayor que en Alemania, sin que existan razones demográficas, epidemiológicas, ni clínicas que justifiquen estas diferencias, y además muestra una tendencia ascendente durante los últimos años.

Los PROAs son uno de los elementos clave para responder al llamamiento de la OMS. Estos programas han demostrado ser efectivos en el ámbito hospitalario para reducir el uso de los antibióticos y el coste sanitario, sin afectar negativamente a la mortalidad, por lo que se han ido incorporando en un número creciente de centros en los últimos años. En contraste, el grado de implantación de PROAs en Atención Primaria es mucho menor, a pesar de que es en este ámbito sanitario donde se consume hasta el 90% de los antibióticos prescritos a humanos, y donde hasta la mitad de las prescripciones antibióticas son innecesarias o inadecuadas.

Una de las razones de esta menor implantación es que el grado de evidencia de la eficacia de los PROAs para mejorar el uso de los antibióticos y reducir las resistencias microbianas en Atención Primaria es escaso. Además, existe poca información sobre la asociación entre los componentes clave de los PROAs y la mejora en la calidad de la prescripción; sobre la eficacia de las intervenciones educativas para cambiar la práctica prescriptora; y sobre la sostenibilidad y aplicabilidad de estos programas en los sistemas sanitarios a nivel de la comunidad. La mayoría de los estudios publicados se centran exclusivamente en infecciones del tracto respiratorio, por lo que existe poca información sobre la efectividad de los PROAs de Atención Primaria en otras infecciones, y en particular,

en las ITUs, que se encuentran entre las infecciones más frecuentes de la comunidad y las primeras en las que se establece el diagnóstico microbiológico.

Las infecciones graves causadas por enterobacterias multirresistentes productoras de BLEE, están asociadas con mayores tasas de mortalidad. Las enterobacterias, y particularmente *E. coli* son la etiología principal de las ITUs en la comunidad. En nuestro país, la prevalencia de *E. coli* productora de BLEE ha ido en aumento en los últimos años.

La efectividad de un PROA sobre la mejora en la prescripción depende en gran medida de la consecución del cambio sostenido en el comportamiento prescriptor. Por ello, es posible que sean las intervenciones multifacéticas educativas, adaptadas a los determinantes sociales y organizativos de cada sistema sanitario, las más eficaces.

Por todo lo anterior, llevamos a cabo este estudio con el fin diseñar e implantar un PROA de base educativa, específico para Atención Primaria, adaptado a la estructura de los centros de salud, distritos y áreas sanitarias del SSPA; con medidas de intervención educativas e innovadoras; con indicadores clínicos, ecológicos y de eficiencia; y finalmente con evaluación del grado de aceptación del programa por los profesionales; para que, de tener éxito, permita su aplicación en Atención Primaria en otros sistemas sanitarios.

3. Hipótesis

La hipótesis de este estudio es que el diseño e implantación de un PROA multimodal con base educativa, específico para Atención Primaria, tendrá los siguientes beneficios en salud:

1. Elevará el nivel de conocimientos de los médicos sobre las enfermedades infecciosas comunes, mejorando la calidad de la prescripción de los antimicrobianos.
2. Reducirá el consumo global de antimicrobianos y modificará el perfil de prescripción, reduciendo más los de mayor espectro.
3. La disminución del consumo de antimicrobianos en la comunidad y la modificación del perfil de prescripción se acompañará de una disminución de las resistencias bacterianas.
4. Reducirá los costes directos en antimicrobianos.
5. Conseguirá una amplia aceptación profesional.
6. Se incorporará a la práctica clínica.

4. Objetivos

El **objetivo general** de esta Tesis Doctoral es determinar si un PROA multimodal de base educativa y específicamente diseñado para Atención Primaria puede, mediante la optimización del uso de los antibióticos, reducir la incidencia de las infecciones causadas por *E. coli* resistente a quinolonas, *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, y *E. coli* productor de BLEE en la comunidad, y ser sostenible en el tiempo.

Los **objetivos específicos** son:

1. Mejorar la calidad de la prescripción de los antimicrobianos, disminuyendo el porcentaje de tratamientos inadecuados.
2. Disminuir el consumo global de antimicrobianos hasta alcanzar el de Alemania.
3. Modificar el perfil de prescripción, disminuyendo más los antimicrobianos de mayor espectro, amoxicilina/clavulánico, cefalosporinas y quinolonas, frente al resto.
4. Disminuir la densidad de incidencia de infecciones causadas por *E. coli* resistente a quinolonas, *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, y *E. coli* productor de BLEE, en la comunidad.
5. Disminuir la tasa de resistencia a antimicrobianos de *E. coli* a quinolonas, *E. coli* a cefalosporinas de tercera generación y de *E. coli* productor de BLEE, en la comunidad.
6. Determinar si la reducción del consumo global y la modificación del perfil de prescripción de antimicrobianos sostenidas en el tiempo, se asocian con la reducción a largo plazo de las resistencias a los antimicrobianos en *E. coli* resistente a quinolonas; *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación; y *E. coli* productor de BLEE, en la comunidad.

Objetivos

7. Aumentar la eficiencia del uso de los antimicrobianos, disminuyendo el coste directo de los mismos.
8. Lograr que el programa sea bien aceptado por los prescriptores.
9. Incorporar el programa a la práctica clínica diaria.

5. Métodos

Diseño del estudio

Estudio de intervención cuasi-experimental antes-después, de series temporales interrumpidas y ecológico.

Ámbito y población de estudio

El estudio se llevó a cabo en 214 Centros de Salud, pertenecientes a cuatro Distritos Sanitarios (DS) de Atención Primaria del Servicio Andaluz de Salud (SAS): DS Aljarafe-Sevilla Norte, DS Huelva-Costa-Condado-Campiña, DS Sevilla, y AGS de Osuna (Tabla 1), en coordinación con sus cinco Hospitales de Referencia: Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Complejo Hospitalario Universitario de Huelva y Hospital de la Merced de Osuna. Estos Centros de Salud atienden una población media de 1.937.512 habitantes (1.638.181 pacientes adultos y 299.331 pacientes pediátricos). La intervención se realizó a los 1.387 médicos prescriptores (1.116 médicos de familia y 271 pediatras) que prestaban sus servicios en los 214 centros durante el periodo de estudio.

Periodo de estudio

El periodo de estudio comprendió 24 trimestres, de 2012 a 2017, divididos en un periodo pre-intervención de 8 trimestres, desde enero de 2012 a diciembre de 2013, y un periodo de intervención de 16 trimestres, de enero 2014 a diciembre de 2017.

Tabla 1. Listado de Distritos Sanitarios y Centros de Salud participantes

Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte	Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte (cont.)	Distrito Sanitario Sevilla
Alanís	Tocina	Aeropuerto Viejo
Albaida del Aljarafe	Tomares	Alamillo
Alcalá del Río	Torre de la Reina DR. HIGINIO CAPOTE GIL	Alcosa Mercedes Navarro
Alcolea del Río	Umbrete	Amante Laffón
Almadén de la Plata	Valencina de la Concepción 'Practicante José Salas'	Amate
Almensilla	Villamanrique de la Condesa	Bellavista
Arroyomolinos de León	Villanueva del Ariscal	Cerro del Águila
Aznalcázar "Matrona D ^a Isabel Virosta Clemente"	Villanueva del Río	Cisneo Alto-Las Naciones
Aznalcóllar	Villanueva del Río Y Minas	El Cachorro
Benacazón	Villaverde del Río	El Gordillo
Bollullos de la Mitación	Virgen de la Estrella	El Greco
Bormujos	Virgen de la Estrella II	El Juncal
Brenes	Zufre	El Porvenir
Burguillos		Esperanza Macarena
Cala	Distrito Sanitario Huelva-Costa-Condado-Campiña	Huerta del Rey
Camas	Adoratrices	La Candelaria
Cantillana D. Manuel Marroco Quevedo	Aljaraque	La Plata
Carmona Ntra. Sra. de Gracia	Almonte	Las Letanías "Dra. Inmaculada Vieira"
Carrión de los Céspedes 'D. Manuel Moreno Peralta'	Alosno	Las Palmeritas
Castilblanco de los Arroyos	Ayamonte	Los Bermejales
Castilleja de Guzmán	Beas	Mallén
Castilleja de la Cuesta	Bellavista	María Fuensanta Pérez Quirós
Castilleja del Campo	Bollullos Par del Condado D. Luis Taracido	Marqués de Paradas
Castillo de las Guardas	Bonares	Palmete
Cazalla de la Sierra	Cabezas Rubias	Pino Montano A
Cerro del Hierro	Candón	Pino Montano B
Chucena	Cartaya	Polígono Norte
Coca de la Piñera	Corrales	Polígono Sur
Constantina	El Almendro	Puerta Este Dr. Pedro Vallina
El Carambolo	El Granado	Ronda Histórica
El Garrobo	El Portil	San Jerónimo
El Madroño	El Rocío	San Luis
El Mirador	El Rompido	San Pablo
El Pedroso	El Torrejón	Torreblanca
El Priorato	Escacena del Campo	Valdezorras
El Ronquillo	Gibraleón	Virgen de África
El Viar	Huelva-Centro	
El Viso del Alcor	Isla Chica	Área de Gestión Sanitaria de Osuna
Espartinas	Isla Cristina	Aguadulce
Esquivel	La Antilla	Algámitas
Gelves	La Orden	Badolatosa
Gerena	La Palma del Condado	Campillo
Gines "Dr. Juan Antonio González Caraballo"	La Redondela	Cañada del Rosal
Guadajoz	La Ribera	Casariche
Guadalcanal	Lepe	Cerro Perea
Guillena Dr. Correa Charro	Los Rosales	Corcoya
Hinojos	Lucena del Puerto	Ecija El Almorroón
Huévar	Manzanilla	Ecija Virgen del Valle
Isla Mayor	Matalascañas	El Rubio
La Algaba	Mazagón	El Saucejo
La Campana	Minas de Herrerías	Estepa
La Pañoleta	Moguer	Fuentes de Andalucía
La Rinconada	Molino de la Vega	Gilena
Las Navas	Niebla	Herrera
Las Pajanosas	Palos de la Frontera	Isla Redonda
Lora del Río Virgen de Setefilla	Paterna del Campo	La Lantejuela
Los Rosales	Paymogo	La Luisiana
Mairena del Alcor	Pozo del Camino	La Puebla de Cazalla
Mairena del Aljarafe	Puebla de Guzmán	La Roda de Andalucía
Mairena del Aljarafe Clara Campoamor	Punta del Moral	Lora de Estepa
Olivares	Punta Umbría	Los Corrales
Palomares	Rociana del Condado	Marchena Ricardo Martínez Sánchez
Pilas	San Bartolomé de la Torre	Marinaleda
Poblado Alfonso	San Juan del Puerto	Martín de la Jara
Puebla de los Infantes	San Silvestre de Guzmán	Matarredonda
Puebla del Río	Sanlúcar de Guadiana	Osuna
Real de la Jara	Santa Bárbara de Casa	Pedrera
Salteras	Tharsis	Puerto de la Encina
San Ignacio del Viar	Trigueros	Villanueva de San Juan
San José de la Rinconada-Los Carteros	Villablanca	
San Juan Azn. "Ntra Sra de la Paz"	Villalba del Alcor	
San Nicolás del Puerto	Villanueva de las Cruces	
Sanlúcar la Mayor	Villanueva de los Castillejos	
Santa Olalla de Cala	Villarrasa	
Santiponce		

Intervención

La intervención consistió en la implantación y desarrollo del programa PIRASOA para Atención Primaria, un PROA no impositivo, específicamente diseñado para las características del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), mediante la aplicación de cinco medidas educativas, llevadas a cabo por equipos multidisciplinares pertenecientes a los distritos, centros de salud y hospitales de referencia, y con apoyo institucional.⁹²

a) Características del programa

PIRASOA es un programa institucional aprobado el 22 de febrero de 2013 por la Consejería de Salud y Bienestar Social y el SAS, a través de la Secretaría General de Salud Pública, Inclusión Social y Calidad de Vida, la Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud, y la Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación, de la Junta de Andalucía, con el objetivo de reducir las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) y optimizar el uso de los antimicrobianos en todo el SSPA.

Está dividido en dos subprogramas: el de IRAS y el de PROA. Ambos son de aplicación en los hospitales del SSPA, mientras que en Atención Primaria se aplica únicamente el subprograma de PROA. Es en este último donde se centra la presente Tesis Doctoral, y exclusivamente en los centros referidos.

PIRASOA cuenta con un Laboratorio de Microbiología de Referencia propio, para el tipado molecular de patógenos nosocomiales y la detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos de interés sanitario.

El programa fue elaborado por el Comité Científico formado por expertos de las Sociedades Científicas más implicadas en la prevención, el diagnóstico, y el tratamiento de las enfermedades infecciosas. En 2016 se sumaron al comité representantes de los Consejos Andaluces de Colegios profesionales de Dentistas,

Farmacéuticos y Médicos. El comité es el responsable de la dirección, presentación, difusión, plan de formación, seguimiento, y evaluación del programa, en coordinación con los coordinadores de los equipos multidisciplinares de cada centro.

b) Equipos multidisciplinares

Cada distrito cuenta con un equipo PROA multidisciplinar formado por el Director Asistencial del Distrito que es a su vez el director del equipo PROA; un médico de familia, un pediatra, un farmacéutico y un epidemiólogo, siendo uno de ellos el coordinador del equipo; y en cada Centro de Salud existe un médico referente del programa elegido por el Director del Centro de acuerdo a criterios de liderazgo profesional. Este equipo está coordinado con el equipo PROA del hospital de referencia a través de un clínico experto en enfermedades infecciosas y un microbiólogo. Los investigadores del proyecto realizaron la coordinación entre los equipos PROA de Distrito y de Hospital.

Las responsabilidades de los equipos PROA de cada distrito fueron las siguientes: adaptación del programa PIRASOA al Distrito, que fue validada por el Comité Científico; presentación del programa a los profesionales de sus centros; implantación del programa; realización de las medidas educativas; cumplimentación de los indicadores que se definen más adelante; evaluación periódica de los resultados; y elaboración de informes trimestrales para la retroalimentación a los prescriptores.

c) Medidas educativas

Se implementaron cinco medidas educativas:

1) Explicación y difusión del programa

Consistió en la exposición y documentación de las razones, objetivos y métodos del programa a todos los médicos participantes. Esta tarea pedagógica, clave para conseguir la motivación profesional necesaria y llevar a cabo el programa con éxito, se realizó mediante un plan de formación elaborado por el Comité Científico, que se transmitió de los investigadores del proyecto a los responsables de los equipos de los hospitales y de los distritos, y de éstos a los responsables de cada centro de salud, que a su vez lo hicieron a todos los facultativos de su centro. Para ello se utilizó un material docente común diseñado al efecto, que fue alojado y está disponible en la página web del programa (<http://pirasoa.iavante.es/>),⁵⁷ y que consta de: un documento base con todo el desarrollo del programa; una presentación del programa en formato diapositivas; y vídeos formativos.

2) Cursos abiertos online

Siguiendo la metodología MOOC (*Massive Open Online Course*) adaptada al programa,⁹³ y con el soporte técnico de IAVANTE, el Comité Científico del programa editó el curso sobre el uso adecuado de los antibióticos en los principales síndromes clínicos de las infecciosos más comunes en Atención Primaria, titulado: *Uso apropiado de antimicrobianos: los conceptos clave que no olvidarás, y los errores frecuentes que nunca más repetirás*; abierto para todos los profesionales sanitarios, incluidos los médicos prescriptores, del que se realizaron cinco ediciones durante el periodo de estudio.

3) Revisión de las guías de referencia

La Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe se estableció, por el Comité Científico, como referencia oficial del programa para el diagnóstico y tratamiento de los síndromes de las enfermedades infecciosas más comunes en Atención Primaria.⁵⁵

Cada centro de salud elaboró un calendario de sesiones clínicas en las que se revisaron los contenidos de la guía, teniendo en cuenta los datos de la

epidemiología local facilitados por el laboratorio de Microbiología de su hospital de referencia. Para facilitar la difusión y uso de la guía en la práctica clínica diaria, se incorporó la versión electrónica de la misma a la estación clínica digital, accesible para cada prescriptor desde los ordenadores de todas las consultas de los centros participantes.

4) Asesorías clínicas

Las asesorías clínicas son la actividad nuclear e innovadora del programa. Consisten en intervenciones de formación por pares que se realizan mediante una reunión presencial, de unos 10 a 15 minutos de duración, entre el médico referente de cada centro de salud y cada uno de los diferentes médicos prescriptores del mismo. En la asesoría, el médico asesor y el prescriptor repasan los fundamentos del diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de los principales síndromes de las enfermedades infecciosas en Atención Primaria, sobre un caso real elegido al azar, atendido ese mismo día o el día anterior por el médico asesorado.

La asesoría la dirige el asesor siguiendo un guion estructurado con preguntas sistematizadas ([Figuras 6 y 7](#)). En primer lugar, el asesor solicita al médico prescriptor la siguiente información sobre el caso: 1) diagnóstico sindrómico de la infección; 2) diagnóstico etiológico confirmado, si lo hay y, 3) tratamiento antimicrobiano prescrito (antibiótico, dosis, vía de administración y duración recomendada). Una vez cumplimentados estos datos, el asesor realiza las preguntas clave al prescriptor, seis si se trata de un caso de tratamiento empírico, y siete si es dirigido, aplicadas al caso real evaluado.

Cuando la respuesta del médico asesorado es la correcta, el asesor aprovecha para realizar un refuerzo positivo al médico prescriptor. Cuando la respuesta es incorrecta, el asesor tiene la oportunidad de explicar por qué lo es, argumentando de manera pedagógica las razones clínicas y/o epidemiológicas por las que otra opción es la correcta, con el fin de que la próxima vez el médico asesorado tome la decisión adecuada. Para ello, lo hará basándose en la mejor evidencia disponible,

tomando como manual de referencia la Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe. El objetivo principal de la asesoría no es cambiar la prescripción del paciente evaluado, sino exponer y razonar al médico asesorado la decisión inadecuada y la correcta para que en adelante elija la adecuada en las siguientes prescripciones. La asesoría, por lo tanto, es una medida educativa no impositiva, sino formativa.

Durante la asesoría y tras el diálogo de cada pregunta el asesor califica la decisión tomada en el caso real como correcta (SI) o incorrecta (NO), y lo señala en la ficha. Esta calificación sirve para evaluar la calidad global de la prescripción, de forma que, si la respuesta a todas las preguntas es correcta, la prescripción será calificada como adecuada; en caso contrario lo será como inadecuada.

Al terminar la asesoría, el asesor facilita la hoja de la encuesta de satisfacción al médico prescriptor, y le explica que su realización es voluntaria y anónima, y que, de hacerla, contribuirá con sus aportaciones a mejorar el programa. En ella se le hacen dos preguntas, una si la asesoría le ha resultado útil, con dos opciones de respuesta: SI o NO; y otra si quiere hacer algún comentario, sugerencia o crítica, disponiendo de un espacio en blanco para ello ([Figura 8](#)).

Se estableció que la actividad asesora debía tener una periodicidad semanal, de manera que todos los médicos prescriptores de los centros participantes recibieran una media de cinco asesorías por año.

La evaluación de las respuestas a las asesorías proporciona una información útil para conocer las causas principales de uso inadecuado de antimicrobianos, y por lo tanto para seleccionar las medidas educativas a realizar.

5) Cumplimentación periódica de los indicadores: análisis y retroalimentación trimestrales

Los equipos de PROA de cada Distrito realizaron con periodicidad trimestral, y con una demora de dos meses, la recogida de los indicadores del programa, en una base de datos común. El equipo investigador realizó la revisión de los datos y en su caso solicitó las comprobaciones que consideró necesarias a cada equipo local.

Con la información de los indicadores del programa que se describen más adelante, el equipo investigador realizó informes trimestrales con la evolución de cada uno de ellos y su distribución por Distrito Sanitario de manera nominal. Estos informes se enviaron a los coordinadores de los equipos PROA locales y a los responsables de los centros para su discusión y análisis interno. Los informes incluían dos comparaciones, una de la evolución de cada distrito consigo mismo, y otra del distrito con todos los demás para permitir la evaluación comparativa y estimular la mejora continua.

d) Apoyo institucional

El apoyo institucional al programa PIRASOA ha sido el siguiente: i) fue aprobado como programa institucional del SSPA el 22 de febrero de 2013 por la Consejería de Salud y Bienestar Social y el SAS, a través de la Secretaría General de Salud Pública, Inclusión Social y Calidad de Vida, la Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud, y la Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación, de la Junta de Andalucía, con el objetivo de reducir las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y optimizar el uso de los antimicrobianos en todo el SSPA; ii) financiación de los gastos de los cursos de formación y seminarios de los miembros de los equipos locales; reconocimiento de las actividades del programa dentro de la tarea asistencial diaria; y iii) inclusión de objetivos del PROA en los objetivos del Contrato Programa del SAS con los centros y de los Acuerdos de Gestión de las Unidades Clínicas con la Dirección de los Centros.

PIRASOA

Fichas para realizar las ASESORIAS del PROA de DISTRITO.

Versión 190315

Datos a cumplimentar por el médico asesor del PROA preguntando al médico prescriptor.

Fecha de la asesoría:

Distrito:

Unidad de Gestión Clínica:

Centro de A. Primaria:

Médico prescriptor:

Médico Asesor:

Diagnóstico sindrómico de la infección:

Diagnóstico etiológico confirmado (si lo hay):

Tto. antimicrobiano/s prescrito/s:

(nombre, dosis, vía admon. y duración estimada):

Una vez completados los datos previos, el asesor realiza las siguientes preguntas clave al prescriptor, para reflexionar sobre el caso evaluado. El objetivo del asesor es reforzar los aciertos del prescriptor, y ayudarlo a mejorar en los errores, argumentando las razones por las que otra opción es mejor, repasando con el prescriptor el concepto que no tenga claro, utilizando para ello las recomendaciones de las guías locales de antimicrobianos y las mejores evidencias disponibles. Tras este diálogo, el asesor califica la decisión tomada como correcta, SI o incorrecta NO, y lo señala en la tabla. Al final de cada ficha se señalan de cada pregunta los conceptos clave a transmitir/recordar durante la asesoría.

Ficha 1. Asesoría del tratamiento antimicrobiano empírico.

Preguntas clave sobre el tratamiento antimicrobiano prescrito		Correcta
1	En este paciente ¿está indicado el tratamiento antimicrobiano empírico?	Sí o No.
2	¿Estaba indicada la toma de muestras para el diagnóstico microbiológico en este paciente?	Sí o No.
	Si la respuesta a la anterior pregunta es afirmativa, ¿se realizó de forma correcta?	Sí o No.
3	El antimicrobiano/s elegido ¿es el apropiado?	Sí o No.
4	La dosis prescrita ¿es la apropiada?	Sí o No.
5	La duración del tratamiento realizado y/o previsto ¿es la apropiada?	Sí o No.
6	¿Ha realizado alguna intervención para mejorar el cumplimiento terapéutico?	Sí o No.
	Describe la intervención que ha realizado:	

Conceptos clave a transmitir/recordar en cada pregunta:

1. Hasta un 20% de los tratamientos empíricos son injustificados. Esta pregunta sirve para reflexionar sobre este hecho con el prescriptor. Para ello el diagnóstico sindrómico de infección establecido por él, es la clave.

2. El diagnóstico microbiológico es imprescindible para la elección del mejor antibiótico, además de ayudar a establecer el pronóstico, definir el diagnóstico de la infección, y establecer medidas de control en su caso. Para alcanzarlo es necesario realizar la toma de muestras apropiada en función del síndrome clínico, recordando que hay síndromes en los que no está indicado. En Atención Primaria, la toma de muestras para el diagnóstico microbiológico NO está indicada en la mayoría de los casos. Así por ejemplo el urocultivo NO ESTA INDICADO en la cistitis aguda. Esta pregunta es clave para reforzar estos conceptos y evitar la solicitud de pruebas diagnósticas que no están indicadas y hacerlo correctamente en las que sí lo están.

3. La elección de un tratamiento empírico apropiado aumenta las posibilidades de curación de la infección. Esta pregunta sirve para revisarlo con el prescriptor y comprobar si la elección ha sido la más apropiada para el síndrome diagnosticado. Las guías locales de antibióticos son el estándar oro para ello.

Figura 6. Modelo de asesoría clínica. Anverso.

PIRASOA

4. La dosis incorrecta, es una causa común de fracaso del tratamiento y de toxicidad. Esta pregunta sirve para repasarla, en especial en situaciones como la insuficiencia renal, o el sobrepeso, en las que es necesario ajustarlo.

5. La duración excesiva del tratamiento es una de las principales causas de uso inadecuado de antibióticos, ocasiona más toxicidad, y riesgo de resistencias sin beneficio clínico. En las guías locales figurará la duración recomendada de las principales infecciones.

6. El incumplimiento del tratamiento prescrito es una de las principales razones de fracaso del mismo. Por ello las intervenciones para explicar al paciente hasta hacerle comprender la importancia de realizarlo bien son claves para alcanzar los objetivos de eficacia y de seguridad. Para evaluar la intervención como correcta sería necesario que el facultativo pregunte al paciente si ha comprendido bien la pauta de tratamiento, y la importancia de realizar el tratamiento completo.

Ficha 2. Asesoría del tratamiento dirigido.

Preguntas clave sobre el tratamiento antimicrobiano prescrito		Correcta
1	En este paciente, ¿está indicado el tratamiento antimicrobiano?	Sí o No.
2	La interpretación de los resultados de las pruebas microbiológicas ¿es correcta?	Sí o No.
3	El antimicrobiano/s elegido ¿es apropiado?	Sí o No.
4	El antimicrobiano/s elegido ¿es el más apropiado?	Sí o No.
5	La dosis indicada ¿es la apropiada?	Sí o No.
6	La duración del tratamiento realizado y/o previsto ¿es la apropiada?	Sí o No.
7	¿Ha realizado alguna intervención para mejorar el cumplimiento terapéutico? Describe la intervención que ha realizado:	Sí o No.

Conceptos clave a transmitir/recordar en cada pregunta:

1. Para repasar si el diagnóstico microbiológico es una colonización y por lo tanto no requiere tratamiento antibiótico. El tratamiento de la colonización es una causa frecuente de uso injustificado de antibióticos. En Atención Primaria, el tratamiento de urocultivos positivos en ausencia de síntomas, que solo está indicado en la bacteriuria de la embarazada y en niños varones.

2. Util para repasar la interpretación del estudio de sensibilidad a los antimicrobianos del microorganismo aislado.

3. Necesaria para conocer si la elección del antibiótico ha sido la apropiada, basada en conceptos de eficacia clínica y actividad *in vitro*. Esta pregunta sirve para revisarlo con el prescriptor y comprobar si la elección ha sido la más apropiada para el síndrome que ha diagnosticado. Las guías locales de antibióticos son el estándar oro para ello.

4. Imprescindible para saber elegir entre los antibióticos apropiados, el más apropiado en base a criterios de seguridad y eficiencia. Es el momento de recordar la necesidad de simplificar el tratamiento empírico siempre que sea posible.

5. La dosis incorrecta, es una causa común de fracaso del tratamiento y de toxicidad. Esta pregunta sirve para repasarla, en especial en situaciones como la insuficiencia renal, o el sobrepeso, en las que es necesario ajustarlo.

6. La duración excesiva del tratamiento es una de las principales causas de uso inadecuado de antibióticos, ocasiona más toxicidad, y riesgo de resistencias sin beneficio clínico. En las guías locales figurará la duración recomendada de las principales infecciones.

7. El incumplimiento del tratamiento prescrito es una de las principales razones de fracaso del mismo. Por ello las intervenciones para explicar al paciente hasta hacerle comprender la importancia de realizarlo bien son claves para alcanzar los objetivos de eficacia y de seguridad. Para evaluar la intervención como correcta sería necesario que el facultativo pregunte al paciente si ha comprendido bien la pauta de tratamiento, y la importancia de realizar el tratamiento completo.

Al terminar la asesoría, el médico asesor facilita una hoja de la encuesta de satisfacción al médico prescriptor, y le explica que su realización es voluntaria y anónima, y que de hacerla contribuirá con sus aportaciones a mejorar el programa. Al mismo tiempo enviará la ficha de la asesoría al equipo PROA de su Distrito que será el responsable de procesar los resultados.

Figura 7. Modelo de asesoría clínica. Reverso.

<p>Encuesta de satisfacción</p> <p>Estimado compañero/a:</p> <p>Conocer tu opinión sobre la asesoría que acabas de recibir, nos ayudará a mejorar el programa. Por favor contesta a esta pregunta:</p> <p>La asesoría que acabas de recibir, ¿te ha resultado útil?</p> <p>Sí: ___ ; o No: ___</p> <p>¿Quieres hacer algún comentario adicional?:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Por favor envía esta encuesta por el correo interno a la siguiente dirección:</p> <p>Proyecto PROA de Atención Primaria. Dirección del Distrito</p>
--

Figura 8. Modelo de encuesta de satisfacción

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío (19122014-03/2014), con validez para toda la Comunidad Autónoma de Andalucía, y no requirió consentimiento informado de los pacientes. Todos los datos recogidos en las asesorías fueron anónimos.

Variables, definiciones, periodicidad y fuentes de información

Para conseguir los objetivos propuestos se analizaron un total de 18 indicadores que definen a continuación.

Objetivo 1. Mejorar la calidad de la prescripción de los antimicrobianos, disminuyendo el porcentaje de tratamientos inadecuados.

Para este objetivo medimos la **tasa de tratamientos antimicrobianos inadecuados**, definida como el número de asesorías con al menos una respuesta incorrecta/número total de asesorías realizadas, desde el inicio del programa.

Periodicidad: trimestral, desde enero de 2014 hasta diciembre de 2017.

Fuentes de información: las asesorías clínicas realizadas en los centros de salud, recopiladas por los distritos y remitidas desde los mismos.

Objetivo 2. Disminuir el consumo global de antimicrobianos hasta alcanzar el de Alemania.

Objetivo 3. Modificar el perfil de prescripción, disminuyendo más los antibióticos de mayor espectro, amoxicilina/clavulánico, cefalosporinas y quinolonas, frente al resto.

Para los objetivos 2 y 3 se calculó la **DTD**, definida como la **Dosis Diaria Definida (DDD) / 1000 tarjetas sanitarias (TIS) y día** del total de antibióticos sistémicos (grupo J01 del sistema de clasificación ATC de la OMS, en http://www.whooc.no/atc_ddd_index/), y de los siguientes antibióticos prescritos en Atención Primaria: amoxicilina/ácido clavulánico (J01CR02), ciprofloxacino (J01MA02), levofloxacino (J01MA12), cefuroxima (J01DC02), cefalosporinas de tercera generación (J01DD), amoxicilina (J01CA04), y fosfomicina-trometamol (J01XX01).

Periodicidad: trimestral, desde enero de 2012 hasta septiembre de 2017.

Fuentes de información: sistema de información de facturación de recetas dispensadas de las Unidades de Gestión Clínica de Farmacia de los distritos participantes y Servicios Centrales de Farmacia del SAS; la fuente para el dato de consumo global de antibióticos de Alemania será el informe anual 2017 de ESAC-Net del ECDC.

Objetivo 4. Disminuir la densidad de incidencia de infecciones causadas por *E. coli* resistente a quinolonas, *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, y *E. coli* productor de BLEE en la comunidad.

Para este objetivo se midió la **densidad de incidencia**, definida como el número de aislamientos de *E. coli* resistente a quinolonas; *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación; y *E. coli* BLEE por paciente, en las muestras de orina enviadas para cultivo desde Atención Primaria / 1000 habitantes y trimestre.

Periodicidad: trimestral, desde enero de 2012 hasta diciembre de 2017.

Fuentes de información: Servicios de Microbiología de los hospitales participantes.

Objetivo 5. Disminuir la tasa de resistencia a antimicrobianos de *E. coli* a quinolonas, *E. coli* a cefalosporinas de tercera generación, y de *E. coli* productor de BLEE en la comunidad.

Para este objetivo calculamos el **porcentaje de resistencia**, definido como el número de aislamientos de *E. coli* resistente a quinolonas; *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación; y *E. coli* BLEE por paciente, en las muestras de orina enviadas para cultivo desde Atención Primaria x 100 / número total de aislados de *E. coli*.

Periodicidad: trimestral, desde enero de 2012 hasta diciembre de 2017.

Fuentes de información: Servicios de Microbiología de los hospitales participantes.

Las cepas fueron categorizadas como sensibles o resistentes según los criterios establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).⁹⁴ La producción de BLEE se determinó por paneles MicroScan ID/AST (Beckman Coulter; Brea, CA, USA), y se confirmó mediante prueba de sinergia con discos, usando tanto la cefalosporina sola (cefotaxima o ceftazidima), como en combinación con ácido clavulánico, siguiendo los criterios del EUCAST.⁹⁵

Objetivo 6. Determinar si la reducción del consumo global y la modificación del perfil de prescripción de antimicrobianos sostenidas en el tiempo, se asocian con la reducción a largo plazo de las resistencias a los antimicrobianos en *E. coli* resistente a quinolonas; *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación; y *E. coli* productor de BLEE, en la comunidad.

Para este objetivo determinamos el **cambio absoluto y relativo**, definidos como la diferencia absoluta o relativa entre los valores observados tras los cambios de nivel y/o tendencia asociados a la intervención, y los valores estimados que se habrían esperado en ausencia de la misma a los cuatro años del inicio del programa.

Periodicidad: datos trimestrales, desde enero de 2012 hasta diciembre de 2017.

Fuentes de información: series temporales de datos trimestrales de DTDs de antibióticos, de densidad de resistencia, y de proporción de resistencia.

Objetivo 7. Aumentar la eficiencia del uso de los antimicrobianos, disminuyendo el coste directo de los mismos.

Para este objetivo se calculó el **coste directo en antimicrobianos**, definido como PVP (precio de venta al público) ajustado a los cambios de precio.

Periodicidad: trimestral, desde enero de 2012 hasta diciembre de 2017.

Fuentes de información: Unidades de Gestión Clínica de Farmacia de los distritos participantes.

Objetivo 8. Lograr que el programa sea bien aceptado por los prescriptores.

Para este objetivo, medimos el **grado de aceptación del programa**, definido por el número de respuestas positivas a la pregunta de la encuesta de satisfacción “¿Te ha resultado útil la asesoría?” / nº de encuestas respondidas. Se considerará alcanzado con una tasa superior al 75%.

Periodicidad: trimestral, desde enero de 2012 hasta diciembre de 2017.

Fuentes de información: las encuestas de satisfacción realizadas en los centros de salud, recopiladas por los distritos sanitarios y remitidas desde los mismos.

Objetivo 9. Incorporar el programa a la práctica clínica diaria.

Para este último objetivo, se calculó la **continuidad del programa**, definida como el mantenimiento en la tasa de cumplimentación de los indicadores trimestrales por los equipos PROA de cada distrito.

Periodicidad: trimestral, desde enero de 2014 hasta diciembre de 2017.

Fuentes de información: series temporales de datos trimestrales de asesorías, encuestas de satisfacción, DTDs de antibióticos, densidad de resistencia, y proporción de resistencia.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo

Para analizar las asesorías clínicas y el grado de satisfacción con el programa se realizó un análisis descriptivo, con el cálculo de la media y desviación estándar de las variables. Los porcentajes de prescripciones inadecuadas se compararon entre años con la prueba Chi-cuadrado con corrección de Yates. Se utilizó para ello el lenguaje estadístico *R*, versión 3.5.0.⁹⁶

Análisis de series temporales interrumpidas

Para medir el impacto del PROA sobre el consumo de antibióticos, sobre la densidad de incidencia de *E. coli* resistentes y sobre el porcentaje de resistencias, se realizó un análisis de series temporales interrumpidas (ITS, de las siglas en inglés de *Interrupted Time-Series Analysis*),⁹⁷ el diseño cuasi-experimental más robusto para evaluar el efecto longitudinal de intervenciones en salud realizadas a nivel poblacional, mediante análisis de regresión lineal segmentada.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Una serie temporal es una secuencia continua de observaciones repetidas a intervalos iguales a lo largo de un periodo determinado. En un análisis ITS, la serie temporal de una variable de interés se usa para calcular el ajuste de la tendencia subyacente, que es interrumpida por una intervención en un punto temporal. La proyección hacia delante en el tiempo de esta tendencia pre-intervención se toma como control o referencia (*counterfactual*), que representa la tendencia y los valores esperados en el escenario hipotético de que no se hubiera producido

intervención alguna. Esta proyección de la tendencia secular pre-intervención sirve para contrastar con la tendencia ajustada de los valores observados tras el inicio de la intervención, teniendo en cuenta la autocorrelación entre las observaciones.¹⁰⁰

El análisis ITS determina el impacto de una intervención estimando dos tamaños del efecto (Figura 9):¹⁰¹

- *Cambio de nivel*, definido como la diferencia entre el nivel observado de la variable al inicio de la intervención y aquél que hubiera sido esperado según la tendencia pre-intervención.
- *Cambio de tendencia*, definido como la diferencia entre las pendientes de las líneas regresión pre- y post-intervención.

El modelo de regresión segmentada representado en la figura 9 viene definido por la siguiente ecuación, para una intervención j en un tiempo t :

$$Variable_{jt} = \beta_0 + \beta_1 \cdot tiempo_t + \beta_2 \cdot nivel_j + \beta_3 \cdot tendencia_{jt} + \varepsilon_{jt}$$

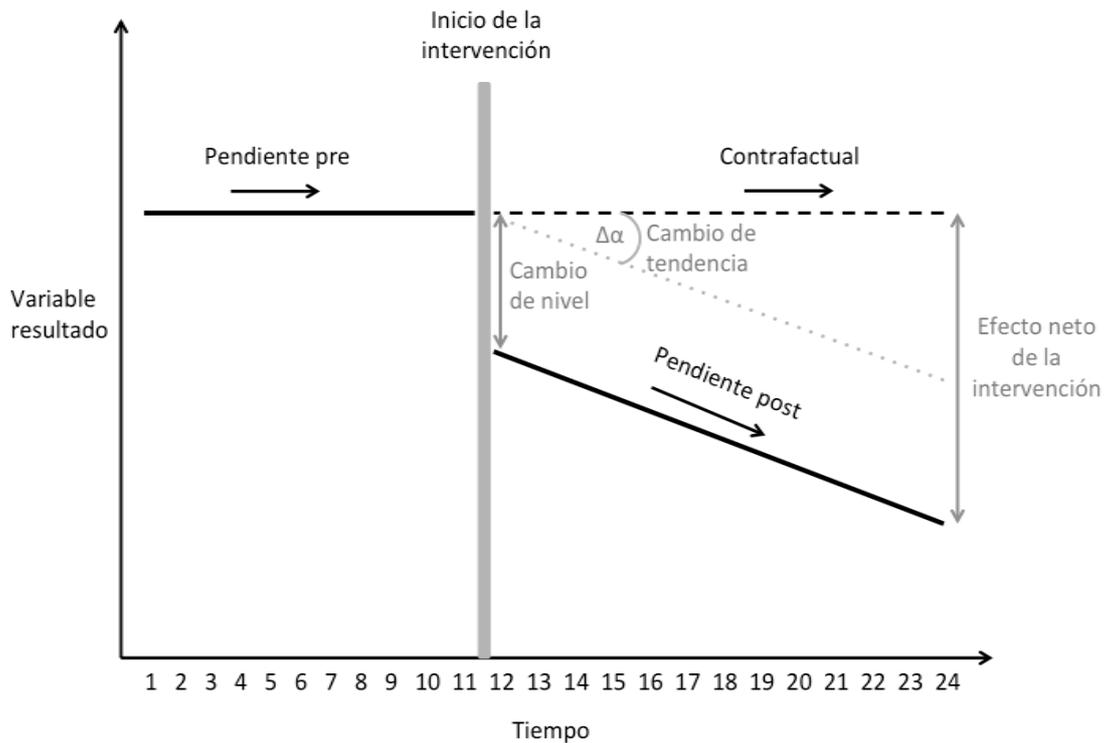


Figura 9. Representación gráfica de un análisis de series temporales interrumpidas

Modificado de Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). Interrupted time series (ITS) analyses. EPOC Resources for review authors, 2017. ⁹⁷

Donde los coeficientes indican:

β_0 La constante, o punto de intercepción de la línea de regresión con el eje de ordenadas, que equivale al nivel de inicio de la serie (nivel pre-intervención a tiempo=0)

β_1 La tendencia pre-intervención.

β_2 El cambio de nivel tras el inicio de la intervención.

β_3 El cambio de tendencia durante el periodo de intervención.

ε_{jt} El término de error, que indica la variación posible de los valores de la variable resultado debido a factores aleatorios.

El procedimiento llevado a cabo para el análisis ITS en nuestro estudio fue el siguiente:

Las series temporales de cada variable se analizaron gráficamente para comprobar la estabilidad de los datos y detectar tanto posibles patrones estacionales como posibles valores atípicos. Se confirmó estadísticamente la estacionalidad de aquellas series que presentaron dicho patrón y se procedió a la desestacionalización de las mismas mediante el paquete estadístico *X-13ARIMA-SEATS* (U. S. Census Bureau). De esta manera se definieron las series temporales originales y desestacionalizadas objeto del análisis ITS. Mediante el mismo paquete estadístico se confirmaron los valores atípicos de las series que los presentaron, determinando su posterior inclusión en los modelos regresivos para el análisis ITS de cada serie.

Para estimar el mejor ajuste para las tendencias pre-intervención e intervención, se realizó una regresión lineal segmentada de las series mediante la técnica de mínimos cuadrados generalizados con el paquete “nmls” en *R*,⁹⁶ incluyendo en el modelo la autocorrelación de los datos característica de las series temporales (influencia de valores temporales previos y adyacentes), mediante el uso de modelos ARMA (del inglés, *autoregressive–moving-average*), y los valores atípicos detectados. Para estimar la autocorrelación se usó la prueba de Durbin-Watson generalizada y el estudio de las funciones de autocorrelación (ACF) y autocorrelación parcial (PACF) de los modelos de regresión iniciales para cada serie, estimando de esta manera los componentes autorregresivo (AR) y de media móvil (MA) del modelo inicial. Para comprobar si un valor atípico debía incorporarse a la regresión se creó una variable ficticia o *dummy* (0=no-evento, 1=evento), y se incluyó dicha variable en el modelo, manteniéndose en él si su coeficiente presentaba significación estadística.

La selección del modelo final de entre los modelos candidatos se realizó siguiendo el criterio de información de Akaike (AIC, del inglés *Akaike Information*

Criterion), de manera que para cada serie se eligió el modelo más parsimonioso (con menor número de parámetros), mediante pruebas de máxima verosimilitud, comprobándose finalmente la validez del modelo seleccionado mediante pruebas de normalidad y ausencia de autocorrelación de los residuales del mismo. Se consideró un valor-p para prueba de dos colas $<0,05$ como estadísticamente significativo.

Para identificar si los cambios de nivel y/o de tendencia detectados en cada serie temporal de cada variable en estudio atribuibles al PROA tuvieron efectos significativos a largo plazo, calculamos las diferencias absolutas y relativas¹⁰² entre los cambios observados y los valores esperados en ausencia de intervención para el último trimestre de 2017, tras cuatro años del inicio del programa.

Análisis de tendencias y puntos de cambio

Adicionalmente llevamos a cabo un análisis de regresión segmentada de puntos de cambio (*joinpoint*),¹⁰³ para medir la robustez de los resultados obtenidos de los análisis ITS realizados, mediante el paquete estadístico *Joinpoint Regression Program*, version 4.6.0.0 (U.S. National Cancer Institute), para detectar cambios en las tendencias de incidencia de resistencias asociados a la intervención.

El análisis joinpoint permite identificar la significación de las tendencias y detectar cambios significativos en las pendientes de las mismas, calculando matemáticamente, sin indicar previamente un punto temporal, si estos cambios sucedieron en el mismo periodo en el que se inició la intervención.

Las tendencias se caracterizaron mediante el porcentaje medio de cambio trimestral (PMCT), con sus correspondientes intervalos de confianza estimados al 95%, usando para ello la transformación logarítmica de los datos y seleccionando la opción de ajuste de modelos de errores autocorrelacionados para tener en cuenta la correlación de los datos de un trimestre los siguientes. Se seleccionó un número máximo de dos joinpoints, de acuerdo con la longitud de las series

temporales. Para identificar los puntos de cambio de tendencia se utilizó el método de las permutaciones,¹⁰³ considerándose un valor-p para prueba de dos colas $<0,05$ como estadísticamente significativo.

6. Resultados

Calidad de la prescripción de los antimicrobianos

Durante todo el periodo de estudio se realizaron un total de 24.150 asesorías clínicas a 1.387 médicos de familia y pediatras prescriptores de los 214 centros de salud participantes. La distribución de las asesorías realizadas según los principales síndromes clínicos se muestra en la [figura 10](#), destacando que la mitad de las asesorías se realizaron en infecciones respiratorias (50%), seguidas de infecciones del tracto urinario (21%), infecciones de piel y partes blandas (14%), e infecciones bucodentales (8%).

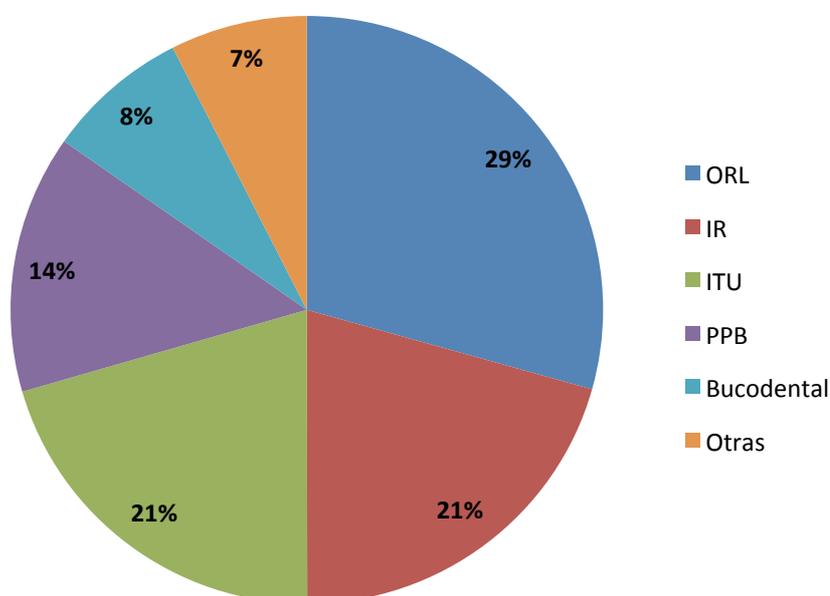


Figura 10. Distribución de los síndromes clínicos asesorados

ORL: infecciones del tracto respiratorio superior. IR: infecciones del tracto respiratorio inferior. ITU: infecciones del tracto urinario. PPB: infecciones de piel y partes blandas. Bucodental: infecciones bucodentales.

En 2014, el primer año del programa, se realizaron 4.917 asesorías, aumentando la actividad asesora a una media del 11% (Desviación Estándar = $\pm 10,1$), hasta alcanzar 6.665 asesorías en el año 2017 ([Figura 11](#)). El número medio de asesorías por prescriptor y año fue de 4,4 ($\pm 0,6$).

Al mismo tiempo, el porcentaje global de prescripciones inadecuadas mostró una reducción anual de -3,2% ($r^2=0,998$), disminuyendo desde un 36,5% en 2014 (1.794 prescripciones inadecuadas de 4.917 asesorías), a un 26,9% (1.793 prescripciones inadecuadas de 6.665 asesorías) en 2017 ($p<0,0001$) (Figura 11).

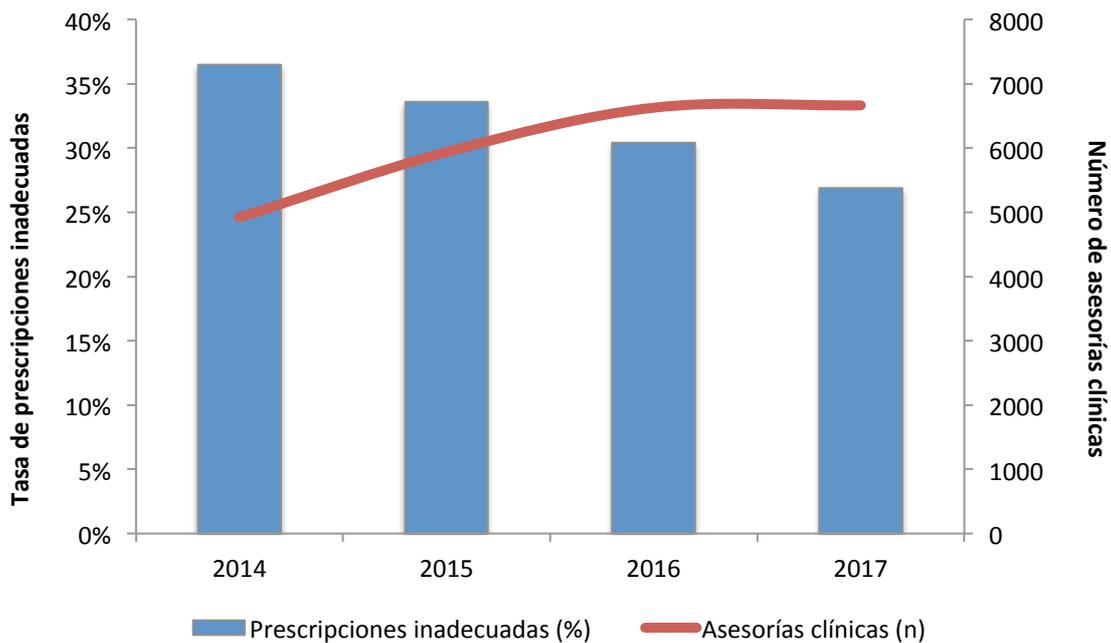


Figura 11. Número de asesorías clínicas y tasa de prescripciones inadecuadas durante el periodo de intervención

Adaptado de Peñalva *et al*, Lancet Infect Dis, 2020 Feb;20(2):199-207. ¹⁰⁴

Las causas más frecuentes por las que la asesoría, la prescripción del antimicrobiano, fue inadecuada fueron la elección incorrecta del antibiótico (36,9%), y la duración inadecuada del tratamiento (34,5%), seguidas por la dosis inadecuada (20,8%), la ausencia de indicación (13,2%), y por último, la toma de muestras para el diagnóstico microbiológico inadecuada (0,8%) (Tabla 2).

Tabla 2. Causas de prescripción inadecuada de antibióticos

Ítem	n	Frecuencia (%)
Elección inadecuada del antibiótico	2.800	36,9
Duración de tratamiento inadecuada	2.619	34,5
Dosis inadecuada	1.578	20,8
Tratamiento antibiótico no indicado	1.006	13,2
Inadecuada toma de muestras microbiológicas	62	0,8
Total prescripciones inadecuadas	7.597	106,2 (a)

(a) La frecuencia total es >100% debido a que algunas prescripciones resultaron calificadas como inadecuadas por más de una causa

Evolución de las causas de inadecuación en la prescripción por síndrome clínico

La evolución trimestral de las tasas de inadecuación por síndrome clínico, analizada en 20.730 asesorías realizadas entre el primer trimestre de 2014 y el tercer trimestre de 2017, mostró que el porcentaje de prescripciones inadecuadas tuvo una tendencia descendente significativa en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, del tracto respiratorio superior e inferior, y de piel y partes blandas; permaneciendo estable en las infecciones bucodentales y en el resto de infecciones (Tabla 3; Figura 12).

La principal causa de prescripción inadecuada para las infecciones del tracto respiratorio superior, del tracto respiratorio inferior, y de piel y partes blandas, fue la elección incorrecta del antibiótico (32,2; 45,0 y 40,3% del total de causas, respectivamente), mientras que en las prescripciones para las infecciones del tracto urinario y bucodentales fue la duración inadecuada del tratamiento (48,3 y 38,2%, respectivamente) (Tabla 4).

Tabla 3. Análisis de las tendencias de las tasas de inadecuación por síndrome clínico

Síndrome clínico	Asesorías clínicas (n)	Prescripciones inadecuadas				
		n (%)	Tendencia	PMCT (%)	IC 95%	P-valor
Tracto respiratorio superior	6.086	2.012 (33,1)	descendente	-1,4	-2,2 a -0,5	0,006
Tracto respiratorio inferior	4.274	1.213 (28,4)	descendente	-3,2	-4,6 a -1,7	0,0006
Tracto urinario	4.256	1.352 (31,8)	descendente	-3,7	-4,9 a -2,4	0,0001
Piel y partes blandas	2.947	946 (32,1)	descendente	-3,1	-4,3 a -1,8	0,0002
Oro-dentales	1.618	482 (29,8)	estable	0,2	-3,5 a 4,0	0,9
Resto	1.549	259 (16,7)	estable	-0,9	-4,3 a 2,6	0,6

PMCT: porcentaje medio de cambio trimestral. IC: intervalo de confianza

Durante la intervención, las prescripciones inadecuadas debidas a la elección incorrecta del antibiótico, al igual que las debidas a dosis incorrecta, disminuyeron significativamente en las infecciones del tracto respiratorio superior, del tracto respiratorio inferior, del tracto urinario, y de piel y partes blandas. La duración inadecuada del tratamiento mostró tendencia descendente significativa en las prescripciones para infecciones del tracto urinario, de piel y partes blandas, y otras infecciones. Las prescripciones inadecuadas a causa de indicación injustificada de tratamiento antibiótico se redujeron en infecciones del tracto respiratorio inferior, aumentaron en infecciones bucodentales, y permanecieron estables en el resto de infecciones (Tabla 4).

Resultados

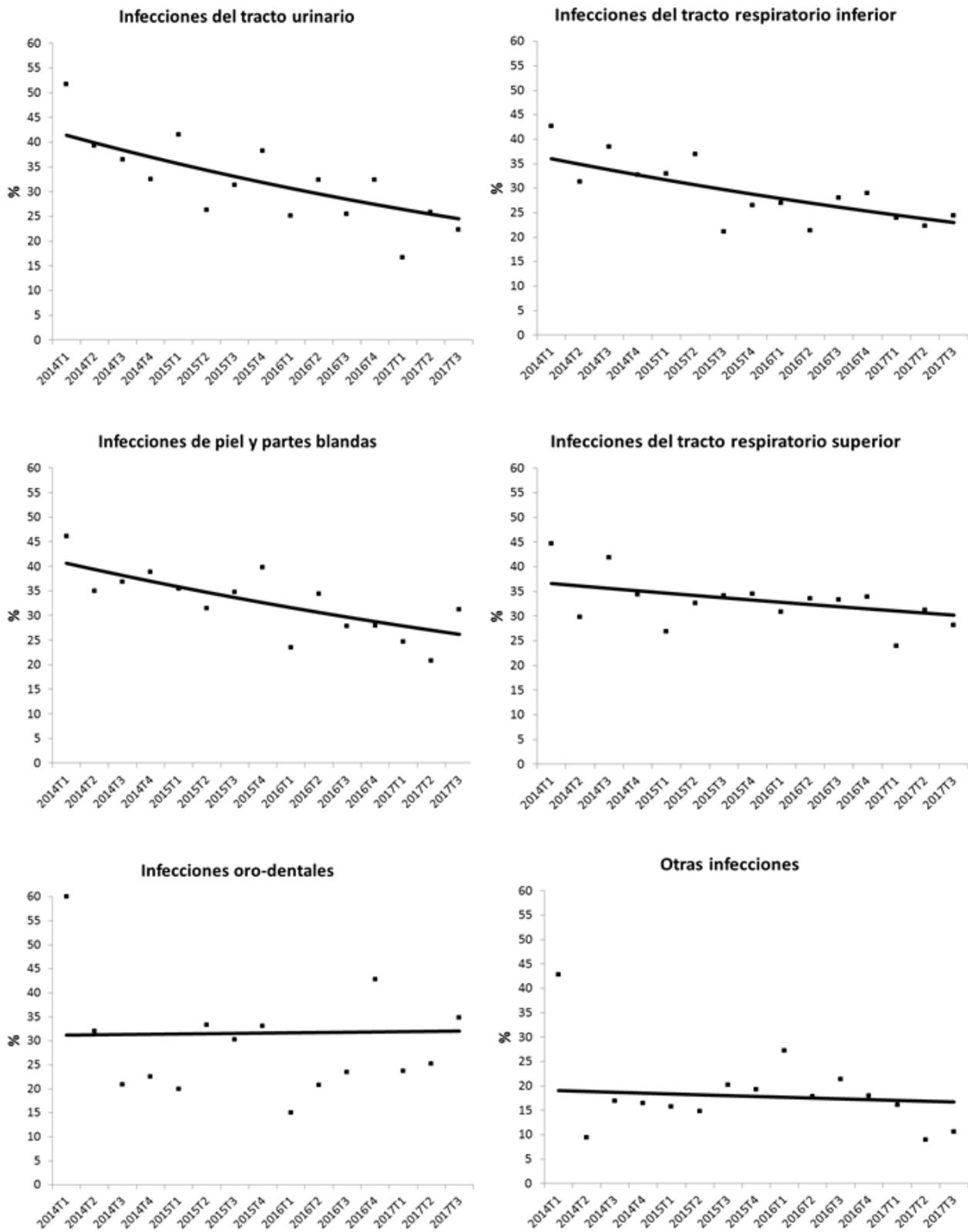


Figura 12. Evolución trimestral de las tendencias de las tasas de prescripción inadecuada por síndrome clínico

Resultados

Tabla 4. Análisis de las tendencias de las causas de prescripción inadecuada por síndrome clínico

Causa de prescripción inadecuada	Ítems inadecuados n (%)	Tendencia	PMCT (%)	IC 95%	P-valor
Infecciones del tracto respiratorio superior					
Elección del antibiótico	842 (32,2)	descendente	-7,6	-9,5 a -5,6	<0,001
Duración del tratamiento	792 (30,3)	estable	-1,4	-4,3 a 1,7	0,3
Dosis	521 (19,9)	descendente	-4,5	-6,9 a -2,1	0,002
Indicación de tratamiento	453 (17,3)	estable	-3,2	-7,3 a 1,1	0,1
Toma de muestras microbiológicas	9 (0,3)	estable	-0,9	-8,1 a 7,0	0,8
Infecciones del tracto respiratorio inferior					
Elección del antibiótico	706 (45,0)	descendente	-6,5	-8,3 a -4,8	<0,001
Duración del tratamiento	323 (20,6)	estable	-2,0	-7,3 a 3,7	0,5
Dosis	214 (13,7)	descendente	-10,8	-16,3 a -4,7	0,002
Indicación de tratamiento	319 (20,3)	descendente	-6,9	-9,0 a -4,8	<0,001
Toma de muestras microbiológicas	6 (0,4)	estable	-2,6	-8,7 a 3,9	0,4
Infecciones del tracto urinario					
Elección del antibiótico	492 (28,5)	descendente	-6,5	-8,2 a -4,8	<0,001
Duración del tratamiento	832 (48,3)	descendente	-5,9	-7,8 a -4,1	<0,001
Dosis	306 (17,8)	descendente	-8,3	-13,0 a -3,4	0,003
Indicación de tratamiento	62 (3,6)	estable	-4,3	-13,6 a 6,1	0,4
Toma de muestras microbiológicas	31 (1,8)	estable	-2,6	-13,1 a 9,2	0,6
Infecciones de piel y partes blandas					
Elección del antibiótico	493 (40,3)	descendente	-2,7	-4,6 a -0,9	0,008
Duración del tratamiento	333 (27,2)	descendente	-8,3	-10,9 a -5,7	<0,001
Dosis	299 (24,5)	descendente	-9,4	-13,6 a -5,1	<0,001
Indicación de tratamiento	86 (7,0)	estable	-2,2	-8,5 a 4,5	0,5
Toma de muestras microbiológicas	12 (1,0)	estable	-3,7	-14,3 a 8,2	0,5
Infecciones bucodentales					
Elección del antibiótico	140 (24,2)	estable	0,6	-5,2 a 6,7	0,8
Duración del tratamiento	221 (38,2)	estable	-1,5	-7,1 a 4,4	0,6
Dosis	163 (28,1)	estable	-4,6	-10,5 a 1,7	0,1
Indicación de tratamiento	55 (9,5)	ascendente	15,1	8,8 a 21,8	<0,001
Toma de muestras microbiológicas	0 (0,0)	-	-	-	-
Otras infecciones					
Elección del antibiótico	127 (35,8)	estable	2,0	-3,6 a 8,0	0,5
Duración del tratamiento	118 (33,2)	descendente	-5,6	-10,7 a -0,2	0,04
Dosis	75 (21,1)	estable	-3,3	-13,6 a 8,3	0,5
Indicación de tratamiento	31 (8,8)	estable	-2,3	-14,3 a 11,5	0,7
Toma de muestras microbiológicas	4 (1,1)	estable	-1,9	-7,9 a 4,5	0,5

PMCT: porcentaje medio de cambio trimestral. IC: intervalo de confianza.

Aceptación y continuidad del programa

La encuesta de satisfacción, anónima y voluntaria, fue cumplimentada y enviada por los prescriptores asesorados en un total de 5.268 ocasiones (21,8% del total de asesorías realizadas), de las cuales 4.952 mostraron una valoración positiva de la intervención, resultando en un grado de aceptación del programa del 94,0%. La tasa de cumplimentación de los indicadores trimestrales por los equipos PROA de cada Distrito se mantuvo en el 100% durante todo el periodo de intervención.

Consumo de antibióticos

Total de antibióticos

El consumo acumulado anual del total de antibióticos sistémicos (J01) en la comunidad descendió de 20,1 DTD en el año previo al inicio del programa hasta 16,7 DTD en el último año, una reducción neta de 3,4 DTD (-16,9%), que supuso una reducción acumulada de 5,5 millones de dosis diarias definidas a lo largo de los 4 años de la intervención (Figura 13).

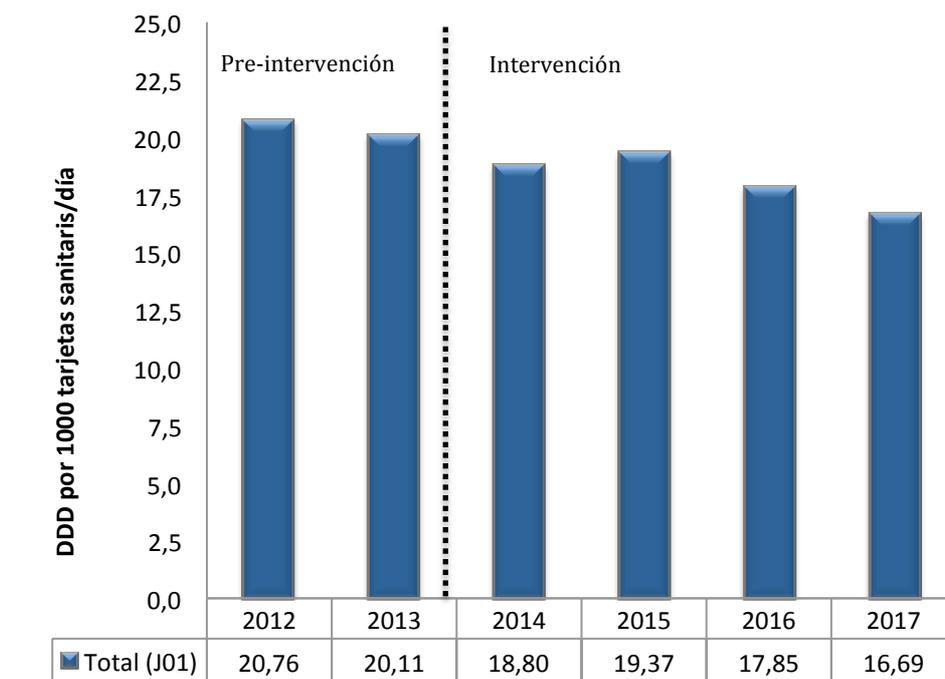


Figura 13. Tasas de consumo anual total de antibióticos (J01) 2012-2017

Esta reducción siguió tendencias paralelas tanto para el conjunto de distritos de ámbito socio-demográfico predominantemente rural-periurbano (de 21,4 DTD en 2013 a 18,4 DTD en 2017), como para el de ámbito urbano (de 17,8 DTD en 2013 a 14,4 DTD en 2017). El consumo de antibióticos en el ámbito rural fue en promedio un 24,3% ($\pm 8,7$) mayor al observado en el ámbito urbano (Figura 14).

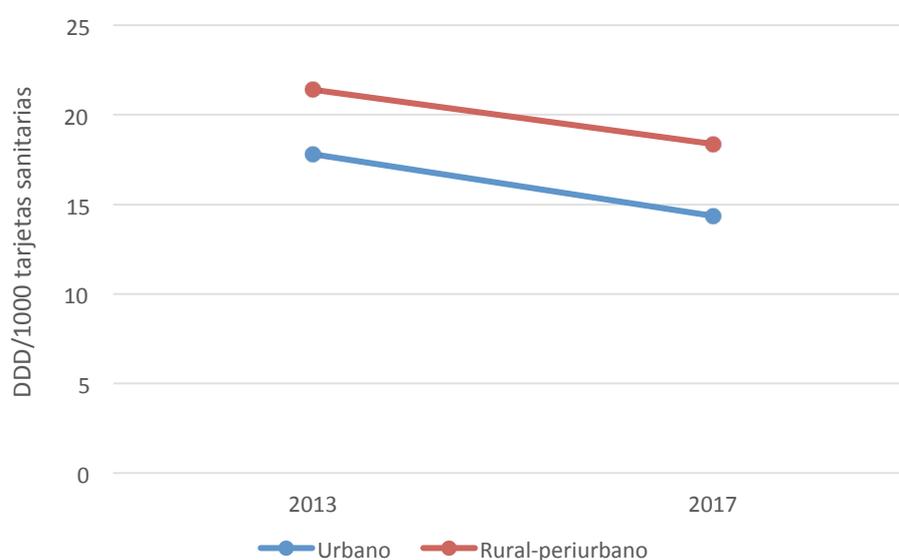


Figura 14. Consumo total de antibióticos en distritos urbanos y rurales-periurbanos

En 2013 el consumo total de antibióticos en Atención Primaria en la población en estudio era un 27,2% (4,3 DTD) superior al de Alemania (20,1 vs. 15,8 DTD). En 2017, esta diferencia se redujo al 21,9%, resultando en un consumo 3,0 DTD por encima, aún sin alcanzar el objetivo propuesto de igualar la tasa de consumo de aquel país (16,7 vs. 13,7 DTD) (Figura 15).

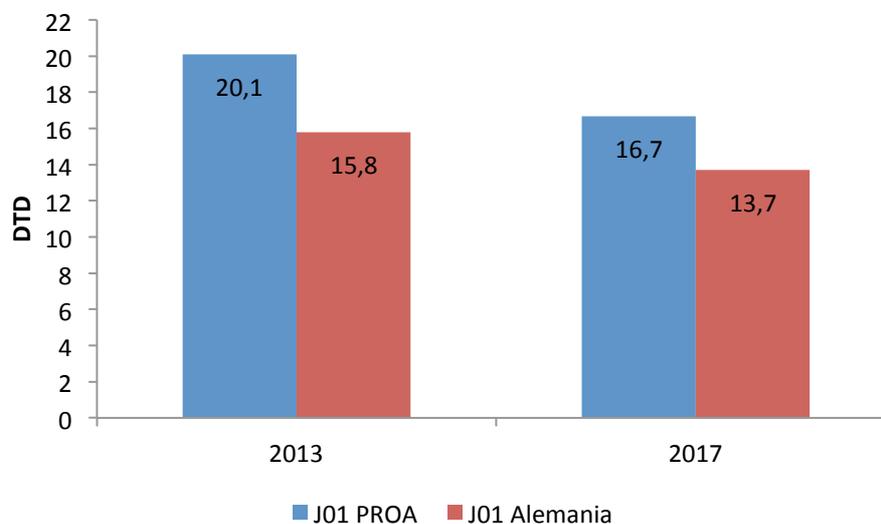


Figura 15. Diferencias de tasas de consumo total de antibióticos entre el área en estudio y Alemania, 2013 vs. 2017

El análisis de los datos trimestrales muestra que el consumo total de antibióticos presentó un patrón estacional con valores máximos en el primer trimestre de cada año, asociados con la epidemia de influenza, y mínimos durante los veranos (Figura 16), siguiendo una tendencia decreciente sostenida durante todo el periodo de estudio con un porcentaje medio de cambio trimestral del -1,0% (IC95%; -1,3 a -0,7; $p < 0,0001$), aunque sin cambios significativos de nivel ni de tendencia asociados a la intervención (Tabla 5).

Durante el periodo de intervención se detectó un valor extremo coincidente con el pico de la epidemia de gripe 2014-2015, la más intensa durante todo el período de estudio, que se reflejó en un aumento significativo en el consumo total de antibióticos de 2,8 DTD (IC95%; 1,4 a 4,1; $p = 0,0008$) en el primer trimestre de 2015.

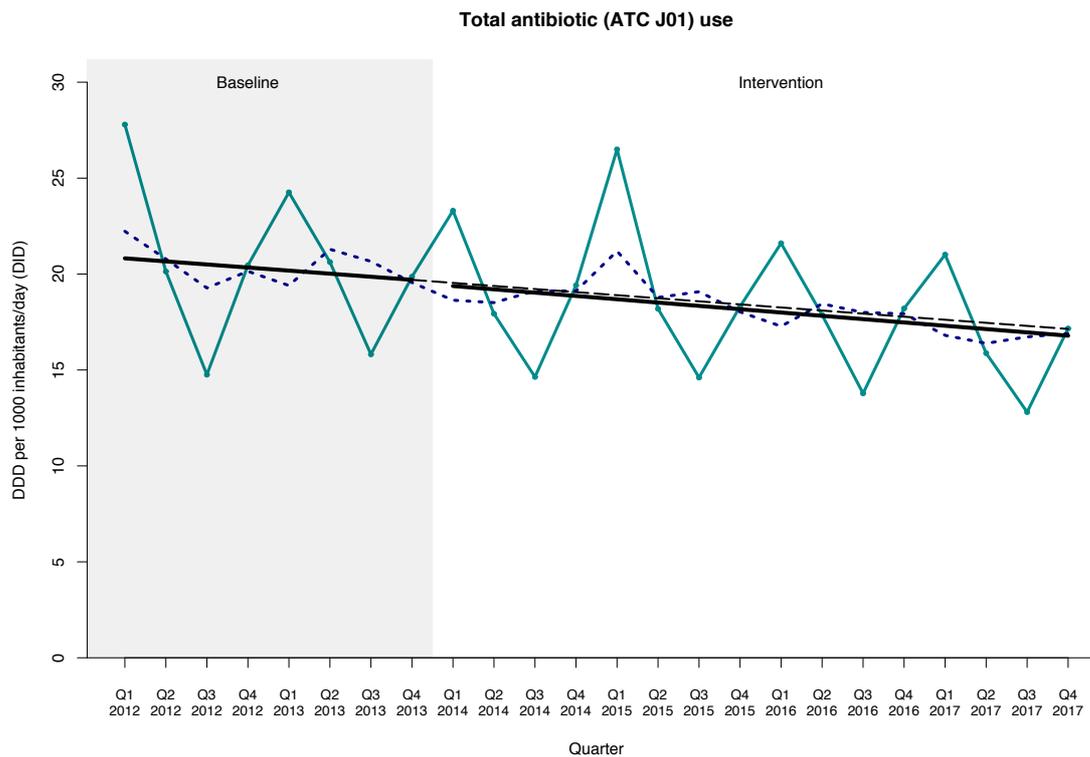


Figura 16. Análisis de series temporales interrumpidas del consumo total de antibióticos (J01)

Línea verde sólida: serie temporal original. Línea azul punteada: serie desestacionalizada. Líneas negras sólidas: tendencias pre-intervención e intervención. Línea negra con guiones: contrafactual o esperada.

Tomado de Peñalva *et al*, Lancet Infect Dis, 2020 Feb;20(2):199-207 ¹⁰⁴

Antibióticos individuales

Todos los antibióticos bajo estudio presentaron patrón estacional (Figuras 17 y 18), con valores extremos significativos en el primer trimestre de 2015 en las series temporales de amoxicilina-ácido clavulánico, amoxicilina, cefuroxima, y levofloxacino, coincidentes con el pico de la epidemia de gripe 2014-2015 (Tabla 6).

El análisis de series temporales interrumpidas indica que se produjeron cambios de nivel y/o de tendencia con efectos absolutos y relativos significativos asociados al PROA (diferencia con los valores que hubieran sido esperados a partir de las tendencias en ausencia de intervención) al término del periodo de 4 años de

Resultados

programa, mostrando reducciones sostenidas a largo plazo en las DTD para ciprofloxacino y cefalosporinas en conjunto (aunque de manera individual sólo para cefuroxima, no para cefalosporinas de tercera generación), e incrementos sostenidos para amoxicilina y fosfomicina-trometamol (Tabla 5; Figura 19).

Los consumos de amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas de tercera generación, y levofloxacino, presentaron disminuciones significativas de nivel asociadas al inicio de la intervención (-0,354 DTD; -0,048 DTD; y -0,032 DTD, respectivamente), aunque sus efectos a largo plazo no presentaron significación estadística respecto a los valores estimados según tendencia pre-intervención al término del periodo de estudio (Tabla 5; Figura 19).

Tabla 5. Análisis de series temporales interrumpidas del uso de antibióticos

	Constante	Tendencia pre-intervención	Cambio de nivel tras el inicio de la intervención	Cambio de tendencia	Efecto absoluto*	Efecto relativo (%)*
Total antibióticos	20,980	-0,160 (-0,321 a 0,001)	-0,150 (-1,028 a 0,727)	-0,012 (-0,165 a 0,140)	-0,351 (-3,420 a 2,718)	-2,1 (-19,5 a 5,4)
Amoxicilina-ácido clavulánico	11,073	-0,244 (-0,293 a -0,194)	-0,354 (-0,625 a -0,083)	0,015 (-0,038 a 0,067)	-0,116 (-1,097 a 0,865)	-2,2 (-20,5 a 16,1)
Fluoroquinolonas	1,868	-0,010 (-0,023 a 0,002)	-0,162 (-0,230 a 0,017)	0,005 (-0,006 a 0,017)	-0,074 (-0,309 a 0,160)	-4,6 (-18,2 a 9,1)
Ciprofloxacino	1,406	-0,012 (-0,018 a -0,006)	-0,149 (-0,177 a -0,121)	-0,002 (-0,007 a 0,004)	-0,178 (-0,289 a -0,067)	-15,9 (-23,9 a -8,0)
Levofloxacino	0,433	0,008 (0,005 a 0,012)	-0,032 (-0,055 a -0,010)	0,001 (-0,003 a 0,004)	-0,019 (-0,090 a 0,053)	-2,9 (-13,8 a 8,0)
Cefalosporinas	0,921	0,002 (-0,007 a 0,011)	0,009 (-0,039 a 0,057)	-0,014 (-0,024 a -0,005)	-0,217 (-0,392 a -0,043)	-22,6 (-35,9 a -9,2)
Cefuroxima	0,662	0,010 (-0,004 a 0,024)	0,030 (-0,046 a 0,024)	-0,023 (-0,038 a -0,008)	-0,339 (-0,615 a -0,063)	-37,8 (-55,0 a -20,6)
Cefalosporinas de tercera generación	0,263	-0,008 (-0,012 a -0,003)	-0,048 (-0,072 a -0,025)	0,011 (0,006 a 0,015)	0,121 (0,040 a 0,202)	155,3 (-142 a 452)
Amoxicilina	4,891	0,024 (-0,013 a 0,061)	0,551 (0,335 a 0,766)	0,041 (0,011 a 0,072)	1,213 (0,547 a 1,879)	22,2 (6,4 a 38,0)
Fosfomicina-trometamol	0,234	0,003 (0,002 a 0,003)	0,002 (-0,0004 a 0,005)	0,001 (0,0005 a 0,002)	0,018 (0,008 a 0,028)	6,1 (2,6 a 9,6)

Datos presentados como dosis diarias definidas por 1000 tarjetas sanitarias y día (DTD) con intervalos de confianza al 95%, a menos que se especifique otra medida. * Diferencia absoluta o porcentaje entre los valores esperados según tendencia pre-intervención y los valores de la tendencia observada 4 años después del inicio de la intervención.

Resultados

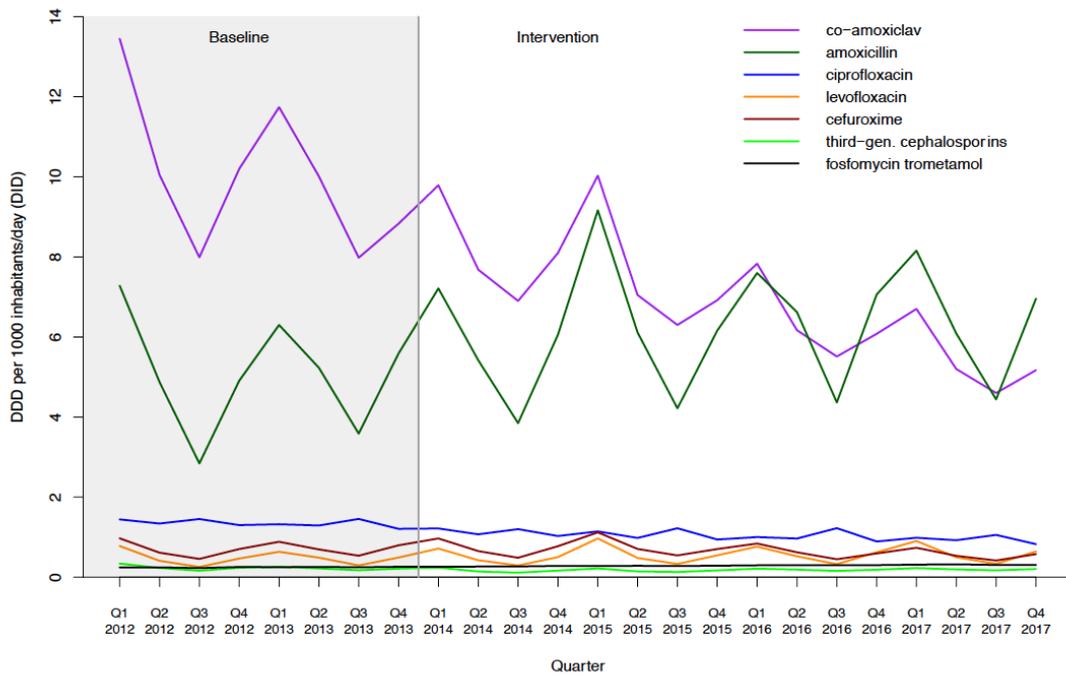


Figura 17. Series temporales de los 7 antibióticos individuales bajo estudio

Tomado de Peñalva *et al*, Lancet Infect Dis, 2020 Feb;20(2):199-207. 104

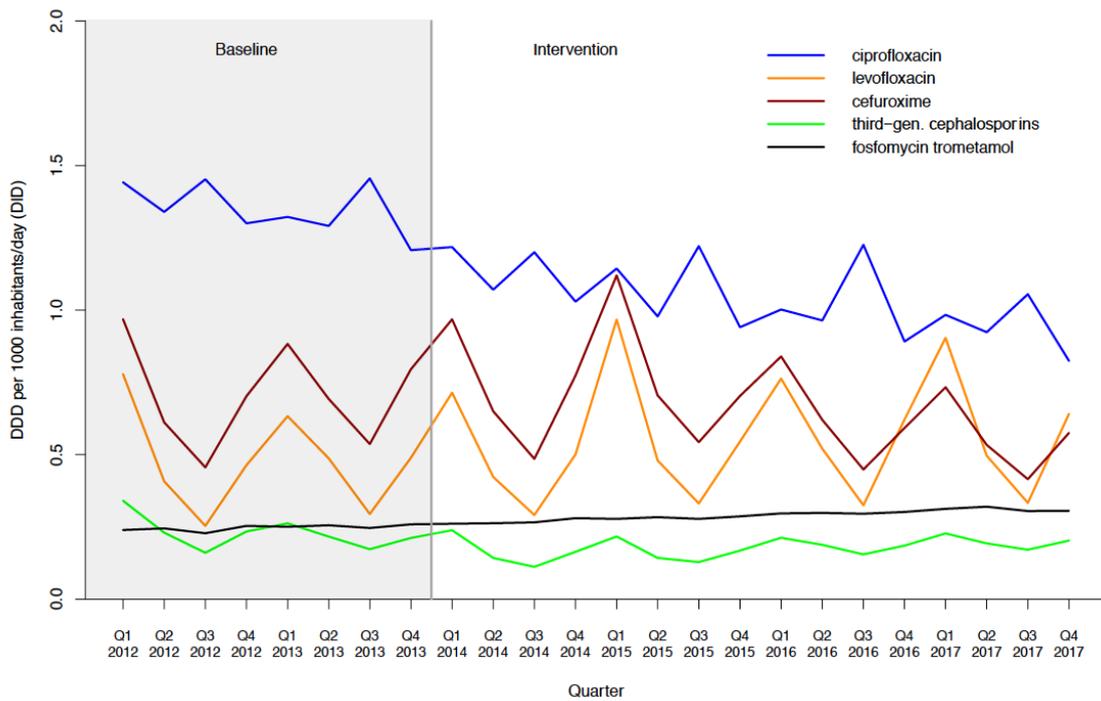


Figura 18. Detalle a escala ampliada de las series temporales de los 5 antibióticos con menores tasas de consumo

Tomado de Peñalva *et al*, Lancet Infect Dis, 2020 Feb;20(2):199-207. 104

Resultados

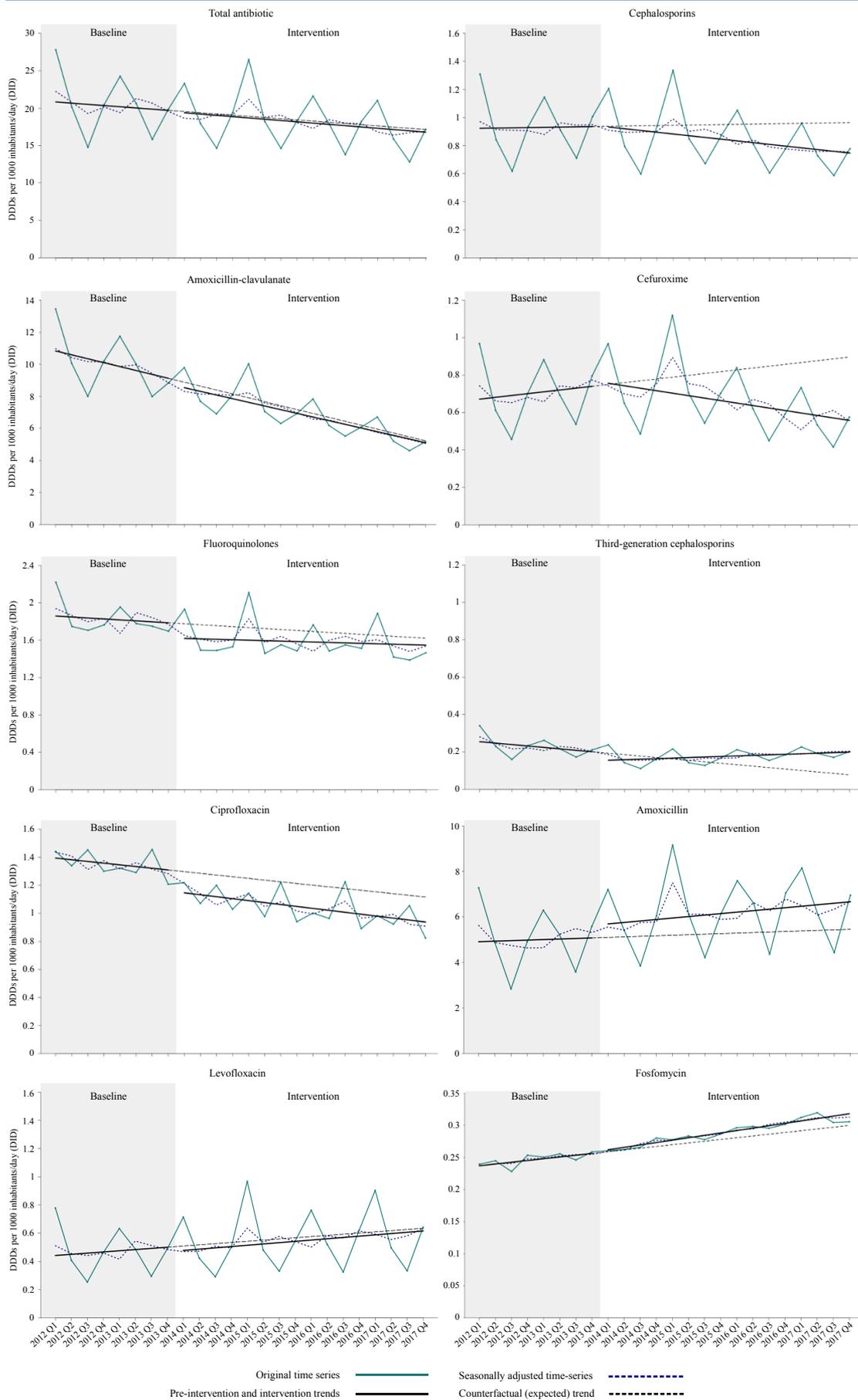


Figura 19. Análisis ITS de las tasas de consumo antibiótico

Tomado de Peñalva *et al*, Lancet Infect Dis, 2020 Feb;20(2):199-207. 104

Resultados

Tabla 6. Impacto de la epidemia de gripe 2014-15 en el uso de antibióticos

	Efecto de la epidemia de gripe en el 1er trimestre de 2015	P-valor
Total antibióticos	2,765 (1,404 a 4,126)	0,0008
Amoxicilina-ácido clavulánico	0,602 (0,265 a 0,939)	0,002
Fluoroquinolonas	0,220 (0,103 a 0,336)	0,0015
Ciprofloxacino	0,007 (-0,064 a 0,077)	0,85
Levofloxacino	0,137 (0,094 a 0,180)	<0,001
Cefalosporinas	0,106 (0,046 a 0,166)	0,003
Cefuroxima	0,191 (0,096 a 0,286)	<0,0001
Cefalosporinas de tercera generación	0,003 (-0,026 a 0,032)	0,96
Amoxicilina	1,238 (0,837 a 1,639)	<0,001
Fosfomicina trometamol	0,0003 (-0,0027 a 0,0033)	0,83

Datos presentados como dosis diarias definidas por 1000 tarjetas sanitarias y día (DTD) de incremento puntual de consumo en el primer trimestre de 2015 respecto a la tendencia. Entre paréntesis, los intervalos de confianza al 95%.

El porcentaje de uso de antibióticos de amplio espectro, representado por el consumo agrupado de amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas y fluoroquinolonas respecto al total, se redujo del 61% (12,36 DTD) en el año previo al inicio del programa, hasta el 46% (7,71 DTD) en el último año, respecto al total de antibióticos.

Coste directo en antimicrobianos

El gasto en antimicrobianos por cada 1000 habitantes siguió igual tendencia trimestral que el consumo total en DTD (Figura 20) durante el periodo de intervención, reduciéndose el coste total significativamente a razón de un

porcentaje medio de cambio anual de -4,4% (IC95% -7,9 a -0,8; p=0,035), que resultó en una reducción de 924.828 € (Figura 21).

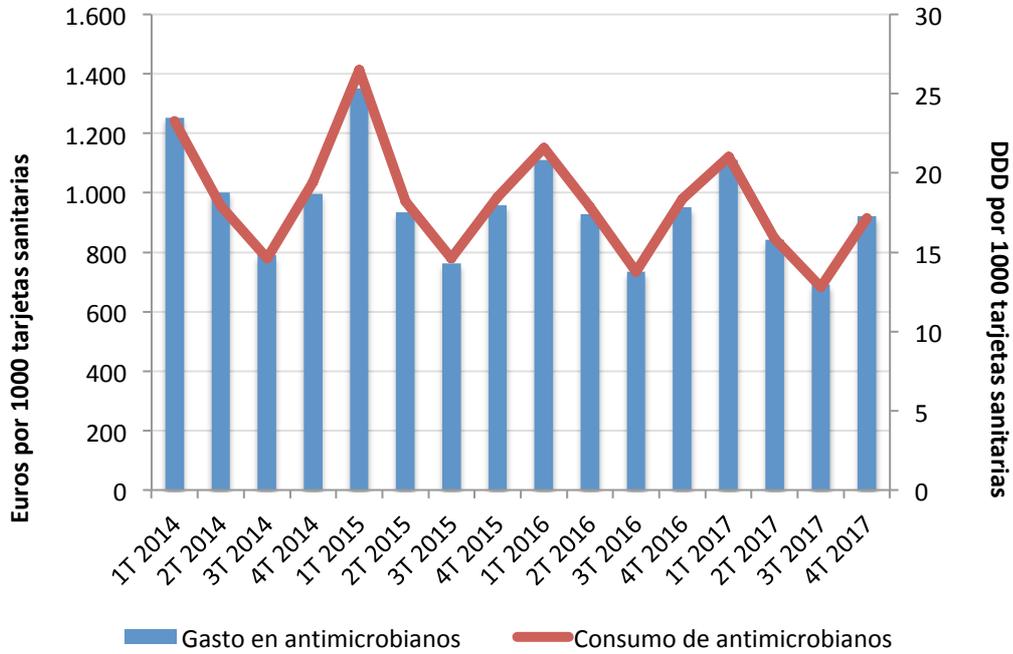


Figura 20. Evolución trimestral del coste y consumo de antimicrobianos

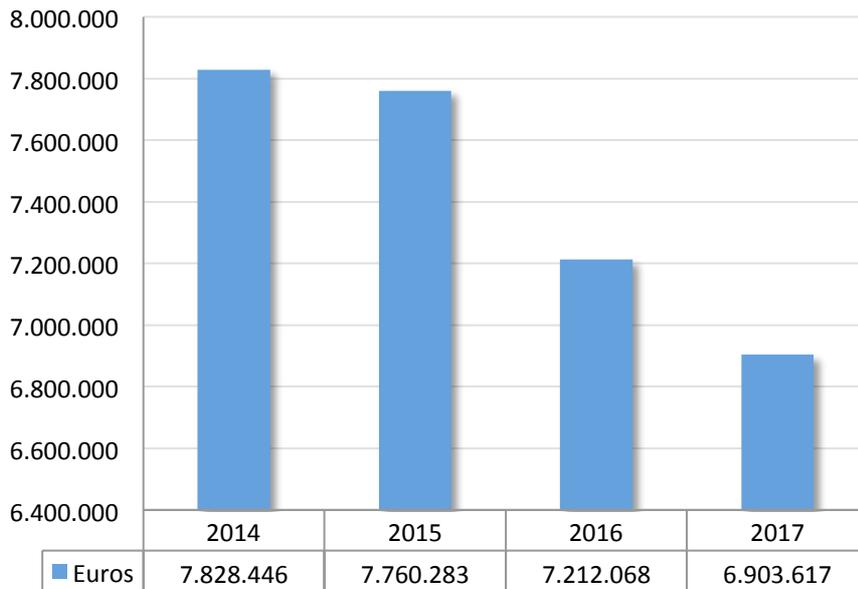


Figura 21. Coste anual de antimicrobianos

Infecciones causadas por *E. coli* resistente

Durante los 6 años del estudio se analizaron un total de 67.428 aislados clínicos de *E. coli* procedentes de urocultivos de pacientes comunitarios.

Infecciones causadas por *E. coli* resistente a ciprofloxacino

Densidad de incidencia de infecciones por *E. coli* resistente a ciprofloxacino

El análisis de series temporales interrumpidas muestra que la densidad de incidencia de *E. coli* resistente a ciprofloxacino disminuyó significativamente durante el periodo de intervención. Partiendo de una incidencia de 0,487 casos por 1000 habitantes (IC95% 0,473 a 0,502; $p < 0,0001$) al inicio del estudio, la tendencia creciente observada en el periodo pre-intervención, con un aumento de 0,009 casos por 1000 habitantes por trimestre (IC95% 0,006 a 0,011; $p < 0,0001$), mostró un descenso de nivel de -0,052 casos por 1000 habitantes (IC95% -0,063 a -0,041; $p < 0,0001$) tras el inicio del programa, seguido de un cambio de pendiente de -0,017 casos por 1000 habitantes por trimestre (IC95% -0,020 a -0,014; $p < 0,0001$) hacia una tendencia descendente (Figura 22), hasta alcanzar una reducción absoluta de -0,324 casos por 1000 habitantes (IC95% -0,375 a -0,274), resultando en un efecto relativo a los 4 años del inicio del PROA de -46,9% (IC95% -49,7 a -44,1) respecto a la incidencia esperada en ausencia de intervención. El análisis joinpoint de regresión segmentada confirma estos resultados, detectando un punto de cambio de tendencia significativo en el 8º trimestre del estudio, coincidiendo con el final del periodo pre-intervención (Tabla 7).

Resultados

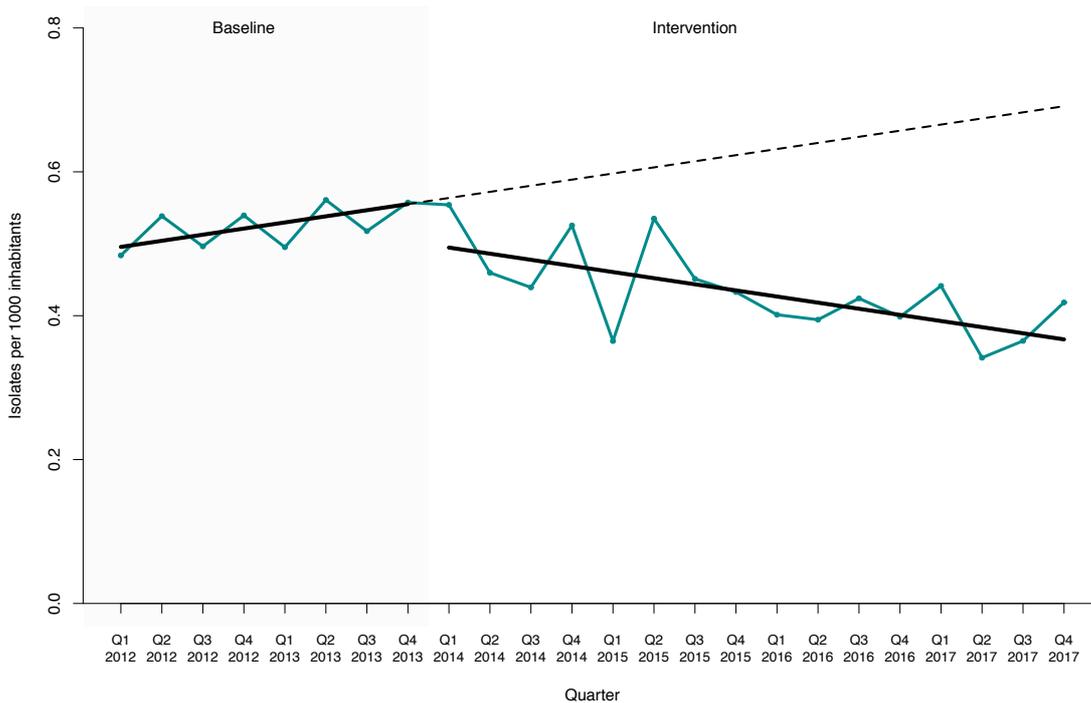


Figura 22. Análisis ITS de la densidad de incidencia de *E. coli* resistente a ciprofloxacino

Línea verde sólida: serie temporal. Líneas negras sólidas: tendencias pre-intervención e intervención. Línea negra con guiones: contrafactual o esperada.

Tabla 7. Análisis joinpoint de tendencias y puntos de cambio de la densidad de resistencia de *Escherichia coli*

Densidad de incidencia	Tendencia pre-intervención	Punto 1 de cambio	Tendencia 1 intervención	Punto 2 de cambio	Tendencia 2 intervención
	PMCT	Trimestre	PMCT	Trimestre	PMCT
<i>E. coli</i> resistente a ciprofloxacino	1,24% [-0,96; 3,49] (p=0,25)	8 [6; 11] (p<0,05)	-4,90% [-26,69; 23,38] (p=0,69)	11 [6; 22] (p<0,05)	-1,71% [-2,58; -0,83] (p=0,001)
<i>E. coli</i> resistente a cefalosporinas de tercera generación	0,97% [-1,04; 3,03] (p=0,32)	9 [6; 11] (p<0,05)	-8,93% [-18,83; 2,19] (p=0,10)	13 [10; 19] (p<0,05)	-0,20% [-1,58; 1,19] (p=0,76)
<i>E. coli</i> productor de BLEE	2,71% [0,53; 4,94] (p=0,018)	8 [6; 10] (p<0,05)	-10,31% [-30,10; 15,07] (p=0,37)	11 [10; 14] (p<0,05)	-2,05% [-2,97; -1,13] (p<0,001)

PMCT: porcentaje medio de cambio trimestral. Entre corchetes: el intervalo de confianza al 95%. Entre paréntesis: el p-valor.

Porcentaje de *E. coli* resistente a ciprofloxacino

La proporción de aislados de *E. coli* resistente a ciprofloxacino sobre el total de aislados de *E. coli* disminuyó desde el 32,7% en el año previo al inicio del PROA, al 30,5% en el año final del estudio. El análisis ITS indica que, partiendo de un porcentaje de resistencia inicial del 34,1% (IC95% 33,6 a 34,6%; $p < 0,0001$), la tendencia pre-intervención de pendiente descendente -0,137 (IC95% -0,231 a -0,043; $p = 0,01$) mostró una caída de -1,49% (IC95% -1,96 a -1,02; $p < 0,0001$) tras el inicio del PROA, para continuar con una tendencia descendente menos pronunciada (cambio de pendiente de 0,009 (IC95% 0,012 a 0,176; $p = 0,037$) durante el periodo de intervención, en el que se detectó un incremento significativo de 3,1% (IC95% 2,3 a 3,9; $p < 0,0001$) en el segundo trimestre de 2015, un trimestre después del pico de consumo por la epidemia de gripe 2014-15, estimándose ausencia de cambio respecto al valor esperado a los 4 años del inicio del programa según la tendencia pre-intervención (0,007%; IC95% -1,72 a 1,74) (Figura 23).

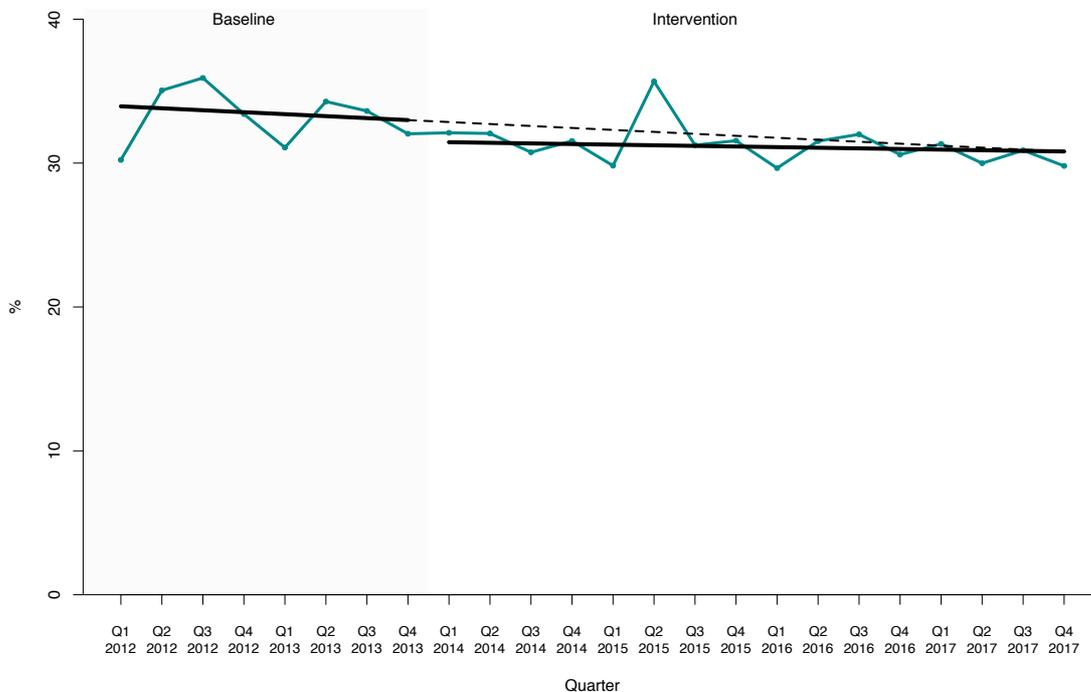


Figura 23. Análisis ITS del porcentaje de *E. coli* resistente a ciprofloxacino

Línea verde sólida: serie temporal. Líneas negras sólidas: tendencias pre-intervención e intervención. Línea negra con guiones: contrafactual o esperada.

Infecciones causadas por *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación

Densidad de incidencia de infecciones por *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación

La densidad de incidencia de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación disminuyó significativamente durante el periodo de intervención. El análisis ITS indica que, partiendo de una incidencia de 0,115 casos por 1000 habitantes (IC95% 0,100 a 0,129; $p < 0,0001$) al inicio del estudio, la tendencia estable observada en el periodo pre-intervención (0,002 casos por 1000 habitantes por trimestre; IC95% -0,002 a 0,005; $p = 0,3$), mostró un descenso de nivel de -0,022 casos por 1000 habitantes (IC95% -0,037 a -0,007; $p = 0,009$) tras el inicio del programa, seguido de un cambio de pendiente de -0,004 casos por 1000 habitantes por trimestre (IC95% -0,006 a -0,001; $p = 0,033$) hacia una tendencia descendente (Figura 24), alcanzando una reducción absoluta de -0,077 casos por 1000 habitantes (IC95% -0,135 a -0,019) a los 4 años del inicio del PROA, resultando en un efecto relativo de -51,0% (IC95% -65,3 a -36,7) respecto a la incidencia esperada en ausencia de intervención. El análisis *joinpoint* de regresión segmentada confirma los resultados anteriores, detectando un punto de cambio significativo de tendencia en el 9º trimestre del estudio, tras el inicio de la intervención (Tabla 7).

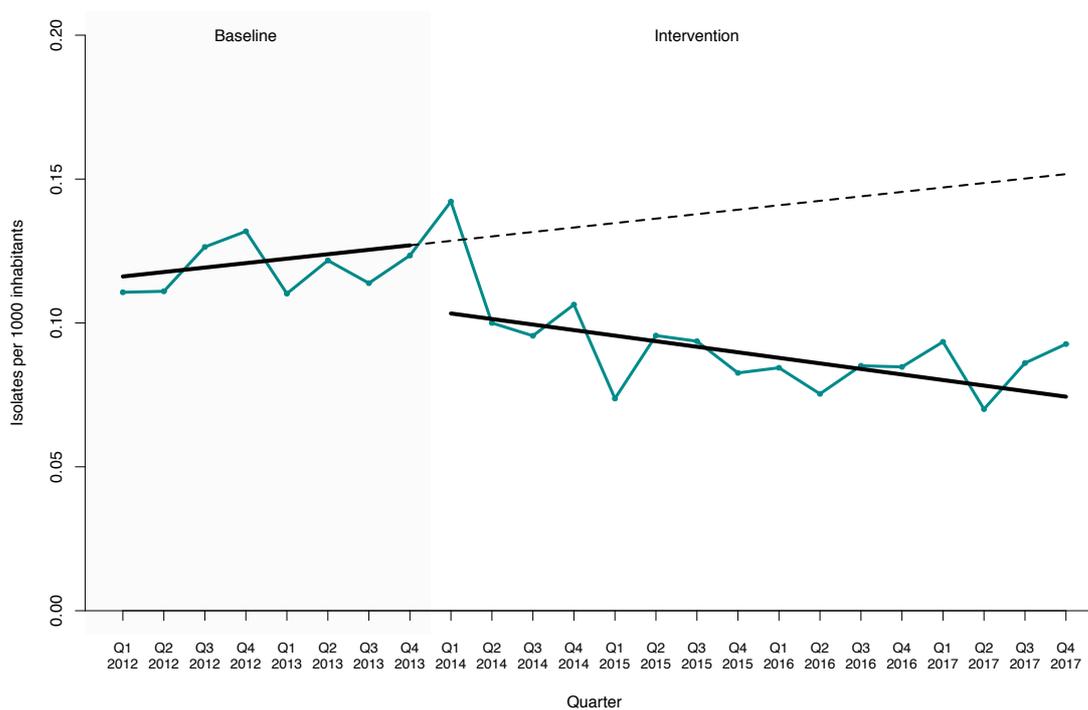


Figura 24. Análisis ITS de la densidad de incidencia de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación

Línea verde sólida: serie temporal. Líneas negras sólidas: tendencias pre-intervención e intervención. Línea negra con guiones: contrafactual o esperada.

Porcentaje de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación

La proporción de aislados de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación sobre el total de aislados de *E. coli* osciló entre el 7,2% en el año previo al inicio del PROA, al 6,7% en el año final del estudio. Los resultados del análisis ITS indican que, partiendo de un porcentaje de resistencia inicial del 7,9% (IC95% 7,1 a 8,7%; $p < 0,0001$), la tendencia estable del periodo pre-intervención (pendiente -0,016; IC95% -0,177 a 0,145; $p = 0,085$) mostró una caída de nivel de -1,13% (IC95% -1,92 a -0,33; $p < 0,012$) tras el inicio del PROA, para continuar con otra tendencia estable (cambio de pendiente de -0,005; IC95% -0,159 a 0,149; $p = 0,9$) hasta el final del periodo de intervención (Figura 25), resultando en una reducción significativa de -1,21% (IC95% -2,32 a -0,10) respecto al porcentaje de resistencia que se hubiera esperado a los 4 años del inicio del programa en ausencia de intervención.

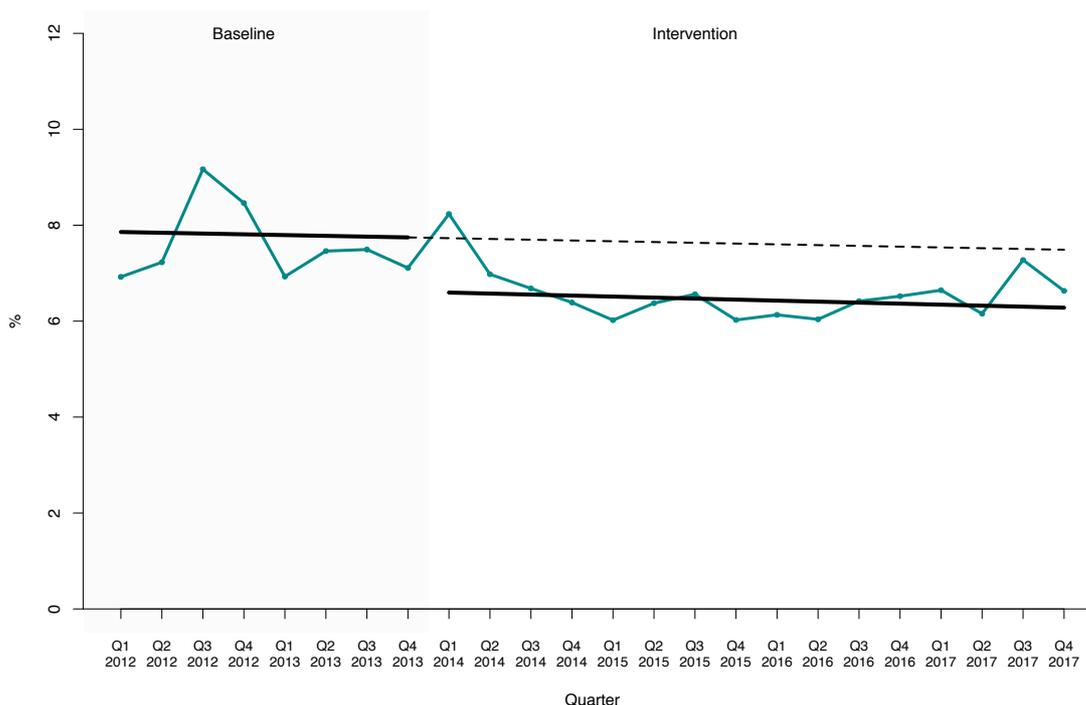


Figura 25. Análisis ITS del porcentaje de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación

Línea verde sólida: serie temporal. Líneas negras sólidas: tendencias pre-intervención e intervención. Línea negra con guiones: contrafactual o esperada.

Infecciones causadas por *E. coli* BLEE

Densidad de incidencia de infecciones por *E. coli* BLEE

El análisis de series temporales interrumpidas muestra que la densidad de incidencia de *E. coli* productor de BLEE disminuyó significativamente durante el periodo de intervención. Partiendo de una incidencia de 0,095 casos por 1000 habitantes (IC95% 0,088 a 0,102; $p < 0,0001$) al inicio del estudio, la tendencia creciente observada en el periodo pre-intervención, con un aumento de 0,004 casos por 1000 habitantes por trimestre (IC95% 0,002 a 0,005; $p < 0,0001$), mostró un cambio de nivel de -0,028 casos por 1000 habitantes (IC95% -0,034 a -0,021; $p < 0,0001$) tras la implementación del programa, invirtiéndose la tendencia hacia una decreciente con un cambio de pendiente de -0,006 casos por 1000 habitantes

por trimestre (IC95% -0,007 a -0,005; $p < 0,0001$) (Figura 26), hasta alcanzar una reducción absoluta de -0,121 casos por 1000 habitantes (IC95% -0,148 a -0,095), resultando en un efecto relativo a los 4 años del inicio del PROA de -65,6% (IC95% -68,2 a -63,0) respecto a la incidencia esperada en ausencia de intervención. El análisis joinpoint de regresión segmentada confirma estos resultados, detectando un punto de cambio significativo de tendencia en el 8º trimestre del estudio, coincidiendo con el final del periodo pre-intervención (Tabla 7).

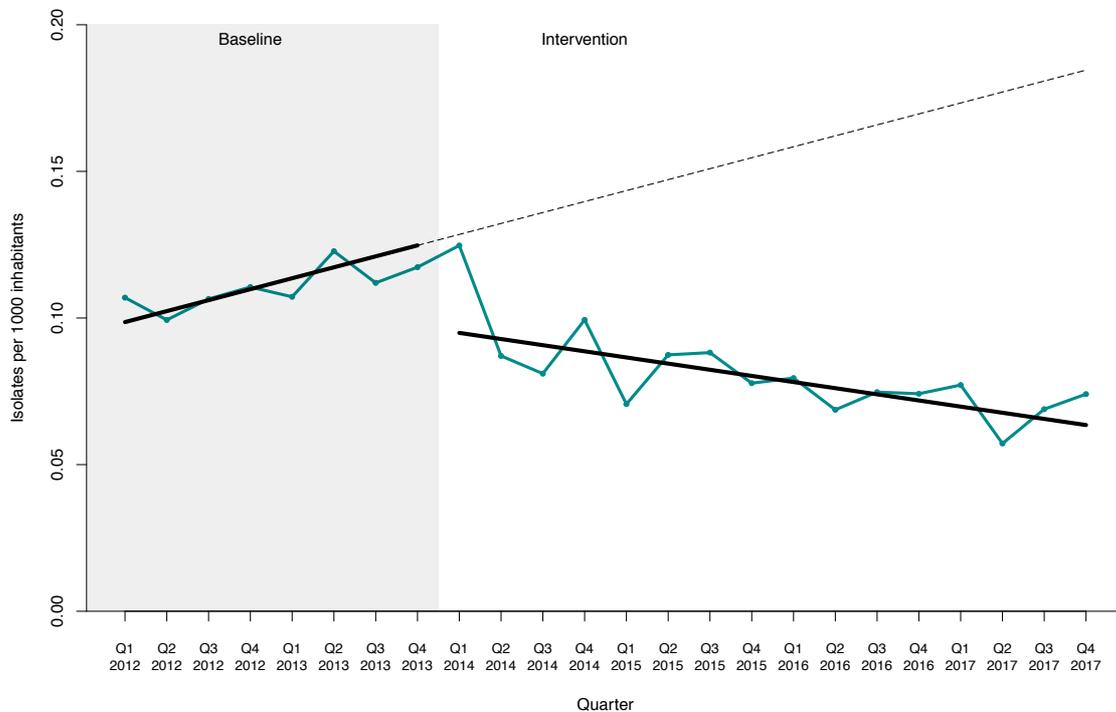


Figura 26. Análisis ITS de la densidad de incidencia de *E. coli* BLEE

Línea verde sólida: serie temporal. Líneas negras sólidas: tendencias pre-intervención e intervención. Línea negra con guiones: contrafactual o esperada.

El análisis ITS individualizado de cada uno de los distritos participantes confirma el impacto del programa en cada uno de ellos durante el estudio, independientemente del nivel de incidencia de partida:

- En el Distrito Sevilla, la tendencia estable de incidencia de *E. coli* BLEE en la comunidad presentó una caída de nivel significativa tras el inicio de la intervención de -0,038 aislamientos/1000 habitantes ($p=0,004$), que permaneció en el tiempo hasta alcanzar a los dos años del inicio del programa un -44,4% (IC95% -76,9 a -11,9) de incidencia de la esperada (Figura 27).
- En el Distrito Aljarafe-Sevilla Norte, la incidencia sufrió un cambio de nivel tras el inicio de la intervención (-0,037; $p<0,0001$), pasando de una tendencia ascendente previa a una descendente, que a los dos años alcanzó valores un -74,8% (IC95% -75,6 a -74,1) de la incidencia esperada (Figura 28).
- De manera similar sucedió en el Distrito Huelva Costa-Condado-Campiña, en el que tras una caída de nivel (-0,009; $p=0,05$) tras iniciarse el programa, invirtió la tendencia ascendente pre-intervención hacia una descendente, hasta alcanzar un -62.2% (IC95% -67,4 a -57,0) de la incidencia esperada (Figura 29).
- En el Distrito AGS Osuna, la tendencia ascendente previa mostró un aumento de nivel (0,051; $p=0,0001$) coincidente con el inicio de la intervención, para cambiar hacia una tendencia descendente, que llevó a los dos años a alcanzar un -44,7% (IC95% -61,6 a -27,9) de incidencia menor de la esperada de no haberse realizado la intervención (Figura 30).

Resultados

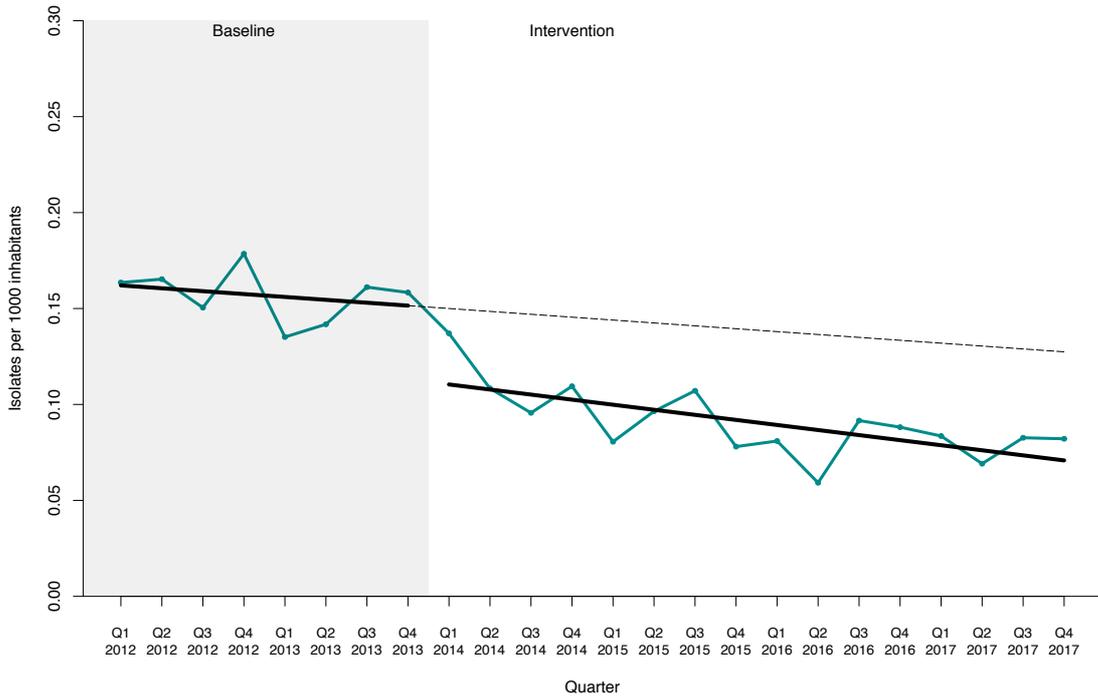


Figura 27. Análisis ITS de la densidad de incidencia de *E. coli* BLEE del Distrito Sanitario Sevilla

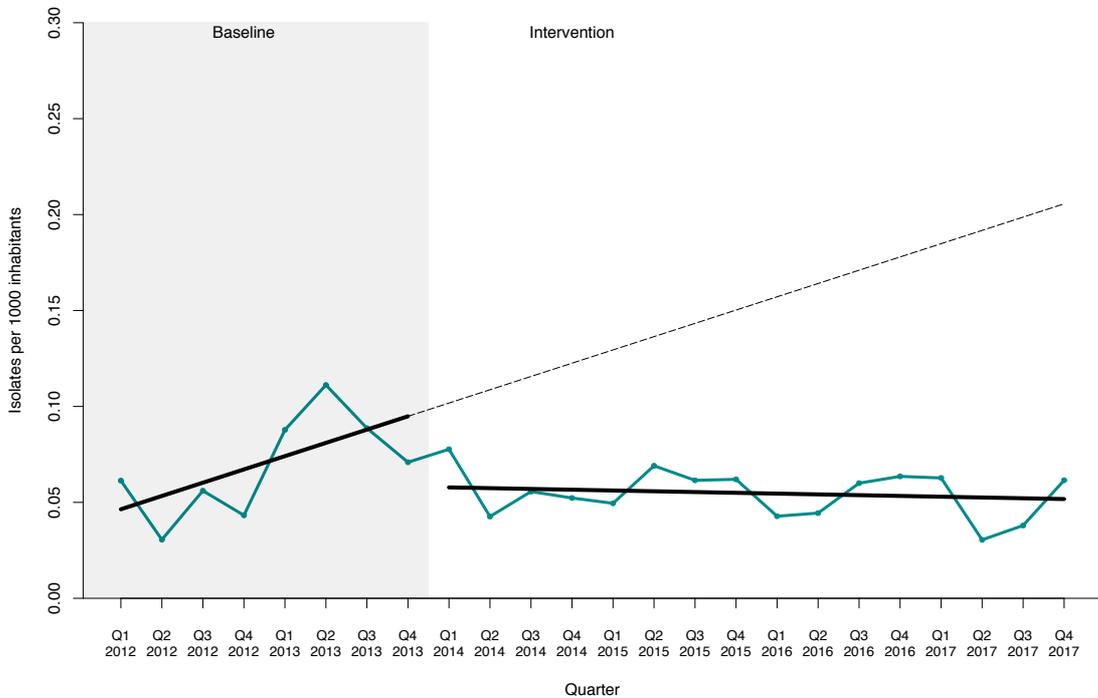


Figura 28. Análisis ITS de la densidad de incidencia de *E. coli* BLEE del Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte

Línea verde sólida: serie temporal. Líneas negras sólidas: tendencias pre-intervención e intervención. Línea negra con guiones: contrafactual o esperada

Resultados

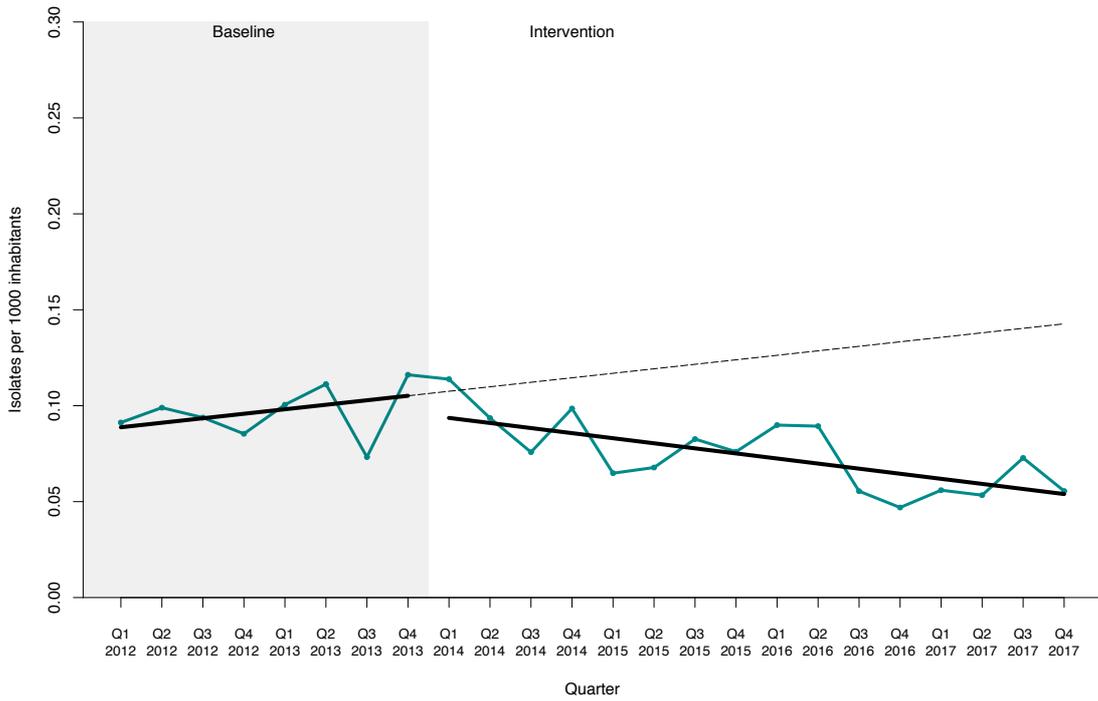


Figura 29. Análisis ITS de la densidad de incidencia de *E. coli* BLEE del Distrito Sanitario Huelva Costa-Condado-Campaña

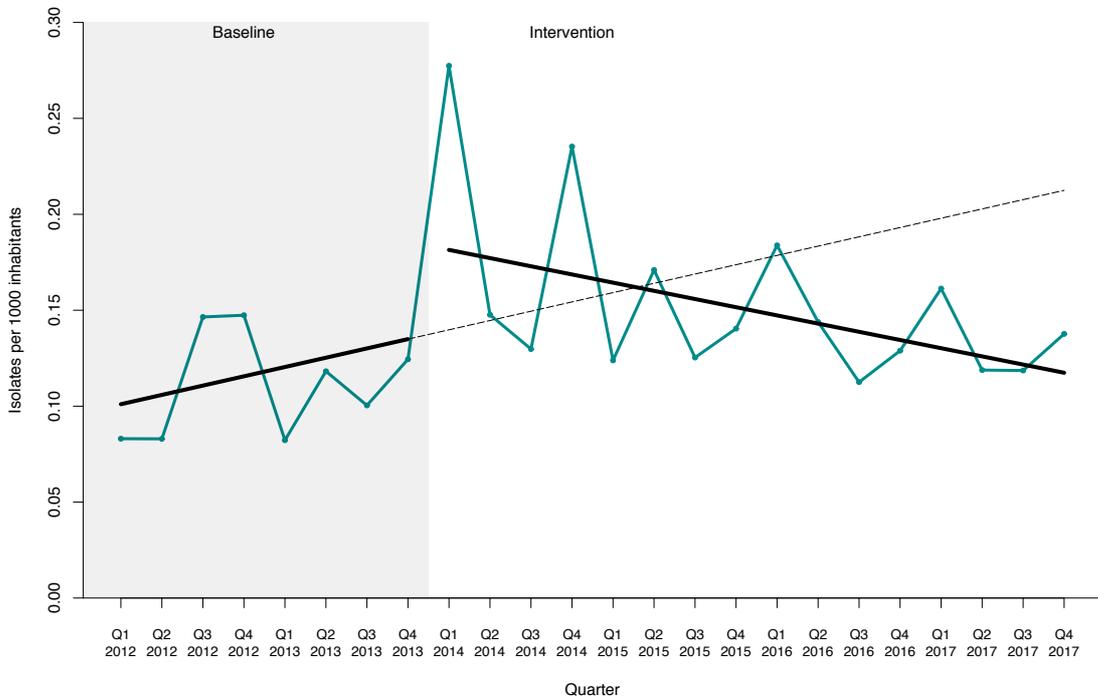


Figura 30. Análisis ITS de la densidad de incidencia de *E. coli* BLEE del Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte

Línea verde sólida: serie temporal. Líneas negras sólidas: tendencias pre-intervención e intervención. Línea negra con guiones: contrafactual o esperada

Porcentaje de aislados de *E. coli* BLEE

La proporción de *E. coli* productor de BLEE sobre el total de aislados de *E. coli* disminuyó durante la intervención desde el 7,1% en el año previo al inicio del PROA, al 5,5% en el año final del estudio. De manera similar a la densidad de incidencia, la tendencia previa ascendente del porcentaje de resistencia, con pendiente de 0,12 (IC95% 0,09 a 0,15; $p < 0,0001$), mostró una disminución de -1,3% (IC95% -1,4 a -1,2; $p < 0,0001$) tras el inicio del PROA, seguida de una tendencia descendente (cambio de pendiente -0,18; IC95% -0,21 a -0,15; $p < 0,0001$), alcanzando un cambio absoluto de -4,1% (IC95% -4,7 a -3,5) a los 4 años del inicio del programa respecto al valor esperado según la tendencia pre-intervención (Figura 31).

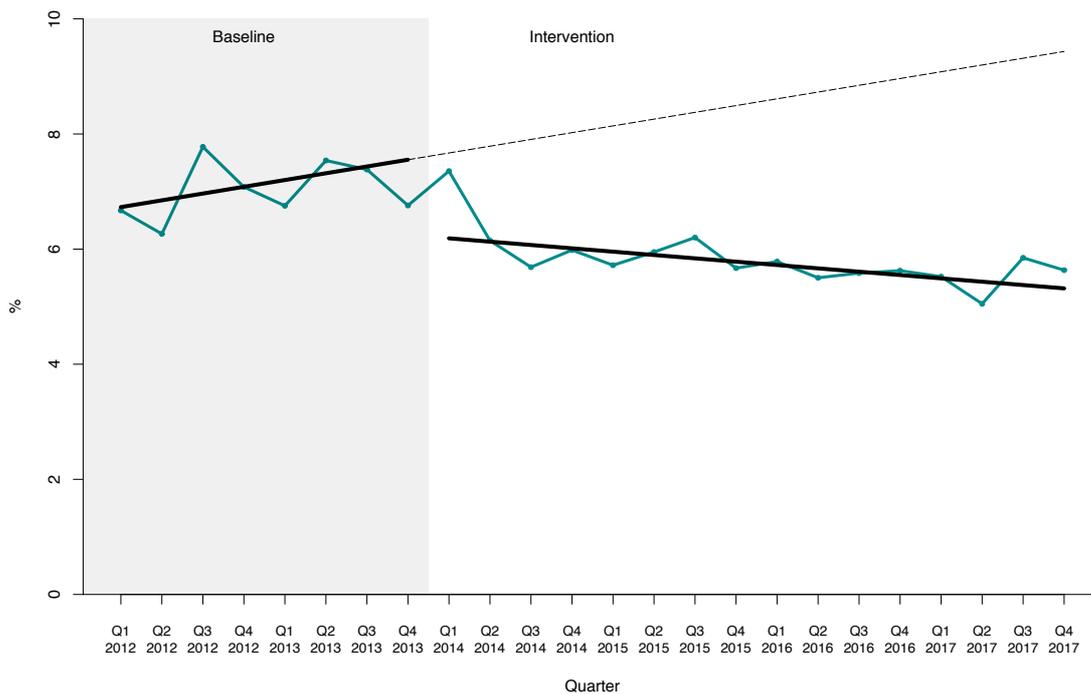


Figura 31. Análisis ITS del porcentaje de aislados de *E. coli* BLEE

Línea verde sólida: serie temporal. Líneas negras sólidas: tendencias pre-intervención e intervención.
Línea negra con guiones: contrafactual o esperada.

7. Discusión

Los programas de optimización del uso de los antimicrobianos (PROAs) son una de las medidas más importantes de las recomendadas por las sociedades científicas para hacer frente a la crisis de los antibióticos y al aumento de las resistencias bacterianas.⁶⁶⁻⁶⁸ A pesar de que los PROAs son tan necesarios como urgentes en todos los sistemas de salud,^{65,80} la mayor parte de estos programas se han dirigido y realizado en los hospitales, donde han demostrado ser eficaces para mejorar la tasa de tratamientos inadecuados y la presión antibiótica, incidiendo favorablemente en las tasas de infecciones causadas por bacterias resistentes.⁷³⁻⁷⁵ Sin embargo, en la atención ambulatoria, que es donde tiene lugar el mayor consumo de antibióticos en humanos,⁷⁷ la implantación de estos programas es significativamente menor,^{44,78} existiendo escasa información sobre el grado de eficacia y sostenibilidad de las diferentes medidas disponibles y sobre su posible efecto favorable sobre las resistencias bacterianas en la comunidad,⁹¹ a pesar de que los cambios en el uso de los antimicrobianos en Atención Primaria tendrían impacto tanto en este ámbito como en el hospitalario.⁷⁹ Hasta la fecha no existen estudios en nuestro país que hayan descrito un PROA en atención comunitaria. El trabajo desarrollado en la presente Tesis Doctoral está basado en el estudio de los efectos clínicos y ecológicos de la implantación de un PROA multimodal de base educativa diseñado específicamente para Atención Primaria, así como de su viabilidad y sostenibilidad en un sistema público de salud.

A continuación, se discutirán los resultados obtenidos y las limitaciones que deberían ser tenidas en cuenta.

Calidad de la prescripción de los antimicrobianos

Los resultados obtenidos muestran que el programa, un PROA multimodal basado en un conjunto de cinco medidas educativas dirigidas a mejorar el conocimiento del prescriptor sobre el diagnóstico y el tratamiento de los principales síndromes clínicos de las enfermedades infecciosas en Atención Primaria, mantenido durante cuatro años consecutivos y con retroalimentación trimestral, tuvo un efecto favorable y sostenido en el tiempo sobre la adecuación

en la prescripción de antibióticos. Durante el periodo de intervención se redujo la tasa de prescripciones inadecuadas con un porcentaje anual medio de -3,2% ($p=0,001$), asociado a un incremento gradual en el número de asesorías clínicas, la actividad educativa nuclear del programa, que mostró una tendencia ascendente a razón de un 11% ($\pm 10,1$) de crecimiento medio anual.

Estos resultados sugieren que las intervenciones orientadas al cambio comportamental basadas en medidas educativas tienen un efecto acumulativo dependiente de su grado de continuidad a lo largo del tiempo. Diversos autores han indicado que medidas como las visitas educativas por pares o las auditorías acompañadas de retroalimentación mejoran la práctica profesional y la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica,¹⁰⁵ alcanzando efectos más marcados cuando se realizan con mayor frecuencia,^{71,83,106} remarcando la importancia de la continuidad de las mismas para obtener resultados positivos sostenidos a largo plazo. En un estudio realizado por nuestro grupo en un hospital de tercer nivel, con una metodología comparable a la de este programa, el número de asesorías clínicas llevadas a cabo durante cinco años consecutivos dentro de un PROA osciló entre 3,1 y 2,2 por prescriptor y año, resultando en un descenso significativo de la tasa de tratamientos inadecuados, del 53% en el primer trimestre de la intervención al 39% en el último trimestre.⁷⁵ En nuestro estudio, cada prescriptor recibió una media de 4,4 ($\pm 0,6$) asesorías por año. Aunque no se alcanzó el objetivo propuesto de 5 asesorías por médico y año, esta presión asesora ha resultado ser suficiente para reducir significativamente el porcentaje de inadecuación en las prescripciones de un 56% en el primer trimestre de la intervención hasta un 29% en el trimestre final ($p<0,0001$). Estos datos sugieren que a mayor formación asesora, mayor es el efecto favorable en la tasa de prescripciones adecuadas. Sería de interés, por lo tanto, diseñar futuros estudios para determinar el número óptimo de asesorías por prescriptor y año que permitiera alcanzar el máximo porcentaje de mejora en la prescripción.

Las intervenciones multimodales, como las implementadas en nuestro programa, son más efectivas para modificar la práctica prescriptora en Atención Primaria que las intervenciones aisladas, resultando esencial diseñar PROAs con un conjunto de medidas que permitan superar las barreras al cambio y adaptadas

a la realidad de cada sistema de salud.⁴⁴ Las medidas educativas interactivas como auditorías con retroalimentación, visitas académicas, guías de práctica clínica, u opiniones de expertos, junto con otras técnicas de educación médica continuada tienen un mayor efecto combinadas, que implementadas por separado.¹⁰⁷ En una revisión sistemática publicada por Cochrane en 2009, Arnold *et al.* concluyeron que intervenciones como la publicación y difusión de guías, sesiones formativas, o auditorías con retroalimentación, de manera aislada únicamente llevaban a pequeñas mejoras en la prescripción en atención ambulatoria, resultando menos probable que pudieran llevar a una reducción en la incidencia de bacterias resistentes causantes de infecciones adquiridas en la comunidad.⁸³ Fernández-Urrusuno *et al.* demostraron que la publicación de una guía de terapéutica antimicrobiana en el distrito sanitario del Aljarafe de Sevilla, acompañada de planes de difusión con sesiones formativas e incorporación de la guía a la historia clínica digital como medida de soporte electrónico a la decisión clínica, redujo la tasa de prescripciones inadecuadas de un 64,2% en 2009 a un 43,1% en 2012.⁵⁶ En un estudio de series temporales interrumpidas realizado durante 5 años en Estados Unidos, en más de 600.000 mujeres diagnosticadas de infección del tracto urinario en la comunidad, los autores concluyeron que la publicación de las guías clínicas nacionales no produjo cambios clínicamente significativos en la práctica prescriptora a nivel nacional, indicando la necesidad de intervenciones combinadas dentro de PROAs dirigidos a Atención Primaria para alcanzar ese objetivo.¹⁰⁸ En otro trabajo publicado por Palin *et al.*, los autores reportaron que las guías de terapéutica antimicrobiana por sí solas no demostraron influir positivamente en el cambio del hábito prescriptor de los médicos de familia de 587 centros de salud del sistema británico de salud, sugiriendo más intervenciones específicas para mejorar la práctica prescriptora.¹⁰⁹ En nuestro programa incorporamos como elemento innovador el concepto de formación entre iguales (*peer-teaching*),¹¹⁰⁻¹¹² a través de las asesorías clínicas llevadas a cabo por pares entre los propios médicos de familia y pediatras de los centros de salud, como intervención nuclear dentro de un paquete de medidas educativas no restrictivas con apoyo institucional; un enfoque que ya había demostrado su efectividad con anterioridad en hospitales, tanto a corto como a largo plazo.^{74,75}

Evolución de las causas de inadecuación en la prescripción por síndrome clínico

Los síndromes clínicos de las enfermedades infecciosas más frecuentes en Atención Primaria son las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, seguidas por las infecciones del tracto urinario, y de piel y partes blandas.¹¹³ Por esa razón la gran mayoría de las intervenciones dirigidas a mejorar la prescripción de antibióticos en la comunidad se han dirigido exclusivamente a las infecciones respiratorias.^{72,83,91,114} Nuestro estudio se dirigió a reducir las tasas de prescripciones inadecuadas en todos los síndromes clínicos infecciosos atendidos por los profesionales de Atención Primaria, en línea con las recomendaciones de los expertos,⁴⁴ bajo un enfoque educativo integral. La selección aleatorizada de las prescripciones sobre las cuales se realizaron las asesorías clínicas durante los cuatro años de la intervención fue eficaz al seleccionar una muestra representativa de los tratamientos de los diferentes síndromes clínicos atendidos en Atención Primaria, con una distribución de frecuencias semejable a las encontradas en otros estudios realizados en nuestra área geográfica,^{56,76} con un 50% de prescripciones dirigidas al tratamiento de infecciones respiratorias, 21% a infecciones del tracto urinario, 14% a infecciones de piel y partes blandas, 8% a infecciones bucodentales y 7% a otras, en nuestro caso, lo que confirma que la actividad educativa se dirigió a todos los tipos de infección de manera ponderada.

Las causas más frecuentes de inadecuación encontradas en nuestro estudio fueron la elección incorrecta del antibiótico (36,9%), seguida de la duración inadecuada del tratamiento (34,5%), la dosis inadecuada (20,8%), la prescripción de un antimicrobiano en ausencia de indicación (13,2%), y por último, la toma inadecuada de muestras para el diagnóstico microbiológico (0,8%). En un estudio realizado en 2012 en nuestra área geográfica, los autores encontraron igualmente que la principal causa de tratamiento inadecuado fue la elección incorrecta del antibiótico (53,2%), seguida de la duración incorrecta (31,1%); la tercera fue la prescripción innecesaria (11,8%), lugar que en nuestro caso ocupó la dosis inadecuada.⁵⁶ Fleming-Dutra *et al.* indicaron en 2011 que la principal causa de uso

inadecuado de antimicrobianos en Atención Primaria en los Estados Unidos era la prescripción de antibióticos en procesos donde no estaban indicados, suponiendo un 30% de tratamientos inadecuados en global, y un 49,8% en las infecciones del tracto respiratorio. Estas cifras son superiores a las obtenidas en nuestro estudio, donde ésta resultó ser la cuarta causa en frecuencia de inadecuación en infecciones del tracto respiratorio superior (17,3%), y la tercera en infecciones del tracto respiratorio inferior (20,3%).

La principal causa de prescripción inadecuada que encontramos en nuestro estudio para las infecciones del tracto respiratorio superior, del tracto respiratorio inferior, y de piel y partes blandas, fue la elección incorrecta del antibiótico (32,2; 45,0 y 40,3% del total de causas, respectivamente), mientras que en las prescripciones para infecciones del tracto urinario y bucodentales lo fue la inadecuada duración del tratamiento (48,3 y 38,2%, respectivamente). Estos resultados sugieren que en cada área y sistema sanitario la distribución de las causas de prescripción inadecuada puede variar, indicando la importancia de establecer métodos en los PROAs que lleven a la monitorización periódica de las mismas, de manera que permitan priorizar e implementar acciones formativas más coste-efectivas, adaptadas a cada distrito o centro. En nuestro estudio esto se ha realizado a través del análisis de las asesorías clínicas, informando trimestralmente de la distribución y frecuencia de las causas de inadecuación a cada Distrito Sanitario participante.

Nuestro programa tuvo un efecto favorable y sostenido en el tiempo sobre la reducción de prescripciones inadecuadas de antimicrobianos en la mayoría de los síndromes clínicos infecciosos atendidos en Atención Primaria. En una revisión sistemática de la literatura publicada entre 2000 y 2013, Drekonja *et al.* indicaron que los PROAs en Atención Primaria se han dirigido predominantemente a infecciones respiratorias, existiendo escasa evidencia de programas que aborden el resto de infecciones atendidas en la comunidad,⁹¹ hallazgo que Dyar *et al.* confirmaron en una revisión posterior de los trabajos publicados entre 2010 y 2015.⁴⁴ En nuestro estudio, la vigilancia trimestral de las causas de prescripción inadecuada por síndrome clínico permitió confirmar el efecto de la actividad

asesora continuada, que se asoció con descensos significativos en la inadecuación de las prescripciones en las infecciones del tracto urinario, del tracto respiratorio superior e inferior, y de piel y partes blandas, permaneciendo estables en las infecciones bucodentales y resto de infecciones. En el estudio realizado en nuestra área por Fernández-Urrusuno *et al.*, donde compararon datos de 2009 con los de 2012, encontraron que tras la publicación y difusión de las guías de terapéutica antimicrobiana acompañadas de medidas educativas, las tasas de inadecuación se redujeron en infecciones respiratorias y de piel, y permanecieron sin cambios significativos en infecciones dentales, urinarias y otras infecciones.⁵⁶ En nuestro estudio, la ausencia de efecto favorable en el grupo de otras infecciones podría explicarse por una menor presión asesora dirigida a éstas, dada la heterogeneidad de este grupo y su menor frecuencia respecto al resto de infecciones. Respecto a las prescripciones bucodentales, sin embargo, otros factores podrían explicar la ausencia de resultados favorables. En un estudio llevado a cabo en 30 centros de salud de Gales, Anderson *et al.* indicaron que los médicos de familia prescribían más antibióticos y con distinto perfil de prescripción que los dentistas de Atención Primaria.¹¹⁵ Esto puede constituir una debilidad de nuestro estudio a la hora de analizar el efecto en las prescripciones de infecciones bucodentales, dado que no se diferenciaron aquellas realizadas por los médicos de familia de las realizadas por los dentistas, siendo éstos los prescriptores más influyentes en este síndrome por un lado y por otro al pertenecer mayoritariamente a la actividad privada, los que menos asesorías clínicas recibieron. El conjunto de medidas que conformaron nuestro programa están en línea con las que otros autores han confirmado como exitosas a la hora de optimizar la prescripción en infecciones bucodentales en atención ambulatoria,^{116,117} por lo que teniendo en cuenta los resultados del estudio cualitativo publicado por Newlands *et al.* sobre la prescripción de antibióticos en procesos bucodentales en Atención Primaria en Reino Unido, donde los dentistas indicaron conocer el manejo de estas infecciones basado en la evidencia a través de guías pero expresaron dificultades para llevarlo a la práctica debidas al factor paciente y al factor tiempo de consulta,¹¹⁸ es probable que para reducir significativamente la tasa de prescripciones bucodentales inadecuadas sea necesario analizar las barreras existentes e incrementar la actividad asesora por encima de la de nuestro estudio en esta área de intervención.

Aceptación y sostenibilidad del programa

En la literatura existe escasa evidencia sobre la sostenibilidad a largo plazo de los PROAs en Atención Primaria.^{44,83,91} En nuestro estudio, el grado de aceptación de la intervención resultó ser excelente (94%), siendo éste uno de los elementos clave para los resultados obtenidos y para la continuidad del programa, permitiendo su incorporación a la práctica clínica diaria de los profesionales. Una de las razones de este alto grado de aceptación reside en que nuestro PROA no incluyó intervenciones restrictivas. Aunque este tipo de medidas, tales como pre-autorizaciones, restricción de antibióticos, órdenes de suspensión automáticas, sustituciones terapéuticas, o cambios en las prescripciones ya realizadas, pueden tener efectos rápidos en el uso de ciertos antibióticos seleccionados, la capacidad de estas intervenciones para modificar los hábitos de prescripción a largo plazo no está probada, y en general no son bien aceptadas porque los prescriptores suelen considerar las restricciones como limitaciones a su autonomía.^{73,83}

Por otro lado, la definición del PROA como un programa de calidad asistencial, en el que el objetivo principal no era la reducción del gasto farmacéutico sino la consecución de resultados en salud, constituyó otro elemento necesario para la motivación de los prescriptores y la aceptación del mismo. En este sentido, Watkins *et al.*, en un estudio cualitativo realizado en 2004 en cuatro centros de salud en Inglaterra, reportaron el rechazo de los prescriptores a participar en intervenciones cuya principal intención fuera recortar los costes de las prescripciones.¹¹⁹

Por último, creemos que la naturaleza educativa del programa ha sido una de las razones más importantes para alcanzar este alto grado de aceptación, ya que los prescriptores valoran positivamente las intervenciones educativas basadas en guías de referencia acompañadas de retroalimentación. En un estudio cualitativo realizado en Francia a 920 médicos prescriptores, el 73% prefirió intervenciones educativas.¹²⁰ En un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo con 169 médicos de Atención Primaria de Holanda, éstos valoraron como intervenciones más útiles

las sesiones formativas y la retroalimentación de resultados, especialmente si las reciben junto sus propios compañeros de centro.¹²¹ Si bien en otros países la retroalimentación de la práctica prescriptora ha obtenido resultados favorables cuando se ha dirigido al prescriptor de manera individualizada y comparando la calidad de sus prescripciones con la de los demás compañeros del mismo centro,^{122,123} ese tipo de intervención basada en el potencial efecto de la aprobación o rechazo social entre iguales puede tener efectos no deseados,¹²⁴ tanto por un incremento de consumo por parte de los prescriptores con más bajas tasas de prescripción,¹²⁵ como por no ser bien aceptadas en otros grupos de contexto cultural más colaborativo.¹²⁶ Nuestro programa se dirigió a los distritos y centros, poniendo en valor los resultados en salud obtenidos por los equipos. Este enfoque, junto con la aceptable carga de trabajo del modelo de intervención por pares entre compañeros del mismo centro y la comunicación periódica de los resultados en salud de cada distrito sanitario mediante informes de retroalimentación, permitió la integración del programa en la práctica clínica diaria, evidenciando que es posible implementar PROAs en Atención Primaria de manera sostenida en el tiempo a lo largo de todo un sistema de salud.

Consumo de antibióticos

La implementación y mantenimiento en el tiempo del programa resultaron en una optimización del uso de los antibióticos, con reducciones significativas en el consumo de ciprofloxacino y cefalosporinas, e incrementos en amoxicilina y fosfomicina trometamol, asociados a la intervención. Durante los últimos años la atención a la mejora en el uso de antimicrobianos ha ido en aumento a nivel mundial.¹²⁷ En 2011, la Unión Europea instó a todos los Estados miembros a aplicar planes de acción contra la resistencia a los antimicrobianos, promoviendo el uso prudente de los antibióticos.⁴⁶ Los esfuerzos realizados en Europa a partir de ese año para promover acciones encaminadas a la reducción del uso inadecuado de antimicrobianos llevaron a frenar el incremento continuado que desde el año 2000 a 2011 se venía observando, hacia niveles estables o decrecientes en algunos antibióticos como las cefalosporinas de tercera generación (J01DD),

fluoroquinolonas (J01MA) y carbapenemas (J01DH).⁴¹ Sin embargo, durante el periodo coincidente con el de nuestro estudio, el consumo medio anual de antibióticos para uso sistémico en la comunidad ponderado por la población en la UE/EEE (J01) no reflejó cambios significativos [22,3 DDD por 1000 habitantes en 2013 (DHD) frente a 21,8 DHD en 2017; -2,2%], de manera similar a como lo hicieron los consumos de penicilinas (J01C) (11,1 vs. 11,5 DHD), cefalosporinas (J01M) (2,2 vs. 2,0 DHD), y quinolonas (J01M) (1,8 vs. 1,6 DHD).¹²⁸ Durante el mismo periodo, en nuestro estudio el consumo acumulado anual del total de antibióticos sistémicos en la comunidad descendió de 20,1 DTD en 2013 hasta 16,7 DTD en 2017 (-16,9%). No ha sido posible comparar el mismo periodo con los datos de España, ya que los consumos nacionales informados al ECDC sufrieron un importante aumento debido a un cambio metodológico en el tipo de datos a partir de 2016, siendo comparables únicamente los datos de 2013 a 2015. Mientras que en ese periodo, el consumo nacional total de antibióticos de incrementó de 20,3 DHD en 2013 a 22,2 DHD en 2017,¹²⁸ el consumo en nuestra área de intervención osciló de 20,1 DTD en 2013 a 19,4 en 2015. A pesar de que a nivel nacional y europeo se han ido llevando a cabo otras intervenciones para promover el uso optimizado de los antimicrobianos de manera contemporánea a nuestro periodo de estudio, estas diferencias encontradas ponen en valor el efecto del PROA implementado.

Los resultados de nuestro trabajo reflejan que, en nuestra área de intervención, los distritos rurales-periurbanos presentaron un mayor consumo que los de áreas urbanas (24,3±8,7%). Si bien las diferencias demográficas han sido puestas de manifiesto como determinantes en las diferencias en las tasas de prescripción de antimicrobianos por diversos autores, éstas no siguen un mismo patrón, encontrando estudios con resultados diferentes dependiendo del país o región. Los autores de un estudio llevado a cabo en Noruega entre 2004 y 2010 concluyeron que el consumo de antibióticos era mayor en las localidades más al sur y con mayor población.¹²⁹ En Estados Unidos, los centros de Atención Primaria de las regiones del sur presentaban mayores tasas de prescripción.^{130,131} En California, los autores de un estudio realizado entre 2006 y 2011, reportaron mayores tasas de antibióticos a menor densidad de población.¹³² En los estados de Georgia,

Carolina del Norte y Carolina del Sur, sin embargo, el mayor consumo se producía en el ámbito urbano.¹³³ De Jong *et al.* encontraron que en Holanda existía un mayor consumo en áreas rurales.¹³⁴ En nuestro país, diversos autores han destacado la variabilidad geográfica en patrones de prescripción de antibióticos entre comunidades, provincias, y entre áreas dentro de la misma provincia, asociándose la ruralidad con un mayor consumo en la mayoría de los estudios.¹³⁵⁻¹³⁸ Ripoll *et al.* opinan que en áreas rurales, otros factores como la atención a enfermedades más graves, menor autoconsumo, menor periodicidad en la consulta médica, mayor expectativa de los pacientes a recibir antibióticos, menor accesibilidad a medios diagnósticos y terapéuticos, podrían influir en una prescripción de antibióticos relativamente defensiva ante la incertidumbre evolutiva y etiológica de muchos procesos infecciosos, en una población con mayor edad y comorbilidades.¹³⁹ La evaluación de los factores que causan estas diferencias de consumo escapan del ámbito de nuestro estudio, sin embargo, los resultados obtenidos, en los que se aprecia que la mejora en la prescripción siguió tendencias paralelas entre distritos rurales y urbanos, indican que las medidas de nuestra intervención tuvieron un efecto favorable homogéneo sobre todos los prescriptores en la reducción del uso inadecuado de los antimicrobianos, independientemente del nivel de consumo de partida y de las características geográficas y socio-demográficas del entorno donde desarrollaban su práctica clínica.¹⁴⁰

La reducción observada en los datos anuales en nuestro estudio, sin embargo, no resultó suficiente para alcanzar el objetivo que nos habíamos marcado de igualar nuestro consumo total al de Alemania. A pesar de que la pendiente de la tendencia descendente 2014-2017 durante nuestro periodo de intervención fue más acusada que en aquel país (-0,79 vs. -0,29), la diferencia final en consumo fue de 3,0 DTD en último año del estudio (16,7 vs. 13,7 DTD). La prescripción de antimicrobianos es un proceso complejo influido por factores interdependientes incluyendo, además de a los prescriptores, a otros profesionales de la salud, al sistema sanitario, a los pacientes y a la sociedad.^{60,141} Nuestro programa se dirigió a los tres primeros, especialmente a los prescriptores, los principales actores del cambio,¹⁴² quedando fuera del alcance del proyecto las intervenciones dirigidas a

los pacientes y a la sensibilización del público general. A pesar de haber abordado los factores más determinantes para la optimización de la prescripción de los antibióticos,^{44,143} dos revisiones sistemáticas apuntan que las intervenciones alcanzarían una mayor efectividad cuando a las medidas educativas dirigidas a los prescriptores las complementan intervenciones dirigidas a los pacientes, incluyendo la formación a profesionales en técnicas de comunicación,⁹¹ y al público general.⁸³ Esto pudo constituir una debilidad de nuestro estudio para haber alcanzado una mayor reducción en la tasa global de antibióticos y, posiblemente, haber llegado a niveles similares a Alemania, como se persiguió. Sería, pues, recomendable que se llevaran a cabo futuros estudios que añadieran estas áreas de intervención a las ya valoradas en el presente trabajo.

La prescripción de antibióticos en Atención Primaria presenta un marcado patrón estacional,¹⁸ evidenciado también en nuestro estudio. Diversos autores han demostrado la existencia de correlación estacional entre la actividad del virus de la gripe y el aumento en el consumo de antibióticos, relacionado con la presencia o sospecha de infecciones bacterianas secundarias y afectado por factores como localización de la infección, mayor edad del paciente y mayor duración de síntomas.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ En nuestro estudio, el análisis de series trimestrales desestacionalizadas no encontró cambio en la tendencia de la tasa de prescripción del total de antibióticos asociado a la intervención, debido probablemente al incremento significativo de 2,77 DTD (IC95% 1,40 a 4,13) detectado por el modelo de regresión en el 13^{er} trimestre del estudio, coincidiendo con el pico de incidencia de la epidemia de gripe en el primer trimestre de 2015; una epidemia que presentó la más alta tasa global de incidencia acumulada ajustada por edad experimentada desde la temporada de gripe de 2004-2005, exceptuando la pandemia de 2009-2010, con una incidencia un 27% mayor en 2015 que en 2014 (2366,93 casos vs. 1857,74 por 100.000 habitantes), y un 25% más extensa en el tiempo (10 vs. 8 semanas).^{147,148} Este incremento imprevisto resultó también significativo en antibióticos usados habitualmente en infecciones respiratorias, como amoxicilina-ácido clavulánico, levofloxacino, y cefalosporinas, afectando desfavorablemente a las pendientes post-intervención y atenuando el efecto del PROA.

Los consumos de ciprofloxacino y cefalosporinas disminuyeron, mientras que los de amoxicilina y fosfomicina trometamol aumentaron durante el periodo de intervención, en línea con las recomendaciones de las guías de referencia del programa, mostrando cambios significativos asociados al PROA. El cambio en la tendencia de las cefalosporinas de tercera generación tras el inicio del mismo se debió probablemente a una mayor adherencia a las recomendaciones de las guías para ciertos procesos infecciosos del área genito-urinaria en las que el tratamiento de elección es la cefixima oral o ceftriaxona,⁵⁵ aunque el uso de estos antibióticos en nuestra área de Atención Primaria bajo estudio permaneció a niveles bajos con un valor medio de 0,18 DTD ($\pm 0,6$), tres veces menor comparado con el consumo medio de la UE/EEE ($0,60 \pm 0,03$ DHD) durante el periodo 2014-2017.⁴¹

Nuestros resultados muestran el impacto favorable de un PROA sobre la reducción del uso inadecuado de los antibióticos, confirmando este efecto positivo de estos programas, en línea con lo publicado en otros trabajos.^{73,83,91,149-151} Sin embargo, cuando las intervenciones PROA cesan sin haber conseguido fijar el cambio en el comportamiento prescriptor, el uso de los antimicrobianos tiende a volver a los niveles iniciales previos a la implementación de los programas,¹⁵² siendo escasos los estudios que reportan efectos persistentes más allá de 12 meses.^{83,152,153} Para evitar los efectos negativos del cese de la intervención, todas las medidas de nuestro PROA permanecieron operativas durante cuatro años sin interrupción.

Infecciones causadas por *E. coli* resistente

Los resultados de los análisis de series temporales realizados en nuestro estudio demostraron un impacto ecológico positivo a largo plazo del programa sobre infecciones de la comunidad causadas por *E. coli* resistente. Cuatro años tras el inicio del mismo, la densidad de incidencia de *E. coli* productor de BLEE fue un 65,6% (IC95% -68,2 a -63,0) menor que el esperado en ausencia de intervención. De manera similar, al término del periodo de estudio las densidades de incidencia de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación y de *E. coli* resistente a

ciprofloxacino se redujeron hasta alcanzar un 51% (IC95% -65,3 a -36,7) y un 46,9% (IC95% -49,7 a -44,1) menos que las que hubieran sido esperadas según las tendencias pre-existentes, respectivamente.

Las siguientes razones sugieren que la causa principal del efecto ecológico sostenido en el tiempo alcanzado en este estudio fue la implementación del PROA:

En primer lugar, la reducción significativa observada en las tasas de prescripción de ciprofloxacino y cefalosporinas tras el inicio de la intervención, ya que las fluoroquinolonas y las cefalosporinas han sido identificadas como factores de riesgo independientes de bacteriemias adquiridas en la comunidad causadas por *E. coli* productor de BLEE.¹⁵⁴

En segundo lugar, varios estudios realizados con intervenciones restrictivas han demostrado que la reducción en el uso de antibióticos pueden tener un efecto ecológico favorable, tanto en hospitales como en Atención Primaria, en la disminución de la incidencia de enterobacterias multirresistentes, incluyendo *E. coli* BLEE. En el primero de ellos, Gottesman *et al.*²⁰ encontraron que la limitación del uso de ciprofloxacino en Atención Primaria en Israel durante 7 meses llevó a una rápida mejora en la sensibilidad a quinolonas de aislados de *E. coli* en urocultivos en una población de 167.000 habitantes; aunque, una vez se levantó la restricción, el uso de quinolonas y el porcentaje sensibilidad de *E. coli* regresaron a los niveles previos a la intervención. En un estudio realizado en nueve hospitales y sus centros sociosanitarios asociados de Reino Unido, Sarma *et al.*¹⁵⁵ reportaron el inicio de una tendencia descendente en el porcentaje de enterobacterias resistentes a ciprofloxacino tras la implantación de una intervención de restricción del uso de fluoroquinolonas; los autores añadieron que el porcentaje de *E. coli* BLEE resistente a ciprofloxacino descendió de manera intensa en un periodo de 4 meses una vez que el consumo de este antibiótico cayó por debajo del umbral de <2 DDD/1000 estancias hospitalarias. En otro estudio realizado sobre una población de 420.000 habitantes de Irlanda del Norte, Aldeyab *et al.*²¹ encontraron que una política de restricción en la prescripción de fluoroquinolonas implantada durante dos años consecutivos consiguió revertir el patrón de resistencia a

ciprofloxacino, disminuyendo las tasas de incidencia de bacterias productoras de BLEE con un retardo de 2 meses; sin embargo, este efecto resultó ser mayor en hospitales que en la comunidad, donde mostró un bajo coeficiente de determinación ($r^2 = 0,10$). Hernández-Santiago *et al.*¹⁵⁶ encontraron que la reducción en las prescripciones de antibióticos de amplio espectro alcanzada con la puesta en marcha de una intervención multimodal en Atención Primaria en la región escocesa de Tayside, con una población de 400.000 habitantes,¹⁵⁰ se asoció con una disminución a largo plazo en la tasa de resistencia a fluoroquinolonas y a cefalosporinas de enterobacterias aisladas de bacteriemias adquiridas en la comunidad. Un último estudio, donde MacFadden *et al.*⁷⁹ analizaron la interacción entre uso de antibióticos y resistencias mediante modelos matemáticos deterministas ajustados a los datos de Suecia, concluyeron que una reducción relativa entre 10% y 25% en el consumo de antibióticos en atención ambulatoria disminuyó entre 0,5% y 1,2% la prevalencia de *E. coli* BLEE en la comunidad.

En tercer lugar, de acuerdo con los datos registrados para el periodo coincidente con nuestra intervención por la *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) del ECDC, entre 2014 y 2017 hubo un pequeño pero significativo incremento en las tendencias de los porcentajes medios ajustados a la población de aislados de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación y de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas en la UE/EEE.¹⁵⁷

En cuarto lugar, para confirmar que los efectos observados en las densidades de incidencia estudiadas no estuvieron sesgados a causa de variaciones en el número de cultivos de orina remitidos, llevamos a cabo el análisis de series temporales de los porcentajes de resistencia. Los resultados mostraron cambios en nivel y tendencia coherentes con los encontrados en los modelos de densidad de incidencia, exceptuando el porcentaje de *E. coli* resistente a ciprofloxacino, cuya tendencia resultó afectada significativamente por el pico de gripe de la temporada 2014-15, que atenuó el efecto de la intervención. Con el mismo fin, realizamos el análisis de la evolución de incidencia de *E. coli* BLEE para cada distrito de manera individualizada, encontrando cambios y efectos a largo plazo en todos ellos, en concordancia con el análisis global.

En quinto lugar, no existieron otras intervenciones concurrentes que pudieran haber afectado al programa implementado; no hubo cambios en las técnicas, protocolos, ni guías de referencia; y la composición de la población permaneció estable durante todo el periodo de estudio.

Por último, para confirmar la intensidad de la inferencia y la robustez de los resultados encontrados, realizamos un análisis *joinpoint* de regresión segmentada. Estos análisis detectaron puntos de inflexión significativos en las densidades de incidencia de los tres patrones de resistencia bajo estudio, contemporáneos al inicio de la intervención, en coherencia con los hallazgos encontrados en los análisis de series temporales interrumpidas, con un descenso acusado en los primeros trimestres tras el inicio del PROA seguido de una tendencia de pendiente descendente más suavizada hasta el final del periodo de estudio. Este comportamiento de las series pudo deberse a la mayor posibilidad de mejora en los resultados al inicio del programa respecto a una vez sostenido en el tiempo, junto al efecto conjunto de los cambios significativos de nivel en el consumo de amoxicilina-ácido clavulánico (-0,354 DTD; IC95% -0,625 a -0,083), amoxicilina (0,551 DTD; IC95% 0,335 a 0,766), ciprofloxacino (-0,149 DTD; IC95% -0,177 a -0,121), levofloxacino (-0,032 DTD; IC95% -0,055 a -0,010), y cefalosporinas de tercera generación (-0,048 DTD; IC95% -0,072 a -0,025), que tuvieron lugar tras el inicio de la intervención.

Desconocemos si el incremento en el uso de fosfomicina trometamol encontrado en nuestro estudio estuvo asociado con la reducción en la incidencia de *E. coli* productor de BLEE. La relación entre fosfomicina trometamol y *E. coli* BLEE no es bien conocida, aunque la fosfomicina presenta buena actividad *in-vitro* frente a uropatógenos, incluyendo *E. coli* BLEE. Por otra parte, una única dosis de fosfomicina trometamol, como se recomienda en las guías de referencia de nuestro PROA, tiene una eficacia clínica y bacteriológica frente a *E. coli* similar a tratamientos de mayor duración de ciprofloxacino, norfloxacino, cotrimoxazol, nitrofurantoína, cefuroxima, ceftibuteno, y amoxicilina-ácido clavulánico, en pacientes con ITU bajas y mujeres gestantes con bacteriuria asintomática.¹⁵⁸ Se

necesitan más estudios para investigar el efecto de fosfomicina trometamol sobre *E. coli* productor de BLEE. Lo que se puede afirmar es que el incremento observado del consumo de fosfomicina trometamol está directamente relacionado con las recomendaciones del PROA, recogidas en la Guía del Aljarafe, que indican este antimicrobiano como tratamiento de elección en las ITU en detrimento de las quinolonas y otros antimicrobianos.

Coste directo en antimicrobianos y sostenibilidad del programa

La reducción en el consumo de antimicrobianos en los PROAs suele ir acompañada de disminución en el gasto del sistema sanitario, encontrando diferencias en la literatura dependiendo del porcentaje alcanzado de reducción de los diferentes antimicrobianos y del coste de los mismos.^{74,91,159,160} En hospitales, además, se suma el ahorro en la reducción de días de estancia; en una revisión sistemática publicada en 2019 se estima que el ahorro medio por paciente en Estados Unidos es de 732\$, con similares tendencias en Europa.¹⁶¹ En nuestro estudio, el gasto directo en antimicrobianos por cada 1000 habitantes siguió igual tendencia trimestral que las tasas de consumo totales, reduciéndose significativamente a razón de un porcentaje medio de cambio anual de -4,4% (IC95% -7,9 a -0,8), que resultó en una reducción de 924.828 € durante el periodo de intervención. Existe poca información acerca de estudios que hayan evaluado el coste de implantación de PROAs en Atención Primaria. Aunque en el presente trabajo no hemos realizado un análisis económico en profundidad del mismo, el coste asequible de implantación y mantenimiento asumido dentro de la estructura del SSPA, junto con el alto grado de aceptación por parte de los profesionales implicados, y los resultados en salud obtenidos, han contribuido a la sostenibilidad del PROA. Las intervenciones continúan vigentes a la fecha en todos los hospitales, distritos y centros de Atención Primaria de Andalucía dentro del programa institucional PIRASOA, haciéndose además extensivo a médicos, farmacéuticos y dentistas en la práctica privada a través de los colegios profesionales.

Limitaciones del estudio

La limitación más importante del estudio radica en el diseño, pues no es un ensayo clínico aleatorizado con grupo control. Sin embargo, la decisión de haber llevado a cabo un ensayo clínico, dejando centros sin intervención para optimizar el uso de los antimicrobianos, resultaba difícil de tomar teniendo en cuenta la grave situación del uso excesivo e inadecuado de los antibióticos en nuestro país, la expansión de las resistencias microbianas, y la llamada internacional a la realización de PROAs. En ausencia de ensayos clínicos por las razones citadas, los análisis de series temporales interrumpidas se han convertido en el diseño de elección para evaluar la eficacia de estos programas, siendo el diseño cuasi-experimental más robusto para evaluar el efecto de intervenciones en salud cuando un ensayo clínico aleatorizado no es factible o plantea cuestiones éticas, por lo que creemos que el diseño de series temporales ha sido el mejor de los posibles para este proyecto.

Una segunda limitación está en la demostración de la relación entre la disminución del consumo de antibióticos y de las resistencias bacterianas, porque en el diseño no se tuvieron en cuenta otros potenciales factores de influencia como los cambios durante el período de estudio en la prescripción de antimicrobianos en veterinaria, en la posible diseminación en la comunidad de las resistencias bacterianas importadas, o en la comorbilidad de la población. Se ha controlado la ausencia de sesgos debidos a posibles cambios en instrumentación, métodos, protocolos, guías de referencia, estructura del sistema sanitario, población atendida. El mayor riesgo de sesgo para evaluar el impacto de este tipo de programas reside en la coexistencia con otras intervenciones igualmente dirigidas a la optimización del uso de los antimicrobianos. En nuestra región no hubo ningún otro programa de optimización del uso de los antimicrobianos en Atención Primaria durante el PROA, ni antes de la implementación del mismo. Con anterioridad a 2014 existían guías de terapéutica antimicrobiana locales, que se usaban discrecionalmente en algunos centros de salud de Andalucía; se ofrecieron talleres sobre mejora del uso de los antibióticos a los profesionales de Atención Primaria en algunas áreas de salud; y se incluyó algún objetivo ligado a la

prescripción de los antimicrobianos en los acuerdos de gestión firmados entre el SAS y los centros de Atención Primaria. Es posible, por lo tanto, que estas intervenciones no integradas en ningún PROA, pudieran haber afectado positivamente al uso de los antibióticos en algunos centros durante el periodo pre-intervención.

En tercer lugar, para evaluar el impacto clínico del programa no pudimos disponer de un indicador de resultado clínico en Atención Primaria que estuviera ampliamente aceptado para tal propósito. Existen indicadores de la calidad de la asistencia sanitaria, como los indicadores de calidad preventivos (PQI) para identificar enfermedades susceptibles de tratamiento ambulatorio, que están basados en basados en la información que se recoge en los Conjuntos Mínimos Básicos de Datos (CMBD) de los hospitales. Aunque estos indicadores presentan una validez de constructo poco clara ya que sólo han sido validados como parte de un conjunto de indicadores, podrían haber sido de utilidad para monitorizar la evolución de las tasas de ingresos por infecciones. Sin embargo, no han podido utilizarse a lo largo de este estudio debido a que en 2016 cambió el sistema de codificación internacional de enfermedades de la versión CIE-9 a la CIE-10, impidiendo la comparación. En su lugar, usamos la calidad en la prescripción y el efecto ecológico como indicadores del impacto clínico del programa. La mejora de la calidad en la prescripción de los antimicrobianos reduciendo la tasa de tratamiento inadecuados es bienvenida porque, salvando las diferencias, en las infecciones graves el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado es un factor independiente de mal pronóstico. Del mismo modo que lo es la reducción de la incidencia de infecciones por *E. coli* productor de BLEE en la comunidad, porque es conocido que las infecciones graves causadas por esta bacteria tienen peor pronóstico que cuando son causadas por *E. coli* no BLEE. Son necesarios futuros estudios para definir indicadores de resultados clínicos que evalúen directamente la eficacia de los PROAs en Atención Primaria.

En cuarto lugar, la limitación en el número de medidas que han compuesto el PROA ha dejado sin incluir algunos tipos de intervención que han mostrado ser también efectivas en la mejora de la prescripción de los antimicrobianos en

Atención Primaria, como los diagnósticos rápidos, la prescripción diferida, la formación de los prescriptores en técnicas de comunicación, y la educación de los pacientes y del público en general. Las dos primeras se han integrado en el programa PIRASOA tras la finalización del presente estudio. Sería recomendable incluir en el PROA intervenciones para formar a los prescriptores en técnicas de comunicación, en conjunción con programas de educación dirigidos a los pacientes y a la sociedad, con lo que se esperaría alcanzar efectos de mayor magnitud. Sin embargo, el conjunto de medidas educativas que han definido el presente estudio han resultado ser suficientemente efectivas para alcanzar resultados significativos en la optimización del uso de los antibióticos, con impacto ecológico sostenido asociado.

Finalmente, hay que considerar que este PROA se ha diseñado y llevado a cabo específicamente para la Atención Primaria de un sistema sanitario concreto, por lo tanto, para extrapolar sus resultados a otros sistemas será necesaria la adaptación del programa a las características de los mismos.

Las fortalezas del estudio son el gran tamaño de la población sobre la que se ha realizado la intervención, más de 1300 médicos de familia y pediatras, el marco temporal de seis años, el análisis estadístico de series temporales, y el modelo de intervención concreto, reproducible y sostenible en el tiempo.

8. Conclusiones

1. La implementación de un PROA multimodal de base educativa dirigido a los profesionales prescriptores, diseñado y dirigido por un comité científico, llevado a la práctica por equipos multidisciplinarios, y con apoyo institucional, es factible y sostenible en el tiempo en un sistema público de salud de Atención Primaria.
2. La combinación de cinco medidas educativas dirigidas a elevar el nivel de conocimiento de los médicos de familia y pediatras sobre las enfermedades infecciosas más comunes en Atención Primaria, fue efectiva para mejorar la calidad de la prescripción de los antibióticos.
3. El porcentaje de tratamientos antimicrobianos inadecuados disminuyó en los síndromes clínicos atendidos con mayor frecuencia en la comunidad, como fueron las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, infecciones del tracto urinario, e infecciones de piel y partes blandas.
4. La principal causa de inadecuación de los tratamientos antibióticos fue la elección incorrecta del antibiótico, excepto para las infecciones del tracto urinario y bucodentales, en las que lo fue la duración inadecuada.
5. La tasa global de consumo de antibióticos se redujo durante todo el periodo de estudio.
6. La reducción en el consumo total de antibióticos se produjo de manera paralela en los distritos rurales y urbanos, independientemente del mayor nivel de consumo presentado por los distritos rurales.
7. La intervención sostenida en el tiempo se asoció con un cambio en el perfil de prescripción a largo plazo, con reducción significativa de las tasas de consumo de ciprofloxacino y cefalosporinas, y aumento de las de amoxicilina y fosfomicina trometamol.
8. El PROA se asoció con una reducción sostenida en el tiempo de la densidad de incidencia de infecciones causadas por *E. coli* productor de BLEE, *E. coli* resistente

a cefalosporinas de tercera generación, y *E. coli* resistente a ciprofloxacino en la comunidad.

9. El efecto favorable del programa sobre la incidencia de *E. coli* productor de BLEE se observó en todos los distritos participantes, independientemente de las diferencias en los niveles y tendencias previos a la intervención.

10. La intervención se asoció a una reducción en los costes directos en antimicrobianos.

11. El alto grado de aceptación del programa por parte de los profesionales ha contribuido a su sostenibilidad, incorporándose en la práctica clínica diaria, y permitiendo mantener resultados en salud positivos a lo largo del tiempo. Tras la finalización del estudio, el PROA permanece vigente a lo largo de todo el Sistema Sanitario Público de Andalucía en el marco del programa PIRASOA.

9. Bibliografía

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva; 2014.
2. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42(Supplement_2):S82–9.
3. ECDC/EMA. The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control; 2009.
4. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56–66.
5. AEMPS. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021. Madrid; 2019.
6. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations. The Review On Antimicrobial Resistance Chaired By Jim O'Neill. London; 2016.
7. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health.* 2015;109(7):309–18.
8. Fevre C, Jbel M, Passet V, Weill FX, Grimont PAD, Brisse S. Six groups of the OXY β -lactamase evolved over millions of years in *Klebsiella oxytoca*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3453–62.
9. Martinez JL. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ Pollut.* 2009;157:2893–902.
10. Aminov RI. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ Microbiol.* 2009;11(12):2970–88.
11. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: An opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11(5):477–85.
12. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clinical Microbiology and Infection.* 2017.

13. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016;387(10014):176–87.
14. 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(may18 2):c2096–c2096.
15. Bronzwaer SLAM, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. The Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Europe and participants in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(3):278–82.
16. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial Drug Use and Resistance in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(11):1722–30.
17. Cuevas O, Oteo J, Lazaro E, Aracil B, de Abajo F, Garcia-Cobos S, et al. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(3):664–9.
18. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365(9459):579–87.
19. Seppälä H. et al. The Effect of Changes in the Consumption of Macrolide Antibiotics on Erythromycin Resistance in Group A Streptococci in Finland. *N Engl J Med*. 1997;337(7):441–6.
20. Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowers M. Impact of Quinolone Restriction on Resistance Patterns of *Escherichia coli* Isolated from Urine by Culture in a Community Setting. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):869–75.
21. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhajji FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary

- and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(1):171–9.
22. Aldeyab MA, Kearney MP, McElnay JC, Magee FA, Conlon G, Gill D, et al. A point prevalence survey of antibiotic prescriptions: Benchmarking and patterns of use. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(2):293–6.
 23. Earnshaw S, Mancarella G, Mendez A, Todorova B, Magiorakos AP, Possenti E, et al. European Antibiotic Awareness Day: a five-year perspective of Europe-wide actions to promote prudent use of antibiotics. *Eurosurveillance*. 2014;19(41).
 24. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report for 2014. Stockholm: ECDC; 2018.
 25. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [cited 2018 Aug 29]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
 26. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Fernández-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: A nationwide study. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(11):874–9.
 27. Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, et al. Actividad de 18 agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii*: segundo estudio nacional multicéntrico (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(1):4–9.
 28. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–84.
 29. Pujades-Rodriguez M, West RM, Wilcox MH, Sandoe J. Lower Urinary Tract Infections: Management, Outcomes and Risk Factors for Antibiotic Re-prescription in Primary Care. *EClinicalMedicine*. 2019;14:23–31.
 30. Foxman B. Epidemiology of Urinary Tract Infections: Indicence, Morbidity,

- and Economic Costs. *Am J Med.* 2002;113(1A):5S-13S.
31. Ironmonger D, Edeghere O, Bains A, Loy R, Woodford N, Hawkey PM. Surveillance of antibiotic susceptibility of urinary tract pathogens for a population of 5.6 million over 4 years. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1744–50.
 32. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: Virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol.* 2017;8(Aug).
 33. Brenner D, Farmer J, Family I. Enterobacteriaceae. In: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology.* New York: Springer (Ed); 2005. p. 587–607.
 34. Hagan EC, Donnenberg MS, Mobley HLT. Uropathogenic *Escherichia coli*. *EcoSal Plus.* 2009;3(2).
 35. Chong Y, Shimoda S, Shimono N. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Genet Evol.* 2018;61:185–8.
 36. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet.* 1998;351(9105):797–9.
 37. Poirel L, Madec J-Y, Lupo A, Schink A-K, Kieffer N, Nordmann P, et al. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr.* 2018;6(4).
 38. López-Cerero L, Pascual Á. Epidemiología de las BLEE en la comunidad: un problema emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(2):23–8.
 39. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum β -lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(5):671–83.
 40. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JDD, Quentin C, Calbo ES, et al. A Multinational Survey of Risk Factors for Infection with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49(5):682–90.
 41. Peñalva G, Högberg LD, Weist K, Vlahović-Palčevski V, Heuer O, Monnet DL. Decreasing and stabilising trends of antimicrobial consumption and

- resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in segmented regression analysis, European Union/European Economic Area, 2001 to 2018. *Eurosurveillance*. 2019;24(46):pii=1900656.
42. Díaz MÁ, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual Á, Martínez Peinado C, et al. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: Segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(9):503–10.
 43. Canton R, Loza E, Aznar J, Barron-Aduriz R, Calvo J, Castillo FJ, et al. Antimicrobial susceptibility trends and evolution of isolates with extended spectrum beta-lactamases among Gram-negative organisms recovered during the SMART study in Spain (2011-2015). *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(2):136–45.
 44. Dyar OJ, Beović B, Vlahović-Palčevski V, Verheij T, Pulcini C. How can we improve antibiotic prescribing in primary care? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(4):403–13.
 45. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2013-2014. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2018.
 46. European Commission. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. COM (2011) 748.
 47. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2011. Stockholm: ECDC; 2014.
 48. The Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). *Off J Eur Communities*. 2001;
 49. European Commission. Report from the Commission on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the Prudent Use of Antimicrobial Agents in Human Medicine. 2005.

50. European Commission. Second report from the Commission to the Council on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the Prudent Use of Antimicrobial Agents in Human Medicine. 2010.
51. ECDC. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [Internet]. [cited 2020 Feb 1]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>
52. ECDC. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) [Internet]. [cited 2020 Feb 1]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>
53. European Commission (EC). Directorate-General for Health, and Consumers. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Brussels; 2011.
54. Junta de Andalucía. Contrato Programa Consejería de Salud - Servicio Andaluz de Salud. 2010-2013 [Internet]. 2010 [cited 2020 Feb 1]. Available from: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/sistema-sanitario/centros-servicios/paginas/contrato-programa-csalud-sas-20102013.html>
55. Fernández-Urrusuno R, (Coord.). Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe [Internet]. 3rd ed. Distrito Sanitario Aljarafe y Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, editor. Andalusian Health Service; 2018 [cited 2018 Aug 2]. Available from: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guia/terapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/guia.asp>
56. Fernández Urrusuno R, Flores Dorado M, Vilches Arenas A, Serrano Martino C, Corral Baena S, Montero Balosa MC. Improving the appropriateness of antimicrobial use in primary care after implementation of a local

- antimicrobial guide in both levels of care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(8):1011–20.
57. Junta de Andalucía - Consejería de Salud y Familias - Servicio Andaluz de Salud. PIRASOA [Internet]. 2014 [cited 2020 Feb 1]. Available from: <http://pirasoa.iavante.es/>
 58. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM, et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among us ambulatory care visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864–73.
 59. Palms DL, Hicks LA, Bartoces M, Hersh AL, Zetts R, Hyun DY, et al. First-line antibiotic selection in outpatient settings. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(11).
 60. Teixeira Rodrigues A, Roque F, Falcão A, Figueiras A, Herdeiro MT. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: A systematic review of qualitative studies. Vol. 41, *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013. p. 203–12.
 61. Cisneros-Herreros JM. Poor antimicrobial training of clinicians in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(4):197–8.
 62. Pulcini C, Gyssens IC. How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices. *Virulence*. 2013;4(2):192–202.
 63. Ramos JM, González-Alcaide G, Gutiérrez F. Bibliometric analysis of the Spanish scientific production in Infectious Diseases and Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(3):166–76.
 64. Cisneros Herreros JM, Peñalva Moreno G. Crisis of antibiotics: Health professionals, citizens and politicians, we are all responsible. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;
 65. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):638–56.
 66. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program

- to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159–77.
67. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1).
 68. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1197–202.
 69. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793–8.
 70. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Foundation; 2011. p. 1113–23.
 71. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6).
 72. Roque F, Herdeiro MT, Soares S, Rodrigues AT, Breitenfeld L, Figueiras A. Educational interventions to improve prescription and dispensing of antibiotics: A systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14(1):1276.
 73. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, Mcneil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Davey P, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(2).
 74. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro M V, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(1):82–8.
 75. Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro M V, Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, et al. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis.

- Clin Infect Dis. 2017;65(12):1992–9.
76. Fernández-Urrusuno R, Flores-Dorado M, Vilches-Arenas A, Serrano-Martino C, Corral-Baena S, Montero-Balosa MC. Adecuación de la prescripción de antibióticos en un área de atención primaria: estudio descriptivo transversal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(5):285–92.
 77. ECDC. Antibiotic consumption in Europe. ECDC. 2017.
 78. Charani E, Castro-Sánchez E, Bradley S, Nathwani D, Holmes AH, Davey P. Implementation of antibiotic stewardship in different settings - results of an international survey. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):34.
 79. MacFadden DR, Fisman DN, Hanage WP, Lipsitch M. The Relative Impact of Community and Hospital Antibiotic Use on the Selection of Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis*. 2019;69(1):182–8.
 80. Allerberger F, Gareis R, Jindrák V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: The way forward. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(10):1175–83.
 81. Rattinger GB, Mullins CD, Zuckerman IH, Onukwugha E, Walker LD, Gundlapalli A, et al. A Sustainable Strategy to Prevent Misuse of Antibiotics for Acute Respiratory Infections. *PLoS One*. 2012;7(12).
 82. Francis NA, Butler CC, Hood K, Simpson S, Wood F, Nuttall J. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: a cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339(jul29 2):b2885–b2885.
 83. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care (Review). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
 84. Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, Localio AR, Grundmeier RW, Bell LM, et al. Effect of an Outpatient Antimicrobial Stewardship Intervention on Broad-Spectrum Antibiotic Prescribing by Primary Care Pediatricians. *JAMA*. 2013;309(22).

85. Rose J, Crosbie M, Stewart A. A qualitative literature review exploring the drivers influencing antibiotic over-prescribing by GPs in primary care and recommendations to reduce unnecessary prescribing. *Perspect Public Health*. 2019;
86. Sanchez G V., Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship. *MMWR Recomm Reports*. 2016;65(6):1–12.
87. Gjelstad S, Høye S, Straand J, Brekke M, Dalen I, Lindbæk M. Improving antibiotic prescribing in acute respiratory tract infections: Cluster randomised trial from Norwegian general practice (prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study). *BMJ*. 2013;347(7920):1–12.
88. Nathwani D, Sneddon J, Patton A, Malcolm W. Antimicrobial stewardship in Scotland: impact of a national programme. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1(1):7.
89. Butler CC, Simpson SA, Dunstan F, Rollnick S, Cohen D, Gillespie D, et al. Effectiveness of multifaceted educational programme to reduce antibiotic dispensing in primary care: practice based randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;344:d8173.
90. Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E, McNulty C, Cooke J. Improving the quality of antibiotic prescribing in the nhs by developing a new antimicrobial stewardship programme: Start smart-then focus. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(SUPPL.1):i51–63.
91. Drekonja DM, Filice GA, Greer N, Olson A, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial Stewardship in Outpatient Settings: A Systematic Review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(02):142–52.
92. Rojo-Martín MD, Peñalva G, Pinto C, Salcedo I, Fernández-Urrusuno R, Cabeza J, et al. The PIRASOA programme: design, structure, organisation and indicators of a comprehensive regional Institutional Programme for the Prevention and Control of Healthcare-associated Infections and Antimicrobial Stewardship for hospitals and primary care setti [Internet]. www.protocols.io. 2018 [cited 2018 Jul 28]. Available from:

<https://www.protocols.io/view/the-pirasoa-programme-design-structure-organisatio-r3bd8in/abstract>

93. Pérez-Moreno MA, Peñalva-Moreno G, Praena J, González-González A, Martínez-Cañavate MT, Rodríguez-Baño J, et al. Evaluation of the impact of a nationwide massive online open course on the appropriate use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(8):2231–5.
94. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 8.0, 2018.
95. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0. 2017.
96. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018.
97. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). Interrupted time series (ITS) analyses. 2017.
98. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27(4):299–309.
99. Penfold RB, Zhang F. Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. *Acad Pediatr.* 2013;13(6 Suppl):S38-44.
100. Lopez Bernal J, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: A tutorial. *Int J Epidemiol.* 2017;46(1):348–55.
101. Ramsay CR, Matowe L, Grilli R, Grimshaw JM, Thomas RE. Interrupted Time Series designs in Health Technology Assessment: lessons from two systematic reviews of behavior change strategies. *Int J Technol Assess Health Care.* 2003;19(4):613–23.
102. Zhang F, Wagner AK, Soumerai SB, Ross-Degnan D. Methods for estimating confidence intervals in interrupted time series analyses of health

- interventions. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(2):143–8.
103. Kim H, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000;19(3):335–51.
 104. Peñalva G, Fernández-Urrusuno R, Turmo JM, Hernández-Soto R, Pajares I, Carrión L, et al. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(2):199–207.
 105. Mol PGM, Rutten WJM, Gans ROB, Degener JE, Haaijer-Ruskamp FM. Adherence Barriers to Antimicrobial Treatment Guidelines in Teaching Hospital, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(3):522–5.
 106. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Does telling people what they have been doing change what they do? A systematic review of the effects of audit and feedback. *Qual Saf Heal Care.* 2006;15(6):433–6.
 107. Bloom BS. Effects of continuing medical education on improving physician clinical care and patient health: A review of systematic reviews. *Int J Technol Assess Health Care.* 2005;21:380–5.
 108. Durkin MJ, Keller M, Butler AM, Kwon JH, Dubberke ER, Miller AC, et al. An assessment of inappropriate antibiotic use and guideline adherence for uncomplicated urinary tract infections. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(9):ofy198.
 109. Palin V, Mölter A, Belmonte M, Ashcroft DM, White A, Welfare W, et al. Antibiotic prescribing for common infections in UK general practice: variability and drivers. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(8):2440–50.
 110. Ten Cate O, Durning S. Dimensions and psychology of peer teaching in medical education. *Med Teach.* 2007;29(6):546–52.
 111. Tai J, Molloy E, Haines T, Canny B. Same-level peer-assisted learning in medical clinical placements: A narrative systematic review. *Med Educ.* 2016;50(4):469–84.

112. Ten Cate O, Durning S. Peer teaching in medical education: Twelve reasons to move from theory to practice. *Med Teach*. 2007;29(6):591–9.
113. 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.
114. Ranji SR, Steinman MA, Shojania KG, Gonzales R. Interventions to Reduce Unnecessary Antibiotic Prescribing. *Med Care*. 2008;46(8):847–62.
115. Anderson R, Calder L, Thomas DW. Antibiotic prescribing for dental conditions: general medical practitioners and dentists compared. *Br Dent J*. 2000;188(7):398–400.
116. Chate RAC, White S, Hale LRO, Howat AP, Bottomley J, Barnet-Lamb J, et al. The impact of clinical audit on antibiotic prescribing in general dental practice. *Br Dent J*. 2006;201(10):635–41.
117. Seager JM, Howell-Jones RS, Dunstan FD, Lewis MAO, Richmond S, Thomas DW. A randomised controlled trial of clinical outreach education to rationalise antibiotic prescribing for acute dental pain in the primary care setting. *Br Dent J*. 2006;201(4):217–22.
118. Newlands R, Duncan EM, Prior M, Elouafkaoui P, Elders A, Young L, et al. Barriers and facilitators of evidence-based management of patients with bacterial infections among general dental practitioners: A theory-informed interview study. *Implement Sci*. 2016;11(1).
119. Watkins C, Timm A, Goberman-Hill R, Harvey I, Haines A, Donovan J. Factors affecting feasibility and acceptability of a practice-based educational intervention to support evidence-based prescribing: A qualitative study. *Fam Pract*. 2004;21(6):661–9.
120. Perozziello A, Lescure FX, Truel A, Routelous C, Vaillant L, Yazdanpanah Y, et al. Prescribers' experience and opinions on antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a French nationwide survey. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(8):2451–8.
121. van der Velden AW, Kuyvenhoven MM, Verheij TJM. Improving antibiotic

- prescribing quality by an intervention embedded in the primary care practice accreditation: the ART14 randomized trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(1):257–63.
122. Meeker D, Linder JA, Fox CR, Friedberg MW, Persell SD, Goldstein NJ, et al. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices. *JAMA.* 2016;315(6):562.
 123. Persell SD, Doctor JN, Friedberg MW, Meeker D, Friesema E, Cooper A, et al. Behavioral interventions to reduce inappropriate antibiotic prescribing: a randomized pilot trial. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):373.
 124. Schultz PW, Nolan JM, Cialdini RB, Goldstein NJ, Griskevicius V. The Constructive, Destructive, and Reconstructive Power of Social Norms. *Psychological Sci.* 2007;18(5):429–34.
 125. Linder JA. Moving the mean with feedback: Insights from behavioural science. Vol. 26, *npj Primary Care Respiratory Medicine.* Nature Publishing Group; 2016. p. 16018.
 126. Geert Hofstede. *Culture's Consequences: Comparing Values, Behaviors, Institutions, and Organizations Across Nations.* 2nd ed. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications; 2001. 212–262 p.
 127. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. Vol. 13, *The Lancet Infectious Diseases.* 2013. p. 1057–98.
 128. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial consumption. ECDC Annual Epidemiological Report for 2017.* 2018.
 129. Haugen P, Simonsen GS, Primicerio R, Furberg A-S, Småbrekke L. Antibiotics to outpatients in Norway-Assessing effect of latitude and municipality population size using quantile regression in a cross-sectional study. *Pharm Stat.* 2018;17(1):4–11.
 130. Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, Suda KJ, Hunkler RJ, Taylor TH, et al. US Outpatient Antibiotic Prescribing Variation According to Geography, Patient Population, and Provider Specialty in 2011. *Clin Infect Dis.*

- 2015;60(9):1308–16.
131. Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007–09. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(1):234–40.
 132. Gahbauer AM, Gonzales ML, Guglielmo BJ. Patterns of antibacterial use and impact of age, race/ethnicity, and geographic region on antibacterial use in an outpatient Medicaid cohort. *Pharmacotherapy.* 2014;34(7):677–85.
 133. Schmidt ML, Spencer MD, Davidson LE. Patient, provider, and practice characteristics associated with inappropriate antimicrobial prescribing in ambulatory practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(3):307–15.
 134. de Jong J, Bos JH, de Vries TW, de Jong-van den Berg LT. Use of antibiotics in rural and urban regions in the Netherlands: an observational drug utilization study. *BMC Public Health.* 2014;14(1):677.
 135. Alvarez M, Pastor E, Eiros J. Social and demographic determinants in the prescription of systemic antibiotics. *Infez Med.* 2012;20(1):37–48.
 136. Vazquez Fernandez ME, Bachiller Luque M, Vazquez Fernandez M, Pastor Garcia E, Eiros Bouza J. Variabilidad geográfica de la prescripción de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005. *Rev española Quimioter.* 2006;19(4):342–8.
 137. García-Rey C, Fennoll A, Aguillar L, Casal J. Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(2):465–71.
 138. Alvarez MJL, Solana CF, Fumanal SM, Diez JMA, Bjerrum L, Hernández MJR. Variations in the prescription of antibiotics among primary care areas in the autonomous region of Aragon, Spain. *Rev Esp Salud Publica.* 2012;86(6):627–35.
 139. Ripoll Lozano MA, Arce JIJ, Dueñas AP. Variabilidad en la prescripción de antibióticos en la provincia de Ávila Variability in the antibiotics prescription in the Avila Province. *Rev Esp Quimioter.* 2007;20(1):44–50.
 140. Valencia-Martín R, Gonzalez-Galan V, Alvarez-Marín R, Cazalla-Foncueva AM,

- Aldabó T, Gil-Navarro M V., et al. A multimodal intervention program to control a long-term *Acinetobacter baumannii* endemic in a tertiary care hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:199.
141. Brookes-Howell L, Hood K, Cooper L, Little P, Verheij T, Coenen S, et al. Understanding variation in primary medical care: A nine-country qualitative study of clinicians' accounts of the non-clinical factors that shape antibiotic prescribing decisions for lower respiratory tract infection. *BMJ Open*. 2012;2(4).
 142. Yates TD, Davis ME, Taylor YJ, Davidson L, Connor CD, Buehler K, et al. Not a magic pill: A qualitative exploration of provider perspectives on antibiotic prescribing in the outpatient setting. *BMC Fam Pract*. 2018;19:96.
 143. McKay R, Mah A, Law MR, McGrail K, Patrick DM. Systematic review of factors associated with antibiotic prescribing for respiratory tract infections. Vol. 60, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology; 2016. p. 4106–18.
 144. Ryu S, Kim S, Kim BI, Klein EY, Yoon YK, Chun BC. Temporal relationship between antibiotic use and respiratory virus activities in the Republic of Korea: a time-series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1):56.
 145. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Taylor TH. Trends and seasonal variation in outpatient antibiotic prescription rates in the united states, 2006 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2763–6.
 146. Havers FP, Hicks LA, Chung JR, Gaglani M, Murthy K, Zimmerman RK, et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Netw open*. 2018;1(2):e180243.
 147. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2013-2014 (desde la semana 40/2013 hasta la semana 20/2014). 2014.
 148. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2014- 2015 (Desde la semana 40/2014 hasta la semana 20/2015). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. 2015.
 149. Nathwani D, Sneddon J, Malcolm W, Wiuff C, Patton A, Hurding S, et al.

- Scottish Antimicrobial Prescribing Group (SAPG): Development and impact of the Scottish National Antimicrobial Stewardship Programme. Vol. 38, International Journal of Antimicrobial Agents. 2011. p. 16–26.
150. Hernandez-Santiago V, Marwick CA, Patton A, Davey PG, Donnan PT, Guthrie B. Time series analysis of the impact of an intervention in Tayside, Scotland to reduce primary care broad-spectrum antimicrobial use. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(8):2397–404.
 151. Balinskaite V, Johnson AP, Holmes A, Aylin P. The Impact of a National Antimicrobial Stewardship Program on Antibiotic Prescribing in Primary Care: An Interrupted Time Series Analysis. *Clin Infect Dis.* 2019;69(2):227–32.
 152. Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, Localio AR, Bell LM, Keren R, et al. Durability of benefits of an outpatient antimicrobial stewardship intervention after discontinuation of audit and feedback. *JAMA.* 2014;312(23):2569–70.
 153. Lawes T, Lopez-Lozano J-M, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Dare CR, et al. Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(12):1438–49.
 154. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-Onset Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*: Risk Factors and Prognosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):40–8.
 155. Sarma JB, Marshall B, Cleve V, Tate D, Oswald T, Woolfrey S. Effects of fluoroquinolone restriction (from 2007 to 2012) on resistance in Enterobacteriaceae: interrupted time-series analysis. *J Hosp Infect.* 2015;91(1):68–73.
 156. Hernandez-Santiago V, Davey PG, Nathwani D, Marwick CA, Guthrie B. Changes in resistance among coliform bacteraemia associated with a primary care antimicrobial stewardship intervention: A population-based interrupted time series study. *PLoS Med.* 2019;16(6):e1002825.

157. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe - Annual report of the European Antimicrobial Resistance. Surveillance Network (EARS-Net) 2017. 2018.
158. Keating GM. Fosfomycin trometamol: A review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*. 2013;73(17):1951–66.
159. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2014;70(4):1245–55.
160. Bienvenu AL, Argaud L, Aubrun F, Fellahi JL, Guerin C, Javouhey E, et al. A systematic review of interventions and performance measures for antifungal stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(2):297–305.
161. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: A systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(35).

10. Anexos

Publicaciones

1. **Germán Peñalva**, Rocío Fernández-Urrusuno, José María Turmo, Rocío Hernández-Soto, Ignacio Pajares, Lucía Carrión, Inmaculada Vázquez-Cruz, Blanca Botello, Beatriz García-Robredo, Manuel Cámara-Mestres, Juan Carlos Domínguez-Camacho, Manuel María Aguilar-Carnerero, José Antonio Lepe, Marina de Cueto, María Carmen Serrano-Martino, María Carmen Domínguez-Jiménez, Ana Domínguez-Castaño, José Miguel Cisneros. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020 Feb;20(2):199-207. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30573-0. Epub 2019 Nov 22.

2. **Germán Peñalva**, Liselotte Diaz Högberg, Klaus Weist; Vera Vlahović-Palčevski; Ole Heuer, Dominique L Monnet, ESAC-Net Study Group, EARS-Net Study Group. Decreasing and stabilising trends of antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in segmented regression analysis, European Union/European Economic Area, 2001 to 2018. *Eurosurveillance.* 2019 Nov 14;24(46):pii=1900656. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.46.1900656

3. María Dolores Rojo-Martín, **Germán Peñalva**, Carmen Pinto, Inmaculada Salcedo, Rocío Fernández-Urrusuno, José Cabeza, Juan de Dios Alcántara, Olaf Neth, Paloma Porras, Javier Bautista, José Garnacho-Montero, Rafael Sierra, Ángel Estella, Carmen Lupión, Elena Hevia, Arantxa Irastorza, José Luis Márquez, María Luisa García-Gestoso, Álvaro Pascual, Jesús Rodríguez-Baño, Raquel Valencia, María Antonia Pérez-Moreno, José Miguel Cisneros, on behalf of the PIRASOA programme group. The PIRASOA programme: design, structure, organisation and indicators of a comprehensive regional Institutional Programme for the Prevention and Control of Healthcare-associated Infections and Antimicrobial Stewardship for hospitals and primary care settings in Andalusia, Spain. [Internet]. www.protocols.io. 2018. doi: 10.17504/protocols.io.r3bd8in Available from: <https://www.protocols.io/view/the-pirasoa-programme-design-structure-organisatio-r3bd8in/abstract>

