





**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina Clínica



**FALTA DE ADHERENCIA A LAS GUIAS EN LA PRESCRIPCION  
ANTIBIOTICA EN PACIENTES CON AMIGDALITIS O  
FARINGOAMIGDALITIS**

**TESIS DOCTORAL CON UN CONJUNTO  
DE PUBLICACIONES REALIZADA POR:**

María del Pilar Rico Ferreira

**DIRIGIDA POR EL PROFESOR:**

D. Vicente Francisco Gil Guillén

**San Juan de Alicante, 2015**



D. Francisco Javier Fernández Sánchez, Director del  
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “FALTA DE ADHERENCIA A LAS GUIAS EN LA PRESCRIPCION ANTIBIOTICA EN PACIENTES CON AMIGDALITIS O FARINGOAMIGDALITIS” realizado por M<sup>a</sup> del Pilar Rico Ferreira bajo la dirección del Prof. D. Vicente Francisco Gil Guillén.

Lo que firmo en Sant Joan d' Alacant a Veinte de Junio de Dos Mil Quince.

Prof. Francisco Javier Fernández Sánchez  
Director del Departamento de Medicina Clínica



D. Vicente Francisco Gil Guillén, como Director de Tesis Doctoral

CERTIFICA:

Que el trabajo “FALTA DE ADHERENCIA A LAS GUIAS EN LA PRESCRIPCION ANTIBIOTICA EN PACIENTES CON AMIGDALITIS O FARINGOAMIGDALITIS” realizado por M<sup>a</sup> del Pilar Rico Ferreira ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmo para los oportunos efectos en Sant Joan d’ Alacant a Veinte de Junio de Dos Mil Quince.

Prof. D. Vicente Francisco Gil Guillén

Director de Tesis Doctoral



***Especialmente a Pilar: mi madre y amiga, por enseñarme a vivir, por su dedicación completa a mi hermano a mi padre y a mí, por su cariño, por querernos tanto, por ser tan buena madre, por hacer sentirme en paz, por seguir sintiéndote tan cerca, te doy las gracias porque sin todo el apoyo que he recibido siempre, no habría podido llegar hasta aquí.***

***A mi marido Dante por su constante apoyo, comprensión dedicación y cariño, a mis hijos Dante y Cloe.***

***A mi padre, mi hermano, Mari Carmen, Nuria, mi tío Pepe, mi sobrino Arturo, mi suegra Leonor y María.***



***Mis agradecimientos a:***

***A mi compañera y amiga Miriam Calvo Pérez, por su paciencia, por hacer que las cosas sean más fáciles, por contar conmigo y por poder permitirme estar aquí.***

***A Antonio Palazón Bru. Sin su ayuda y dedicación, esto no hubiera sido posible.***

***Al Profesor Vicente Francisco Gil Guillén quien me dio esta oportunidad.***

***A David López Bru por su atención y ayuda.***

***A María Anunciación Freire, por ayudarme cuando lo he necesitado.***

***A Maria Repice y a Ian Johnstone por su colaboración en la traducción y edición del artículo científico integrado en esta tesis doctoral.***

***A todos mis compañeros del Hospital General Universitario de Elda que trabajan a mi lado.***



***Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa (Mahatma Gandhi).***





# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1 Faringoamigdalitis	17
1.1.1 Definición	17
1.1.2 Etiología	17
1.1.3 Epidemiología	18
1.2 Criterios clínicos de infección por <i>Streptococcus β hemolítico</i> del grupo A	18
1.2.1 Indicaciones del estudio microbiológico (cultivo faríngeo y/o TRDA)	22
1.3 Tratamiento de la faringitis estreptocócica	23
1.4 Penicilina	
1.4.1 Historia de la Penicilina	28
1.4.2 Estructura Química	28
1.4.3 Clasificación de las penicilinas	29
1.4.4 Mecanismo de acción	29
1.5 Resistencias e incumplimiento en el uso de antibióticos	31
1.6 Uso racional del medicamento	33
1.7 Estudios que analizan la falta de adherencia a las guías clínicas del tratamiento antibiótico en pacientes con faringoamigdalitis	38
1.8 Departamento de Salud de Elda	39

2. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA	41
2.1 Métodos	43
2.2 Resultados	46
2.3 Discusión	46
2.4 Conclusión	49
3. REFERENCIAS	51
4. ANEXOS.	61



# 1. INTRODUCCIÓN.





## 1.1 Faringoamigdalitis.

### 1.1.1. Definición.

Se define como faringoamigdalitis a todos los procesos inflamatorios que afectan tanto a la mucosa de la faringe como al tejido linfoide que la acompaña, que está distribuido por toda ella, bien en forma de folículos diseminados o bien en la de aglomerados como los que constituyen las de las amígdalas palatinas, la amígdala faríngea, la conglutinación adenoidea retrofaríngea o la de las amígdalas linguales.<sup>1</sup>

### 1.1.2. Etiología.

La faringitis aguda infecciosa está considerada como una de las causas más frecuentes de la consulta médica, afecta sobre todo a niños, de hecho en pediatría supone el 30% del total de las consultas, además de esta alta incidencia en la frecuentación ambulatoria, también su peso es importante en el capítulo de gasto sanitario; en España la faringitis es la causante de 36% del consumo total de antibióticos.<sup>2</sup>

Aunque la faringitis tiene habitualmente etiología viral (el 70-80%), hay que diferenciar los procesos de origen bacteriano originados por *Streptococcus β hemolítico* del grupo A (EβHGA) (*Streptococcus pyogenes*). Éste tiene máxima importancia, ya que es el causante del 15-20% de las faringitis bacterianas.<sup>3</sup>

Otras bacterias menos frecuentes que también pueden causar faringoamigdalitis son:

- *Streptococcus β-hemoliticuss* grupo C y G (aunque no está claro su papel patógeno en la faringoamigdalitis).
- *Neisseria gonorrhoeae*.

- *Corynebacterium haemolyticus*.
- *Corynebacterium diphtheriae*.
- Otros microorganismos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Arcaobacterium haemolyticum* y *Chlamydia pneumoniae*, también pueden causar faringitis pero son de escaso interés en pediatría.
- *Fusobacterium necrophorum*: responsable de un 10% de las faringoamigdalitis en adolescentes y jóvenes y del Síndrome de Lemierre.<sup>4</sup>

### 1.1.3. Epidemiología.

Su presentación en niños menores de 3 años es rara, con la edad va aumentando la incidencia, que alcanza su pico entre los 5 y 15 años, donde representa entre el 30 y el 50% de todas las faringitis infecciosas. Posteriormente, la frecuencia disminuye y aparece sólo de forma esporádica en personas mayores de 35 años.<sup>5</sup>

La infección se transmite por vía aérea a partir de las secreciones rinofaríngeas, provocando pequeñas epidemias en el entorno escolar o familiar. Presenta un claro predominio hacia el final del otoño e inicio de la primavera.

### 1.2 Criterios clínicos de infección por *Streptococcus β hemolítico del grupo A*.

Después de un período de incubación de dos a cinco días, el paciente desarrolla, de forma brusca, un cuadro caracterizado por disfagia intensa, fiebre y escalofríos. Puede acompañarse también con náuseas, vómitos y dolor abdominal.

En la exploración se observa un enrojecimiento difuso de la faringe acompañado por un exudado blanquecino sobre las amígdalas (Figura 1). La palpación cervical suele mostrar la presencia de adenopatías, con características inflamatorias, dolorosas a la presión.<sup>6</sup>

**Figura 1: Paciente con faringoamigdalitis  
(imagen libre de ©).**



Para identificar clínicamente a los pacientes con sospecha de faringoamigdalitis por E $\beta$ HGA y por tanto susceptibles de iniciar tratamiento antibiótico, se han propuesto diversas escalas de predicción clínica, aunque para la edad infantil solo están validadas dos: la clásica de Centor y la modificada con la edad por McIsaacque considera los signos observados en la Tabla 1.

**Tabla 1. Criterios de Centor modificados por McIsaac.<sup>7-8</sup>**

<b>Criterios</b>	<b>Puntos</b>
<b>Temperatura &gt;38 °C</b>	<b>1</b>
<b>Exudado amigdalár</b>	<b>1</b>
<b>Ausencia de tos</b>	<b>1</b>
<b>Adenopatías laterocervicales dolorosas</b>	<b>1</b>
<b>Edad (años):</b>	
<b>3-14</b>	<b>1</b>
<b>15-44</b>	<b>0</b>
<b>&gt;45</b>	<b>-1</b>

En función de la puntuación se estableció una probabilidad de riesgo de infección estreptocócica: <0 puntos: 1-2.5%; 1 punto: 5-10%; 2 puntos: 11-17%; 3 puntos: 28-35%; ≥ 4 puntos: 51-53%.

Sin embargo, a pesar de que la probabilidad de faringoamigdalitis por EβHGA aumenta con la mayor puntuación de los criterios de Centor, la incidencia de infección estreptocócica es inferior al 40-50%, por lo que el uso de estos criterios clínicos para el diagnóstico de faringoamigdalitis por EβHGA no es útil, aunque puede ayudar a seleccionar los candidatos a realizar las pruebas de diagnóstico microbiológico, fundamentalmente en aquellos pacientes con 3 ó 4 criterios.<sup>9,10</sup>

De todos los criterios Centor descritos, la presencia de adenopatías laterocervicales dolorosas y la ausencia de tos son los más sugerentes de etiología estreptocócica.<sup>11</sup>

Llama la atención que los criterios de Centor, básicos en la práctica clínica para realizar el diagnóstico diferencial entre faringoamigdalitis vírica y bacteriana solamente son recogidos en un tercio de las recomendaciones de las guías de práctica clínica en la faringoamigdalitis aguda. Así en el protocolo revisado solo se recoge en las guías de Nueva Zelanda, en la guía NICE

(National Institute for Health and Clinical Excellence) y en la guía SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).

No obstante el diagnóstico diferencial en la práctica clínica entre causa vírica o bacteriana se realiza en función de los hallazgos clínicos y epidemiológicos tal y como se observa en la Tabla 2 (si no se aplican los Criterios de Centor).

**Tabla 2. Hallazgos clínicos y epidemiológicos que orientan al diagnóstico de Faringoamigdalitis.**

Causa viral	Causa estreptocócica
Cualquier edad, menor de 3 años	Edad de 3 a 15 años
Comienzo gradual	Comienzo brusco
Tos	Cefalea
Febrícula <sup>1</sup>	Fiebre elevada
Rinorrea, Afonía / Ronquera	Inicio brusco de odinofagia
Conjuntivitis	Dolor con la deglución
Enantema vírico (herpangina)	Enantema faringoamigdalár
Exantema específico (viriasis)	Exantema escarlatiniforme
Adenopatías submandibulares pequeñas <sup>2</sup>	Adenopatía submandibular grande y dolorosa
Exudado faringoamigdalár en membranas o punteado	Exudado faringoamigdalár en placas
Diarrea	Úvula edematosa y enrojecida
	Dolor abdominal

1. En niños menores de 3 años, las FA víricas suelen cursar con fiebre alta.
2. Salvo virus de Epstein-Barr y CMV.

La imposibilidad de llegar a un diagnóstico basándose solamente en los criterios clínicos, nos condiciona la necesidad, dependiendo del medio en que nos encontremos, de realizar unas pruebas más específicas útiles para tratamiento, solamente en los casos producidos por *Streptococcus pyogenes*.<sup>6</sup>

- 1) Cultivo faríngeo: es la prueba diagnóstica de referencia. El resultado del mismo se obtiene a las 24-48 horas. En condiciones ideales la sensibilidad del cultivo es de 90-95% y la especificidad cercana al 99%.

2) Test rápido de detección antigénica (TRDA) de estreptococo en aquellos niños y adolescentes con alta sospecha clínica de faringoamigdalitis estreptocócica (pacientes con 3 ó más criterios de Centor modificados). Se preferirá el TRDA cuando sea elevada la posibilidad de que el cultivo sea positivo o cuando no sea posible disponer del resultado del cultivo en un plazo de 48 horas.<sup>12</sup> Se encuentran disponibles diversos métodos de detección rápida que permiten obtener el resultado en 3-10 minutos. Únicamente detectan la presencia de SβHGA, por lo que un resultado negativo no permite descartar una etiología bacteriana menos frecuente. En general, la especificidad de estos test oscila entre el 95% y el 98%, por lo posibilidad de padecer una infección estreptocócica cuando el test es positivo es también muy alto. Por tanto, un test rápido positivo no requiere confirmar el resultado con cultivo, sin embargo, un test rápido negativo no excluye la infección, siendo recomendable realizar un cultivo posterior de confirmación en aquellos niños con alta sospecha de faringitis estreptocócica, habitualmente los mayores de 3 años.<sup>13</sup>

### **1.2.1. Indicaciones del estudio microbiológico (cultivo faríngeo y/o TRDA).**<sup>14-16</sup>

- Niños mayores de 3 años con síntomas clínicos sugerentes de faringoamigdalitis estreptocócica y ausencia de sintomatología de infección respiratoria viral de vías altas (≥3 criterios Centor modificados).
- Niños con síntomas clínicos sugerentes de faringoamigdalitis estreptocócicas y contacto con otra persona de la familia o colegio con faringoamigdalitis SβHGA o existencia de casos de enfermedad invasiva por esta bacteria en la comunidad.
- Niños menores de 2-3 años muy sintomáticos. Aunque la faringitis es rara en los niños menores de 2-3 años, éstos pueden desarrollar infección por EβHGA (habitualmente presentan rinorrea persistente, adenopatía cervical anterior y fiebre poco elevada), particularmente si

están expuestos a contactos con infección por SβHGA (hermanos mayores, contactos en la guardería o aula infantil).

Aunque no se aplica en España el TRDA, por problemas económicos, nuestra actitud es de cierta incertidumbre ya que a pesar de que la sensibilidad de oscila entre 75-95% y la especificidad oscila entre 90-99%, los estudios aportan evidencias contradictorias. Los valores predictivos positivos son menos elevados (65-95%) que los valores predictivos negativos (93-99%) (Tabla 3).

**Tabla 3. Diferentes test rápidos de detección de antígeno del SβHG(TRDA).**

TRDA	Sensibilidad	Especificidad	VP Positivo	VP Negativo
Conglutinación/ latex	75-93%	90-99%	65-95%	93-98%
ELISA	75-96%	97-99%	86-96%	94-99%
Inmunoanálisis óptico	84-99%	95-99%	80-96%	96-99%

### 1.3 Tratamiento de la faringitis estreptocócica.

Los fundamentos que promueven el uso de antibióticos en una faringitis producida por *Streptococcus pyogenes* van a ser varios, prevención de complicaciones, reducir la posible diseminación de la infección y acortar su curso clínico, con alivio de la sintomatología.<sup>6</sup>

Si bien en la gran mayoría de ocasiones la faringoamigdalitis en niños sanos evolucionaría como una infección autolimitada en el tiempo, se pueden dar dos tipos de complicaciones<sup>17</sup>:

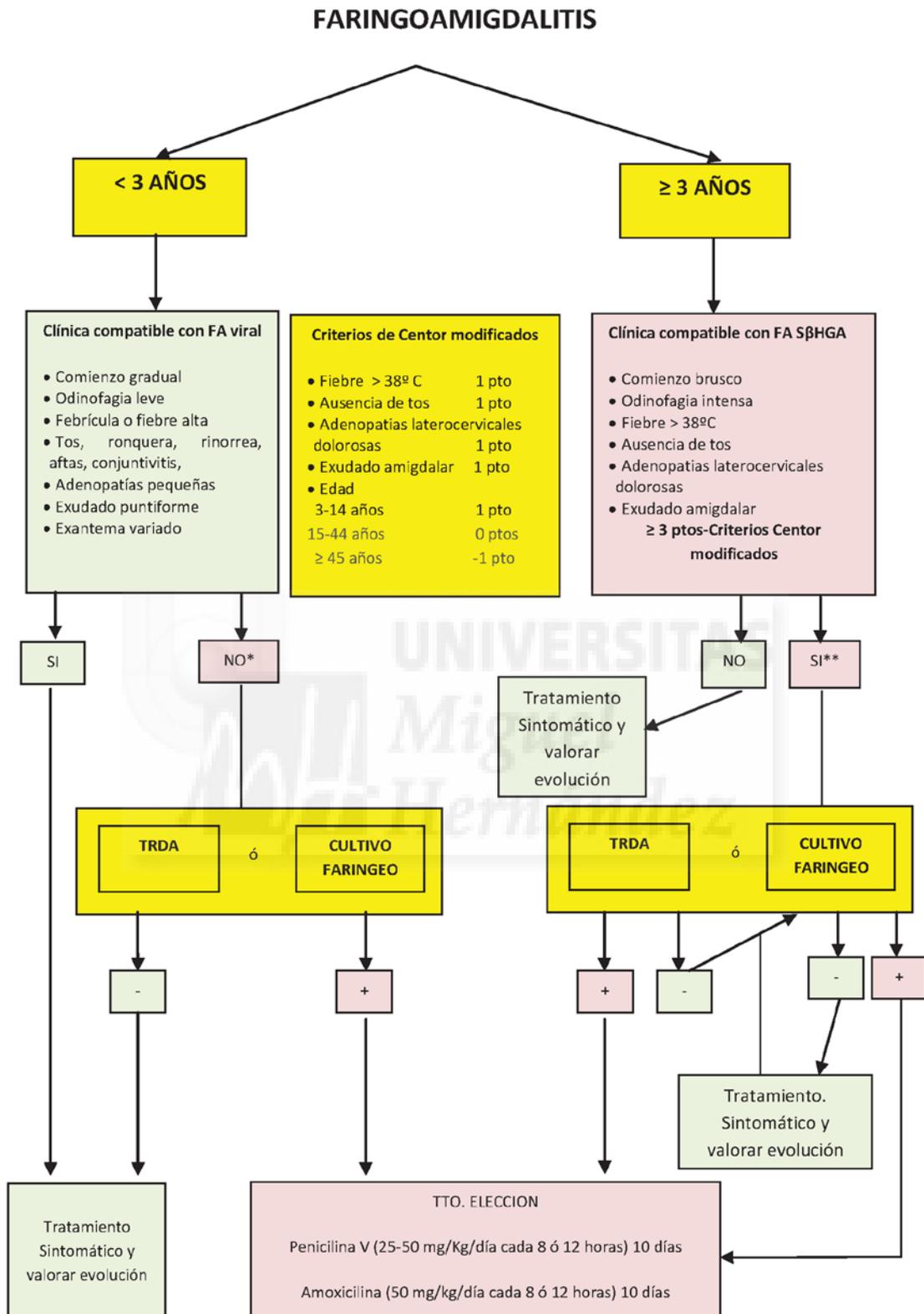
- a) Complicaciones supurativas (1-2%):

- Otitis media, sinusitis aguda, absceso periamigdalino, mastoiditis.
  - Excepcionalmente: absceso retrofaríngeo, adenitis cervical supurada, neumonía estreptocócica, infección metastásica (absceso cerebral, endocarditis, meningitis, osteomielitis o absceso hepático), síndrome de shock tóxico estreptocócico y enfermedad de Lemierre.
- b) Complicaciones no supurativas: son raras en países desarrollados, pero representan un problema de salud relevante en países en vías de desarrollo, donde la frecuencia de la fiebre reumática aparece como complicación de las faringoamigdalitis (0.3-3%).
- Fiebre reumática: menos de 10 casos/100,000 personas en América y Europa occidental).
  - Glomerulonefritis post estreptocócica.
  - Artritis reactiva.

Varios esquemas terapéuticos pueden ser empleados, teniendo siempre presente que la penicilina es el antibiótico de elección, ya que no se ha descrito ninguna cepa de *S. pyogenes* resistente a penicilina (siendo la Penicilina V y amoxicilina los tratamientos más adecuados en la faringitis aguda).<sup>18-21</sup>

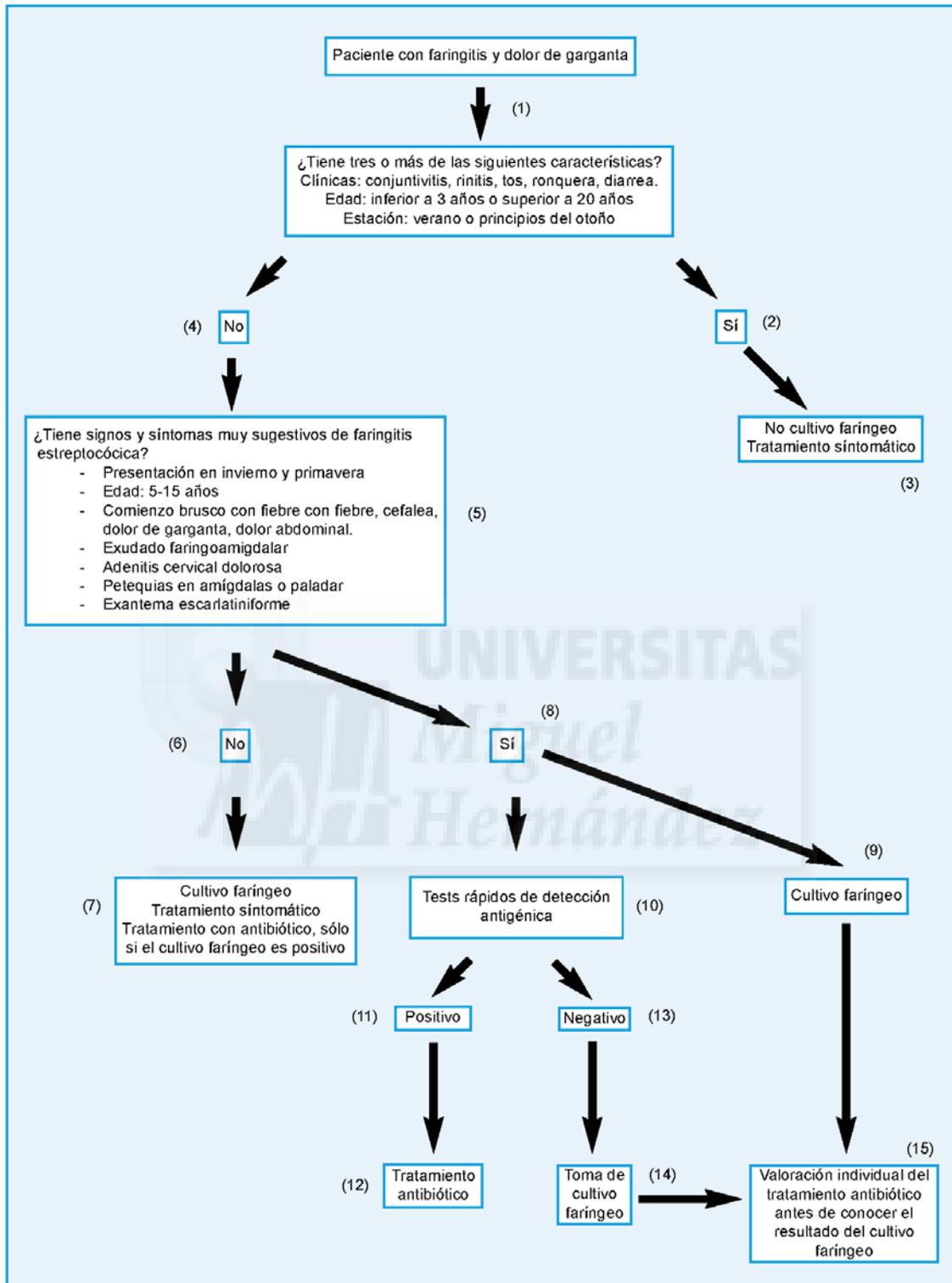
Por ello se ha seleccionado del protocolo P-GVR-10 el algoritmo de manejo de la faringoamigdalitis en Atención Primaria (Figura 2) y la guía SEIMC (Sociedad Española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica) (Figura 3).

Figura 2: Algoritmo, manejo de la faringoamigdalitis en atención primaria.



TRDA: Test Rápido de Detección Antigénica de estreptococo. FA: faringitis aguda. \*En niños menores de 3 años con clínica compatible con faringoamigdalitis por SBHGA y ≥ 3 pts-Criterios Centor modificados. \*\* Si no disponibilidad de TRDA o resultado del cultivo faríngeo en 48 horas puede iniciarse el tratamiento antibiótico.

**Figura 3: Enfoque diagnóstico y terapéutico del paciente con faringitis.<sup>3</sup>**



A pesar de ello es frecuente observar fracasos terapéuticos con penicilina y persistencia del germen en la faringe tras un tratamiento correcto.<sup>22-24</sup>

Se puede atribuir a varias causas:

- Incumplimiento terapéutico
- Presencia de flora productora de  $\beta$  - lactamasas en la faringe con capacidad de inactivar la penicilina.<sup>25,26</sup>
- Ausencia o inhibición de la flora habitual que compite por *S. pyogenes*, con la capacidad para impedir su proliferación exagerada.
- Tolerancia a las penicilinas, pero sin conocer en la actualidad su significado. Podrían existir *S. pyogenes* con una proteína específica que permitiría la penetración del germen en el interior de la célula, impidiendo el contacto con el antibiótico.
- Adhesión inusual del *S. pyogenes* a la mucosa de la faringe.

La pauta recomendada de penicilina V oral es de 25-50 mg/kg/día, cada 8-12 horas. Por otra parte, la pauta recomendada para la amoxicilina es:

- 50 mg/kg/día, cada 8-12 horas.
- 750 mg/día en niños mayores de 4 años

No es necesario la toma de la amoxicilina en ayunas

En España, la amoxicilina es el antibiótico más usado en la faringoamigdalitis aguda por *Streptococcus  $\beta$  hemolítico* del grupo A, debido a la gran variedad de presentaciones farmacéuticas, su mejor sabor y tolerancia.<sup>13</sup>

## 1.4. Penicilinas.

### 1.4.1. Historia.

Aunque desde hace milenios el hombre usaba empíricamente en el tratamiento de heridas y otras enfermedades, tierra y vegetales que son fuentes de mohos y bacterias productores de antibióticos, varios investigadores hicieron notar la acción bactericida de diversos hongos, no es hasta 1928 con el descubrimiento fortuito por *Fleming* de un hongo que contaminó y destruyó varios cultivos de *Staphylococcus*, se inicia la era antibiótica en la medicina, por tratarse de hongos de tipo *Penicillium Notatum*, *Fleming* llamó a al compuesto que producían penicilina.

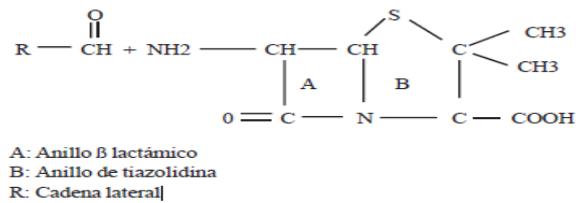
No es hasta 10 años después, en 1938, que se logra desarrollar como agente terapéutico, y en 1941 es posible acumular suficiente medicamento para iniciar ensayos clínicos en pacientes afectados de sepsis por *Streptococcus* y *Staphylococcus*, es 1943 cuando ya se habían tratado a 200 pacientes con el nuevo producto.<sup>27</sup>

En la década de 1950 se crea la penicilina semisintética, fenoximetilpenicilina, en 1959 se introduce la meticiclina, primera de la generación antiestafilocócica. Hacia finales de los 60 comienza a usarse la carbeniciclina y así da inicio a las penicilinas con propiedades antipseudomónicas y ya desde 1984 se inicia el uso del ácido clavulánico asociado a las penicilinas, comienza la era de los inhibidores de las betalactamasas.<sup>27</sup>

### 1.4.2. Estructura Química.

El núcleo activo de las penicilinas es el ácido 6-aminipenicilánico, constituido por una estructura  $\beta$ lactámico-tiazolidínica anillada, la cual se une a una cadena lateral variable (Figura 4).<sup>27</sup>

**Figura 4: Estructura de la penicilina.**



### 1.4.3. Clasificación de las penicilinas.

La presencia del anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos. Además éste determina el mecanismo de acción (inhibición de la síntesis de la pared celular) la escasa toxicidad directa (actúa sobre la pared celular del microorganismo porque no está presente en la célula eucariota animal) y el principal mecanismo de resistencia (las betalactamasas) de esta gran familia de antibióticos, no obstante para que el betalactámico sea activo, es preciso que este unido a otros radicales. La asociación de diferentes tipos de cadenas lineales junto con las características de este esqueleto formado por dos anillos da lugar a los diferentes tipos de antibióticos betalactámicos.

### 1.4.4. Mecanismo de acción.

Las penicilinas, inhiben selectivamente diferentes pasos de la síntesis del péptido glicano (mureína), sustancia que confiere la forma, rigidez y estabilidad de la membrana celular de casi todas las bacterias de importancia médica excepto de los *Mycoplasmas*.<sup>27</sup>

El péptido glicano de todas las células bacterianas, es básicamente similar aunque existen diferencias estructurales de este compuesto, entre gérmenes gram positivos y gram negativos. En ambos tipos de microorganismos la cadena macromolecular básica, consiste en N-acetilglucosamina y alterna con su éter láctico, el ácido N-acetil murámico. Cada unidad de ácido murámico, está unida a una pequeña cadena pentapeptídica, cuyo tercer aminoácido, es L-lisina en la mayoría de los cocosgrampositivos y ácido M-diaminopimélico en los bacilos gramnegativos. La pared celular debe su rigidez y estabilidad a

los enlaces cruzados entre este aminoácido y el penúltimo aminoácido de las cadenas adyacentes (el cual siempre es la D-alanina).

Los bacilos gramnegativos, poseen una capa muy fina de péptido glicano, con enlaces cruzados muy débiles en contraste con cocos grampositivos, cuya capa de peptidoglicano es gruesa y sus puentes interpeptídicos están fuertemente enlazados. También se caracterizan las bacterias grampositivas por su alto contenido en fosfatos poliméricos de azúcares –alcoholes (ácido teicoico y teicurónico), mientras que los gramnegativos están cubiertos por una envoltura externa compuesta por lipoproteínas –lipopolisacáridos, la cual impide a muchos antibióticos penetrar la bacteria y alcanzar estructuras diana dentro de la célula.

El proceso de ensamblaje del peptidoglicano, es un punto de acción de diversos antibióticos en su acción terapéutica, la cual inhiben o bloquean diversos pasos del proceso que a continuación se detalla.

El ácido N-acetil murámico es un derivado de la N-acetilglucosamina por la acción del ácido láctico derivado del fosfoenol pirúvico – reacción bloqueada por la → FOSFOMICINA.

Los tres primeros aminoácidos de la cadena pentapeptídica que se unen al ácido murámico son añadidos secuencialmente, el último aminoácido se une de forma natural para formar una sola unidad → este proceso es bloqueado por la → CICLOSERINA.

Inmediatamente que el complejo muramil-pentapéptido es formado en el citoplasma celular pasa a unirse a una molécula transportadora de naturaleza lipídica situada en la membrana celular, allí se adiciona una unidad de N-acetilglucosamina con el aminoácido necesario para formar el puente peptídico, entonces este armazón está listo para atravesar la membrana celular y así completar la fase final de crecimiento de la macromolécula este proceso es inhibido por la → VANCOMICINA.

La molécula lipídica que sirve como vehículo es fosforilada en esta reacción y debe ser desfosforilada para recuperar su función de transporte, paso que es interferido por la → BACITRACINA.

Finalmente las unidades del péptido preformadas se unen mediante enlaces cruzados para formar la macromolécula que le brinda estabilidad a la pared celular, paso abortado por → PENICILINA y otros BETALACÁMICOS.

### **1.5 Resistencias e incumplimiento en el uso de antibióticos.**<sup>28</sup>

Un nuevo informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el primero de carácter mundial acerca de la resistencia a los antimicrobianos, y en particular a los antibióticos revela que esta grave amenaza ha dejado de ser una previsión para el futuro y es ya en todas las regiones del mundo una realidad que puede afectar a cualquier persona de cualquier edad en cualquier país. La resistencia que se produce cuando las bacterias sufren cambios que hacen que los antibióticos dejen de funcionar en las personas que los necesitan como tratamiento para las infecciones es ya una gran amenaza para la salud pública.

Hay bacterias naturalmente resistentes a determinados antibióticos, mientras que otras adquieren resistencia mediante mutaciones en algunos de sus genes tras la exposición a un antibiótico. Esta resistencia, natural o adquirida, puede propagarse a otras especies bacterianas, ya que las bacterias intercambian fácilmente material genético entre ellas, incluso entre especies diferentes.

Como consecuencia a las resistencias, muchos de los tratamientos disponibles para las infecciones bacterianas comunes están perdiendo eficacia, hay casos en que no es posible tratar adecuadamente a los pacientes infectados con ninguno de los antibióticos disponibles. Esta resistencia podría ralentizar y dificultar el tratamiento, pudiendo causar complicaciones o incluso la muerte. Por otra parte, es posible que el paciente necesite cuidados adicionales o antibióticos alternativos más costosos, que podrían tener efectos secundarios

más graves, o bien requiera tratamientos más invasivos, como inyecciones intravenosas, que deben administrarse en hospitales.

La causa principal de la resistencia a los antibióticos es un uso inapropiado de los mismos. Como apunta el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC, en sus siglas en inglés) el uso inapropiado se produce fundamentalmente de tres formas:

1. Prescripción innecesaria de antibióticos para infecciones virales, contra las que no tienen ningún efecto.
2. Prescripción demasiado frecuente de “antibióticos de amplio espectro” en lugar de antibióticos específicos seleccionados mediante un diagnóstico más preciso.
3. Uso inadecuado por parte del paciente, al no respetar la dosis o la duración del tratamiento, permitiendo que algunas bacterias sobrevivan y se vuelvan resistente.

Otras medidas importantes consisten en la prevención de las infecciones mediante una mejor higiene, el acceso al agua potable, el control de las infecciones en los centros sanitarios y la vacunación, a fin de reducir la necesidad de antibióticos. La OMS también llama la atención para la necesidad de desarrollar nuevos productos diagnósticos, antibióticos y otros instrumentos que permitan a los profesionales sanitarios tener ventaja ante la resistencia emergente.

Este informe es el arranque de un esfuerzo mundial liderado por la OMS para hacer frente al problema de la farmacorresistencia, que implicará el desarrollo de instrumentos y patrones, así como una mejora de la colaboración mundial en el seguimiento de la farmacorresistencia, la medición de sus repercusiones sanitarias y económicas, y el planteamiento de soluciones específicas.

Las personas pueden contribuir:

- utilizando los antibióticos únicamente cuando los haya prescrito un médico.
- completando el tratamiento prescrito, aunque ya se sientan mejor.
- no dándole sus antibióticos a otras personas.

Los profesionales sanitarios y los farmacéuticos pueden contribuir:

- mejorando la prevención y el control de las infecciones.
- prescribiendo y dispensando antibióticos solo cuando sean verdaderamente necesarios.
- prescribiendo y dispensando los antibióticos adecuados para tratar la enfermedad en cuestión.

Los planificadores de políticas pueden contribuir:

- reforzando el seguimiento de la resistencia y la capacidad de laboratorio.
- regulando y fomentando el uso apropiado de los medicamentos.

Los planificadores de políticas y la industria pueden contribuir:

- fomentando la innovación y la investigación y desarrollo de nuevos instrumentos.
- promoviendo la cooperación y el intercambio de información entre todas las partes interesadas.

### **1.6 Uso racional del medicamento**

La OMS en 1985 define el uso racional del medicamento como aquel uso conforme al cual los pacientes reciben la medicación apropiada para sus necesidades clínicas, a dosis que se ajustan a sus requerimientos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste para ellos y para la comunidad.<sup>29</sup>

Según la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, se define medicamento como toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica o de establecer un diagnóstico médico<sup>30</sup>.

Los criterios que se usan para seleccionar medicamentos reconocidos por la Organización Mundial de la Salud:<sup>31,32</sup>

- Eficacia: magnitud en la que un tratamiento mejora los resultados en circunstancias ideales. Debe basarse en los niveles de evidencia:
  1. Estudios experimentales: Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y meta-análisis de ECA.
  2. Estudios prospectivos que incorporan un grupo control
  3. Estudios observacionales de cohortes y de casos y controles
  4. Estudios observacionales más sencillos (series de pacientes, casos clínicos, opiniones de expertos).
- Efectividad: Probabilidad de que un individuo se beneficie de una intervención en las condiciones reales de aplicación.
- Seguridad: Un medicamento seguro es aquel que presenta riesgos aceptables, teniendo en cuenta el balance beneficio/riesgo. Se trata de minimizar riesgos (errores, reacciones adversas a medicamentos, indicaciones no autorizadas)
- Adecuación al paciente
- Eficiencia: Asegurar que los recursos consumidos en una intervención tienen la mayor efectividad (social), más que si se hubiesen empleado en usos alternativos o de forma diferente. Ignorar los costes de un tratamiento no es ético, dedicar recursos limitados a un paciente conlleva negárselos a otro.

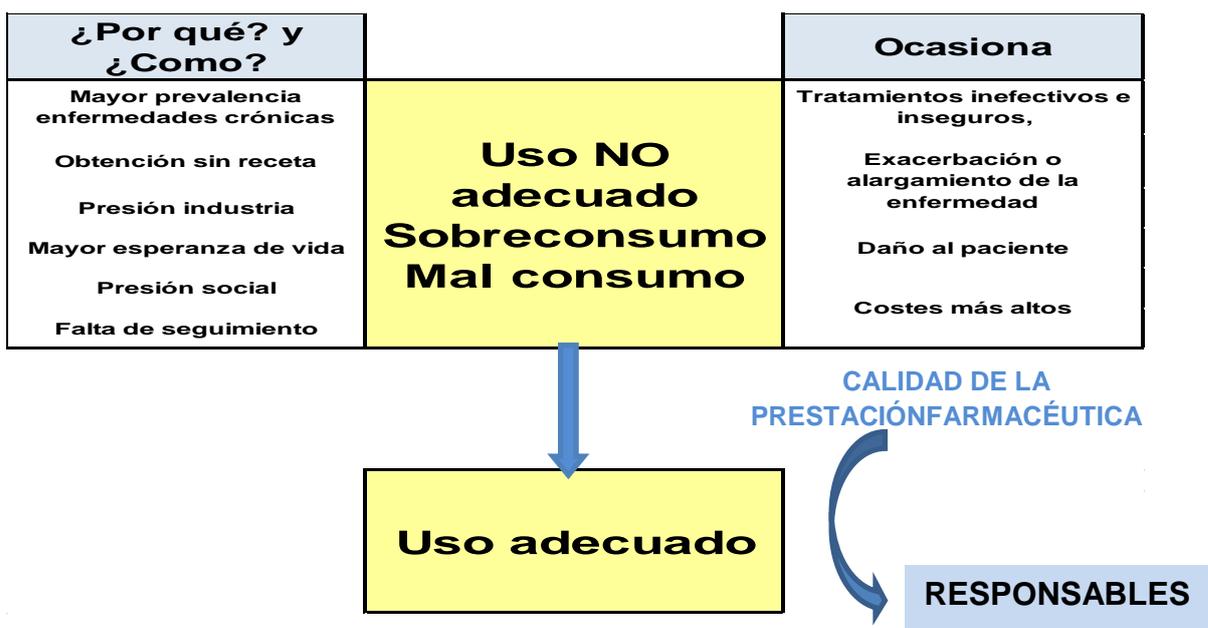
Todos los ciudadanos deben tener acceso al medicamento que necesitan, cuando y donde lo necesitan, en condiciones de efectividad y seguridad. Para

lograr este objetivo es obligado reflexionar sobre la mejor manera de poder distribuir los recursos que necesariamente serán limitados. Esta reflexión debe incluir aspectos médicos, económicos, legislativos y administrativos, pero también éticos, como son los relacionados con la equidad en la distribución de los recursos y con el papel que debe tomar el paciente en la toma de decisiones.

El uso irracional o no racional es la utilización de medicamentos de un modo no acorde con la definición anterior. A nivel mundial, más del 50% de todos los medicamentos se recetan, se dispensan o se venden de forma inadecuada, alrededor de un tercio de la población mundial carece de acceso a los medicamentos esenciales y el 50% de los pacientes los toman de forma incorrecta.

Para evaluar el uso irracional hay que realizar una supervisión regular de la prescripción, dispensación y utilización de los medicamentos por los pacientes y en base a los problemas detectados se deben establecer las estrategias que se crean convenientes (Figura 5)

**Figura 5: Uso no adecuado de los medicamentos**

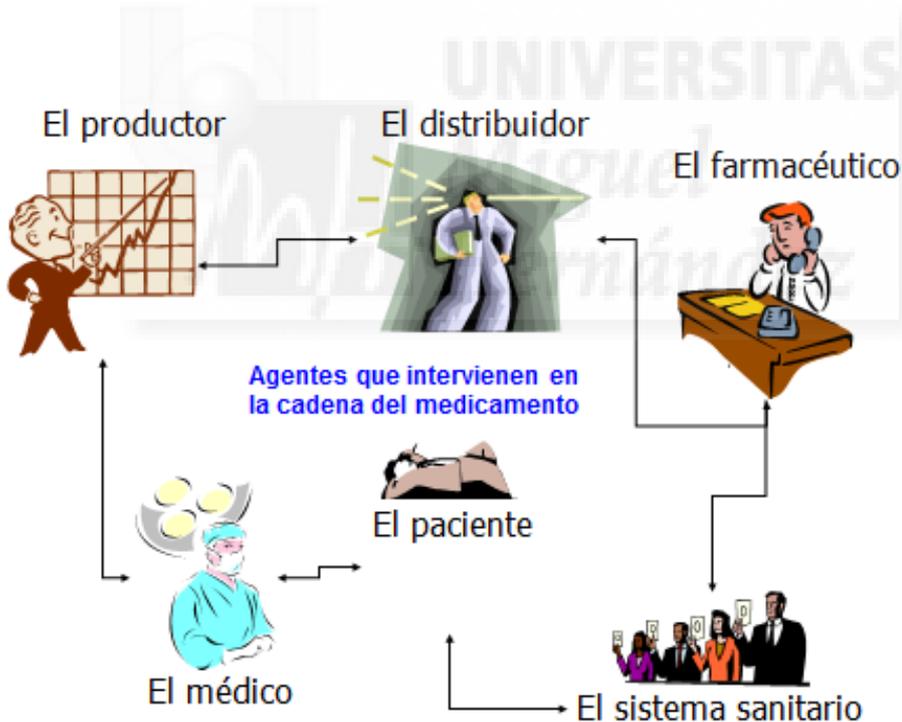


Los responsables de llevar a cabo la calidad de la prestación farmacéutica para conseguir un uso adecuado de los medicamentos son:

- La Administración Sanitaria
- Los médicos y farmacéuticos
- La población
- Las Oficinas de Farmacia
- La Industria Farmacéutica

El logro del uso racional de los medicamentos exige una planificación estratégica por parte de la Administración Sanitaria que debe englobar a todos los agentes que intervienen en la cadena del medicamento<sup>33</sup> (Figura 6).

**Figura 6: Agentes que intervienen en la cadena del medicamento.**



El sistema sanitario para lograr un uso racional de medicamentos deberá establecer una política farmacéutica basada en medicamentos esenciales que garantice la coherencia de los diferentes eslabones en la cadena del medicamento.

El productor que promueva el uso racional de medicamentos tendrá la responsabilidad de garantizar los medicamentos esenciales que cumplen con las buenas prácticas de producción farmacéutica que le permita al consumidor tener confianza, credibilidad y seguridad en el producto, evitando introducir en el mercado preparaciones de eficacia dudosa.

El distribuidor que promueva el uso racional de medicamentos garantizará la disponibilidad de medicamentos esenciales correspondientes a cada nivel de atención en base a la oferta de la industria farmacéutica.

El médico que promueva el uso racional de medicamentos deberá prescribir aquél fármaco que, dentro de las alternativas existentes, sea el más efectivo, seguro y a un costo razonable para el paciente y el sistema de salud.

El farmacéutico que promueve el uso racional de medicamentos deberá lograr durante la dispensación que el paciente conozca las propiedades beneficiosas y los riesgos de los medicamentos o de las estrategias terapéuticas recomendadas por el prescriptor, asimismo contribuirá a educar al paciente acerca del riesgo que puede representar la toma de fármacos sin prescripción médica.

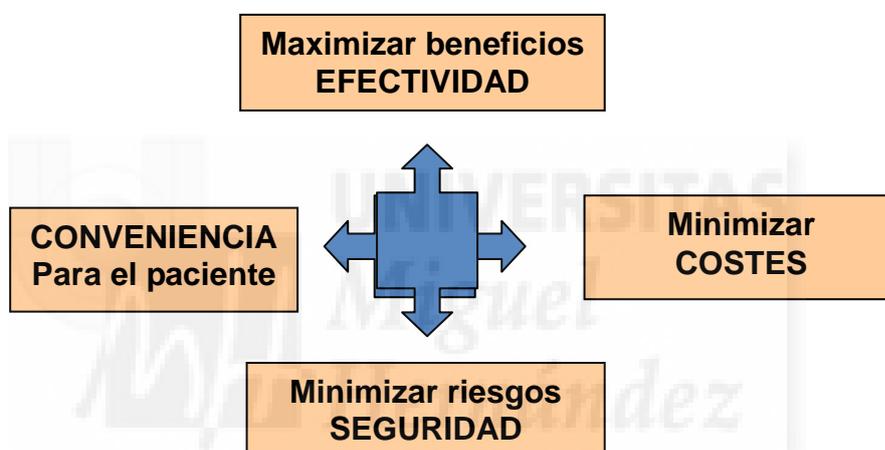
El paciente contribuirá al uso racional de medicamentos cuando utilice correctamente sólo los medicamentos por prescripción médica, en base a un problema de salud correctamente diagnosticado.

Es imprescindible proporcionar al paciente información clara y concisa sobre el correcto uso de los medicamentos y para mejorar los problemas de adherencia al tratamiento y las consecuencias negativas de la automedicación.

Una de las medidas a desarrollar para llevar a cabo el uso racional del medicamento es la mejora de la calidad de la prescripción y ésta se consigue mediante una prescripción racional. Ésta se realiza cuando el profesional bien informado, haciendo uso de su mejor criterio, prescribe al paciente un medicamento bien seleccionado, en la dosis adecuada durante el período de tiempo apropiado y al menor coste posible.

Los factores que influyen en la buena prescripción se aprecian en la Figura 7 <sup>34</sup>:

**Figura 7: Factores que influyen en una buena prescripción.**



### **1.7. Estudios que analizan la falta de adherencia a las guías clínicas del tratamiento antibiótico en pacientes con faringoamigdalitis.**

Algunos estudios han evaluado la proporción de comportamiento inadecuado del médico al prescribir fármacos antibióticos. Sin embargo, ninguno ha evaluado posibles factores asociados con esta falta de adherencia a las guías clínicas, tales como factores relacionados con el paciente (sexo, edad, diagnóstico) o con el profesional sanitario (sexo o formación). La mayoría de estos factores solamente se abordaron de forma descriptiva en dichos estudios y su asociación con la falta de adherencia es interesante que sea valorada.<sup>35-38</sup>

## **1.8. Departamento de Salud de Elda<sup>39</sup>.**

Al sureste de España se encuentra la Comunidad Valenciana, la cual tenía una población oscilante entre 3,722,362 habitantes en 1984 y 4,987,017 habitantes en el año 2013<sup>40</sup>.

El Departamento de Salud de Elda es un área de salud que cubre una zona industrial en la Comunidad Valenciana con un nivel económico y cultural medio-bajo. El número de habitantes de este Departamento presentó una oscilación entre 164,999 en 1984 y 193,588 en 2013<sup>40</sup>.

El Hospital General Universitario de Elda Virgen de la Salud se encuentra situado en las lomas de la sierra de La Torreta y da servicio a las localidades de La Algueña, Benejama, Biar, Campo de Mirra, La Cañada, Elda, Monóvar, Novelda, Petrer, Pinoso, La Romana, Salinas, Sax y Villena. El número total de personas de estas localidades es de 194,481 a fecha 10 de febrero de 2014 (50.3% de mujeres y 49.7% de hombres).

Este hospital dispone de un total de 1,963 trabajadores, de los cuáles el 25.8% son facultativos y el 53.1% personal de enfermería. Respecto a sus recursos, posee un total de 478 camas (371 para hospitalizaciones), un total de 43 locales de consultas externas, 11 quirófanos (1 de urgencias), 24 salas de urgencias hospitalarias (22 de reconocimiento, 1 de curas y 1 de yesos) y 25 camas de observación de urgencias.

Desde el año 2005 la Unidad de Investigación del Departamento de Salud de Elda continúa desarrollando actividad para dicho departamento. Esta unidad está ubicada actualmente en la planta sótano del primer edificio del hospital.

Tal como se ha comentado anteriormente, no hemos encontrado trabajos que analicen factores asociados a la falta de adherencia a las guías clínicas de tratamiento antibiótico en pacientes con faringoamigdalitis. Por ese motivo, como parte de esta tesis doctoral, decidimos realizar un estudio valorando dichos factores en el Departamento de Salud de Elda. A través del análisis de

estos factores, podremos tomar medidas que ayuden a disminuir este problema en la práctica clínica habitual.



## **2. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA.**





## **2.1 Métodos.**

### *Población de estudio*

Se corresponde con todos los pacientes diagnosticados de amigdalitis o faringoamigdalitis aguda con prescripción de medicación antibiótica en Atención Primaria en el Departamento de Salud de Elda.

Este departamento cubre un área de salud de 198,090 habitantes. Se trata de un área industrial cuyos habitantes tienen un nivel socio-económico medio-bajo<sup>41</sup>.

### *Diseño del estudio y participantes*

Estudio observacional transversal. Se seleccionó una muestra formada por todos los pacientes de cualquier edad (adultos y niños) con diagnóstico de faringoamigdalitis o amigdalitis (CIE-9-MC: 465.8 ó 463) que estaban tratados farmacológicamente con antibióticos en el mes de febrero de 2014. Todo paciente que sufriera algún tipo de alergia a algún medicamento antibiótico para estas patologías fue excluido.

La muestra fue seleccionada utilizando el sistema informático que registra todas las prescripciones realizadas por todos los médicos pertenecientes al Departamento de Salud de Elda. En esta región todas las prescripciones de antibióticos o cualquier otro tipo de fármacos tienen que realizarse a través de este sistema.<sup>42</sup> Utilizando este sistema informático obtuvimos todos los datos de las prescripciones de los pacientes diagnosticados con amigdalitis o faringoamigdalitis durante el periodo del estudio. Este sistema también registra datos demográficos (sexo y edad del paciente). Como todas las prescripciones

tienen que realizarse utilizando este sistema electrónico, no hubo datos perdidos, ya que todas las variables incluidas en este estudio son necesarias para cumplimentar una prescripción.<sup>42</sup>

### *Variables y medidas*

La variable principal de este estudio fue no adherencia a las guías para prescribir fármacos antibióticos. Un paciente estaba categorizado en el grupo de no adherencia si su facultativo no le había prescrito un tratamiento antibiótico primera elección. El tratamiento empleado se obtuvo a través de la historia clínica informatizada. Toda prescripción de cualquier medicamento es obligatoria realizarla por este método.<sup>42</sup>

Como variables secundarias (posibles factores asociados) se analizaron: sexo, enfermedad (amigdalitis o faringoamigdalitis), especialidad clínica (Atención Primaria o Pediatría), edad del paciente (años) y sexo del médico. Por otra parte, un médico que tenga la especialidad clínica de atención primaria, puede atender pacientes pediátricos, mientras que un médico con la especialidad de pediatría sólo atiende a niños. Todas las variables fueron obtenidas a través de la historia clínica electrónica.

### *Tamaño de la muestra*

El tamaño total de la muestra fue de 417 pacientes, de los cuales 303 fueron categorizados en el grupo de no adherencia, por lo tanto aproximadamente uno de cada tres pacientes mostró adherencia a las guías. El objetivo principal del estudio fue determinar factores asociados, por lo que se calculó la potencia del contraste de determinar si una odds ratio (OR) era diferente de 1 (no

asociación). Asumiendo una proporción de casos del 40%, una proporción de controles del 60% y una razón de controles por caso de 2:1, se obtuvo una potencia del 94.1% de este contraste.

### *Métodos estadísticos*

El análisis descriptivo fue realizado empleando la metodología habitual en ciencias de la salud (frecuencias, porcentajes, medias y desviaciones estándar). Para determinar los factores asociados con la no adherencia, se implementó un modelo de regresión logística binaria con todas las variables secundarias (no un modelo por pasos, ya que teníamos suficiente número de eventos para introducir todas las variables independientes en el modelo).<sup>41</sup> De esta forma se obtuvieron las OR ajustadas. Además las OR no ajustadas fueron calculadas. La bondad de ajuste del modelo se midió mediante el likelihood ratio test. Todo análisis fue realizado con una significación del 5% y se calcularon los intervalos de confianza (IC) para cada parámetro relevante. El software estadístico empleado fue IBM SPSS Statistics.

### *Cuestiones éticas*

Este estudio fue aprobado por el comité ético del Departamento de Salud de Elda. El estudio se realizó de acuerdo con los principios básicos de la Declaración de Helsinki World Medical Association y cumplió con las normas descritas en las guías de buena práctica clínica de la Unión Europea. Al tratarse de un estudio de práctica clínica habitual sin intervención alguna, no se solicitó consentimiento informado a los pacientes. Este procedimiento fue aprobado por el comité de ética.

## **2.2 Resultados**

De 421 pacientes con amigdalitis o faringoamigdalitis con prescripción antibiótica, 4 fueron excluidos por presentar alergia a la penicilina. De forma que el tamaño de la muestra final fue de 417 pacientes, de los cuales 303 presentaron no adherencia (72.7%, IC 95%: 68.4-76.9%).

Las características descriptivas y analíticas de la muestra analizada, se observan en la Tabla 1 (esta tabla se refiere a los anexos). Destacamos que la mayoría de los facultativos tenían la especialidad de atención primaria (95%), una edad media de 26 años. Respecto a los factores asociados con la no adherencia (modelo multivariante), se obtuvieron dos factores relacionados con el médico que fueron relevantes y estuvieron cerca de la significancia estadística: tener Atención Primaria como especialidad clínica ( $p= 0.055$ ) y ser hombre ( $p=0.088$ ) estuvieron asociados con un incremento en la probabilidad de no adherencia (no tener prescripción de antibióticos de primera elección). La bondad de ajuste del modelo fue significativa ( $p= 0.048$ ).

## **2.3 Discusión**

Este estudio aporta de forma innovadora conocimiento sobre factores asociados a la falta de adherencia a las guías clínicas cuando se trata de prescribir antibióticos de primera elección en pacientes con amigdalitis y faringoamigdalitis. Los factores encontrados fueron Atención Primaria como especialidad clínica y ser el médico hombre, los cuales tuvieron una asociación directa con la falta de adherencia. Por otra parte, se encontró que

aproximadamente en 3 de cada 4 pacientes, el médico no se adecuó a las guías.

En nuestra búsqueda bibliográfica encontramos cuatro trabajos que valoraron la proporción de pacientes que no recibían tratamiento antibiótico de primera elección en faringoamigdalitis. Estos autores determinaron una proporción de falta de adherencia a las guías que osciló entre 27.0% y 63.0% en niños, y fue del 78.05% en adultos<sup>35-38</sup>. Nuestra proporción estuvo más cercana a este último valor, posiblemente debido a que en nuestro estudio analizábamos tanto adultos como niños y la media de edad de nuestros pacientes era de 26 años (edad adulta). Respecto al análisis de factores asociados, no encontramos trabajos que valoraran dicho análisis, por lo que nuestros resultados son innovadores. Nosotros encontramos que la especialidad clínica y el sexo del médico fueron relevantes, aunque no alcanzaron la significancia estadística. La primera asociación mostró menor falta de adherencia en pacientes vistos por facultativos con pediatría como especialidad. Esto se ha visto reflejado en los otros estudios, ya que la proporción de inercia fue bastante inferior en niños que en adultos<sup>35-38</sup>. Respecto a la asociación con el sexo del médico, los hombres tuvieron menos probabilidad de seguir las guías. Esa asociación también ha sido vista en otras enfermedades, como la hipertensión arterial<sup>43</sup>.

Este estudio nos está indicando que existe un problema muy prevalente en la práctica clínica, que puede generar en resistencias antibióticas<sup>44-47</sup>. Para evitar este problema se deberían de realizar estudios cualitativos para determinar las razones porque los médicos no se adhieren a las guías clínicas. Otra posible solución, ya sugerida por Palazón-Bru et al.<sup>48</sup>, es integrar sistemas de alarma

en la historia clínica electrónica, de forma que cuando un paciente esté diagnosticado de amigdalitis o faringoamigdalitis, aparezca una pantalla indicando el algoritmo de actuación terapéutica. De esta forma posiblemente consigamos disminuir la prevalencia de este problema y con ello reducir las resistencias antibióticas.

### *Fortalezas y limitaciones del estudio*

La fortaleza principal de este estudio es la valoración de forma innovadora de factores asociados a la no adherencia de prescripción antibiótica de medicamentos de primera elección en pacientes diagnosticados de amigdalitis y faringoamigdalitis, es decir, se aporta un mayor conocimiento sobre este problema. Por otra parte, la potencia estadística para contrastar que una OR sea diferente de 1 (no asociación) fue superior al 90%.

Respecto al sesgo de selección, se utilizaron datos de todos los pacientes de febrero (invierno) de un año determinado y eso podría suponer un posible sesgo de selección, ya que los médicos podrían tener más carga de trabajo y estar fatigados; Por lo que sería interesante replicar el estudio en otra época del año. También podemos haber cometido un sesgo de selección obteniendo los datos de un sistema informático y no de fuentes primarias. Sin embargo como las prescripciones son obligatorias a través de este sistema, este sesgo queda minimizado.<sup>42</sup> En lo que refiere al sesgo de medición, se utilizaron variables de la historia clínica electrónica cuya cumplimentación era obligada realizarla de forma informatizada, lo que minimiza este posible sesgo<sup>42,48</sup>.

## 2.4 Conclusión

Este estudio nos indica que la no adherencia en prescribir antibióticos de primera elección en pacientes con amigdalitis o faringoamigdalitis tiene alta prevalencia. Además, esta falta de adherencia estuvo asociada con Atención Primaria como especialidad clínica y ser el médico hombre. Estos factores no fueron estadísticamente significativos, pero fueron muy relevantes. Teniendo en cuenta que esta prescripción inadecuada puede desembocar en resistencia antibiótica, se destaca la necesidad de implementar medidas dirigidas a los profesionales sanitarios, como la realización de estudios cualitativos, e implementación de sistemas de alarma en la historia clínica electrónica que ayuden a minimizar dicho problema.





### **3. REFERENCIAS.**





1. Unceta L, Cuerno Y, González A. Diagnóstico de faringitis estreptocócica en la consulta de atención primaria. Una antigua solución reconsiderada. *Acta Pediatr Esp.* 2005; 63: 314-20.
2. Romero J, Sánchez A, Corral O, Rubio M, Picazo JJ. Estudio de las infecciones pediátricas en el medio extrahospitalario. *Rev An Esp Ped.* 1999; 63: 112-16.
3. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Infecciones en el tracto respiratorio inferior. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosclinicos/seimc-procedimientoclinicoi.pdf> [Acceso Mayo 2015].
4. Centor RM. Expand the Pharyngitis Paradigm for Adolescents and Young Adults. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 812-5.
5. García Rodríguez JA. Documento de consenso sobre tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis. *Rev Esp Quinioterap.* 2003; 16: 74-8.
6. Suárez C, Gil- Carcedo LM, Marco J, Medina JE, Ortega P, Trinidad J, Tratado de otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (Tomo II). Medica Panamericana; 2008.
7. Mclsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ.* 2000; 163: 811-5.
8. Mclsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA.* 2004; 291: 1587-95.
9. Wagner FP, Mathiason MA. Using Centor Criteria to diagnose streptococcal pharyngitis. *The Nurse Practitioner.* 2008; 33: 10-12.

10. Mera R. Are clinical scoring systems for the diagnosis of group A $\beta$ -hemolytic streptococci pharyngitis useful? Southern Medical Journal. 2007; 100: 1187.

11. Llor C, Hernández Anadón S, Gómez Bertomeu FF, Santamaría Puig JM, Calviño Domínguez O, Fernández Pagés Y. Validación de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de la faringitis por estreptococo betahemolítico del grupo A. Aten Primaria. 2008; 40: 489-96.

12. Pichichero ME. Treatment and prevention of streptococcal tonsillopharyngitis. Last literature review version. Disponible en: <http://www.uptodate.com> [Acceso Diciembre 2010].

13. Bercedo Sanz A, Cortés Rico O, García Vera C, Montón Álvarez JL. Normas de Calidad para el diagnóstico y tratamiento de la Faringoamigdalitis aguda en Pediatría de Atención Primaria. Protocolos del GVR (publicación P-GVR-10) Disponible en: <http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm> [Acceso Mayo 2015].

14. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH; Infections Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2002; 15; 35: 113-25.

15. SEQ, SEOPC, SEIP, SEMG, SEMERGEN, SEMUE. Documento de consenso sobre tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis. Rev Esp Quimioter 2003; 16: 74-88.

16. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, et al. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. A Scientific Statement From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease

Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation*. 2009; 119: 1541-5.

17. Piñeiro Pérez R, Hijano Bandera F, Alvez González F, Fernández Landaluce A, Silva Rico JC, Pérez Cánovas C, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75: 342.e1-13.

18. Macris MH, Hartman N, Murray B, Klein RF, Roberts RB, Kaplan EL, et al. Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 377-81.

19. Tan T, Little P, Stokes T; on behalf of the Guideline Development Group. Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008; 337-437.

20. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 Suppl 2: S27-72.

21. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009; 64 Suppl 3: iii1-55.

22. Yoda K, Sata T, Kurata T. Oropharyngotonsillitis associated with Nonprimary Epstein-Barr Virus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126: 183-193.

23. Pichichero ME, Casey JR, Mayes T, Francis AB, Marsocci SM, Murphy AM, et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19: 917-23. Review.

24. Kaplan EL, Johnson DR. Unexplained reduced Microbiological efficacy of intramuscular benzathine Penicillin G and of oral Penicillin V in eradication of group A Streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics.* 2001; 108: 1180-86.

25. Nord CE, Heimdahl A, Tunér K. Beta-lactamase producing anaerobic bacteria in the oropharynx and their clinical relevance. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1988; 57: 50-4. Review.

26. Brook I, Yocum P. Quantitative measurement of beta lactamase in tonsils of children with recurrent tonsillitis. *Acta Otolaryngol.* 1984; 98: 556-9.

27. Lozano D, Larrondo, Herrera ML, Rivero E, Zamora R, Araújo Praderes LJ. *Acta Médica.* 1998; 8: 28-39.

28. World Health Organization. Comunicados de prensa. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/> [Acceso Mayo 2015].

29. Conference of Experts on the Rational Use of Drugs in Nairobi. Nairobi, Kenya; 1985. pp 25-29.

30. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (Boletín Oficial del Estado, número 178, de 27-07-2006).

31. Starting or strengthening a drug bulletin. A practical manual: International Society of Drug Bulletins and World Health Organization. 2005. Disponible en: <http://apps.who.int/medicine-docs/en/d/Js8111e/> [Acceso mayo 2015].
32. Management Sciences for Health and World Health Organization. Drug and Therapeutics Committee Training Course. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical Management Plus Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health. 2007. Disponible en: <http://www.msh.org/projects/rpmpplus/Resources/TrainingInitiatives/All-DTC-Training-uides.cfm> [Acceso Mayo 2015].
33. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/home.htm](http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/home.htm) [Acceso Mayo 2015].
34. Barber N. What constitutes good prescribing? BMJ. 1995; 310: 923-5.
35. Fernandez Gonzalez N, Herrero Morín JD, Solis Sanchez G, Suarez Castañón C, Fernandez Fernandez EM, Calle Miguel L, Crespo Hernandez M. Variabilidad e idoneidad del tratamiento antimicrobiano de las otitis agudas pediátricas en Asturias. Acta Pediatr Esp. 2013; 71: e176-8
36. Murphy M, Bradley CP, Byrne S. Antibiotic prescribing in primary care, adherence to guidelines and unnecessary prescribing--an Irish perspective. BMC Fam Pract. 2012; 13: 43.
37. Uijen JH, Bindels PJ, Schellevis FG, van der Wouden JC. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002-2008. Scand J Prim Health Care. 2011; 29: 75-9.

38. Principi N, Marchisio P, Sher D, Boccazzi A, Moresco RC, Viola G, et al. Control of antibiotic therapy in paediatric patients. II. Appropriateness of antibiotic choice in selected diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981; 20: 119-21.
39. Portal del Departamento de salud de Elda. Disponible en: <http://www.elda.san.gva.es/WebBlanca/> [Acceso Febrero 2014].
40. Instituto Nacional de Estadística; 2013. Disponible en: <http://www.ine.es>.
41. Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de-la Rosa DM, Carbonell-Torregrosa MÁ, Martínez-Díaz AM, Gil-Guillén VF. Predictive models for all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic inpatients. A cohort study. *Int J Clin Pract*. 2015; 69: 474-84.
42. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Agencia Valenciana de Salud). Resolución de 13 de enero de 2010, resolución del Director Gerente de la Agencia Valenciana de Salud por el que se establecen nuevas condiciones en la prescripción, planificación y entrega de recetas médica oficiales de la Conselleria de Sanitat. Valencia: Conselleria de Sanitat (GeneralitatValenciana), 2011.
43. Nilsson PM, Journath G. Effective consultation for patients with hypertension: does the physician's gender matter for risk-factor control? *Womens Health (Lond Engl)*. 2008; 4: 433-4.
44. Ras Vidal E, Noguera Vila I. Estudio sobre la adhesión al tratamiento antibiótico en las enfermedades agudas en la población infantil de atención primaria. *Aten Primaria*. 2005; 35: 114
45. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42: 521-7.

46. Pechere JC. Patients' interviews and misuse of antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(Suppl 3): S170-3

47. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340: c2096.

48. Palazón-Bru A, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Pallarés-Carratalá V, Valls-Roca F, Sanchís-Domenech C, et al. Is the physician's behavior in dyslipidemia diagnosis in accordance with guidelines? Cross-sectional ESCARVAL study. *PLoS One*. 2014; 9: e91567.





## 4. ANEXOS.





## Original article

# Nonadherence to guidelines for prescribing antibiotic therapy to patients with tonsillitis or pharyngotonsillitis: a cross-sectional study

---

**Pilar Rico-Ferreira**

Pharmacy Service, General University Hospital of Elda, Elda, Spain

**Antonio Palazón-Bru**

Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Spain  
Research Unit, General University Hospital of Elda, Elda, Spain

**Miriam Calvo-Pérez**

Pharmacy Service, General University Hospital of Elda, Elda, Spain

**Vicente Francisco Gil-Guillén**

Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Spain  
Research Unit, General University Hospital of Elda, Elda, Spain

---

**Address for correspondence:**

Prof. Antonio Palazón-Bru PhD, Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, Carretera de Valencia-Alicante S/N, 03550, San Juan de Alicante, Spain.

Tel: +34 965919449; Fax: +34 965919450;  
antonio.pb23@gmail.com

---

**Keywords:**

Antibacterial agents – Guideline adherence – Inappropriate prescribing – Physician's practice patterns – Physicians, primary care – Tonsillitis

Accepted: 13 April 2015; published online: 7 May 2015

Citation: *Curr Med Res Opin* 2015; 1–4

---

**Abstract**
**Objectives:**

Although previous studies have assessed nonadherence to guidelines for prescribing antibiotic therapy in patients with pharyngotonsillitis (prescription of another antibiotic rather than one of first choice: amoxicillin and/or penicillin V, except in the case of penicillin allergy), none analyzed associated factors. Consequently, we conducted a study to assess the possible factors associated with the problem of nonadherence.

**Methods:**

This cross-sectional study analyzed a sample of 417 patients with tonsillitis or pharyngotonsillitis treated with antibiotics during February 2014 in a Spanish region. The data were obtained through electronic records. Independent variables: gender, disease (tonsillitis or pharyngotonsillitis), clinical specialty (primary care or pediatrics), age and physician's gender. To identify factors associated with nonadherence, the adjusted odds ratios (ORs) were calculated through a binary logistic regression model with all the independent variables. The confidence interval (CI) was calculated for all relevant parameters.

**Results:**

Of 417 patients, 303 were categorized to the nonadherence group (72.7%, 95% CI: 68.4–76.9%). Two factors associated with the physician were relevant and close to statistical significance: primary healthcare as a clinical specialty (OR = 2.3,  $p=0.055$ ) and male gender (OR = 1.5,  $p=0.088$ ).

**Conclusions:**

Nonadherence in prescribing first-choice antibiotics to patients with tonsillitis or pharyngotonsillitis is highly prevalent. We emphasize the need to implement measures to help minimize this problem and, thus, antibiotic resistance, such as undertaking qualitative studies to assess the reasons for inappropriate prescription or the incorporation of alert systems in the electronic records.

**Limitations:**

As we analyzed data from all the patients in winter, it would be interesting to replicate this study at another time of the year.

**Introduction**

Appropriate prescribing of antibiotics in clinical practice is very important since nonadherence to guidelines and inappropriate prescribing can generate a serious antimicrobial resistance problem<sup>1–4</sup>. In acute pharyngotonsillitis, clinical guidelines indicate that the antibiotic of choice is amoxicillin and/or penicillin V, except in the case of penicillin allergy<sup>5–7</sup>.

To prevent bacterial resistance, and despite the excellent treatments available in clinical practice for treating acute pharyngotonsillitis, it is suspected that, in many decisions, doctors do not adhere to the guideline recommendations, not prescribing the first-choice antibiotics. Studies have evaluated the proportion of inappropriate physician's behavior when prescribing antibiotic drugs<sup>8-11</sup>. However, none have assessed the possible factors associated with this outcome, such as factors associated with the patient (gender, age, diagnosis) or with the healthcare professional (gender, training). Most of these factors were only addressed descriptively in the studies mentioned and their association with nonadherence is interesting to assess<sup>8-11</sup>. For this reason, we decided to conduct a study in a Spanish region to evaluate the association of these factors with this problem. Through analysis of these factors, measures can be taken that may reduce the inappropriate prescribing of antibiotics.

## Patients and methods

### Study population

The study population included all patients diagnosed with acute tonsillitis or pharyngotonsillitis with a prescription for antibiotic medication in primary healthcare at the Department of Health of Elda (Spain). This department covers a healthcare area of 198,090 inhabitants. It is an industrial area whose residents have a medium to low socio-economic level<sup>12</sup>.

### Study design and participants

This cross-sectional study analyzed a sample of patients of all ages (adults and children) diagnosed with pharyngotonsillitis or tonsillitis (ICD-9-CM: 465.8 or 463) who were treated pharmacologically with antibiotics during the month of February 2014. Any patient allergic to antibiotic drugs for these conditions was excluded.

The sample was selected using the computer system that records all medical prescriptions made by all physicians belonging to Elda health department. In this area all prescriptions for antibiotics or any other drug have to be made through this system<sup>13</sup>. Using this computer system we collected the prescription data for all patients diagnosed with acute tonsillitis or pharyngotonsillitis during the study period. This system also records demographic data (patient age and gender). As all prescriptions have to be made using this electronic system, there were no missing data, given that all the variables included in this study are also required to be recorded in the computer before a prescription can be filled<sup>13</sup>.

### Variables and measurements

The dependent variable of this study was nonadherence to guidelines for prescribing antibiotic therapy. In other words, a patient was categorized to the nonadherence group if his or her doctor had not prescribed a first-choice antibiotic treatment. The treatment used was obtained through the computerized medical record. Use of this method is mandatory for the prescription of all medication<sup>13</sup>.

The independent variables (possible associated factors) analyzed were: gender, disease (tonsillitis or pharyngotonsillitis), clinical specialty (primary care or pediatrics), patient age (years) and physician's gender. A doctor whose specialty is primary care can treat both adult and pediatric patients, while a physician specializing in pediatrics only treats children. All the variables were obtained from the electronic medical records.

### Sample size

The total sample size was 417 patients, 303 of whom were categorized to the nonadherence group; thus approximately one in three patients showed adherence to the guidelines. As the main objective of the study was to identify the associated factors, the power of the test was calculated to determine whether the odds ratio (OR) was different from 1 (no association). Assuming a proportion of cases of 40%, a proportion of controls of 60% and a ratio of controls per case of 2:1, a power of 94.1% was obtained for this test.

### Statistical methods

The descriptive analysis was performed using the standard methodology in health sciences (frequencies, percentages, means and standard deviations). To determine the factors associated with nonadherence, a binary logistic regression model was implemented with all the independent variables (not a stepwise model, as we had a sufficient number of events in our sample to introduce all the independent variables in the model)<sup>12</sup>. In this way the adjusted ORs were obtained. Furthermore, the unadjusted ORs were calculated. The goodness of fit of the model was measured using the likelihood ratio test. All analyses were performed at a significance level of 5% and confidence intervals (CIs) were calculated for each relevant parameter. The statistical software used was IBM SPSS Statistics 19.

### Ethical issues

This study was approved by the ethics committee of the Department of Health of Elda. The study was conducted in

accordance with the basic principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki and met the standards described in the European Union guidelines for good clinical practice. Being a study of routine clinical practice without any intervention, informed consent was not requested from the patients. This procedure was approved by the ethics committee.

## Results

Of 421 patients with tonsillitis or pharyngotonsillitis and an antibiotic prescription, four were excluded due to allergy to penicillin, leaving a final sample size of 417 patients, 303 of whom were categorized to the nonadherence group (72.7%, 95% CI: 68.4–76.9%).

The descriptive and analytical characteristics of the sample analyzed are shown in Table 1. Notably, most of the physicians were primary care specialists (95%) and the mean age of the patients was 26 years. Regarding the factors associated with nonadherence (multivariate model), two physician-related factors were relevant and close to statistical significance: having primary healthcare as a clinical specialty ( $p=0.055$ ) and being male ( $p=0.088$ ) were associated with an increase in the likelihood of nonadherence (not being prescribed a first line antibiotic). The goodness-of-fit of the model was significant ( $p=0.048$ ).

## Discussion

This study is the first to provide knowledge about factors associated with nonadherence to clinical guidelines when prescribing first-choice antibiotics to patients with tonsillitis and pharyngotonsillitis. The factors found were primary healthcare as a clinical specialty and the physician being male, which had a direct association with nonadherence. Furthermore, it was found that the physician did not prescribe first line treatments for 3/4 of the patients.

In our literature search we found four studies that assessed the proportion of patients not receiving the first-choice antibiotic treatment in pharyngotonsillitis.

These studies ascertained a rate of nonadherence to guidelines ranging between 27.0% and 63.0% in children, and 78.05% in adults<sup>8–11</sup>. Our rate (72.7%) was closer to the latter value, possibly because in our study we analyzed both adults and children and the mean age of our patients was 26.0 years (adulthood). Regarding the analysis of associated factors, we found no studies evaluating these; hence, our results are innovative. We found that the clinical specialty and the gender of the physician were highly relevant, although they did not reach statistical significance. The former association showed lower nonadherence in patients seen by physicians specializing in pediatrics. This was also seen in the other studies, where the nonadherence ratio was significantly lower in children than in adults<sup>8–11</sup>. Concerning the association with physician gender, the male physicians were less likely to adhere to the guidelines. This association has also been seen with other disorders, such as hypertension<sup>14</sup>.

This study shows that the problem of nonadherence is very prevalent in clinical practice, and can lead to antibiotic resistance<sup>1–4</sup>. To help avoid this problem and with the goal of appropriate prescribing, qualitative studies could be undertaken in order to determine the reasons why physicians fail to adhere to clinical guidelines. Another possible solution, as suggested by Palazón-Bru *et al.*<sup>15</sup>, is to integrate alert systems into the electronic medical history such that, when a patient is diagnosed with tonsillitis or pharyngotonsillitis, a screen appears indicating the algorithm for therapeutic action. In this way, we may succeed in decreasing the prevalence of this problem and thereby reduce antibiotic resistance.

## Strengths and limitations of the study

The main strength of this study is the innovative assessment of factors associated with nonadherence in prescribing first-choice antibiotics to patients diagnosed with tonsillitis or pharyngotonsillitis, thereby contributing to a greater understanding of this issue. In addition, the statistical power to test that an OR was different from 1 (no association) was higher than 90%.

**Table 1.** Analysis of nonadherence to guidelines in patients with tonsillitis or pharyngotonsillitis in a Spanish region, 2014 data.

Variable	Total $n=417$ $n(\%)/\bar{x}\pm s$	Unadj. OR (95% CI)	$p$ Value	Adj. OR (95% CI)	$p$ Value
Male gender	206 (49)	1.2 (0.8–1.8)	0.466	1.2 (0.77–1.9)	0.423
Tonsillitis	234 (56)	0.67 (0.43–1.0)	0.074	0.8 (0.47–1.4)	0.402
Primary healthcare as a clinical specialty	394 (95)	2.6 (1.1–6.1)	0.031	2.3 (0.98–5.6)	0.055
Age (years)	26 $\pm$ 23	1.0 (1.0–1.0)	0.143	1.0 (0.99–1.0)	0.418
Male gender (physician)	203 (49)	1.5 (0.98–2.3)	0.061	1.5 (0.94–2.3)	0.088

$n$  (%), absolute frequency (relative frequency);  $\bar{x}\pm s$ , mean  $\pm$  standard deviation; Unadj. OR, unadjusted odds ratio; Adj. OR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval.

ORs were adjusted for gender, main disease, clinical specialty, age and physician's gender.

Goodness of fit of the model (likelihood ratio test):  $\chi^2=11.2$ ,  $p=0.048$ .

Regarding selection bias, data from all patients in February (winter) of a given year were used and this could be a possible selection bias, as doctors could be under increasing workload pressures and fatigued. Therefore, it would be interesting to replicate this study at another time of the year. We may also have committed selection bias by obtaining the data from a computerized system and not from the primary source. Nevertheless, as use of this system is compulsory in order to make out drug prescriptions this particular bias was minimized<sup>13</sup>. With respect to measurement bias, we used variables taken from the electronic medical records that were required to be completed in computerized form, which again minimized this potential bias<sup>13,15</sup>.

## Conclusion

This study indicates that nonadherence in prescribing first-choice antibiotics to patients with tonsillitis or pharyngitis is highly prevalent. Additionally, this nonadherence was associated with primary healthcare as a clinical specialty and the physician being male. These factors were not statistically significant but they were very relevant. Considering that inappropriate prescribing can lead to antibiotic resistance, we emphasize the need to implement measures aimed at healthcare professionals, such as a qualitative study, together with the application of alert systems within electronic medical records to help minimize this problem.

## Transparency

### Declaration of funding

This study was not funded.

### Declaration of financial/other relationships

P.R.-F., A.P.-B., M.C.-P., and V.F.G.-G. have disclosed that they have no significant relationships with or financial interests in any commercial companies related to this study or article.

CMRO peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

### Acknowledgments

The authors thank Maria Repice and Ian Johnstone for help with the English language version of the text.

## References

1. Ras Vidal E, Noguera Vila I. Estudio sobre la adhesión al tratamiento antibiótico en las enfermedades agudas en la población infantil de atención primaria. *Aten Primaria* 2005;35:114
2. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:521-7
3. Pechère JC. Patients' interviews and misuse of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3):S170-3
4. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096
5. Tan T, Little P, Stokes T; on behalf of the Guideline Development Group. Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a437
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2):S27-72
7. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64(Suppl 3):iii1-55
8. Fernández González N, Herrero-Morín JD, Solís Sánchez G, et al. Variabilidad e idoneidad en el tratamiento antimicrobiano de las faringoamigdalitis agudas pediátricas en Asturias, España. *Arch Argent Pediatr* 2012;110: 207-13
9. Murphy M, Bradley CP, Byrne S. Antibiotic prescribing in primary care, adherence to guidelines and unnecessary prescribing – an Irish perspective. *BMC Fam Pract* 2012;13:43
10. Uijen JH, Bindels PJ, Schellevis FG, van der Wouden JC. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002–2008. *Scand J Prim Health Care* 2011;29:75-9
11. Principi N, Marchisio P, Sher D, et al. Control of antibiotic therapy in paediatric patients. II. Appropriateness of antibiotic choice in selected diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:119-21
12. Ramírez-Prado D, Palazón-Bru A, Folgado-de-la Rosa DM, et al. Predictive models for all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic inpatients. A cohort study. *Int J Clin Pract* 2015;69:474-84
13. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Agencia Valenciana de Salud). Resolución de 13 de enero de 2010, resolución del Director Gerente de la Agencia Valenciana de Salud por el que se establecen nuevas condiciones en la prescripción, planificación y entrega de recetas médicas oficiales de la Conselleria de Sanitat. Valencia: Conselleria de Sanitat (Generalitat Valenciana), 2011
14. Nilsson PM, Journath G. Effective consultation for patients with hypertension: does the physician's gender matter for risk-factor control? *Womens Health (Lond Engl)* 2008;4:433-4
15. Palazón-Bru A, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, et al. Is the physician's behavior in dyslipidemia diagnosis in accordance with guidelines? Cross-sectional ESCARVAL study. *PLoS One* 2014;9:e91567



