

Curso 2004/05
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/27
I.S.B.N.: 84-7756-668-2

MIGUEL ÁNGEL HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

**Utilización de medicamentos
en niños de atención primaria de salud**

Director
EMILIO JOSÉ SANZ ÁLVAREZ



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

In memoriam

Rafael Usero

Te llevamos en el corazón. Hasta siempre.

Sería necesario editar otro libro para incluir un justo agradecimiento a las personas que han hecho posible este proyecto: más de doscientos médicos y siete equipos de investigación de cinco países tan distintos como distantes, con el objetivo común de aportar nuestro granito de arena para contribuir al bienestar de los más pequeños. Solamente esta idea hace que estos años de trabajo hayan merecido la pena.

A todos y todas, mi más sincero agradecimiento por vuestro trabajo, valiosas aportaciones durante la redacción de las publicaciones y por vuestra comprensión.

Quiero agradecer a mi Director de Tesis, el Profesor Emilio J. Sanz Álvarez, el haberme dado la oportunidad de disfrutar aprendiendo, con un proyecto de investigación tan complejo como ilusionante en el que ha sido infinitamente más valioso el camino recorrido que la meta conseguida, así como su constante apoyo, optimismo y crítica constructiva a lo largo de la elaboración de esta tesis.

A mis padres, pacientes espectadores y activos animadores durante todo el proceso, porque os debo lo que soy.

A Almudena, por regalarme su sinceridad, apoyo moral y amor verdadero en estos años.

A los amigos y amigas que me han acompañado en este viaje desde el siglo XX al XXI, demostrando de la manera más auténtica el valor de la amistad.

A todo el personal docente y no docente del Departamento de Farmacología de la Universidad de La Laguna y del Centro Regional de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias.

Gracias de todo corazón.

Santa Cruz de Tenerife, mayo de 2005

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

I) INTRODUCCION GENERAL Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO....	11
II) RESUMEN:	
• OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	23
• PACIENTES Y MÉTODOS.....	25
• RESULTADOS:	
- Parte I. Comparativo 7 localizaciones.....	39
- Parte II. Estudio comparativo del tratamiento de la otitis media aguda.....	53
- Parte III. Análisis comparativo por indicaciones terapéuticas.....	59
- Parte IV. Comparativo de Tenerife (1982-1997)	69
• DISCUSIÓN.....	79
• CONCLUSIONES	101
III) REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105
IV) PUBLICACIONES.....	121

ANEXO 1: LISTADO DE COORDINADORES LOCALES

ANEXO 2: FORMULARIO PRINCIPAL DE RECOGIDA DE DATOS

ANEXO 3: FORMULARIO DE RECOGIDA DE REACCIONES

ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

ANEXO 4: GUÍA DE ACTUACIÓN FACILITADA A LOS MÉDICOS

PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

I- INTRODUCCIÓN GENERAL Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La atención a los pacientes pediátricos de Atención Primaria supone, en buena medida, la realización de actividades preventivas y de promoción de la salud basadas en guías o programas protocolizados y concordantes con la evidencia científica (1;2), dada la importancia que adquieren estas actividades por su impacto futuro en la mejora de los indicadores de salud de la población atendida.

De esta manera se aporta soporte técnico al personal sanitario, disminuyendo la variabilidad en la práctica clínica y se ofrece educación para la salud orientada tanto al niño sano durante su desarrollo como a sus padres, proporcionando la información necesaria y prestando el apoyo oportuno adaptado a las diferentes edades del niño y a los diferentes niveles socioeconómicos y culturales de los padres o cuidadores. Por lo tanto, en general se abordan problemas de salud que no suelen ser graves ni crónicos, pero que pueden generar una importante ansiedad en determinadas circunstancias, relacionadas tanto con el personal sanitario como con los padres o cuidadores. La propia realidad y características de los problemas de salud más frecuentemente abordados en la consulta de Atención Primaria determina que los diagnósticos de la mayoría de los procesos agudos sean establecidos en base a la anamnesis, signos, síntomas y exploración física del niño, sin confirmación a través de otras pruebas complementarias (microbiología, radiología, etc.).

Estos factores hacen necesario el establecimiento de una adecuada relación médico/enfermera - niño/padres, que sea lo suficientemente consistente y equilibrada como para conseguir el cumplimiento de los objetivos terapéuticos, preventivos y de promoción de la salud, a través de una adecuada comunicación e información. Reconociendo la importancia de este vínculo, también hay que señalar la existencia de numerosos factores que se interrelacionan entre sí en el complejo equilibrio de esta relación, entre los que cabe destacar por su importancia:

- El nivel de conocimiento de los padres, que determina en buena parte sus expectativas hacia el personal sanitario, ha sido informado como bajo o mejorable en diversas publicaciones (3;4) y se encuentra influido por el nivel socioeconómico (5;6) y en menor medida, por la cada vez mayor influencia de la

globalización de la información a través de los medios de comunicación e internet (7).

- La formación y habilidades en entrevista clínica del médico, que le permitan el reconocimiento del perfil individual, familiar y social de cada niño y las expectativas que genera, ponderando el nivel de conocimiento para poder pactar un plan de cuidados adecuado, evitando la influencia que sobre su juicio definitivo puedan tener las expectativas de los padres (3;8;9), así como la tendencia a la imposición de su propio criterio (10).
- La capacidad del médico para transmitir de modo oral y escrito una información adecuada al nivel cultural de sus interlocutores, que permita mejorar su conocimiento, así como de hacerles partícipes en la discusión para la toma de decisiones, que en muchos casos no se aborda de manera integral por parte del médico (11).
- El establecimiento de estrategias individualizadas que favorezcan la adherencia a las recomendaciones, valorando no solo el papel de los padres, sino también el del niño (12), y detectando los incumplimientos con un adecuado nivel de sospecha (13), cuestión de vital importancia y que requiere propuestas innovadoras (14).
- La elevada variabilidad en la práctica clínica encontrada en la literatura (15), con una heterogénea utilización de las guías de práctica clínica (16).
- La presión asistencial y el tiempo disponible por consulta, que no siempre permiten un abordaje adecuado de los problemas de salud.

La prescripción de medicamentos en niños

Cabe destacar la importancia del volumen asistencial y por tanto, de prescripción farmacológica, que supone la atención a los niños en Atención Primaria. Por ejemplo, en la Comunidad Autónoma de Canarias y considerando el rango de edad desde recién nacido hasta los 14 años, la población infantil supuso en 2004 un total de 297.423 niños, que corresponden al 15.5% de la población total (17). En la red de Centros de Salud del sistema sanitario público canario fueron atendidas en 2003 un total de 1.499.088 consultas pediátricas, lo que supone el 10,7% del total de consultas de la Atención Primaria de Canarias (18).

En este complejo contexto de la consulta pediátrica de Atención Primaria es donde se enmarca el presente trabajo, que pretende abordar una de las dificultades añadidas a las ya mencionadas anteriormente: la prescripción de fármacos en la práctica clínica de Atención Primaria. En este aspecto el médico encuentra una cierta complejidad farmacológica. La búsqueda del mejor tratamiento posible para un niño se enfrenta al hecho de que una buena parte de los fármacos no están aprobados para uso pediátrico (unlicensed¹), o bien la información disponible sobre el uso de medicamentos a estas edades es escasa (usos off label²) (19), dado que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas sufren variaciones sucesivas a lo largo del desarrollo del niño (20;21).

Aunque la experiencia clínica en el uso de medicamentos en los niños es amplia, en la actualidad se dispone de poca evidencia científica que apoye los planteamientos clínicos empíricos hasta el punto de que, aún en la actualidad, los pacientes pediátricos pueden seguirse considerando “huérfanos terapéuticos” (22). Esta importante limitación ha desencadenado la prescripción creciente de medicamentos no autorizados expresamente para niños (unlicensed) o bien para indicaciones o rangos de edad no recogidos en ficha técnica (off-label), usos que se extienden incluso a los niños tratados con antídotos contra sustancias tóxicas (23). Estos fenómenos han sido puestos de manifiesto de manera notable en la literatura, tanto detectando su presencia (24;25) y características (26), como identificando poblaciones de riesgo (27) o llamando la atención sobre la necesidad de ensayos clínicos de utilización de medicamentos en niños (28).

Teniendo en cuenta todas estas limitaciones, no se debe olvidar que la concordancia que establece el médico entre el diagnóstico clínico y la adecuada prescripción de fármacos a través de una correcta indicación para un paciente concreto, son la base fundamental de la buena utilización de los medicamentos. Por tanto, el conocimiento de los patrones diagnósticos y terapéuticos, así como de la adecuación entre diagnóstico y prescripción adquieren el máximo interés, habida cuenta de las

¹ *Unlicensed: fármacos en cuyas indicaciones oficialmente autorizadas no figuran enfermedades específicas de la infancia o ese rango de edad.*

² *Off-label: fármacos autorizados para la edad pediátrica, pero que no tienen especificadas dosis, vías de administración, etc., o que se utilizan en recién nacidos o niños que se encuentran fuera de las especificaciones aprobadas en la ficha técnica.*

numerosas publicaciones que advierten sobre hábitos incorrectos de prescripción en muy diversos aspectos. Entre ellos, es especialmente relevante el uso inadecuado de antibióticos global (29-33) y por diagnósticos o grupos de diagnósticos específicos (34-37), así como el aumento de las resistencias bacterianas que origina (38;39). La enorme cantidad de propuestas publicadas para la mejora de la prescripción de antibióticos (40-44) y los esfuerzos por medir su evolución a lo largo del tiempo (45-48), confirman que la correcta utilización de este grupo terapéutico supone un problema de primera magnitud para los investigadores y responsables de los servicios nacionales de salud.

Estudios de utilización de medicamentos

Si bien se ha recogido con frecuencia en la literatura la conveniencia y necesidad de la realización de estudios de utilización de fármacos en niños, tanto en su vertiente de ensayos clínicos aleatorizados (22;27;28;49;50) como epidemiológicos y de descripción de patrones de prescripción (51;52;53;54), su ejecución presenta diversas dificultades y condicionamientos en la práctica, que traen como consecuencia el hecho de que sea una de las áreas menos exploradas de la Farmacología Clínica. Por eso los niños, además de ser “huérfanos terapéuticos” como ya se ha comentado, pueden también considerarse unos verdaderos “huérfanos metodológicos” (55) si nos atenemos a la información disponible sobre el balance riesgo/beneficio de las terapias farmacológicas que reciben en las consultas.

Las dificultades metodológicas incluyen la propia complejidad del diseño y desarrollo de ensayos clínicos, el escaso apoyo en financiación por parte de la industria farmacéutica, la complicada extrapolación de los resultados en pacientes cuyas edades y características varían desde el recién nacido hasta el adolescente (56), así como los condicionantes éticos asociados.

Además, el abordaje de estos estudios tiene un marco de referencia que se ha venido comentando a lo largo de la introducción y que viene determinado fundamentalmente por las siguientes peculiaridades:

- Los patrones terapéuticos para las mismas entidades clínicas difieren de unos lugares a otros, existiendo una elevada variabilidad en la práctica clínica.

- La utilización de medicamentos para indicaciones no autorizadas o no aprobadas para edades pediátricas o determinados rangos de edad.
- Sobreutilización en la prescripción o elección de antibióticos que no se consideran de primera elección para los procesos infecciosos agudos más frecuentes del ámbito de la Atención Primaria.
- Probable sobreuso de fármacos global. El número de fármacos prescritos por niño en cada consulta constituye un indicador global de la calidad de la prescripción (57).

En consecuencia, subyace la necesidad de conseguir ampliar los conocimientos existentes sobre la prescripción a pacientes pediátricos de Atención Primaria, al ser un subgrupo poblacional especialmente sensible a los efectos de los fármacos.

Los estudios publicados hasta ahora realizan sus mediciones en base a diversas fuentes:

1. Bases de datos poblacionales de prescripción farmacológica (54;58), que permiten identificar a cada paciente por separado, obteniendo información más específica e individualizada a lo largo del tiempo.
2. Bases de datos de prescripción farmacológica o datos procedentes de las oficinas de farmacia (31;59-63), que permiten el análisis del número y tipo de prescripciones por grupos farmacológicos, no siempre en relación con los diagnósticos para los que fueron prescritos.
3. Bases de datos de registros de las consultas médicas (36).
4. Estudios basados en la cumplimentación de formularios prediseñados por parte de los médicos, en los que se registran diversos aspectos relacionados con los diagnósticos y la prescripción en la consulta (15;64-67).
5. Estudios basados en entrevistas o en la cumplimentación de formularios prediseñados por parte de los padres (68;69).
6. Cuestionarios enviados por correo a los médicos (70;71).

Se observa que la mayor parte de los trabajos se encuentran referidos a un solo país o región en particular, con pocas excepciones que comparen al menos, dos

localizaciones diferentes (15;29;66;70;72). Hay que tener en cuenta que las características culturales, organizativas, económicas y políticas, así como las relaciones establecidas con la industria farmacéutica difieren de manera notable entre unos países y otros. Estas características modulan de modo importante los comportamientos individuales y las relaciones médico-paciente-padres, así como los perfiles de prescripción en cada país y en las diferentes regiones de cada nación, que también poseen sus propias peculiaridades.

Probablemente por estos motivos, se observa el hecho de que perfiles epidemiológicos de morbilidad parecidos en diferentes países no se acompañan de perfiles de tratamientos farmacológicos similares. Sin embargo, se encuentran pocos estudios que analicen los patrones diagnósticos y terapéuticos de forma combinada, así como trabajos que registren las indicaciones concretas para las cuales los médicos han prescrito los fármacos.

Grupo Europeo de Investigación en Utilización de Medicamentos (EURO-DURG)

Este acercamiento al estudio de las características de la prescripción, su variabilidad geográfica y los ámbitos de mejora, es lo que inició la constitución del Grupo Europeo de Investigación en Utilización de Medicamentos (EURO-DURG). Este grupo internacional de investigación tuvo su origen en los esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que inició las actividades del DURG como grupo de expertos a mediados de los años setenta. Sin embargo, este desarrollo ha sido a expensas fundamentalmente de estudios centrados en población adulta.

El EURO-DURG tiene como premisa la necesidad de realizar estudios en el nivel de los pacientes, tratando de identificar las características de los prescriptores y de los receptores de los fármacos, así como de determinar las causas que generan la prescripción valorando el balance riesgo/beneficio, y tratando de averiguar si los pacientes se toman las medicinas correctamente. En último término, el objetivo global es averiguar si una determinada terapia farmacológica es adecuada o no, en base a la evidencia científica (73).

Otro de los retos consiste en avanzar hacia la estandarización de la información entre los diferentes países del mundo, con el objetivo de permitir la realización de

estudios comparativos. En este sentido, la adopción de clasificaciones internacionales para los fármacos (Clasificación Anatómica, Terapéutica y Clínica-ATC) y para los diagnósticos e indicaciones (Clasificación Internacional de las Enfermedades en sus versiones CIE-9 y CIE-10) ha supuesto un enorme avance en la consecución de estos objetivos.

Desde el inicio de los trabajos del DURG se han llevado a cabo diferentes iniciativas que han contribuido al intercambio de información científica en diferentes actividades congresuales y encuentros periódicos (74-76) con un notable incremento de los estudios de utilización de medicamentos y de la colaboración entre países, destacando los estudios comparativos en hipertensión arterial (77), diabetes mellitus (78), automedicación (79) y, en lo que se refiere a la prescripción en pacientes pediátricos cabe destacar la experiencia comparativa entre Tenerife (España) y Suecia (66).

A partir de la reunión específica sobre estudios de utilización de medicamentos en niños, celebrada en Novisad (antigua Yugoslavia) en junio de 1988, se constituyó el grupo sobre estudios de utilización de medicamentos en niños, incluido en el DURG. El presente proyecto, “CHILDURG”, se encuentra dentro de los estudios colaborativos de este grupo.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Dada la escasez de experiencias en estudios comparativos supranacionales para el estudio de la prescripción en pacientes pediátricos de Atención Primaria, se estableció (conjuntamente con el grupo de trabajo “CHILDURG” del EURO-DURG), el objetivo de diseñar y desarrollar un proyecto que, partiendo del conocimiento de los patrones diagnósticos y terapéuticos de diversas áreas de salud en países distintos, permitiera la posibilidad de comparar estos datos, siguiendo una metodología común y reproducible en cualquier punto del planeta. Las líneas fundamentales que originaron el proyecto toman como marco de actuación las siguientes premisas:

- Realizar un estudio comparativo descriptivo en países europeos de diferente nivel de desarrollo, tanto de la Unión Europea (UE) como extracomunitarios,

que no dispusieran de una infraestructura oficial con bases de datos suficientemente desarrolladas como para realizar estudios de utilización de medicamentos en condiciones aceptables.

- Estudio de la prescripción en condiciones reales de las consultas pediátricas de Atención Primaria.
- Integrar a los médicos como participantes en el proyecto, al ser los efectores de la prescripción y, por tanto, quienes en el futuro podrán asumir medidas correctoras para los problemas detectados.

Denominado “CHILDURG”, al centrarse específicamente en pacientes pediátricos de Atención Primaria del continente europeo, integrado en las líneas de trabajo del EURO-DURG y en base a la experiencia positiva de estudios publicados anteriormente (65;66), se pretenden detectar posibles áreas de mejora en las diferentes variables analizadas con un enfoque descriptivo y de bajo coste de ejecución, para que pueda ser asumido por países de diferente nivel socioeconómico.

Los países escogidos representan un amplio rango de niveles de cuidados y sistemas de acceso a los Servicios de Salud. Se trata de dos países de la Unión Europea (España y Francia), dos países candidatos (Eslovaquia y Bulgaria¹) y un país no perteneciente a la UE (Rusia). En cada país se seleccionó un grupo de investigadores de referencia y en varios de ellos (España, Eslovaquia y Rusia) se realizó un muestreo regional².

Independientemente de las características demográficas y de asistencia sanitaria, el proyecto de investigación pretende analizar patrones de prescripción transnacionales, dada la importancia que, en cualquier caso, tiene la atención a los niños en el ámbito de la Atención Primaria.

Tomando como base los estudios realizados por el grupo “CHILDURG”, esta tesis doctoral está basada en las siguientes publicaciones, que se enumeran a continuación como citas bibliográficas:

¹ En el momento de la realización del estudio eran países candidatos. Eslovaquia es miembro de la UE desde 2004, mientras que Bulgaria firmó el Tratado de Adhesión a la UE el 25 de abril de 2005.

² El estudio comparativo regional sólo pudo llevarse a cabo en España. Los datos de Eslovaquia y Rusia, si bien fueron recogidos en diversas poblaciones, se remitieron agregados al Centro Coordinador.

1. Sanz E, Hernandez MA, Ratchina S, Stratchounsky L, Peire MA, Lapeyre-Mestre M, Kriska M, Krajnakova H, Momcheva H, Encheva D, Martínez-Mir I, Palop V. “Drug utilisation in outpatient children. A comparison among Tenerife, Valencia, and Barcelona (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria), Bratislava (Slovakia) and Smolensk (Russia).” *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(2):127-134.
2. Sanz E, Hernandez MA, Kumari M, Ratchina S, Stratchounsky L, Peire MA, Lapeyre-Mestre M, Kriska M, Krajnakova H, Momcheva H, Encheva D, Martínez-Mir I, Palop V. “Pharmacological treatment of acute otitis media in children. A comparison among seven locations: Tenerife, Barcelona and Valencia (Spain), Toulouse (France), Smolensk (Russia), Bratislava (Slovakia) and Sofia (Bulgaria). *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Mar;60(1):37-43. Epub 2004 Jan 29.
3. Sanz E, Hernandez MA, Ratchina S, Stratchounsky L, Peire MA, Lapeyre-Mestre M, Kriska M, Krajnakova H, Momcheva H, Encheva D, Martínez-Mir I, Palop V. “The prescriber’s indications for drugs in childhood: a survey in five european countries (Spain, France, Bulgaria, Slovakia and Russia.)”. *Acta Paediatrica*. Aceptado para publicación el 27 de abril de 2005. En prensa en septiembre-octubre de 2005.

II- RESUMEN

OBJETIVOS GENERALES

1. Valorar la posibilidad de llevar a cabo estudios comparativos supranacionales de utilización de medicamentos en pacientes pediátricos de Atención Primaria, incluyendo los diagnósticos, indicaciones y prescripciones farmacológicas, en diferentes localizaciones de Europa occidental y oriental.
2. Analizar las similitudes y diferencias en los patrones diagnósticos y terapéuticos de las diferentes localizaciones, en una doble vertiente:
 - Comparación de los datos obtenidos en 7 localizaciones europeas.
 - Comparación de la variación en el tiempo de los patrones diagnósticos y de prescripción en Tenerife en un periodo de 15 años.
3. Detección de áreas para posibles mejoras en los hábitos de prescripción farmacológica de los médicos participantes en las diferentes localizaciones analizadas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realización de una recogida de datos homogénea en las diferentes localizaciones del estudio, mediante la utilización de la misma metodología de trabajo, asegurando la comparabilidad de los registros recogidos y con referencias a pacientes concretos.
2. Inclusión, durante la recogida de los datos, de información específica sobre diagnósticos e indicaciones para los fármacos prescritos.
3. Diseño y desarrollo de una base de datos común y unificada que incluya a todas las localizaciones participantes, realizando una entrada de datos homogénea.

4. Obtención de los mapas diagnósticos de las diferentes localizaciones con el fin de realizar un análisis comparativo de las diferentes localidades entre sí.
5. Descripción y comparación de patrones terapéuticos específicos seleccionados para el análisis, agrupándolos de acuerdo con criterios de calidad establecidos:
 - Número de fármacos prescritos por consulta.
 - Uso global de los diferentes grupos farmacológicos.
 - Uso global de antibióticos.
 - Patrones terapéuticos de antibioterapia para los diagnósticos más frecuentes en pediatría de Atención Primaria.
 - Análisis detallado de los patrones globales de tratamiento de la otitis media aguda.
 - Análisis de las consultas de revisión del niño sano y patrón de utilización de medicamentos.
6. Descripción de la utilidad del método de análisis por indicaciones terapéuticas mediante la comparación de diferentes patrones de prescripción farmacológicos:
 - Indicaciones de antibioterapia para los cuadros infecciosos más frecuentes en pacientes pediátricos de Atención Primaria.
 - Indicaciones para mucolíticos.
 - Indicaciones para el ácido acetilsalicílico.
7. Análisis de la variación temporal de los patrones diagnósticos y de prescripción en Tenerife durante un periodo de 15 años.

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Descriptivo, transversal, multicéntrico e internacional.

LOCALIZACIONES PARTICIPANTES:

Se enumeran a continuación las localizaciones participantes en el estudio:

- Tenerife (España).
- Barcelona (España).
- Valencia (España).
- Toulouse (Francia).
- Sofía (Bulgaria).
- Eslovaquia: 28 localizaciones que se denominan en conjunto como “Bratislava”, localidad del Coordinador Local.
- Rusia: varias localizaciones que incluyeron San Petesburgo, Ekaterinburg, Kazan, Kaliningrado y Smolensk. Se denominan en conjunto como “Smolensk”, localidad de la Coordinadora Local.

REQUERIMIENTOS GENERALES:

Este trabajo está basado en la obtención, en cada localización participante, de una muestra representativa de pacientes pediátricos de Atención Primaria.

Para la correcta obtención de dichas muestras, se plantearon una serie de requisitos imprescindibles para garantizar la adecuada selección y asesoramiento de los médicos participantes, la correcta aleatorización de los pacientes y la homogeneidad del proceso de recogida y registro de los datos. Estos requerimientos se describen a continuación:

1- Centro Coordinador.

Localizado en el Departamento de Farmacología de la Universidad de La Laguna (Tenerife, España). Trabaja desde 1997 en la coordinación, estandarización, control de la calidad y análisis de los datos obtenidos en las localizaciones participantes.

Se estableció una red con investigadores de varios países para procurar optimizar las posibilidades del estudio. Finalmente, las localizaciones participantes y sus grupos de investigación aprobaron y desarrollaron un proyecto común. La estandarización definitiva de la recogida de datos se completó a través de varios mecanismos:

- Mecanismos similares de selección de médicos participantes y pacientes en todas las localizaciones, a través de los Coordinadores locales.
- Codificación idéntica de los datos en todas las muestras obtenidas.
- Creación de una base de datos común para todas las localizaciones participantes, realizando el análisis de los datos a partir de esa base global y estandarizada.

2- Coordinadores Locales.

Se requirió la presencia de un coordinador en cada localización, con acreditada experiencia en metodología de la investigación, actuando como persona de contacto con el Centro Coordinador y siendo responsable de la implantación del estudio, del reclutamiento y asesoramiento de los médicos participantes, así como del seguimiento de la recogida de datos en su localización. Los Coordinadores Locales recopilaron los datos registrados por los médicos participantes y tras revisar su consistencia y fiabilidad, los enviaron finalmente al Centro Coordinador según el formato preestablecido. La relación completa de los Coordinadores Locales se encuentra recogida en el Anexo 1.

En el momento del diseño del estudio, se invitó a participar a centros e investigadores de diferentes países buscando una representación geográfica y de desarrollo socioeconómico global de los países europeos. Tras diferentes contactos se seleccionaron y accedieron a participar 5 países, que en el momento del estudio eran: dos miembros de la UE (España y Francia), dos países en situación de candidatos (Eslovaquia y Bulgaria) y un país no perteneciente a la UE (Rusia). De este modo se aseguró la representación de diferentes modelos de organización sanitaria y social dentro del ámbito europeo.

3- Selección de los médicos participantes.

Los médicos participantes debían ser aquellos que, en primera instancia, atendían a los niños en las consultas de Atención Primaria. En algunos países (España) la consulta de los niños en Atención Primaria se lleva a cabo en exclusiva por pediatras, como regla general de organización, siendo sustituidos en su defecto por médicos de familia. En los otros países el médico que atendió a los niños era normalmente un médico general o especialista en Medicina Familiar y Comunitaria (o título equivalente), aunque también en algunos casos fueron pediatras quienes atendieron las consultas en esas localizaciones.

Los Coordinadores Locales seleccionaron aleatoriamente a los médicos que, tras una entrevista personal, aceptaron participar en el estudio. A cada uno de ellos se les explicó la naturaleza y objetivos del estudio, el proceso de aleatorización de los pacientes y la metodología en el registro de los datos, facilitándoles además, una guía de rápido manejo y consulta para una adecuada comprensión y cumplimentación de los registros (en el Anexo 2 se recoge el modelo de la guía de actuación entregada a los médicos).

4- Selección de los pacientes.

La muestra se obtuvo mediante muestreo aleatorio sistemático (explicado a los médicos participantes e incluido en la documentación aportada), del 10 al 30% de los pacientes atendidos diariamente en la consulta. Se consideró este rango teniendo en cuenta la variabilidad de la presión asistencial de los médicos participantes, con el objeto de minimizar el impacto sobre la actividad diaria de la consulta, así como para evitar una cumplimentación inadecuada de los datos debida a la carencia de tiempo disponible.

5- Tamaño de la muestra.

Se estableció un número mínimo de 15 médicos (15 a 50) y de 1.000 consultas (1.000-2.000) por localización.

6- Duración de la recogida de datos.

Entre 3 y 6 meses, según la organización y posibilidades de cada localización, durante el periodo 1997-2000. Se procuró que la recogida de datos se realizara aproximadamente en la misma época del año para evitar en lo posible diferencias en los

patrones diagnósticos (fundamentalmente) y terapéuticos ocasionadas por cambios estacionales.

HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS

El registro de los datos se obtuvo a través de la cumplimentación por parte de los médicos participantes de un formulario principal en cada consulta seleccionada y, eventualmente, un segundo formulario utilizado únicamente para el registro de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (en los Anexos 3 y 4 pueden observarse ejemplos de ambos modelos de formularios). Los detalles de cada formulario se muestran a continuación:

1. **Formulario principal:** en el que los médicos participantes registraron información sobre:
 - Datos personales: iniciales (primeras tres letras de nombre y apellidos), fecha de nacimiento y sexo.
 - Diagnóstico principal y complementarios, con la duración del curso clínico en cada caso (horas, días, semanas o meses).
 - Fármacos prescritos: incluyendo indicaciones, dosis y vías de administración.
 - Tipo de prescripción: se refiere a si el fármaco es de nueva prescripción, repetición o indicado por otro médico.

El formato del formulario fue diseñado para una rápida y sencilla cumplimentación, con objeto de minimizar la sobrecarga de trabajo en la consulta diaria de los médicos participantes y asegurar la correcta homogeneización de la muestra obtenida.

2. **Formulario de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM):** debía ser cumplimentado si se detectaba o sospechaba una RAM, incluyendo datos personales, presentación clínica y órganos/aparatos afectados, diagnóstico/os, fármaco o fármacos sospechosos de ser responsables de la RAM, etc.

PROCESO DE RECOGIDA DE LAS MUESTRAS

Una vez recogidos los formularios, fue revisada su correcta cumplimentación por cada Coordinador Local y posteriormente remitidos al Centro Coordinador, con posibilidad de utilización de varios formatos:

1. Mediante la introducción de los registros desde papel a una base de datos informatizada, creada expresamente en el Centro Coordinador y enviada en formato “CD-ROM” al Coordinador Local. Dicha base está basada en el formato “FP3” del programa informático “FILEMAKER PRO 4.0®”, que se utilizó posteriormente para el análisis de los datos en el Centro Coordinador. En este formato se recibieron los datos de Toulouse y Valencia, además de los de Tenerife, sede del Centro Coordinador.
2. En otros formatos (formularios cumplimentados sin codificar, DBF, Excel, Access, etc.), correspondientes a las muestras remitidas desde Barcelona, Eslovaquia, Bulgaria y Rusia. En estos casos fue el Centro Coordinador el encargado de exportar los datos a la base informática arriba reseñada, para garantizar la homogeneidad y estandarización de la muestra.

CARACTERÍSTICAS DE LA BASE DE DATOS INFORMATIZADA

Una parte relevante del proyecto ha sido el desarrollo de una base de datos relacional específica para este estudio. Dicha base fue creada a través de la aplicación informática FILEMAKER PRO 4.0®, seleccionada tanto para la creación de las bases de datos como para la realización del análisis y explotación de los resultados obtenidos, dadas las características de versatilidad, elevadas prestaciones en el manejo y compatibilidad con los dos sistemas operativos más extendidos en estos momentos (Windows® y MAC-OS®).

El objetivo principal de la creación de la base de datos es la estandarización de la información procedente de diferentes localizaciones en diversos idiomas. Los registros son introducidos a partir de los datos obtenidos por los médicos participantes en los formularios facilitados a tal efecto y descritos anteriormente. Dicha base se ha almacenado en formato CD-ROM, que se encuentra disponible para la eventual recogida de nuevas muestras (se considera actualmente requisito la remisión de los

datos en este formato). Con este proceso se ha conseguido la estandarización definitiva de todos los registros, en una base unificada y fácilmente accesible para el análisis de la información recogida. De esta manera pueden introducirse los datos desde los formularios en formato papel directamente en la base, que se encuentra estructurada en los tres archivos principales que se describen a continuación:

- **CHILDID** (Identificación): almacena el formulario principal y corresponde en la aplicación informática a la pantalla de entrada de datos (ver Figura 1), que reproduce el formulario entregado a los médicos participantes y donde, en la práctica, son almacenadas todas las variables recogidas y ya comentadas en el apartado “Hoja de recogida de datos”.
- **CHILDDX** (Diagnósticos): almacena los diagnósticos a partir de los datos introducidos en CHILDID, ordenados por localización y codificados en CIE-9, con posibilidad de conversión a CIE-10 y viceversa, en el caso de que los datos fueran codificados a través de la CIE-10 en alguna localización participante (ver Figura 2). Se añade información complementaria de utilidad para el análisis (edad, género, código de centro y médico, duración del curso clínico, etc.).
- **CHILDFARM** (Fármacos): almacena los fármacos prescritos a partir de los datos introducidos en CHILDID, ordenados por localización y codificados en las categorías ATC. Incluye la indicación asociada al fármaco concreto y todos los datos de administración (dosis, unidad, vía y tipo de prescripción), así como el desglose por principios activos del medicamento. En las localizaciones españolas se mantuvo la codificación del código nacional de la especialidad. Se muestra una pantalla de ejemplo en la Figura 3.

Debe señalarse que en el momento del volcado de los datos, solamente es necesario introducir los parámetros en CHILDID, quedando automáticamente distribuidos los diagnósticos y los fármacos en sus bases correspondientes (CHILDDX Y CHILDFARM). Como resultado de este proceso, la información queda almacenada en tres bases de datos relacionadas que recogen el formulario principal, la información sobre diagnósticos y los datos de prescripción.

Se desarrollaron una serie de archivos complementarios y necesarios para la codificación (se representan en la Figura 4), incluyendo una base de ICD 9 y 10 (con archivo de conversión entre ambas versiones), bases de fármacos o sus clasificaciones (codificación internacional ATC y bases de medicamentos españoles), así como archivos que almacenan los códigos asignados por el Centro Coordinador para cada una de las variables registradas en los formularios (género, vía de administración, tipo de fármaco, etc.).

CODIFICACIÓN DE LOS DATOS

Realizada en el Centro Coordinador o revisada en el caso de que el Coordinador Local enviara el volcado de los datos en el formato facilitado en CD-ROM, según las categorías de las principales clasificaciones aceptadas internacionalmente:

- ICD-9 simplificado (3 dígitos) para diagnósticos e indicaciones.
- ATC (nivel 4) para los fármacos.
- Se elaboraron códigos complementarios para la codificación del resto de las variables de los formularios: centro, médico, sexo, curso clínico, dosis, ruta de administración y tipo de prescripción.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

En todo momento se ha tenido en cuenta la obligación de confidencialidad de toda la información registrada, por parte de los médicos participantes, Coordinadores Locales y Centro Coordinador, responsable en último término de la recepción y custodia de los datos. Cada niño quedó identificado en la base de datos por su fecha de nacimiento, códigos de su centro y médico, así como por las iniciales de nombre y apellidos. Esto permite la identificación de cada niño pero no el acceso a su identidad. De hecho, los datos personales e identidad de cada paciente solo eran conocidos por su médico respectivo. Ni los Coordinadores Locales ni, por supuesto, el Centro Coordinador Internacional tuvieron acceso a los datos de identificación personal de cada paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

El almacenamiento y gestión de las referencias bibliográficas han sido llevados a cabo con la aplicación informática “REFERENCE MANAGER 9.0®”.

CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS EN LOS CUATRO APARTADOS

PARTE I: Comparativo 7 localizaciones.

- Representa el estudio de la muestra total obtenida por localizaciones y de la que derivan todos los apartados restantes.
- Se consideraron infecciones de vías respiratorias altas (URTI) a la agrupación de las siguientes categorías de la Clasificación CIE-9: faringitis aguda (código 462), sinusitis aguda (código 461), laringitis/traqueitis (código 464), “catarro común” (código 460) e infecciones inespecíficas del tracto respiratorio superior (código 465).
- Los resultados de Reacciones Adversas Medicamentosas no pudieron obtenerse en todas las localizaciones con los niveles de calidad requeridos, por lo que se excluyeron del estudio al no ser comparables. Los formularios correspondientes fueron remitidos a los Centros de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de cada localización participante para su análisis.

PARTE II: Estudio comparativo del tratamiento de la otitis media aguda.

- A partir de la muestra global se obtuvieron para el análisis los casos de otitis media aguda agrupados por las siguientes categorías de la Clasificación CIE-9: código 381 (OMA no supurativa) y 382 (OMA supurativa o no especificada).

PARTE III: Análisis comparativo por indicaciones terapéuticas.

- A partir de la muestra global se obtuvieron para el análisis las indicaciones terapéuticas con sus correspondientes fármacos prescritos.
- Las indicaciones para antibióticos escritas por los médicos participantes fueron clasificadas en dos categorías:
- “Correcta”: cuando el antibiótico fue prescrito para las indicaciones CIE-9 de amigdalitis aguda (código 463), otitis media aguda (códigos 381 y 382) y neumonía (códigos 480, 481, 482, 483, 484 y 486).

- “Incorrecta”: cuando el antibiótico se indicaba para los códigos CIE-9 de catarro común (código 460), síntomas respiratorios generales (varios códigos), bronquitis y bronquiolitis (código 466), infecciones inespecíficas de tracto respiratorio superior (código 465), faringitis (código 462), laringitis /traqueitis (código 464) o “infecciones virales no especificadas” (código 079).
- Como criterio para el análisis se consideró a las penicilinas, correspondientes a la categoría ATC J01C (Antibióticos betalactámicos, penicilinas; incluyendo combinaciones con inhibidores de la beta-lactamasa) como antibióticos de primera elección en las amigdalitis y otitis media agudas.

PARTE IV: Comparativo de Tenerife (1982-1997).

- A partir de la muestra global se obtuvo para el análisis la muestra global se obtuvo para el análisis la muestra de Tenerife, con el objeto de compararla con otra muestra obtenida en 1982 (65) con la misma metodología.
- Se consideraron infecciones de vías respiratorias altas (URTI) a la agrupación de las siguientes categorías de la Clasificación CIE-9: faringitis aguda (código 462), sinusitis aguda (código 461), laringitis/traqueitis (código 464), “catarro común” (código 460) e infecciones inespecíficas del tracto respiratorio superior (código 465).

FIGURA 1: Vista de la pantalla principal de entrada de datos (“CHILDID”) con la aplicación FileMaker Pro 4.0®

FileMaker Pro - [Childid]

Archivo Edición Modo Selec Formato Guión Ventana Ayuda

INTERN...
498
Registros: 9035
Desordends.

CHILDRUG

Drug utilization in outpatient children International Study

MAIN FORM

COUNTRY N° PROTOCOL PROTOCOL TEN499

CHILD ID			DIAGNOSIS			
DATE	CENTRE	DOCTOR	ICD-9	ICD-10	ORIGINAL NAME	CLIN. COURSE
9/06/97	2	4	463		Acute tonsillitis	2 Days
INITIALS SAM HIL HER			GENDER 2 Female			
DATE-BIRTH 15 de abr de 1996			AGE 2			
			2			

ATC GROUP	NAME OF DRUG	ATC OSLO	INDICATION	DOSAGE	U	ROUTE	TYPE
J01CR01	AMOKYPLUS	Ampicillin and enzyme	463 Acute tonsillitis	15,0	8	1	1
R06AC01	FLUIDASA	Mepyramine	519 Other diseases of	45,0	5	1	2

Number of ATC DOCID

100 Visualizar

FIGURA 2: Vista de la pantalla de diagnósticos (“CHILDDX”) con la aplicación FileMaker Pro 4.0®

FileMaker Pro - [Childdx]

Archivo Edición Modo Selec Formato Guión Ventana Ayuda

Diagnosis

9316

Registros: 11490

Desordends.

CHILDURG
Drug utilization in outpatient children International Study
DIAGNOSIS FORM

INTID RUS1198600018

Age	Gender	1198600018
13	1	
Centre	Doctor	
4	5	

CLINICAL COURSE
2

Original Name

ICD9 490	ICD10 J40
ICD9 Group DISEASES OF THE RESPIRATORY SYSTEM	ICD10 Group Bronchitis, not specified as acute or chronic
ICD9 Subgroup Chronic obstructive pulmonary disease and allied conditions (490-496)	ICD10 Name Bronchitis, not specified as acute or chronic
ICD9 name Bronchitis, not specified as acute or chronic	

ICD9 GIVEN 490 countrycode RUS

100 Visualizar

FIGURA 3: Pantalla de prescripción farmacológica (“CHILDFARM”) con la aplicación FileMaker Pro 4.0®

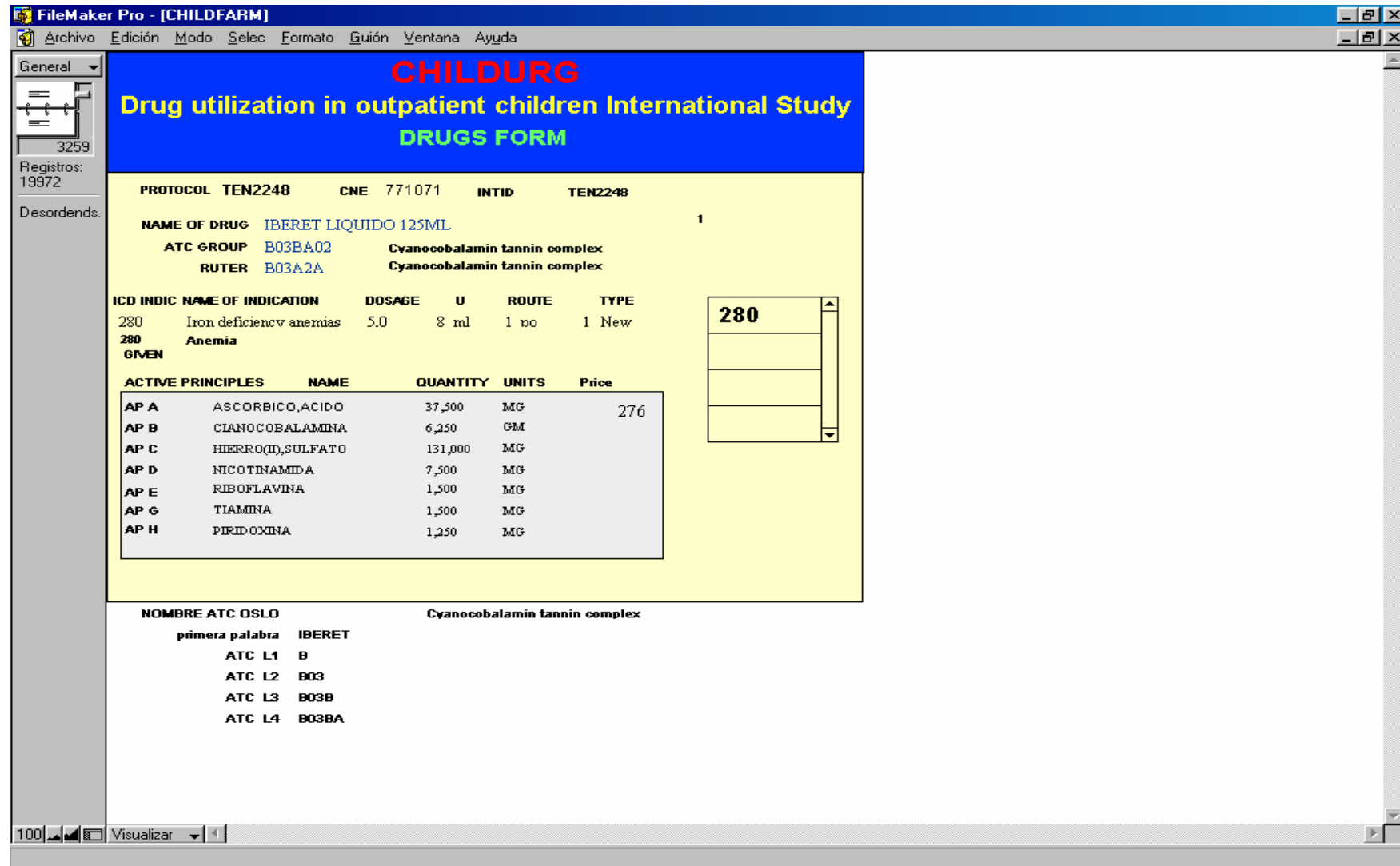
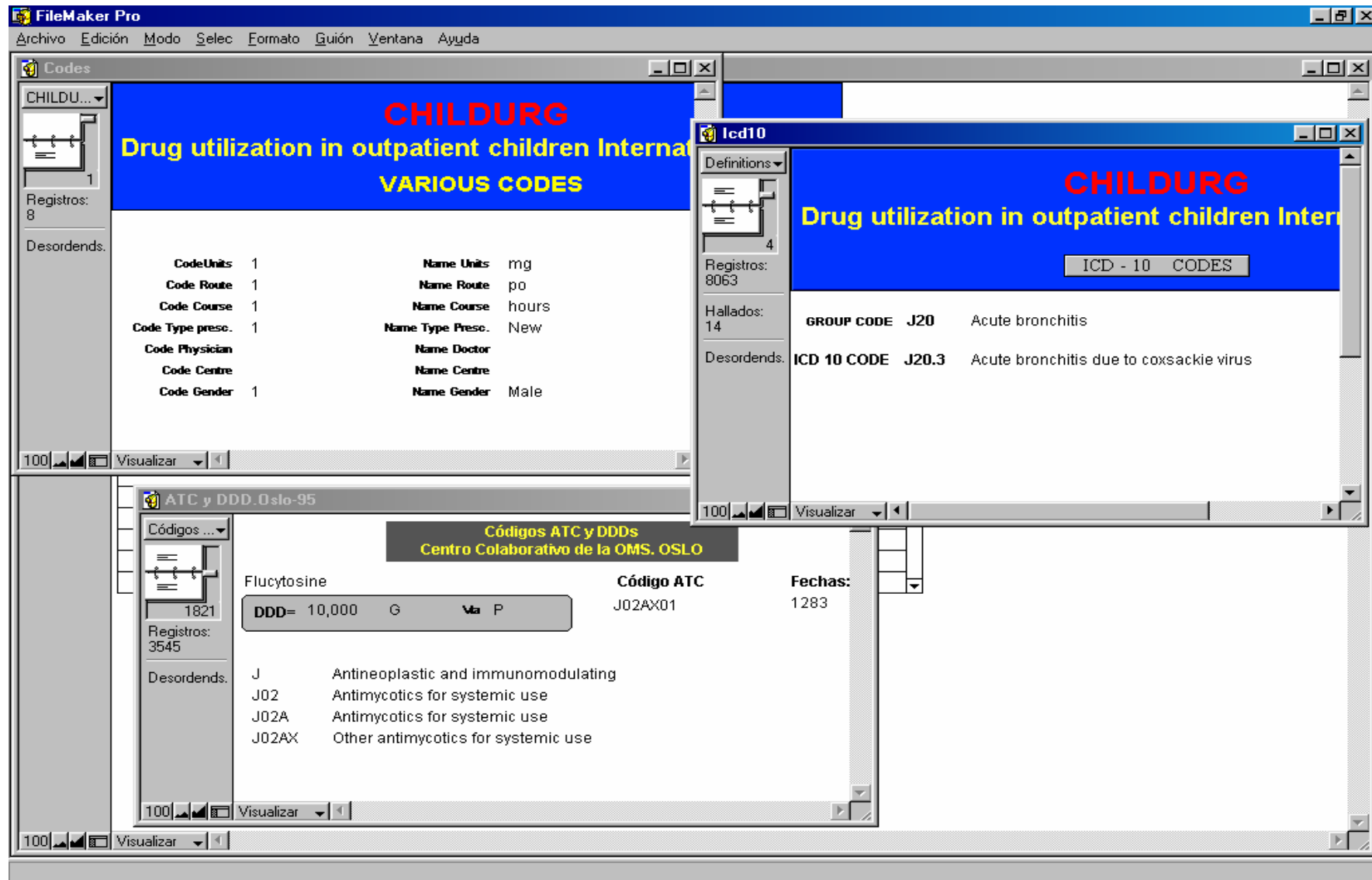


FIGURA 4: Pantallas auxiliares de codificación y apoyo informativo con la aplicación FileMaker Pro 4.0®



RESULTADOS

Se exponen a continuación los resultados obtenidos en cada una de las partes, que se corresponden con las tres publicaciones en las que se basa esta tesis doctoral, con la excepción de la Parte IV que recoge los resultados pertenecientes al análisis comparativo de Tenerife.

PARTE I. COMPARATIVO 7 LOCALIZACIONES.

En la Tabla 1 se muestra un resumen comparativo de las muestras recogidas y sus características.

Diagnósticos

La media de diagnósticos por paciente registrada fue bastante similar en todas las localizaciones, desde 1.1 en Smolensk hasta 1.5 en Bratislava. En la Tabla 2 se puede observar una comparativa con los 10 diagnósticos más frecuentemente registrados en cada localización, que suponen entre el 72.6% y el 87.7% de todos los diagnósticos según la muestra. Las infecciones de tracto respiratorio superior se encuentran en la primera posición en todos los casos, con variaciones desde el 46% de Smolensk hasta el 18.3% de Tenerife. La prevalencia del asma fue más alta en Tenerife (8.4%), frente al 2.8% de Toulouse y el 1.6% de Sofía. La amigdalitis es un diagnóstico común en las primeras posiciones de todas las localizaciones, aunque su presencia es mayor en Sofía (20.7%) que en el resto (desde un 12.7% de Bratislava hasta un 4.7% en Toulouse). La otitis, bronquitis y las afecciones dermatológicas son también diagnósticos frecuentemente registrados en todas las muestras. La neumonía sólo aparece en las primeras 10 entidades clínicas registradas en el caso de Sofía (3.8%) y Smolensk (2.3%). La gastroenteritis está presente en todas las localizaciones, excepto en Bratislava, donde fue sustituida en los 10 diagnósticos más frecuentes por la gastritis y otras patologías digestivas. No se observaron diferencias significativas con respecto a la distribución del resto de los diagnósticos en las diferentes muestras.

Número de fármacos por niño

La media de fármacos prescritos por niño experimentó notables variaciones, oscilando entre 1.3 en Barcelona hasta 2.9 en Smolensk.

En la Figura 5 se muestra como mientras en Tenerife, Barcelona y Valencia sólo se prescribieron uno o dos fármacos por paciente (representando el 73.7%, 82.5% y

83.8% del total de pacientes respectivamente), en Sofia y Smolensk la tendencia se desplaza hacia dos a cuatro fármacos por paciente (75.8% y 69% del total respectivamente); Bratislava y Toulouse mantienen una posición intermedia (de uno a tres fármacos, correspondientes al 76.9% y 73.2% de los pacientes respectivamente).

Grupos farmacológicos prescritos

Aunque no se observaron grandes diferencias en el patrón de grupos farmacológicos prescritos en cada localización, hecho que se resalta en la Figura 6, sí cabe destacar la presencia de preparados homeopáticos en la muestra de Toulouse (un 1.7% del total de fármacos utilizados), que no se encuentran presentes en ninguna medida en el resto de las muestras.

Uso de antibióticos

Si bien el uso global de antibióticos no ofrece variaciones importantes (desde un 16.2% de todas las prescripciones en Toulouse, hasta un 30% en Barcelona), se han observado notables diferencias en la distribución de los grupos de antibióticos entre las distintas localizaciones estudiadas, lo que puede observarse en la Figura 7.

- El uso global de penicilinas se mantuvo con pocas diferencias en todas las localizaciones, oscilando desde un 39.7% de todos los antibióticos prescritos en Toulouse hasta un 57.9% en Valencia.
- La prescripción de cefalosporinas fue baja en Bratislava (16.5%) y muy reducida en Smolensk (0.72%), pero más alta en el resto de localizaciones, desde un 19.5% en Barcelona hasta un 28% en Tenerife.
- Los macrólidos fueron utilizados de manera notable, oscilando entre un 12.6% de todos los antibióticos prescritos en Toulouse hasta un 24.7% en Smolensk, si bien Sofia se mostró como la excepción con un uso más reducido (5.6%).
- El trimetoprim y sus combinaciones se prescribieron en Smolensk (23.3%), Sofia (11.8%) y Bratislava (8.7%), mientras que en otras localizaciones como Barcelona (2.4%), Tenerife (2.1%) o Toulouse (1.6%) su uso es notablemente bajo.
- El grupo de los aminoglucósidos fue prescrito únicamente en Smolensk y Sofia, representando el 2.6% y 1% de todos los antibióticos pautados respectivamente.

- Las tetraciclinas tuvieron un uso escaso en las diferentes muestras (Sofía 3%), no estando presentes en Barcelona y Tenerife.
- Cabe destacar el hecho de que en Toulouse, el grupo terapéutico J01X (que incluye el ácido fusídico y la fosfomicina), supuso el 17% del total de antibióticos utilizados, aunque debe tenerse en cuenta para entender este resultado, que este grupo incluye una forma farmacéutica de presentación rectal que contiene clofoctol (Octofene®) y es prescrito frecuentemente a niños afectados de rinitis y faringitis, únicamente en esta localización, siendo codificado como “otros antibacterianos”.

Patrones de prescripción de antibióticos en diferentes entidades clínicas

Se han seleccionado tres entidades clínicas de frecuente diagnóstico en las consultas pediátricas extrahospitalarias, aparte de la otitis media aguda que se comenta en el siguiente apartado, para establecer comparaciones en la prescripción de antibióticos entre unas localizaciones y otras, concretamente el catarro común cuando fue codificado como único diagnóstico o conjuntamente con “revisión de niño sano”, la amigdalitis aguda y la bronquitis aguda. En la Figura 8 se puede observar el porcentaje de niños tratados con antibióticos en las diferentes muestras, para estas tres entidades clínicas:

- Catarro común: los niños diagnosticados no recibieron antibióticos en Bratislava, una pequeña cantidad fue prescrita en Tenerife y Valencia (5.4% y 10.8% de los niños con catarro común respectivamente) y mayores porcentajes en Toulouse (31.7%), Smolensk (33.9%), Sofía (37.8%) y Barcelona (39.8%). Los antibióticos utilizados fueron predominantemente penicilinas en Tenerife (83.3% de los antibióticos prescritos para el catarro común), Barcelona (62.9%) y Sofía (43.5%), cefalosporinas en Valencia (50%), trimetoprim y sus combinaciones en Smolensk (53.3%) y el grupo J01X (arriba mencionado) en Toulouse (61.5%).
- Amigdalitis aguda: fue tratada en la mayoría de los casos con antibióticos en todas las localizaciones, oscilando entre un 87.9% del total de casos en Sofía y Tenerife hasta un 99.3% en Bratislava), con la excepción de Valencia en que se registraron valores algo más bajos (73%). Los antibióticos pautados fueron principalmente penicilinas (más del 52% de todos los antibióticos pautados para esta entidad en

todas las muestras), con una significativa prescripción de macrólidos en Smolensk (44.6%) y de cefalosporinas en Toulouse (28%), Sofía (19.3%) y Tenerife (19.2%).

- Bronquitis aguda: la antibioterapia varía entre una moderada prescripción en las localizaciones más occidentales (desde un 32.3% de niños tratados con antibióticos en Valencia hasta un 55.9% en Toulouse), en contraste con altas proporciones de uso en la Europa oriental, variando entre un 79.5% en Sofía hasta un 87.4% en Bratislava).

En la Figura 9 pueden observarse las similitudes y diferencias en los antibióticos pautados para la bronquitis aguda: en Smolensk las cefalosporinas no son utilizadas para este diagnóstico, con baja prescripción en Barcelona (12.3% del total de antibióticos prescritos para esta entidad) e incrementando su frecuencia en el resto (desde un 19% en Toulouse hasta un 40.6% en Sofía). El uso de macrólidos es máximo en Barcelona (38.6%) y mínimo en Sofía (8.1%). El trimetoprim y combinaciones se pautó principalmente en Smolensk (22.4%), no siendo utilizado en Tenerife, Valencia y Barcelona.

Revisiones de niño sano:

- Frecuencia de las visitas: Si consideramos las revisiones de salud a niños sanos incluidas o no en programas de salud de las distintas localizaciones, observamos que no se registraron este tipo de visitas en Smolensk y Bratislava, mientras que en Toulouse son frecuentes (16.2% del total de consultas) y en el resto el porcentaje varía entre un 6.1% (Tenerife) y un 1.9% (Sofía).
- Prescripción de medicamentos: en estas visitas de revisión y considerando que no existan otros diagnósticos registrados, los niños recibieron ocasionalmente preparados farmacéuticos en Barcelona y Sofía (solo vitaminas y minerales), con más frecuencia en Tenerife, donde la vitamina D (o asociaciones con vitamina A) fueron prescritas al 10.6% de los niños en las revisiones de niño sano, y muy frecuentemente en Toulouse, donde el 68.1% y el 32.1% de los niños recibieron vitamina D (o A+D) y suplementos de flúor respectivamente.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA POR LOCALIZACIONES

LOCALIZACION	M	DX	N DX	FARM	N FARM	C	MED	PERIODO OBSERVACIÓN
TENERIFE (España)	2248	2951	1,3	3268	1,5	15	22	Abril a noviembre
BARCELONA (España)	1224	1488	1,2	1553	1,3	11	15	Junio a diciembre
VALENCIA (España)	1239	1604	1,3	2090	1,7	24	38	Noviembre a marzo
TOULOUSE (Francia)	1990	2771	1,4	5425	2,7	2	57	Junio a noviembre
SOFIA (Bulgaria)	1874	2369	1,3	4940	2,6	8	28	Mayo a noviembre
SMOLENSK (Rusia)	2194	2502	1,1	6310	2,9	6	22	Junio a noviembre
BRATISLAVA (Eslovaquia)	1495	2176	1,5	3900	2,6	28	29	Junio a noviembre
TOTAL	12264	15861		27486		94	211	

M: número de pacientes de la muestra; **DX:** número de diagnósticos de la muestra; **N DX:** número medio de diagnósticos por niño; **FARM:** número de fármacos de la muestra; **N FARM:** número medio de fármacos por niño; **C:** número de centros participantes; **MED:** número de médicos participantes

TENERIFE	N	%	BARCELONA	N	%	VALENCIA	N	%	TOULOUSE	N	%
URTI	541	18,3	URTI	337	22,6	URTI	513	32,0	URTI	650	23,5
AMIGDALITIS	320	10,8	OTOLOGICAS	150	10,0	OTITIS	126	7,9	OTITIS	201	7,3
ASMA	249	8,4	AMIGDALITIS	148	9,9	ASMA	113	7,0	DERMATOLÓGICAS	157	5,7
DERMATITIS	161	5,5	DERMATOLÓGICAS	140	9,4	AMIGDALITIS	111	6,9	DIGESTIVO	144	5,2
OTITIS	159	5,4	BRONQUITIS	131	8,8	OTRAS RESPIRATORIO	108	6,7	BRONQUITIS	138	5,0
INFECCIONES VIRALES	139	4,7	FIEBRE	67	4,5	VACUNACIÓN	101	6,3	AMIGDALITIS	130	4,7
BRONQUITIS	125	4,2	TOS	64	4,3	DERMATOLÓGICAS	66	4,1	GASTROENTERITIS	109	3,9
GASTROENTERITIS	108	3,6	VACUNACIÓN	53	3,5	BRONQUITIS	65	4,1	OTRAS RESPIRATORIO	100	3,6
OFTALMOLÓGICAS	85	2,9	GASTROENTERITIS	44	2,9	GASTROENTERITIS	47	2,9	SINTOMAS GENERALES	95	3,4
ALERGIA RESPIRATORIA	80	2,7	OFTALMOLÓGICAS	41	2,7	TRAUMATOLOGICAS	38	2,4	ASMA	77	2,8
REVISION SANO	181	6,1	REVISION SANO	36	2,4	REVISION SANO	0	0,0	REVISION SANO	450	16,2
SUBTOTAL	2148	72,6	SUBTOTAL	1175	78,7	SUBTOTAL	1288	80,3	SUBTOTAL	2251	81,2
OTROS	808	27,3	OTROS	316	21,2	OTROS	316	19,7	OTROS	520	18,8
TOTAL	2956	100,0	TOTAL	1491	100,0	TOTAL	1604	100,0	TOTAL	2771	100,0

SMOLENSK	N	%	SOFÍA	N	%	BRATISLAVA	N	%
URTI	1151	46,0	URTI	831	35,1	URTI	758	34,8
BRONQUITIS	237	9,5	AMIGDALITIS	490	20,7	AMIGDALITIS	277	12,7
OTITIS	173	6,9	BRONQUITIS	323	13,6	BRONQUITIS	229	10,5
AMIGDALITIS	154	6,2	INFECCIONES VIRALES	114	4,8	INFLUENZA	129	5,9
GASTROENTERITIS	111	4,4	NEUMONÍA	89	3,8	DERMATOLÓGICAS	69	3,2
NEUROLOGICAS	93	3,7	OTITIS	59	2,5	OTRAS DIGESTIVO	46	2,1
GRIPE	92	3,7	ASMA	38	1,6	GASTRITIS	62	2,8
NEUMONÍA	58	2,3	DERMATITIS	35	1,5	OFTALMOLÓGICAS	33	1,5
DERMATOLÓGICAS	55	2,2	GASTROENTERITIS	33	1,4	OTITIS	29	1,3
HEPATOBILIAR	55	2,2	OFTALMOLÓGICAS	22	0,9	LINFADENITIS	24	1,1
REVISION SANO	0	0,0	REVISION SANO	44	1,9	REVISION SANO	0	0,0
SUBTOTAL	2179	87,0	SUBTOTAL	2078	87,7	SUBTOTAL	1677	77,1
OTROS	325	13,0	OTROS	291	12,3	OTROS	499	22,9
TOTAL	2504	100,0	TOTAL	2369	100,0	TOTAL	2176	100,0

Tabla 2: Diagnósticos más frecuentes en cada localización

URTI: faringitis + laringitis / traqueitis + sinusitis + "catarro común" + infecciones tracto respiratorio superior no especificadas.

FIGURA 5: NÚMERO DE FÁRMACOS PRESCRITOS POR NIÑO

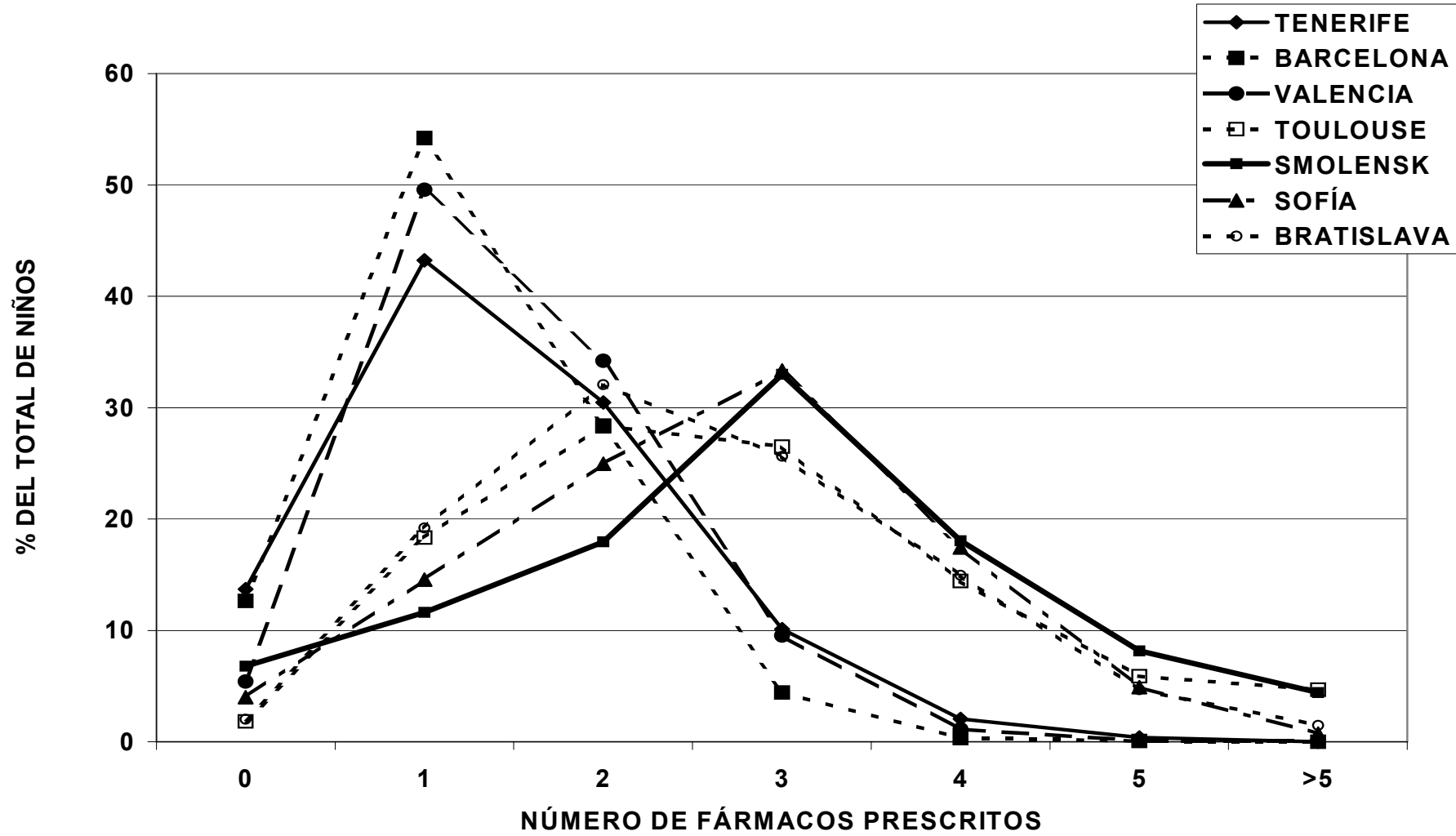


FIGURA 6: GRUPOS TERAPEÚTICOS PRESCRITOS SEGÚN CATEGORÍAS ATC

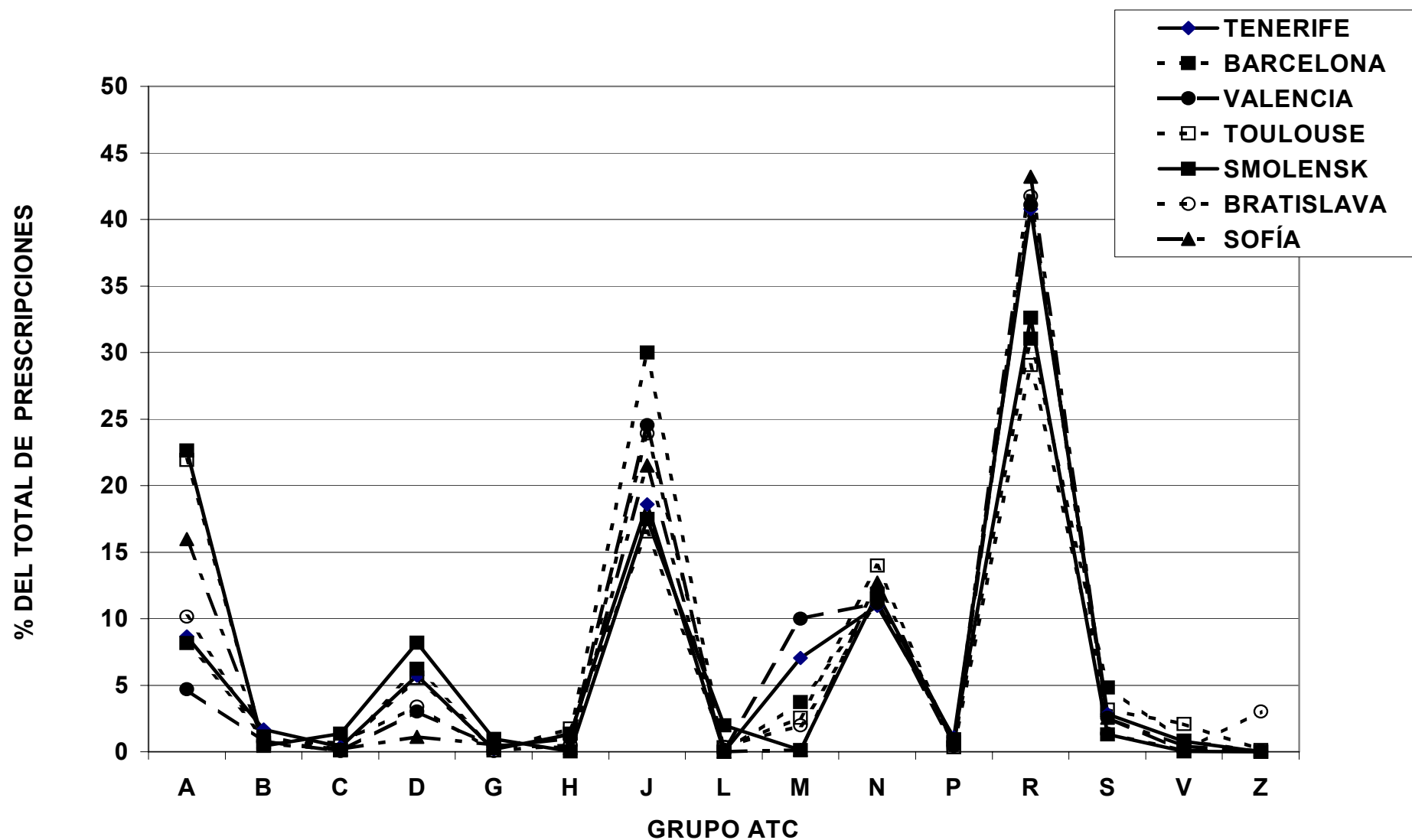


FIGURA 7: USO GLOBAL DE ANTIBIÓTICOS POR CATEGORÍAS ATC

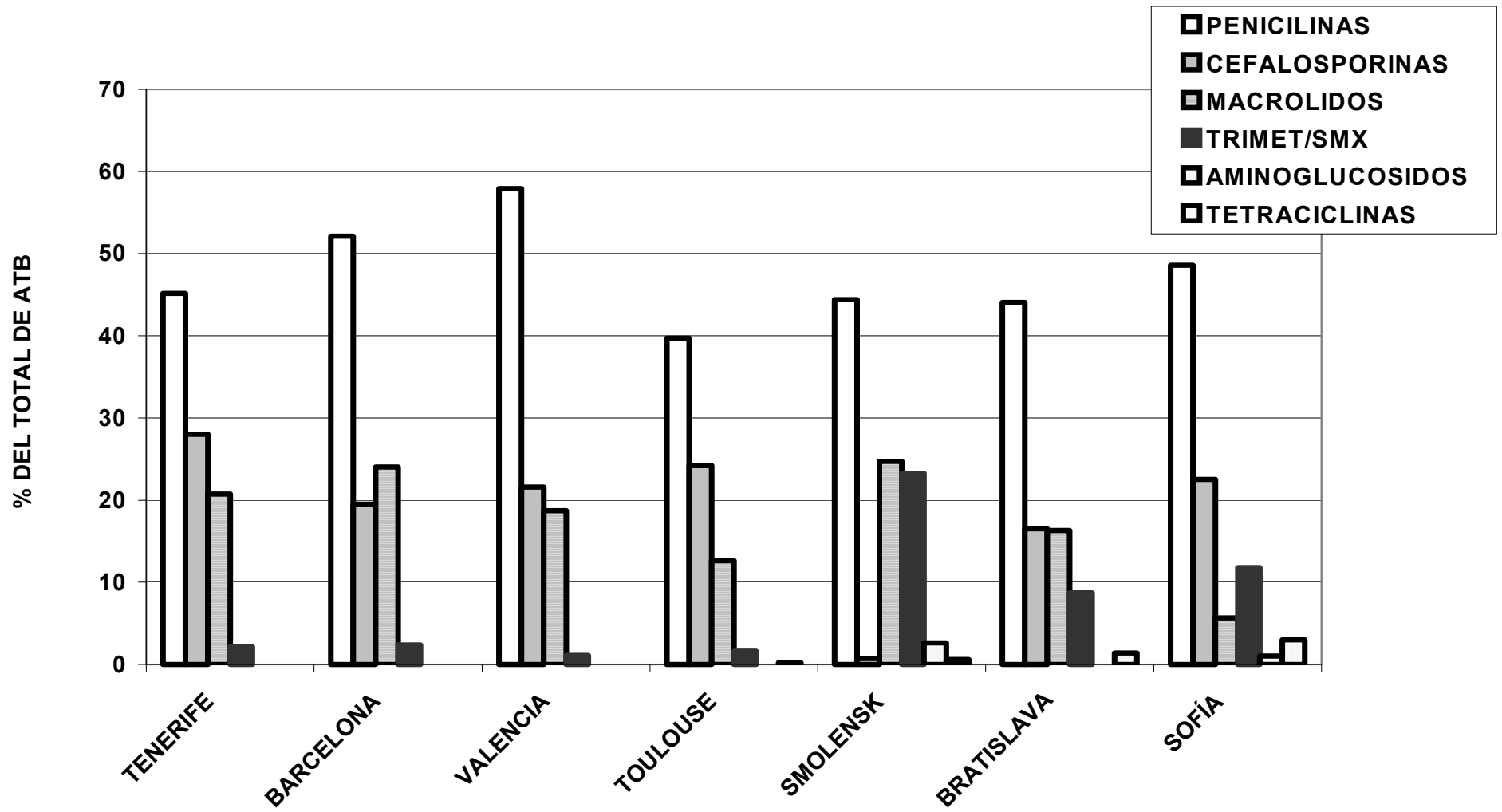


FIGURA 8: ANTIBIOTERAPIA EN PACIENTES CON CATARRO COMÚN, AMIGDALITIS Y BRONQUITIS

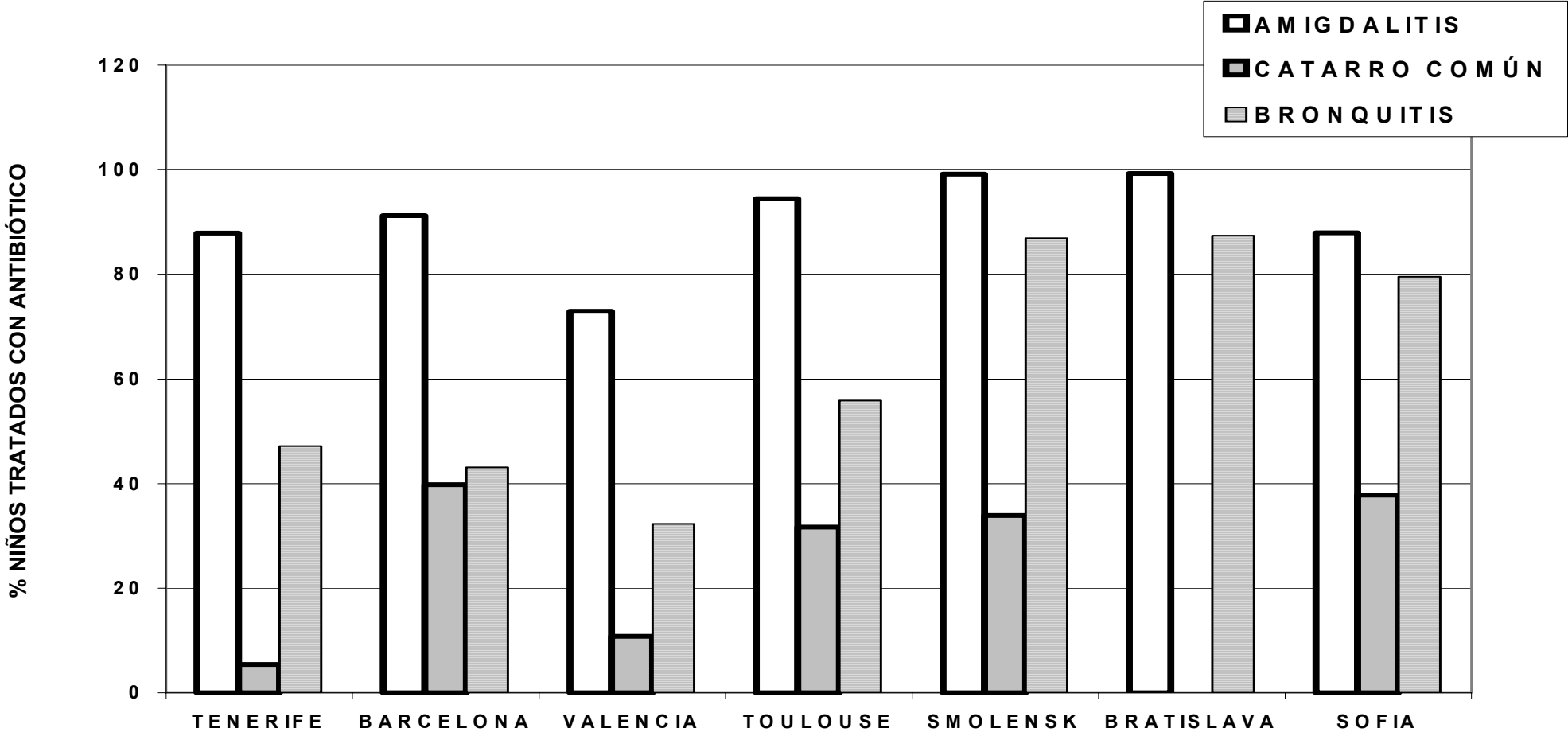
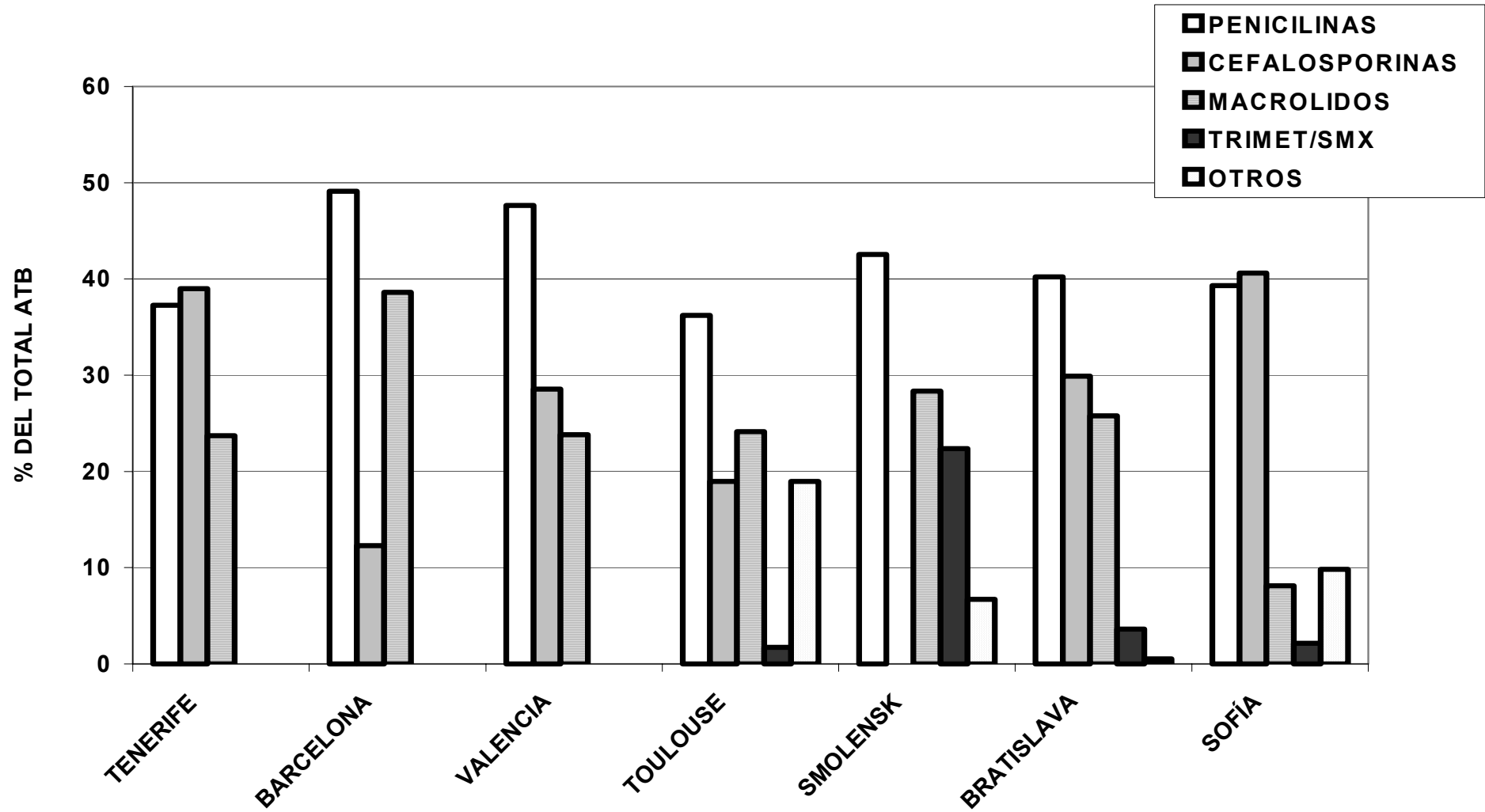


FIGURA 9: ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA BRONQUITIS AGUDA



PARTE II: ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA (OMA)

En la Tabla 3 puede observarse un resumen comparativo de las siete localizaciones: todos los casos de OMA registrados suponen el 7.1% de la muestra global. Las prevalencias encontradas para aquellos niños etiquetados clínicamente de OMA oscilan entre el 1.9% de Bratislava y el 11.6% de Barcelona. Las edades medias de los casos de OMA varían desde 3.5 años (DS±2.9) en Toulouse hasta los 5.9 años (DS±4.4) en Sofía. La distribución global por sexo fue de 53.7% de niños frente al 46.2% de niñas, sin diferencias significativas entre las diferentes localizaciones.

En la Figura 10 se muestran los diferentes grupos terapéuticos utilizados en el tratamiento de la OMA, clasificados por las categorías ATC: antibióticos (J01), descongestionantes, antitusígenos, expectorantes y antihistamínicos (R01, R03, R05 y R06 respectivamente), otológicos (S02) y antiinflamatorios (M01). El grupo “R” se prescribe con mayor frecuencia en Bratislava (75.9% de los niños con OMA) y Smolensk (73.8%), siendo menor su uso en Sofía (66.1%), Toulouse (59%), Tenerife (33.3%), Valencia (31.7%) y Barcelona (21.1%). La prescripción de antiinflamatorios (principalmente ibuprofeno) fue considerable en Valencia (31.7%), Tenerife (27.2%) y Toulouse (17.4%). El grupo de fármacos más prescritos en todas las localizaciones (excepto en Smolensk y Sofía), fueron los antibióticos, siendo especialmente altos los porcentajes registrados en Barcelona, donde el 93% de los niños diagnosticados de OMA recibieron al menos un ciclo de antibióticos, Bratislava (89.7%), Tenerife (87.8%) y Valencia (85.7%); Toulouse y Sofía se sitúan en una posición intermedia (con el 71.3% y el 71% de niños con OMA que recibieron antibióticos respectivamente), siendo Smolensk la localización más conservadora a la hora de utilizar antibióticos, con un 56.4% de niños tratados.

La distribución comparativa de los diferentes grupos de antibióticos prescritos para la OMA se encuentra representada en la Figura 11, donde se observa una gran variabilidad entre las diferentes localizaciones. El uso de la ampicilina se encuentra limitado a Smolensk (26.7% de todos los antibióticos prescritos para la OMA) y Bratislava (13.8%); La prescripción de amoxicilina es especialmente baja en Toulouse (0.5%) y Tenerife (2.7%), oscilando en las otras localizaciones entre un 4.8%

(Valencia) y un 21% (Sofía). El uso de la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico alcanza su mayor valor en Toulouse (33.8%), siendo la utilización moderada en Bratislava (31%), Valencia (30.2%), Barcelona (28.9%) y Tenerife (18.4%). En cuanto a las cefalosporinas, no se registró su uso para la OMA en Smolensk, con unos moderados porcentajes de utilización en las otras localizaciones (desde un 24.6% en Toulouse hasta un 35.2% en Barcelona), excepto en Tenerife, donde fueron comúnmente prescritos (51.7%), especialmente el cefaclor. La prescripción de macrólidos para la OMA fue registrada fundamentalmente en Barcelona (18.3%), Valencia (17.5%) y Tenerife (13.6%).

En la Tabla 4 se compara el uso de diversos descongestionantes nasales (grupo R01), fármacos antigripales y antitusígenos (grupo R05) y preparados otológicos con o sin corticoides (grupo S02), utilizados en el tratamiento de la OMA. Las prescripciones de preparaciones nasales, sobre todo descongestionantes tópicos o sistémicos, son frecuentes en Smolensk (68.6%) y Bratislava (65.5%), mientras que aparecen ocasionalmente en Tenerife (12.9%), Valencia (3.2%) y Barcelona (2.1%); Sofía y Toulouse se encuentran en una posición intermedia, con el 41.9% y 29.7% respectivamente. La utilización de preparados antigripales oscila entre el 4.7% de Smolensk y el 41.5% de Toulouse. Se observa una prescripción muy frecuente de gotas óticas en Sofía, donde el 91.9% de los niños con OMA las reciben, frente al 31.3% de Toulouse y a la escasa utilización en el resto de localizaciones (menos del 12%).

TABLA 3: Distribución de los casos de OMA

LOCALIZACIÓN	M	Edad media (\pmDS)	N	Edad media (\pmDS)	Prevalencia (%)
TENERIFE (España)	2248	5,8 (4,1)	147	4,5 (3)	6,5
BARCELONA (España)	1224	4,7 (3,5)	142	4 (3)	11,6
VALENCIA (España)	1239	5,7 (4)	126	4,6 (3,3)	10,2
TOULOUSE (Francia)	1990	3,8 (3.4)	195	3,5 (2.9)	9,8
SOFIA (Bulgaria)	1874	7,5 (4.8)	62	5,9 (4.4)	3,3
SMOLENSK (Rusia)	2194	7 (4.3)	172	5,7 (3.8)	7,8
BRATISLAVA (Eslovaquia)	1495	8,4 (5.3)	29	4,5 (3.7)	1,9
TOTAL	12264		873		

M: número de pacientes de la muestra; **N:** número de pacientes con OMA.

FIGURA 10: GRUPOS ATC UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OMA

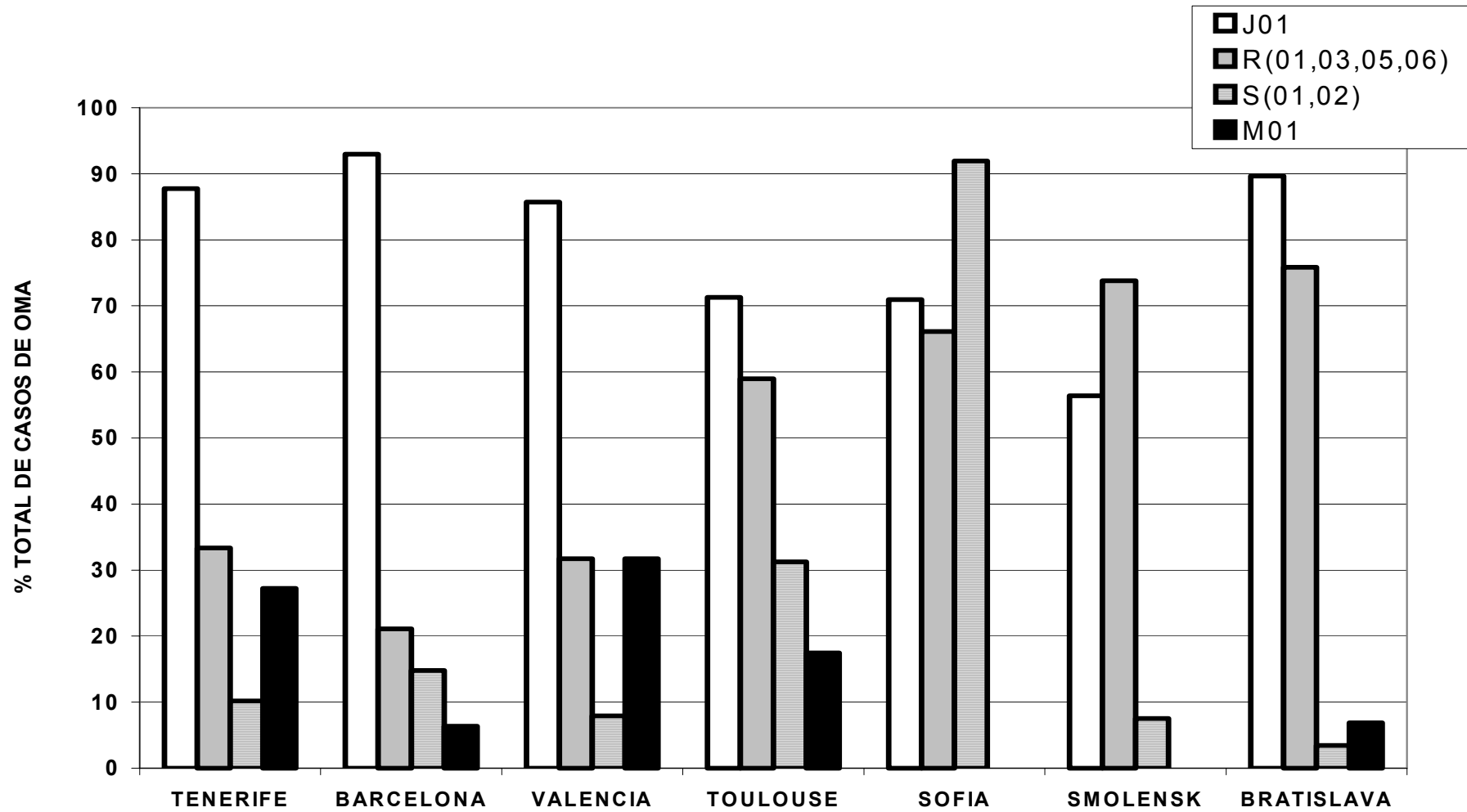


FIGURA 11: ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OMA

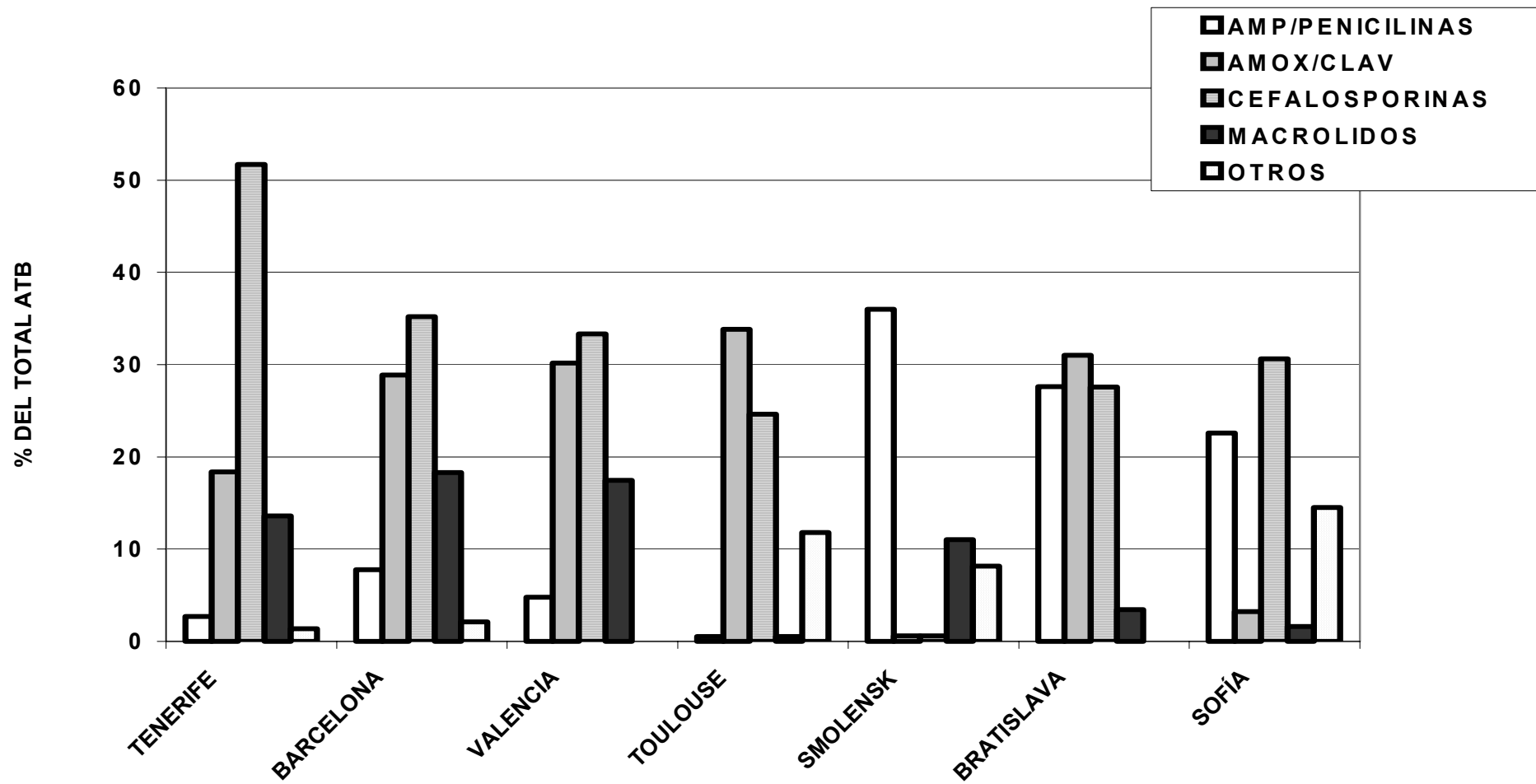


TABLA 4: Porcentajes de utilización de los grupos ATC (R y S) en pacientes con OMA.

	TENERIFE	BARCELONA	VALENCIA	TOULOUSE	SOFIA	SMOLENSK	BRATISLAVA
R01	12,9	2,1	3,2	29,7	41,9	68,6	65,5
R05	14,3	18,3	11,9	41,5	35,5	4,7	17,2
S02	2,0	11,3	7,1	31,3	91,9	5,2	0,0
OTROS R & S	11,6	7,0	18,3	9,7	16,1	7,0	24,1

R01: Descongestionantes nasales; R05: Antigripales y antitusígenos; S02: Otológicos

PARTE III: ANÁLISIS COMPARATIVO POR INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El número medio de pares indicación-fármaco por niño osciló entre casi 1 en Barcelona hasta 2.9 en Smolensk. Prácticamente ningún medicamento fue codificado sin indicación en Sofía, Smolensk, Toulouse y Valencia, mientras que en Tenerife, Barcelona y Bratislava el 8.3%, 6.5% y 2.1% de todos los fármacos respectivamente, no fueron registrados con su indicación por los médicos participantes. Dentro de este grupo, las principales categorías ATC sin indicación escrita fueron los grupos “A” (Aparato digestivo y metabolismo), “R” (Aparato respiratorio) y “J” (Antiinfecciosos vía general).

Los grupos farmacológicos más frecuentemente prescritos fueron el “A” (Aparato digestivo y metabolismo), “J” (Antiinfecciosos vía general), “N” (Sistema nervioso central) y “R” (Aparato respiratorio). Los fármacos incluidos en el grupo “A” son heterogéneos y comúnmente asociados con vitaminas y suplementos; en el grupo “N” los fármacos más frecuentes fueron los analgésicos y antipiréticos, mientras que en la categoría “R” lo fueron los antiasmáticos, antihistamínicos y mucolíticos. Se han escogido tres subgrupos para centrar el análisis: antibióticos, mucolíticos y ácido acetilsalicílico.

Con respecto al global de fármacos prescritos en cada localización, los mucolíticos representan entre el 3.7% (Valencia) hasta el 15% en Smolensk, suponiendo una parte importante del global del grupo “R”, especialmente en Barcelona y Smolensk, donde los mucolíticos suponen un 42.8% y 45.9% del total de fármacos del grupo “R” prescritos respectivamente, en contraste con el 16.4% de Tenerife y el 9.1% de Valencia. Los patrones de las entidades clínicas para las cuales se indicaron presentan una amplia variación entre las localizaciones y pueden observarse en la Tabla 5. Las indicaciones más comunes fueron síntomas respiratorios (n=532), infecciones agudas de tracto respiratorio superior (n=478), bronquitis y bronquiolitis (n=426) y catarro común (n=406). La indicación específica de “mucolítico” escrita por los médicos fue registrada solamente en Tenerife y Barcelona.

Los antibióticos constituyen el segundo grupo de fármacos más prescrito, representando desde un 16.2% de todas las prescripciones en Toulouse, hasta un 30% en Barcelona. Las indicaciones para antibióticos escritas por los médicos participantes fueron clasificadas en dos categorías: “correcta” o “incorrecta”, tal y como se describe en el apartado de “Pacientes y métodos”.

En la Tabla 6 se representa la distribución de las indicaciones “incorrectas” y los porcentajes que suponen en el total de los antibióticos utilizados en cada localización, observándose menores porcentajes en Tenerife (24.1% de todos los antibióticos prescritos), Valencia (29.9%) y Barcelona (36.7%) y mayores valores de indicaciones “incorrectas” en Toulouse, Sofía, Smolensk y Bratislava (41.5%, 46%, 60.2%, 67.4% del total de antibióticos utilizados respectivamente).

En cuanto a las indicaciones consideradas como “correctas”, los niños diagnosticados de amigdalitis aguda fueron tratados con antibióticos en la mayoría de los casos (desde un 87.9% de todos los casos en Sofía hasta un 99.3% en Bratislava), con la única excepción de Valencia, que registró un valor ligeramente inferior (73%). Para la otitis media, el tratamiento antibiótico varió ampliamente desde un 56.4% de todos los casos en Smolensk hasta un 93% en Barcelona. Todos los casos de neumonía recibieron antibióticos en todas las localizaciones. La distribución de todas estas indicaciones consideradas “correctas” se muestra en la Tabla 7, con menores porcentajes en las localizaciones orientales y mayores en las occidentales.

Existe un grupo heterogéneo de entidades clínicas en las que se indicaron antibióticos (afecciones dermatológicas, digestivas, etc.) y que no están representadas en esta categorización al no ser evaluadas, correspondiendo a un porcentaje del total de antibióticos prescritos que oscila entre el 7.5% en Sofía y el 14.9% en Valencia.

Considerando a las penicilinas (categoría J01C: Antibióticos betalactámicos, penicilinas; incluyendo combinaciones con inhibidores de la beta-lactamasa) como antibióticos de primera elección en las amigdalitis y otitis media, en la Tabla 8 pueden observarse las indicaciones que siguieron este patrón terapéutico y las que no. Se observa que los niños diagnosticados de amigdalitis y tratados con antibióticos, recibieron otro tipo de antibioterapia distinta a la de primera elección (grupo J01C) en un número significativo de casos, que oscila entre el 24.7% del total de los niños

diagnosticados en Valencia, hasta un 59.6% en Bratislava. Los casos de otitis media aguda tratados con antibióticos recibieron altas tasas de prescripción inadecuada (no recibieron antibióticos del grupo J01C), que oscilaron entre el 28.9% de los casos en Smolensk hasta el 75.4% en Tenerife.

Si sumamos los resultados obtenidos por indicaciones consideradas “incorrectas” con las indicaciones erróneas por no selección de antibiótico de primera elección que acabamos de describir, el total de indicaciones inadecuadas tiende a igualarse cuantitativamente entre las diferentes localizaciones, variando entre un 52.3% de Valencia y un 67.6% de Smolensk, con la excepción de Bratislava (79.7%). Esta distribución se muestra en la Figura 12, en la que se destacan los diferentes patrones de prescripciones inadecuadas de las diferentes localizaciones: en general, los porcentajes de indicaciones inadecuadas de antibióticos se incrementan desde las localizaciones occidentales a las orientales, mientras que el uso inadecuado de antibióticos de primera elección aumenta desde las localizaciones orientales hacia las occidentales.

Finalmente, el uso del ácido acetilsalicílico fue prácticamente nulo en Barcelona y Sofía (0.2% y 0.3% del total de pacientes), pero asciende hasta un 3.4% de todos los niños en Smolensk y a un 4% en Toulouse. En todos los casos la indicación fue “antipirético/analgésico” o “síntomas generales”.

TABLA 5: MUCOLÍTICOS PRESCRITOS Y SUS INDICACIONES.

INDICACIÓN	TENERIFE	%	BARCELONA	%	VALENCIA	%	TOULOUSE	%	SOFIA	%	SMOLENSK	%	BRATISLAVA	%
Catarro común	44	20,2	56	27,2	7	9,0	182	47,3	36	9,8	80	8,5	1	0,2
Bronquitis / bronquiolitis	22	10,1	40	19,4	2	2,6	77	20,0	72	19,6	173	18,3	40	8,1
Laringitis / Traqueitis aguda	9	4,1	3	1,5	2	2,6	20	5,2	14	3,8	85	9,0	50	10,2
Síntomas respiratorios	34	15,6	28	13,6	31	39,7	41	10,6	165	44,8	0	0,0	257	52,2
Infección tracto respiratorio superior (no especificada)	0	0,0	0	0,0	24	30,8	0	0,0	0	0,0	454	48,1	0	0,0
"Mucolítico"	59	27,1	21	10,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
No especificado	19	8,7	15	7,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	37	7,5
SUBTOTAL	187	85,8	163	79,1	66	84,6	320	83,1	287	78,0	792	83,9	385	78,3
Otras indicaciones	31	14,2	43	20,9	12	15,4	65	16,9	81	22,0	152	16,1	107	21,7
TOTAL	218	100	206	100	78	100	385	100	368	100	944	100	492	100

% Porcentaje del total de mucolíticos prescritos.

TABLA 6: INDICACIONES “INCORRECTAS” PARA ANTIBIÓTICOS

LOCALIZACIÓN	CATARRO COMÚN	% AB	INFECCIONES VIRALES	% AB	SÍNTOMAS	% AB	NO ESPECIFICADO	% AB	SUBTOTAL
TENERIFE	14	2,3	52	8,6	2	0,3	78	12,9	24,1
BARCELONA	53	11,4	42	9,0	3	0,6	73	15,7	36,7
VALENCIA	9	2,4	103	27,5	0	0,0	0	0,0	29,9
TOULOUSE	122	22,0	103	18,6	5	0,9	0	0,0	41,5
SOFIA	81	7,6	406	38,2	2	0,2	0	0,0	46,0
SMOLENSK	72	6,5	583	52,8	10	0,9	0	0,0	60,2
BRATISLAVA	0	0,0	434	46,5	182	19,5	13	1,4	67,4

% AB: porcentaje del total de antibióticos prescritos; **INFECCIONES VIRALES:** bronquitis/bronquiolitis + infecciones de tracto respiratorio superior de diversas localizaciones o no especificado + faringitis + laringitis/traqueitis + categoría CIE-9 de “infección viral no especificada”; **SUBTOTAL:** sumatorio de % AB en cada localización.

TABLA 7: INDICACIONES “CORRECTAS” PARA ANTIBIÓTICOS*

LOCALIZACIÓN	AMIGDALITIS	% AB	OTITIS MEDIA	% AB	NEUMONÍA	% AB	SUBTOTAL
TENERIFE	260	42,8	118	19,4	21	3,5	65,7
BARCELONA	122	26,2	118	25,3	13	2,8	54,3
VALENCIA	93	24,8	104	27,7	10	2,7	55,2
TOULOUSE	114	20,6	121	21,8	7	1,3	43,7
SOFIA	421	39,6	18	1,7	55	5,2	46,5
SMOLENSK	121	11,0	83	7,5	60	5,4	23,9
BRATISLAVA	183	19,6	18	1,9	18	1,9	23,4

***Amigdalitis, Otitis media y Neumonía:** número de casos tratados con antibióticos. **% AB:** porcentaje del total de antibióticos prescritos; **SUBTOTAL:** sumatorio de % AB.

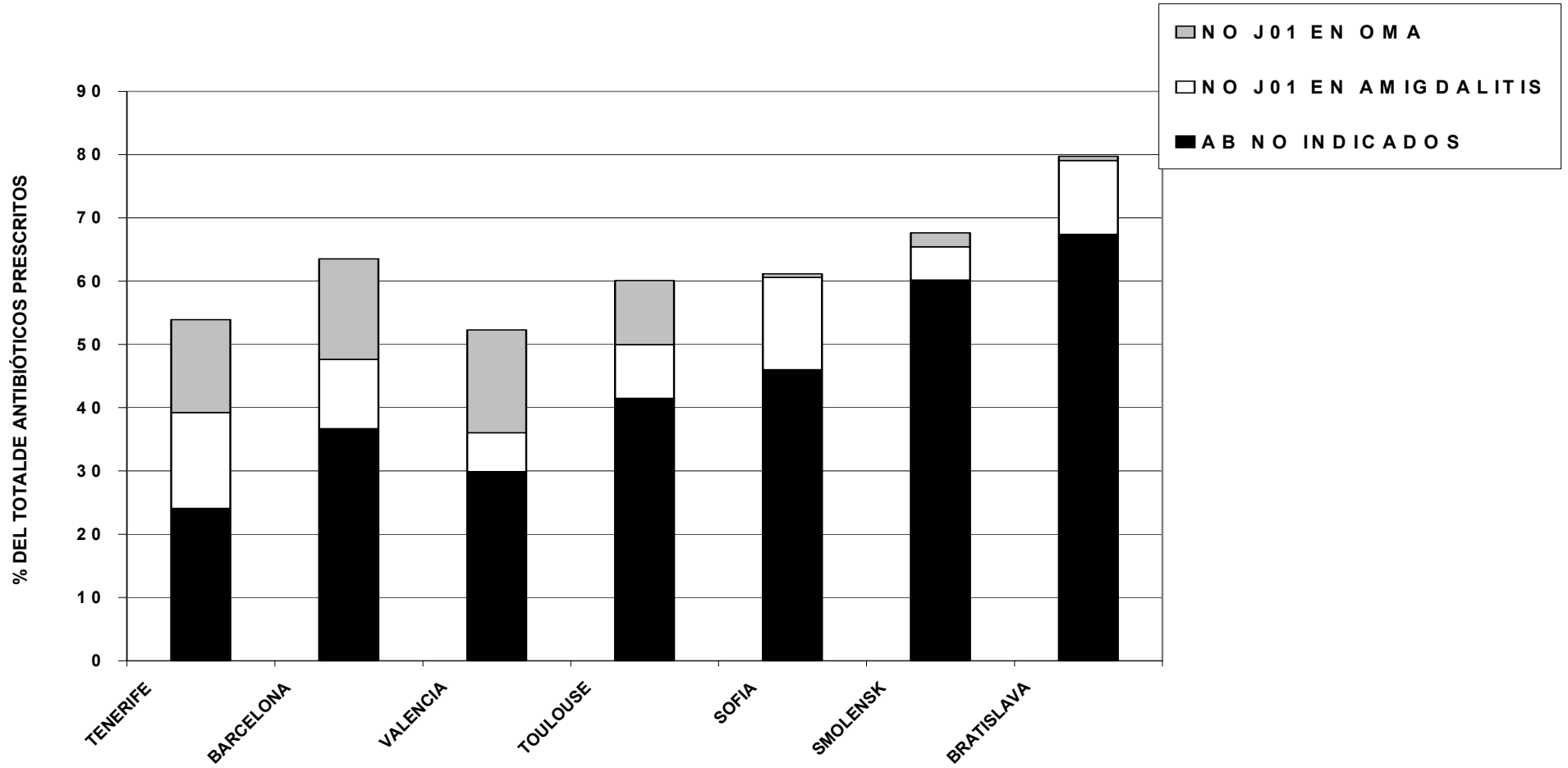
TABLA 8: CASOS DE AMIGDALITIS Y OTITIS MEDIA AGUDA TRATADOS CON PENICILINAS (GRUPO J01C) *.

LOCALIZACIÓN	AMIGDALITIS	PENICILINAS (%)	OTROS AB (%)	OTITIS MEDIA	PENICILINAS (%)	OTROS AB (%)
TENERIFE	168	64,6	35,4	29	24,6	75,4
BARCELONA	71	58,2	41,8	44	37,3	62,7
VALENCIA	70	75,3	24,7	43	41,3	58,7
TOULOUSE	67	58,8	41,2	65	53,7	46,3
SOFIA	266	63,2	36,8	12	66,7	33,3
SMOLENSK	63	52,1	47,9	59	71,1	28,9
BRATISLAVA	74	40,4	59,6	12	66,7	33,3

Amigdalitis y Otitis media: número de casos tratados con antibióticos; **PENICILINAS (%):** porcentaje de casos tratados con penicilinas (J01C); **OTROS AB (%):** porcentaje de casos no tratados con penicilinas (J01C).

(***J01C** “Antibióticos Betalactámicos, Penicilinas” incluye: J01CA Penicilinas de amplio espectro; J01CE Penicilinas sensibles a beta-lactamasa; J01CF Beta-lactamasa resistente a penicilina; J01CG Inhibidores de la beta-lactamasa y J01CR Combinaciones de penicilinas, incluyendo inhibidores de la beta-lactamasa)

FIGURA 12: PATRONES DE INDICACIONES INADECUADAS PARA ANTIBIÓTICOS EN LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES



PARTE IV. RESULTADOS DE COMPARATIVO TENERIFE (1982-1997)

Las características de las muestras en ambos periodos estudiados, se exponen en la Tabla 9.

Los diez diagnósticos más frecuentes abarcan el 74.1% del total en 1982 y el 72.8% en 1997, y se encuentran representados en la Tabla 10. Las infecciones respiratorias de vías altas (URTI), son los diagnósticos más frecuentes en ambos periodos, aunque la frecuencia descendió desde un 42.6% en 1982 hasta un 18.3% en 1997. Se observa un incremento considerable de la amigdalitis (del 4.6% en 1982 al 10.8% en 1997) y del asma (del 2.6% al 8.4%). En 1997 se incluyen nuevos diagnósticos entre los 10 más frecuentes: dermatitis (5,5%), oftalmológicas (2.9%) y “alergias respiratorio” (2.7%), fundamentalmente rinitis alérgica. Los traumatismos y el sarampión desaparecieron de los diagnósticos más frecuentes. Se observan pocas variaciones en la aparición de otitis, infecciones virales, bronquitis y gastroenteritis.

En la Figura 13 se muestra el número medio de fármacos prescritos por niño, que ha descendido desde 2.3 en 1982 hasta 1.4 en 1997. En 1997, el 87.4% de los niños recibieron 0, 1 ó 2 fármacos, frente al 66% en 1982.

Los 15 grupos terapéuticos más prescritos, correspondiendo al 77.5% y 79.4% del total de fármacos registrados en 1982 y 1997 respectivamente, están representados en la Tabla 11. Cabe destacar el importante incremento de los antiasmáticos (del 3.5% al 13.5%) y de los antihistamínicos sistémicos (sólo aparecen entre los más prescritos en 1997, con el 10.1% del total). Los descongestionantes nasales (que suponían el 3.4% de todos los fármacos usados en 1982), han sido parcialmente sustituidos por descongestionantes nasales sistémicos, que suponen el 2.2% del total de medicamentos en 1997.

Las vitaminas y combinaciones para el catarro y la tos ya no se encuentran entre los grupos terapéuticos más utilizados en 1997. En terapia gastrointestinal, el uso de propulsivos ha sustituido a los antidiarreicos y antieméticos. Los antitusígenos y expectorantes experimentaron ligeros descensos.

En cuanto a la antibioterapia, el uso global de antibióticos disminuyó desde un 26.5% en 1982 a un 17.5% en 1997. La distribución de los antibióticos prescritos se representa en la Figura 14 y ha cambiado notablemente, con una reducción global de las penicilinas de un 81.9% hasta un 45.1%, que han sido sustituidas casi en su totalidad por combinaciones de amoxicilina y ácido clavulánico, mientras que el uso de penicilinas con espectro más reducido (penicilina V) ha desaparecido casi completamente.

Se observa un incremento considerable en el uso de cefalosporinas (de un 6% a un 28% en 1997), con predominio del cefaclor, que supone un 38.2% de los antibióticos prescritos de ese grupo. Del mismo modo puede señalarse el aumento en el uso de macrólidos (<1% en 1982 y alcanza el 20.8% del total de antibióticos en 1997), con predominio en este caso de la azitromicina, que supone el 52.4% de todos los macrólidos prescritos en 1997. El cotrimoxazol ha experimentado una caída desde el 12% hasta un 2.1% en 1997.

El ácido acetilsalicílico (0.5% del total de fármacos prescritos en 1997), ha sido sustituido por el paracetamol y el ibuprofeno (que representan el 7.5% y 5.4% del total de fármacos en 1997 respectivamente).

Las especialidades farmacéuticas que se prescriben a los pacientes pediátricos suponen una parte limitada de los fármacos disponibles. De hecho, en el presente estudio, los niños fueron tratados con 358 y 461 especialidades en 1982 y 1997 respectivamente, lo que corresponde a menos del 5% de los fármacos disponibles en el mercado en ambos periodos. Los 10 nombres comerciales más prescritos por los médicos se muestran en la Tabla 12 y suponen aproximadamente un tercio de todos los fármacos utilizados en ambos periodos. Se observa que en 1997 aparecen solo dos antibióticos (en séptima y décima posición), frente a los cuatro de 1982 (en las tres primeras y séptima posiciones). En este grupo, el porcentaje de antibióticos descendió del 16.5% al 4.6%. También el uso de combinaciones descendió notablemente, ya que, en 1982 los 10 fármacos (comerciales) más prescritos incluían 25 principios activos diferentes, frente a los 14 principios activos de 1997.

Revisión del niño sano

Las consultas de “revisión del niño sano” son habituales en la pediatría de Atención Primaria. El aumento experimentado por estas consultas fue de un 2.5% a un 6.1%. Junto a este aumento, se registró una tendencia hacia la disminución de fármacos prescritos a estos niños. Así, en 1997 el 74.4% de los niños que acudieron a revisión no recibieron ninguna prescripción (y en cualquier caso no más de dos), mientras que en 1982 el 60% de los niños recibieron dos o más fármacos, y solo el 27% no recibieron ningún medicamento.

Por último, destacar que la vía de administración oral fue la más común en ambos periodos (56.2% y 62.6% en 1982 y 1997 respectivamente), mientras que la vía rectal (16.7% frente a 2.1%) e intramuscular (14.9% frente a un 1.7%) disminuyeron notablemente durante estos 15 años. Las vías tópica e inhalatoria, muy poco frecuentes en 1982 (<1%), se incrementaron a un 12.1% y 13.3% respectivamente en 1997.

TABLA 9: CARACTERÍSTICAS DE LAS MUESTRAS DE TENERIFE

	TENERIFE 1982	TENERIFE 1997
MUESTRA (N)	1327	2248
DIAGNOSTICOS (N)	1327	2951
FARMACOS (N)	2799	3269
MÉDICOS (N)	25	22
CENTROS (N)	8	16
HABITANTES	500000	666611
POBLACION	Urbana / rural	Urbana / rural
PERIODO	Marzo-septiembre	Abril-octubre
NIÑOS	675 (52.3%)	1094 (48,7%)
NIÑAS	615 (47.7%)	1050 (46,7%)
EDAD <2	466 (35,1%)	343 (15,3%)
EDAD 3-6	536 (40.4%)	809 (36%)
EDAD =>7	288 (21,7%)	804 (35,8%)

TABLA 10: DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES

TENERIFE 1982	N	%	TENERIFE 1997	N	%
URTI	565	42,6	URTI	541	18,3
BRONQUITIS	98	7,4	AMIGDALITIS	320	10,8
AMIGDALITIS	61	4,6	ASMA	249	8,4
GASTROENTERITIS	43	3,2	DERMATITIS	161	5,5
TRAUMATISMOS	42	3,2	OTITIS	159	5,4
ASMA	35	2,6	INFECCIONES VIRALES	139	4,7
OTITIS	33	2,5	BRONQUITIS	125	4,2
SARAMPION	31	2,3	GASTROENTERITIS	108	3,7
VOMITOS	21	1,6	OFTALMOLOGICAS	85	2,9
GRIPE	21	1,6	ALERGIAS RESPIRATORIO	80	2,7
REVISION SANO	33	2,5	REVISION SANO	181	6,1
SUBTOTAL	983	74,1	SUBTOTAL	2148	72,8
OTROS	344	25,9	OTROS	803	27,2
TOTAL	1327	100	TOTAL	2951	100

URTI: faringitis + laringitis / traqueitis + sinusitis + “catarro común” + infecciones tracto respiratorio superior no especificadas

FIGURA 13: NÚMERO DE FÁRMACOS PRESCRITOS POR NIÑO

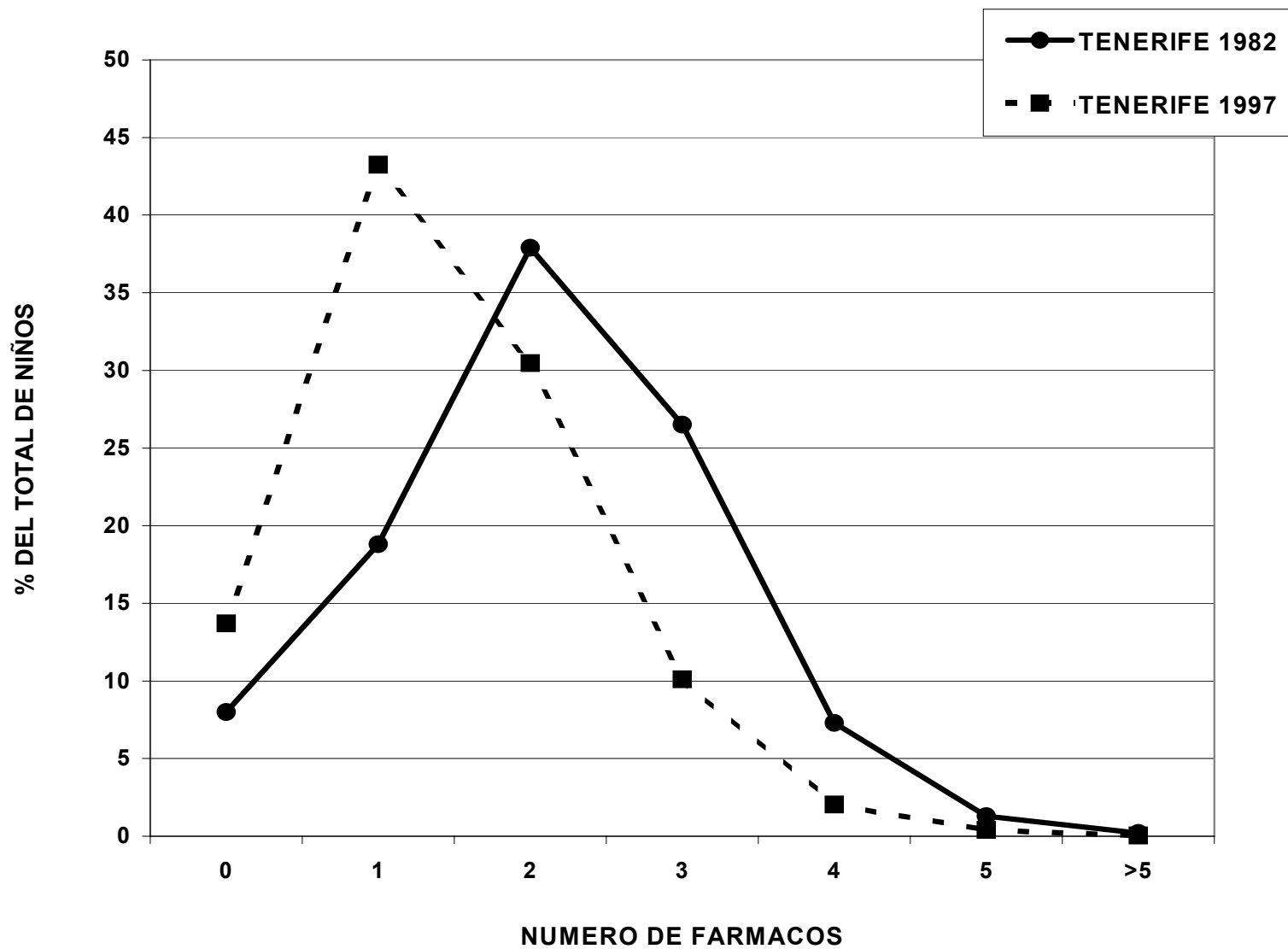


TABLA 11: GRUPOS TERAPÉUTICOS MÁS PRESCRITOS EN TENERIFE

GRUPOS ATC MÁS PRESCRITOS EN 1982				GRUPOS ATC MÁS PRESCRITOS EN 1997			
	DESCRIPCIÓN	N	%		DESCRIPCIÓN	N	%
1	J01CA: Penicilinas de amplio espectro	378	13,5	1	R03A & B: Antiasmáticos inhalados(B2, cortic,anticol)	441	13,5
2	J01CE: Penicilinas sensibles a beta-lactamasa	269	9,6	2	R06A: Antihistamínicos sistémicos	329	10,1
3	R05C: Expectorantes no asociados a antitusivos	260	9,3	3	N02B:Otros analgésicos y antipiréticos	284	8,7
4	N02B:Otros analgésicos y antipiréticos	216	7,7	4	J01C:Antibióticos betalactámicos, penicilinas	274	8,4
5	R05D: Antitusígenos no asoc.a expectorantes	206	7,4	5	R05C: Expectorantes no asociados a antitusivos	218	6,7
6	M01A: Antiinflamatorios/antirreumáticos no esteroideos	187	7,4	6	M01A: Antiinflamatorios/antirreumáticos no esteroideos	212	6,5
7	R03A & B: Antiasmáticos inhalados(B2, cortic,anticol)	99	3,5	7	J01D: Cefalosporinas	170	5,2
8	R05F:Antitusígenos y expectorantes (combinaciones)	96	3,4	8	R01A: Descongestionantes y otros prep. nasales	146	4,5
9	J01E: Cotrimoxazol	95	3,4	9	J01F: Macrólidos y lincosamidas	126	3,9
10	R01A: Descongestionantes y otros prep. nasales	94	3,4	10	R05D: Antitusígenos no asoc.a expectorantes	101	3,1
11	A04A: Antieméticos y procinéticos	66	2,4	11	A03F: Propulsivos	81	2,5
12	A07F & A07X: Antidiarreicos	57	2,0	12	R01B: Descongestionantes nasales sistémicos	73	2,2
13	J01D: Cefalosporinas	47	1,7	13	S01A: Antiinfecciosos oftalmológicos	57	1,7
14	A03A: Antiespasmódicos y anticolinérgicos sintéticos	38	1,4	14	A03A: Antiespasmódicos y anticolinérgicos	42	1,3
15	A11C & A11H & B03B: Vitaminas	38	1,4	15	D01A: Antimicóticos tópicos	41	1,3
	TOTAL	2146	77,5		TOTAL	2595	79,4

FIGURA 14: DISTRIBUCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS PRESCRITOS EN TENERIFE

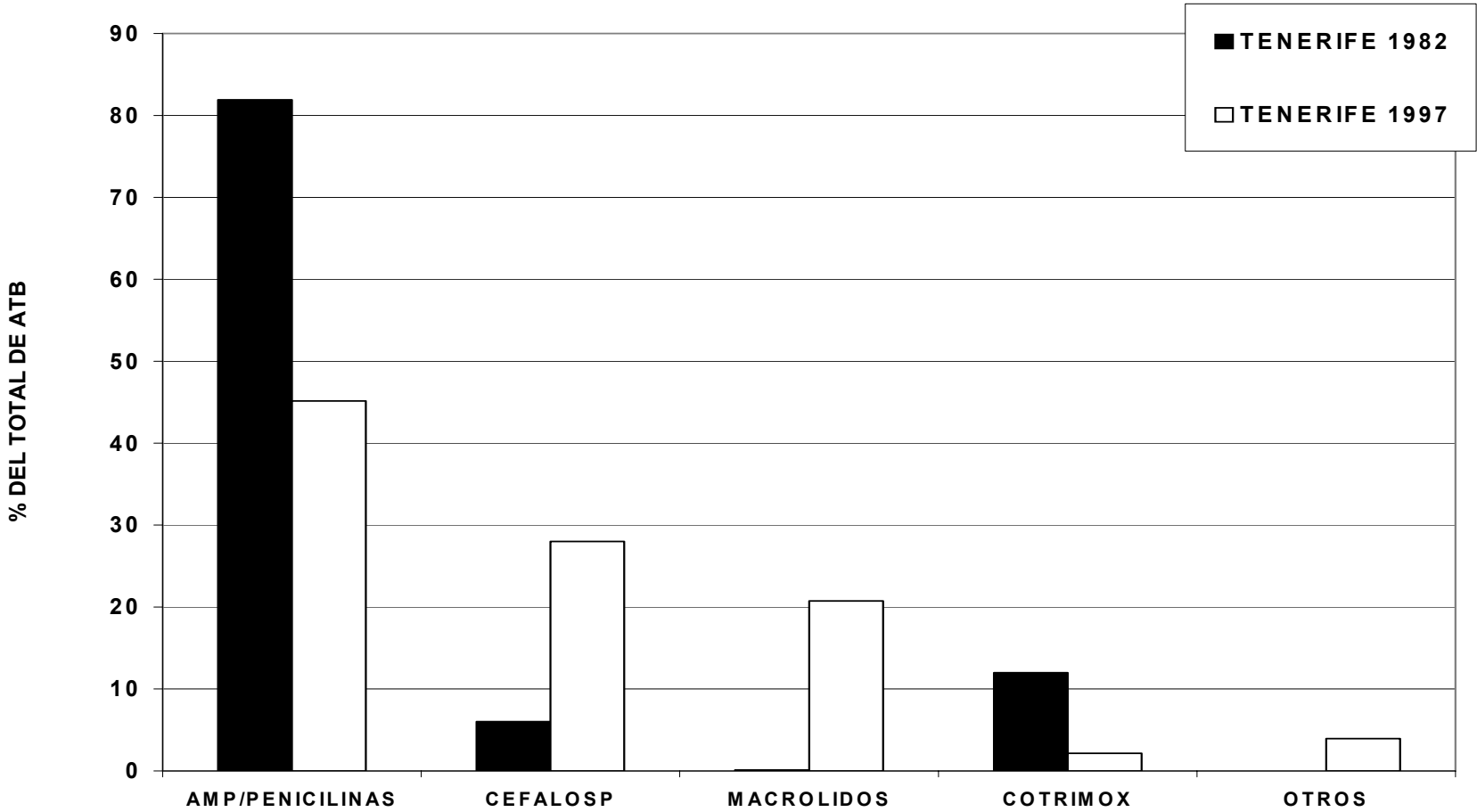


TABLA 12: LISTADO DE LAS 10 ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS MÁS PRESCRITAS

TENERIFE 1982				TENERIFE 1997				
	NOMBRE	Principios activos	PA	(%)	NOMBRE	Principios activos	PA	(%)
1	ACQUICILINA	Penicilina V	1	6,1	DALSY	Ibuprofeno	1	5,2
2	CLAMOXYL	Amoxicilina	1	4,8	VENTOLIN	Salbutamol	1	5
3	ARDINE	Amoxicilina	1	3,2	PULMICORT	Budesonida	1	4,7
4	DOLO-TANDERIL	Oxifenbutazona,paracetamol	2	3,1	TERMALGIN	Paracetamol	1	3,8
5	BISOLVOM	" 1 "	6	2,9	APIRETAL	Paracetamol	1	3,4
6	ASPIRINA	Aspirina	1	2,9	FLUIDASA	Mepifilina	1	3
7	SEPTRIM	Cotrimoxazol	2	2,4	AUGMENTINE	Amoxicillina & Clavulanico	2	2,7
8	CIBALGINA	Propifenazona	2	2,4	PAIDOTERIN	" 4 "	4	2,3
9	PAIDOTERMIN	" 2 "	6	2,3	MUCOSAN	Ambroxol	1	2,3
10	TUSCALMAN	" 3 "	3	2,1	CECLOR	Cefaclor	1	2
	TOTAL		25	32,2	TOTAL		14	34,4

PA: número de principios activos del producto; (%): porcentaje del total de los fármacos prescritos.

“1”: Contiene bromexina, codeína, difenhidramina, efedrina, noscapina, papaverina

“2”: Contiene Clorfeniramina, difenhidramina, fenilefrina, guaipenesina, salicilato de colina, citrato sódico

“3”: Contiene Guaipenesina, noscapina, salicinamida.

“4”: Clorfeniramina, difenhidramina, fenilefrina, gliceril guayacolato.

DISCUSIÓN

Puede considerarse que se ha cumplido el objetivo de valorar la posibilidad de realizar un estudio supranacional de utilización de medicamentos en pacientes pediátricos de Atención Primaria en diferentes localizaciones europeas, con un resultado positivo en lo referente a su viabilidad y utilidad en la práctica, tanto para los prescriptores como para los responsables de los servicios de salud. Se ha conseguido una correcta adherencia a los requerimientos metodológicos por parte de los distintos Coordinadores Locales, lo que ha hecho posible la comparabilidad de los datos de tan diferentes procedencias.

No obstante, han de comentarse las limitaciones que conlleva este planteamiento. Este proyecto se basa en un estudio naturalístico, en el que no se han tratado de confirmar ni validar los diferentes diagnósticos registrados por los médicos participantes. Por otro lado, dada la gran variedad de diagnósticos existentes, pretender hacerlo no habría sido posible ni técnica ni económicamente, si tenemos en cuenta que la viabilidad económica es uno de los elementos más decisivos en la posible continuidad de este o de otros estudios a lo largo del tiempo en una misma localización. De hecho, este trabajo intenta analizar los patrones de prescripción que los médicos aplican a la misma entidad clínica. Aunque los criterios para establecer los diferentes diagnósticos pueden variar ligeramente de unos países a otros, se asume que su nivel de complejidad no es excesivamente alto en el ámbito de la Atención Primaria, con un sustancial parecido en las formas clínicas que aparecen en los niños normalmente sanos. Además, es razonable pensar que los médicos participantes conocen las principales guías internacionales de buena práctica clínica a la hora de prescribir los tratamientos farmacológicos. Por lo tanto, este estudio se ha construido en base a los diagnósticos y experiencia clínica de los médicos participantes en condiciones reales de la consulta diaria, aunque este factor pueda generar una parte de la variabilidad encontrada en los resultados.

La complejidad “logística” de acceso a un número muy elevado de centros de referencia en 5 países, de centros de Atención Primaria, médicos y pacientes en cada localización, ha supuesto un reto esencial.

Esta orientación supranacional ha conseguido datos comparativos de indicación-prescripción en localizaciones de países que no cuentan con infraestructura específica para estos estudios, como son las bases de datos poblacionales de prescripción. Sin embargo, estudios transversales como éste aportan datos de diagnóstico e indicación específicos por paciente de los que suelen carecer las mencionadas bases de datos.

Otra consecuencia de este acercamiento es la dificultad para la sincronización temporal en la recogida de las muestras. Esto significa que se obtiene un muestreo naturalístico amplio en el que los posibles sesgos de estacionalidad quedan diluídos. Aunque se procuró obtener la muestra en el mismo periodo de los años estudiados, las diferencias climatológicas entre localizaciones tan distantes y diversas geográficamente, son muy superiores a las variaciones estacionales. Por lo tanto, se puede hablar de una muestra genérica que, sin permitir la discriminación estacional, compara patrones de prescripción por problemas de salud.

Debido al carácter inicial del proyecto, las dificultades logísticas y la limitación en el tamaño de las muestras, no se pueden discutir factores locales o nacionales que influyan en los patrones descritos, sino simplemente establecer una comparación entre estos patrones.

Por ejemplo, mientras que en España la atención pediátrica en Atención Primaria se lleva a cabo fundamentalmente por pediatras, este no es el caso de los demás países. Esta diferencia en la especialización podría explicar diferencias en los patrones registrados, pero los datos recogidos no nos permiten profundizar en ellos. Sin embargo, el estudio compara cómo se diagnostica y prescribe a niños normales en el ámbito de la Atención Primaria, sea quien fuere el médico responsable. En este sentido, aunque la discusión de las diferencias no puede ser más detallada, ya es de por sí, muy interesante.

A continuación se desglosa la discusión perteneciente a cada una de las publicaciones en las que se basa este trabajo. Finalmente, se añade la discusión de la comparación en Tenerife.

DISCUSIÓN PARTE I. COMPARATIVO 7 LOCALIZACIONES.

Los patrones diagnósticos y de grupos farmacológicos prescritos considerados globalmente, son muy similares en las diferentes localizaciones, con lo cual se ha encontrado concordancia entre perfiles diagnósticos y terapéuticos parecidos. Estos patrones tienen similitudes con los encontrados en otros estudios publicados previamente (47;54;61;67;80;81).

La tendencia a prescribir bajas cantidades de fármacos por niño varía desde las localizaciones occidentales a las orientales, presentando una variación considerable. El estudio comparativo entre Tenerife y Suecia publicado en 1988 registró un número medio de 2.3 fármacos por niño en Tenerife (65), disminuyendo a 1.4 fármacos por niño en el presente estudio, por lo que se observa una mejoría significativa tras un espacio de tiempo relativamente corto. Si tenemos en cuenta que la cantidad y variedad de medicamentos indicados por paciente son un indicador de la calidad de la prescripción (57), podemos afirmar que las posibilidades de monitorización de la prescripción a lo largo del tiempo que permiten este tipo de estudios, en los diversos parámetros analizables, constituyen una de sus potenciales ventajas.

En esta muestra de pacientes de Atención Primaria también se observa un sobreuso de los antibióticos y una notable utilización de antibióticos que no se consideran de primera elección para las infecciones más frecuentes en este nivel de asistencia, tal y como recogen diversas publicaciones (20;29;38;62;81-84). Analizando los tratamientos antibióticos empleados en diagnósticos específicos, las diferencias entre localizaciones se hacen patentes. Se han seleccionado tres infecciones agudas frecuentes en las consultas pediátricas extrahospitalarias para señalar las diferencias existentes: el catarro común, la amigdalitis y la bronquitis.

Es un hecho incuestionable que el catarro común no debe ser tratado con antibióticos en primera instancia (85), pero los resultados obtenidos, con una horquilla que oscila entre la no prescripción (Bratislava) y altos porcentajes de antibióticos prescritos (39.8% en Barcelona), incluyendo antibioterapia de segunda línea como cefalosporinas o macrólidos, no están en consonancia con la evidencia científica y apuntan hacia una enorme variabilidad en la práctica clínica. También se han comunicado en otros estudios elevados porcentajes de utilización de antibióticos en el

catarro común (36;37;86). Aparte de las mejoras necesarias en la prescripción atribuibles a los médicos (mejoras formativas, seguimiento de guías de práctica clínica, etc.) plasmadas en estos trabajos, los conceptos erróneos de los familiares de los niños sobre la manera de tratar un catarro (búsqueda de la prescripción de antibióticos en la consulta) son predictores de un incremento en la utilización de los servicios de salud (87), por lo que son necesarias estrategias educativas dirigidas a disminuir estos comportamientos.

Aunque es esperable una alta prevalencia de amigdalitis agudas de etiología vírica (estimada entre el 80-85% del total (88)), estas infecciones son tratadas en la mayoría de los casos con antibióticos en todas las localizaciones estudiadas (más del 87% de los casos, excepto Valencia). Si se opta por la antibioterapia, los antibióticos de primera elección recomendados en las guías de práctica clínica actuales para las amigdalitis agudas bacterianas son las penicilinas (89;90), pero en este estudio se observan altas tasas de prescripción de macrólidos y cefalosporinas en las diferentes localizaciones analizadas. Se han comunicado en otros estudios valores menores de utilización de antibióticos para esta indicación concreta (91), poniendo de manifiesto las posibles mejoras en el abordaje de este diagnóstico específico en las localizaciones de este estudio (92).

El informe del comité de enfermedades infecciosas de la Academia Americana de Pediatría (89) desaconseja el tratamiento antibiótico en las bronquitis agudas, excepto en casos específicos, como la duración de la tos por encima de 10-14 días, o la infección por *Bordetella Pertusis* y *Mycoplasma pneumoniae*. Si bien es cierto que la confirmación bacteriológica específica es poco operativa en el ámbito extrahospitalario, en el presente estudio se registraron valores muy altos de prescripción antibiótica para esta indicación en todas las localizaciones, especialmente en las orientales (con más del 79% de pacientes con bronquitis aguda tratados con antibióticos); otros estudios han comunicado valores similares (33;37;93;94). Además, se encuentra una amplia variedad en los antibióticos que han sido prescritos, incluyendo cefalosporinas (sobre todo en Tenerife y Sofía) y macrólidos (especialmente en Barcelona), que es también motivo de preocupación en la literatura (34). No existe una explicación única para estos patrones de prescripción en la bronquitis aguda. Recientes metaanálisis (95;96) concluyen que el tratamiento antibiótico consigue únicamente un modesto beneficio en una minoría de

los pacientes, destacando que los subgrupos de enfermos que deberían ser tratados no están todavía claramente identificados; este último aspecto es especialmente controvertido, ya que si bien en un estudio se indica que determinados hallazgos de la exploración física parecen jugar un papel importante en la decisión clínica de prescribir antibióticos (97), en otro trabajo se señala que los signos y síntomas son pobres predictores de la indicación antibiótica en la bronquitis aguda (98). Estos resultados parecen reflejar la complejidad de los diagnósticos en Atención Primaria y sus implicaciones terapéuticas, en el marco de un alto nivel de incertidumbre, con una patología susceptible de complicaciones bacterianas y con una elevada expectativa de prescripción de antibióticos por parte de los pacientes (99).

Al respecto de los perfiles de tratamiento antibiótico comentados, es evidente que existen amplias áreas de mejora tanto cuantitativa como cualitativamente. Las estrategias que han sido publicadas son positivas y diversas, mejorando la educación tanto a los médicos (71)(100) como a los padres (3;8;101), y probablemente deben ser aplicadas combinadamente para obtener mejores resultados (43;102), sobre todo si se tiene en cuenta que existe una correlación más o menos marcada entre las actitudes y creencias de los padres y la conducta prescriptora de sus médicos de referencia (103).

La medicina homeopática no es considerada una disciplina científica o una alternativa terapéutica por muchos de los médicos “tradicionales”; en un estudio publicado en 2000 (104) casi 3 de cada 4 médicos dudan de su validez. Otros trabajos reflejan que algunas de las causas que generan preocupación son las recomendaciones de prescindir de la inmunización vacunal y los posibles errores en la detección de enfermedades o trastornos potencialmente graves (105). Sin embargo, aunque los médicos demandan a la homeopatía que genere evidencia científica, la mayor parte de ellos no poseen conocimientos sobre homeopatía y otras medicinas alternativas o no están interesados en aplicarlas, corriendo el riesgo de no entender las expectativas de los enfermos (106) y pudiendo crear un vacío entre la oferta terapéutica del médico y la demanda de sus pacientes (107). En un estudio noruego (108), el 50% de los médicos tienden a inclinarse por el tratamiento homeopático para algunos trastornos específicos, fundamentalmente la ansiedad, la migraña y la fiebre. El hecho de que este tipo de terapias solo hayan sido registradas por los médicos de Toulouse, parece indicar una

infraestimación o un rechazo de este tipo de tratamientos por parte de los médicos de las restantes localizaciones.

DISCUSIÓN PARTE II: ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA (OMA)

Teniendo en cuenta la gran cantidad de literatura publicada sobre el abordaje terapéutico de esta entidad clínica, resulta difícil llegar a conclusiones completamente esclarecedoras sobre la manera más conveniente de tratar la OMA en los niños. Un metaanálisis de 2001 (109) estableció la conclusión de que eran necesarias nuevas investigaciones para resolver las “cuestiones clave”. Evidentemente, surgen varias preguntas cuando abordamos este problema de salud:

1) ¿Cómo podría ser definida la OMA?

Tratar de crear una definición clínica de la OMA resulta muy controvertido: Pichichero (110) señala que los síntomas “clásicos” de fiebre y otalgia aparecen solo en un tercio de los pacientes diagnosticados de OMA y resalta la necesidad de diferenciar entre un episodio de OMA de un episodio de OMA con supuración (requeriría esta última tratamiento antibiótico). También se ha apuntado que la OMA con supuración puede considerarse una reacción protectora normal ante la infección, por lo que no sería necesario un antibiótico como regla general (111). El diagnóstico de certeza para la OMA en Atención Primaria ha sido cifrado entre un 58% y un 73% (112). Esta baja precisión diagnóstica es particularmente marcada en niños menores de 15 meses, probablemente debido a una presentación clínica más inespecífica (irritabilidad, vómitos, diarrea, insomnio, etc.). Tomando conciencia de este problema, se han intentado determinar aquellos signos clínicos (membrana timpánica deslustrada, abombada o claramente inmóvil) que pueden ser más útiles para el médico (113).

El diagnóstico diferencial de la OMA frente a la otalgia y otros problemas del oído es uno de los aspectos clave para un adecuado tratamiento y seguimiento. Sin embargo, rara vez están disponibles en el medio extrahospitalario todos los instrumentos (como el otoscopio neumático, considerado esencial (114)) y procedimientos diagnósticos necesarios para procesar adecuadamente una muestra bacteriológica o para explorar el oído en condiciones óptimas. Como consecuencia, la

“etiqueta” de OMA y la decisión de prescribir un tratamiento antibiótico, están basados frecuentemente en la experiencia y juicio clínico del médico, sean o no acertados (115). En el presente estudio, ambos códigos de la CIE-9 381 (OMA no supurativa) y 382 (OMA supurativa o no especificada), fueron clasificados como una sola categoría, ya que no se dieron indicaciones específicas sobre clasificaciones diagnósticas de entidades clínicas, y porque la gran mayoría de los diagnósticos se realizaron en base al juicio clínico de los médicos participantes, los cuales registraron OMA sin otras especificaciones (CIE-9: 382) prácticamente en todos los casos.

En ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia de diferentes tratamientos para la OMA, la estandarización del diagnóstico en base a unos criterios prefijados es de importancia capital; en un estudio naturalístico observacional como el que se presenta, el tratamiento que recibe el paciente se basa en el juicio clínico del médico independientemente de su precisión diagnóstica. Por estos motivos, en el presente trabajo no se ha intentado asegurar la reproducibilidad del diagnóstico de OMA, sino comparar los tratamientos prescritos a aquellos niños etiquetados como afectados de una OMA por sus médicos. Esto podría explicar la variación de casi 10 puntos en las prevalencias encontradas de las distintas localizaciones (desde un 1.6% en Bratislava hasta casi un 12% en Barcelona). Las diferencias geográficas y epidemiológicas entre localizaciones, que van desde Océano Atlántico hasta el Mar Báltico, también juegan un papel en esta variación; el periodo de observación en Valencia (de noviembre a marzo) podría haber modificado la prevalencia en comparación con los periodos de observación de las otras localizaciones.

2) ¿Es necesario un antibiótico en primera instancia para la OMA?

La literatura publicada demuestra que existe un elevado porcentaje (85%) de resolución espontánea de la infección con síntomas que rara vez continúan más allá de las 24 horas (116;117). Mientras un estudio de Rosenfeld concluyó que los antibióticos eran útiles en el tratamiento de la OMA, con un NNT (“Number Need to Treat”) de 7 niños tratados para prevenir un caso complicado (118), y Burke apuntó que el uso de antibióticos acortaba el proceso sustancialmente (119), en metaanálisis posteriores de del Mar (120) y Glasziou (116) se señala que el NNT es mucho mayor (17 y 20 niños respectivamente), y que el beneficio obtenido con los antibióticos es, cuando mucho, modesto y sin reducción significativa del riesgo de OMA recurrente ni de

complicaciones (mastoiditis y meningitis (121)), pero con una aparición de efectos secundarios dos veces mayor en los niños que reciben antibióticos (120). En otro metaanálisis (122) se desaconseja la antibioterapia, con beneficios limitados de la ampicilina y amoxicilina, sin evidencia de que otros regímenes antibióticos mejoren los síntomas. Del Mar (123) observa una tendencia a la disminución de los tratamientos antibióticos, aunque demanda mayor evidencia sobre complicaciones potenciales graves. Little et al. (124) concluye que solamente los niños con fiebre alta, vómitos y tos en su presentación clínica pueden aliviar su disconfort al tercer día si se tratan con antibióticos desde el comienzo.

Debe señalarse que la etiología vírica es más que considerable, puesto que ya ha sido comunicada la presencia de virus (rinovirus y enterovirus fundamentalmente) en las dos terceras partes de los cultivos de exudados nasofaríngeos y óticos de niños con OMA pertenecientes a dos cohortes de 329 y 611 niños respectivamente (125).

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se ha encontrado un altísimo y desproporcionado uso de antibióticos para la OMA que tiene su máxima expresión en Barcelona, pero que se repite en las muestras de Bratislava, Tenerife, Toulouse, Sofía y Valencia. Un estudio posterior realizado en Valencia ha cifrado en un 94.5% el porcentaje de niños con OMA (supurada y no supurada) que recibieron antibióticos, siendo solamente el 5.9% de ellos tratados con amoxicilina (126), por lo que la tendencia en esta localización no ha mejorado.

Actualmente existe una notable preocupación por el incremento de la incidencia del estreptococo penicilin- resistente y por las cepas de *haemophilus influenzae* y *moraxella catarrhalis* productoras de beta-lactamasas que se han aislado en niños con OMA (127;128). Los niveles de cepas resistentes son tres veces mayores en aquellos niños con antecedentes de OMA o que hayan sido tratados con antibióticos (129). El problema de las cepas penicilin-resistentes es especialmente serio en España (aproximadamente el 40%-60% de los cultivos) (130), mientras que en la mayoría de países se ha estimado una incidencia del 10% de estreptococo penicilin-resistente, con la excepción de los Países Bajos (3%) que parece tener una de las menores incidencias del mundo (131), con bajas tasas de prescripción antibiótica en niños diagnosticados de

OMA (31%), en comparación con nuestra muestra y con el 98% de Estados Unidos y Australia (112).

Estas bajas tasas encontradas en los Países Bajos pueden tener relación con un protocolo introducido por sus servicios de salud, que desaconsejan el uso de antibióticos como tratamiento de primera línea en la OMA, basándose en la evidencia de un ensayo clínico realizado en ese mismo territorio, con una cohorte de 5000 niños de edades comprendidas entre 2 y 12 años (117). Asimismo se recomiendan combinaciones de analgésicos y descongestionantes como terapia no antibiótica, reservando la antibioterapia únicamente para los casos en los que los síntomas persisten a los 3 días sin signos de mejoría (132).

3) Si se necesita, ¿cuál es el antibiótico de primera elección?

Los estudios clínicos parecen indicar que la amoxicilina es el antibiótico de primera elección, mientras que otras alternativas (macrólidos y cefalosporinas de segunda y tercera generación) deberían ser usados como segunda línea en pacientes con fallo del tratamiento antibiótico inicial (128;133-136). En las áreas donde existe una incidencia aumentada de neumococo penicilin-resistente, se recomienda una dosis mayor de amoxicilina (80 mg/Kg de peso) para asegurar la completa erradicación de la infección bacteriana (128), aunque en algún trabajo ya se ha propuesto mantener la dosis habitual de amoxicilina en estas áreas, excepto en niños previamente tratados con antibióticos o que estén al cuidado de otros niños, dada la baja probabilidad de infección por neumococo resistente (137).

Otros autores han comparado la eficacia relativa de un curso corto de antibióticos (5-7 días) frente a terapias prolongadas por encima de 7 días. A este respecto, Kozyrskyj et al. (138;139) publicaron un metaanálisis de 30 ensayos clínicos concluyendo que un curso de 5 días era efectivo para el tratamiento de la OMA no complicada, con un NNT de 44 niños tratados con un curso antibiótico largo para prevenir un tratamiento fallido.

Los resultados de este estudio apuntan hacia una tendencia a la prescripción de combinaciones de amoxicilina con ácido clavulánico, cefalosporinas y macrólidos como antibióticos de primera línea, sin ensayar penicilinas con espectro reducido. El patrón antibiótico utilizado fue muy diferente entre las distintas localizaciones con Tenerife,

Barcelona y Valencia usando cefalosporinas, macrólidos o amoxicilina con ácido clavulánico, mientras que en Toulouse el uso de macrólidos es casi inexistente, en Smolensk el antibiótico más usado fue la ampicilina, mientras en Sofía la mayoría de los niños fueron tratados con cefalosporinas o amoxicilina sola, y en Bratislava se presenta una distribución amplia de antibióticos. Ninguno de los patrones descritos está en consonancia con las recomendaciones internacionales mencionadas arriba. Siendo muestras de pacientes de tan diversas localizaciones y sistemas sanitarios distintos, debemos cuestionar el impacto real de la “Medicina Basada en la Evidencia”. Las diferencias en los patrones antibióticos parecen estar más determinadas por factores locales e influencias de la industria farmacéutica, por lo que debe destacarse la evidencia de que existe un amplio campo para la mejora en todas las localizaciones estudiadas.

3) ¿Son útiles otros fármacos para el tratamiento de la OMA?

Las menores tasas de tratamientos antibióticos para la OMA en Sofía y Smolensk, tienen su contrapunto en la elevada prescripción de descongestionantes nasales y preparados otológicos. Este patrón se asemeja al recomendado por los servicios de salud de los Países Bajos, que recomiendan el uso de descongestionantes y analgésicos para mitigar el dolor, evitando los antibióticos, especialmente en niños mayores de 2 años.

Es difícil medir los efectos potenciales que estos fármacos pueden tener en el curso clínico de la OMA; Las características particulares de los pacientes y la forma de presentación parecen ser determinantes (140). Por otra parte, la gran mayoría de los ensayos clínicos están orientados hacia los tratamientos antibióticos y analgésicos, sin tener en consideración otros grupos terapéuticos.

Se debe señalar que el adecuado alivio del dolor y el llanto son esenciales, dada su gran frecuencia de aparición como síntomas (134); en este sentido destaca el uso relativamente común de ibuprofeno en Valencia y Tenerife.

Aunque pudiera concluirse que la evidencia disponible sugiere que una terapia no antibiótica con descongestionantes y analgésicos, podría resultar en la curación de la mayoría de los casos de OMA, un reciente meta-análisis (141) no recomienda el uso de descongestionantes, antihistamínicos o combinaciones de ambos en el tratamiento de la

OMA, por lo que el efecto real de estos fármacos en el curso de la OMA es desconocido.

Los resultados del presente estudio muestran una enorme variabilidad en los patrones terapéuticos de los niños considerados enfermos de OMA. La evidencia disponible, que apoya preferentemente el enfoque no antibiótico como primera elección, debe llegar hasta los médicos y propiciar un cambio de actitud, especialmente en los países más desarrollados. Lo mismo ocurre con la selección de antibióticos de primera elección, en la que las presiones de la industria farmacéutica podrían jugar un importante papel por la promoción de antibióticos de segunda o tercera elección en el tratamiento de la OMA no complicada en niños.

Son necesarios nuevos estudios que evalúen la conveniencia o no de los fármacos analgésicos, descongestionantes y antihistamínicos, o sus indicaciones concretas. El patrón de tratamiento en Smolensk y Sofía, con mucho menor uso de antibióticos, muestra también mucha mayor prescripción de descongestionantes y antihistamínicos, lo cual tampoco está en concordancia con la evidencia disponible (141), pero pudiera resultar menos peligroso e igual o más efectivo que el elevado uso de antibióticos en , por ejemplo, las localizaciones españolas.

Las amplias diferencias encontradas en las localizaciones del estudio muestran una gran disparidad con respecto a las guías de práctica clínica, mientras que las influencias de otros factores (tradiciones, valores culturales o disfunciones educativas) deben ser identificadas si quiere realizarse una promoción del uso racional de medicamentos en la OMA.

En cualquier caso, es necesario que los médicos reciban una adecuada formación para asegurar una correcta adherencia a las guías de uso de antibióticos (142). Para ello, se hace necesario un amplio consenso internacional basado en la evidencia científica disponible, que contribuya a disminuir la enorme variabilidad existente entre los diversos países (143).

No obstante, la intervención ideal para la OMA no existe todavía, por lo que es necesario explorar nuevas opciones de tratamiento basadas en la patofisiología de este proceso infeccioso en los niños (114), teniendo en cuenta los beneficios y riesgos de hipotéticas actuaciones a gran escala, como la vacunación antineumocócica preventiva

de la AOM, que actualmente no puede ser recomendada (144) y que parece producir, por un fenómeno de competición natural, el incremento del estafilococo aureus en los cultivos de AOM postvacunales (145), cuyas repercusiones futuras serían impredecibles. No hay que olvidar que la comunicación e información a los padres es el arma terapéutica más antigua, resolutiva y económica disponible ya que, una breve intervención informativa sobre la OMA y su probable resolución espontánea podría reducir la utilización de antibióticos en la OMA hasta en un 50% (146), reforzando la confianza en la relación médico-paciente que tan necesitada está de nuestra atención en el siglo XXI.

DISCUSIÓN PARTE III: ANÁLISIS COMPARATIVO POR INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Esta parte de la tesis doctoral, trata de mostrar la viabilidad y potenciales ventajas del enfoque de los estudios de utilización de medicamentos que permiten el análisis de las indicaciones terapéuticas.

En la mayor parte de los estudios de utilización de medicamentos basados en bases de datos poblacionales, se carece de información fiable sobre los diagnósticos, debido fundamentalmente al carácter administrativo-económico en la concepción original de estas bases de datos. En ocasiones (por ejemplo, estudios de altas hospitalarias), se dispone de los diagnósticos globales del paciente, que pueden ser cruzados con su tratamiento farmacológico.

En este estudio se ha intentado dar un paso más, teniendo en cuenta las características del modelo de formulario para la recogida de datos y de la muestra. Para cada niño se han recogido los diagnósticos principales, lo que supone una mayor cantidad, y sobre todo, calidad de los datos registrados para llevar a cabo la interpretación de los patrones de prescripción. Pero además, junto a cada fármaco, los médicos registraron la indicación concreta para la cual fue prescrito. Esto permite un nivel de análisis todavía mayor, que se discute en este apartado. De esta manera, se pueden analizar los “patrones diagnósticos-terapéuticos” de grupos farmacológicos determinados.

Tal y como se ha venido comentando a lo largo de este trabajo, la excesiva prescripción de antibióticos y la elección de antibioterapias de amplio espectro frente a las de primera elección, son motivos de preocupación en numerosos estudios (34;45;81). Por este motivo, el presente trabajo se ha centrado preferentemente en el análisis y la discusión de las indicaciones para los antibióticos, aportando un planteamiento global que pueda orientar medidas de mejora en las diferentes localizaciones estudiadas..

Los antibióticos y los fármacos del aparato respiratorio englobados en el grupo “R” de la Clasificación ATC se relacionan frecuentemente con reacciones adversas medicamentosas en niños (53). Además, la utilización de medicamentos en pacientes pediátricos de Atención Primaria para indicaciones o grupos de edad no registrados en ficha técnica, es una costumbre extendida en Europa (24), lo que puede derivar en un incremento del riesgo de reacciones adversas medicamentosas (50). Se han seleccionado los mucolíticos para mostrar un ejemplo de este fenómeno en el presente estudio, puesto que este grupo de fármacos no está indicado para los diagnósticos más frecuentes en los niños de las consultas de Atención Primaria según las guías de práctica clínica existentes (147) y, sin embargo, parecen prescribirse con frecuencia (148) a pesar de la escasa bibliografía disponible sobre su frecuencia de uso (generalmente englobados los mucolíticos en revisiones más amplias (149)). En el presente trabajo la prescripción de mucolíticos fue considerablemente elevada en casi todas las localizaciones estudiadas. Además, los patrones de las entidades clínicas para las cuales se indicaron los mucolíticos difieren notablemente de unas localizaciones a otras, lo que objetiva una gran variabilidad en la práctica clínica con escasa unidad de criterios en las diferentes muestras y con un probable abuso (consciente o inconsciente) del “efecto placebo” por parte de los médicos participantes.

Con el fin de analizar el nivel de adecuación de las prescripciones para antibióticos, se evaluaron las indicaciones específicas registradas por los diferentes médicos. Por este motivo, la variabilidad clínica en el diagnóstico entre los distintos facultativos participantes pudiera ser un punto débil del presente trabajo. Ya se ha comentado que con el diseño naturalístico del estudio, no se han tratado de confirmar los diagnósticos, sino que se intenta analizar la adecuación de los fármacos prescritos para condiciones clínicas a las cuales se les aplica la misma categoría diagnóstica,

asumiendo las ligeras diferencias que puedan existir entre los diferentes médicos a la hora de emitir un juicio clínico. En realidad, el análisis se adapta a la situación real de las consultas de Atención Primaria, que trabajan con un elevado nivel de incertidumbre clínica y, en ocasiones, en unas condiciones que no permiten disponer de los medios técnicos y/o del tiempo por paciente que sería deseable para realizar diagnósticos reglados, lo que en consecuencia influye probablemente en la actitud terapéutica de los médicos.

Al respecto de estas consideraciones, las indicaciones seleccionadas para el análisis presentan características particulares a la hora de considerar la homogeneidad diagnóstica entre los médicos: la neumonía, por ejemplo, es una infección potencialmente grave que ofrece pocas dudas diagnósticas en general y que, una vez detectada, es tratada con antibióticos en todos los casos; Sin embargo, no se puede afirmar lo mismo de la OMA (ampliamente comentada en su correspondiente capítulo) y de las infecciones de tracto respiratorio superior, que presentan una gran variabilidad de presentación clínica y numerosas discrepancias en cuanto a sus criterios de diagnóstico en el ámbito extrahospitalario (113;150), pero que constituyen entidades muy comunes en pacientes pediátricos en las que frecuentemente se ha comunicado el sobreuso de antibióticos sin un claro origen bacteriano (91;151;152), motivos por los que han sido incluidas.

Además, se ha tenido en cuenta el hecho de que un número reducido de diagnósticos acapara la mayoría de las prescripciones para antibióticos en niños (32), siendo en este caso entre el 85.1% y el 92.5% de la antibioterapia prescrita en las localizaciones estudiadas, lo que puede considerarse como el volumen de diagnósticos “diana” sobre los cuales sería factible orientar las medidas de mejora en la utilización de antibióticos.

En el análisis de indicaciones antibióticas consideradas como “correctas”, se han incluido en esta categoría a aquellos niños diagnosticados de OMA, amigdalitis aguda y neumonía, interpretando de manera generosa las actuales recomendaciones que apuntan hacia un tratamiento no antibiótico inicial en la OMA (116), ya comentado, así como en la amigdalitis aguda no complicada, debido a su origen vírico en la mayor parte de los casos (153). Consiguientemente se asume un exceso de precisión diagnóstica teniendo

en consideración las limitaciones sobre confirmación de los juicios clínicos, comentadas anteriormente. Del mismo modo, la utilización de antibióticos diferentes de las penicilinas (asociadas o no con ácido clavulánico), fueron consideradas “incorrectas” por mal uso de antibiótico de primera elección en la OMA y amigdalitis aguda, asumiendo que, en algún caso, podrían haber estado indicados por las características particulares del paciente.

Se analiza especialmente la comorbilidad y en aquellos casos en los que se registraron varios diagnósticos/indicaciones de las diferentes categorías, se realizó por separado la correspondiente clasificación como indicación “correcta” e “incorrecta”, dado que lo que se está evaluando en este caso no son los tratamientos en pacientes o grupos de pacientes concretos, sino la adecuación de las indicaciones a los tratamientos farmacológicos a los que se encuentran directamente asociadas por voluntad expresa y registrada de los médicos participantes.

La prescripción incorrecta de antibióticos en base a sus indicaciones osciló entre el 52.3% de Valencia y el 79.7% de Bratislava. Para cada localización se ha definido el patrón predominante (por incorrecta indicación antibiótica o por inadecuada prescripción de antibiótico de primera elección), con objeto de señalar áreas concretas de mejora para cada una de las siete localizaciones. El conocimiento de este patrón puede tener implicaciones prácticas para los responsables de los servicios de salud a la hora de focalizar y priorizar acciones encaminadas a mejorar estos resultados, ya que no es lo mismo incidir en el origen viral de las infecciones que en la selección correcta de antibióticos de primera elección, ni tiene el mismo impacto la edición de una guía de antibioterapia global que una específica para un reducido grupo de diagnósticos que se han identificado como prioritarios. A este respecto, el hecho de que los médicos conozcan sus propios patrones de tratamientos antibióticos, de manera que puedan hacer un análisis crítico con respecto a las recomendaciones actuales de la literatura, puede inducir a cambiar los hábitos terapéuticos (154).

Los salicilatos no están recomendados para pacientes pediátricos con infecciones virales, especialmente gripe y varicela, con objeto de evitar la aparición de nuevos casos de Síndrome de Reye (155). Sin embargo, se encontraron cantidades significativas de prescripción de ácido acetilsalicílico especialmente en Smolensk y Toulouse. Este

hecho ha sido recientemente señalado en Francia (156), donde sus autoridades sanitarias han recordado a los prescriptores que este principio activo no es el antipirético de primera elección en pacientes menores de 12 años. De todas maneras hay que destacar que durante los últimos 20 años la proporción de utilización de aspirina en niños ha descendido dramáticamente, con un cambio hacia el ibuprofeno y el paracetamol, y también debe decirse que no existen datos sugestivos de que la incidencia del Síndrome de Reye en Francia sea superior a la de otros países que también contraindican el ácido acetilsalicílico por debajo de los 15 años (156).

Existen algunas experiencias investigadoras previas en el planteamiento del análisis de utilización de medicamentos basado en las indicaciones, las cuales indican que este enfoque es mucho más económico y específico que la aproximación por diagnósticos, por lo que podría convertirse en una alternativa práctica para la monitorización del uso adecuado de medicamentos tanto en adultos como en niños (67;93;157).

Aunque la prescripción de medicamentos en niños se encuentra influida por factores culturales, educativos, económicos, geográficos y políticos, además de los estrictamente médicos, el diseño de estrategias globales que mejoren los patrones terapéuticos y consigan un “cambio de actitud” en los prescriptores, podría estar sustentado en el conocimiento previo de los patrones terapéuticos locales de las consultas pediátricas de Atención Primaria. Algunos países han logrado desarrollar estrategias que les han permitido objetivar mejoras (tanto discretas como notables) en la terapia antibiótica global (38;46;47;158) o en el tratamiento de infecciones específicas, como las de tracto respiratorio superior y bronquitis (34;64;159).

En resumen, podemos decir que los estudios de utilización de medicamentos basados en las indicaciones permiten identificar los criterios específicos de los prescriptores y los eventuales patrones erróneos, permitiendo desarrollar estrategias focales y encaminadas a facilitar el camino hacia el uso racional de los medicamentos.

DISCUSIÓN PARTE IV. COMPARATIVO TENERIFE (1982-1997)

Esta parte de la tesis doctoral pretende mostrar un ejemplo de monitorización de la utilización global de medicamentos a lo largo del tiempo en una misma localización, y sus potenciales ventajas para detectar la evolución de diferentes parámetros (generales y específicos) en los patrones diagnósticos y terapéuticos. En este caso, se compara una muestra obtenida en 1982 con la misma metodología (65), con la muestra de Tenerife del presente estudio. En cierto modo, se podría describir como un estudio de intervención, en el que la intervención es la variación natural a lo largo del tiempo en las condiciones del sistema sanitario y la formación de los médicos.

Se han observado cambios significativos durante el periodo de 15 años que separa las dos muestras comparadas. La distribución general de diagnósticos no ha experimentado cambios notables, pero debe señalarse el aumento de los problemas de salud con base inmunoalérgica (el asma aumentó desde un 2.6% a un 8.4% de todos los diagnósticos y la rinitis alérgica aparece como entidad importante en 1997, con un 2.7%). La prevalencia estimada de asma para España en la edad pediátrica se encuentra entre un 10% (160) y un 11.5% aproximadamente (161). Es posible que el mejor conocimiento de esta entidad, junto con la mejora en los programas de formación y acceso al conocimiento científico (protocolos, programas de salud, etc.), hayan contribuido a diagnosticar mejor el asma y explique en parte el aumento de los casos encontrados en 1997 con respecto a 1982. Razones similares pueden explicar el incremento de las afecciones dermatológicas, que suponen el 5.5% del total de los diagnósticos en 1997. Las infecciones de vías respiratorias altas siguen siendo los diagnósticos más comunes, a pesar de su notable disminución desde un 42.6% hasta un 18.3%. Este descenso puede ser debido a una mayor precisión diagnóstica en 1997 derivada de una mejor definición de cada entidad clínica, que ocasionaría en parte el aumento observado de determinados diagnósticos, por ejemplo, la amigdalitis aguda que sube desde un 4.6% a un 10.8%, así como el asma y la rinitis mencionadas anteriormente.

Los patrones terapéuticos han mejorado claramente en varios aspectos durante este periodo: el número de fármacos por niño ha disminuido y el uso de especialidades farmacéuticas con un solo principio activo es lo más habitual en 1997. Se ha observado que los nuevos patrones de prescripción van en consonancia con los cambios en los

patrones diagnósticos, destacando en especial el aumento considerable de antiasmáticos y antihistamínicos sistémicos.

En cuanto a la terapia antibiótica, debemos considerar que aunque el uso global ha descendido (desde un 26.5% hasta un 17.5%), se han registrado cambios en el tipo de antibióticos prescritos que muestran un aumento de aquellos que no se consideran de primera elección en pediatría de Atención Primaria. Así, las cefalosporinas han aumentado de un 6% a un 28%, especialmente el cefaclor, ampliamente prescrito para la otitis media aguda, mientras que los nuevos macrólidos aparecen como alternativa con el casi el 21% del total de antibióticos prescritos en 1997, partiendo de un uso prácticamente testimonial de la eritromicina en 1982. Estos cambios han traído como consecuencia lógica la reducción en el uso de penicilinas (desde un 81.9% hasta un 45.1%), con la circunstancia añadida de que en la mayoría de los casos se prescriben combinaciones de amoxicilina con ácido clavulánico. El cotrimoxazol ha sido sustituido completamente en 1997, probablemente por sus potenciales efectos adversos y la mayor oferta de antibióticos existente. La utilización de penicilinas de espectro reducido (penicilina V) se ha logrado mantener en niveles aceptables o elevados en varios países desarrollados (33;46;58); desgraciadamente en nuestra muestra su uso está casi desaparecido, quizás en parte por la escasez de oferta, puesto que en la actualidad solo se dispone de dos especialidades comerciales de fenoximetilpenicilina (penicilina V) en presentación oral.

Los patrones de prescripción han variado como consecuencia de estos cambios, especialmente si nos referimos a la patología infecciosa. Aunque ya se ha analizado la otitis media aguda en el apartado correspondiente, baste decir que el 59.3% de los niños con este proceso recibieron cefaclor como tratamiento, lo cual refleja de modo claro el cambio en los patrones antibióticos. Si nos fijamos en los macrólidos, que se encuentran en tercera posición en frecuencia de prescripción en 1997, observamos que la azitromicina supone el 52.4% de los macrólidos utilizados. Se ha señalado que un factor importante en la adherencia terapéutica en los niños parece ser la prescripción de menos de tres dosis diarias (162). La pauta sencilla y recortada en el tiempo de la azitromicina podría ser una razón para animar a los médicos a prescribirla. Sin embargo, la facilidad de utilización no justifica lo inapropiado de la prescripción como antibiótico de primera elección y, en caso de utilizarse, debería tener una adecuada indicación en cada caso.

En conclusión, aunque puede considerarse que el uso global de antibióticos ha mejorado en este espacio de 15 años, los datos registrados apuntan todavía a una sobreutilización de antibióticos, así como a un uso inadecuado de los antibióticos de primera elección, tal y como se ha expuesto a lo largo de este trabajo en el comparativo de las 7 localizaciones estudiadas, así como en la bibliografía referenciada al respecto. (33;163)

En cuanto a la terapia en aparato digestivo se han descrito algunas mejoras, con la casi completa desaparición de los fármacos antidiarreicos (que suponían el 4.4% del total de la prescripción en 1982) y con tendencia al uso de más propulsivos y menos antieméticos. También ha disminuido la prescripción de fármacos con dudoso o no demostrado efecto terapéutico, como las combinaciones para el catarro y los complejos vitamínicos. Las vías de administración rectal e intramuscular han descendido notablemente en favor de la vía oral e inhalatoria fundamentalmente, suponiendo una buena noticia tanto para los niños como para sus padres.

El desarrollo de Programas de salud en España ha permitido organizar revisiones de los niños considerados “sanos”, de manera reglada desde el nacimiento hasta los 14 años, estableciendo recomendaciones concretas basadas en la evidencia científica disponible (2). La puesta en marcha de este programa en el Área de Salud de Tenerife podría explicar el incremento de las visitas de revisión que se han registrado entre ambos periodos.

Después de 15 años de avances en el conocimiento científico, de la mejora en la formación de los profesionales sanitarios y del desarrollo del sistema sanitario público, se ha podido objetivar una mejora del tratamiento farmacológico a los pacientes pediátricos de Atención Primaria en nuestra Área de Salud. A pesar de que los diagnósticos no han variado drásticamente en este periodo (hecho esperable en una sociedad desarrollada), los tratamientos han mejorado por ser más sencillos y conservadores: menos medicamentos por niño, menos antibióticos, menos principios activos y prescripción reducida de fármacos con bajo valor terapéutico. A menudo, lo más simple es lo mejor.

CONCLUSIONES

- La realización de estudios supranacionales, comparativos y estandarizados de utilización de medicamentos en pacientes pediátricos de Atención Primaria puede ejecutarse en la práctica con un coste asumible por países de diferente nivel de desarrollo.
- Este tipo de estudios puede facilitar la homogeneización de los criterios de clasificación y análisis de las diferentes variables evaluadas, el intercambio de información entre los grupos de investigación, la monitorización de los cambios a lo largo del tiempo una vez introducidas las medidas correctoras y, en última instancia, puede contribuir a la disminución de la variabilidad en la práctica clínica y a un uso más adecuado de los medicamentos.
- La aplicabilidad de este estudio en la práctica clínica diaria debe ser interpretada en base a las características específicas de cada localización participante, toda vez que el presente trabajo ha puesto de manifiesto que las decisiones clínicas consideradas como correctas presentan notables diferencias y evidentes áreas de posible mejora en todas las localizaciones estudiadas.

PARTE I. COMPARATIVO 7 LOCALIZACIONES.

- Los mapas diagnósticos y el global de los grupos farmacológicos prescritos son bastante similares en todas las localizaciones, mientras que el número medio de fármacos prescritos por niño presenta amplias diferencias y debería ser reducido en la mayoría de las localizaciones.
- La terapia antibiótica presenta importantes diferencias, con un sobreuso global y una notable sobreutilización de antibióticos de amplio espectro, no recomendados como de primera elección en el ámbito de la Atención Primaria.

PARTE II: ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA (OMA)

- Las áreas de mejora encontradas en las diferentes localizaciones son las siguientes: elevado uso de antibióticos, selección inadecuada de antibióticos de primera elección y utilización de fármacos (antihistamínicos, descongestionantes, antigripales y gotas óticas) de eficacia clínica no demostrada por la evidencia científica.

- Aunque el manejo de la OMA está sujeto a constantes investigaciones y controversias, la variabilidad en la práctica clínica encontrada en el presente estudio no es coherente con las recomendaciones actuales de tratamiento que se encuentran validadas internacionalmente.

PARTE III: ANÁLISIS COMPARATIVO POR INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- El enfoque de estudio a través de las indicaciones para los fármacos registradas por los médicos permite obtener la información más veraz sobre la prescripción y posibilita un abordaje, tanto global en el análisis de la utilización de diferentes grupos o subgrupos terapéuticos, como específico para determinados fármacos o diagnósticos “diana”.
- Las principales áreas de mejora detectadas en las diferentes localizaciones fueron: identificación de los patrones específicos de uso incorrecto de los antibióticos (por mala indicación o por errónea selección de antibióticos de primera elección) y principales entidades clínicas asociadas en cada localización participante, elevado e incorrecto uso de mucolíticos con notable variabilidad en las indicaciones y prescripción de ácido acetilsalicílico en infecciones virales potenciales o establecidas.

PARTE IV. COMPARATIVO TENERIFE (1982-1997)

- Con el diseño del presente estudio es posible realizar la monitorización periódica de la utilización de medicamentos en pacientes pediátricos de Atención Primaria, permitiendo evaluar los cambios en los patrones diagnósticos y terapéuticos y detectando áreas de mejora.
- No se encontraron grandes cambios en los patrones diagnósticos pero sí una redistribución de los mismos, lo que posiblemente denota una mayor precisión diagnóstica, mientras que los patrones de prescripción global (número de fármacos por niño, prescripción global de antibióticos, número de principios activos en los fármacos más utilizados y uso de fármacos de bajo valor terapéutico) mejoraron significativamente. Las áreas de mejora detectadas se encuentran recogidas en los anteriores apartados.

III- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Lista de Referencias Bibliográficas

- (1) Yetman RJ. Patient care guidelines in pediatrics. *Pediatrics* 2000; 105(4 Pt 1):859-860.
- (2) Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud. Programa de Salud Infantil. 2005.
- (3) Collett CA, Pappas DE, Evans BA, Hayden GF. Parental knowledge about common respiratory infections and antibiotic therapy in children. *South Med J* 1999; 92(10):971-976.
- (4) Rajmil L, Ruiz C, Segú JL, Fernández E, Segura A. [Factors related to drug consumption in children's population]. *Med Clin (Barc)* 2000; 114(6):214-216.
- (5) Kozyrskyj AL, Dahl ME, Chateau DG, Mazowita GB, Klassen TP, Law BJ. Evidence-based prescribing of antibiotics for children: role of socioeconomic status and physician characteristics. *CMAJ* 2004; 171(2):139-145.
- (6) Thrane N, Olesen C, Schonheyder HC, Sorensen HT. Socioeconomic factors and prescription of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(3):683-689.
- (7) Baker L, Wagner TH, Singer S, Bundorf MK. Use of the Internet and e-mail for health care information: results from a national survey. *JAMA* 2003; 289(18):2400-2406.
- (8) Kuzujanakis M, Kleinman K, Rifas-Shiman S, Finkelstein JA. Correlates of parental antibiotic knowledge, demand, and reported use. *Ambul Pediatr* 2003; 3(4):203-210.
- (9) Vinson DC, Lutz LJ. The effect of parental expectations on treatment of children with a cough: a report from ASPN. *J Fam Pract* 1993; 37(1):23-27.
- (10) Cockburn J, Pit S. Prescribing behaviour in clinical practice: patients' expectations and doctors' perceptions of patients' expectations--a questionnaire study. *BMJ* 1997; 315(7107):520-523.
- (11) Braddock CH, III, Fihn SD, Levinson W, Jonsen AR, Pearlman RA. How doctors and patients discuss routine clinical decisions. Informed decision making in the outpatient setting. *J Gen Intern Med* 1997; 12(6):339-345.
- (12) Sanz EJ. Concordance and children's use of medicines. *BMJ* 2003; 327(7419):858-860.
- (13) Matsui DM. Drug compliance in pediatrics. Clinical and research issues. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44(1):1-14.
- (14) Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000011.

- (15) Cucinotta G, Mazzaglia G, Toscano MA, Arcoraci V, Tempera G, Salmeri M et al. Exploring the variability in antibiotic prescribing profiles among paediatricians from two different areas of Italy. *Pharmacol Res* 2002; 45(5):369-374.
- (16) Flores G, Lee M, Bauchner H, Kastner B. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. *Pediatrics* 2000; 105(3 Pt 1):496-501.
- (17) Padrón municipal de habitantes de Canarias 2004. Instituto Canario de Estadística. Gobierno de Canarias. ISTAC 2004.
- (18) Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud. Memoria de actividades. 2003.
- (19) Gorman RL. The march toward rational therapeutics in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(12):1119-1123.
- (20) Sanz EJ. Drug prescribing for children in general practice. *Acta Paediatr* 1998; 87(5):489-490.
- (21) Routledge PA. Pharmacokinetics in children. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34 Suppl A:19-24.
- (22) Cote CJ, Kauffman RE, Troendle GJ, Lambert GH. Is the "therapeutic orphan" about to be adopted? *Pediatrics* 1996; 98(1):118-123.
- (23) Lifshitz M, Gavrilov V, Gorodischer R. Off-label and unlicensed use of antidotes in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56(11):839-841.
- (24) Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. *BMJ* 2000; 320(7227):79-82.
- (25) Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 1998; 316(7128):343-345.
- (26) Ufer M, Rane A, Karlsson A, Kimland E, Bergman U. Widespread off-label prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in Stockholm. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58(11):779-783.
- (27) 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Stricker BH. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58(10):701-705.
- (28) Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3(2):81-83.

- (29) Palcevski G, Ahel V, Vlahovic-Palcevski V, Ratchina S, Rosovic-Bazijanac V, Averchenkova L. Antibiotic use profile at paediatric clinics in two transitional countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(3):181-185.
- (30) Casani MC, Calvo RF, Peris VA, Alvarez de Laveda MT, Diez DJ, Graullera MM et al. [Survey of the judicious use of antibiotics in primary care]. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58(1):10-16.
- (31) Borgnolo G, Simon G, Francescutti C, Lattuada L, Zanier L. Antibiotic prescription in Italian children: a population-based study in Friuli Venezia Giulia, north-east Italy. *Acta Paediatr* 2001; 90(11):1316-1320.
- (32) Pennie RA. Prospective study of antibiotic prescribing for children. *Can Fam Physician* 1998; 44:1850-1856.
- (33) Straand J, Rokstad KS, Sandvik H. Prescribing systemic antibiotics in general practice. A report from the More & Romsdal Prescription Study. *Scand J Prim Health Care* 1998; 16(2):121-127.
- (34) Mainous AG, III, Hueston WJ, Davis MP, Pearson WS. Trends in antimicrobial prescribing for bronchitis and upper respiratory infections among adults and children. *Am J Public Health* 2003; 93(11):1910-1914.
- (35) Autret-Leca E, Giraudeau B, Ployet MJ, Jonville-Bera AP. Amoxicillin/clavulanic acid is ineffective at preventing otitis media in children with presumed viral upper respiratory infection: a randomized, double-blind equivalence, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(6):652-656.
- (36) Wang EE, Einarson TR, Kellner JD, Conly JM. Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29(1):155-160.
- (37) Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA* 1998; 279(11):875-877.
- (38) Kozyrskyj AL, Carrie AG, Mazowita GB, Lix LM, Klassen TP, Law BJ. Decrease in antibiotic use among children in the 1990s: not all antibiotics, not all children. *CMAJ* 2004; 171(2):133-138.
- (39) Melander E, Ekdahl K, Jonsson G, Molstad S. Frequency of penicillin-resistant pneumococci in children is correlated to community utilization of antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(12):1172-1177.
- (40) Baker MD, Bell LM, Avner JR. The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *Pediatrics* 1999; 103(3):627-631.
- (41) Trepka MJ, Belongia EA, Chyou PH, Davis JP, Schwartz B. The effect of a community intervention trial on parental knowledge and awareness of antibiotic resistance and appropriate antibiotic use in children. *Pediatrics* 2001; 107(1):E6.

- (42) Bauchner H, Osganian S, Smith K, Triant R. Improving parent knowledge about antibiotics: a video intervention. *Pediatrics* 2001; 108(4):845-850.
- (43) Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF, Metlay JP, Soumerai SB, Rifas-Shiman SL et al. Reducing antibiotic use in children: a randomized trial in 12 practices. *Pediatrics* 2001; 108(1):1-7.
- (44) Perz JF, Craig AS, Coffey CS, Jorgensen DM, Mitchel E, Hall S et al. Changes in antibiotic prescribing for children after a community-wide campaign. *JAMA* 2002; 287(23):3103-3109.
- (45) Otters HB, Van Der Wouden JC, Schellevis FG, Suijlekom-Smit LW, Koes BW. Trends in prescribing antibiotics for children in Dutch general practice. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(2):361-366.
- (46) Finkelstein JA, Stille C, Nordin J, Davis R, Raebel MA, Roblin D et al. Reduction in antibiotic use among US children, 1996-2000. *Pediatrics* 2003; 112(3 Pt 1):620-627.
- (47) McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA* 2002; 287(23):3096-3102.
- (48) Guillemot D, Maison P, Carbon C, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan F, Sermet C et al. Trends in antimicrobial drug use in the community--France, 1981-1992. *J Infect Dis* 1998; 177(2):492-497.
- (49) Pons G, Lassale C, Eschwege E. [How to improve drug development and utilization in pediatrics]. *Therapie* 1999; 54(4):423-432.
- (50) Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(6):665-670.
- (51) Wong I, Sweis D, Cope J, Florence A. Paediatric medicines research in the UK: how to move forward? *Drug Saf* 2003; 26(8):529-537.
- (52) Alvarez CA, Martinez CC, Vidal OA, Saavedra V, Iglesias NA, Forga V, X. [Antibiotics prescription in ambulatory patient]. *Aten Primaria* 2002; 30(8):490-495.
- (53) Morales-Olivas FJ, Martinez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(10):1076-1080.
- (54) Thrane N, Sorensen HT. A one-year population-based study of drug prescriptions for Danish children. *Acta Paediatr* 1999; 88(10):1131-1136.
- (55) Bonati M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. *J Clin Pharmacol* 1994; 34(4):300-305.

- (56) Bush A. Safety of medicines in children. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2(2):109-112.
- (57) Bjerrum L, Bergman U. Wide variation in the number of different drugs prescribed by general practitioners. A prescription database study. *Scand J Prim Health Care* 2000; 18(2):94-98.
- (58) Thrane N, Steffensen FH, Mortensen JT, Schonheyder HC, Sorensen HT. A population-based study of antibiotic prescriptions for Danish children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(4):333-337.
- (59) Andrew M, Toverud EL. [Prescription of drugs in Norway to children aged 0-12 years]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1990; 110(25):3215-3219.
- (60) Hong SH, Shepherd MD. Outpatient prescription drug use by children enrolled in five drug benefit plans. *Clin Ther* 1996; 18(3):528-545.
- (61) Madsen H, Andersen M, Hallas J. Drug prescribing among Danish children: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57(2):159-165.
- (62) Resi D, Milandri M, Moro ML. Antibiotic prescriptions in children. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(2):282-286.
- (63) Schirm E, Tobi H, Jong-van den Berg LT. Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics* 2003; 111(2):291-295.
- (64) Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(11):1114-1119.
- (65) Sanz EJ, Boada JN. Drug utilization by children in Tenerife Island. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34(5):495-499.
- (66) Sanz EJ, Bergman U, Dahlstrom M. Paediatric drug prescribing. A comparison of Tenerife (Canary Islands, Spain) and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37(1):65-68.
- (67) Cazzato T, Pandolfini C, Campi R, Bonati M. Drug prescribing in out-patient children in Southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57(8):611-616.
- (68) Rylance GW, Woods CG, Cullen RE, Rylance ME. Use of drugs by children. *BMJ* 1988; 297(6646):445-447.
- (69) Akici A, Kalaca S, Ugurlu MU, Oktay S. Prescribing habits of general practitioners in the treatment of childhood respiratory-tract infections. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(3):211-216.
- (70) Odenholt I, Bylander-Groth A, Frimodt-Moller N, Rokstad KS, Molstad S. Differences in antibiotic prescribing patterns between general practitioners in Scandinavia: a questionnaire study. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(8):602-609.

- (71) Paluck E, Katzenstein D, Frankish CJ, Herbert CP, Milner R, Speert D et al. Prescribing practices and attitudes toward giving children antibiotics. *Can Fam Physician* 2001; 47:521-527.
- (72) Vaccheri A, Bjerrum L, Resi D, Bergman U, Montanaro N. Antibiotic prescribing in general practice: striking differences between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(6):989-997.
- (73) World Health Organization. *Introduction to Drug Utilization Research*. 2003.
- (74) 1st Meeting of EURO DURG, the European Drug Utilization Research Group. Hungary, 27-30 June 1996. Abstracts. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52(3):A19-A28.
- (75) Schubert I. Drug utilization in Europe--report of the EURO-DURG workshop and joint symposium with the EACPT Berlin 16.9-18.9 1997. European Drug Utilization Research Group. European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36(3):176-179.
- (76) Hoven J, Haaijer-Ruskamp F, Vander Stichele RH. Indicators of prescribing quality in drug utilisation research: report of a European meeting (DURQUIM, 13-15 May 2004). *Eur J Clin Pharmacol* 2004.
- (77) Griffiths K, McDevitt DG, Andrew M, Baksaas I, Helgeland A, Jervell J et al. Therapeutic traditions in Northern Ireland, Norway and Sweden: II. Hypertension. WHO Drug Utilization Research Group (DURG). *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30(5):521-525.
- (78) Griffiths K, McDevitt DG, Andrew M, Baksaas I, Helgeland A, Jervell J et al. Therapeutic traditions in Northern Ireland, Norway and Sweden: I. Diabetes. WHO Drug Utilization Research Group (DURG). *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30(5):513-519.
- (79) Multicenter study on self-medication and self-prescription in six Latin American countries. Drug Utilization Research Group, Latin America. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61(4):488-493.
- (80) Collet JP, Bossard N, Floret D, Gillet J, Honegger D, Boissel JP. Drug prescription in young children: results of a survey in France. Epicreche Research Group. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41(5):489-491.
- (81) Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, Kirch W. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12(2):113-120.
- (82) Vaccheri A, Castelvetti C, Esaka E, Del Favero A, Montanaro N. Pattern of antibiotic use in primary health care in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(5):417-425.

- (83) Sanz E. Are antibiotics overprescribed in primary care? *Acta Paediatr* 2001; 90(11):1223-1225.
- (84) Pichichero ME. Dynamics of antibiotic prescribing for children. *JAMA* 2002; 287(23):3133-3135.
- (85) Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD000247.
- (86) Stone S, Gonzales R, Maselli J, Lowenstein SR. Antibiotic prescribing for patients with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis: A national study of hospital-based emergency departments. *Ann Emerg Med* 2000; 36(4):320-327.
- (87) Lee GM, Friedman JF, Ross-Degnan D, Hibberd PL, Goldmann DA. Misconceptions about colds and predictors of health service utilization. *Pediatrics* 2003; 111(2):231-236.
- (88) Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez R, Molina J. *Manual de Pediatría*. Ed. Ergon, 2003.
- (89) Pickering L, Georges P, Baker C, Gerber M, MacDonald N, Orenstein W et al. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics 2000; 25.
- (90) Vilaseca J, Espinás J, y cols. *Guía Terapéutica en Atención Primaria basada en la evidencia*. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria 2003.
- (91) Boccazzi A, Noviello S, Tonelli P, Coi P, Esposito S, Carnelli V. The decision-making process in antibacterial treatment of pediatric upper respiratory infections: a national prospective office-based observational study. *Int J Infect Dis* 2002; 6(2):103-107.
- (92) Ochoa SC, Vilela FM, Cueto BM, Eiros Bouza JM, Inglada GL. [Appropriateness of treatment of acute pharyngotonsillitis according to the scientific evidence]. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59(1):31-40.
- (93) Rautakorpi UM, Lumio J, Huovinen P, Klaukka T. Indication-based use of antimicrobials in Finnish primary health care. Description of a method for data collection and results of its application. *Scand J Prim Health Care* 1999; 17(2):93-99.
- (94) Kawamoto R, Asai Y, Nago N, Okayama M, Mise J, Igarashi M. A study of clinical features and treatment of acute bronchitis by Japanese primary care physicians. *Fam Pract* 1998; 15(3):244-251.
- (95) Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R, McIsaac W. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000245.

- (96) Chandran R. Should we prescribe antibiotics for acute bronchitis? *Am Fam Physician* 2001; 64(1):135-138.
- (97) Dosh SA, Hickner JM, Mainous AG, III, Ebell MH. Predictors of antibiotic prescribing for nonspecific upper respiratory infections, acute bronchitis, and acute sinusitis. An UPRNet study. Upper Peninsula Research Network. *J Fam Pract* 2000; 49(5):407-414.
- (98) Hueston WJ, Hopper JE, Dacus EN, Mainous AG, III. Why are antibiotics prescribed for patients with acute bronchitis? A postintervention analysis. *J Am Board Fam Pract* 2000; 13(6):398-402.
- (99) Macfarlane J, Holmes W, Macfarlane R, Britten N. Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. *BMJ* 1997; 315(7117):1211-1214.
- (100) Jacobs RF. Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(9):938-943.
- (101) Hickman DE, Stebbins MR, Hanak JR, Guglielmo BJ. Pharmacy-based intervention to reduce antibiotic use for acute bronchitis. *Ann Pharmacother* 2003; 37(2):187-191.
- (102) Larrabee T. Prescribing practices that promote antibiotic resistance: strategies for change. *J Pediatr Nurs* 2002; 17(2):126-132.
- (103) Watson RL, Dowell SF, Jayaraman M, Keyserling H, Kolczak M, Schwartz B. Antimicrobial use for pediatric upper respiratory infections: reported practice, actual practice, and parent beliefs. *Pediatrics* 1999; 104(6):1251-1257.
- (104) Perry R, Dowrick CF. Complementary medicine and general practice: an urban perspective. *Complement Ther Med* 2000; 8(2):71-75.
- (105) Lee AC, Kemper KJ. Homeopathy and naturopathy: practice characteristics and pediatric care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(1):75-80.
- (106) Calderon C. [Homeopathic and primary care doctors: how they see each other and how they see their patients: results of a qualitative investigation]. *Aten Primaria* 1998; 21(6):367-375.
- (107) Himmel W, Schulte M, Kochen MM. Complementary medicine: are patients' expectations being met by their general practitioners? *Br J Gen Pract* 1993; 43(371):232-235.
- (108) Pedersen EJ, Norheim AJ, Fonnebe V. [Attitudes of Norwegian physicians to homeopathy. A questionnaire among 2 019 physicians on their cooperation with homeopathy specialists]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116(18):2186-2189.

- (109) Chan LS, Takata GS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media: II. Research gaps and priorities for future research. *Pediatrics* 2001; 108(2):248-254.
- (110) Pichichero ME. Acute otitis media: Part I. Improving diagnostic accuracy. *Am Fam Physician* 2000; 61(7):2051-2056.
- (111) de Ru JA, Grote JJ. Otitis media with effusion: disease or defense? A review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68(3):331-339.
- (112) Froom J, Culpepper L, Grob P, Bartelds A, Bowers P, Bridges-Webb C et al. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *BMJ* 1990; 300(6724):582-586.
- (113) Rothman R, Owens T, Simel DL. Does this child have acute otitis media? *JAMA* 2003; 290(12):1633-1640.
- (114) Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet* 2004; 363(9407):465-473.
- (115) Linsk R, Cooke J. Diagnosis and management of acute otitis media in Michigan. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43(2):159-169.
- (116) Glasziou PP, Hayem M, Del Mar CB. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD000219.
- (117) van Buchem FL, Peeters MF, 't Hof MA. Acute otitis media: a new treatment strategy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6474):1033-1037.
- (118) Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, Cipolle RJ, Uden DL, Giebink GS et al. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 1994; 124(3):355-367.
- (119) Burke P, Bain J, Robinson D, Dunleavy J. Acute red ear in children: controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice. *BMJ* 1991; 303(6802):558-562.
- (120) Del Mar C, Glasziou P, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 1997; 314(7093):1526-1529.
- (121) Van Zuijlen DA, Schilder AG, van Balen FA, Hoes AW. National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(2):140-144.
- (122) Takata GS, Chan LS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media: I. The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics* 2001; 108(2):239-247.

- (123) Del Mar C, Glasziou P. A child with earache. Are antibiotics the best treatment? *Aust Fam Physician* 2002; 31(2):141-144.
- (124) Little P, Gould C, Moore M, Warner G, Dunleavy J, Williamson I. Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2002; 325(7354):22.
- (125) Nokso-Koivisto J, Raty R, Blomqvist S, Kleemola M, Syrjanen R, Pitkaranta A et al. Presence of specific viruses in the middle ear fluids and respiratory secretions of young children with acute otitis media. *J Med Virol* 2004; 72(2):241-248.
- (126) Garces-Sanchez M, Diez-Domingo J, Alvarez dL, Planelles V, Graullera M, Baldo JM et al. [Epidemiology and burden of acute otitis media in Valencia (Spain)]. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60(2):125-132.
- (127) Block SL. Causative pathogens, antibiotic resistance and therapeutic considerations in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(4):449-456.
- (128) Pichichero ME. Acute otitis media: part II. Treatment in an era of increasing antibiotic resistance. *Am Fam Physician* 2000; 61(8):2410-2416.
- (129) Harrison CJ, Marks MI, Welch DF. Microbiology of recently treated acute otitis media compared with previously untreated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4(6):641-646.
- (130) del Castillo F, Baquero-Artigao F, Garcia-Perea A. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(2):94-97.
- (131) Froom J, Culpepper L, Jacobs M, DeMelker RA, Green LA, van Buchem L et al. Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network. *BMJ* 1997; 315(7100):98-102.
- (132) Appelman C, Bossen P, Dunk J, Van de Lisdonk C, de Melker RA, van Weert H. Acute otitis media. Utrecht: Dutch Collegue of Family Doctors 1990.
- (133) Hendley JO. Clinical practice. Otitis media. *N Engl J Med* 2002; 347(15):1169-1174.
- (134) Neff MJ. AAP, AAFP release guideline on diagnosis and management of acute otitis media. *Am Fam Physician* 2004; 69(11):2713-2715.
- (135) McEwen LN, Farjo R, Foxman B. Antibiotic prescribing for otitis media: how well does it match published guidelines? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12(3):213-219.
- (136) Berman S, Byrns PJ, Bondy J, Smith PJ, Lezotte D. Otitis media-related antibiotic prescribing patterns, outcomes, and expenditures in a pediatric medicaid population. *Pediatrics* 1997; 100(4):585-592.

- (137) Garbutt J, St GJ, III, May A, Storch GA, Shackelford PG. Developing community-specific recommendations for first-line treatment of acute otitis media: is high-dose amoxicillin necessary? *Pediatrics* 2004; 114(2):342-347.
- (138) Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279(21):1736-1742.
- (139) Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP et al. Short course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD001095.
- (140) Froom J, Culpepper L, Bridges-Webb C, Bowers P, Stroobant A, Lion J et al. Effect of patient characteristics and disease manifestations on the outcome of acute otitis media at 2 months. *Arch Fam Med* 1993; 2(8):841-846.
- (141) Flynn CA, Griffin G, Tudiver F. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2:CD001727.
- (142) Quach C, Collet JP, LeLorier J. Acute otitis media in children: a retrospective analysis of physician prescribing patterns. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(4):500-505.
- (143) Schilder AG, Lok W, Rovers MM. International perspectives on management of acute otitis media: a qualitative review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68(1):29-36.
- (144) Straetmans M, Sanders EA, Veenhoven RH, Schilder AG, Damoiseaux RA, Zielhuis GA. Pneumococcal vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD001480.
- (145) Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, Luijendijk A, de Groot R, Rumke HC et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet* 2004; 363(9424):1871-1872.
- (146) Pshetizky Y, Naimer S, Shvartzman P. Acute otitis media--a brief explanation to parents and antibiotic use. *Fam Pract* 2003; 20(4):417-419.
- (147) Chalumeau M, Cheron G, Assathiany R, Moulin F, Bavoux F, Breart G et al. [Mucolytic agents for acute respiratory tract infections in infants: a pharmacoepidemiologic problem?]. *Arch Pediatr* 2002; 9(11):1128-1136.
- (148) Duijvestijn YC, Gerritsen J, Brand PL. [Acetylcysteine in children with lung disorders prescribed by one-third of family physicians: no support in the literature]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141(17):826-830.
- (149) Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001831.

- (150) Blomgren K, Pitkaranta A. Is it possible to diagnose acute otitis media accurately in primary health care? *Fam Pract* 2003; 20(5):524-527.
- (151) Davy T, Dick PT, Munk P. Self-reported prescribing of antibiotics for children with undifferentiated acute respiratory tract infections with cough. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(6):457-462.
- (152) Fahey T, Stocks N, Thomas T. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection. *Arch Dis Child* 1998; 79(3):225-230.
- (153) Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and practice of pediatric infectious diseases. New York: Churchill Livingstone 1997.
- (154) Albanil Ballesteros MR, Calvo RC, Sanz CT. [Changes in antibiotics prescription in primary care]. *An Esp Pediatr* 2002; 57(5):420-425.
- (155) Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999; 340(18):1377-1382.
- (156) Autret-Leca E, Jonville-Bera AP, Llau ME, Bavoux F, Saudubray JM, Laugier J et al. Incidence of Reye's syndrome in France: a hospital-based survey. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(8):857-862.
- (157) Rautakorpi UM, Klaukka T, Honkanen P, Makela M, Nikkarinen T, Palva E et al. Antibiotic use by indication: a basis for active antibiotic policy in the community. *Scand J Infect Dis* 2001; 33(12):920-926.
- (158) Halasa NB, Griffin MR, Zhu Y, Edwards KM. Differences in antibiotic prescribing patterns for children younger than five years in the three major outpatient settings. *J Pediatr* 2004; 144(2):200-205.
- (159) Andre M, Odenholt I, Schwan A, Axelsson I, Eriksson M, Hoffman M et al. Upper respiratory tract infections in general practice: diagnosis, antibiotic prescribing, duration of symptoms and use of diagnostic tests. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(12):880-886.
- (160) Martin Zurro A, Cano Pérez JF. Atención Primaria: conceptos, organización y práctica clínica. Ed Hartcourt Brace 1999; Vol. II:918-919.
- (161) [Prevalence of diagnosed asthma in pediatric population of Asturias. Regional work group on infantile asthma in primary care of Asturias]. *An Esp Pediatr* 1999; 51(5):479-484.
- (162) Silvestre BC, Ramalle-Gomara E, Arnaez GR, Flor-Serrano A, Garcia-Fernandez J, Ramil PH et al. [Multicenter study of children's compliance to antibiotic treatment in primary care]. *Aten Primaria* 2001; 27(8):554-558.

- (163) Millet Medina FJ, Gracia AS, Madridejos MR, Sole LJ. [Antibiotic consumption (1993-1996) in primary care in a health area with a high rate of bacterial resistance]. *Aten Primaria* 1998; 21(7):451-457.

IV- PUBLICACIONES (1)

Sanz E, Hernandez MA, Ratchina S, Stratchounsky L, Peire MA, Lapeyre-Mestre M, Kriska M, Krajnakova H, Momcheva H, Encheva D, Martínez-Mir I, Palop V. “Drug utilisation in outpatient children. A comparison among Tenerife, Valencia, and Barcelona (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria), Bratislava (Slovakia) and Smolensk (Russia).” *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(2):127-134.

E. Sanz · M. A. Hernández · S. Ratchina
L. Stratchounsky · M. A. Peiré · M. Lapeyre-Mestre
B. Horen · M. Kriska · H. Krajnakova · H. Momcheva
D. Encheva · I. Martínez-Mir · V. Palop

Drug utilisation in outpatient children. A comparison among Tenerife, Valencia, and Barcelona (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria), Bratislava (Slovakia) and Smolensk (Russia)

Received: 20 September 2003 / Accepted: 31 January 2004 / Published online: 12 March 2004
© Springer-Verlag 2004

Abstract Introduction: Scarce information about comparative diagnostic and therapeutic patterns in paediatric outpatients of different countries is found in the literature.

Objective: To describe the similarities and differences observed in diagnosis and therapeutic patterns of paediatric patients of seven locations in different countries.

Design Cross-sectional, prospective, international comparative, descriptive study.

Patients and methods: A randomly selected sample of 12,264 paediatric outpatients seen in consultation rooms of urban and rural areas and attended by paediatricians or general practitioners of the participating locations. Data on patient demographic information, diagnosis and pharmacological treatment were collected using pre-designed forms. Diagnoses were coded using the ICD-9 and drugs according to the ATC classification.

Results: Among the ten most common diagnoses, upper respiratory tract infections are in the first position in all locations; asthma prevalence is highest in Tenerife (8.4%). Tonsillitis, otitis, bronchitis and dermatological affections are the most common diagnoses in all locations. Pneumonia is only reported in Sofia (3.8%) and Smolensk (2.3%). The average number of drugs prescribed per child varied from 1.3 in Barcelona to 2.9 in Smolensk. There are no great differences in the profile of pharmacological groups prescribed, but a considerable range of variations in antibiotic therapy is observed: prescription of cephalosporins is low in Smolensk (0.7%) and higher in the other locations, from 16.5% (Bratislava) to 28% (Tenerife). Macrolides prescriptions range from 12.6% (Toulouse) to 24.7% (Smolensk), except in Sofia where they drop to 5.6%. Trimethoprim and its combinations are used in Smolensk (23.3%), Sofia (11.8%) and Bratislava (8.7%). Check-up consultations are not recorded in Smolensk and Bratislava, whereas in Toulouse these visits account for 16.2% of all consultations and in the other locations the percentage varies from 6.1% (Tenerife) to 1.9% (Sofia). Homeopathic treatments are registered only in Toulouse.

Conclusion: Except in asthma prevalence, there are no great differences in diagnostic maps among locations. Significant variations in the number of drugs prescribed per child and antibiotic therapies are observed. Areas for improvement have been identified.

E. Sanz (✉) · M. A. Hernández
Department of Clinical Pharmacology,
School of Medicine, University of La Laguna,
38071 La Laguna, Tenerife, Spain
E-mail: esanz@ull.es
Tel.: +34-922-319347
Fax: +34-922-655995

S. Ratchina · L. Stratchounsky
State Medical Academy,
Department of Clinical Pharmacology, Smolensk, Russia

M. A. Peiré
CAP San Gervasio, Instituto Catalán de la Salud (ICS),
Barcelona, Spain

M. Lapeyre-Mestre · B. Horen
Department of Clinical Pharmacology,
School of Medicine,
Toulouse University, France

M. Kriska · H. Krajnakova
Department of Clinical Pharmacology,
Comenius University, Bratislava, Slovakia

H. Momcheva · D. Encheva
National Drug Agency, Ministry of Health,
Sofia, Bulgaria

I. Martínez-Mir
Hospital Management, Valencia University General Hospital
Consortium and HGU Foundation, Spain

V. Palop
Service of Internal Medicine,
Hospital de la Ribera,
Alzira, Valencia, Spain

Keywords Drug utilisation · Outpatient · Children

Introduction

The study of drug use in paediatric outpatients has always been associated with difficulties resulting from the limited number of drug utilisation studies investigating therapeutic patterns in relation to clinical diagnosis in paediatrics. Comparable diagnostic maps are not easily available in the different countries and several drug utilisation studies in children previously published are based only on the availability of drug-sales data [1] or focused on antibiotic prescriptions in general [2, 3], for a group of infectious conditions [4, 5] or are reviews for a concrete diagnosis specifically [6, 7]. Most of the available studies are based on data collected from only one country, without comparisons with other locations [8, 9, 10, 11]. The use of population-based databases is yielding promising results [12, 13, 14] but sometimes they lack the link between diagnosis and indication, data that are difficult to collect due to technical and ethical issues in global databases.

There are significant differences in primary health care organisation among different countries, based on geographical, epidemiological, economical and political considerations. At this moment, the access to scientific evidence is easy, but the prevalence and geographical distribution of the different clinical entities, diagnostic criteria and guidelines, therapeutic habits, possibilities of clinical up-to-date and influences of the market forces vary from one country to another. The real weight of these aspects in the children's medical care seems to be evident nowadays [15].

Different diagnostic patterns, a drug's over prescription, early antibiotic therapy in viral infections or inadequate use of second- and third-choice antibiotics are some of the frequent results observed in single-country publications [16]. However, if the samples are not homogeneous and the methodology of the studies are not comparable, as is the case for most of the published studies, the similarities or differences between countries can only be suspected.

The possibility of obtaining a wider range of knowledge about diagnoses and therapeutic patterns among different countries, which could be compared, prompted the DURG (Drug Utilisation Research Group) to start in 1997, a project called CHILDRUG, based on positive experiences published previously [17, 18]. From a descriptive angle, the CHILDRUG project pretends to detect possible areas of improvement in the therapeutics of outpatient children's diseases by analysing different variables associated with prescription.

This project has several strengths and limitations. Among the first, the project is one of the first intending to do an international comparative study on drug prescription in children among countries in Europe that are within the EU and others than might become members in the near future, having very different health care settings and economical development. The project is prospective and naturalistic, collecting information as

generated in primary care settings and it has been done in places in which no administrative database for collection of health data is at work, linking the diagnoses and indications given to the children with actual therapeutic behaviour.

However, the project has also several limitations. The size of the sample is not enough to assure a complete representation of the whole of each country or even the locations included; nor was it designed to explore the differences among the participating centres or doctors. Nevertheless, it could represent a range of variations within a location or country on the treatment of outpatient children. Second, there was no attempt to measure the accurateness of the diagnoses given by the doctors: they were taken as they were given by them to the children.

In any case, the comparison of diagnoses and treatment patterns might be useful to have local practitioners see the differences with their peers in other countries. The results of this project might constitute the beginning of a new series of investigations or a guide to start measures to improve drug prescription patterns. In this paper, seven locations in Spain, France, Bulgaria, Slovakia and Russia are compared using the same sample collection and methodology.

Patients and methods

The CHILDRUG project is based on data collected from outpatient paediatric consultation rooms in the participating locations.

Study design

This was a cross-sectional, prospective, descriptive, international study. A local co-ordinator in each location selected the participating doctors, acting as a contact person with the co-ordinating centre and responsible for the surveillance of the data collection in her/his location. The co-ordinating Centre is located at the Department of Pharmacology of the University of La Laguna (Tenerife, Spain). This centre supervised the standardisation of data collection, created a common database and assured the comparability of sources and data. The national centres performed the data entry locally, and the co-ordinating centre applies a quality checking of data upon reception.

Selection of participating doctors

Paediatricians or general practitioners attending outpatient consultation rooms, preferably not located in hospitals, were considered for selection. Participating physicians were those who, in the first instance, take care of ill children in a general practice setting. They were randomly chosen by each national co-ordinator from the candidates list obtained after personal interviews with practitioners. A booklet guideline with the project description and methodological procedures for the data collection was produced to each of the participants. In Russia the local co-ordinator in Smolensk collected data from five different locations (St-Petersburg, Ekaterinburg, Kazan, Kaliningrad and Smolensk). These five locations are referred in the study with the name of the place where the national co-ordinator was located, Smolensk. In Slovakia, data

collected from 28 centres are pooled together, and referred to again by the name of the place where the national co-ordinator was located—Bratislava.

Sample

Patients were selected by random systematic sampling and represented between 10% and 30% of daily consultations of children (below the age of 14 years), during a 4- to 7-month period for each participating doctor. In order to avoid seasonal variations, data were collected from April–June to November–December in all locations, except in Valencia (November–March). Data were registered in a pre-designed form (available from the co-ordinating centre) including demographic data, main diagnoses and pharmacological treatment (drug name, dosage and route of administration). If an adverse drug reaction (ADR) was suspected or detected by the doctors, it was also registered in the ADR form (available from the co-ordinating centre), in order to send it to the ADR National or Regional Centre of pharmacovigilance. A summary of

the sample collected is shown in Table 1. Data entry and analysis was performed by a specific application based on “File Maker Pro” Database program. Data coding was performed with ICD-9 simplified (3 digits) for diagnoses and ATC (levels 1–4) for drugs.

Results

The average number of registered diagnoses per child was very similar in all locations, from 1.1 in Smolensk to 1.5 in Bratislava. A comparative view of the ten more frequent diagnoses (comprising 72.6–87.7% of total diagnoses) is shown in Table 2, where upper respiratory tract infections (URTI) was in the first position in all locations, ranging from 46% (Smolensk) to 18.3% (Tenerife). Asthma prevalence was higher in Tenerife (8.4%), whereas it accounted for only 2.8% in Toulouse

Table 1 Characteristics of the sample. *S* sample (children), *Dx* number of diagnoses, *Drugs* number of drugs, *C* number of health centres, *Doc* number of doctors

Location	S	Dx	Drugs	C	Doc	Observation period
Tenerife (Spain)	2248	2951	3268	15	22	April to November
Barcelona (Spain)	1224	1488	1553	11	15	June to December
Valencia (Spain)	1239	1604	2090	24	38	November to March
Toulouse (France)	1990	2771	5425	2	57	June to November
Sofia (Bulgaria)	1874	2369	4940	8	28	May to November
Smolensk (Russia)	2194	2502	6310	6	22	June to November
Bratislava (Slovakia)	1495	2176	3900	28	29	June to November
Total	12,264	15,861	27,486	94	211	

Table 2 Ten most common diagnoses in the different locations

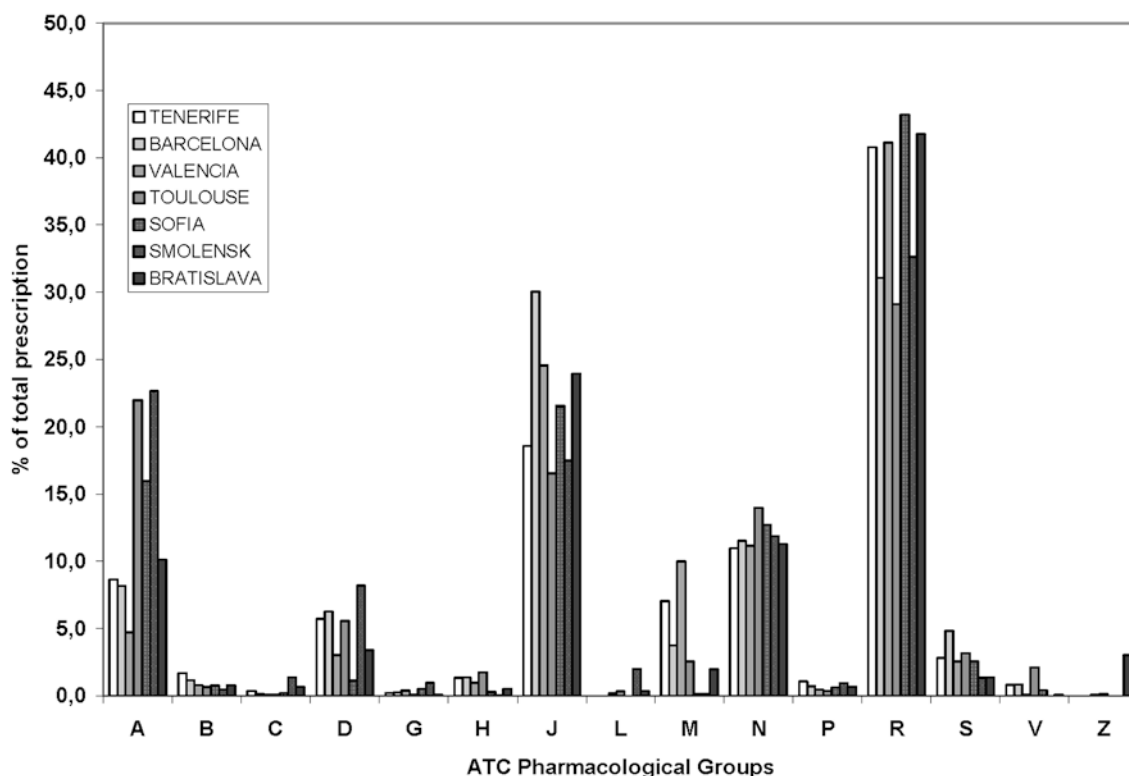
Tenerife	<i>n</i>	%	Barcelona	<i>n</i>	%	Valencia	<i>n</i>	%	Toulouse	<i>n</i>	%
URTI	541	18.3	URTI	337	22.6	URTI	513	32.0	URTI	650	23.5
Tonsillitis	320	10.8	Otological	150	10.0	Otitis	126	7.9	Otitis	201	7.3
Asthma	249	8.4	Tonsillitis	148	9.9	Asthma	113	7.0	Dermatological	157	5.7
Dermatitis	161	5.5	Dermatological	140	9.4	Tonsillitis	111	6.9	Digestive	144	5.2
Otitis	159	5.4	Bronchitis	131	8.8	Respiratory (Others)	108	6.7	Bronchitis	138	5.0
Viral infections	139	4.7	Fewer	67	4.5	Vaccination	101	6.3	Tonsillitis	130	4.7
Bronchitis	125	4.2	Cough	64	4.3	Dermatological	66	4.1	Gastroenteritis	109	3.9
Gastroenteritis	108	3.6	Vaccination	53	3.5	Bronchitis	65	4.1	Respiratory (others)	100	3.6
Ophthalmological	85	2.9	Diarrhoea	44	2.9	Gastroenteritis	47	2.9	General symptoms	95	3.4
Resp. Allergy	80	2.7	Ophthalmological	41	2.7	Traumatological	38	2.4	Asthma	77	2.8
Check-up	181	6.1	Check-up	36	2.4	Check-up	49	3.1	Check-up	450	16.2
Subtotal	2.148	72.6	Subtotal	1.175	78.7	Subtotal	1.288	80.3	Subtotal	2.251	81.2
Others	808	27.3	Others	316	21.2	Others	316	19.7	Others	520	18.8
Total	2.956	100.0	Total	1.491	100.0	Total	1.604	100.0	Total	2.771	100.0
Smolensk	<i>n</i>	%	Sofia	<i>n</i>	%	Bratislava	<i>N</i>	%			
URTI	1.151	46.0	URTI	831	35.1	URTI	758	34.8			
Bronchitis	237	9.5	Tonsillitis	490	20.7	Tonsillitis	277	12.7			
Otitis	173	6.9	Bronchitis	323	13.6	Bronchitis	229	10.5			
Tonsillitis	154	6.2	Viral infections	114	4.8	Influenza	129	5.9			
Gastroenteritis	111	4.4	Penumonia	89	3.8	Dermatological	69	3.2			
Neurological	93	3.7	Otitis	59	2.5	Digestive (others)	46	2.1			
Influenza	92	3.7	Asthma	38	1.6	Gastritis	62	2.8			
Pneumonia	58	2.3	Dermatitis	35	1.5	Ophthalmological	33	1.5			
Dermatological	55	2.2	Gastroenteritis	33	1.4	Otitis	29	1.3			
Hepatobiliar	55	2.2	Ophthalmological	22	0.9	Limphadenitis	24	1.1			
Check-up	0	0.0	Check-up	44	1.9	Check-up	0	0.0			
Subtotal	2.179	87.0	Subtotal	2.078	87.7	Subtotal	1.677	77.1			
Others	325	13.0	Others	291	12.3	Others	499	22.9			
Total	2.504	100.0	Total	2.369	100.0	Total	2.176	100.0			

Table 3 Number of drugs prescribed per child. *n* Number of drugs prescribed per child in each consultation. The columns represent the percentage of children of each location that were prescribed that number of drugs per consultation

<i>n</i>	Tenerife	Barcelona	Valencia	Toulouse	Smolensk	Sofia	Bratislava
0	13.7	12.7	5.4	1.8	6.8	4.0	2.0
1	43.2	54.2	49.6	18.3	11.6	14.6	19.2
2	30.5	28.3	34.2	28.4	18.0	25.0	32.1
3	10.1	4.4	9.5	26.5	33.0	33.4	25.6
4	2.1	0.3	1.1	14.4	18.0	17.5	14.9
5	0.4	0.1	0.1	5.9	8.2	4.9	4.7
≥6	0.0	0.0	0.1	4.7	4.4	0.8	1.5
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

and 1.6% in Sofia. Tonsillitis was a common diagnosis in the top-positions of all locations, but was higher in Sofia (20.7%) than in the other countries (from 12.7% in Bratislava to 4.7% in Toulouse). Otitis, bronchitis and dermatological affections were also common diagnoses in all locations. Pneumonia was only reported in Sofia (3.8%) and Smolensk (2.3%) in the top-10 positions. Gastroenteritis was present in all locations, except in Bratislava, where gastritis and other digestive affections were mainly diagnosed instead. There were no significant differences among locations in the remaining diagnoses.

Fig. 1 Total number of drugs prescribed to the children in each location, classified according to its ATC group. ATC groups: *A* alimentary tract and metabolism, *B* blood and blood forming organs, *C* cardiovascular system, *D* dermatologicals, *G* genito urinary system and sex hormones, *H* systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins, *J* anti-infectives for systemic use, *L* antineoplastic and immunomodulating agents, *M* musculo-skeletal system, *N* nervous system, *P* antiparasitic products, insecticides and repellents, *R* respiratory system, *S* sensory organs, *V* various



The average number of drugs prescribed per child experiments significant variations, ranging from 1.3 in Barcelona to 2.9 in Smolensk. Whereas in Tenerife, Barcelona and Valencia only one or two drugs per patient were prescribed (73.7%, 82.5% and 83.8% of total drugs respectively), in Sofia and Smolensk, the trend moved from two to four drugs per patient (75.8% and 69% of total drugs respectively); Bratislava and Toulouse maintained an intermediate position (one to three drugs were prescribed to 76.9% and 73.2% of the patients, respectively, Table 3).

There were not great differences in the pattern of pharmacological groups prescribed in the different locations (Fig. 1). In Toulouse, homeopathic preparations were registered with 1.7% of total drugs prescribed, but were not present in the other locations.

Although global use of antibiotics was similar (from 16.2% of all prescriptions in Toulouse to 30% in Barcelona), important differences in the actual antibiotic groups prescribed among locations were observed (Table 4). Global use of penicillins was quite similar in all locations, ranging from 39.7%

Table 4 Antibiotics prescribed in each location, classified by the ATC groups. *Peni.* penicillins, *Cephal.* cephalosporins, *Macrol.* macrolides, *Trim.* trimethoprim, *Aminog.* aminoglycosides, *Tetrac.* tetracyclines

	J01C <i>n</i>	PENI. %	J01D <i>n</i>	CEPHAL. %	J01F <i>n</i>	MACROL. %	J01E <i>n</i>	TRIM. %	J01G <i>n</i>	AMINO. %	J01A <i>n</i>	TETRAC. %	Subtotal (%)	Others (%)
Tenerife	274	45.1	170	28.0	126	20.7	13	2.1	0	0.0	0	0.0	96.0	4.0
Barcelona	243	52.1	91	19.5	112	24.0	11	2.4	0	0.0	0	0.0	98.1	1.9
Valencia	217	57.9	81	21.6	70	18.6	4	1.1	0	0.0	0	0.0	99.2	0.8
Toulouse	220	39.7	134	24.2	70	12.6	9	1.6	0	0.0	1	0.2	78.3	21.7
Smolensk	490	44.4	8	0.7	273	24.7	257	23.3	29	2.6	7	0.6	96.4	3.6
Bratislava	411	44.1	154	16.5	152	16.3	81	8.7	0	0.0	13	1.4	86.9	13.1
Sofia	516	48.6	239	22.5	60	5.7	125	11.8	11	1.0	32	3.0	92.6	7.4

(Toulouse) to 57.9% (Valencia). The prescription of cephalosporins was low in Bratislava (16.5%) and much reduced in Smolensk (0.72%) but much higher in the other locations, ranging from 19.5% (Barcelona) to 28% (Tenerife). Macrolides were commonly prescribed, from 12.6% (Toulouse) to 24.7% (Smolensk), except in Sofia where they dropped to 5.6%. Trimethoprim and its combinations were used in Smolensk (23.3%), Sofia (11.8%) and Bratislava (8.7%); whereas, in other places, such as Barcelona (2.4%), Tenerife (2.1%) and Toulouse (1.6%), the use was negligible. Aminoglycosides were prescribed only in Smolensk (2.6%) and Sofia (1%). Tetracyclines have a very low prescription (Sofia 3%), not appearing in Barcelona and Tenerife. In Toulouse, the group J01X (including fusidic acid and fosfomycin) comprised 17% of total antibiotics used. In fact this group included a rectal formulation, containing clofctol (Octofene), which is coded as “other antibacterials”, only used in France, and that is frequently prescribed for children with rhinitis and pharyngitis.

Three frequent diagnoses (common cold when coded as single diagnosis or together with “check-up” visit, tonsillitis and bronchitis) were selected to analyse the

antibiotic therapy. The number of children treated with antibiotics is shown in Fig. 2. Patients with common cold received no antibiotics in Bratislava, a little amount of the children were prescribed with them in Tenerife (5.4%) and Valencia (10.8%) and higher rates in Toulouse (31.7%), Smolensk (33.9%), Sofia (37.8%) and Barcelona (39.8%). Antibiotics used were mainly penicillins in Tenerife (83.3%), Barcelona (62.9%) and Sofia (43.5%), cephalosporins in Valencia (50%), Trimethoprim and combinations in Smolensk (53.3%) and the ATC group J01X (mentioned above) in Toulouse (61.5%).

Acute tonsillitis is treated in most cases with antibiotics (ranging from 87.9% of total cases in Sofia and Tenerife to 99.3% in Bratislava), with a slight diminution in Valencia (73%). Antibiotics used are mainly penicillins (>52% in all locations), with a significant prescription of macrolides in Smolensk (44.6%) and cephalosporins in Toulouse (28%), Sofia (19.3%) and Tenerife (19.2%).

Antibiotic therapy on acute bronchitis varies from a moderate prescription in the “western” locations (from 32.3% of children treated with antibiotics in Valencia to 55.9% in Toulouse), to higher rates of antibiotic thera-

Fig. 2 Percentage of children treated with antibiotics for common cold, tonsillitis and bronchitis in each location. *TFE* Tenerife (Spain), *BCN* Barcelona (Spain), *VAL* Valencia (Spain), *TOU* Toulouse (France), *SOF* Sofia (Bulgaria), *SMO* Smolensk (Russia), *BRA* Bratislava (Slovakia)

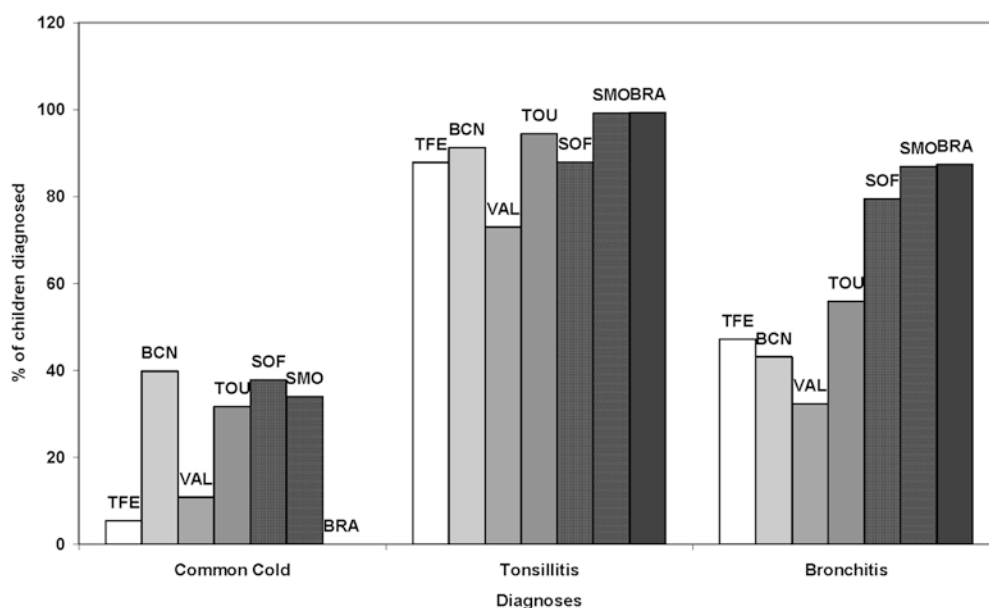


Table 5 Percentage of antibiotics used in the treatment of acute bronchitis in each location

	Tenerife	Barcelona	Valencia	Toulouse	Smolensk	Bratislava	Sofia
Penicillins	37.3	49.1	47.6	36.2	42.5	40.2	39.3
Cephalosporins	39.0	12.3	28.6	19.0	0.0	29.9	40.6
Macrolides	23.7	38.6	23.8	24.1	28.4	25.8	8.1
Trimethoprim	0.0	0.0	0.0	1.7	22.4	3.6	2.1
Others	0.0	0.0	0.0	19.0	6.7	0.5	9.8

pies in Eastern Europe (from 79.5% in Sofia to 87.4% in Bratislava). Similarities and differences in the groups of antibiotic used are showed in Table 5: in Smolensk, cephalosporins are not used for this diagnosis, with low prescription in Barcelona (12.3% of total antibiotics prescribed for bronchitis) and increasing its use in the other locations (from 19% in Toulouse to 40.6% in Sofia). Macrolides usage in acute bronchitis is maximum in Barcelona (38.6%) and minimum in Sofia (8.1%). Trimethoprim is prescribed mainly in Smolensk (22.4%), and not at all in Tenerife, Valencia and Barcelona.

If we consider the check-up consultations for healthy children, Smolensk's and Bratislava's patients were not reported to receive check-up consultations, whereas in Toulouse these visits were frequent (16.2%) and in the other locations the percentage varied from 6.1% (Tenerife) to 1.9% (Sofia). In those check-up visits, children were prescribed occasionally in Barcelona and Sofia (only vitamins and minerals), more frequently in Tenerife, where vitamin D (or A&D) and iron supplements were prescribed to 10.6% of patients in check-up, and very frequently in Toulouse, where 68.1% and 32.1% of the children received vitamin D (or A&D) and fluor supplements, respectively.

Discussion

This study was a prospective naturalistic one. There was no attempt whatsoever to confirm the reliability of the clinical diagnoses stated by the practitioners. This would have been both impossible and not advisable. In fact, the study tried to analyse the prescription patterns for clinical conditions to which different doctors apply the same clinical label. The criteria to establish these diagnoses might be slightly different from one country to another, but it is assumed a substantial similarity on the clinical conditions presented by (otherwise) "healthy" children, and the ability of practitioners to follow general international guidelines. This study relies on the diagnoses and clinical experience of the participating doctors, even if differences at that level might account for a substantial amount of the unexplained differences in the results. Diagnostic patterns are very similar, as well as the global pharmacological groups prescribed, in the different locations, which is in agreement with the similarities on the diagnosis maps. These patterns are also consistent with similar reported findings elsewhere [10, 12, 13, 14, 19, 20].

The trend to prescribe a low number of drugs per child changes from western to eastern locations. A study published in 1988 reported an average number of 2.3 drugs per child in Tenerife [17], dropping to 1.4 drugs per child in the present study, so that a significant improvement in this area was naturally observed in a relatively short period of time.

Antibiotics were over-prescribed also in this sample of general practice [15, 16, 21]. Analysing antibiotic therapies, and considering specific diagnosis, the differences among patterns and locations appeared immediately. Three frequent acute infections have been selected to show the gaps existing between locations: common cold, tonsillitis and bronchitis. It is an undeniable fact that common cold must not be treated with antibiotics in the first instance, but the observed high rates of antibiotics prescribed (including second-line drugs, such as cephalosporins and macrolides) (except in Bratislava) are not in agreement with this scientific evidence.

Although the prevalence of viral (as opposed to bacterial) tonsillitis is expected to be high, these infections are treated with antibiotics in most cases (>87% in all locations, except in Valencia). Penicillin is the first-choice antibiotic for bacterial acute tonsillitis in up-to-date recommendations [22], but high rates of macrolides and cephalosporins are prescribed in the studied locations. Other published studies in particular locations refer to a lower use of antibiotics [23] for the same indication.

The American Academy of Pediatrics [22] discourages the antibiotic treatment of the acute bronchitis, except in specific cases, such as cough with a duration of over 10–14 days or infection caused by *Bordetella Pertussis* and *Mycoplasma pneumoniae*. Recent meta-analysis [6, 24] only found a modest benefit of the antibiotic therapy in a minority of patients, highlighting the fact that the subgroups that could be treated are not clearly identified. In our sample, high rates of antibiotic prescription for bronchitis are observed in all locations studied, especially in the Eastern ones (>79% of children treated); similar rates are reported in other studies [25, 26, 27]. A wide range of first-choice antibiotics including cephalosporins (mainly in Tenerife and Sofia) and macrolides (especially in Barcelona) are observed. There is no single explanation for these prescription patterns for acute bronchitis and there is a controversy in the literature about its treatment: whereas in one study some physical signs seems to play an important role in the clinician decision to prescribe antibiotics for respiratory infections [28], another study [29] showed

that symptoms and signs were poor predictors of antibiotic use in acute bronchitis.

Homeopathic medicine is not considered as a scientific or alternative therapy by most “traditional” physicians. Some causes for concern on the use of these alternative medicines are the recommendation for not-immunising children and the possible failure to recognise potentially serious illnesses [30]. However, although physicians demand scientific evidence, in most cases they are ignorant about homeopathy and alternative medicines, and are at risk of not understanding patient’s expectations [31]. In a Norwegian study [32], 50% of doctors tended to be inclined towards homeopathic treatment for some specific conditions, mainly anxiety, migraine and hay-fever. The fact that these therapies were only registered in Toulouse seems to indicate an underestimation or a rejection of this type of treatment by the doctors in the other locations.

In conclusion, diagnosis maps and global pharmacological groups prescribed are very similar in all locations. The number of drugs prescribed per child presents a wide variation between locations, and should be decreased in most of them. Important differences are observed in the antibiotic therapies, with a general over prescription and a significant use of broad-spectrum antibiotics instead of the recommended first-choice for infectious conditions.

How to apply the results of this study to health-care decisions is not a direct consequence of it. The clinical decision treating a child is based on a series of multiple interacting factors: the clinical setting, the expectation of both the parents and the physicians, the diagnosis, the availability of drugs, academic and therapeutic traditions, and the clinical judgement of the physician after discussing with the parents and the child [15, 33]. This paper shows how decisions that should be deemed initially as correct and adequate can be very different from one location to another. The study shows that big differences occurred, despite the general agreement of clinical guidelines and “consensus conferences”.

References

- Hong SH, Shepherd MD (1996) Outpatient prescription drug use by children enrolled in five drug benefit plans. *Clin Ther* 18:528–545
- McCaig LF, Besser RE, Hughes JM (2002) Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA* 287:3096–3102
- Vaccheri A, Castelvetro C, Esaka E, Del Favero A, Montanaro N (2000) Pattern of antibiotic use in primary health care in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 56:417–425
- Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA (1998) Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA* 279:875–877
- Dowell SF, Schwartz B, Phillips WR (1998) Appropriate use of antibiotics for URIs in children. Part I. Otitis media and acute sinusitis. The Pediatric URI Consensus Team. *Am Fam Physician* 58:1113–1123
- Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R, McIsaac W (2003) Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000245
- Glasziou PP, Hayem M, Del Mar CB (2003) Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000219
- Cazzato T, Pandolfini C, Campi R, Bonati M (2001) Drug prescribing in out-patient children in Southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 57:611–616
- Wessling A, Soderman P, Boethius G (1991) Monitoring of drug prescriptions for children in the county of Jamtland and Sweden as a whole in 1977–1987. *Acta Paediatr Scand* 80:944–952
- Collet JP, Bossard N, Floret D, Gillet J, Honegger D, Boissel JP (1991) Drug prescription in young children: results of a survey in France. Epicreche Research Group. *Eur J Clin Pharmacol* 41:489–491
- Niclasen BV, Moller SM, Christensen RB (1995) Drug prescription to children living in the Arctic. An investigation from Nuuk, Greenland. *Arctic Med Res* 54[Suppl 1]:95–100
- Thrane N, Sorensen HT (1999) A one-year population-based study of drug prescriptions for Danish children. *Acta Paediatr* 88:1131–1136
- Madsen H, Andersen M, Hallas J (2001) Drug prescribing among Danish children: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 57:159–165
- McCaig LF, Besser RE, Hughes JM (2002) Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA* 287:3096–3102
- Sanz EJ (1998) Drug prescribing for children in general practice. *Acta Paediatr* 87:489–490
- Sanz E (2001) Are antibiotics overprescribed in primary care? *Acta Paediatr* 90:1223–1225
- Sanz EJ, Boada JN (1988) Drug utilization by children in Tenerife Island. *Eur J Clin Pharmacol* 34:495–499
- Sanz EJ, Bergman U, Dahlstrom M (1989) Paediatric drug prescribing. A comparison of Tenerife (Canary Islands, Spain) and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 37:65–68
- Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, Kirch W (2003) Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 12:113–120
- Cazzato T, Pandolfini C, Campi R, Bonati M (2001) Drug prescribing in out-patient children in Southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 57:611–616
- Pichichero ME (2002) Dynamics of antibiotic prescribing for children. *JAMA* 287:3133–3135
- Pickering L, Georges P, Baker C, Gerber M, MacDonald N, Orenstein W et al (2000) Red book: report of the committee on infectious diseases. American Academy of Pediatrics, Illinois, p 25
- Bocuzzi A, Noviello S, Tonelli P, Coi P, Esposito S, Carnelli V (2002) The decision-making process in antibacterial treatment of pediatric upper respiratory infections: a national prospective office-based observational study. *Int J Infect Dis* 6:103–107
- Chandran R (2001) Should we prescribe antibiotics for acute bronchitis? *Am Fam Physician* 64:135–138
- Rautakorpi UM, Lumio J, Huovinen P, Klaukka T (1999) Indication-based use of antimicrobials in Finnish primary health care. Description of a method for data collection and results of its application. *Scand J Prim Health Care* 17:93–99
- Kawamoto R, Asai Y, Nago N, Okayama M, Mise J, Igarashi M (1998) A study of clinical features and treatment of acute bronchitis by Japanese primary care physicians. *Fam Pract* 15:244–251
- Straand J, Rokstad KS, Sandvik H (1998) Prescribing systemic antibiotics in general practice. A report from the More and Romsdal prescription study. *Scand J Prim Health Care* 16:121–127

28. Dosh SA, Hickner JM, Mainous AG III, Ebell MH (2000) Predictors of antibiotic prescribing for nonspecific upper respiratory infections, acute bronchitis, and acute sinusitis. An UPRNet study. Upper peninsula research network. *J Fam Pract* 49:407-414
29. Hueston WJ, Hopper JE, Dacus EN, Mainous AG III (2000) Why are antibiotics prescribed for patients with acute bronchitis? A postintervention analysis. *J Am Board Fam Pract* 13:398-402
30. Lee AC, Kemper KJ (2000) Homeopathy and naturopathy: practice characteristics and pediatric care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 154:75-80
31. Calderon C (1998) Homeopathic and primary care doctors: how they see each other and how they see their patients: results of a qualitative investigation. *Aten Primaria* 21:367-375
32. Pedersen EJ, Norheim AJ, Fonnebe V (1996) Attitudes of Norwegian physicians to homeopathy. A questionnaire among 2019 physicians on their cooperation with homeopathy specialists. *Tidsskr Nor Laegeforen* 116:2186-2189
33. Sanz E (2003) Concordance and children's use of medicines. *BMJ* 327:858-860

IV-PUBLICACIONES (2)

Sanz E, Hernandez MA, Kumari M, Ratchina S, Stratchounsky L, Peire MA, Lapeyre-Mestre M, Kriska M, Krajnakova H, Momcheva H, Encheva D, Martínez-Mir I, Palop V. "Pharmacological treatment of acute otitis media in children. A comparison among seven locations: Tenerife, Barcelona and Valencia (Spain), Toulouse (France), Smolensk (Russia), Bratislava (Slovakia) and Sofia (Bulgaria). Eur J Clin Pharmacol. 2004; 60(1):37-43

E. Sanz · M. A. Hernández · M. Kumari · S. Ratchina
L. Stratchounsky · M. A. Peiré · M. Lapeyre-Mestre
B. Horen · M. Kriska · H. Krajnakova · H. Momcheva
D. Encheva · I. Martínez-Mir · V. Palop

Pharmacological treatment of acute otitis media in children. A comparison among seven locations: Tenerife, Barcelona and Valencia (Spain), Toulouse (France), Smolensk (Russia), Bratislava (Slovakia) and Sofia (Bulgaria)

Received: 20 September 2003 / Accepted: 9 December 2003 / Published online: 29 January 2004
© Springer-Verlag 2004

Abstract Objective: To describe patterns observed in the treatment of acute otitis media (AOM) in several locations of five countries.

Patients and methods: Cross-sectional, descriptive study. Random sample of 12,264 paediatric outpatients seen by paediatricians or general practitioners (GPs). Data on patient demographics, diagnoses and treatment were collected. Diagnoses were coded by ICD-9 and drugs by ATC classification. Patients diagnosed with AOM (ICD-9 codes: 381 and 382) were selected for analysis.

Results: Cases of AOM (873) accounted for 7.1% of the sample. There is a clear variation in the percentage of

children diagnosed with AOM and treated with antibiotics in the different locations, antibiotic prescriptions being higher in Barcelona (93% of children), and lowest in Smolensk (56.4 % of children were treated without antibiotics). The antibiotics used varied widely: ampicillin use is almost limited to Smolensk (26.7%) and Bratislava (13.8%), whereas amoxicillin plus clavulanic acid is the choice in Toulouse (33.8%), Valencia (30.2%) and Barcelona (28.9%), and cephalosporins are more frequently prescribed in Tenerife (51.7%). Finally, macrolides are used in Barcelona (18.3%), Valencia (17.5%) and Tenerife (13.6%), but not prescribed in Toulouse or Sofia. Prescriptions of anti-inflammatory drugs were only relevant in Valencia (31.7%), Tenerife (27.2%) and Toulouse (17.4%) and of otological preparations in Sofia, where almost each child received ear drops (91.9%). Nasal preparations are commonly used only in Sofia (41.9%), Bratislava (65.5%) and Smolensk (68.6%).

Conclusion: Despite the general agreement of most guidelines, wide differences in the treatment of uncomplicated AOM in children are observed. Non-antibiotic therapy for AOM and the use of first-choice antibiotics should be more actively encouraged in the primary care centres. Studies to measure prevailing rates of antibiotic resistance in these populations are needed.

Keywords Acute disease · Otitis media · Child

E. Sanz (✉) · M. A. Hernández · M. Kumari
Department of Clinical Pharmacology, School of Medicine,
University of La Laguna, 38071 La Laguna, Tenerife, Spain
E-mail: esanz@ull.es
Tel.: +34-922-319347
Fax: +34-922-655995

S. Ratchina · L. Stratchounsky
State Medical Academy, Department of Clinical
Pharmacology, Smolensk, Russia

M. A. Peiré
CAP San Gervasio, Instituto Catalán
de la Salud (ICS), Barcelona, Spain

M. Lapeyre-Mestre · B. Horen
Department of Clinical Pharmacology, School of Medicine,
Toulouse University, France

M. Kriska · H. Krajnakova
Department of Clinical Pharmacology, Comenius University,
Bratislava, Slovakia

H. Momcheva · D. Encheva
National Drug Agency, Ministry of Health, Sofia, Bulgaria

I. Martínez-Mir
Hospital Management, Valencia University General Hospital
Consortium and HGU Foundation, Spain

V. Palop
Service of Internal Medicine, Hospital de la Ribera,
Alzira, Valencia, Spain

Introduction

Acute otitis media (AOM) is a commonly occurring childhood infectious disease with approximately 10% of the children having an episode by 3 months of age. Although children at any age can be affected, the peak incidence is between 6 months and 15 months of age [1]. The organisms more frequently implicated in AOM

are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* [2, 3]. Certain predisposing factors have been recognised: history of bottle feeding and the presence of environmental tobacco smoke [4]. Other factors known to be associated with a poor clinical outcome and increased rates of recurrent infection include: young age (less than 2 years), poor socio-economic background, having frequent day care centre visits, previous history of otitis [1], tonsillitis or asthma and a history of ear infections in parents and siblings [5].

The onset of an episode of AOM is preceded in 70% of the cases by a history of an upper respiratory tract viral infection [6]. Children with AOM present clinically with signs and symptoms of tympanic membrane inflammation with otalgia and erythema. Only in few cases is there a superimposed suppuration, with evidence of a bulging tympanic membrane associated with other signs of infection such as fever, anorexia, lethargy and vomiting [7, 8]. These clinical presentations are commonly mixed with symptoms of an associated upper respiratory tract infection. In fact, the diagnosis of AOM in primary care is usually made only on clinical grounds, and is frequently mixed up with other sources of otological problems. In small children, AOM is sometimes associated only with non-otological symptoms: loss of appetite, vomiting, crying, etc., so that the "label" of otitis is imposed on different conditions.

A Medline literature search for articles dealing with the treatment of AOM has revealed a large amount of published data that includes clinical studies on the use of antibiotics, both prospective and retrospective, clinical reviews and meta-analysis using pooled data from various studies. Despite this large quantity of available information, there are still some controversies around the diagnoses and treatment of AOM. From one side, the role of antibiotics as first-line therapy in children with AOM has not been solved, although there is a trend to recommend an initial non-antibiotic treatment in most up-to-date publications [9, 10]. On the other side, the actual care of children with AOM shows a great variation from one physician to another, among different locations and in various aspects: clinical presentation and adequate diagnosis, early prescription of antibiotics, first-choice antibiotic selected, and the use of other medication (decongestants, antitussives, expectorants, anti-histamines, otological topical preparations and anti-inflammatory drugs, etc.). There is a lack of comparative studies about clinical management of AOM in children among different countries.

In this paper, the prevailing treatment practices for AOM observed in various locations in different countries [Tenerife, Barcelona and Valencia (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria), St-Petersburg, Ekaterinburg, Kazan, Kaliningrad and Smolensk (Russia) and Slovakia (28 locations)] have been compared. Outstanding differences when noted have been highlighted and possible areas of improvement have been suggested.

Patients and methods

This paper is the one of the offspring of an ongoing international study called CHILDURG (Drug Utilisation Research Group; Working group on Drug Use in Children), started in 1997 and based on data collected from the outpatient paediatric consultation rooms in the participating locations.

Study design

Cross-sectional, prospective, international comparing, descriptive study. A local coordinator in each location selected the participating doctors, to act as a contact person with the co-ordinating centre and be responsible for the surveillance of the data collection in her/his location. The co-ordinating centre is located at the Department of Pharmacology of the University of La Laguna (Tenerife, Spain). This centre supervised the standardisation of data collection, created a common database, and assured the comparability of sources and data. The national centres performed the data entry locally, and the co-ordinating centre applied a quality checking of data upon reception.

Selection of participating doctors

Paediatricians or general practitioners attending outpatient consultation rooms, preferably not located in hospitals, were considered for selection. Participating physicians were those who, in the first instance, take care of ill children in a general-practice setting. They were randomly chosen by each national co-ordinator among the candidate list obtained after personal interviews with practitioners. A booklet guideline with the project description and methodological procedures for the data collection was produced to each of the participants. In Russia, the local coordinator in Smolensk collected data from five different locations (St-Petersburg, Ekaterinburg, Kazan, Kaliningrad and Smolensk). These five locations are referred to in the study by the name of the place where the national coordinator was located—Smolensk. In Slovakia, data collected from 28 centres are pooled together, and referred to again by the name of the place where the national coordinator was located—Bratislava.

Sample

Patients were selected by random systematic sampling of children (below the age of 14 years) attending outpatient consulting rooms in the participating centres and represented between 10% and 30% of daily consultations, during a 4- to 7-month period for each participating doctor. In order to avoid seasonal variations, data were collected from April to June through November to December in all locations, except in Valencia (November to March). Data were registered in a pre-designed form (available from the co-ordinating centre) including demographic data, main diagnoses and pharmacological treatment (drug name, dosage and route of administration). If an adverse drug reaction (ADR) was suspected or detected by the doctors, it was also registered in the ADR form (available from the co-ordinating centre). A summary of the data collected is shown in Table 1. The "FILEMAKER PRO 4.0" database was used for data analysis. Data codings were performed with ICD-9 simplified (3 digits) for diagnosis and ATC (levels 1 to 4) for drugs. In the total sample of 12,264 patients, there were 873 children below 14 years of age diagnosed with AOM (ICD 9 groups 381 and 382), according to the diagnosis written by their doctors. No attempt was made to measure the accuracy of the diagnoses written by the doctors against standard probes or microbiological determinations. The children included on the study were those labelled as having an "Acute Otitis Media" by their doctors, according with their own criteria.

Table 1 Characteristics of the total sample. *Point prev* point prevalence of acute otitis media (AOM) in each location

Location	No. of children	Mean age (\pm SD)	Total no. of diagnoses	No. of drugs	AOM cases	Mean age (\pm SD)	Point prev.
Tenerife (Spain)	2248	5.8 (4.1)	2951	3268	147	4.5 (3.0)	6.5
Barcelona (Spain)	1224	4.7 (3.5)	1488	1553	142	4.0 (3.0)	11.6
Valencia (Spain)	1239	5.7 (4.0)	1604	2090	126	4.6 (3.3)	10.2
Toulouse (France)	1990	3.8 (3.4)	2771	5425	195	3.5 (2.9)	9.8
Sofia (Bulgaria)	1874	7.5 (4.8)	2369	4940	62	5.9 (4.4)	3.3
Smolensk (Russia)	2194	7.0 (4.3)	2502	6310	172	5.7 (3.8)	7.8
Bratislava (Slovakia)	1495	8.4 (5.3)	2176	3900	29	4.5 (3.7)	1.9
Total	12264		15861	27486	873		7.12

Results

A summary of the data collected is shown in Table 1: all cases of AOM account for 7.1% of the total sample. The point prevalence of children labelled with “otitis” in the different locations varied from 1.9% (Bratislava) to 11.6% (Barcelona). Mean ages of children with AOM varied from 3.5 years ($SD \pm 2.9$) in Toulouse to 5.9 years ($SD \pm 4.4$) in Sofia. The global gender distribution was 53.7% boys and 46.2% girls, with no significant differences between locations.

There were several pharmacological groups used for the treatment of AOM, mainly antibiotics (J01); decongestants, antitussives, expectorants and anti-histamines (R01, R03, R05, R06); otological topical

preparations (S02); and anti-inflammatory (M01) drugs (Fig. 1). The ATC group “R” was frequently prescribed in Bratislava (75.9% of the children) and Smolensk (73.8%), with lower use in Sofia (66.1%), Toulouse (59%), Tenerife (33.3%), Valencia (31.7%) and Barcelona (21.1%). The prescription of anti-inflammatory drugs (mainly ibuprofen) was only noticeable in Valencia (31.7%), Tenerife (27.2%) and Toulouse (17.4%). Antibiotics were the most prescribed drugs in almost every location (except Smolensk and Sofia), and it was especially high in Barcelona, where 93% of all children diagnosed with AOM were prescribed at least one course of antibiotics; corresponding figures in other locations were 89.7% in Bratislava, 87.8% in Tenerife and 85.7% in Valencia; Toulouse and Sofia occupied an intermediate position (with 71.3% and 71% of children

Fig. 1 Most commonly used pharmacological (ATC) groups in used in acute otitis media (AOM) in the locations of the study. Explanation of the ATC groups: J01 antibacterials for systemic use; R01 nasal preparations; R03 anti-asthmatics; R05 cough and cold preparations; R06 anti-histamines for systemic use; S01 ophthalmologicals; S02 otologicals; M01 anti-inflammatory and antirheumatic products (mainly ibuprofen)

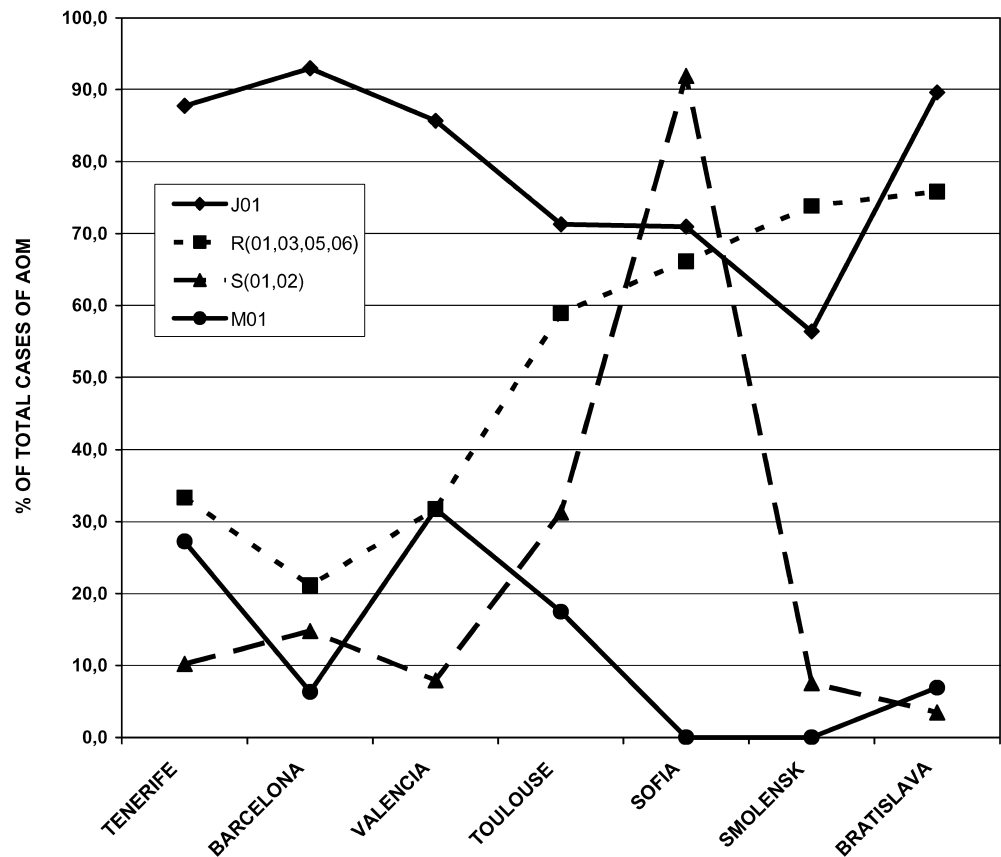


Fig. 2 Percentage of children with acute otitis media (AOM) not treated with antibiotics in the locations of the study

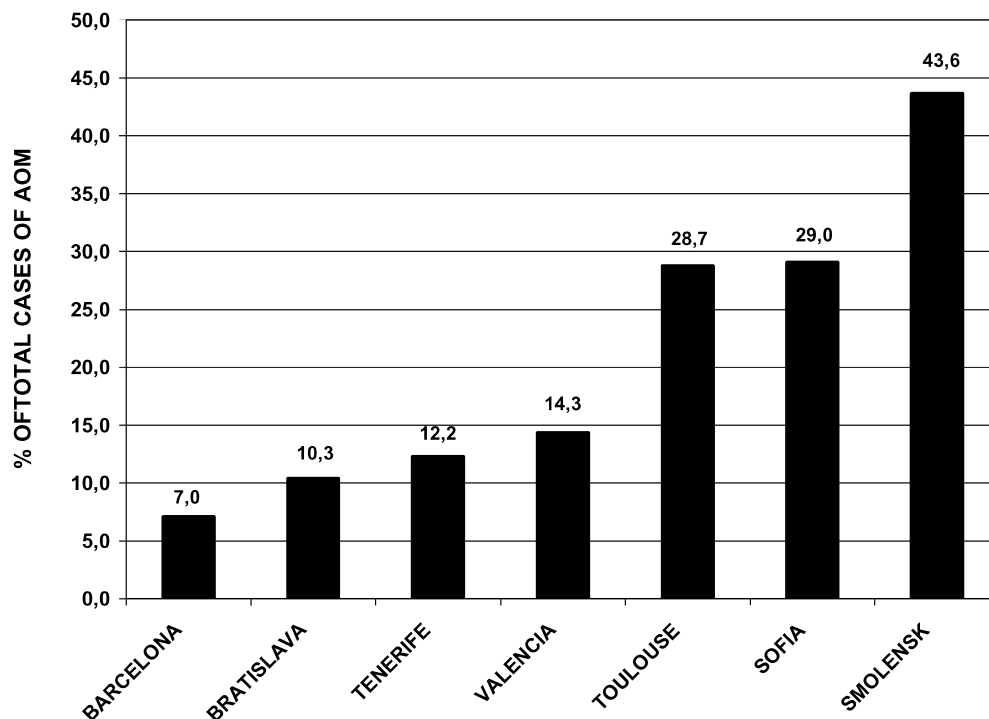


Table 2 Percentage of children with acute otitis media treated with antibiotics classified according to pharmacological (ATC) groups

	Tenerife	Barcelona	Valencia	Toulouse	Sofia	Smolensk	Bratislava
J01CA01 Ampicillin	0.0	0.0	0.0	0.0	1.6	26.7	13.8
J01CA04 Amoxicillin	2.7	7.7	4.8	0.5	21.0	9.3	13.8
J01CR02 Amoxicillin + enzyme inhibitor	18.4	28.9	30.2	33.8	3.2	0.6	31.0
J01DA Cephalosporins	51.7	35.2	33.3	24.6	30.6	0.6	27.6
J01FA Macrolides	13.6	18.3	17.5	0.5	1.6	11.0	3.4
(Others) Sulphon + Benzyl penicillin	1.4	2.1	0.0	11.8	14.5	8.1	0.0

prescribed antibiotics, respectively), and Smolensk was the location with more “conservative” non-antibiotic treatments (43.6% of children treated without antibiotics) (Fig. 2).

The different groups of antibiotics prescribed in the treatment of AOM are shown on Table 2. A great variability was observed. Ampicillin use was limited to Smolensk (26.7%) and Bratislava (13.8%); amoxicillin prescription was especially low in Toulouse (0.5%) and Tenerife (2.7%), and varied between 4.8% (Valencia) and 21% (Sofia) in the other locations. The use of amoxicillin associated with clavulanic acid was maximum in Toulouse (33.8%) and high to moderate in Bratislava (31%), Valencia (30.2%), Barcelona (28.9%) and Tenerife (18.4%). Cephalosporins were not prescribed in Smolensk, with a moderate use in the other locations (from 24.6% in Toulouse to 35.2% in Barcelona), except in Tenerife, where they were commonly prescribed (51.7%), especially cefaclor. Macrolides were more frequent in Barcelona (18.3%), Valencia (17.5%) and Tenerife (13.6%), and had not been prescribed at all in Toulouse or Sofia.

Different decongestants, cough suppressants, antitussives and otological preparations (steroid and

non-steroid based) used in the treatment of AOM were compared in the sample populations on Table 3. A very common prescription of otological preparations (S02) is observed in Sofia (91.9%), where almost every child received ear drops, in comparison with Toulouse (31.3%) and the other locations (less than 12%). Nasal preparations (R01), mainly nasal decongestants, are common in Smolensk (68.6%) and Bratislava (65.5%) but only occasionally used in Tenerife (12.9%), Valencia (3.2%) and Barcelona (2.1%); Sofia (41.9%) and Toulouse (29.7%) are on intermediate positions. The prescription of cough and cold preparations (R05) is moderate, from Smolensk (4.7%) to Toulouse (41.5%).

No significant number of ADRs involving AOM was registered by doctors in the participating locations. Forms were submitted to the Regional Centre of Pharmacovigilance (located close to the Co-ordinating Centre) for their registration.

Discussion

It is difficult to get to clear conclusions about the more reasonable way to treat AOM, despite the large amount

Table 3 Percentage of children with non-antibiotic treatments for acute otitis media (AOM) in the locations of the study. *R01* nasal preparations, *R05* cough and cold preparations, *S02* otologicals

ATC group	Tenerife	Barcelona	Valencia	Toulouse	Sofia	Smolensk	Bratislava
R01	12.9	2.1	3.2	29.7	41.9	68.6	65.5
R05	14.3	18.3	11.9	41.5	35.5	4.7	17.2
S02	2.0	11.3	7.1	31.3	91.9	5.2	0.0
Others R & S	11.6	7.0	18.3	9.7	16.1	7.0	24.1

of literature available. A recent meta-analysis [11] stated the conclusion that future research is needed to answer the “key questions”. Nevertheless, several questions rise when dealing with this problem.

1. How could the AOM be defined?

The attempt to create a clinical definition of AOM is very controversial: Pichichero [12] noted that the signs of fever and ear ache (the “classic” symptoms) are present in only one-half of the patients diagnosed with AOM and has emphasised the need to differentiate between an acute episode of AOM with one of AOM with effusion, the latter seldom requiring antibiotics for treatment. The diagnosis of certainty for AOM in the primary care setting has been quoted to be only between 58% and 73% [5]. This diagnostic inaccuracy is especially marked in the younger age group, which is below 15 months of age, probably due to a more unspecific clinical presentation (irritability, vomiting, diarrhoea, insomnia, etc.).

The differential diagnosis of AOM relative to otalgia and other ear problems is one of the cornerstones for an adequate treatment and management of children with AOM. Nevertheless, seldom all diagnostic procedures are available for the general practitioner or paediatrician, to take a bacteriological sample or to explore the ear properly. In this regard, the “label” of AOM is frequently based on the experience and “clinical judgement” of the doctor. In the study, both ICD-9 codes 381 (Nonsuppurative otitis media) and 382 (Suppurative and unspecified otitis media) were put together, because there were no special directions for classification of diagnoses to the participating doctors, and the clinical judgement was the only tool for diagnoses in most cases. The differences in the coding of different symptoms in different locations might also account for a part of the variation observed. Most of the physicians only wrote “otitis” without further specifications (ICD-9:382).

For a randomised clinical trial on outcomes of different treatment for otitis, the criteria for standardisation of diagnosis are of the utmost importance. In naturalistic, observational studies like this, the treatment received by the child, even when guided in accordance with the established recommendations, will be decided upon the clinical judgement, independently of their accuracy. For these reasons, no attempt has been made to assure a “reproducibility” of diagnosis in the study,

but the emphasis has been on the comparison of treatments to children “labelled” as suffering AOM according to their practitioners. That could explain why the point prevalence of otitis varies almost tenfold, from 1.6% in Bratislava to near 12% in Barcelona. Geographical and epidemiological differences between locations (from Atlantic Ocean to Baltic Sea) also play a role in this variation; observation period in Valencia (from November to March) could modify the point prevalence in that population, in comparison with the observation period of the other locations.

2. Is an antibiotic necessary at first instance for the treatment of AOM?

Evidence-based knowledge demonstrates that there is a high percentage (85%) of spontaneous resolution of the infection with symptoms seldom continuing beyond 24 h [13, 14]. Whereas Rosenfeld, in 1994, concluded that antibiotics were useful in the treatment of AOM, obtaining a NNT of seven children to prevent one primary outcome failure [7], and Burke [15] concluded that the use of antibiotic improves short-term outcome substantially, Del Mar [8] and Glasziou [13] in their meta-analysis, demonstrated that the NNT was much higher (17 children and 20 children, respectively) and that the benefit obtained was, at the most, modest with no significant reduction in the risk of a subsequent recurrent AOM or other complications (mastoiditis and meningitis [16]) and a two-times increase in the incidence of adverse effects, such as nausea, vomiting and diarrhoea, in the antibiotic-treated groups [8]. In another meta-analysis [17], antibiotic therapy is discouraged, with limited benefit of ampicillin and amoxicillin and no evidence of other indicated antibiotic regimens to relieve symptoms. Del Mar [18] shows inclination to a diminished antibiotic use, although more evidence about potential risks of severe complications is needed. Little et al. [19] has also shown that only children with high temperature, vomiting and cough at presentation might have less distress at the third day if treated with antibiotics from the beginning (probably due to a more complex clinical picture that not only show otitis media), but their conclusion is that “in children with otitis media but without fever and vomiting antibiotic treatment has little benefit and a poor outcome is unlikely”.

In this aspect, treatment of AOM in the outpatient consultation rooms in Barcelona indicated a

disproportionately high use of antibiotics as it has also been seen in the sample populations of Bratislava, Tenerife, Toulouse, Sofia and Valencia. At present, there is significant concern about the increasing incidence of penicillin-resistant *streptococci* and beta-lactamase-producing strains of *M. catarrhalis*, which have been isolated in children with AOM [3, 12]. Levels of resistant strains three times higher than normal have been detected in the middle ear effusion fluids of children with antecedent history of AOM and who had been treated with antimicrobials [20]. The problem of penicillin resistant strains is especially serious in Spain (approaching 40–60% of cultured strains) [21], while most countries have an estimated 10% incidence of penicillin-resistant *S. pneumoniae*. The Netherlands seems to have one of the lowest incidence rates of only 3% [22], with low rates of antibiotic prescriptions in children diagnosed with AOM (31%) compared with 98% in the United States and Australia [5]. These low rates are thought to be due to a protocol introduced by the health service of the Netherlands, probably supported on the evidence of a clinical trial including a cohort of 5000 Dutch children aged 2–12 years [14], which discourages the use of antibiotics as first-line therapy in children diagnosed with AOM. Combinations of analgesics and decongestants as non-antibiotic therapy are recommended, with antibiotics being prescribed only if symptoms persist beyond 3 days and if there are no signs of improvement [23].

3. Which is the first choice antibiotic, if needed?

Clinical studies appear to indicate that amoxicillin is the preferred antibiotic of choice while the other antibiotic groups (macrolides and third generation cephalosporins) should be used as second line agents in patients with primary treatment failure [9, 24, 25, 26]. In areas where there is an increased incidence of penicillin resistant strains of *pneumococci*, a higher dose of amoxicillin (80 mg/kg body weight) has been recommended to ensure complete eradication of the bacterial infection [24].

Our analysis indicates that there is a tendency to prescribe amoxicillin plus clavulanic acid, cephalosporins and macrolides as first line antimicrobial agents, without attempting to use the narrow spectrum penicillin group of antibiotics. The pattern of antibiotic use was very different among locations with Tenerife, Barcelona and Valencia using cephalosporins, macrolides or amoxicillin plus clavulanic acid, whereas in Toulouse the use of macrolides is negligible, in Smolensk the most common antibiotic was plain ampicillin, and in Sofia most children are treated with cephalosporins or plain amoxicillin (with no use of amoxicillin plus clavulanic acid or macrolides) and Bratislava presenting a wider distribution. None of these patterns follows any of the previously mentioned recommendations. Being samples from so different locations and health systems, the real

impact of the “evidence-based medicine” is to be questioned. The differences in antibiotic prescription patterns seem to be mostly dependent on local traditions and market forces. A lot of room for improvement is evident.

4. Are other drugs helpful in treatment of AOM?

The high rate of use of non-antibiotic therapy in Sofia and Smolensk for the treatment of children with AOM is reflected by the high prescription rates of topical decongestants, antitussives and otological (ear drop) preparations. This treatment pattern is similar to that recommended by the health service protocol of the Netherlands which encourages the use of decongestants and analgesics for pain relief and the avoidance of antibiotics, especially in children above 2 years of age.

It is difficult to measure the potential effects of these medications in the clinical outcomes of AOM; patient characteristics and disease manifestations seems to be determinant [6]. However, clinical trials are mostly oriented to antibiotic therapy and pain relief related effects, without mention to other therapeutic groups.

It should be noted that since pain and crying are two of the more common symptoms in the children with AOM, it is essential that there is adequate pain relief and in this case the common practice in Valencia and Tenerife for the use of ibuprofen to treat children with AOM is based on the analgesic properties of this agent rather than the anti-inflammatory actions.

There is sufficient evidence to suggest that non-antibiotic therapy with analgesics and decongestants will result in clinical cure in a large majority of the children diagnosed with AOM. However, a recent meta-analysis [27] does not support the use of decongestants, antihistamine or combinations for the treatment of AOM; so, the real effects of non-antibiotic therapy on the course of AOM is unknown.

It has been further suggested that parent education can play an important role in the treatment of this condition, for example, an observing parent can decide whether the treatment is improving symptoms, or otherwise, and start antibiotics only if symptoms persist for more than 3 days. A recent study [28] concluded that, for children who are not very unwell systemically, a “wait and see” approach seems feasible and acceptable to parents and should substantially reduce the use of antibiotics for AOM.

The results obtained in the present study show a great variability in the treatment patterns of the same “labelled” disease (AOM) with no substantial differences (as reported by the participating doctors) on outcomes or side effects. The current evidence that non-antibiotic therapy for AOM as a first line approach has still to reach the practitioners, especially in the more developed countries. A similar question is the selection of first-choice antibiotics, where the market pressures might play an important role in the use of second- or

third-line antibiotics for the outpatient treatment of uncomplicated AOM.

If AOM is to be treated in their first steps with analgesics and symptomatic medicines, more studies have to be “developed” in order to clarify the better choice of analgesics and, eventually, decongestants or anti-histamines. The pattern of treatment in Smolensk and Bulgaria, with much lower use of antibiotics and higher use of decongestants/anti-histamines is also not in agreement with the published evidence [27], but it might be less dangerous and equal or more effective than the high use of antibiotics in, for example, Spain or France. The wide differences encountered in the study locations show a great disparity with current guidelines and the influence of other factors (traditions, cultural values or educational disparities) that have to be addressed if any promotion of rational use of drugs in otitis is intended.

Drug utilisation studies are directed towards the identification of differences among settings (health care conditions, locations or countries), to measure them, and to treat to understand them in order to improve therapeutics. This paper is dealing with the first two steps, and the group is planning the following steps. The wide differences in the use of antibiotics are in contrast with the homogeneous recommendations from almost all published meta-analysis and guidelines on AOM. This news must prompt more in-depth and qualitative studies, because the difference between what is generally recommended and what happens in reality could not only be blamed on the ignorance of the doctors, but most probably in other, cultural, social and interactive aspects related to the clinical care of patients.

References

- Klein JO (1994) Lessons from recent studies on the epidemiology of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 13:1031–1034
- Kilpi T, Herva E, Kajjalainen T, Syrjanen R, Takala AK (2001) Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis J* 20:654–662
- Block SL (1997) Causative pathogens, antibiotic resistance and therapeutic considerations in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 16:449–456
- Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, Bernard BS, Smith CG, Kurs-Lasky M et al (1997) Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics* 99:318–333
- Froom J, Culpepper L, Grob P, Bartelds A, Bowers P, Bridges-Webb C et al (1990) Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *BMJ* 300:582–586
- Froom J, Culpepper L, Bridges-Webb C, Bowers P, Stroobant A, Lion J et al (1993) Effect of patient characteristics and disease manifestations on the outcome of acute otitis media at 2 months. *Arch Fam Med* 2:841–846
- Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, Cipolle RJ, Uden DL, Giebink GS et al (1994) Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 124:355–367
- Del Mar C, Glasziou P, Hayem M (1997) Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 314:1526–1529
- Hendley JO (2002) Clinical practice. Otitis media. *N Engl J Med* 347:1169–1174
- Rothman R, Owens T, Simel DL (2003) Does this child have acute otitis media? *JAMA* 290:1633–1640
- Chan LS, Takata GS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM (2001) Evidence assessment of management of acute otitis media. II. Research gaps and priorities for future research. *Pediatrics* 108:248–254
- Pichichero ME (2000) Acute otitis media. Part I. Improving diagnostic accuracy. *Am Fam Physician* 61:2051–2056
- Glasziou PP, Hayem M, Del Mar CB (2003) Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD000219
- van Buchem FL, Peeters MF, 't Hof MA (1985) Acute otitis media: a new treatment strategy. *BMJ* 290:1033–1037
- Burke P, Bain J, Robinson D, Dunleavy J (1991) Acute red ear in children: controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice. *BMJ* 303:558–562
- Van Zuijlen DA, Schilder AG, van Balen FA, Hoes AW (2001) National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 20:140–144
- Takata GS, Chan LS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM (2001) Evidence assessment of management of acute otitis media. I. The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics* 108:239–247
- Del Mar C, Glasziou P (2002) A child with earache. Are antibiotics the best treatment? *Aust Fam Physician* 31:141–144
- Little P, Gould C, Moore M, Warner G, Dunleavy J, Williamson I (2002) Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media: pragmatic randomised trial. *BMJ* 325:22
- Harrison CJ, Marks MI, Welch DF (1985) Microbiology of recently treated acute otitis media compared with previously untreated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 4:641–646
- del Castillo F, Baquero-Artigao F, Garcia-Perea A (1998) Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 17:94–97
- Froom J, Culpepper L, Jacobs M, DeMelker RA, Green LA, van Buchem L et al (1997) Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network. *BMJ* 315:98–102
- Appelman C, Bossen P, Dunk J, Van de Lisdonk C, de Melker RA, van Weert H (1990) Acute otitis media. Dutch College of Family Doctors, Utrecht
- Pichichero ME (2000) Acute otitis media. Part II. Treatment in an era of increasing antibiotic resistance. *Am Fam Physician* 61:2410–2416
- McEwen LN, Farjo R, Foxman B (2003) Antibiotic prescribing for otitis media: how well does it match published guidelines? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 12:213–219
- Berman S, Byrns PJ, Bondy J, Smith PJ, Lezotte D (1997) Otitis media-related antibiotic prescribing patterns, outcomes, and expenditures in a pediatric Medicaid population. *Pediatrics* 100:585–592
- Flynn CA, Griffin G, Tudiver F (2001) Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD001727
- Little P, Gould C, Williamson I, Moore M, Warner G, Dunleavy J (2001) Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 322:336–342

IV-PUBLICACIONES (3)

Sanz E, Hernandez MA, Ratchina S, Stratchounsky L, Peire MA, Lapeyre-Mestre M, Kriska M, Krajnakova H, Momcheva H, Encheva D, Martínez-Mir I, Palop V. “The prescriber’s indications for drugs in childhood: a survey in five european countries (Spain, France, Bulgaria, Slovakia and Russia.)”. *Acta Paediatrica*. Aceptado para publicación el 27 de abril de 2005. En prensa en septiembre-octubre de 2005.

ACTA PÆDIATRICA

Chief Editor:

Professor Rolf Zetterström

Editorial Assistants:

Cathrin Andersson

Ann-Christin Lundgren

Dr Emilio J Sanz

Department of Clinical Pharmacology

School of Medicine

University of La Laguna

38071 La Laguna Tenerife

Spain

Stockholm 2005-04-27

Dear Dr Sanz,

Re: The prescriber's indications for drugs in childhood: A survey in five European countries (Spain, France, Bulgaria, Slovakia and Russia).

Ms: ACTAP/2004/000289

On behalf of the Chief Editor, I hereby confirm the final acceptance of your paper for publication in Acta Paediatrica, provided that it has not been offered for publication to any other journal.

The manuscript will undergo copy-editing before it is sent to the printers. When you receive the galley proofs from the printers, the marked copy should be corrected and sent back to the address indicated on the offprint order **within two days**.

The manuscript is estimated to be published in September/October 2005.

Yours sincerely,



Ann-Christin Lundgren

Editorial assistant

Encl.

Copyright agreement

Prescribers' indications for drugs in childhood: A survey of five European countries (Spain, France, Bulgaria, Slovakia and Russia)

EMILIO J. SANZ¹, M. A. HERNÁNDEZ¹, S. RATCHINA², L. STRATCHOUNSKY²,
M. A. PEIRÉ³, M. LAPEYRE MESTRE⁴, B. HOREN⁴, M. KRISKA⁵, H. KRAJNAKOVA⁵,
H. MOMCHEVA⁶, D. ENCHEVA⁶, I. MARTÍNEZ-MIR⁷ & V. PALOP⁸

¹Department of Clinical Pharmacology, School of Medicine, University of La Laguna, La Laguna, Tenerife, Spain, ²State Medical Academy, Department of Clinical Pharmacology, Smolensk, Russia, ³CAP San Gervasio, Instituto Catalán de la Salud (ICS), Barcelona, Spain, ⁴Department of Clinical Pharmacology, School of Medicine, Toulouse University, Toulouse, France, ⁵Department of Clinical Pharmacology, Comenius University, Bratislava, Slovakia, ⁶National Drug Agency, Ministry of Health, Sofia, Bulgaria, ⁷Hospital Management, Valencia University General Hospital Consortium and HGU Foundation, Valencia, Spain, and ⁸Service of Internal Medicine, Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia, Spain

Abstract

Background: Indication-based, in comparison to diagnoses-based, drug utilization studies in children are scarce in the literature. **Aim:** To determine the adequacy of the prescriber's indications for specific drug treatments compared to the current literature in five different European countries; and to show the possibilities of performing indication-based drug utilization studies. **Design:** a descriptive, cross-sectional, international study. **Patients and methods:** Randomly selected sample of 12 264 paediatric outpatients seen in consultation rooms attended by paediatricians or general practitioners. Data on patient demographics, diagnoses, and pharmacological treatment, with therapeutic indications for each drug, were collected in pre-designed forms. Diagnoses and indications were coded using the ICD-9 and drugs according to the ATC classifications. **Results:** Indications were registered for every drug prescribed in all locations. Antibiotic indications considered incorrect (common cold, upper respiratory tract infections, viral infections, general symptoms or "not specified") accounted from 24.1% of the total antibiotics prescribed in Tenerife to 67.4% in Slovakia. Incorrect indication of first-choice antibiotics prescribed in acute otitis media and tonsillitis ranged from 28.9% of total antibiotics use in Russia to 75.4% in Tenerife. Correct antibiotic indications ranged from 23.4% of total antibiotics used in Slovakia to 65.7% in Tenerife. Aspirin use in febrile viral conditions was detected mainly in Toulouse and Russia.

Conclusion: The main areas for improvement detected were high use of mucolytics, prescription of aspirin in potential or established viral infections, overuse of antibiotics and identification of specific patterns of incorrect antibiotic prescription and clinical entities associated with each location.

Key Words: Drug utilization, child, primary healthcare, prescriptions, antibiotics

Introduction

The study of drug use in paediatric outpatients has always been associated with difficulties resulting from the limited number of drug utilization studies investigating therapeutic patterns in relation to clinical diagnosis and pharmacological indications in paediatrics. The reproducibility of the diagnostic criteria in different consulting rooms and the microbiological confirmation of infectious diseases are limiting factors in designing a global drug utilization study in general practice. Furthermore, primary healthcare for children

has other characteristics (parental behaviour and expectations, treatment compliance, available time per patient, guideline adherence by doctors, influence of market forces, etc.) that increase variability in therapeutic patterns. Despite this background, drug utilization studies are most frequently based on pharmaceutical prescription databases, and comparisons are based on the estimated prescription rates. Studies including the diagnoses of the children by their doctors are more accurate, because they link the pharmacological treatment with the clinical attitudes of the physicians, but are often focused on a few or

Correspondence: Emilio J. Sanz, Department of Clinical Pharmacology, School of Medicine, University of La Laguna, 38071 La Laguna, Tenerife, Spain. Tel: +34 922 319 347. Fax: +34 922 655 995. E-mail: esanz@ull.es

(Received 22 May 2004; revised 20 December 2004; accepted 26 April 2005)

ISSN 0803-5253 print/ISSN 1651-2227 online © 2005 Taylor & Francis Group Ltd
DOI: 10.1080/08035250510040250

unique diagnoses or oriented towards antibiotic use specifically.

Most of the available studies are based only on data collected from one country, without comparisons with other locations. Previous studies have detected areas for improvement when a comparison between different locations has been published.

The use of population-based databases yields promising results, but sometimes they lack the link between the diagnoses of the children and indication for each drug; data that are difficult to collect due to technical and ethical issues in global databases. The indication linked to each particular pharmacological compound is a reflection of the concrete judgement and intention of the prescriber, independent of the co-morbidity present in each child, and might be useful to determine global or specific incorrect prescription patterns for commonly used drugs. Previous attempts with this type of focus seem to have been positive and cost-effective.

In this article, the pharmacological indications for various drugs are compared in outpatient children cared for by general practitioners and paediatricians in seven locations in five different countries of Europe. Areas for improvement have been highlighted.

Patients and methods

This research is part of the CHILDURG project, which is based on data collected from outpatient paediatric consulting rooms in the participating locations between 1997 and 2000.

Study design

This was a descriptive, cross-sectional, international study. A local coordinator in each location selected the participating doctors, acting as a contact person with the coordinating centre and being responsible for the surveillance of the data collection in his/her location. The coordinating centre was located at the Department of Pharmacology of the University of La Laguna (Tenerife, Spain). This centre supervised the standardization of data collection, created a common database, and assured the comparability of sources and data. The national centres performed the data entry locally, and the coordinating centre applied a quality check of the data upon receipt.

Selection of participating doctors

Paediatricians or general practitioners attending outpatient consulting rooms, preferably not located in hospitals, were considered for selection. Participating physicians were those who, in the first instance, take care of ill children in a general practice setting in that country. After a general invitation to all potential

participating doctors, they were randomly chosen by each national coordinator from among the candidate list obtained after personal interviews with practitioners. A guideline booklet with the project description and methodological procedures for the data collection was produced and given to each of the participants.

In Russia, the local coordinator in Smolensk collected data from five different locations (St Petersburg, Ekaterinburg, Kazan, Kaliningrad and Smolensk). These five locations are referred to in this study by the name of the place where the national coordinator was located, Smolensk. In Slovakia, data collected from 28 centres were pooled together and also referred to as the name of the place where the national coordinator was located (Bratislava).

Sample

Patients were selected, in proportion to the mean number of daily consultations, by random systematic sampling (one patient every five to 10 patients) and represented between 10 and 30% of daily consultations of children (defined as being less than 15 y of age), during a 4–7-mo period for each participating doctor. In order to avoid seasonal variations, data were collected from April–June to November–December in all locations, except in Valencia (November to March). Data were registered in a pre-designed form (available from the coordinating centre). For each child, doctors were requested to fill in the questionnaire including demographic data and both the variable “diagnosis” (having up to three different possibilities for each child) and the variable “indication” to be written next to each drug prescribed, together with the dosage, route of administration and other characteristics of the prescription. If an adverse drug reaction (ADR) was suspected or detected by the doctors, it was also registered in the ADR form (available from the coordinating centre), in order to send it to the ADR national or regional centre of pharmaco-vigilance. A summary of the sample collected is shown in Table I. Data entry and analysis were performed by a specific application based on the FileMaker Pro database program. Data coding was performed using ICD-9 simplified (three digits) for diagnoses/indications and ATC (level 1 to 4) for drugs. The ICD-9 aggregated groups of codes used for classification were: viral infections including bronchitis/bronchiolitis (ICD-9 466), acute upper respiratory infections of multiple or unspecified sites (ICD-9 465), acute pharyngitis (ICD-9 462), acute laryngitis/tracheitis (ICD-9 464), ICD-9 category “viral infection of unspecified site” (079), tonsillitis (ICD-9 463, 034); acute otitis media (ICD-9 381, 382) and pneumonia (ICD-9 480, 481, 482, 483, 484, 486).

Table I. Characteristics of the sample.

Location	<i>n</i>	Mean age (\pm SD), y	Dx	Drugs	No. of drugs	Indic.	No. of indic.	C	Doc.	Observation period
Tenerife (Spain)	2248	5.8 (4.1)	2951	3268	1.5	2423	1.1	15	22	April to November
Barcelona (Spain)	1224	4.7 (3.5)	1488	1553	1.3	1184	1.0	11	15	June to December
Valencia (Spain)	1239	5.7 (4.0)	1604	2090	1.7	2090	1.7	24	38	November to March
Toulouse (France)	1990	3.8 (3.4)	2771	5425	2.7	5422	2.7	2	57	June to November
Sofia (Bulgaria)	1874	7.5 (4.8)	2369	4940	2.6	4902	2.6	8	28	May to November
Smolensk (Russia)	2194	7.0 (4.3)	2502	6310	2.9	6307	2.9	6	22	June to November
Bratislava (Slovakia)	1495	8.4 (5.3)	2176	3900	2.6	3685	2.5	28	29	June to November
<i>Total</i>	<i>12 264</i>		<i>15 861</i>	<i>27 486</i>	<i>2.2</i>	<i>26 013</i>	<i>2.1</i>	<i>94</i>	<i>211</i>	

Dx: number of diagnoses; drugs: number of drugs; no. of drugs: number of drugs per child; indic.: number of indications; no. of indic.: number of indications per child; C: number of health centres; doc.: number of doctors.

Indications for antibiotics were classified, according to the indications written by the practitioner of the child, into two categories: "correct" (when the antibiotic was prescribed for the indication tonsillitis, acute otitis media and pneumonia) or "incorrect" (when the written indication was "common cold", "general respiratory symptoms", bronchitis/bronchiolitis, unspecified upper respiratory tract infections, pharyngitis, laryngitis/tracheitis or "viral infections").

Penicillins (J01C: beta-lactam antibacterials, penicillins; including combinations of penicillins with beta-lactamase inhibitors) were considered the first-choice antibiotics in tonsillitis and acute otitis media.

Results

The number of drug-indication pairs per child varied from about 1 in Barcelona to 2.9 in Smolensk. Almost no drug was coded without its indication in Sofia, Smolensk, Toulouse and Valencia, whereas in Tenerife, Barcelona and Bratislava up to 8.3%, 6.5% and 2.1% of all drugs prescribed, respectively, were not coded with their indication. The main ATC groups without written indication were "A" (alimentary tract and metabolism), "R" (respiratory System) and "J" (anti-infective for systemic use).

The most prescribed pharmacological groups were "A" (alimentary tract and metabolism), "J" (anti-infective for systemic use), "N" (CNS) and "R" (respiratory system). Drugs included in group "A" are heterogeneous, and commonly associated with vitamins and supplements, within the "N" category the most prevalent compounds were analgesics and anti-pyretics, and within the "R" group anti-asthmatics, antihistamines and mucolytics. Three pharmacological subgroups were specially chosen for analysis: antibiotics, mucolytics and acetylsalicylic acid.

Mucolytics accounted for only 3.7% of all drugs prescribed in Valencia and up to 15% in Smolensk, but they make up the bulk of all drugs in the most prescribed group, the "R" category, especially in Barcelona (42.8%) and Smolensk (45.9%), whereas they only represented 16.4% of the "R" prescriptions in Tenerife and 9.1% in Valencia. The pattern of clinical entities most frequently written as indications for mucolytics presents a wide variation among locations, as shown in Table II. The most common indications were respiratory symptoms ($n=532$), upper respiratory tract infections (URTI) ($n=478$), bronchitis/bronchiolitis ($n=426$) and common cold ($n=406$). Doctors wrote "mucolytic" as the indication for these drugs only in Tenerife and Barcelona.

Table II. Mucolytics prescribed and their written indications.

Indication	Tenerife	%	Barcelona	%	Valencia	%	Toulouse	%	Sofia	%	Smolensk	%	Bratislava	%
Common cold	44	20.2	56	27.2	7	9.0	182	47.3	36	9.8	80	8.5	1	0.2
Bronchitis/bronchiolitis	22	10.1	40	19.4	2	2.6	77	20.0	72	19.6	173	18.3	40	8.1
Acute laryngitis and tracheitis	9	4.1	3	1.5	2	2.6	20	5.2	14	3.8	85	9.0	50	10.2
Respiratory symptoms	34	15.6	28	13.6	31	39.7	41	10.6	165	44.8	0	0.0	257	52.2
Upper respiratory infection (NE)	0	0.0	0	0.0	24	30.8	0	0.0	0	0.0	454	48.1	0	0.0
"Mucolytic"	59	27.1	21	10.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Not specified	19	8.7	15	7.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	37	7.5
<i>Subtotal</i>	<i>187</i>	<i>85.8</i>	<i>163</i>	<i>79.1</i>	<i>66</i>	<i>84.6</i>	<i>320</i>	<i>83.1</i>	<i>287</i>	<i>78.0</i>	<i>792</i>	<i>83.9</i>	<i>385</i>	<i>78.3</i>
Other indications	31	14.2	43	20.9	12	15.4	65	16.9	81	22.0	152	16.1	107	21.7
<i>Total</i>	<i>218</i>	<i>100</i>	<i>206</i>	<i>100</i>	<i>78</i>	<i>100</i>	<i>385</i>	<i>100</i>	<i>368</i>	<i>100</i>	<i>944</i>	<i>100</i>	<i>492</i>	<i>100</i>

% Percentage of total mucolytics prescribed.

Table III. "Incorrect" indications for antibiotics.

Location	Common cold	% AB	Viral infect.	% AB	Symptoms	% AB	Not specified	% AB	Subtotal
Tenerife	14	2.3	52	8.6	2	0.3	78	12.9	24.1
Barcelona	53	11.4	42	9.0	3	0.6	73	15.7	36.7
Valencia	9	2.4	103	27.5	0	0.0	0	0.0	29.9
Toulouse	122	22.0	103	18.6	5	0.9	0	0.0	41.5
Sofia	81	7.6	406	38.2	2	0.2	0	0.0	46.0
Smolensk	72	6.5	583	52.8	10	0.9	0	0.0	60.2
Bratislava	0	0.0	434	46.5	182	19.5	13	1.4	67.4

% AB: percentage of total antibiotics prescribed; common cold: ICD-9 460; symptoms (ICD-9 780, 786); viral infections: bronchitis/bronchiolitis (ICD-9 466), acute upper respiratory infections of multiple or unspecified sites (ICD-9 465), acute pharyngitis (ICD-9 462), acute laryngitis/tracheitis (ICD-9 464), ICD-9 category "viral infection of unspecified site" (079); subtotal: summary of % AB in each location.

Antibiotics (AB) constituted the second most prescribed pharmacological group in the sample (from 16.2% of all prescriptions in Toulouse to 30% in Barcelona). The comparison between locations was performed after previous classification of the antibiotic indication into two categories ("correct" and "incorrect"), as defined in the "Patients and methods" section.

The main "incorrect" indications for AB are shown in Table III, with lower percentages of "incorrect" AB prescribed in Tenerife (24.1%), Valencia (29.9%) and Barcelona (36.7%), and higher rates of incorrect indications in Toulouse, Sofia, Smolensk and Bratislava (41.5%, 46%, 60.2% and 67.4% of total AB used, respectively).

With respect to indications assessed as "correct", children diagnosed for acute tonsillitis were treated in most cases with AB (from 87.9% of all cases in Sofia and Tenerife to 99.3% in Bratislava), with a slight diminution in Valencia (73%). Antibiotics prescribed for patients diagnosed with acute otitis media ranged widely, from 56.4% of the total cases in Smolensk to 93% in Barcelona. All cases of pneumonia received AB in all locations. Corresponding indications for these AB treatments are presented in Table IV, with lower percentages in eastern locations and higher rates of "correct" prescriptions in western locations. Between 7.5% (in Sofia) and 14.9% (in Valencia) of all antibiotic

prescriptions were for indications not covered in this classification, and were not further evaluated.

Correct and wrong indications of antibiotics are shown in Table V, assessing penicillins (J01C: beta-lactam antibacterials, penicillins; including combinations of penicillins with beta-lactamase inhibitors) as the first-choice antibiotics in tonsillitis and acute otitis media. Children diagnosed with tonsillitis and treated with antibiotics received other types of antibiotics (different from the first-choice penicillins) in a significant number of cases, ranging from 24.7% of children with those diagnoses in Valencia to 59.6% in Bratislava. Acute otitis media cases treated with antibiotics received high rates of inadequate prescriptions (non-J01C penicillin antibiotics) in 28.9% of cases in Smolensk and up to 75.4% in Tenerife.

Combining the results of the initial inadequate indications of antibiotics and the incorrect indications of antibiotics not indicated as first choice, the total amount of inadequate indications was very similar in all locations, from 52.3% in Valencia to 67.6% in Smolensk, with the exception of Bratislava (79.7%). This fact is shown in Figure 1, in which the different patterns of incorrect prescription between locations are noticeable: incorrect indications for antibiotics, in general, increased from western to eastern locations, whereas the use of inadequate first-choice antibiotics increased from eastern to western locations.

Table IV. "Correct" indications for antibiotics^a.

Location	Tonsillitis	% AB	Otitis media	% AB	Pneumonia	% AB	Subtotal
Tenerife	260	42.8	118	19.4	21	3.5	65.7
Barcelona	122	26.2	118	25.3	13	2.8	54.3
Valencia	93	24.8	104	27.7	10	2.7	55.2
Toulouse	114	20.6	121	21.8	7	1.3	43.7
Sofia	421	39.6	18	1.7	55	5.2	46.5
Smolensk	121	11.0	83	7.5	60	5.4	23.9
Bratislava	183	19.6	18	1.9	18	1.9	23.4

^a Tonsillitis (ICD-9 463, 034), otitis media (ICD-9 381, 382) and pneumonia (ICD-9 480, 481, 482, 483, 484, 486): number of cases treated with AB; % AB: percentage of total antibiotics prescribed; subtotal: summary of % AB.

Table V. Tonsillitis and acute otitis media cases treated with J01C penicillins^a.

Location	Tonsillitis	Penicillins (%)	Other AB (%)	Otitis media	Penicillins (%)	Other AB (%)
Tenerife	168	64.6	35.4	29	24.6	75.4
Barcelona	71	58.2	41.8	44	37.3	62.7
Valencia	70	75.3	24.7	43	41.3	58.7
Toulouse	67	58.8	41.2	65	53.7	46.3
Sofia	266	63.2	36.8	12	66.7	33.3
Smolensk	63	52.1	47.9	59	71.1	28.9
Bratislava	74	40.4	59.6	12	66.7	33.3

^a J01C “beta-lactam antibacterials, penicillins” includes: J01CA penicillins with extended spectrum; J01CE beta-lactamase-sensitive penicillins; J01CF beta-lactamase-resistant penicillins; J01CG beta-lactamase inhibitors; J01CR combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors.

Tonsillitis and otitis media: number of cases treated with antibiotics; penicillins (%): percentage of cases treated with J01C penicillins; other AB (%): percentage of cases treated with non-J01C penicillin antibiotics.

Finally, the prescription of acetylsalicylic acid was negligible in Barcelona and Sofia (0.2% and 0.3% of total children, respectively) but rose to 3.4% of all children in Smolensk and to 4% in Toulouse. In all cases, the written indication was “antipyretic/analgesic” or “general symptoms”.

Discussion

Results of diagnostic maps and general pharmacological groups prescribed from this project have been published previously, but this paper focuses on the indication-based approach in drug utilization studies. The overuse and prescription of broad-spectrum instead of first-choice antibiotics are causes of concern

in a large amount of the published studies. Antibiotics and respiratory drugs (ATC group “R”) are commonly involved in adverse drug reactions in children. Therefore, specific analysis and considerations about these pharmacological groups have been specially reported in our study.

Off-label drug use in paediatric outpatients is widespread in Europe and might increase the risk of an adverse drug reaction. To show a clear example of this phenomenon in the present study, mucolytics have been selected: these drugs are not indicated for children in primary-care settings according to the current literature. There are limited data in the literature about the extent of their use, generally taken from wider reviews, and there is no good evidence for

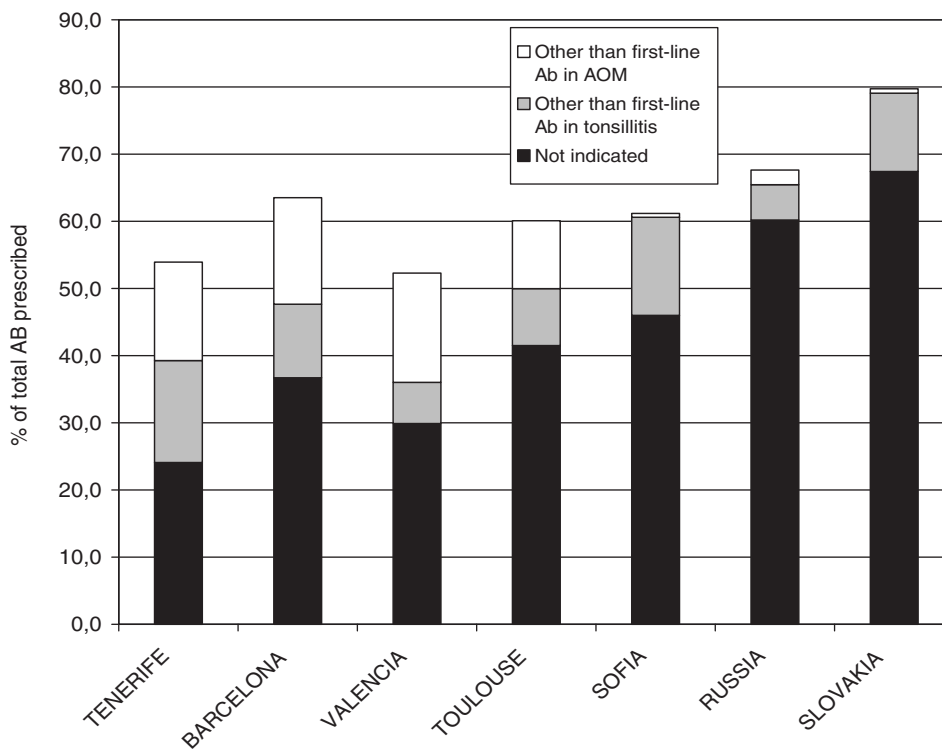


Figure 1. Patterns of incorrect indications for antibiotics among locations.

recommending mucolytics in the treatment of the most common diagnoses in primary care. Nevertheless, prescription rates of mucolytics were considerably high in all locations of this study. Furthermore, the patterns of the clinical entities treated with mucolytics are different from one location to another, also showing a lack of agreement in everyday practice, with an abuse of the (conscious or unintended) placebo effect by the participating doctors.

In order to evaluate the adequacy of the antibiotics prescribed for different indications, an analysis of the drug–indication pair written by the practitioner was undertaken. The weak point of this might be the reliability of the clinical diagnoses stated by the practitioners. However, due to the prospective naturalistic design of this study, there was no attempt whatsoever to confirm them. In fact, the study tries to analyse the adequacy of drugs prescribed for (slightly) different clinical conditions to which different doctors might apply the *same* clinical label. In this respect, the indications selected for analysis present some favourable characteristics for homogeneity among practitioners. Pneumonia, for example, is a potentially severe infection that is treated with antibiotics in all outpatient cases. However, there is great variability and discrepancies in the clinical diagnosis of acute otitis media in primary care, as well as in upper respiratory tract infections, due to the wide range of clinical presentations, but these two indications are the most common in many studies of outpatient children.

In the analysis of correctness of antibiotic prescription, children prescribed with antibiotics for AOM, tonsillitis and pneumonia were assessed as “correct treatments”. This is a generous interpretation of the published recommendations, which indicate the initial non-antibiotic approach in the management of acute otitis media, or non-complicated tonsillitis, because of the viral origin in many cases. However, a bacterial origin is also common, and thus the prescription of antibiotics in those cases was also high in all locations studied. In any case, the use of antibiotics other than aminopenicillins (in combination or not with beta-lactamase inhibitors) was evaluated as incorrect use of first-line antibiotics, even if, in some particular cases, the use of alternative pharmacological groups could have been indicated.

What was deemed incorrect in all cases was the prescription of antibiotics for “common cold”, “general respiratory symptoms”, bronchitis/bronchiolitis, unspecified upper respiratory tract infections, pharyngitis, laryngitis/tracheitis or “viral infections”. The conjunction of incorrect use of first-line antibiotics and/or the prescription of antibiotics for indications that should not have received them make up the majority of incorrect use of antibiotics. Incorrect antibiotic prescription detected in the study ranged from 53.9% in Tenerife to 79.7% in Slovakia. The

predominant pattern (by incorrect indication or by incorrect first-choice antibiotic) has been defined for each location, in order to give advice on concrete improvements in the participating locations. In this respect, the physicians’ knowledge of their own antibiotic prescription profiles with subsequent critical comparative analysis with current literature on the subject can help to modify prescribing habits.

Salicylates are not recommended in paediatric patients with viral infections, especially varicella and influenza, in order to avoid Reye’s syndrome, but a significant number of prescriptions of aspirin was found, especially in Smolensk and Toulouse. This fact has recently been reported in France, where the French Medicine Agency has reminded prescribers that aspirin is not a first-choice antipyretic drug for patients under 12 y of age. Thus, during the last 20 years, the proportion of aspirin use for children in France has dramatically decreased, with a recent switch to ibuprofen. However, there are no data suggesting that the incidence of Reye’s syndrome in France would be higher than in countries where the use of aspirin is contra-indicated below the age of 15.

Previous experience demonstrates that the indication-based strategy is cheaper and much more specific than diagnosis approach research, so it could be a practical alternative to monitoring rational use of drugs in primary care in adults and the paediatric population. Although drug prescription in children is influenced by cultural, educational, economical, geographical and political considerations, the design of global strategies to improve prescription patterns and the attempts to “change attitudes” among physicians can be supported by previous knowledge of the local therapeutic patterns of primary-care settings.

In conclusion, the main areas for improvement detected in the different locations were: high use of mucolytics, prescription of aspirin in potential or established viral infections, overuse of antibiotics and identification of specific patterns of incorrect antibiotic prescription and main clinical entities associated with each location. Indication-based drug utilization studies allow the identification of the specific criteria of the prescribers and the development of targeted strategies to facilitate the journey towards evidence-based medicine.

References

- [1] Borgnolo G, Simon G, Francescutti C, Lattuada L, Zanier L. Antibiotic prescription in Italian children: a population-based study in Friuli Venezia Giulia, north-east Italy. *Acta Paediatr* 2001;90:1316–20.
- [2] Mainous AG, III, Hueston WJ, Davis MP, Pearson WS. Trends in antimicrobial prescribing for bronchitis and upper respiratory infections among adults and children. *Am J Public Health* 2003;93:1910–4.

- 343 [3] McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial
344 prescribing rates for children and adolescents. *JAMA*
345 2002;287:3096–102.
- 346 [4] Resi D, Milandri M, Moro ML. Antibiotic prescriptions
347 in children. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:282–6.
- 348 [5] Sanz EJ, Bergman U, Dahlstrom M. Paediatric drug
349 prescribing. A comparison of Tenerife (Canary Islands, Spain)
350 and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:65–8.
- 351 [6] Vaccheri A, Bjerrum L, Resi D, Bergman U, Montanaro N.
352 Antibiotic prescribing in general practice: striking differences
353 between Italy (Ravenna) and Denmark (Funen). *J Antimicrob*
354 *Chemother* 2002;50:989–97.
- 355 [7] Thrane N, Olesen C, Schonheyder HC, Sorensen HT. Socio-
356 economic factors and prescription of antibiotics. *J Antimicrob*
357 *Chemother* 2003;51:683–9.
- 358 [8] Cazzato T, Pandolfini C, Campi R, Bonati M. Drug prescribing
359 in out-patient children in Southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol*
360 2001;57:611–6.
- 361 [9] Rautakorpi UM, Lumio J, Huovinen P, Klaukka T. Indication-
362 based use of antimicrobials in Finnish primary health care.
363 Description of a method for data collection and results of its
364 application. *Scand J Prim Health Care* 1999;17:93–9.
- 365 [10] Sanz E, Hernandez MA, Ratchina S, Stratchounsky L,
366 Peire MA, Lapeyre-Mestre M, et al. Drug utilisation in
367 outpatient children. A comparison among Tenerife, Valencia,
368 and Barcelona (Spain), Toulouse (France), Sofia (Bulgaria),
369 Bratislava (Slovakia) and Smolensk (Russia). *Eur J Clin Phar-*
370 *macol* 2004;60:127–34.
- 371 [11] Sanz E, Hernandez MA, Kumari M, Ratchina S, Stratch-
372 ounsky L, Peire MA, et al. Pharmacological treatment of acute
373 otitis media in children. A comparison among seven locations:
374 Tenerife, Barcelona and Valencia (Spain), Toulouse (France),
375 Smolensk (Russia), Bratislava (Slovakia) and Sofia (Bulgaria).
376 *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:37–43.
- 377 [12] Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, Kirch W. Prescrip-
378 tions of systemic antibiotics for children in Germany aged
379 between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;
380 12:113–20.
- 381 [13] Otters HB, Van Der Wouden JC, Schellevis FG, Suijlekom-
382 Smit LW, Koes BW. Trends in prescribing antibiotics for
383 children in Dutch general practice. *J Antimicrob Chemother*
384 2004;53:361–6.
- 385 [14] Morales-Olivas FJ, Martinez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop
386 V. Adverse drug reactions in children reported by means of the
387 yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1076–80.
- 388 [15] Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H,
389 Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in
390 paediatric wards in European countries. European Network for
391 Drug Investigation in Children. *Br Med J* 2000;320:79–82.
- 392 [16] Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug
393 reactions and off-label drug use in paediatric outpatients.
394 *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:665–70.
- 395 [17] Duijvestijn YC, Gerritsen J, Brand PL. [Acetylcysteine in
396 children with lung disorders prescribed by one-third of family
397 physicians: no support in the literature]. *Ned Tijdschr*
398 *Geneesk* 1997;141:826–30.
- 399 [18] Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute
400 cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane*
401 *Database Syst Rev* 2004;(3):CD001831.
- 402 [19] Chalumeau M, Cheron G, Assathiany R, Moulin F, Bavoux F,
403 Breart G, et al. [Mucolytic agents for acute respiratory tract
404 infections in infants: a pharmacoepidemiologic problem?] *Arch*
405 *Pediatr* 2002;9:1128–36.
- 406 [20] Blomgren K, Pitkaranta A. Is it possible to diagnose acute otitis
407 media accurately in primary health care? *Fam Pract* 2003;
408 20:524–7.
- 409 [21] Rothman R, Owens T, Simel DL. Does this child have acute
410 otitis media?. *JAMA* 2003;290:1633–40.
- 411 [22] Glasziou PP, Hayem M, Del Mar CB. Antibiotics for acute
412 otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;
413 (2):CD000219.
- 414 [23] Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and practice of
415 pediatric infectious diseases. New York: Churchill Livingstone;
416 1997.
- 417 [24] Albanil Ballesteros MR, Calvo RC, Sanz CT. [Changes in
418 antibiotics prescription in primary care.] *An Esp Pediatr*
419 2002;57:420–5.
- 420 [25] Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A,
421 Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from
422 1981 through 1997. *N Engl J Med* 1999;340:1377–82.
- 423 [26] Autret-Leca E, Jonville-Bera AP, Llau ME, Bavoux F,
424 Saudubray JM, Laugier J, et al. Incidence of Reye's syndrome
425 in France: a hospital-based survey. *J Clin Epidemiol* 2001;
426 54:857–62.

ANEXO 1:
**LISTADO DE COORDINADORES
LOCALES PARTICIPANTES EN
“CHILDURG”**

LISTADO DE COORDINADORES LOCALES PARTICIPANTES EN
“CHILDURG”

ESPAÑA	
Tenerife	D. Miguel Ángel Hernández Rodríguez
Barcelona	Dra. María Asunción Peiré García
Valencia	Dra. Inocencia Martínez Mir
FRANCIA	
Toulouse	Dra. Maryse Lapeyre-Mestre
ESLOVAQUIA	
Bratislava ¹	Dr. Milan Kriska
BULGARIA	
Sofía	Dra. Hristina Momcheva Ivanova-Stoykova
RUSIA	
Smolensk ²	Dra. Svletana Ratchina

¹ Eslovaquia: 28 localizaciones que se denominan en conjunto como “Bratislava”, localidad del Coordinador Local.

² Rusia: varias localizaciones que incluyeron San Petesburgo, Ekaterinburg, Kazan, Kaliningrado y Smolensk. Se denominan en conjunto como “Smolensk”, localidad de la Coordinadora Local.

ANEXO 2:
GUÍA FACILITADA A LOS MÉDICOS
PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO



Universidad de La Laguna
Tenerife. Spain

EURO DURG

European Drug Utilization Research Group

CHILDURG

DRUG USE IN AMBULATORY PAEDIATRIC PATIENTS.

PHYSICIANS GUIDE

I. INTRODUCTION.

The knowledge of prescription habits and the characteristics of the drugs that are used in Primary Health Care is essential to evaluate and improve the drug utilization in children.

This study is based on the collection of data from a random sample of paediatric patients attending the outpatient consulting rooms of the participating centres (see Research Protocol). Therefore, only the protocols of the patients included in the randomization must be fill in.

Each consultation is considered as a **new situation**, so the protocols are filled in according to a medical visit. The correct computerized identification of the patient is assured by the item "initials" and the date of birth, even if the patient comes several times in the same day or goes to different consulting rooms, and happens to be included in the randomised sample.

Any doubt or comment in filling down this protocol can be written in "**COMMENTS**" (at the end of the form) or discussed with the study's local coordinator(s). The protocol must be as completed as possible.

II. DESCRIPTION OF THE COLLECTION DATA FORM.

There are three types of variables: empty squares, squares with letters and blank circles:

- Blank circles will be used for later data codification and need additional work, so nothing must be written in them.
- Empty squares must be filled in by the doctor.
- In those containing a number or a letter, the correct one should be marked.

DATE: Date of the clinical consultation.

CENTRE: Key assigned to the Primary Health Centre by the local coordinator.

DOCTOR: Personal key of the doctor, assigned by the local coordinator.

N OF CASE: Don't fill in (Must be completed by the local coordinator).

INITIALS: Each cell must be filled in with the **first three letters** of the name and surname respectively. For example **Peter Smith** will be:

Initials

P	E	T
---	---	---

S	M	I
---	---	---

Name Family name

You may use other forms of identification if the use of this system is not acceptable in your location, after agreement with the co-ordinating centre.

GENDER: Mark the appropriate one.



(for "female")

DATE OF BIRTH: Write all available data. If that is not possible, write, at least, the year of birth.

MAIN DIAGNOSIS: Write the most important diagnosis of the patient.

COMPLEMENTARY DIAGNOSES: Write other diagnoses presented by the patient. If there are more than three, indicate the main ones in this item and the others in "Comments".

CLINICAL COURSE: Mark the appropriate one (the time since the illness is suffered by the patient):

- H.** hours.
- D.** days.
- W.** weeks.
- M.** months.

N. of DRUGS : Don't fill in.

II. PHARMACOLOGICAL TREATMENT.

Fill in a block per each medication used by the patient (either a new prescription or a chronic one).

First, write the **Brand name** of the administered drug. The next circles are used for the study's classification codes (Don't write in circles...).

The drug's **indication or purpose** must be written below (notice that **it can or not be the same as the diagnose** and frequently it could be a symptom or a sign, for example fever.)

The **daily dose** should be noted down in the dose squares. The correct item for **units** should be ticked out below. For example, if a patient receives 500 mg./8h., you must indicate **1500** in amount and **mg.** in the units or **1,5** in amount and **gr.** in the units

<input checked="" type="checkbox"/>	1	5	0	0	Po	Im	Iv	Sc						
<input checked="" type="checkbox"/>	G	Ml	Un	Ot		Rc	To	Ot	N	R	O			

The **route of administration** is registered by crossing out the correct one (**Po**, oral; **IM**, intramuscular; **IV**, intravenous; **SC**, subcutaneous; **RC**, rectal; **TO**, topical; **OT**, others).

Finally, there are three squares with the letters **N**, **R** and **O**.

Mark **N** if it's a New prescription, **R** when is a Repetition of the treatment and **O** when it's an Other doctor's prescription.

In some chronic patients, the drugs prescribed during the visit could not be all the medication than the patient receive. In those cases, write the consultation's **prescribed** drugs in the collection data form, and the other medicines used at present **in comments**.

If the patient is prescribed more than seven drugs, use a new form. In this case, please staple both papers.

If an Adverse Drug Reaction (ADR) is suspected or detected, (being or not the reason for consultation), please fill in the second collection data form, which has been designed for this case.

III. ADVERSE REACTION STUDY.

Data related to the Adverse Drug Reaction (ADR) are collected in this second form.

Complete the patient data identification like in the previous data collection form.

Ask for more concrete information about the ADR and write the available data or, if it's not possible, your personal evaluation. Leave it blank if you cannot answer.

Complete the three questions, crossing out the right squares (Yes, No).

Then describe, with details, the clinical situation and the suspected ADR. Use the back side of the form if necessary.

Please, filled in also the rest of the questions. The pharmacological causes are described in **Annex 1**. Follow those categories or write a personal explanation.

For a causality assessment choose one of the following categories, according **with your personal understanding**:

Certain; Probable; Possible; Doubtful.

Write in the back side any other information you consider as relevant for the evaluation of the ADR, specially if complementary studies have been carried out. Don't hesitate in sending a copy of those, if you think they will be helpful

IV. VARIOUS.

In order to preserve the randomization, only the patients included in the random list are collected

If an ADR appears in a patient who is not going to be registered in the study, this information can be collected in a “**Yellow card**” for ADRs, that are available in your folder. In this way we try to study the incidence, and the type of ADRs in the population, so that important information will not be lost. The data will be processed separately. We strongly recommend that ADR are also reported to the National Centre for Pharmacovigillance in your region.

THERAPEUTIC CONSULTING CENTRE.

To resolve any doubt or ask for additional information during the study, please keep in touch with one of the study's local coordinators.

V. STUDY COORDINATORS.

LOCAL COORDINATOR(S):

INTERNATIONAL STUDY

Dr. Emilio J. Sanz

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

School of Medicine

University of La Laguna.

E-38071 La Laguna. Tenerife. Spain

Tel. +34 922 319 347

Fax. +34 922 655 995

E-Mail: esanz@ull.es

ANNEX 1

PHARMACOLOGICAL CAUSES OF ADR

OVERDOSE

It's a characteristic pharmacological effect of the substance, but in excess, because of drug administration at higher doses than **general therapeutic recommendation**. (Do not include voluntary or accidental intoxication).

IDIOSYNCRASY.

It's an atypical response of the patient caused by the drug, that doesn't happen in most people and is probably due to a genetic base. For example, sulfonamide's hemolytic crisis in patients with a Glucose-6-P-dehydrogenase deficiency.

HYPERSENSITIVITY.

It's a reaction that is not explained by the pharmacological actions of the drug; It's caused by an altered patient reactivity, and is most frequently considered as immunological. Previous exposure is required, in general.

SIDE EFFECT.

It's a pharmacological effect indirectly due to the main action of the drug, and not due to overdose, idiosyncrasy, intolerance, etc..., for example hypokalemia produced by some diuretics.

INTOLERANCE.

It's a characteristic pharmacological effect of the drug, but which is obtained with a very low dose. Therefore, a (in general) correct dose produces a very strong reaction. For example, hypoglycemia caused by a low dose of oral anti diabetic in particularly susceptible patients.

INTERACTION.

It's a pathological response that can't be explained by the action of a single drug, and it's due to the simultaneous effect of two or more drugs. For example, arrhythmia induced by the interaction between digitalis and diuretics.

ANEXO 3:
FORMULARIO PRINCIPAL
DE RECOGIDA DE DATOS

COUNTRY CODE ○○○



PROTOCOL ○○○○

Date Day Month Year
 [][] [][] [][]

Centre [][]

Physician [][]

Initials [][][][] [][][][] [][][][]
 Name Family name 2nd Family name

Gender  

Birth Date Day Month Year
 [][] [][] [][]

MAIN DIAGNOSIS ○○○
 Complementary diagnosis ○○○
 Complementary diagnosis ○○○
 Complementary diagnosis ○○○

Clinical Course

H	D	W	M
H	D	W	M
H	D	W	M
H	D	W	M

PHARMACOLOGICAL TREATMENT

N of Drugs: ○○

Daily dosage

Route of Administration

Type

Drug	○○○○○						Po	Im	Iv	Sc			
Indication	○○○○○	Mg	G	MI	Un	Ot		Rc	To	Ot	N	R	O
Drug	○○○○○						Po	Im	Iv	Sc			
Indication	○○○○○	Mg	G	MI	Un	Ot		Rc	To	Ot	N	R	O
Drug	○○○○○						Po	Im	Iv	Sc			
Indication	○○○○○	Mg	G	MI	Un	Ot		Rc	To	Ot	N	R	O
Drug	○○○○○						Po	Im	Iv	Sc			
Indication	○○○○○	Mg	G	MI	Un	Ot		Rc	To	Ot	N	R	O
Drug	○○○○○						Po	Im	Iv	Sc			
Indication	○○○○○	Mg	G	MI	Un	Ot		Rc	To	Ot	N	R	O
Drug	○○○○○						Po	Im	Iv	Sc			
Indication	○○○○○	Mg	G	MI	Un	Ot		Rc	To	Ot	N	R	O

ANEXO 4:
FORMULARIO DE RECOGIDA DE
REACCIONES ADVERSAS

ADVERSE DRUG REACTIONS DATA SHEET

COUNTRY CODE PROTOCOL

Date Day Month Year Centre Physician

Initials Name Family name 2nd Family name Gender

Birth Date Day Month Year

MAIN DIAGNOSIS _____

H	D	W	M
---	---	---	---

If the patient experienced any Adverse Drug Reactions to the prescribed drugs, please fill in the following questionnaire:

Has the patient been admitted due to the ADR ?	Y	N
Has the patient experienced any previous allergic reactions to drugs ?	Y	N
Has the patient suffered any kind of ADR previously ?	Y	N

Please describe with details the clinical situation and the possible ADR:

- Which drug is mostly suspected ?
- How did it begin ?
- Was it serious ?
- Did it pose a danger for the life of the patient ?
- For how long did it last ?
- Which organ or system was mainly affected ?
- Which was the most probable pharmacological cause?
- Had the patient been treated before with the same medication and presented with the same ADR ?
- Did the patient experience the same ADR after exposure ?

How would you rate the ADR?

Certain	Probable	Possible	Doubtful
---------	----------	----------	----------

What was the clinical course of the patient ?

Comments on the back side...