

TESIS DOCTORAL



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Análisis de los factores impulsores de la resistencia a los antibióticos, desde la oficina de farmacia

Autor:

D. Jose María Zarauz Céspedes

Directores:

Dra. D^a. María Pilar Zafrilla Rentero

Dra. D^a. Begoña Cerdá Martínez-Pujalte

Murcia, junio de 2023

TESIS DOCTORAL



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Análisis de los factores impulsores de la resistencia a los antibióticos, desde la oficina de farmacia

Autor:

D. Jose María Zarauz Céspedes

Directores:

Dra. D^a. María Pilar Zafrilla Rentero

Dra. D^a. Begoña Cerdá Martínez-Pujalte

Murcia, junio de 2023



AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La Dra. Dña. María Pilar Zafrilla Rentero y la Dra. Dña. Begoña Cerdá Martínez-Pujalte, como Directoras de la Tesis Doctoral titulada “Análisis de los factores impulsores de la resistencia a los antibióticos, desde la oficina de farmacia” realizada por D. Jose María Zarauz Céspedes en el Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 26 de junio de 2023.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'JP', with a long horizontal line extending to the right.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'B', with a long horizontal line extending to the right.

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA ACTIVIDAD CIENTÍFICA DURANTE EL PERIODO DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

Artículos

1. Zarauz JM, Zafrilla P, Ballester P, Cerda B. Study of the Drivers of Inappropriate Use of Antibiotics in Community Pharmacy: Request for Antibiotics Without a Prescription, Degree of Adherence to Treatment and Correct Recycling of Leftover Treatment. *Infect Drug Resist.* 2022;15:6773-83.
2. Zarauz JM. Análisis del consumo de antibióticos dispensados en una farmacia comunitaria | *Farmacéuticos Comunitarios*. 5 de noviembre de 2020 [citado 21 de junio de 2023];12(2). Disponible en: <https://www.farmacuticoscomunitarios.org/es/journal-article/analisis-del-consumo-antibioticos-dispensados-una-farmacia-comunitaria>

Comunicaciones a congresos y jornadas

1. Zarauz JM, Zafrilla P, Cerda B. Prevención de la resistencia a los antibióticos. VI Congreso Internacional en Contextos Clínicos y de la Salud. Virtual, del 20 al 21 de mayo de 2020.
2. Zarauz JM, Zafrilla P. Análisis del consumo de antibióticos dispensados en una oficina de farmacia. VI Congreso Internacional en Contextos Clínicos y de la Salud. Virtual, del 20 al 21 de mayo de 2020.
3. Zarauz JM, Zafrilla P, Cerda B. Análisis de las posibles causas de la resistencia a los antibióticos, desde la oficina de farmacia. VI Jornadas de Investigación y Doctorado: ODS con Ciencia, celebradas el día 26 de junio de 2020.
4. Zarauz JM, Céspedes MJ, Zarauz I, Zarauz G, Zarauz J, Blázquez M, Valdeolillos L. Análisis de la adherencia al tratamiento y grado de satisfacción del paciente con el tratamiento antibiótico, desde la oficina de farmacia. III Simpodader internacional. Virtual, del 16 al 17 de abril de 2021.

5. Zarauz JM, Cespedes MJ, Zarauz I, Zarauz G, Zarauz J, Blazquez M, Valdeolmillos L. Análisis de la cumplimentación de prescripciones de antibióticos desde la oficina de farmacia. III Simpodader internacional. Virtual, del 16 al 17 de abril de 2021.
6. Zarauz JM, Cespedes MJ, Zarauz I, Zarauz G, Zarauz J, Blazquez M, Valdeolmillos L. Análisis del reciclaje de antibióticos en el Punto Sigre una vez finalizado el tratamiento, desde la oficina de farmacia. III Simpodader internacional. Virtual, del 16 al 17 de abril de 2021.
7. Zarauz JM, Cespedes MJ, Zarauz I, Zarauz G, Zarauz J, Blazquez M, Valdeolmillos L. Análisis del grado de conocimiento del paciente sobre el tratamiento antibiótico prescrito por un facultativo desde la oficina de farmacia. III Simpodader internacional. Virtual, del 16 al 17 de abril de 2021.
8. Zarauz JM, Cespedes MJ, Zarauz I, Zarauz G, Zarauz J, Blazquez M, Valdeolmillos L. Protocolo de dispensación de antibióticos para evitar las resistencias, desde la oficina de farmacia. III Simpodader internacional. Virtual, del 16 al 17 de abril de 2021.
9. Zarauz JM, Zafrilla P, Cerda B, Ballester P, Jaraquides C, Cespedes MJ. Estudio de los factores impulsores del uso inadecuado de antibióticos en farmacia comunitaria: Solicitud de antibióticos sin prescripción médica, grado de adherencia al tratamiento y correcto reciclaje del tratamiento sobrante. 4º Congreso Nacional de Semergen-Sefac. Segovia, del 11 al 12 de noviembre de 2022.
10. Zarauz JM, Zafrilla P, Cerda B, Ballester P, Jaraquides C, Cespedes MJ. Estudios de las prescripciones de antibióticos, desde la oficina de farmacia. 4º Congreso Nacional de Semergen-Sefac. Segovia, del 11 al 12 de noviembre de 2022.
11. Zarauz JM, Zafrilla P, Cerda B, Ballester P, Jaraquides C, Cespedes MJ. Estudio del consumo de antibióticos por parte del paciente, desde la oficina de farmacia. 4º Congreso Nacional de Semergen-Sefac. Segovia, del 11 al 12 de noviembre de 2022.
12. Zarauz JM, Zafrilla P, Cerda B, Ballester P, Jaraquides C, Cespedes MJ, Zarauz J, Valdeolmillos L. Estudio de las prescripciones de antibióticos, desde la oficina de farmacia. 22 Congreso Nacional Farmacéutico 2022. Sevilla, del 20 al 22 de septiembre de 2022.

13. Zarauz JM, Zafrilla P, Cerda B, Ballester P, Jaraquides C, Céspedes MJ, Zarauz J, Valdeolmillos L. Estudio del consumo de antibióticos por parte del paciente, desde la oficina de farmacia. 22 Congreso Nacional Farmacéutico 2022. Sevilla, del 20 al 22 de septiembre de 2022.
14. Zarauz JM, Zafrilla P, Cerda B, Ballester P, Jaraquides C, Céspedes MJ. Análisis de la adherencia del paciente al tratamiento antibiótico, desde farmacia comunitaria. I Congreso Socfic de Farmacia Comunitaria Iberoamericana. Barcelona, del 9 al 10 de junio de 2023.

Otros méritos relevantes

1. Premio Fundación Profesor Vicente Callao de la Real Academia Iberoamericana de Farmacia. Universidad de Granada. Enero de 2022.
2. Accésit a la Mejor Acción de Comunicación en materia de Sostenibilidad y Medio Ambiente, III Premios Medicamento y Medio Ambiente de Sigre. Madrid, noviembre de 2021.
3. Finalista Premios OAT Adherencia en Farmacia Comunitaria. Grupo OAT Observatorio. León, julio de 2022.
4. Premio mejor comunicación en adherencia. I Congreso Socfic. Barcelona, junio de 2023.

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: La resistencia a los antibióticos (RAM) fue incluida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la lista de las 10 mayores amenazas para la salud mundial. El uso inadecuado e indiscriminado de antibióticos, junto a la falta de nuevas alternativas terapéuticas, pueden dar lugar a que dejen de ser efectivos en un futuro muy cercano. El objetivo general es analizar las diferentes conductas atribuibles a pacientes, facultativos prescriptores y farmacéuticos que podrían ser responsables de la aparición de resistencias antimicrobianas. Para ello hemos estudiado los distintos procesos o indicadores: solicitud, diagnóstico, prescripción, dispensación, adherencia al tratamiento, grado de satisfacción y reciclaje del excedente del tratamiento antibiótico.

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo, prospectivo. Ha sido llevado a cabo en dos oficinas de farmacia y el periodo de recogida de datos fue de 12 meses.

Resultados: Fueron analizadas 500 solicitudes de antibióticos. El 36,6% de los pacientes no es adherente al tratamiento. Si analizamos las razones, destaca que un 24,5% olvidó tomar el tratamiento. Se observa que un 18% de las solicitudes de antibióticos fueron sin receta. En relación al reciclaje, a un 55,5% de los pacientes les sobró tratamiento y solo un 12,43% de ellos lo había reciclado en la segunda fase. Los prescriptores realizaron prueba diagnóstica en el 25,6% de los casos y ceden a las presiones de pacientes para que receten un antibiótico en un 11,9% de las ocasiones. Se recetaron antibióticos con más unidades de las necesarias en el 52,8% de los casos, y en el 11,1% se prescribieron envases insuficientes. La intervención farmacéutica mejora la adherencia (del 57,6% al 63,4%), pero apenas afecta al reciclaje (del 11,6% al 12,43%).

Conclusiones: Los resultados ponen de manifiesto que existe un nivel significativo de uso inapropiado de antibióticos en la comunidad, encontrando deficiencias en la prescripción por facultativos, en la dispensación realizada por el farmacéutico y finalmente en el cumplimiento por parte del paciente.

ABSTRACT

Background and Objective: Antibiotic resistance (ABR) was included by the World Health Organization (WHO) in 2019 in the list of the 10 greatest threats to global health. The inappropriate and indiscriminate use of antibiotics, together with the lack of new therapeutic alternatives, may lead to them ceasing to be effective in the very near future. The general objective of this study is to analyze the different behaviors attributable to patients, prescribing physicians, and pharmacists that could be responsible for the emergence of antimicrobial resistance. To achieve this, we have examined various processes and indicators, including request, diagnosis, prescription, dispensing, adherence to treatment, degree of satisfaction, and recycling of surplus antibiotic treatment.

Methods: This is an observational, descriptive and prospective study conducted at two pharmacy offices, with a data collection period of 12 months.

Results: There were 500 requests for antibiotic dispensing. 36.6% of patients were non-adherent to the treatment. Upon analyzing the reasons, it is noteworthy that 24.5% forgot to take the treatment. Furthermore, 18% of antibiotic requests were made without a prescription. In terms of recycling, 55.5% of patients had leftover treatment, and only 12.43% of them recycled it in the second phase. Among the prescribers, a diagnostic test was performed in 25.6% of the cases, and they yielded to patient pressure to prescribe antibiotics in 11.9% of the cases. Antibiotics were prescribed with more units than necessary in 52.8% of the cases, while insufficient containers were prescribed in 11.1% of cases. Pharmaceutical intervention improved adherence (from 57.6% to 63.4%), but had minimal impact on recycling (from 11.6% to 12.43%).

Conclusions: The findings of this study suggest that there may be a significant level of inappropriate antibiotic use in the local community. The study identified significant deficiencies in prescribing by doctors, in the dispensing practices carried out in pharmacies, and ultimately in patient compliance with treatment.

PALABRAS CLAVE

Resistencia antimicrobiana, antibióticos, microbiología, adherencia, farmacia comunitaria.

KEYWORDS

Antimicrobial resistance, antibiotics, microbiology, adherence, community pharmacy.

AGRADECIMIENTOS

En esta sección del trabajo, que redacto en el momento de su cierre, me gustaría agradecer a aquellas personas que han contribuido en este largo camino, que hoy felizmente concluyo.

En primer lugar, debo agradecer de manera especial y sincera a las Dras. María Pilar Zafrilla Rentero y Begoña Cerdá Martínez-Pujalte por el trato recibido en todo momento. A su indiscutible trayectoria académica, hay que sumarle una impresionante calidad humana. La generosidad, la alegría y el optimismo no han faltado en ninguna de nuestras reuniones, aunque la rigurosidad siempre los relegase a un segundo plano.

A la Dra. M^a Purificación Ballester Navarro, por su valiosa aportación y participación activa en el desarrollo y mejora de este trabajo. Por su amabilidad, confianza y admirable predisposición.

También quiero acordarme de las 5 personas más importantes de mi vida.

Gracias a mi padre, Jose María, mi referente en lo profesional, por inculcarme desde pequeño los valores del esfuerzo y la responsabilidad como base para cumplir mis sueños. La capacidad de trabajo la he heredado de ti.

Gracias a mi madre, María José, mi referente en lo personal, por educarme (firmemente) en los principios y valores que hoy me permiten disfrutar de una vida feliz y plena. El buen corazón (que a veces oculto con un fuerte carácter), es tuyo totalmente.

Gracias a mis hermanos, Ignacio y Gonzalo, porque juntos tomamos la vida como una aventura y la festejamos probablemente más de lo debido. Porque siempre demostráis que la familia es lo primero.

Y gracias a ti, Laura, por hacerme tan inmensamente feliz.

“Confía en el tiempo, que suele dar
dulces salidas a muchas amargas dificultades”.
Miguel de Cervantes (1547-1616).

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	13
SIGLAS Y ABREVIATURAS	27
I - INTRODUCCIÓN	35
1.1. Definición y clasificación de los antibióticos	39
1.1.1. Definición de antibiótico	39
1.1.2. Clasificación de los antibióticos	40
1.2 Definición de resistencia a los antibióticos	40
1.3. Mecanismos de resistencia a los antibióticos	42
1.3.1. Mecanismos de acción de los antibióticos	42
1.3.2. Mecanismos de resistencia desarrollados por bacterias	44
1.3.3. Resistencias por grupos terapéuticos	45
1.4. Uso inadecuado de antibióticos y resistencias.	54
1.4.1. Principales causas del uso inadecuado de antibióticos	55
1.4.2. Consecuencias del uso inadecuado de antibióticos	65
1.5. Situación actual en Europa y España	67
1.6. Estrategias frente a la resistencia a los antimicrobianos	72
1.6.1. Estrategia de la OMS	72
1.6.2. Estrategia de la Comisión Europea	73
1.6.3. Estrategia del PRAN en España.....	77
1.7. Papel del farmacéutico comunitario en las RAM	82
1.7.1. Dispensación de Medicamentos y Seguimiento Farmacoterapéutico.....	82
1.7.2. Adherencia al tratamiento	83
II - JUSTIFICACIÓN	87
III - OBJETIVOS	91
3.1 Objetivo principal	93
3.2 Objetivos secundarios	93

IV - MATERIAL Y MÉTODO	95
4.1 Diseño del estudio	97
4.2 Población diana y ámbito del estudio.....	97
4.3. Criterios de inclusión y exclusión	97
4.4. Cálculo del tamaño muestral	98
4.5. Método de muestreo	98
4.6. Método de recogida de información	98
4.6.1. Grupo de intervención	99
4.6.2. Grupo de control	99
4.7. Variables de estudio	99
4.8. Aspectos ético legales.....	100
4.9. Análisis estadístico: test y procedimientos	101
4.10. Estrategia de búsqueda bibliográfica	101
V - RESULTADOS.....	103
5.1. Población de estudio	105
5.2. Resultados de variables relativas al paciente	106
5.2.1. Adherencia y grado de satisfacción con el tratamiento.....	106
5.2.2. Solicitudes de antibiótico sin receta	107
5.2.3. Conocimiento del tratamiento antibiótico.....	108
5.2.4. Reciclaje del antibiótico sobrante.....	109
5.2.5. Patologías para las que se prescribe el antibiótico	110
5.3. Resultados de variables relativas al prescriptor	111
5.3.1. Realización de prueba diagnóstica	111
5.3.2. Prescripción forzada por el paciente	111
5.3.3. Cumplimentación de prescripciones de antibióticos.....	112
5.3.4. Explicación del tratamiento al paciente y/o cuidador	112
5.3.5. Cantidad de tratamiento antibiótico prescrito.....	112

5.4. Resultados de variables relativas al farmacéutico.....	112
5.4.1. Dispensación de antibióticos con receta médica	113
5.4.2. Intervención farmacéutica para mejorar adherencia y grado de satisfacción con el tratamiento antibiótico.....	113
5.4.3. Promoción del uso racional de antibióticos y explicación del correcto desecho del excedente en el Punto Sigre.....	115
5.5. Resultados de variables relativas a gobiernos e industria.....	115
5.5.1. Prescripciones de antibióticos informatizadas en el sector comunitario	115
5.5.2. Presentaciones de medicamentos antibióticos comercializados con exceso de número de dosis	115
VI - DISCUSIÓN.....	117
6.1. Factores relacionados con el paciente en el tratamiento antibiótico.....	119
6.2. Proceso de diagnóstico, prescripción e información al paciente por el facultativo sanitario	126
6.3. Papel del farmacéutico en la dispensación activa del tratamiento antibiótico considerando el uso racional de los mismos	129
6.4. Describir cómo el seguimiento farmacoterapéutico influye en la terapia antibiótica	130
VII - CONCLUSIONES	135
VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	139
IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	143
X - ANEXOS	167

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AB, Antibiótico

ABR, Antibiotic Resistance

ADN, Ácido desoxirribonucleico

AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AESAN, Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición

AF, Atención Farmacéutica

AF-FC, Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria

ARN, Ácido ribonucleico

ARN_r, ARN ribosómico

ARN_t, ARN de transferencia

ATC, Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system

BGN, Bacilo gramnegativo

BLEE, Beta lactamasas de espectro extendido

C1, Carbono en posición 1

C2, Carbono en posición 2

C3, Carbono en posición 3

CAESAR, Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance

CCT-PROA, Coordinador científico técnico PROA

CE, Comisión Europea

CGCOF, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

COTM, Enzima catecol-ortometil-transferasa

DDD, Dosis Diaria Definida

DHD, Dosis Diaria Definida por cada 1000 habitantes y día

DE, Desviación estándar

EARST-Net, European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control

EEUU, Estados Unidos de América

EMA, Agencia Europea del Medicamento

ESAC-Net, European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FDA, Food and Drug Administration

GC, Grupo control

GI, Grupo de intervención

IRAS, Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

JMZ, Jose María Zarauz

J01A, Tetraciclinas

J01C, Antibacterianos betalactámicos

J01D, Otros antibacterianos betalactámicos

J01E, Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

J01M, Quinolonas antibacterianas

MDR, Bacteria multirresistente

MEMS, Sistemas microelectromecánicos

MFS, Superfamilia de facilitadores principales

OAT, Observatorio de Adherencia al Tratamiento

OMS, Organización Mundial de la Salud

ONU, Organización de las Naciones Unidas

PABA, Ácido paraaminobenzoico

PBPs, Proteínas fijadoras de β -lactámicos

PCR, Proteína C reactiva

PDR, Bacterias resistentes a los antibióticos

PRAN, Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos

PRM, Problema relacionado con medicamentos

PROA, Programa de Optimización de Uso de los Antibióticos

QRDR, Región Determinante de Resistencia a Quinolonas

RAM, Resistencia a los Antimicrobianos

RND, Resistance Nodulation Cells

RNM, Resultado negativo a la medicación

SEFAC, Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria

SNS, Sistema Nacional de Salud

SPFA, Servicio Profesional Farmacéutico Asistencial

TSQMH, Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento de Medicamentos

UCAM, Universidad Católica San Antonio de Murcia

UE, Unión Europea

UNED, Universidad Nacional de Educación a Distancia

USAID, United States Agency International Development

VIH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana

WHO, World Health Organization

XDR, Bacteria extremadamente resistente a los antibióticos

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Causas y número de muertes estimadas para 2050.....	38
Figura 2. Mecanismos de resistencia natural y adquirida en bacterias.....	41
Figura 3. Niveles sobre los que actúan los principales grupos de antibióticos en la bacteria.	43
Figura 4. Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos desarrollados por las bacterias.....	44
Figura 5. Mecanismos de resistencia bacteriana frente a los antibióticos aminoglucósidos	46
Figura 6. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos carbapenems.....	47
Figura 7. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos betalactámicos	48
Figura 8. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos glucopéptidos	49
Figura 9. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos macrólidos	50
Figura 10. Mecanismos de resistencia bacteriana a quinolonas	51
Figura 11. Mecanismo de resistencia bacteriana de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a rifampicina	52
Figura 12. Mecanismos de resistencia bacteriana a las tetraciclinas	53
Figura 13. Frecuencia de uso de antimicrobianos sin receta en la población general según revisión sistemática	57
Figura 14. Calendario de vacunación recomendado por el Ministerio de Sanidad de España en el año 2022	61
Figura 15. Historia del descubrimiento y desarrollo de antibióticos	62
Figura 16. Agentes antibacterianos en desarrollo clínico y preclínico. OMS	63
Figura 17. Ejemplos de impulsores o uso irracional de antibióticos en Europa	64
Figura 18. Lista de bacterias resistentes prioritarias de la OMS para la investigación y desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos	66

Figura 19. <i>P. aeruginosa</i> : porcentaje de aislados invasivos con resistencia a carbapenémicos (imipenem/meropenem), por país/área, Región europea OMS, 2020. Data sources: 2020 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021. All rights reserved.) and 2020 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS–Net, ©ECDC 2021). Map production: ©WHO....	68
Figura 20. Consumo de antibacterianos para uso sistémico (grupo ATC J01) en la comunidad (sector de atención primaria) en Europa, informe del año 2020	69
Figura 21. Consumo de Antibacterianos para uso sistémico (grupo ATC J01) en el sector comunitario, correspondiente al año 2020	70
Figura 22. Tendencias de consumo de antimicrobianos del grupo J01 (antibacterianos para uso sistémico) en la comunidad en España desde 1997 a 2020	71
Figura 23. Distribución del consumo en la comunidad (atención primaria) de los antibióticos del grupo J01 del ATC	72
Figura 24. Plan de Acción de a UE “Una sola salud”	74
Figura 25. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos 2022-2024	78
Figura 26. Prescripción diferida. PRAN 2022-2024	79
Figura 27. Nivel de adherencia clasificado por patología	84
Figura 28. Grado de adherencia al tratamiento y motivos de la falta de adherencia del grupo de intervención	107
Figura 29. Solicitudes de antibiótico, motivos de no traer receta y actuación del paciente al no dispensarle el antibiótico.....	108
Figura 30. Resultados relativos al reciclaje de antibióticos.....	109
Figura 31. Patologías para las que se prescribe tratamiento antibiótico, según refiere el paciente en el momento de la dispensación.....	110
Figura 32. Grado de adherencia al tratamiento y motivos de la falta de adherencia, del grupo control	113
Figura 33. Comparativa del grado de satisfacción con el tratamiento entre el grupo control y el grupo de intervención.....	114

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de la población de estudio del grupo de intervención...	105
Tabla 2. Características de la población de estudio del grupo control.	106
Tabla 3. Variables relativas al paciente	109
Tabla 4. Variables relativas al facultativo prescriptor.....	111
Tabla 5. Variables relativas al farmacéutico que lleva a cabo la dispensación.....	112

I - INTRODUCCIÓN

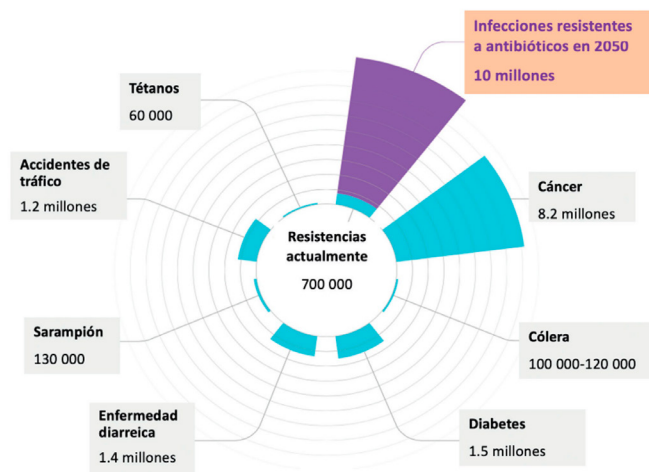
I – INTRODUCCIÓN

En 2019, la resistencia a los antibióticos (RAM) se incluyó en la lista de las 10 mayores amenazas para la salud mundial, situándola al mismo nivel que el cambio climático, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el ébola por la OMS (1).

El uso inadecuado e indiscriminado de antibióticos, junto con la falta de nuevas alternativas terapéuticas (2), puede convertirlos, según algunos autores, en tratamientos ineficaces para infecciones graves en el año 2050 (3). El mal uso de los antibióticos favorece la aparición de bacterias resistentes, ya que pueden alterar su genoma para reducir su sensibilidad al tratamiento. Este fenómeno, de no detenerse, podría conducir a una era postantibióticos, donde la cirugía podría conllevar riesgo de muerte, y las alertas sanitarias en la industria alimentaria serían habituales (4,5). Según la OMS, el uso racional de medicamentos es aquel que se da cuando el paciente recibe el tratamiento preciso, para una indicación adecuada, en la dosis y con la duración de tratamiento óptima, al menor costo posible y con la información apropiada, si no se cumple alguna de estas premisas se considerará uso inapropiado (6).

En España mueren cada año 3.000 personas por resistencia a los antibióticos (7), en Europa esta cifra asciende a 33.000 (8). Hasta la fecha, según el mayor estudio realizado a nivel mundial, en 2019 fallecieron 1.200.000 personas (6). Las principales infecciones subyacentes fueron las del tracto respiratorio inferior, el torrente sanguíneo y las intraabdominales (3). Si la tendencia actual continúa, se estima que aumentarán a 10 millones de muertes por año para 2050, superando incluso las tasas de mortalidad por cáncer, convirtiéndose en la principal causa de mortalidad en el mundo (9). En la Figura 1 vemos las causas y número de muertes que se estiman en el mundo para el año 2050 (10).

Figura 1. Causas y número de muertes estimadas para 2050 (10)



Según los últimos datos del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), en el ranking europeo de consumo de antibióticos, España ocupa el 5º puesto en prescripción ambulatoria y el 14º en hospitales (2019) (11). En un estudio realizado en España se determina que más de la mitad de los pacientes (53,2%) no tenían los conocimientos suficientes para asegurar un uso correcto de los antibióticos (12). Además, la actitud complaciente del prescriptor hacia el paciente y la ausencia de pruebas rápidas de sensibilidad a los antibióticos contribuye al uso inadecuado de los mismos (13,14).

Todos los datos ponen de manifiesto la urgente necesidad de campañas informativas y de seguimiento del correcto uso de los antibióticos. La cooperación entre gobiernos, industria farmacéutica, prescriptores y farmacéuticos es esencial para concienciar a la población sobre el problema real (15). En octubre de 2016, los 193 estados miembros de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), firmaron un acuerdo global para abordar las RAM (16) y la Comisión Europea (CE) emitió una serie de directrices a cumplir por prescriptores, farmacéuticos y pacientes (17).

En España el consumo de antibióticos para vía sistémica es de los más altos entre los países de la Unión Europea (UE) (11). El Ministerio de Sanidad puso en marcha la campaña de concienciación "Tú puedes ayudar a prevenir las resistencias a los antibióticos" del Plan Nacional de Resistencias a los Antibióticos (PRAN), en

la que se recomienda a los pacientes adquirir antibióticos en la oficina de farmacia; siempre con receta médica; respetar las pautas de administración indicadas; no almacenar los excedentes de antibióticos en casa y reciclarlos en la oficina de farmacia (18).

1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

1.1.1. Definición de antibiótico

La primera definición de antibiótico aparece en 1945 y corresponde al autor Waksman, que lo define como “sustancia química producida por microorganismos con capacidad de matar o inhibir el crecimiento de bacterias u otros microorganismos” (19). Años más tarde se observó que, aunque la mayoría de antibióticos se obtenían de microorganismos, también había otros seres vivos capaces de producirlos, como por ejemplo líquenes y algas. La definición dada en 1960 por Abraham y Newton corrige a la anterior: “los antibióticos son componentes de origen natural, producidos principalmente por microorganismos, caracterizados por una alta actividad frente a otros microorganismos patógenos, baja toxicidad para humanos y animales, y resistentes a la inactivación por enzimas y fluidos corporales” (20). Los avances de la industria farmacéutica permitieron sintetizar nuevas moléculas a partir de las ya existentes mediante modificaciones en sus estructuras químicas. Por ello, ahora se prefiere hablar de “antimicrobiano”, término que incluye tanto a sustancias químicas como naturales, con actividad frente a microorganismos patógenos a bajas concentraciones y con escasa toxicidad para el ser humano (21).

La OMS utiliza una definición más sencilla, “los antibióticos son medicamentos utilizados para prevenir y tratar las infecciones bacterianas” (22).

En la actualidad, la investigación de la industria farmacéutica se centra en la síntesis de moléculas a partir de los antibióticos ya existentes y en la búsqueda de nuevas técnicas, como el uso de microorganismos como instrumentos para terapia génica.

1.1.2. Clasificación de los antibióticos

La clasificación más utilizada es en función de su estructura química, pero también existen otras clasificaciones de antimicrobianos en función de otros criterios como son: origen, espectro de acción, mecanismo de acción y efecto antimicrobiano.

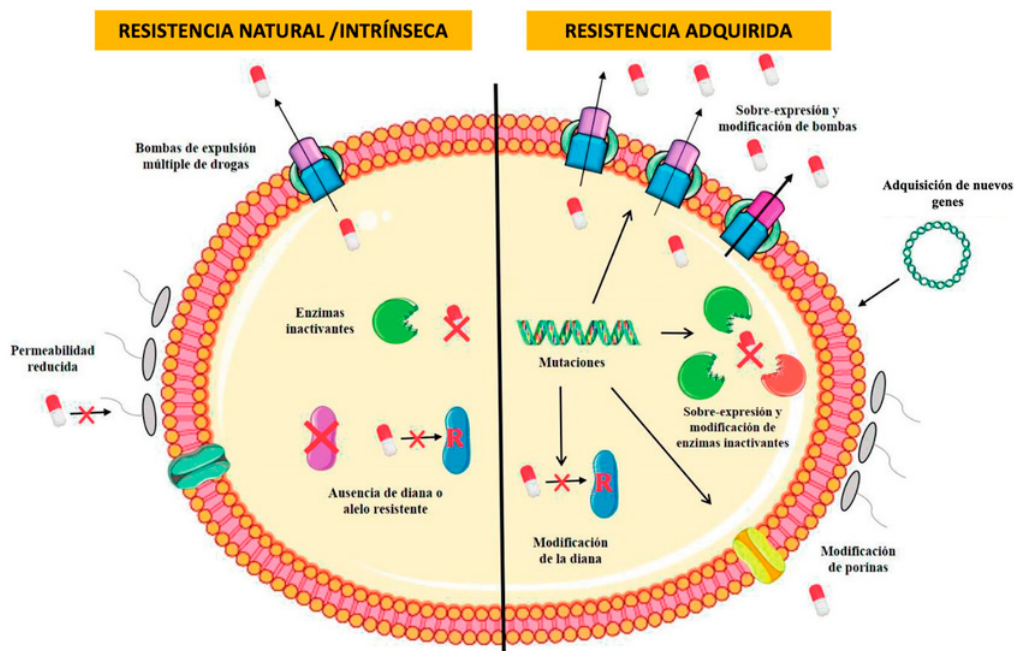
- Según la estructura química: Los antimicrobianos más relevantes están clasificados en las siguientes familias: aminoglucósidos, carbapenems, penicilinas y cefalosporinas, glucopeptidos, lipopeptidos y lipoglucopeptidos, macrólidos, quinolonas, rifamicinas, sulfonamidas y tetraciclinas.
- Según el origen: Encontramos los antibióticos (sustancias naturales producidas por microorganismos) y los quimioterápicos (obtenidos mediante síntesis química).
- Según el espectro de acción: En función del número de especies frente a los que son efectivos distinguimos: amplio espectro, espectro intermedio y espectro reducido.
- Según el mecanismo de acción: Pueden actuar mediante la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, de la síntesis proteica, síntesis de la pared celular y/o por alteración de la membrana citoplasmática.
- Según el efecto antimicrobiano: Si consiguen producir la muerte de la bacteria se consideran bactericidas, si simplemente inhiben su crecimiento sin causar su muerte son considerados bacteriostáticos.

1.2 DEFINICIÓN DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La resistencia antibiótica se define como la capacidad que tiene un microorganismo para resistir a los efectos de un antimicrobiano.

Las bacterias pueden conseguir esta facultad de dos maneras, bien de forma natural (intrínseca) o también desarrollándola (adquirida). Se considera resistencia natural cuando todas las cepas de una especie son resistentes a un antibiótico. En la resistencia adquirida, las bacterias obtienen los genes necesarios para ser resistentes a los antibióticos, bien por mutaciones en su genoma o por mecanismos de transferencia de genes (10) (Figura 2).

Figura 2. Mecanismos de resistencia natural y adquirida en bacterias (10)



La transferencia de genes entre bacterias da lugar a la difusión de las resistencias, que puede ser vertical a las bacterias “hijas” u horizontal si se extiende de una bacteria a otra (por mecanismos de conjugación, transformación o transducción). El uso erróneo e innecesario de antibióticos ha impulsado esta aparición, lo que les permite provocar infecciones cada vez más difíciles de tratar.

Es preciso resaltar que, son las bacterias y no los seres humanos ni los animales, las que se hacen resistentes (23). Estas bacterias farmacorresistentes, también llamadas coloquialmente “superbacterias”, se clasificaron, por iniciativa de la ECDC, en tres categorías internacionalmente estandarizadas en función del número de antibióticos afectados (24):

1. Bacterias multiresistentes (MDR): se caracterizan por ser resistentes al menos a un agente en tres o más categorías de antimicrobianos.
2. Bacterias extremadamente resistentes a los medicamentos (XDR): se caracterizan por ser resistentes al menos a un agente en todas las categorías de antimicrobianos, excepto a una o dos.
3. Bacterias resistentes a los medicamentos (PDR): se caracterizan por ser resistentes a todos los agentes de todas las categorías de antimicrobianos.

1.3. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Distinguimos entre la forma de actuación de los antibióticos y como las bacterias han desarrollado distintos mecanismos para sobrevivir a estos.

1.3.1. Mecanismos de acción de los antibióticos

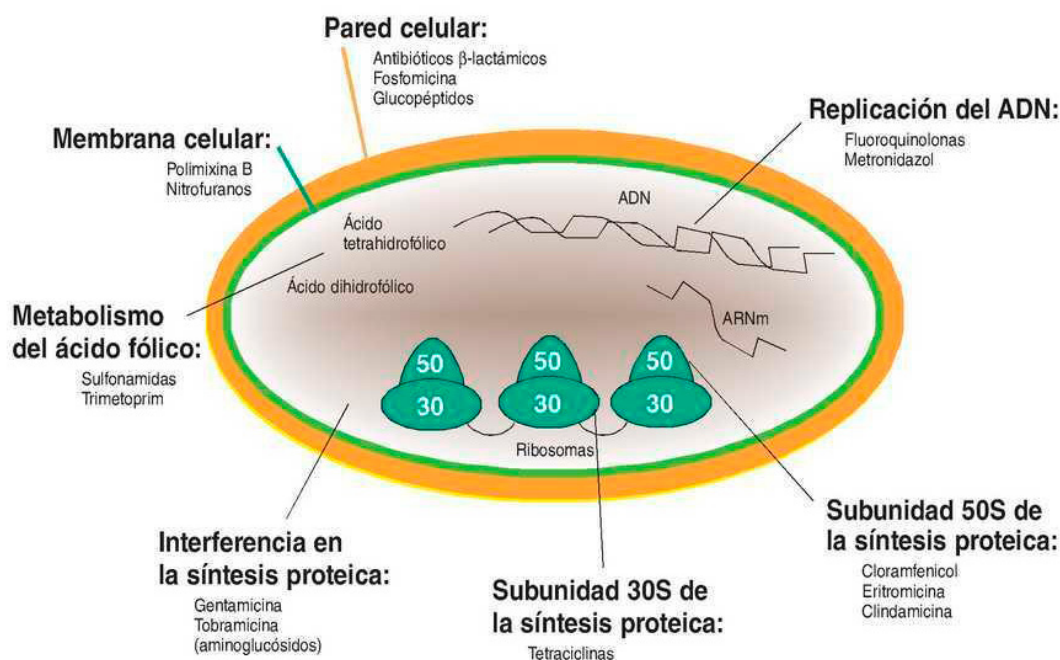
Los antibióticos, según el efecto que producen en las bacterias, se clasifican en bacteriostáticos (cuando inhiben su crecimiento) o bactericidas (cuando provocan la lisis de las mismas). Para lograr tal efecto utilizan principalmente los siguientes mecanismos de acción (25), descritos también en la Figura 3.

- Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos: ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), empleado por quinolonas (inhiben selectivamente a la enzima ADN-girasa, responsable del correcto plegamiento de las hebras del ADN bacteriano) (26); rifamicinas (mediante la unión a la subunidad b de la ARN-polimerasa, responsable de la transcripción del ADN a ARN bacteriano) (27) y antivirales (28).
- Inhibición de la síntesis proteica en la bacteria: lo consiguen mediante su unión a los ribosomas bacterianos, concretamente a las subunidades 30s (aminoglucósidos y tetraciclinas) o 50s (macrólidos, lincosamidas y anfenicoles) (29). La unión de aminoglucósidos a la subunidad 30s ribosomal da lugar a la producción de proteínas bacterianas defectuosas o también a la inhibición total de la síntesis de las mismas. En tetraciclinas se impide la interacción con el ARN de transferencia (ARNt). Los macrólidos y lincosamidas interfieren en la síntesis proteica mediante la unión a la subunidad 50s, pudiendo actuar como bacteriostáticos o bactericidas. Los anfenicoles por su parte actúan como bacteriostáticos (30).
- Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana: Utilizado por penicilinas, cefalosporinas y otros betalactámicos, también por vancomicina, bacitracina y antimicóticos imidazólicos (miconazol, ketoconazol y clotrimazol). Los betalactámicos inhiben la transpeptidación en las últimas etapas de la síntesis del peptidoglicano, lo que provoca la activación de enzimas autolíticas que destruyen la bacteria. Son efectivos en la fase de reproducción celular, no en formas latentes ni en gérmenes

sin pared bacteriana (28). La vancomicina se une con gran afinidad al extremo D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de la pared celular, impidiendo su síntesis (31). La bacitracina impide la incorporación de aminoácidos y nucleótidos en la síntesis de la pared celular (32). Los imidazólicos impiden la síntesis de ergosterol (componente fundamental de la pared fúngica) inhibiendo a la enzima lanosterol 14-alfa dimetilasa dependiente del citocromo P-450 (33).

- Alteración de la membrana celular de la bacteria: la membrana citoplasmática juega un papel clave en el control de la composición del medio intracelular, interviniendo activamente mediante los procesos de difusión y transporte activo. Entre los antibióticos que utilizan este mecanismo de acción destacan polimixina B, colistina, anfotericina B y nistatina (34).

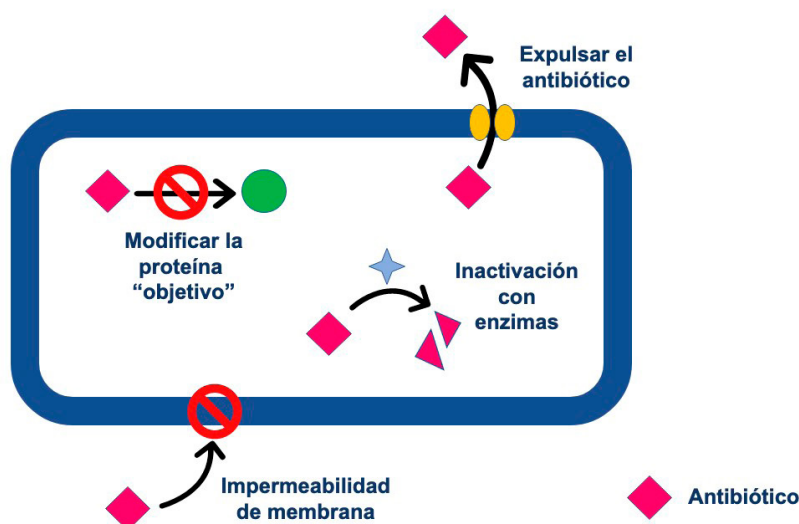
Figura 3. Niveles sobre los que actúan los principales grupos de antibióticos en la bacteria (25)



1.3.2. Mecanismos de resistencia desarrollados por bacterias

Las bacterias, debido a su gran capacidad de adaptación, han desarrollado varios mecanismos de resistencia a la acción de los antimicrobianos. Una misma bacteria puede desarrollar uno o varios mecanismos que sean efectivos contra distintos grupos de antibióticos. Se pueden clasificar en 4 grupos (35) (Figura 4).

Figura 4. Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos desarrollados por las bacterias (35)



- Inactivar al antibiótico con enzimas bacterianas: Las bacterias pueden contener genes que codifiquen enzimas bacterianas, entre las que destacan las β -lactamasas, que se clasifican en cuatro clases (A,B,C y D) en función del sustrato y del microorganismo productor. Las β -lactamasas de clase A incluyen a las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), capaces de degradar todas las penicilinas, cefalosporinas y monolactámicos, menos a cefamicinas y carbapenems, a las que son sensibles. En clase B destacan las metalo- β -lactamasas, capaces de degradar a todos los betalactámicos menos a los monolactámicos como aztreonam. También encontramos enzimas degradadoras de aminoglucósidos o cloranfenicol (36).

- Impedir la entrada del antibiótico con mutaciones en las porinas de la pared bacteriana: Para que el antibiótico haga su función es necesario que atraviese la pared celular de la bacteria y alcance el medio intracelular. Este tipo de resistencia produce un cambio en la conformación en la pared convirtiéndola en impermeable. Lo consigue mediante cambios en la estructura o incluso por la ausencia de porinas. Este tipo de resistencia se da en gramnegativos.
- Expulsión el antibiótico mediante bombas de eflujo: Llevada a cabo por proteínas transportadoras de membrana codificadas por genes que se encuentran en el cromosoma o por transferencia mediante plásmidos. Producen un potencial electroquímico mediante protones que dan lugar a la expulsión activa del fármaco. El sistema de bomba más conocido es el RND (Resistance Nodulation-cell Division), que determina el operón *mexA-MexB-OprM* de *Pseudomonas aeruginosa*, que la hace resistente a beta-lactámicos, fluoroquinolonas, cloranfenicol y tetraciclinas. Otros antibióticos afectados por este mecanismo de resistencia son macrólidos y tetraciclinas (37).
- Alteración del punto diana de la bacteria: los antibióticos tienden a unirse a uno o varios sitios en la célula bacteriana. En este tipo de resistencia, las bacterias, mediante mutaciones en su genoma, producen variaciones en estos sitios de fijación que impiden la unión de los antimicrobianos. Este mecanismo lo encontramos en la resistencia a las quinolonas, en las que se producen alteraciones en los genes *gyrA* o *parC*, que alteran a la topoisomerasa IV y/o las enzimas ADN girasa, impidiendo la replicación del ADN. Un ejemplo es también la alteración de las PBPs (proteínas de unión a penicilina) que provoca resistencia a varios betalactámicos (36).

1.3.3. Resistencias por grupos terapéuticos

Existen diferentes grupos de antibióticos, entre los que destacan: aminoglucósidos, carbapenems, penicilinas y cefalosporinas, glucopéptidos, lipopéptidos y lipoglucopeptidos, macrólidos, quinolonas, rifamicinas, sulfonamidas y tetraciclinas. Según el criterio de clasificación de la Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2018, las resistencias que presentan los distintos grupos de antibióticos, son diferentes (38).

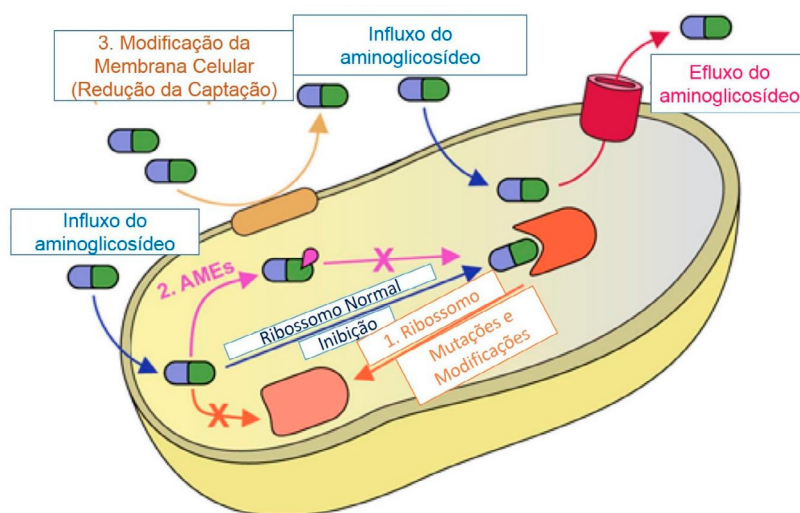
Aminoglucósidos.

El principal mecanismo de resistencia frente a aminoglucósidos es la producción de enzimas (acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas), que inactivan al antibiótico modificando su estructura mínimamente, pero impidiendo que se unan al ribosoma. El grado de resistencia dependerá de la concentración de estas (una misma bacteria puede contener varios tipos de enzimas). La mayoría de enterobacterias y de *P. aeruginosa* que poseen enzimas inactivantes de tobramicina y gentamicina, son sensibles a amikacina. El aminoglucósido más resistente de este grupo es la amikacina, por el impedimento estérico que le proporciona el grupo amino-butírico en el carbono 1 (C1), por ello es considerado antibiótico de reserva.

Otros mecanismos menos frecuentes son la disminución de concentración de antibiótico intracelular por reducción de la permeabilidad de la membrana y utilización de bombas de expulsión activa; modificación de proteínas del ribosoma (únicamente en micobacterias frente a estreptomicina y amikacina); codificación de una metilasa responsable de la metilación del ARN ribosómico (ARNr) 16S (confiere resistencia frente a todos los aminoglucósidos) y por último la generación de un potencial transmembrana bajo, resultado de mutaciones cromosómicas (39) (Figura 5).

Streptococos y *enterococos* tienen resistencia intrínseca a los aminoglucósidos, que consiguen mediante un transporte deficitario a través de la membrana de la bacteria. Los microorganismos anaerobios tienen resistencia natural por la falta de penetración (38).

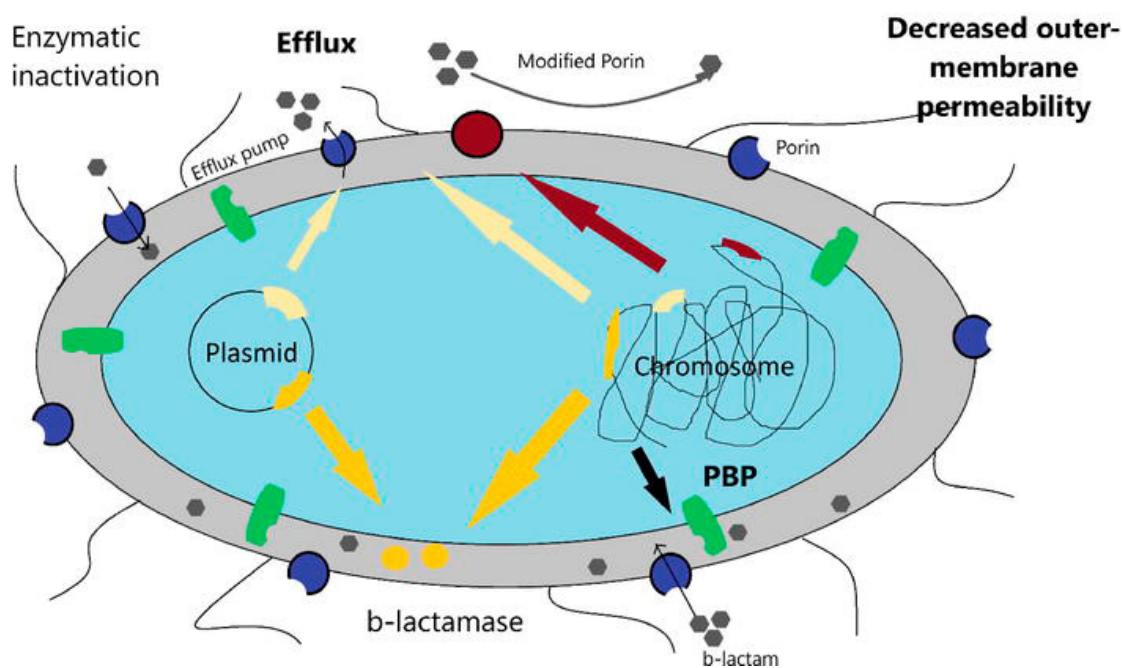
Figura 5. Mecanismos de resistencia bacteriana frente a los antibióticos aminoglucósidos (39)



Carbapenems.

Grupo de antibióticos derivados de la tienamicina, compuestos por un anillo β -lactámico y un anillo insaturado de 5 átomos con doble enlace entre carbono 2 (C2) y carbono 3 (C3). Pertenecen a este grupo imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem. Es bastante común en este grupo que coexistan varios de los siguientes mecanismos de resistencia: inactivación de carbapenems mediante la producción de enzimas betalactamasas (principalmente de clase A carbapenemasas y clase B metaloenzimas); disminución de la permeabilidad en bacterias gramnegativas por ausencia de OprD (porina de membrana externa); utilización de bombas de expulsión y producción de PBPs con disminución de afinidad por el carbapenem (28,40) (Figura 6).

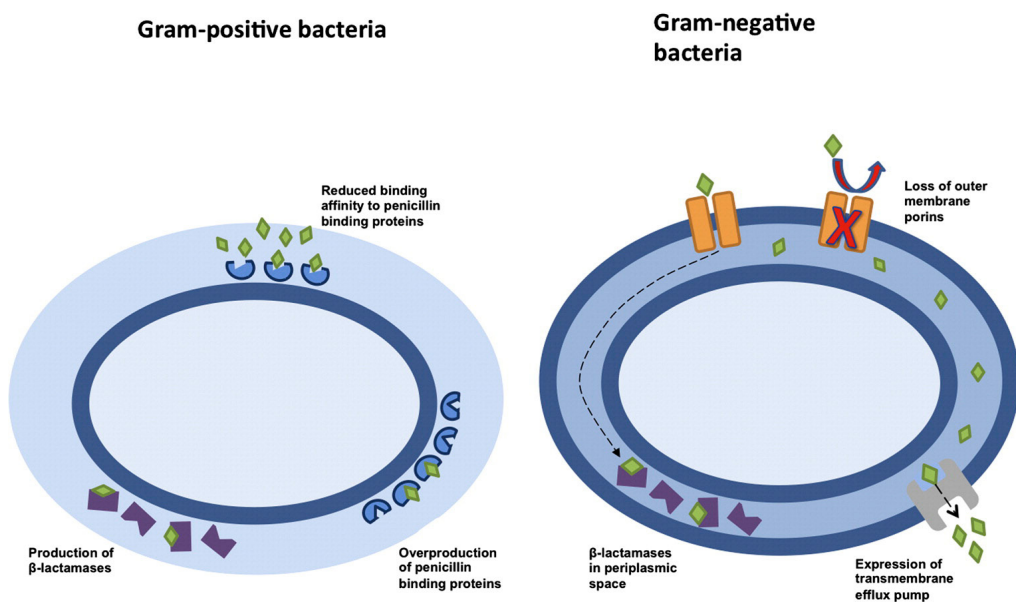
Figura 6. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos carbapenems (40)



Penicilinas y Cefalosporinas.

El principal mecanismo (especialmente en gram negativas) es la producción de enzimas betalactamasas que inactivan al antibiótico, hidrolizando el enlace amídico del anillo β -lactámico. Las bacterias gramnegativas concentran las β -lactamasas en el espacio periplásmico mientras que las grampositivas las excretan al medio extracelular (41), como se detalla en la Figura 7.

Figura 7. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos betalactámicos (41)



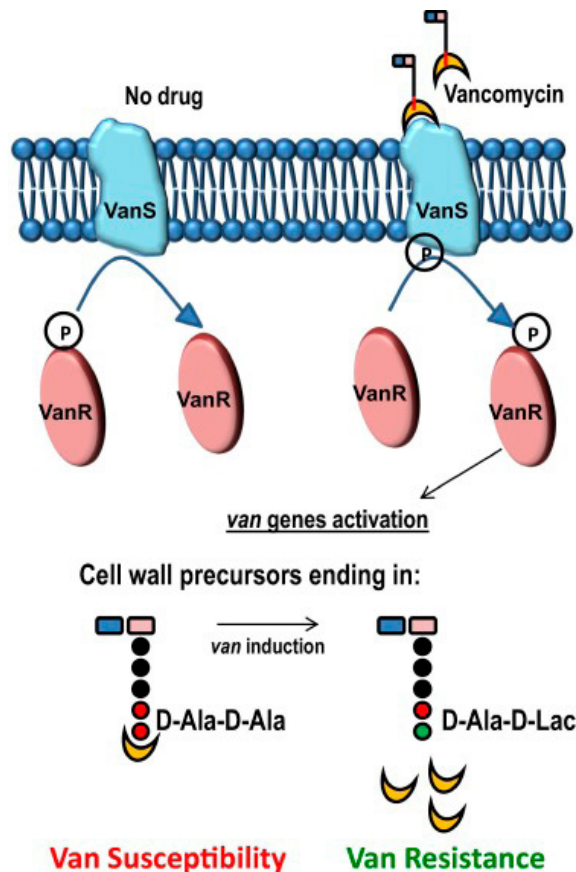
Existen varios tipos de betalactamasas entre las que destacan: BLEE producidas por *Klebsiella* y *E. coli* que son resistentes a todos los β -lactámicos; betalactamasa inducible denominada AmpC, producida por algunas enterobacterias como *Enterobacter* o *Serratia*, resistente a todos los betalactámicos excepto carbapenems; y por último las carbapenemasas de tipo metalo-betalactamasas, producidas por enterobacterias y *Pseudomonas* que son resistentes a todos los betalactámicos, con la excepción de aztreonam y avibactam. Otros mecanismos de resistencia menos frecuentes son: reducción de la permeabilidad por disminución de porinas (Opr) muy frecuente en *Pseudomonas aeruginosa*; la utilización de bombas de expulsión activa, también frecuente en *Pseudomonas*; y la sustitución de las PBP por otras con menor afinidad por el antibiótico, principalmente en grampositivas (42).

Glucopéptidos, lipopéptidos y lipoglucopeptidos.

En las bacterias gramnegativas encontramos resistencia natural o intrínseca debido a que los glucopéptidos no pueden atravesar la pared bacteriana. En grampositivas es improbable que se desarrolle resistencia durante el tratamiento.

Se han detectado algunas cepas de *Enterococos* y *Estafilococos* que debido a la síntesis de proteínas de membrana bacteriana (carboxipeptidasas) impiden la unión de la vancomicina a la D-alanina terminal, evitando que se inhiba la síntesis del peptidoglicano. En los tipos de resistencia a la vancomicina destacan: fenotipo VanA (alto nivel de resistencia inducible, cruzada para vancomicina y teicoplanina); y fenotipo VanB (con moderada resistencia a vancomicina, pero sensible a teicoplanina) (43) (Figura 8).

Figura 8. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos glucopéptidos (43)



Macrólidos.

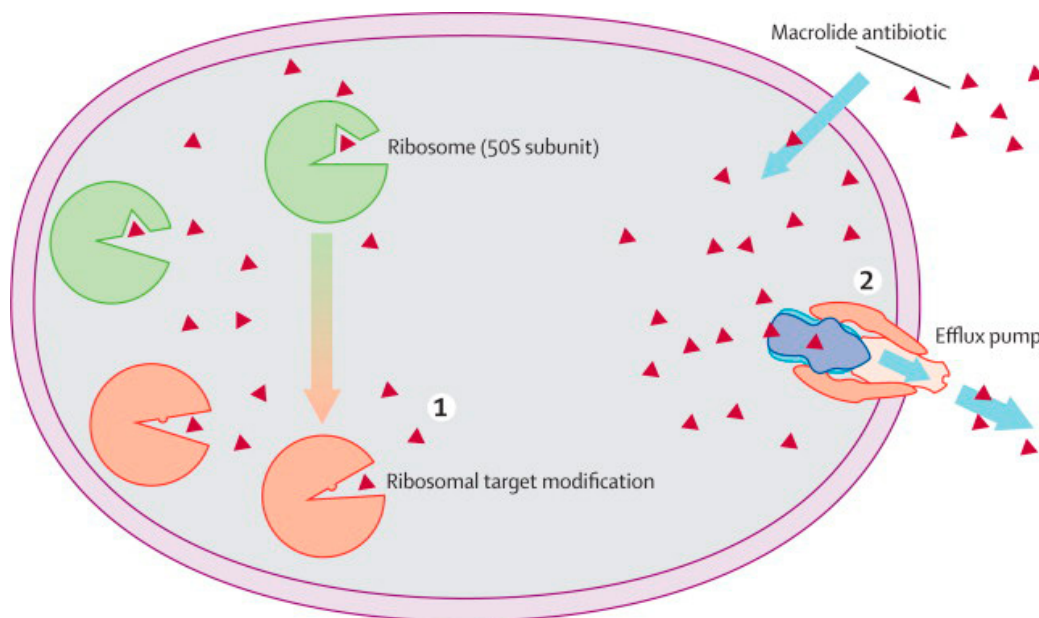
Fundamentalmente se producen dos mecanismos de resistencia: las modificaciones estructurales en la diana ribosomal y la utilización de bombas de eflujo-expulsión (44) (Figura 9).

La alteración de la diana puede deberse a una mutación cromosómica que aparece durante la administración del tratamiento, se da por ejemplo en los tratamientos con macrólidos contra *S. aureus* o *H. pylori*. También puede deberse a la metilación del ARN 23S por una enzima metilasa codificada por el gen *erm*, que le confiere resistencia cruzada a todos los macrólidos.

Las bombas de eflujo-expulsión son específicas para macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono (eritromicina, claritromicina y azitromicina) y no afectan a los de 16 (espiramicina). Están codificadas por el gen *mef E*. Constituye el principal mecanismo de resistencia en *S. pyogenes*.

Otro mecanismo descrito es el desarrollo de enzimas inactivantes, aunque no es muy común (42).

Figura 9. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos macrólidos (44)

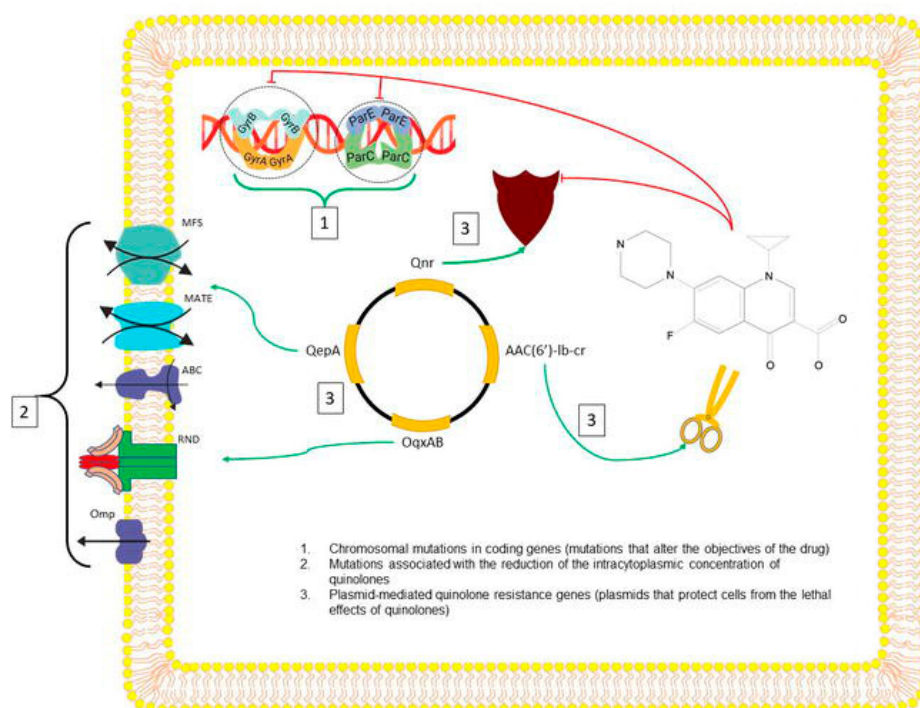


Quinolonas.

El mecanismo más importante es la mutación cromosómica de la diana de acción, en los genes *GyrA* y *GyrB* (que codifican la topoisomerasa II o ADN girasa en gramnegativos, principalmente bacilos gramnegativos (BGN)) y en los genes *ParC* y *ParE* (que codifican la topoisomerasa IV en grampositivos, exceptuando *S. pneumoniae*) (Figura 10).

La mutación se produce en la denominada Región Determinante de Resistencia a Quinolonas (QRDR). Se necesitan varias mutaciones para que la resistencia adquiera importancia clínica. La resistencia suele ser cruzada para todo el grupo de quinolonas, aunque difiere en intensidad.

Figura 10. Mecanismos de resistencia bacteriana a quinolonas (45)



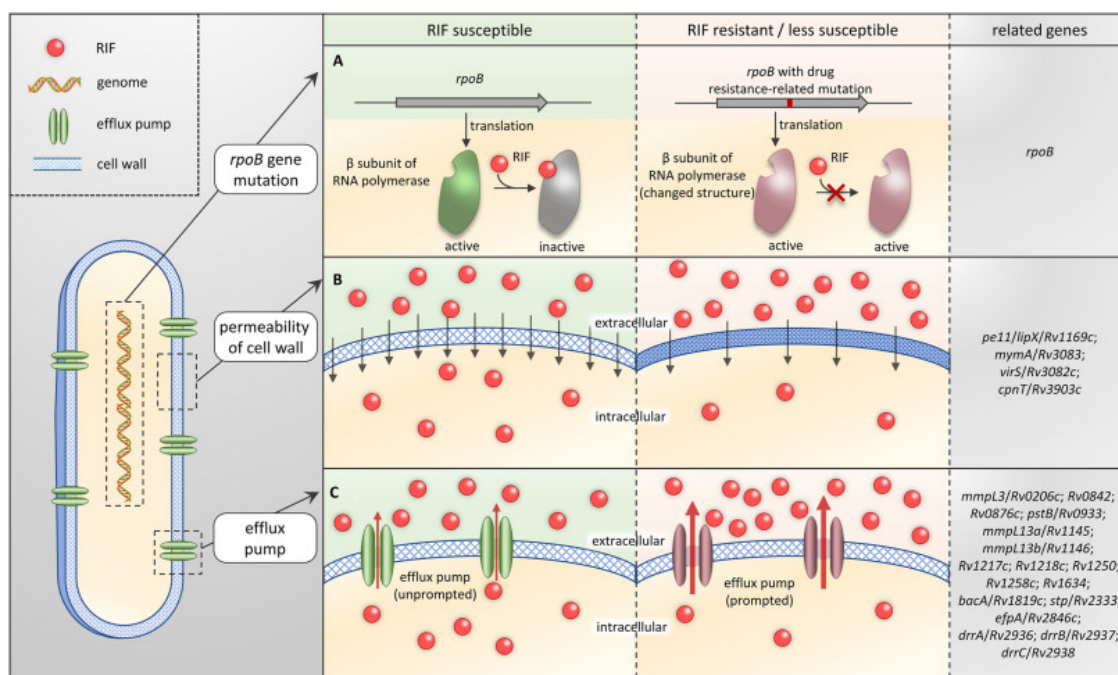
Otros mecanismos menos frecuentes son: el desarrollo de bombas de expulsión (de espectro reducido en *S. aureus* y *neumococos* y amplio espectro en enterobacterias); la producción del plásmido-proteína Qnr que confiere protección a la diana, compitiendo con la quinolona por unirse a la topoisomerasa II; y la aparición de una

enzima que acetila al radical piperidina en posición 7 de ciprofloxacino y norfloxacino, inactivándolo (45).

Rifamicinas.

En este grupo encontramos resistencia natural, por dificultad de acceso a través de la pared bacteriana (en especial en BGN) y resistencia adquirida, por mutaciones en el gen *Rpo*, responsable de codificar la ARN polimerasa bacteriana. Esta mutación se puede detectar fácilmente con una prueba de Proteína C Reactiva (PCR) (42,46) (Figura 11).

Figura 11. Mecanismo de resistencia bacteriana de *Mycobacterium tuberculosis* a rifampicina (46)



Sulfonamidas.

La resistencia se desarrolla con facilidad y es cruzada entre las distintas sulfonamidas. Puede darse por mutación cromosómica (aumento de la producción de ácido paraaminobenzoico (PABA) o cambio en la estructura de la enzima dihidropteroato-sintetasa); o mediante transferencia de plásmidos (más frecuente), disminu-

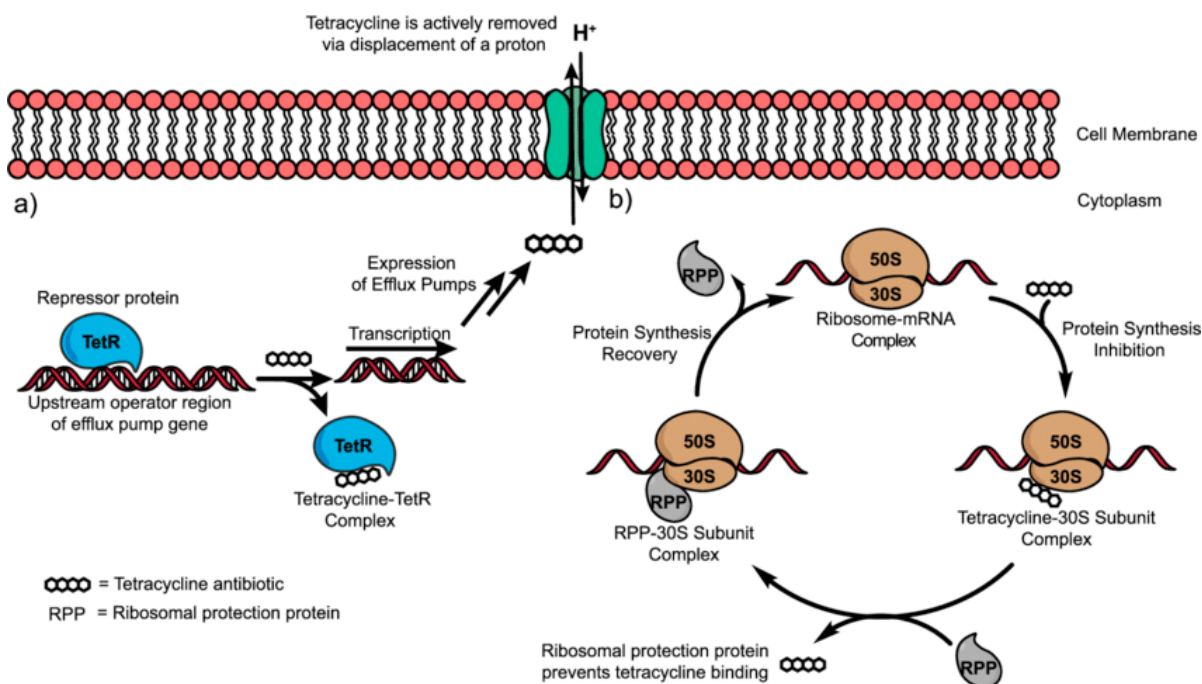
yendo la permeabilidad de la membrana o sintetizando una enzima alterada resistente a la acción de las sulfonamidas (42).

Tetraciclinas.

La resistencia en su mayoría está mediada por plásmidos. Puede ser cruzada entre las distintas tetraciclinas, a excepción de doxiciclina y minociclina que, al ser más lipófilas, no necesitan de sistema de transporte para penetrar en el citoplasma de la bacteria.

El principal mecanismo es la expulsión del antibiótico por bombas de eflujo pertenecientes a la superfamilia de los facilitadores mayores (MFS). Menos frecuentes son la disminución de permeabilidad de la bacteria o la modificación de la diana molecular (42,47,48) (Figura 12).

Figura 12. Mecanismos de resistencia bacteriana a las tetraciclinas (47)



1.4. USO INADECUADO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIAS.

La resistencia a los antibióticos es un proceso de evolución natural de las bacterias que se ha ido desarrollado a través de los años. Existen registros de bacterias resistentes a los antibióticos que datan miles de años, así como de mucho antes del descubrimiento de los antibióticos, en la primera mitad del siglo XX (5).

El descubrimiento de la penicilina por el Dr. Fleming supuso uno de los grandes hitos de la medicina del siglo pasado. El científico británico consiguió aislar un principio activo del hongo *Penicillium*, al que llamó penicilina. Este hecho cambió la medicina moderna al introducir los antibióticos para tratar las infecciones, lo que ha salvado millones de vidas a lo largo de estos años. El descubrimiento le llevó a ser galardonado con el Premio Nobel de Medicina en 1945. Sin embargo, si ese *Penicillium* hubiese sido contaminado con los cultivos actuales de *Staphylococcus aureus*, es bastante probable que no hubiese descubierto nada, ya que menos del 10% de estas cepas son sensibles hoy a este medicamento. El propio Fleming ya advirtió en 1946 que la población demandaría los antibióticos y que, de no frenarse los abusos, estos dejarían de ser eficaces (49).

A pesar de la resistencia natural que desarrollan las bacterias para sobrevivir, el uso indebido y excesivo de antibióticos en las últimas décadas ha propiciado un incremento exponencial de las mismas. Se trata de un proceso complejo que no implica una exacta correlación. El contacto de una bacteria con un tratamiento antibiótico incompleto, provoca que este elimine las bacterias sensibles, pero deje sobrevivir a las resistentes, que aprovechan para mutar y proliferar horizontal y verticalmente, transmitiendo los genes de resistencia. Este fenómeno, paradójicamente, se ve también favorecido en periodos prolongados de exposición al tratamiento o en ambientes con concentraciones subinhibitorias de antibiótico.

Por ello, todas las estrategias mundiales de la lucha contra la resistencia a los antibióticos, coinciden en reservar el uso de antibióticos para casos estrictamente necesarios y en optimizar las pautas de prescripción en cuanto a dosis y duración del tratamiento, que debe ser la mínima posible para resolver la enfermedad.

Otros factores, también importantes en la aparición de las RAM, son la falta de acceso a agua potable; saneamiento e higiene; falta de medidas de prevención y control de infecciones en hospitales y explotaciones agrícolas y ganaderas; y la dificultad para obtener tratamientos antimicrobianos y vacunas en países en vías de desarrollo (50).

1.4.1. Principales causas del uso inadecuado de antibióticos

Prescripción excesiva e inapropiada de antibióticos.

Los países con un alto consumo de antibióticos están relacionados con unas mayores tasas de resistencia (51). El 90% de las prescripciones de antibióticos se da en pacientes ambulatorios y aproximadamente la mitad de ellas se consideran inapropiadas (52). Otro estudio eleva al 70% la prescripción inadecuada de antibióticos si se analiza el antibiótico seleccionado, la dosis y la duración del tratamiento (53). La elección de un correcto tratamiento antibiótico debería contar con un diagnóstico microbiológico diferencial fiable que lo respalde. Las pruebas rápidas de diagnóstico como la PCR o procalcitonina, permiten identificar al patógeno específico o también descartar una infección bacteriana. La ausencia de estas pruebas da lugar a que se prescriban antibióticos en función de la sintomatología del paciente o experiencias previas, siendo en muchos casos inadecuados o innecesarios (54). En un estudio reciente, publicado por Alanazi et al. se observó que solo se realizaron pruebas de sensibilidad en un 3,8% de los 2646 pacientes (55). Los últimos avances en las técnicas de laboratorio están revolucionando la microbiología clínica, ya que permiten identificar al organismo causante en un breve espacio de tiempo. Resulta necesario dotar a todos los médicos prescriptores de las herramientas necesarias para tal fin (56).

Otros estudios demuestran que, a lo largo de estos años, ante una urgencia hospitalaria se prescribe un antimicrobiano de amplio espectro o varios, esperando que alguno de ellos sea efectivo, por miedo a un fracaso clínico y que la infección del paciente no se resuelva (57). La falta de actualización continua de los profesionales sanitarios en materia de RAM, ha provocado que a día de hoy se sigan pautando tratamientos de dosis superiores y mayor duración de lo necesario (58). Según una encuesta realizada por la ECDC a sanitarios de toda Europa, un 42% reconoció que no consideraban que su papel estaba siendo clave en la lucha contra las resistencias (59).

Los pacientes también contribuyen a la prescripción excesiva, consiguiendo que los médicos de atención primaria cedan a sus presiones (60), recetando antibióticos para la resolución inmediata de su enfermedad, cuando en realidad no son necesarios (61). Estas presiones también las realizan en oficinas de farmacia con el mismo resultado (62).

Encontramos pues, tanto en prescriptores como en dispensadores, un posible conflicto de intereses. Existen estudios que demuestran el temor que tienen tanto prescriptores como dispensadores de no cumplir las expectativas del paciente, que podría acudir a otros centros sanitarios donde si obtendría el antibiótico, con el perjuicio de perder a un potencial paciente (63).

En la revisión bibliográfica realizada por Poluektova y cols., en la que analizan los factores que provocan un uso excesivo de antibióticos, recogen la falta de tiempo en consulta como uno de los principales motivos (60). Rose et al. encuentran la falta de tiempo para explicar al paciente la diferencia entre infecciones víricas y bacterianas, unida a la falta de conocimientos del paciente en materia de resistencia a los antibióticos, como unas de las principales barreras para un correcto uso de antimicrobianos en consulta (64).

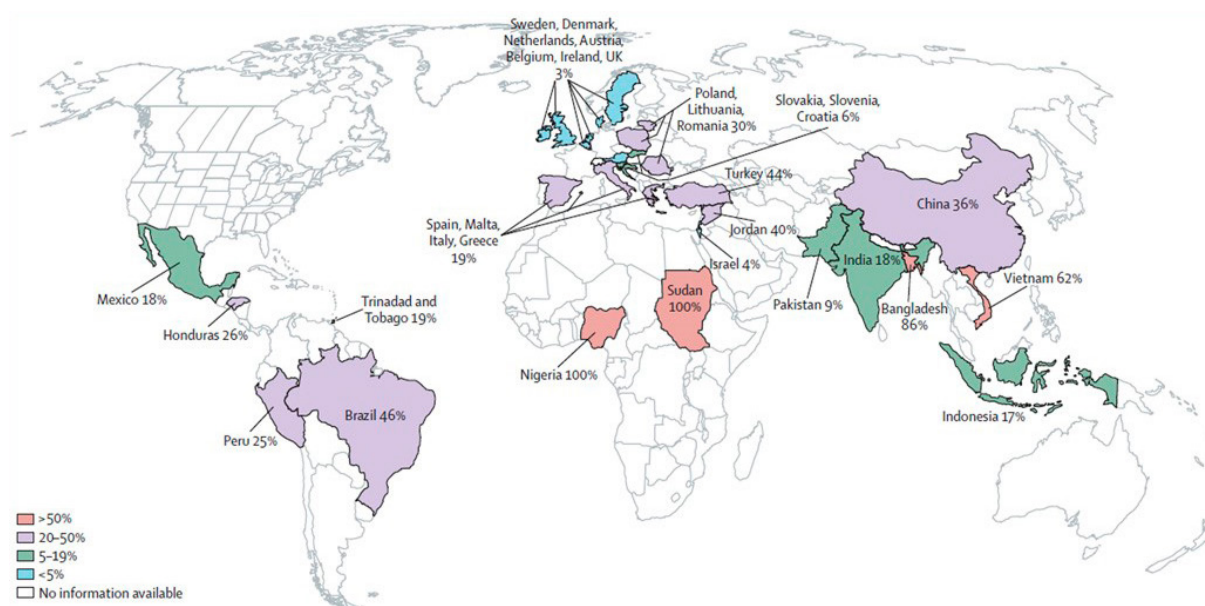
Las nuevas guías clínicas proponen la denominada prescripción tardía, en la que el médico prescribe un antibiótico en consulta, pero recomienda al paciente utilizarlo únicamente en el caso de que los síntomas no hayan mejorado en el transcurso de unos pocos días. Esta medida ha demostrado ser muy efectiva en distintos tipos de infecciones agudas (65).

Dispensación de antibióticos sin receta.

A pesar de que el farmacéutico comunitario es consciente del problema de la resistencia a los antibióticos y consideran la dispensación sin receta un factor de riesgo del mismo, reconocen seguir haciéndolo (66). Exceptuando Europa y América del Norte (67), actualmente sigue siendo relativamente sencillo conseguir un tratamiento antibiótico sin receta (Figura 13). La falta de una estrategia global sanitaria, da lugar a que existan una gran cantidad de países en los que la dispensación de antibióticos no requiere receta médica. Este hecho permite el acceso fácil a este grupo de fármacos al resto del mundo, bien por venta online (prohibida en Europa) como demuestra el estudio realizado por Mackey y cols. (68) o porque visitan estos países. Zawahir et al. (33) en un estudio realizado en Sri Lanka observaron que un 60% de las farmacias vendían antibióticos sin receta (69). Varios autores (34) en un estudio realizado en China mostraron que aproximadamente un 80% de las farmacias físicas y de venta on-line también los dispensan sin receta (70). La revisión sistemática realizada por Morgan et al. sobre 117 artículos publicados sobre venta de antibióticos sin receta (67), ofrece una visión global del problema del uso irracional

de medicamentos sin receta, en los que señala a pacientes, médicos y farmacéuticos como responsables.

Figura 13. Frecuencia de uso de antimicrobianos sin receta en la población general según revisión sistemática (67)



Según la revisión realizada por Belachew et al. los 4 motivos principales de dispensación de antibióticos sin receta son: el interés comercial de las farmacias que los venden, las presiones y expectativas de los clientes, la permisiva legislación vigente y el desconocimiento de los dispensadores de antibióticos del punto de venta (71). Un estudio realizado en Arabia Saudí investigó el impacto de la aplicación de fuertes sanciones en 2018 a las farmacias que no cumpliesen la legislación, pasando de un 96,6% de dispensación de antibióticos sin receta para faringitis en 2017 a un 12,1% en el año siguiente a la aplicación de sanciones (72).

Desconocimiento, automedicación, incumplimiento del tratamiento y reutilización del mismo.

El grado de desconocimiento de los pacientes, sus actitudes y sus falsas creencias han hecho de ellos uno de los mayores responsables del uso inadecuado de antibióticos (73). Un estudio realizado en España en 2016 determinó que un 72% de los pacientes no conocía lo que era la resistencia a los antibióticos (74).

Los pacientes siguen solicitando antibióticos sin receta médica; en un estudio sobre antibióticos en el que participaron farmacéuticos madrileños se determinó que al 99% de ellos les habían solicitado antibióticos sin receta en el último año (75). No obstante, parece que la población va siendo cada vez más consciente de la necesidad de receta médica, ya que otro estudio realizado por distintas farmacias españolas en 2006 concluyó que un 22,6% de las solicitudes de antibióticos por vía oral eran sin receta médica (76). Porcentaje muy superior a otro estudio publicado en 2020 también en España, en el que se sitúa en torno al 5% (62).

El incumplimiento del tratamiento prescrito constituye otro factor preocupante. En una situación ideal en la que gobiernos, médicos y farmacéuticos cumplieran con todas las directrices dadas, siempre sería necesario que, en última instancia, el paciente fuese adherente al tratamiento. Según el estudio Incumat, realizado en España, un 32% de los pacientes no consumen correctamente el antibiótico (77).

Por último, se ha observado que los pacientes guardan los tratamientos excedentes para reutilizarlos en ocasiones futuras. En España contamos con un programa de devolución de medicamentos en las farmacias, mediante el cual el paciente puede reciclar los medicamentos no utilizados o ya caducados para su correcta eliminación. Las más de 22.000 farmacias del territorio nacional cuentan con un Punto Sigre, un contenedor blanco que se encuentra en el interior de las oficinas de farmacia, lugar elegido como idóneo por las Consejerías de Medio Ambiente, debido a su cercanía, comodidad y seguridad como establecimientos sanitarios. Sigre es una entidad sin ánimo de lucro conformada por distintas entidades relacionadas con el medicamento, como Farmaindustria o el CGCOF. Este servicio, gratuito tanto para farmacias como para pacientes, asegura una correcta destrucción de los medicamentos antibióticos y evita que se almacenen en botiquines caseros que puedan dar lugar a una posible automedicación (115). Además, los antibióticos son moléculas complejas y su eliminación puede ser difícil, si no se reciclan correctamente y llegan al medioambiente, pueden contribuir a la

propagación de nuevas bacterias resistentes. Toneladas de contaminantes son desechadas al medio ambiente cada año, en el que están incluidos antimicrobianos. Las bacterias presentes en suelos, ríos y costas intentan sobrevivir y se vuelven más resistentes, fenómeno que desgraciadamente se encuentra en aumento. La salud humana depende de la salud de nuestros ecosistemas, preservarlos correctamente ayudaría a evitar la propagación de las RAM. Para reforzar todos estos mensajes, se incluyó en el prospecto de todos los medicamentos de uso humano, la leyenda que advierte de la importancia de reciclar, tanto el producto como el envase, en el Punto Sigre de la farmacia.

Un estudio realizado en pacientes que acudían a la oficina de farmacia concluyó que el 34,7% de los pacientes reconocía que tenían antibióticos en su botiquín (78). La administración del número justo de dosis para el tratamiento prescrito evitaría de una forma sencilla este problema; países como Estados Unidos (EEUU), República Checa o Reino Unido ya han implantado esta medida (79).

Uso en animales.

La mayor parte de los antibióticos utilizados en el mundo se administran a animales (80). Los antibióticos a concentraciones subterapéuticas añadidos a la dieta de los animales han demostrado que favorecen su aumento de peso, por lo que el uso masivo de antibióticos con este fin ha sido gravemente extendido. Este hecho supone un gran riesgo para la salud humana, ya que encontramos residuos de antibióticos y bacterias resistentes en los alimentos de consumo humano, lo que conlleva a la transferencia de genes de resistencia del animal al hombre (81). La aparición de algunos casos de infección en granjas o criaderos, son habitualmente solucionadas con la administración de antibióticos a todos los animales, para así evitar la propagación de la infección y el posible perjuicio económico. Un estudio realizado por Bartlett et al. ha demostrado que un 80% de todos los antibióticos que se consumen en EEUU son para uso veterinario, bien para la profilaxis de infecciones o para el aumento de peso de los animales destinados al consumo humano (49). La UE prohíbe a todos sus estados miembros la administración de antibióticos, en cualquiera de sus usos, a animales de granja sin prescripción (82). Unos investigadores daneses evidenciaron que la prohibición de antibióticos no afectó a la producción de ganado (83). En la encuesta mundial realizada por la OMS en 2015 a individuos de 12 países se determinó que más de un 60% de ellos estaban de acuerdo con la idea de que los

ganaderos deberían suministrar menos antibióticos a los animales (84).

Falta de educación a la población en materia de inmunización y prevención de enfermedades infecciosas.

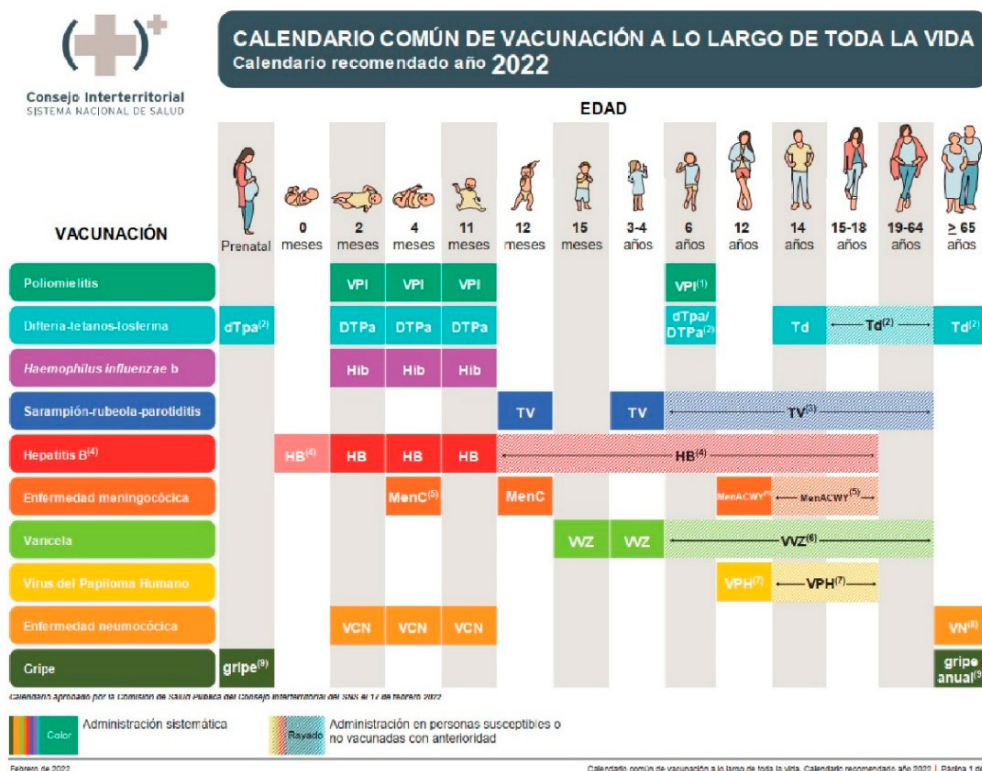
Para reducir el uso de antimicrobianos, es primordial poner en marcha medidas de prevención de infecciones, algunas tan sencillas como una correcta higiene de manos, cumplir con el calendario vacunal y seguir las pautas de seguridad alimentaria.

En las farmacias no contamos con numerosas campañas de información, dirigidas a la población general, sobre medidas sanitarias para prevenir infecciones bacterianas. La última gran campaña sanitaria sobre RAM fue organizada por el CGCOF y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2020, en ella participaron las más de 22.000 farmacias comunitarias de España, a las que se repartieron un total de 450.000 folletos informativos para entregar a los pacientes y protocolos de dispensación para farmacéuticos, que han sido utilizados para el desarrollo de nuestro estudio. Valorar el impacto en la conciencia pública resulta indispensable para perfeccionar las próximas campañas educativas.

La reciente pandemia de la Covid 19, ha permitido que comprobemos que las campañas preventivas tienen una gran acogida por la población general y han ayudado en gran medida a evitar la propagación del virus. Es necesario insistir en la importancia del lavado de manos, en la vacunación (últimamente en entredicho), en el uso de mosquiteras, en la higiene alimentaria y en evitar el contacto directo con personas enfermas.

Las vacunas han cambiado el curso de la historia, las siguientes, incluidas en el calendario vacunal publicado en 2022 (Figura 14), han logrado evitar millones de enfermedades y muertes: tétanos, difteria, tosferina, poliomielitis, hepatitis B, enfermedad invasora por *Hemophilus influenzae* tipo b, neumococo, meningococo de los serogrupos B y ACWY, sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, virus del papiloma humano y gripe (85).

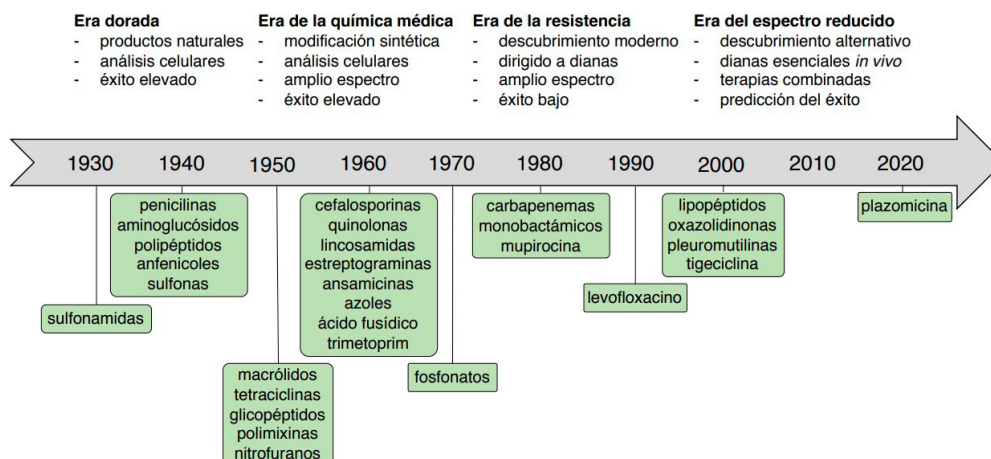
Figura 14. Calendario de vacunación recomendado por el Ministerio de Sanidad de España en el año 2022 (85)



Ausencia de nuevas alternativas farmacéuticas.

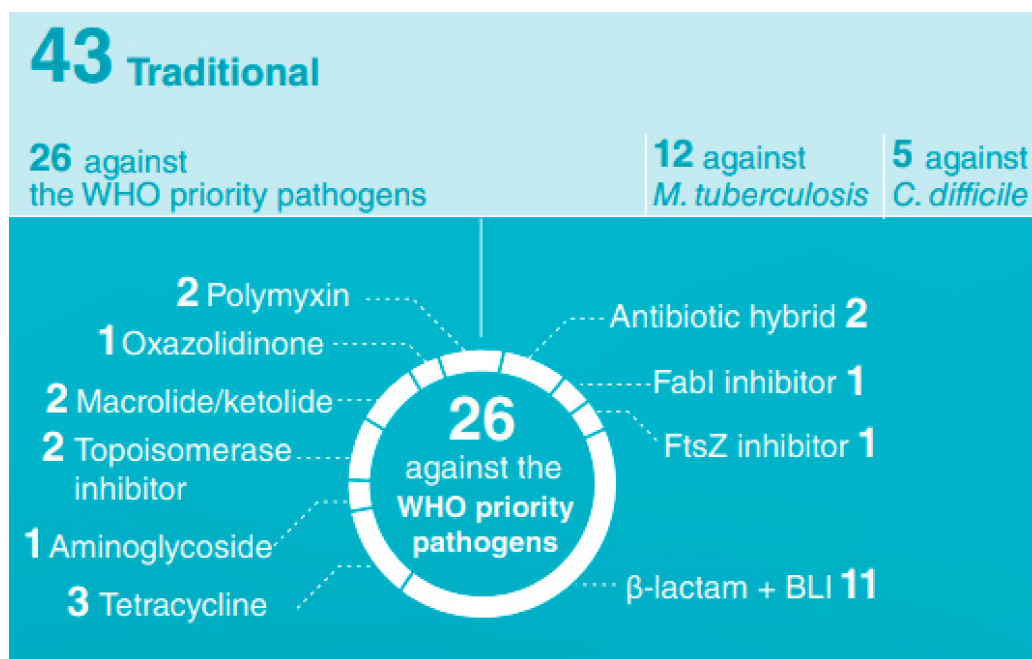
La investigación y desarrollo de nuevos tratamientos antibióticos es cada vez más complicada, de hecho, en los últimos 30 años no se ha descubierto ningún antibiótico con un nuevo mecanismo de acción (Figura 15) (61,86).

Figura 15. Historia del descubrimiento y desarrollo de antibióticos (86)



Se ha observado que la industria farmacéutica apenas investiga nuevos tratamientos, el motivo probablemente sea el elevado coste y el tiempo necesario para su desarrollo. Otro motivo es la poca rentabilidad que obtendrían de ellos, ya que quedarían limitados a uso hospitalario, reservados para una pequeña población que los necesitase de urgencia por una infección causada por bacterias multirresistentes. Además, si las bacterias desarrollan mecanismos de resistencia podrían quedar en desuso. En los últimos años, distintas compañías farmacéuticas que han desarrollado nuevos antibióticos han manifestado la falta de sostenibilidad comercial de los mismos (87). Reino Unido, que en los últimos años se encuentra a la vanguardia de los esfuerzos mundiales en la lucha contra las RAM, realizó en 2019 un llamamiento para la búsqueda de incentivos para la industria farmacéutica que investigue y desarrolle nuevos antibióticos (88). La OMS advierte que desde 2017 solo se han aprobado 12 antibióticos y 10 de ellos ya presentan resistencias. Los nuevos antibióticos presentan, de media, resistencia a los dos o tres años de su aprobación. En 2021 solo se encuentran en desarrollo clínico 43 nuevos antibióticos, 26 de ellos contra patógenos prioritarios, de los cuales solo 6 cumplen uno de los criterios de innovación de la OMS (2) (Figura 16). Sin embargo, el número de agentes inmunooncológicos en desarrollo es de 4.000 (89).

Figura 16. Agentes antibacterianos en desarrollo clínico y preclínico. OMS (2)



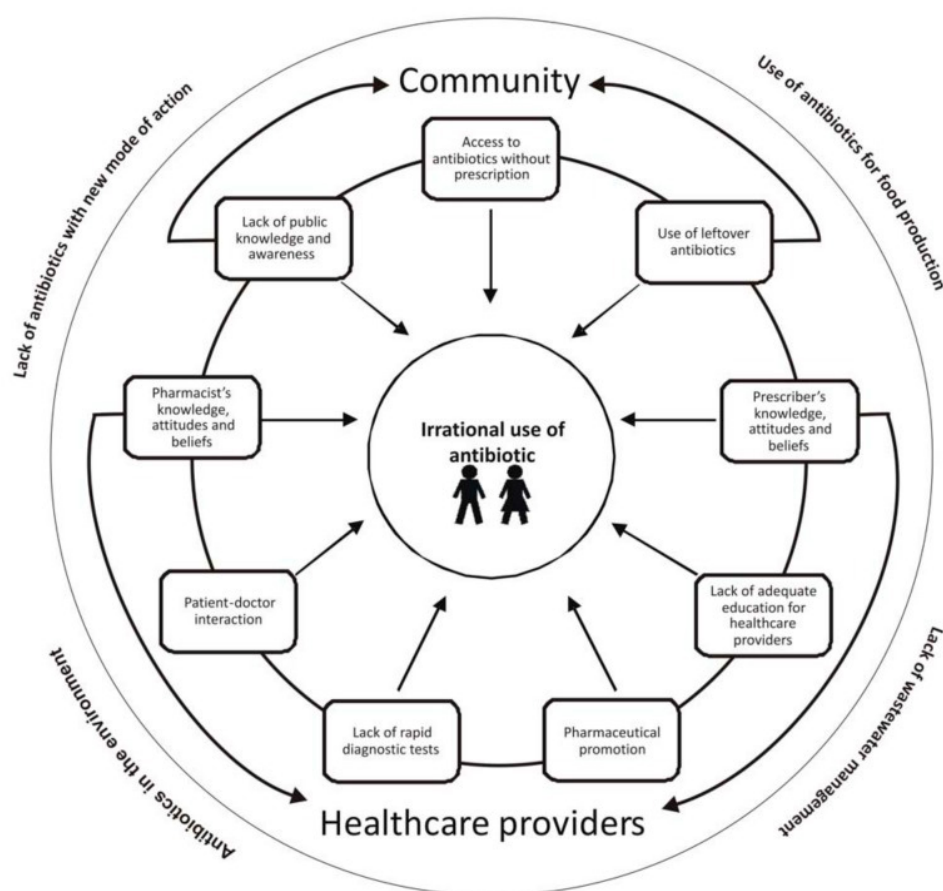
Los avances tecnológicos en la industria permiten trabajar hoy día en una nueva línea de investigación, la utilización de péptidos antimicrobianos, nanopartículas y terapias combinadas como nuevos agentes microbianos (90). En la encuesta a nivel mundial realizada por la OMS en 2015, más de un 70% de los entrevistados estaba de acuerdo con que los gobiernos deberían recompensar el desarrollo de nuevos antibióticos (84).

Las vacunas antibacterianas llevan años protegiéndonos eficazmente, aunque la consecución de nuevas es bastante compleja, sobre todo por la falta de reproducibilidad en los ensayos preclínicos. Actualmente se encuentran en desarrollo vacunas frente a *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (91). Existe en la actualidad una nueva línea más de estudio, se trata de los denominados interruptores de resistencia a los antibióticos, que actúan junto a los antibióticos actuales combatiendo los mecanismos de resistencia desarrollados contra ellos (92). Ante esta situación, se plantea incentivar a la industria farmacéutica para que siga desarrollando antimicrobianos y vacunas (93). Asimismo, desde la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de

los Estados Unidos (FDA), han puesto encima de la mesa la idea de que los ensayos clínicos sean más pequeños, lo que supondría un menor coste y duración (49).

En la revisión realizada por Machowska y colaboradores (6), sobre el uso irracional de antibióticos en Europa, resumieron todos los factores impulsores ya vistos en la siguiente imagen (Figura 17):

Figura 17. Ejemplos de impulsores o uso irracional de antibióticos en Europa (6)



1.4.2. Consecuencias del uso inadecuado de antibióticos

La consecuencia de todo lo descrito en puntos anteriores es la aparición de unas bacterias resistentes a todos los medicamentos, llamadas también “superbacterias”, que han dado lugar a la aparición de infecciones imposibles de tratar con los antibióticos actuales. Estas bacterias son las principales causantes de las infecciones nosocomiales, las que se producen en unidades de cuidados intensivos de los hospitales, lo que ha agravado mucho más la situación (94).

En 2017 la OMS publicó la primera lista de “patógenos prioritarios” RAM, que incluía a las familias de bacterias más peligrosas para la población mundial. Los criterios de inclusión fueron la facilidad de transmisión de infecciones entre personas, entre animales y de animal a persona, el grado de resistencia a los antibióticos, la mortalidad de las infecciones que provocan, el tiempo de hospitalización de esas infecciones, si pueden prevenirse, las opciones terapéuticas disponibles y si se están investigando nuevos tratamientos para su resolución. Este documento supuso una llamada de emergencia a la industria farmacéutica para que trabaje en la investigación y el desarrollo de nuevos antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones provocadas por estas familias de bacterias (95). Fueron clasificados en 3 grupos en función de su patogenicidad y la necesidad de nuevos antibióticos (10) (Figura 18):

Figura 18. Lista de bacterias resistentes prioritarias de la OMS para la investigación y desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos (10)

Prioridad 1: CRÍTICA
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter baumannii</i>, resistente a carbapenemas • Familia <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Serratia spp.</i>, <i>Proteus spp.</i>, <i>Providencia spp.</i> y <i>Morganella spp.</i>), resistente a carbapenemas y cefalosporinas de 3ª generación • <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, multirresistente • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, resistente a carbapenemas
Prioridad 2: ALTA
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Campylobacter spp.</i>, resistente a fluoroquinolonas • <i>Enterococcus faecium</i>, resistente a vancomicina • <i>Helicobacter pylori</i>, resistente a claritromicina • <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, resistente a cefalosporinas de 3ª generación y fluoroquinolonas • <i>Salmonella spp.</i>, resistente a fluoroquinolonas • <i>Staphylococcus aureus</i>, resistente a meticilina y resistente e intermedio a vancomicina
Prioridad 3: MEDIA
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Haemophilus influenzae</i>, resistente a ampicilina • <i>Shigella spp.</i>, resistente a fluoroquinolonas • <i>Streptococcus pneumoniae</i>, resistente a penicilina

- **Prioridad crítica:** *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas Aeruginosa* y por último *Enterobacteriaceae* (productoras de β -lactamasas de espectro extendido BLEE). Todas ellas son resistentes a carbapenémicos y presentan una elevada mortalidad.
- **Prioridad alta:** *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina; *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina; *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina, *Campylobacter spp.*, resistente a las fluoroquinolonas; *Salmonellae*, resistentes a las fluoroquinolonas y *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas.
- **Prioridad media:** *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina; *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina y *Shigella spp.*, resistente a las fluoroquinolonas.

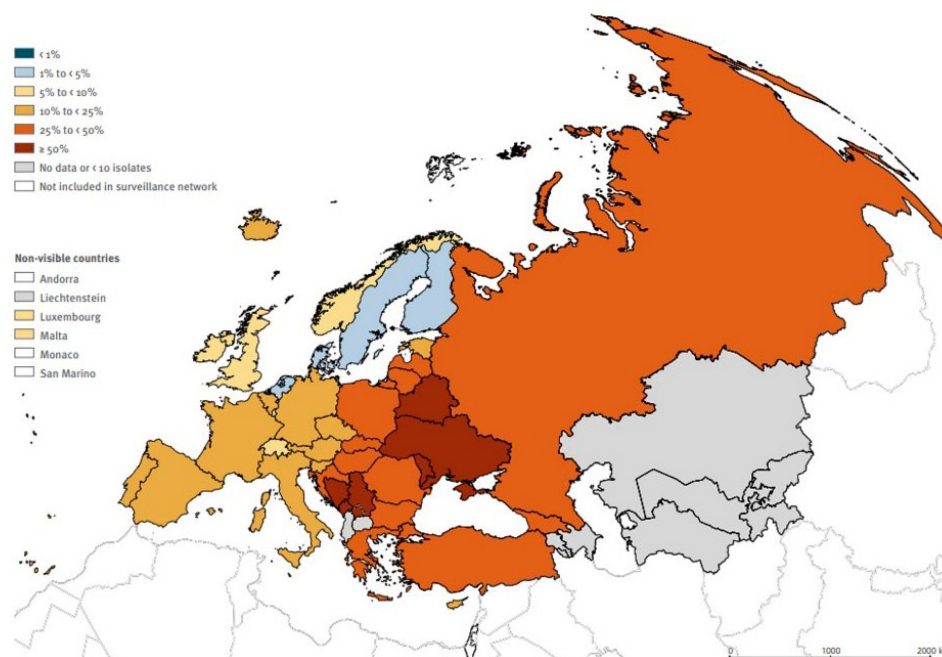
Si la situación no cambia, el uso inadecuado junto a la falta de nuevas alternativas antimicrobianas, las RAM pueden llegar a convertirse en la principal causa de muerte en el mundo, llegando a los 10 millones de muertes en 2050 (96).

1.5. SITUACIÓN ACTUAL EN EUROPA Y ESPAÑA

Según los datos que recoge la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (EARS-Net), se estima que 670.000 personas se infectan por bacterias resistentes al año en Europa y mueren unas 33.000 (8). Se calcula que 27.000 de estas muertes podrían evitarse si las medidas de prevención de resistencia a los antibióticos se impusieran con más firmeza (97).

Un uso controlado de antibióticos en los centros sanitarios, siguiendo las directrices europeas, ha logrado una reducción en los porcentajes de RAM, en comparación con otros lugares donde un mayor consumo de antibióticos supuso una mayor aparición de RAM (97). Los últimos datos del ECDC, sobre resistencias y consumo de antibióticos no son buenos, especialmente en países del sur y este de Europa (98). Aunque los datos de resistencia varían en función de la especie bacteriana y del antimicrobiano, se viene observando un gradiente de resistencias que va aumentando conforme pasamos de países del norte al sur y del oeste a este (Figura 19).

Figura 19. *P. aeruginosa*: porcentaje de aislados invasivos con resistencia a carbapenémicos (imipenem/meropenem), por país/área, Región europea OMS, 2020. (99) Data sources: 2020 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021. All rights reserved.) and 2020 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2021). Map production: ©WHO

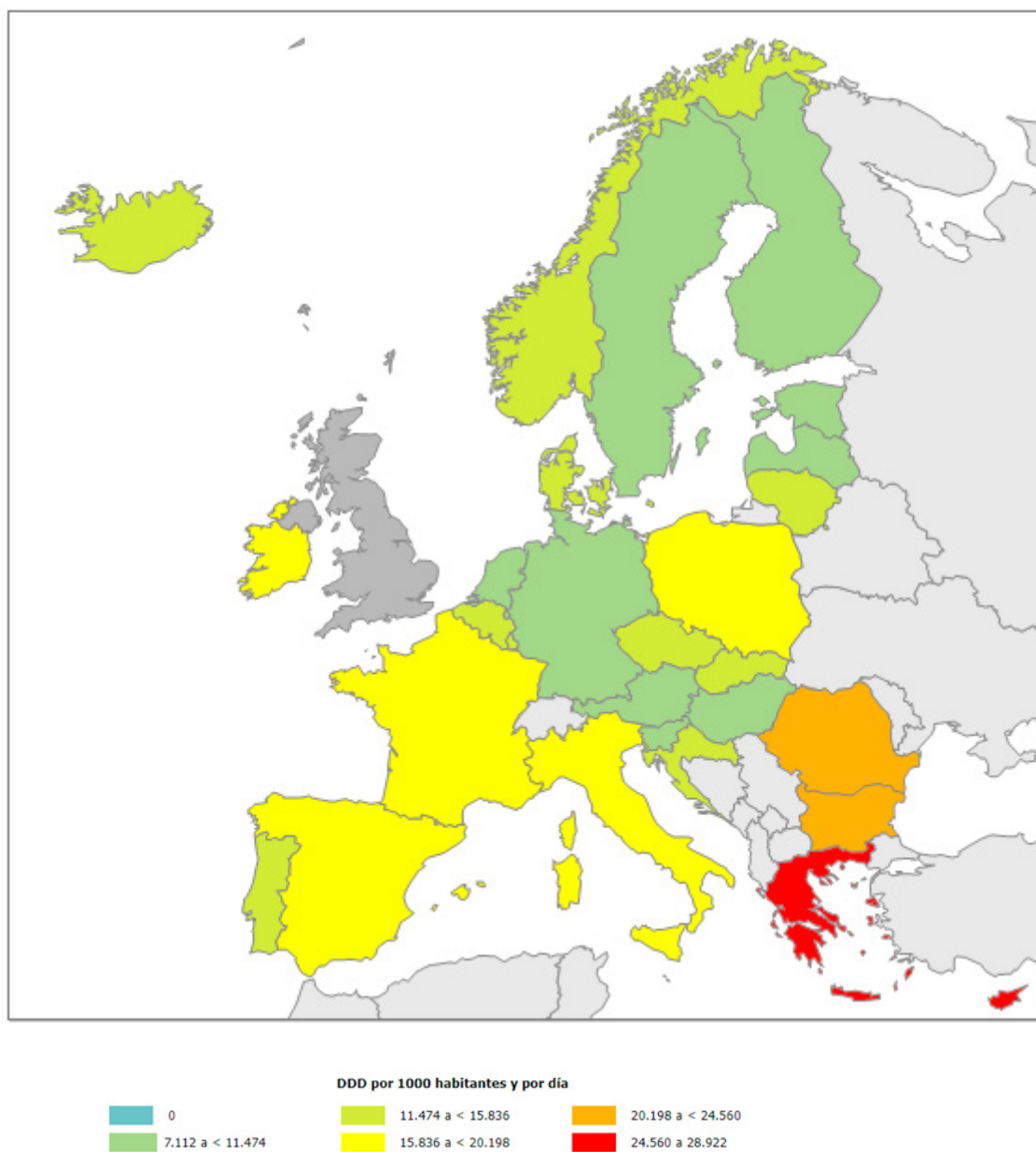


Preocupan mucho los datos de resistencias a carbapenems y cefalosporinas de tercera generación, especialmente en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*, así como los datos de resistencia a la vancomicina en *Enterococcus*.

No obstante, desde que se puso en marcha el Plan de Acción Estratégico sobre Resistencia a los Antibióticos en Europa en 2011 y el mundial en 2015, se ha aumentado el nivel de compromiso de los diferentes países. En 2016, tan solo un 48% de los países de la UE contaban con un plan de acción nacional y esta cifra ha ascendido hasta el 86% en 2020, según los datos publicados por ECDC correspondientes al año 2020 (99).

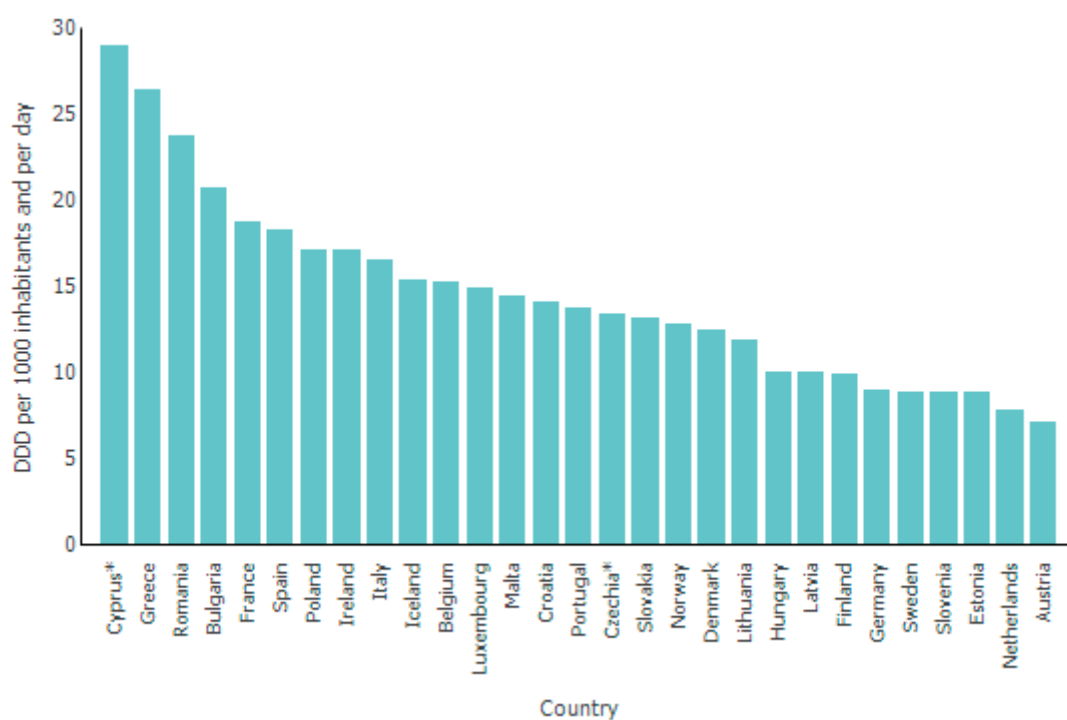
Los países nórdicos siguen siendo los que menos antibióticos consumen, mientras que Chipre, Grecia, Rumanía, Bulgaria y Francia encabezan la lista de los mayores consumidores (100–102) (Figura 20).

Figura 20. Consumo de antibacterianos para uso sistémico (grupo ATC J01) en la comunidad (sector de atención primaria) en Europa, informe del año 2020 (100)



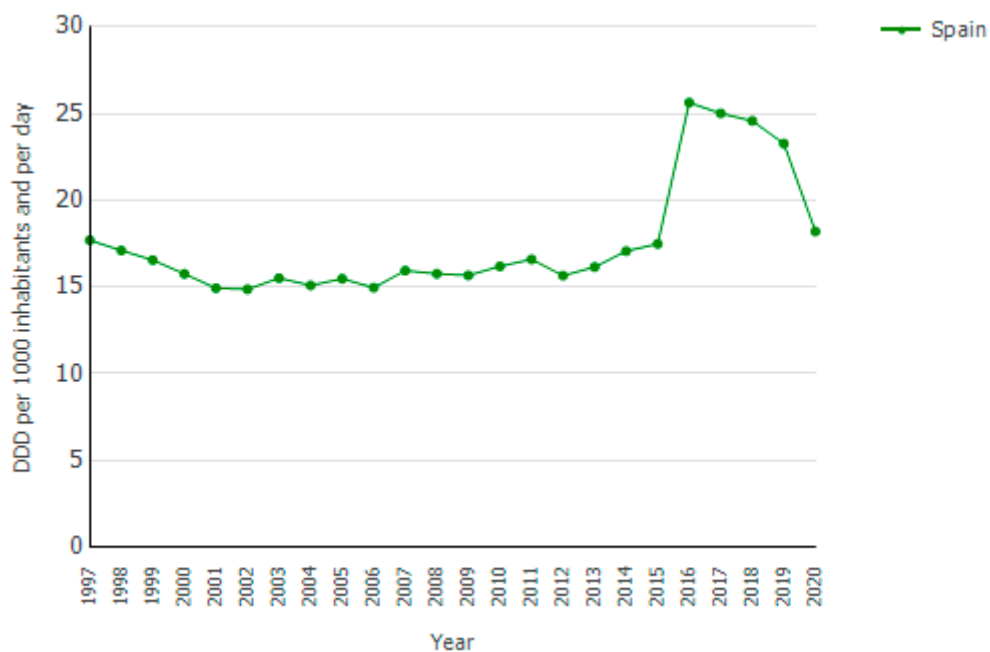
España ocupa el sexto lugar en la lista de los países europeos que más antibióticos para uso por vía sistémica consumen en el sector comunitario, según el último informe publicado por la ECDC en 2020, con una Dosis Diaria Definida por cada 1000 habitantes y día (DHD) de 18,2 (101) (Figura 21).

Figura 21. Consumo de Antibacterianos para uso sistémico (grupo ATC J01) en el sector comunitario, correspondiente al año 2020 (101)



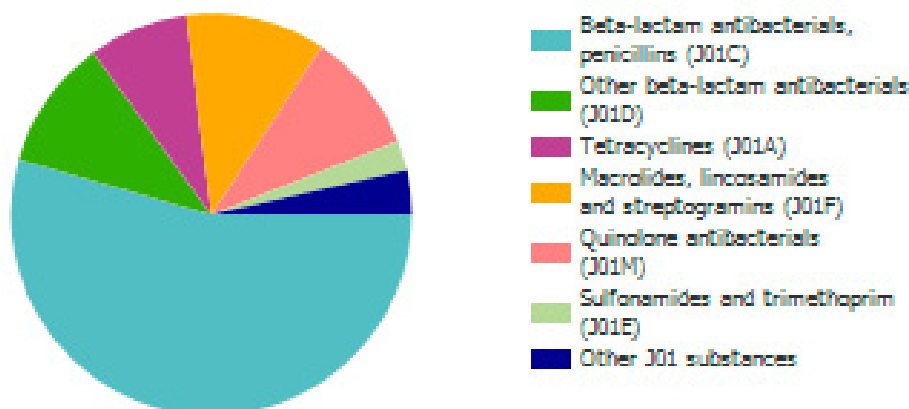
No obstante, España ha mejorado sus datos de consumo en el último año, si lo comparamos con los que tuvo en el periodo que comprende entre 2016 y 2019 (102) (Figura 22).

Figura 22. Tendencias de consumo de antimicrobianos del grupo J01 (antibacterianos para uso sistémico) en la comunidad en España desde 1997 a 2020 (102)



Si analizamos los grupos de antibióticos más utilizados encontramos que los antibióticos betalactámicos, penicilinas (J01C) y otros betalactámicos (J01D) suponen más del 50% de los antibióticos que se consumen en España. Les siguen los macrólidos y lincosamidas (J01F), las quinolonas (J01M) y las tetraciclinas (J01A) por este orden (103) (Figura 23).

Figura 23. Distribución del consumo en la comunidad (atención primaria) de los antibióticos del grupo J01 del ATC (103)



Murcia ocupa el tercer puesto en la lista de las comunidades autónomas que más antibióticos consumieron en 2021 en el sector comunitario (solo superada por Extremadura y Valencia), con una DHD de 20,07, siendo la media española 18,49 (103).

1.6. ESTRATEGIAS FRENTE A LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

1.6.1. Estrategia de la OMS

La OMS, junto a la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), el Departamento para el Desarrollo Internacional del Reino Unido y el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón, elaboraron un documento conocido como Estrategia Mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos, la primera guía internacional publicada para hacer frente al problema de las resistencias. Fue publicado en 2001 con el objetivo de servir como hoja de ruta a todos los Estados miembros. En él se recogen las intervenciones recomendadas en materia de prevención, desaceleración y eliminación de la aparición de resistencias. Estas recomendaciones generales incluyen a médicos, farmacéuticos, pacientes, gobiernos y a la industria farmacéutica (104).

La colaboración internacional es fundamental, por lo que, a partir de aquí,

los gobiernos de todo el mundo se pusieron manos a la obra a elaborar sus propios planes estratégicos. En España se creó en 2014 el primer Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) (105). Años más tarde, en 2018, el CGCOF y la AEMPS, suscribieron un convenio de colaboración con el PRAN, en el que el farmacéutico pasaba a ser pieza clave en la lucha contra la resistencia (106).

1.6.2. Estrategia de la Comisión Europea

En 2017, la Comisión Europea, con el objetivo de unificar los distintos planes estratégicos de los distintos países europeos, creó el *Plan de Acción de la UE «Una sola salud»* (107) (Figura 24), que engloba salud humana y animal, y recoge una serie de directrices comunes a todos los países miembros (17).

Figura 24. Plan de Acción de a UE “Una sola salud” (107)



El documento se centra en cuatro pilares, que son: fomentar el uso prudente de antibióticos, intensificar el trabajo intersectorial, trabajar en la prevención de infecciones y mejorar la vigilancia de las resistencias y el consumo de antibióticos. Para ello propone la implementación de una serie de medidas a todos los actores implicados: prescriptores, farmacéuticos, pacientes, gobierno e industria.

- **Prescriptores:** son en gran medida los responsables de la utilización o no de los antibióticos. Es muy importante que realicen un diagnóstico adecuado de la infección y seleccionen el tratamiento idóneo para resolver la misma. Entre las directrices dadas a los facultativos prescriptores de antibióticos destacan las siguientes:
 - Realizar un diagnóstico correcto en consulta, controlando que se tomen las muestras adecuadas para los análisis microbiológicos de diagnóstico inmediato, que puedan completar la evaluación clínica y permitan la selección del antimicrobiano y pauta idónea para cada paciente. Si tras las pruebas clínicas y microbiológicas no se encuentra ninguna prueba de infección, evitar usar antibiótico a no ser que haya una indicación clara al respecto.
 - Abstenerse de prescribir antibióticos en infecciones víricas o bacterianas de resolución espontánea.
 - Si no se considera necesario el tratamiento con antibiótico, explicar al paciente los beneficios y los riesgos de la decisión y explicar la evolución natural de la enfermedad.
 - Prescribir antibióticos de espectro lo más reducido posible, siguiendo las directrices de las guías clínicas y en la dosis y duración efectiva más corta posible.
 - Asegurarse que el paciente comprende la pauta posológica prescrita, las posibles reacciones adversas, contraindicaciones e interacciones.
- **Farmacéuticos:** último eslabón de la cadena sanitaria en contacto con el paciente antes de utilizar el tratamiento antibiótico, expertos en el medicamento y encargados de su custodia (108). Considerados pieza clave por la OMS en 2018 para la lucha contra las resistencias. Las recomendaciones dadas para este colectivo son:
 - Dispensar antibióticos únicamente con receta, y que esta cumpla con las directrices del país correspondiente.
 - Comprobar que paciente o cuidador conocen la pauta y la duración del tratamiento, que permita una mejor adherencia al mismo.
 - Aconsejar sobre posibles reacciones adversas, contraindicaciones e interacciones con alimentos o medicamentos, del tratamiento prescrito.

-
- Participar en campañas de salud pública que traten sobre la resistencia a los antibióticos.
 - Fomentar un correcto desecho del tratamiento antibiótico excedente.
- **Pacientes:** deben tomar la responsabilidad en el cuidado de su salud. La actitud complaciente de prescriptores y farmacéuticos, junto con el desconocimiento general del problema de la aparición de resistencias en décadas anteriores, han podido fomentar la aparición de creencias y actitudes erróneas sobre los antibióticos. Hoy día se considera una de las mayores amenazas de la salud mundial y los pacientes deben tomar conciencia y actuar en consecuencia. Entre las indicaciones dadas por la Comisión Europea a los pacientes se encuentran:
 - Tomar antibióticos únicamente cuando hayan sido recetados por un facultativo. No utilizar tratamientos excedentes anteriores ni prescritos a otra persona.
 - Informarse sobre la utilización correcta del tratamiento antibiótico, así como de sus reacciones adversas, contraindicaciones e interacciones, o pedir asesoramiento al médico y/o farmacéutico.
 - No almacenar antibióticos en casa. Desechar correctamente en la farmacia el tratamiento antibiótico sobrante, según la normativa vigente en cada país.
 - Cumplir correctamente la pauta prescrita por el facultativo.
 - Conocer o pedir información sobre la problemática de la resistencia a los antibióticos.
 - **Gobiernos e industria:** han indicado desde hace años la importancia del problema de la resistencias y han propuesto las medidas necesarias para evitarlo, pero a día de hoy no se están cumpliendo en su totalidad. En su mano está: dotar de recursos necesarios a los doctores para una prescripción óptima, optimizar el proceso de dispensación en farmacias y el control del consumo, mejorar las campañas de concienciación a la población general y sugerir cambios en las presentaciones de medicamentos antibióticos que prevengan el mal uso por parte del paciente. Entre las directrices dadas, destacan:
 - Garantizar el cumplimiento de la normativa de dispensación de antibióticos en farmacia únicamente con receta médica.

-
- Proporcionar métodos rápidos de diagnóstico en consulta.
 - Asegurar al prescriptor un tiempo mínimo por consulta para que puedan llevarse a cabo los procedimientos de diagnóstico y prescripción recomendados.
 - Revisar que en el prospecto del medicamento se incluyan los peligros de la resistencia a los antibióticos y de su uso inadecuado.
 - Explorar la dispensación unitaria de antimicrobianos.
 - Etiquetar los envases de antibióticos con mensajes que alerten del peligro de su uso inadecuado.
 - Garantizar el acceso a la prescripción electrónica que permita un mayor control del consumo de antimicrobianos.
 - Patrocinar, elaborar, llevar a cabo y analizar campañas que fomenten un uso racional de antibióticos, tanto a los profesionales sanitarios como a la población general.
 - Introducir sistemas de eliminación de excedentes de antimicrobianos y llevar a cabo campañas de información sobre estos (17).

1.6.3. Estrategia del PRAN en España

Dentro del marco “Una sola salud” se ha realizado la última actualización del PRAN en septiembre de 2022, conocida como “Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos 2022-2024”, que engloba a salud humana, animal y medioambiental. En el participa la AEMPS, 10 ministerios, 70 sociedades científicas, colegios profesionales y más de 300 expertos (Figura 25) (109).

Figura 25. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos 2022-2024 (109)




En el documento se ponen de manifiesto los logros conseguidos desde la creación del PRAN en España, entre los que destacan una disminución del consumo de antibióticos del 32,4% en humanos y del 57% en veterinaria, en el periodo comprendido entre 2014 y 2020. Si bien los primeros PRAN buscaban incluir al mayor número de agentes para combatir la problemática de las RAM, ahora los objetivos están más enfocados a la vigilancia de que los procesos instaurados están funcionando.

En salud humana se ha creado la guía terapéutica antimicrobiana del Sistema Nacional de Salud (SNS), que se dio a conocer el 18 de noviembre de 2021, con motivo del Día Europeo del Uso Prudente de Antibióticos, destinada a médicos de atención primaria, pediatras, urgencias, odontólogos y centros sanitarios (110). En ella se establecen los protocolos para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones con mayor prevalencia en adultos, niños y hospitalizados. Se incluyen directrices para pacientes con insuficiencia renal o hepática, embarazadas, obesos o lactantes. Todas las recomendaciones están basadas en la evidencia y en patrones de resistencia. Encontramos para cada infección el tratamiento farmacológico recomendado, así como medidas no farmacológicas y preventivas, observaciones y criterios de derivación.

Esta guía incluye como novedad la prescripción diferida (Figura 26), herramienta muy útil en la lucha contra la resistencia a los antibióticos y muy poco utilizada hasta la fecha. Es una prescripción de antibiótico que no se utiliza inmediatamente, si no al cabo de dos o tres días, solo si los síntomas han empeorado. Se evita que el paciente tenga que volver a la consulta a pedir la receta y permite disminuir el consumo de antibióticos si la enfermedad se resuelve sin tratamiento.

Figura 26. Prescripción diferida. PRAN 2022-2024 (109)

Tratamiento de su infección



Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos

NOMBRE DEL PACIENTE FECHA

¿Qué infección tengo o tiene mi familiar y cuánto suele durar?

<input type="checkbox"/> Infección de oído	4 días
<input type="checkbox"/> Dolor de garganta	7 días
<input type="checkbox"/> Resfriado o catarro	10 días
<input type="checkbox"/> Sinusitis	18 días
<input type="checkbox"/> Tos o bronquitis	3 semanas
<input type="checkbox"/> Otra infección	

La mayoría de estas infecciones son causadas por virus y/o suelen resolverse de forma natural.

**LOS ANTIBIÓTICOS
NO SON ACTIVOS
FRENTE A LOS VIRUS**

Por lo tanto, en esta situación debe evitarse su uso.

¿Qué consejos puedo seguir?

- Descanse.
- Beba líquidos.
- Pregunte a su farmacéutico por medicamentos que puedan aliviar los síntomas.
- La fiebre es un signo de que su cuerpo está luchando contra la infección y se resuelve espontáneamente en la mayor parte de casos. Puede usar paracetamol o ibuprofeno si se encuentra mal.
- Lávese bien las manos para no diseminar la infección.

¿Qué debo hacer si después de días me encuentro peor o mi familiar se encuentra peor?

Iniciar antibiótico

→

A. Recoger la receta de antibióticos en: Recepción del centro Consulta de su médico

B. Ir a la farmacia con la receta y adquirir el antibiótico si ya tiene la receta.

CUMPLA LAS INSTRUCCIONES INDICADAS POR SU MÉDICO relativas a la dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento. Si no cumple con estas instrucciones puede complicarse su estado y puede provocar la aparición de bacterias resistentes al tratamiento.

NO GUARDE NI REUTILICE ESTE MEDICAMENTO. Si una vez finalizado el tratamiento le sobra antibiótico, devuélvalo a la farmacia para su correcta eliminación. No debe tirar los medicamentos por el desagüe ni a la basura.

LOS ANTIBIÓTICOS PUEDEN PROVOCAR EFECTOS SECUNDARIOS, como erupción cutánea, vaginitis, dolor de estómago, diarrea, reacciones a la luz del sol y otros síntomas, o que empeoren por mezclar algunos antibióticos con bebidas alcohólicas.

¿Cuándo debería buscar ayuda?

Contacte con su médico de familia/pediatra, acuda a urgencias o llame al 061 si presenta signos de enfermedad grave como:

- Dolor de cabeza muy intenso.
- Piel muy fría y con color extraño o erupción rara.
- Confusión.
- Dificultad para respirar.
- Dolor fuerte en el pecho.
- Dificultades para tragar.
- Expectoración de sangre.
- Empeoramiento de su enfermedad.

También proporciona las instrucciones para la obtención de muestras de diagnóstico microbiológico, en lo referente a técnica, transporte y conservación de las mismas. Están destinadas a médicos de atención primaria y enfermería. Deben realizarse antes de la prescripción de un antibiótico y existen distintos protocolos según el lugar de la posible infección: tracto urinario, piel, genitales, oculares, tracto respiratorio superior e inferior y tracto gastrointestinal. Además, se incluyen las recomendaciones para la obtención de muestras serológicas.

Las pruebas de diagnóstico rápido permiten, además de saber la etiología de la infección, algo más importante, la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Permiten reducir la prescripción de antibióticos, pero deben ser sensibles y específicas. Destacan principalmente las pruebas PCR para infecciones del tracto respiratorio (111) y las técnicas antigénicas rápidas del estreptococo β -hemolítico del grupo A, para la detección de faringitis (112).

Si analizamos el PRAN 2019-2021, vemos que se han cumplido los siguientes objetivos (109):

- Concienciación de la población general: se celebró el Día Europeo del Uso Prudente de Antibióticos cada 18 de noviembre, se llevaron a cabo las campañas de concienciación “Los antibióticos no sirven para todo” en 2019 y 2020 y “Antibióticos, tómatelos en serio” en 2021, a través de los distintos medios de comunicación. También se creó una campaña llevada a cabo por el CGCOF, en colaboración con la AEMPS, en la que se distribuyeron bolsas de papel, folletos y formaciones a las 22.100 farmacias de España con mensajes claros y directos sobre las RAM, dirigidos a sus pacientes.
- Formación a profesionales: se creó el Diploma de Experto Universitario en Programas de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA), a través de un convenio con la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), en la que se forman a 188 profesionales de la medicina cada año. También se llevó a cabo la tercera edición del PROA Críticos. Se está trabajando en cursos específicos para veterinarios y odontólogos, todavía no llevados a cabo.
- Investigación de las RAM: Se está trabajando en la elaboración del segundo informe JIACRA, que estudia de forma integral la relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias, tanto en salud humana como animal.

- Prevención de infecciones para disminuir el uso de antimicrobianos: Se han desarrollado las siguientes campañas “Programa de higiene de manos”, “Programa de prevención de infecciones respiratorias agudas (IRAS) en pacientes críticos”, “Programa de prevención y control de flebitis asociadas a catéter venoso periférico”, “Programa de Infección Quirúrgica Zero” y “Promoción el uso de pruebas de sensibilidad con criterios EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)”. Todos ellos han conseguido mejorar la calidad asistencial y la seguridad de los pacientes hospitalizados, disminuyendo por tanto el consumo de antibióticos de uso hospitalario.

- Control de la resistencia a los antibióticos: El número de hospitales que llevan a cabo iniciativas PROA aumentó del 72 al 94% desde el 2016.

A pesar de ello, solo un 31% de ellos está coordinado con Atención Primaria en materia de uso responsable de antibióticos. 13 comunidades ya cuentan con un CCT-PROA (coordinadores científico técnico para PROA). Se han desarrollado también herramientas para el registro de uso de antimicrobianos, llamada RAVARA y otras de ayuda a la prescripción, como la de prescripción diferida, pruebas de diagnóstico rápido y las Guías de terapéutica antimicrobiana del SNS. Se ha propuesto también la adecuación del tamaño de los envases, pero todavía no se ha puesto en marcha.

- Vigilancia del consumo y de la resistencia a los antibióticos: Se han recogido y enviado los datos de consumo de antibióticos a la Red Europea de Consumo de Antibióticos (ESAC-Net), coordinada con el ECDC, para la elaboración de mapas de consumo en toda Europa. Se envían los datos correspondientes al uso comunitario y hospitalario, y la unidad de medida utilizada es la DDD. En 2021 se creó también el Documento Marco para la Vigilancia Nacional de la Resistencia a los Antimicrobianos con el fin de conocer la aparición de resistencias y sus patrones de comportamiento en el país.

1.7. PAPEL DEL FARMACÉUTICO COMUNITARIO EN LAS RAM

La amplia distribución geográfica de las oficinas de farmacia, junto a la cercanía con los pacientes, hacen del farmacéutico comunitario una pieza fundamental en el control del uso correcto de antimicrobianos. La elevada prevalencia de infecciones en la comunidad y los datos de uso incorrecto de antimicrobianos, ponen de manifiesto la necesidad de un servicio de atención farmacéutica, en la que el farmacéutico no se limite a dispensar el tratamiento farmacológico prescrito por el médico.

En 2020 se presentó la Guía Práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria (SPFA) (113), una actualización de la publicada en 2010 por el Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC), integrado por el CGCOF, la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC), la Fundación Pharmaceutical Care, la Conferencia Nacional de Decanos y el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (AF) de la Universidad de Granada. En ella se describen 3 servicios profesionales con los que el farmacéutico comunitario podría contribuir en el control de las RAM: Servicio de Dispensación de Medicamentos y Productos Sanitarios, Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico y Servicio de Adherencia Terapéutica.

1.7.1. Dispensación de Medicamentos y Seguimiento Farmacoterapéutico

La dispensación supone la actividad central de las farmacias españolas. La Guía Práctica de SPFA, establece que una dispensación activa garantiza que los pacientes, tras una evaluación personal, obtengan y usen los tratamientos farmacológicos de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas y el tiempo adecuado, con la información suficiente para su correcto uso .

El Foro de AF-FC define el Seguimiento Farmacoterapéutico como “SPFA que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con la medicación (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos a la medicación (RNM). Este Servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”(113).

En el Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo (114), definen este servicio como la participación activa del farmacéutico en la dispensación y seguimiento del tratamiento farmacoterapéutico,

cooperando así con médicos y otros profesionales sanitarios con la finalidad de conseguir una mejor calidad de vida del paciente, promoviendo la salud y previniendo las enfermedades.

Ambos servicios farmacéuticos presentan como objetivos garantizar que el paciente y/o cuidador comprende su tratamiento y asume el proceso de toma, prevenir la posible aparición de RNM, derivar a otros profesionales sanitarios en el caso de que sea necesario, maximizar la seguridad y eficacia de los tratamientos, fomentar el uso racional de medicamentos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

1.7.2. Adherencia al tratamiento

La OMS definió en 2003 la adherencia como “el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario” (115). Se incluye, por tanto, el que el paciente conozca su enfermedad y se haga responsable de su autocuidado (no se debe confundir adherencia con cumplimiento).

El Foro de AF-FC, define el Servicio de Adherencia al tratamiento de esta manera “Es el servicio profesional en el que el farmacéutico, mediante su intervención, colabora activamente con el paciente para que, de forma voluntaria, siga las recomendaciones del agente sanitario en relación con el adecuado proceso de uso de los medicamentos y productos de salud, con los hábitos higiénico-dietéticos y/o con el estilo de vida, para conseguir los resultados esperados en la salud del paciente”(116).

Se habla de “adherencia cuantitativa” cuando nos referimos a la cantidad de fármaco que toma el paciente con respecto a lo que le ha prescrito el médico y de “adherencia cualitativa” cuando analizamos la calidad de la toma (frecuencia de administración y restricciones alimentarias entre otras) (117).

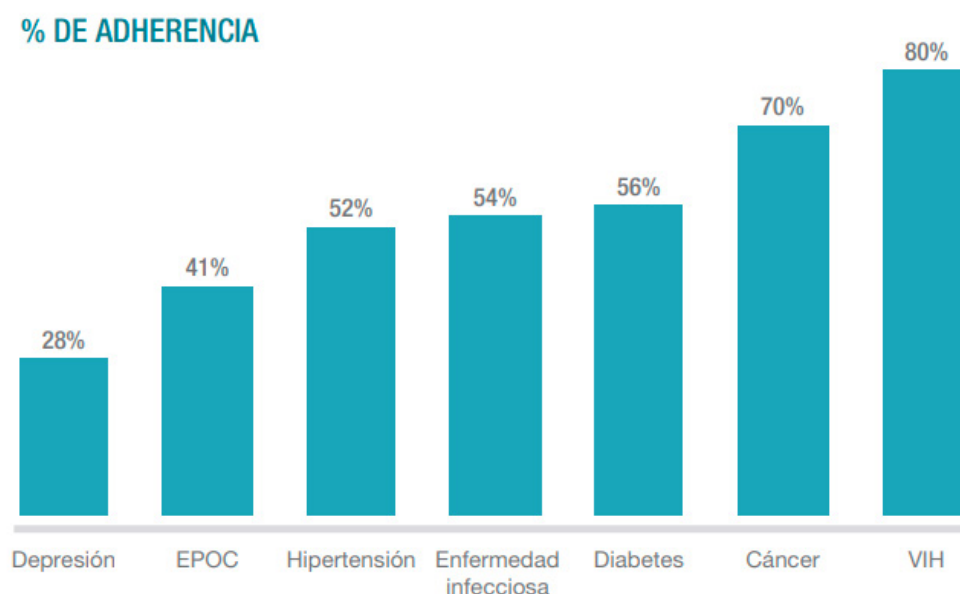
La falta de adherencia al tratamiento es un problema global que empeora la calidad de vida del paciente, al disminuir el control de la enfermedad y aumentar la posibilidad de aparición de complicaciones de la misma (118), lo que conlleva a altos costes clínicos, económicos y sociales. El aumento de la esperanza de vida suele ir acompañado del de enfermedades crónicas, lo que da lugar a la aparición de pluripatologías en pacientes cada vez más polimedicados, por lo que se trata de un problema con tendencia creciente (87).

Para la medida de la adherencia existen dos tipos de métodos: los métodos directos, que miden las concentraciones de fármaco en sangre u orina y los indirectos, en los que el profesional sanitario mide de la adherencia en función de lo que dice el paciente (117).

La falta de adherencia al tratamiento afecta a más de un 50% de la población española, porcentaje que aumenta en los países menos desarrollados (119).

Según los datos del Observatorio de Adherencia al Tratamiento (OAT), la adherencia al tratamiento en enfermedades infecciosas fue del 54% (120) (Figura 27). En el estudio los pacientes manifestaron abandonar el tratamiento al sentirse mejor, con el problema de generación de resistencias que ello conlleva .

Figura 27. Nivel de adherencia clasificado por patología (120)



Baos et al. (81), determinaron que la falta de adherencia, junto con la automedicación son las dos principales causas del uso incorrecto de antibióticos (66). Con la finalidad de mejorar la dispensación y adherencia de los tratamientos antibióticos, el Ministerio de Sanidad, AEMPS, PRAN y CGCOF crearon en 2020 el “Protocolo de Dispensación de Antibióticos” (121), siguiendo las directrices del Foro de AF (122).

Los pasos a seguir son la solicitud y comprobación de la correcta cumplimiento de la prescripción médica; verificar la ausencia de contraindicaciones, embarazo, alergias, duplicidades o interacciones; si es la primera vez que lo toma asegurar que conoce dosis, posología y modo correcto de utilización y por último añadir información personalizada y específica del antibiótico prescrito. A los pacientes que solicitan el tratamiento antibiótico sin prescripción médica se les rechaza la solicitud y se les entrega un folleto informativo sobre el problema de la resistencia a los antibióticos.

Bernabé expuso que, mediante una dispensación activa por parte del farmacéutico comunitario, el grado de adherencia al tratamiento antibiótico mejoró de un 48,4% correspondiente al grupo control (GC) a un 62,7% que obtuvo el grupo de intervención (GI) (123).

El otro gran problema, la automedicación, puede evitarse en gran medida si el farmacéutico comunitario adopta una labor medioambiental y conciencia al paciente en la importancia de un correcto reciclaje del tratamiento excedente.

Con estos datos, se hace necesaria la coordinación entre profesionales sanitarios para potenciar la adherencia mejorando la prescripción, dispensación, y seguimiento farmacoterapéutico, haciendo partícipe también al paciente o cuidador. El farmacéutico comunitario, especialista del medicamento, debe reforzar la prescripción del médico, proporcionando información rápida y sencilla a los pacientes, e identificando a aquellos que son susceptibles de no ser adherentes (124). Los canales de comunicación entre médico y farmacéutico deben ser sistemáticos y fluidos, respetando siempre la competencia de cada uno de ellos, permitiendo trabajar con cooperación y corresponsabilidad. Además, han de ser compatibles con la actividad laboral diaria.

II - JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

La resistencia a los antibióticos es ya considerada una de las 10 mayores amenazas para la salud mundial según la OMS.

Desde 2001, con la creación de la Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos, se empezó a trabajar en ello. La mayoría de ideas planteadas entonces siguen sin llevarse estrictamente a cabo y los datos de los últimos años lo demuestran. La Comisión Europea en 2017 y el PRAN en 2022, proponen además nuevas herramientas para poder frenar la tendencia de las últimas décadas.

Resulta indispensable observar si estas directrices se están llevando a cabo para poder garantizar el éxito de las mismas, por tanto, son necesarios controles del correcto uso de antibióticos en la comunidad.

El farmacéutico comunitario en España, como garante de los antibióticos y último contacto de un profesional sanitario con la población general, se encuentra en una posición ideal para analizar si algunas de las directrices dadas por las autoridades sanitarias se están cumpliendo correctamente. La ausencia de estudios de las conductas llevadas a cabo en torno al consumo de antibióticos, realizados desde la oficina de farmacia en España, hace que nuestro estudio además de necesario se pueda considerar original y novedoso.

III - OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar las conductas de pacientes, prescriptores y farmacéuticos como posibles causas de la aparición de resistencias a los antibióticos.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1- Analizar diferentes factores relacionados con el paciente que puedan influir en la aparición de resistencia a antibióticos, como son la adherencia al tratamiento, la solicitud de antibióticos sin receta y el grado de conocimiento del paciente sobre su tratamiento en el momento de la dispensación.
- 2- Comprobar el proceso de diagnóstico, prescripción e información al paciente por el facultativo sanitario.
- 3- Evaluar el papel del farmacéutico en la dispensación activa del tratamiento antibiótico considerando el uso racional de los mismos.
- 4- Describir cómo el seguimiento farmacoterapéutico influye en la terapia antibiótica.

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV - MATERIAL Y MÉTODO

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y de carácter prospectivo donde se hizo un seguimiento a los participantes durante 15 días - 1 mes.

4.2 POBLACIÓN DIANA Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio fue llevado a cabo en dos farmacias comunitarias localizadas en Águilas (Murcia). El censo de la localidad de Águilas, según el Instituto Nacional de Estadística es de 36.403 personas. Participaron 7 farmacéuticos y el número de pacientes incluidos de media por cada farmacéutico investigador fue de 71,4.

La población diana del estudio está constituida por individuos que acuden a la oficina de farmacia solicitando un tratamiento antibiótico. Se incluyen personas de ambos sexos, de cualquier edad, sean pacientes o cuidadores.

La recogida de datos fue llevada a cabo durante 12 meses. Comprendió el periodo desde marzo de 2021, hasta marzo de 2022.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- Criterios de inclusión: Todos los pacientes o cuidadores que acudieron a las dos oficinas de farmacia solicitando un tratamiento antibiótico, con o sin prescripción médica. Los menores de edad fueron incluidos en el estudio, siempre que sus padres o cuidadores diesen su consentimiento por escrito.
- Criterios de exclusión: Personas que no eran ni pacientes ni cuidadores; pacientes que no firmaron el consentimiento informado cumpliendo con la Declaración de Helsinki; pacientes que no se encontraban en condiciones

óptimas para completar los test o cuestionarios (por analfabetismo, no entender el idioma, dificultades cognitivas o problemas de visión o escritura).

Todos los cuestionarios se completaron verbalmente, lo que también permitió la inclusión de pacientes con habilidades limitadas de lectura y escritura, reduciendo así el riesgo de sesgo de selección.

4.4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

De acuerdo a la cantidad de personas censadas según el Instituto Nacional de Estadística, la prevalencia de las enfermedades de tipo infeccioso que requieren una terapia de antibióticos, se ha calculado para una muestra por proporciones a un total de 365 personas, con un nivel de confianza del 95%, y un nivel de heterogeneidad de un 7%. Se asume un nivel de pérdidas de seguimiento de un 20% en el número de participantes estimado.

4.5. MÉTODO DE MUESTREO

El muestreo llevado a cabo en este estudio, fue un muestreo por conveniencia, en el que el estudio se ofertó a los pacientes que acudieron a las oficinas de farmacia disponibles en el estudio. Se asume al elegir este tipo de muestreo que el investigador tiene un menor control sobre la representatividad de la muestra, que se intenta subsanar mediante la obtención de información en la hoja de recogida de datos.

4.6. MÉTODO DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Toda la información ha sido recogida por farmacéuticos previamente formados en la materia, a través del curso de Uso Responsable de Antibióticos, acreditado por el CGCOF de España. Además, el investigador principal (JMZ) dio pautas a seguir a la hora de cumplimentar los cuestionarios, para evitar posibles errores intra o interexaminador. La dispensación se realizó siguiendo el Protocolo de dispensación de antibióticos del Ministerio de Sanidad, AEMPS, PRAN y CGCOF (Anexo I).

Tras la intervención farmacéutica, en la segunda fase, se realizó una entrevista telefónica a los 15 días, con el objetivo de comprobar la adherencia, el grado de satisfacción y las intenciones de reciclaje de los pacientes. Los participantes que no completaron la segunda entrevista solo se incluyeron en los resultados demográficos.

4.6.1. Grupo de intervención

En la primera fase, durante las dispensaciones, se realizaron 400 encuestas para recoger datos de pacientes, prescriptores y farmacéuticos. Se utiliza la metodología llevada a cabo por SEFAC y PRAN en el estudio realizado en 2018 sobre la percepción de farmacéuticos y pacientes sobre la resistencia a los antibióticos (125).

- **Primera fase:** se realiza en el momento de la dispensación y se recogen los datos del paciente/cuidador. El cuestionario para la recolección de datos es el utilizado en el Protocolo General del I Programa Nacional de Atención Farmacéutica para el Uso Racional de Antibióticos (Anexo 4) (126).
- **Segunda fase:** a los 15 días se comprobaron variables relacionadas con el paciente de adherencia al tratamiento, grado de satisfacción y reciclaje del excedente de tratamiento.

4.6.2. Grupo de control

No se realiza ninguna intervención para promocionar un correcto uso de antibióticos, simplemente se le dispensa el tratamiento recetado.

- **Primera fase:** se realizan 100 encuestas para recoger los datos demográficos de la persona que acude a la farmacia y los correspondientes al tratamiento solicitado y patología que presenta.
- **Segunda fase:** a los 15 días se comprobaron las variables de adherencia al tratamiento, grado de satisfacción y reciclaje del excedente de tratamiento.

4.7. VARIABLES DE ESTUDIO

Variables analizadas en la primera fase:

1. Variables del paciente y del cuidador: Los datos sociodemográficos del paciente; el tratamiento solicitado y si trajeron receta del proveedor; si conocen la indicación de los antibióticos; y su grado de conocimiento del tratamiento en ese momento: posología, precauciones y conservación; si almacenarían en casa o reciclarían los excedentes si los hubiera;

conciencia del problema actual de resistencia a antibióticos; razón para no tener una receta; actuación del paciente si no dispensa un antibiótico sin receta.

2. Variables relacionadas con el prescriptor: tipo (médico, odontólogo, veterinario o podólogo); tipo de prescripción (Sistema Nacional de Salud, Mutua, Oficial Privada); correcta cumplimentación de la prescripción, en relación con los datos: si el medicamento prescrito es insuficiente, ajustado o sobrante según la duración del tratamiento indicado; el antibiótico prescrito y el tipo de infección diagnosticada; el método de diagnóstico utilizado; si es una prescripción inducida (obligada por el paciente); y si el programa de administración ha sido explicado al paciente.
3. Variables relativas al fármaco: si el medicamento solicitado fue dispensado según disponibilidad de receta; si se informó al paciente sobre el horario de administración, las posibles interacciones, los efectos adversos, las contraindicaciones y las condiciones de almacenamiento de los antibióticos; si se fomentaba el uso racional de antibióticos para evitar la resistencia; y si se recomendó la posibilidad de reciclaje. Para ello se utilizaron las guías de dispensación de antibióticos de estudios previos realizados en España (126). La dispensación siguió un protocolo propuesto por el Ministerio de Sanidad a través del PRAN (127).

Variables analizadas en la segunda fase:

1. Adherencia: Para evaluar la adherencia se utilizó el test de Morisky-Green-Levine (128). Contamos con la licencia para su utilización. Este cuestionario ya está traducido y validado para su uso en español (129). Consta de 4 preguntas contrastadas con respuesta dicotómica sí/no, donde permite conocer de forma rápida y fácilmente si el paciente es adherente o no.
2. Satisfacción: El grado de satisfacción se midió mediante el cuestionario *Treatment Satisfaction Questionnaire with Medication* (TSQMH) que explora 4 dimensiones: eficacia, efectos adversos, facilidad y comodidad de uso (130).
3. Reciclaje: Las opciones del cuestionario utilizado (125) eran tres: guardarlo en casa, desechar a la basura o reciclar en el Punto Sigre .

4.8. ASPECTOS ÉTICO LEGALES

El Proyecto de Investigación fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), cuyo código es CE042003 (Anexo 5). Todos los participantes del estudio recibieron la hoja de información del estudio (Anexo 6) y firmaron el formulario de consentimiento informado (Anexo 7). Se les proporcionó también la hoja de revocación del consentimiento (Anexo 8).

4.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: TEST Y PROCEDIMIENTOS

Los datos paramétricos cuantitativos se presentan como media \pm desviación estándar (DE), o mediante la mediana (con el rango intercuartílico). Los datos cualitativos se expresaron en porcentajes. Las comparaciones de datos continuos entre dos grupos se realizaron utilizando una prueba t independiente o para los categóricos una prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fischer, para explorar las posibles diferencias entre los grupos relacionadas con el sexo. Se consideró estadísticamente significativa un p valor $\leq 0,05$. En todos los casos, las pruebas múltiples de variables cuantitativas se ajustaron mediante la corrección de Bonferroni y siempre se aplicó la corrección de Yates en el caso de las cualitativas. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el uso de la versión R 3.2.0. Toda la gestión de datos, almacenamiento y creación de gráficos se realizó utilizando Excel Versión 19.0 (Microsoft, EE. UU.) y un código de colores simple y asequible en tablas y gráficos.

4.10. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica se ha realizado durante los meses de marzo y abril del 2022 a través de la base de datos MEDLINE en su buscador PubMed, así como en Google Scholar y Cochrane. También se han visitado varias páginas web institucionales: Organización Mundial de la Salud, Comisión Europea, Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos y el Centro Europeo para Prevención y Control de Enfermedades.

Se aplicaron los filtros de búsqueda a los siguientes tipos de publicación: libros y documentos, metanálisis y revisiones sistemáticas, y se restringió a los artículos publicados en los últimos 5-10 años y disponibles en castellano e inglés. Se

han utilizado los siguientes términos en la búsqueda de la base de datos: “adherence”, “anti-bacterial agents”, “antibiotic”, “antibiotic consumption”, “antibiotic use”, “dispensation”, “overprescription”, “pharmacy”, “prescription”, “recycling”, “resistance”, entre otros. Además, se ha realizado una búsqueda manual inversa a partir de referencias incluidas en los artículos identificadas a partir de estrategias previas de búsqueda en PubMed. El acceso a estos recursos se ha realizado a través de la Biblioteca Virtual de la UCAM, para disponer de trabajos completos.

V - RESULTADOS

V – RESULTADOS

5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

El número total de participantes en el estudio fue de 500, 400 corresponden al grupo de intervención y 100 al grupo control. Del grupo de intervención, 328 tenían receta (82%) y 72 no (18%). De los 324 pacientes que acudieron con receta, 290 completaron la segunda encuesta a los 15 días (89,5%). En la siguiente tabla (Tabla 1) se muestran las características sociodemográficas de la muestra poblacional.

Tabla 1. Características de la población de estudio del grupo de intervención

Características del GI (n=400)	(%)
Género	
Hombres	44,8%
Mujeres	55,2%
Nacionalidad	
Española	91,2%
Extranjera	8,8%
Grupo de edad	
<18 años	8%
18 - 65 años	60,8%
>65 años	31,2%
Persona que retira el antibiótico	
Paciente	68,5%
Cuidador	31,5%

El número total de participantes del grupo control es de 100. De estos, 76 tenían receta (76%) y 24 no (24%). De los 76 pacientes que trajeron la receta, 73 completaron la segunda encuesta a los 15 días (96%). El resto de variables poblacionales se pueden observar en la tabla 2.

Tabla 2. Características de la población de estudio del grupo control

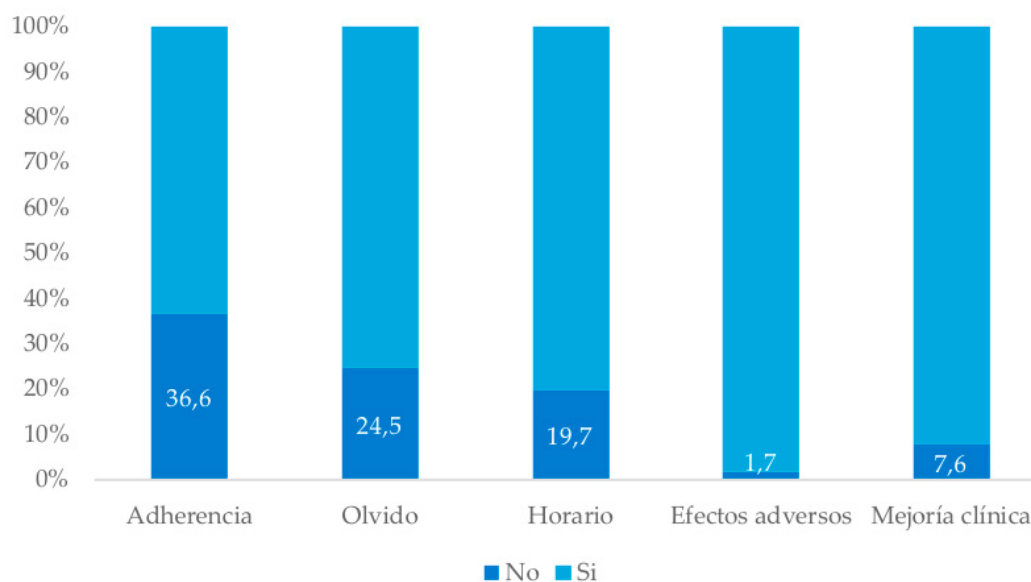
Características del GC (n=100)	(%)
Género	
Hombre	37%
Mujer	63%
Nacionalidad	
Español	92%
Extranjera	8%
Grupo de edad	
<18 años	16%
18 a 65 años	58%
>65 años	26%
Persona que retira el antibiótico	
Paciente	60%
Cuidador	40%

5.2. RESULTADOS DE VARIABLES RELATIVAS AL PACIENTE

5.2.1. Adherencia y grado de satisfacción con el tratamiento

Respecto al grado de adherencia al tratamiento antibiótico, el 36,6% de los pacientes no tienen adherencia al tratamiento antibiótico prescrito por su médico. En cuanto a los motivos de no adherencia, fueron el olvido y el incumplimiento del horario de la toma las principales causas de la falta de adherencia al tratamiento (Figura 28).

Figura 28. Grado de adherencia al tratamiento y motivos de la falta de adherencia del grupo de intervención

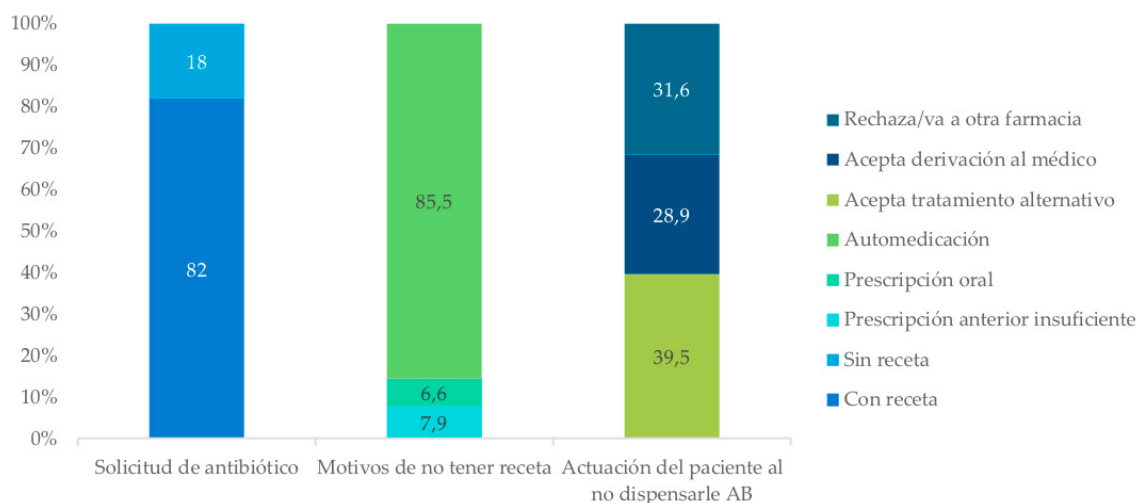


En cuanto a los resultados relacionados con el grado de satisfacción con el tratamiento, los pacientes expresaron un alto grado de satisfacción según el Test TS-QMH: la efectividad obtuvo una puntuación media de 6 sobre 7, lo que significa un estado de “muy satisfecho”. Los efectos adversos fueron valorados con una media de 4,8 sobre 5, lo que se corresponde a entre “muy poco” y “nada”. La facilidad de planificación de la toma de medicación obtuvo un 6,05 sobre 7, “muy fácil”. Finalmente, la comodidad de uso en su forma farmacéutica fue valorada con una media de 5,83 sobre 7, entre “fácil” y “muy fácil”.

5.2.2. Solicitudes de antibiótico sin receta

Se observa que el 18% de los pacientes solicita tratamiento antibiótico sin prescripción médica. De ellos, el 85,5% tenía intención de automedicarse, el 6,6% manifestó que se la habían prescrito por vía oral y el 7,9% que la cantidad prescrita era insuficiente y necesitaba más antibiótico para finalizar el tratamiento (Figura 29).

Figura 29. Solicitudes de antibiótico, motivos de no traer receta y actuación del paciente al no dispensarle el antibiótico



El 28,9% de los pacientes sin receta acepta la derivación a un médico, el 39,5% acepta un tratamiento alternativo y el 31,6% rechaza ambas alternativas y acude a otra oficina de farmacia.

5.2.3. Conocimiento del tratamiento antibiótico

Los resultados de la encuesta realizada en la fase 1 del estudio respecto al grado de conocimiento de los pacientes sobre el tratamiento antibiótico se muestran en la tabla 3. Cabe destacar que los pacientes saben para qué tipo de patología se ha prescrito el antibiótico (97,5%), que el 75,3% comprende cómo debe tomarlo, que solo el 50,3% conoce los efectos adversos y las contraindicaciones de los mismos y que un 23,5% entiende la importancia de reciclar el excedente de antibiótico.

Tabla 3. Variables relativas al paciente

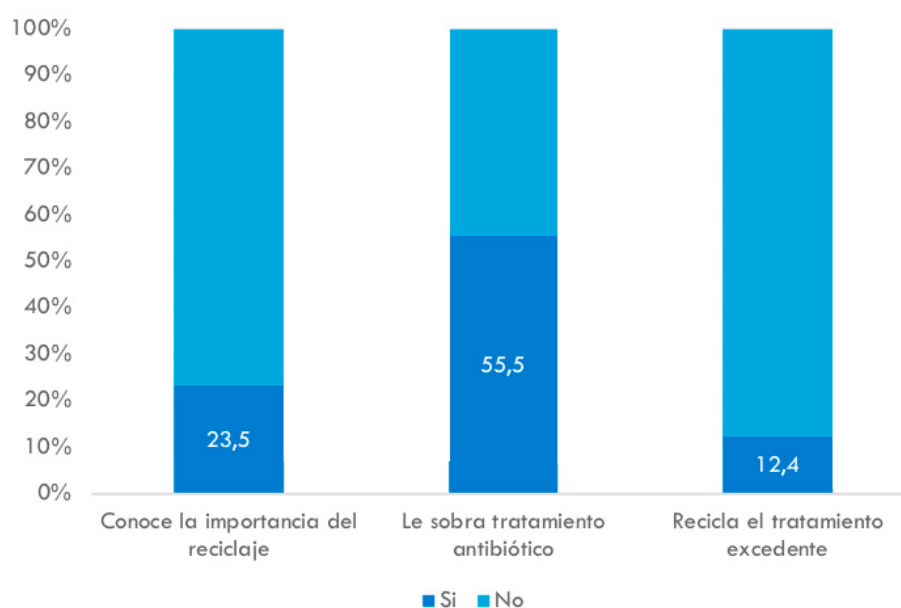
Variables relativas al paciente (n=400)	Si (%)	No (%)
Solicita antibiótico (AB) con receta	82%	18%
Identifica la patología para la que se le ha prescrito el AB	97,5%	2,5%
Conoce la dosis prescrita para tomar el AB	75,3%	24,7%
Conoce las precauciones, efectos adversos y contraindicaciones	50,3%	49,7%
Conoce las instrucciones de almacenamiento	79%	21%
Conoce el problema de la resistencia a los antibióticos	62,7%	37,3%
Entiende la importancia de reciclar el excedente de AB	23,5%	76,5%
Recicla el excedente de AB al final del tratamiento	12,4%	87,6%

[AB] Antibiótico

5.2.4 Reciclaje del antibiótico sobrante

En cuanto al hábito de reciclar el exceso de antibiótico del tratamiento, el 76,5% de los pacientes no era consciente de que debía reciclarlo. Después de 15 días, al 55,5% de los pacientes tenía restos de tratamiento y solo el 12,43% de ellos lo había reciclado (Figura 30).

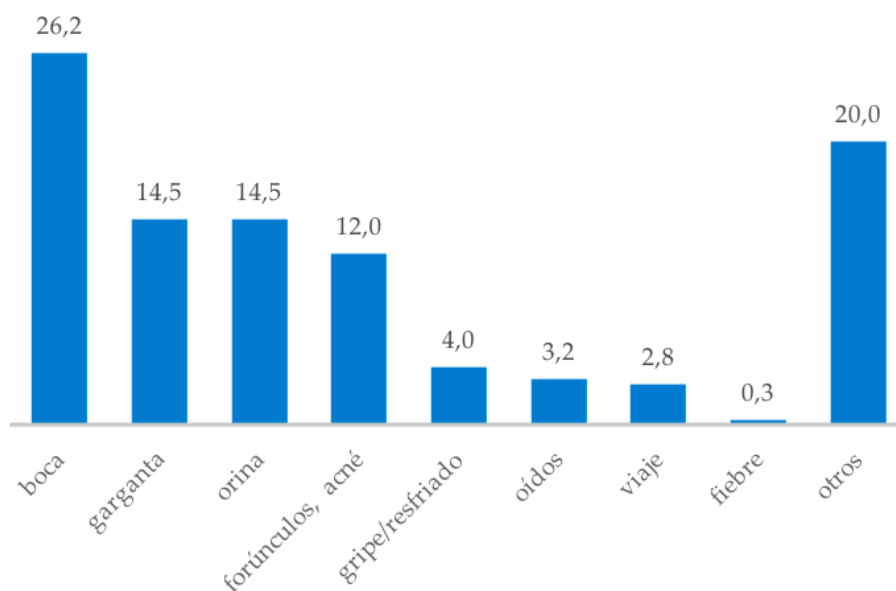
Figura 30. Resultados relativos al reciclaje de antibióticos



5.2.5 Patologías para las que se prescribe el antibiótico

Los tratamientos antibióticos más solicitados con prescripción médica fueron para infecciones bucales (26,2%), seguidas de las infecciones de garganta y orina (14,5%), según referían los pacientes en el momento de la dispensación (Figura 31). Un 20% de las prescripciones no pertenecían a ninguna categoría del cuestionario y fueron clasificadas como “otros”. Dentro de este grupo, destacan las infecciones oculares (9,6% del total de prescripciones del estudio) y respiratorias (5,2% del total).

Figura 31. Patologías para las que se prescribe tratamiento antibiótico, según refiere el paciente en el momento de la dispensación



Este porcentaje varía en las solicitudes de antibiótico sin receta, en las que los tratamientos solicitados eran principalmente para infecciones cutáneas (44,7%), de orina (21,1%) y oculares (19,7%).

5.3. RESULTADOS DE VARIABLES RELATIVAS AL PRESCRIPTOR

La mayoría de las prescripciones de antibióticos corresponden a médicos (78,4%), seguidos de odontólogos con un 18,2% y por último las prescripciones veterinarias para uso en mascotas suponen un 3,4%.

Tabla 4. Variables relativas al facultativo prescriptor

Variables relativas al facultativo que prescribe el AB (n=324)	Si (%)	No (%)
Realiza prueba diagnóstica	25,6%	74,4%
Prescripción de AB forzada por el paciente	11,9%	88,1%
Explica al paciente como tomar el AB	83,3%	16,7%
Completa correctamente los siguientes datos en la prescripción:		
Datos del prescriptor	96,6%	3,4%
Datos del paciente	72,7%	27,3%
Datos del tratamiento	75,8%	24,2%
El medicamento prescrito permite al paciente cumplir con la posología indicada	88,9%	11,1%

5.3.1. Realización de prueba diagnóstica

El 25,6% de los pacientes o cuidadores que traían receta, expusieron que les habían realizado algún tipo de análisis y/o prueba diagnóstica, el 74,4% restante manifestó que no.

5.3.2. Prescripción forzada por el paciente

El 11,9% de los pacientes reconoció haber forzado al facultativo prescriptor para que le prescribiese el antibiótico, el 88,1% afirmó que fue el doctor el que consideró que era necesario.

5.3.3. Cumplimentación de prescripciones de antibióticos

Del total de recetas, el 63,2% corresponden a recetas de la Seguridad Social; el 31,2% eran recetas privadas y el 5,6% de mutuas.

El 3,4% del total carecía de los datos completos del facultativo prescriptor, al 27,3% le faltaban los datos del paciente y al 24,2% los correspondientes a la dosis, posología y duración del tratamiento.

5.3.4. Explicación del tratamiento al paciente y/o cuidador

Al preguntar en la farmacia en el momento de la dispensación, si habían sido informados sobre como tomar el tratamiento antibiótico prescrito, un 83,3% afirmó que sí había sido instruido por su médico, mientras que un 16,7% de ellos no.

5.3.5. Cantidad de tratamiento antibiótico prescrito

Otra variable que se cuantificó fue la cantidad de antibiótico prescrito, se observó que la cantidad de antibiótico reflejada en la prescripción fue insuficiente en el 11,1% de los casos para cumplir con la duración del tratamiento indicado, en el 36,1% de los casos se ajustó perfectamente y en el 52,8% de las prescripciones hubo exceso de tratamiento (tabla 4).

5.4. RESULTADOS DE VARIABLES RELATIVAS AL FARMACÉUTICO

Tabla 5. Variables relativas al fármaco que lleva a cabo la dispensación

Variables relativas al fármaco que dispensa (n=328)	Sí (%)	No (%)
Explicación de dosis, precauciones y conservación	98,8%	1,2%
Promoción del uso correcto de AB para evitar resistencias	94,4%	5,6%
Explicación de la importancia de reciclar el AB sobrante	91%	9%

5.4.1. Dispensación de antibióticos con receta médica

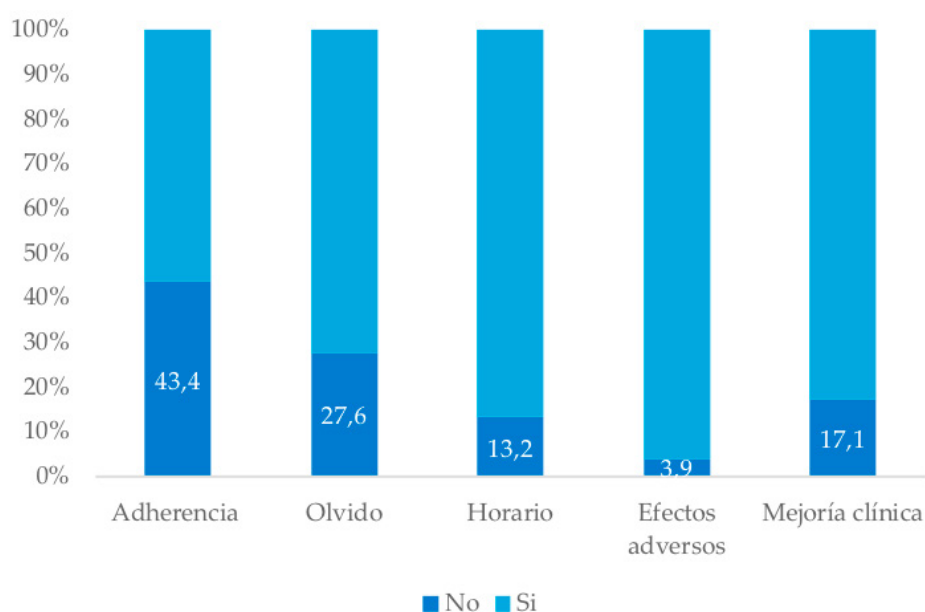
Siguiendo las guía de recomendaciones de la Comisión Europea (16), el 100% de los antibióticos dispensados en el estudio han sido bajo prescripción médica. No obstante, el 31,6% de los pacientes a los que se les negó la dispensación de antimicrobiano, aseguró que lo conseguiría sin problema en otra oficina de farmacia. Un 28,9% aceptó la derivación al médico y un 39,5% aceptó un tratamiento alternativo al antibiótico solicitado (Figura 29).

5.4.2 Intervención farmacéutica para mejorar adherencia y grado de satisfacción con el tratamiento antibiótico

Se observa que en la dispensación el farmacéutico explica al paciente en un 98,8% de los casos, la dosis, posología y duración del tratamiento prescrito, las precauciones que debe tener en cuanto a reacciones adversas y contraindicaciones y el modo de conservación del mismo (tabla 5).

Mediante la intervención farmacéutica se consigue una mejoría en la adherencia al tratamiento, que pasa de un 57,6% del grupo control a un 63,4% en el de intervención. En cuanto a los motivos de no adherencia del grupo control, fueron el olvido y la mejoría clínica los más destacados (Figura 32).

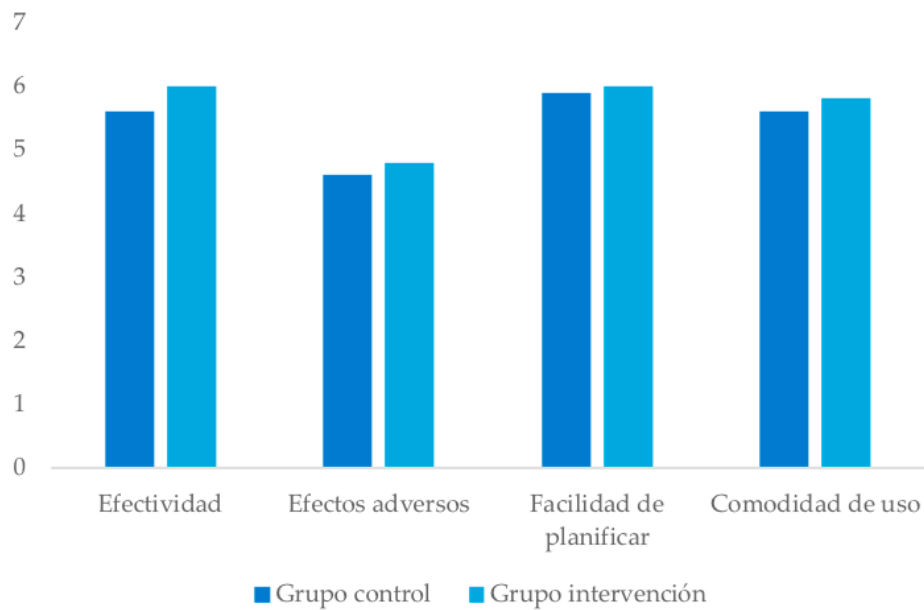
Figura 32. Grado de adherencia al tratamiento y motivos de la falta de adherencia, del grupo control



En cuanto a los resultados relacionados con el grado de satisfacción con el tratamiento del grupo control, los pacientes expresaron un alto grado de satisfacción según el Test TSQMH: la efectividad obtuvo una puntuación media de 5,6 sobre 7, lo que significa un estado de “satisfecho”. Los efectos adversos fueron valorados con una media de 4,6 sobre 5, lo que se corresponde a entre “muy poco” y “nada”. La facilidad de planificación de la toma de medicación obtuvo un 5,9 sobre 7, entre “fácil” y “muy fácil”. Finalmente, la comodidad de uso en su forma farmacéutica fue valorada con una media de 5,6 sobre 7, entre “fácil” y “muy fácil”.

También se obtiene un mayor grado de satisfacción con el tratamiento anti-biótico en el grupo de intervención, ligeramente superior en las cuatro variables de estudio (Figura 33).

Figura 33. Comparativa del grado de satisfacción con el tratamiento entre el grupo control y el grupo de intervención



5.4.3 Promoción del uso racional de antibióticos y explicación del correcto desecho del excedente en el Punto Sigre

El farmacéutico realiza una breve intervención en la que se promueve el uso correcto de los antibióticos para evitar la resistencia a los antimicrobianos en un 94,4% de las dispensaciones. En un 91% de los casos también se explica la importancia del reciclado del antibiótico sobrante en el Punto Sigre.

No se encuentran grandes diferencias entre el grupo de intervención y el de control con respecto al reciclaje de antibióticos. Después de 15 días de la intervención, el 55,5% de los pacientes tenía restos de medicación y sólo el 12,43% lo había reciclado. En el grupo control, el 56,6% de los pacientes tenía restos de tratamiento y solo el 11,66% de ellos lo había reciclado.

5.5. RESULTADOS DE VARIABLES RELATIVAS A GOBIERNOS E INDUSTRIA

5.5.1. Prescripciones de antibióticos informatizadas en el sector comunitario

Del total de recetas, el 63,2% corresponden a recetas de la Seguridad Social; el 31,2% eran recetas privadas y el 5,6% de mutuas. Las recetas correspondientes a la Seguridad Social son electrónicas, mientras que el 36,8% restante estaban prescritas a mano.

5.5.2. Presentaciones de medicamentos antibióticos comercializados con exceso de número de dosis

Se observa que la cantidad de antibiótico reflejada en la prescripción fue insuficiente en el 11,1% de los casos para cumplir con la duración del tratamiento indicado, en el 36,1% de los casos se ajustó perfectamente y en el 52,8% de las prescripciones hubo exceso de tratamiento que permite al paciente almacenar en su botiquín casero (tabla 4).

VI - DISCUSIÓN

VI - DISCUSIÓN

El uso irracional y excesivo de antibióticos es la principal causa del aumento de las resistencias bacterianas, esto es un hecho claramente establecido (51,73), esta tendencia es conocida como presión antibiótica (131). Por ello, en este estudio queremos analizar conjuntamente los factores impulsores del uso inadecuado de antibióticos por parte de médicos, farmacéuticos y pacientes para tener una visión global del problema y poder aplicar nuevas medidas que conduzcan a una mejora de la salud mundial. El gran tamaño de la muestra en comparación con otros estudios realizados previamente en España (77,132) y la participación de varios farmacéuticos de diferentes oficinas de farmacia se encuentran entre las principales fortalezas del estudio, ya que aumentan la generalización de los hallazgos.

6.1. FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE EN EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Los resultados de este trabajo destacan las diferentes causas por las que los pacientes pueden ser responsables de la aparición de resistencias bacterianas durante su tratamiento farmacológico. La razón principal del uso inadecuado de antibióticos, por parte del paciente, es la falta de adherencia al tratamiento.

En nuestro estudio, el 36,6% de los pacientes mostró falta de adherencia cuando se evaluó mediante el test de Morisky-Green-Levine. Nuestros resultados están en la línea con los observados en el estudio Incumat (77), realizado en dos servicios de urgencias en España, liderado por Vega-Cubillo y cols. En este estudio se registró una falta de adherencia del 33%, utilizando el mismo cuestionario. Codesal et al. en un estudio realizado en 2018 encontraron que un tercio de los pacientes comete errores de uso del tratamiento antibiótico (133).

El olvido fue el principal motivo de no adherencia al tratamiento (24,5%), resultado que también concuerda con lo descrito por los autores de distintos estudios, como el ya mencionado Incumat (77), otro realizado en la población

pediátrica, publicado en 2020 por Warembourg y cols. (134) y el de intervención farmacéutica llevado a cabo por Paravattil et al. en 2021, en el que también utilizaron la llamada telefónica una vez terminado el tratamiento para la comprobación de la adherencia, con la que consiguieron una mejora del cumplimiento por parte de los pacientes (135).

Kardas y cols. publicaron un metaanálisis donde revisaron 2.848 artículos y observaron que, de media, el 38% de los pacientes no cumplieron con la adherencia. También observaron que se alcanzaban porcentajes más altos de incumplimiento cuando la adherencia se evaluaba por otros métodos en lugar de Morisky-Green-Levine (136). También encontramos un porcentaje similar de falta de adherencia (38%) en el estudio realizado por Youngster y sus cols. pediatras en EEUU, donde se analizaba la adherencia al tratamiento antibiótico a corto plazo en niños, de los que el 62% si cumplió con una adherencia general (137).

Almomani y cols. en una investigación en la que participaron 2.000 pacientes, encontraron una falta de adherencia al tratamiento antibiótico del 32,1%, muy similar a nuestros resultados (138). Algo más alto fue el incumplimiento en el estudio realizado en Francia por Faure y cols. donde se evaluó la adherencia al antibiótico en pacientes después de regresar a casa, resultando un 43,2% de ellos incumplidores (139).

En todos los estudios mencionados se han observado porcentajes de adherencia muy similares a los nuestros, sin embargo, hemos encontrado diferencias en la bibliografía existente cuando los métodos de medición de la adherencia no dependían de lo que respondía el paciente. En el estudio realizado por Llor y cols. en el que la adherencia al tratamiento antibiótico se evalúa mediante una técnica de seguimiento objetivo que registra cada apertura del paquete del medicamento (MEMS), demostró que solo el 30% de los pacientes tenían una adherencia excelente, siendo el 70% restante parcialmente incumplidores, lo que podría explicar una tendencia a sobrestimar la adherencia cuando se utiliza un método autoinformado (140).

Otros investigadores analizaron también la adherencia con medidas objetivas, Navarro-Gómez y cols. evaluaron la adherencia determinando los valores séricos del antibiótico con cromatografía líquida. Observaron que el 48% de los pacientes no habían cumplido correctamente las pautas de prescripción (141).

Chen et al. (142), analizaron la adherencia al tratamiento antibiótico y observaron que el 60% de los pacientes no cumplían correctamente, debido a varios factores como la demografía, el tipo de enfermedad o el conocimiento

del tratamiento antibiótico. El desconocimiento sobre el tratamiento antibiótico mostró una mayor relación con la no adherencia. Este resultado coincide con el observado en nuestro estudio en el momento de la dispensación, en el que un 24,7% de los pacientes desconocía la dosis y pauta posológica prescrita, un 49,7% las precauciones, efectos adversos y contraindicaciones y un 21% las instrucciones de conservación.

Entre los resultados obtenidos, encontramos que más de un tercio de los pacientes infrautilizaron el tratamiento antibiótico y, a pesar de ello, resolvieron su problema de salud. Numerosos estudios de los últimos años, como el del grupo liderado por Spellberg y cols. han demostrado que las terapias antimicrobianas de corta duración (3 a 5 días) son al menos tan eficaces como las de 7 a 14 días (143). Sin embargo, sigue siendo una herramienta infrautilizada por los prescriptores que mejoraría el cumplimiento de la adherencia y ahorraría costes médicos (143,144). Otra investigación, liderada por Giancola y cols. demostraron una mejoría en la adherencia al tratamiento antibiótico en cistitis no complicada, al realizar una intervención en la que se redujo el número de días de tratamiento un 23%, consiguiendo un aumento de la adherencia del 29,4% al 76,3% (145). Recordamos que prescribir antibióticos en la dosis y duración efectiva más corta es una de las directrices dadas por la CE en su plan "Una sola salud" (107).

En cuanto a la satisfacción del paciente, los resultados mostraron una muy buena evaluación en términos de efectividad, efectos adversos, facilidad y comodidad de uso. A pesar de que el 36,6% de los pacientes no cumplieron con la posología indicada, la facilidad para planificar las diferentes dosis de antibiótico fue calificada como "muy fácil". Este hecho podría ser un indicador de la falta de conciencia de la población actual sobre el problema de la resistencia a los antimicrobianos.

La Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios, aprobada en julio de 2006, tipifica como infracción grave, en su artículo 101.16, "la dispensación de medicamentos o productos sanitarios sin receta cuando se requiera" (146). Los pacientes entienden que todo antibiótico requiere de prescripción médica, como quedó reflejado en la encuesta mundial de la OMS a 9.772 pacientes, en la que más de un 90% estaba de acuerdo con esta afirmación (147).

A pesar de ello, el 18% de los pacientes que solicitaron tratamiento antibiótico no tenían receta. Este resultado es superior al observado por Molinero y cols. en 2020 con sólo un 5% de solicitudes de antibióticos sin receta (62).

Este hecho podría explicarse por el hecho de que el estudio se realizó en dos farmacias de costa, donde la población se triplica durante los meses de verano, lo que puede explicar la mayor dificultad del paciente desplazado para conseguir cita con el prescriptor, tal como han expresado los pacientes en un estudio (148). Sin embargo, publicaciones previas han descrito tasas ligeramente más altas, como la observada por Salar (2006) donde un 22,6% de las solicitudes de antibióticos orales eran sin prescripción médica (76). Una encuesta realizada a 1.600 farmacéuticos de la Comunidad de Madrid en 2019 mostró que al 99% se le había pedido algún antibiótico sin receta durante el último año (75). Los farmacéuticos encuestados en el estudio realizado por Vázquez argumentaron que el tiempo que pasa hasta que le dan una cita médica al paciente hace que estos acudan directamente a la farmacia (149).

Observamos altas tasas de automedicación por parte de los pacientes, al preguntarle el motivo de la ausencia de prescripción, un 6,6% argumentó que se la habían prescrito oralmente, un 7,9% que la prescripción había sido insuficiente y necesitaba terminar el tratamiento y el 85,5% restante fue considerado automedicación.

Este porcentaje coincide con otros estudios realizados en España, Nepal y Nigeria que muestran la prevalencia de automedicación en 72,7%, 81,4% y 86% respectivamente (150–152). La automedicación con antibióticos supone un gran riesgo para la salud, pueden aparecer reacciones adversas, aliviar falsos síntomas y surgir nuevos microorganismos resistentes por su uso. El origen del problema de la automedicación es la falta de conocimiento de la población general en materia de las RAM (148).

Tras la negativa a la dispensación y explicación del problema de la resistencia a los antibióticos, un 31,6% de los pacientes expresó su malestar y expuso que acudiría a otra oficina de farmacia donde siempre le dispensan los medicamentos antibióticos sin problema. Dato que puede llevarnos a pensar que hay compañeros farmacéuticos que siguen sin cumplir la legislación vigente. En el estudio llevado a cabo por Vázquez se identificaron las actitudes que pueden llevar a los farmacéuticos a dispensar antibióticos sin receta y estas fueron complacencia con los pacientes, miedo a complicaciones de la enfermedad y la falta de responsabilidad de médicos, odontólogos, pacientes y el propio sistema sanitario. Estima que un tercio de las dispensaciones de antibióticos en farmacia podrían ser sin receta (149).

Un 28,9% aceptó la derivación al médico para que realizara un correcto diagnóstico de su posible enfermedad, porcentaje similar al 36,1% que se encontró en

el estudio de Guinovart y cols. en el que el paciente que solicitaba antibiótico sin receta era derivado al médico de atención primaria (153). El 39,5% restante aceptó un tratamiento alternativo sin antibiótico para tratar sus síntomas y fue advertido de que, si no mejoraba, debería acudir a su médico de cabecera.

Los resultados referentes al grado de conocimiento del paciente muestran que los pacientes conocen para que tipo de patología infecciosa se le ha prescrito el antibiótico (97,5%). Este porcentaje disminuye al 75,3% cuando se analiza si conocen la dosis, pauta posológica y duración de tratamiento que deben seguir, porcentaje ligeramente superior al encontrado en la encuesta mundial realizada por la OMS en 2015 a pacientes de países desarrollados, donde el 71% comprendía que tenía que cumplir con la duración prescrita del tratamiento, aunque antes de terminarlo se sintieran mejor (84).

En otro estudio realizado en 10 farmacias de Toledo, observaron que el porcentaje de pacientes que recuerda correctamente la pauta de antibiótico prescrita por su médico era de un 63,2% (154), porcentaje que aumenta en el estudio realizado en 5 oficinas de farmacia en 2020, donde el 90% lo conocía (132).

Un 21% desconoce las condiciones de conservación del medicamento solicitado. Los medicamentos antibióticos deben almacenarse en condiciones óptimas para mantener su eficacia. Los envases que incluían formas farmacéuticas de cápsulas, comprimidos y sobres no presentaban una complicación para su almacenamiento, era suficiente con mantenerlo en un lugar fresco, seco y no expuesto a la luz solar. Las presentaciones de antibióticos para niños son en su mayoría en suspensión, y una vez preparada, deben mantenerse refrigeradas entre 2 y 8 °C. Los pacientes argumentaron no conocer bien cómo preparar la suspensión y encontraron dificultades a pesar de leer los prospectos. Resulta necesaria, por tanto, la comunicación verbal con profesionales sanitarios, tanto médicos como farmacéuticos, que aseguren una correcta preparación y conservación de antimicrobianos en la población infantil.

Por último, cabe destacar que solo el 50,3% conocía los efectos adversos, precauciones y contraindicaciones más relevantes de los tratamientos antibióticos que les habían prescrito, cuando fueron preguntados en el momento de la dispensación. En el estudio realizado por Ekambi y cols. sobre conocimientos y actitudes de los pacientes con los antibióticos, encontraron que un 58,2% conocía los efectos adversos, porcentaje ligeramente superior a nuestros resultados (155).

Tras finalizar el tratamiento prescrito por el médico, el excedente debe ser llevado al Punto Sigre que encontramos en la farmacia. En España se destruyen todos los residuos de medicamentos, según la legislación sobre medicamentos de la AEMPS. Se recogieron datos durante periodos de emergencia sanitaria por la Covid-19, pero nada impidió que el paciente reciclara su tratamiento sobrante, ya que las farmacias españolas permanecieron abiertas.

En el 91% de las dispensaciones se fomentó el reciclaje por parte del farmacéutico. El 74% de los pacientes desconocían la importancia de reciclar los excedentes de tratamiento antibiótico al ser advertidos en el momento de la dispensación, argumentando que su intención era almacenarlos en casa.

El 56 % de los pacientes tenía restos de tratamiento después de usarlo y solo el 11 % lo recicló después de completar la fase 2. El exceso fue provocado por dos motivos, envases de medicamentos con mayor número de dosis que las necesarias o porque el paciente no cumplió correctamente con la adherencia.

Una encuesta aleatoria de 1.000 hogares españoles, realizada por González y cols., observó que el 37% de ellos tenía una o más cajas de antibióticos almacenadas, pero solo en el 30% de los casos eran para un tratamiento activo (156). El grupo de investigación liderado por Arias-Puente, describió que el 35% de los pacientes que acuden a la oficina de la farmacia tenía antibióticos en su botiquín de primeros auxilios (78).

Un estudio realizado en EEUU por Dantuluri y cols. mostró que un 62% de los padres que había utilizado un antibiótico para sus hijos había almacenado en casa el tratamiento. El 38% restante si lo desechó; este mayor porcentaje puede explicarse porque en ese estudio se incluía a aquellos pacientes que tiraban el tratamiento a la basura, no siendo necesario el correcto reciclaje del mismo en la farmacia (157).

El alto porcentaje de pacientes con tratamiento sobrante implica un alto riesgo de automedicación, como evidenció el estudio europeo de 2008, que demostró que dispensar la cantidad exacta de tratamiento antibiótico se asociaba con una disminución del riesgo de automedicación (158). Cabe recordar que en países como Reino Unido, República Checa o EEUU, se dispensa la cantidad exacta de tratamiento para cumplir con el tratamiento prescrito (159).

Según el último sondeo, realizado por Sigre en 2022 sobre el reciclaje de medicamentos en general (no antibióticos exclusivamente), los pacientes van siendo más conscientes de la importancia del correcto desecho de los mismos. Un 91%

considera que tirar los medicamentos a la basura o por el desagüe perjudica el medio ambiente y un 86% recicla sus tratamientos caducados o que ya no necesita en el Punto Sigre de la farmacia.

La mala noticia es que también se observa que el 44% de los pacientes desconoce que no reciclar el tratamiento antibiótico contribuye al desarrollo y propagación de resistencias a los antibióticos (160). Los inferiores resultados de reciclaje de nuestro estudio (11%), podrían explicarse por dos motivos. Los pacientes podrían guardar los antibióticos para posibles necesidades futuras, conscientes de la dificultad creciente de obtener un antibiótico sin receta, o bien, muchos manifestaron en la segunda encuesta que no habían reciclado el tratamiento aún (15 días después de retirarlo), pero que lo harían en la próxima visita. Independientemente del motivo el resultado muestra que el farmacéutico tiene que mejorar la dispensación activa haciendo especial hincapié en la importancia del reciclado del excedente del tratamiento antibiótico.

La prescripción de la cantidad exacta de medicamento impediría al paciente acumular restos de antibióticos y escapar del control sanitario del uso correcto de antibióticos. Otra opción sería realizar una actualización de la última adecuación de envases antibióticos, la última realizada en España por la AEMPS data de 2012 (161). Nuevos formatos supondrán un mejor ajuste del número de unidades de los envases a las necesidades de los pacientes, utilizando el criterio que establezcan las últimas guías de prescripción de antibióticos. Esta última idea se encuentra entre las líneas estratégicas a seguir del PRAN, para el período 2022-2024 (162).

Respecto a las patologías para las que se prescriben antibióticos, los más solicitados con prescripción médica fueron para infecciones bucales (26,2%), seguidas de infecciones de garganta y orina (14,5%), según referían los pacientes en el momento de la dispensación.

Los resultados coinciden en su mayoría con el estudio publicado en 2020, realizado por Molinero y cols. en los que las dispensaciones de antibióticos fueron para tratar infecciones de orina, bucales y respiratorias (62). En el estudio realizado por Llors y Cots en farmacias de Cataluña, las dispensaciones de antibióticos sin receta fueron mayores para los síntomas de infecciones de orina, seguidas de las de garganta y bronquitis (163). En el estudio de Auta et al. la sintomatología más común para la que se solicitó el tratamiento antibiótico fue para infección de orina (164).

6.2. PROCESO DE DIAGNÓSTICO, PRESCRIPCIÓN E INFORMACIÓN AL PACIENTE POR EL FACULTATIVO SANITARIO

En el presente estudio, un 74,4% de los participantes manifestó que no le habían realizado ningún tipo de prueba diagnóstica, al 25,6% de ellos sí, porcentaje ligeramente inferior al 35% observado en el estudio liderado por Fernández-Urrusuno, que se realizó en 30 áreas de salud, correspondientes a 12 comunidades autónomas de España (165). Este mismo grupo de investigación, estimó que el 80,1% de las prescripciones de antibióticos habían sido inadecuadas, siendo los motivos principales el no registro de proceso infeccioso (44,5%), la duración incorrecta del tratamiento prescrito (15,5%) y la utilización de un antibiótico que no era el adecuado (11,5%) (166).

Calle-Miguel et al. que declaran que el 90% de las prescripciones se realizan en el ámbito extrahospitalario (167), al igual que en el estudio realizado por Dyar y cols. que sugieren además que la mitad de ellas son inapropiadas (52).

El uso de pruebas de diagnóstico rápidas en la consulta médica, ha demostrado ser una eficaz medida en la lucha contra la resistencia a los antibióticos, pues brindan a los prescriptores información sobre el organismo causante de la infección, lo que representa una oportunidad para seleccionar el antibiótico preciso para la infección bacteriana a tratar (65,168). La correcta identificación del patógeno y su perfil de sensibilidad, permite al médico seleccionar antibióticos de espectro reducido, quedando reservados los de amplio espectro para infecciones más complicadas de tratar. A la selección de una correcta prueba de diagnóstico hay que añadir los datos referentes a la prevalencia de patógenos locales, los datos de susceptibilidad de los mismos y las pautas de prescripción de la zona (6), asegurando así una correcta elección de antibiótico.

Si bien su eficacia está más que demostrada, existen estudios que revelan que las opiniones sobre el uso de pruebas de diagnóstico rápidas entre los médicos son variadas. Exponen que pueden servir para la confirmación de la inexistencia de infección a pacientes exigentes de antibiótico, pero defienden que no necesitan de estas pruebas en los casos que tienen claro el diagnóstico según la clínica del paciente, quedando limitado su uso a casos excepcionales (169).

Para un uso racional de antimicrobianos se hace esencial el estudio y aplicación de las guías de prescripción antimicrobianas. El proyecto realizado por Stoll y cols. integró las guías de práctica clínica de antimicrobianos con los antibiogramas

locales, con el objetivo de mejorar la adherencia a las mismas. Tras la intervención se obtuvo una mejora en el cumplimiento de las guías del 87,3% frente al 45,5% en la selección del antibiótico (170). En el estudio de March López, en el que se llevó a cabo un programa de optimización de antibióticos del PROA en atención primaria, se consiguió reducir un 16,85% el consumo de antibióticos, pasando de 16,01 DHD a 13,31 DHD (171). La falta de tiempo en consulta y la ausencia de pruebas de diagnóstico rápidas en los ambulatorios suponen una barrera para el correcto diagnóstico de las enfermedades infecciosas y dan lugar a la elección de un antibiótico inadecuado.

Si analizamos la figura del facultativo que prescribe, encontramos que el 11,4% de las prescripciones se realizan a petición del paciente.

Un estudio realizado en 3251 pacientes de oficinas de farmacia, demostró que el 25% de ellos reconoce haber obligado a su médico y/o farmacéutico a un tratamiento antibiótico (125, 172), resultado similar al observado en nuestro estudio.

En el estudio realizado por Cole y cols. en Reino Unido, en el cual se entrevistó a 1000 médicos de atención primaria, más de la mitad de ellos (55%) expusieron que sentían presiones por parte de sus pacientes para que les prescribieran un tratamiento antibiótico (173).

Varios autores han demostrado que cuando el paciente va a las citas médicas con más frecuencia, aumenta el número de prescripciones de antibióticos, incluso si el médico tiene una enorme carga de trabajo (174). El bajo nivel socioeconómico y las consultas privadas en las que el paciente paga son factores que aumentan las posibilidades de obtención de antibióticos (13).

Un estudio realizado por López-Vázquez y cols. en el que se analizaron los motivos más frecuentes de prescripciones erróneas de antibióticos observó que la complacencia y el miedo a posibles complicaciones con el paciente eran los motivos principales (175). Otro estudio realizado en Murcia en 2023, liderado por Arnau-Sánchez, defiende que los pediatras tienen mayor temor a no prescribir un antibiótico en una enfermedad potencialmente grave que a una prescripción de antibiótico innecesaria (176).

Kohut y cols. preguntaron a los médicos sobre la conducta de los pacientes en consulta y afirmaron que la demanda de antibióticos fue el motivo más común de prescripciones de antibióticos no indicados. Los motivos de prescripción innecesaria eran que, el paciente percibiese el valor de la consulta, evitar conflictos

con ellos y considerar la explicación del problema de resistencia a los antibióticos supondría un esfuerzo innecesario (177). Farley y cols. observaron que la presión del paciente sobre los médicos es una de las principales causas del uso excesivo de antibióticos (178). Al igual que el estudio realizado en Malta a los médicos de atención primaria, que argumentaron que los pacientes, al no recibir la receta de antibiótico, manifestaban su insatisfacción amenazando con acudir a la consulta de otro médico (179).

Respecto a la correcta cumplimentación de la receta, según la legislación vigente, se debe incluir nombre y apellidos, número de identificación y año de nacimiento (180), en nuestro estudio el 27,3% de las recetas recibidas fueron inadecuadas porque los datos del paciente no estaban completos. Al 24,2% le faltaban los datos correspondientes al tratamiento (denominación, dosificación, forma farmacéutica, número de envases, número de unidades por envase, posología, duración y fecha de prescripción). El 3% de ellas carecían de los datos del profesional prescriptor (nombre y apellidos, datos de contacto, cualificación, número de colegiado y firma original). Se han obtenido resultados muy similares a un estudio realizado en España con 3569 recetas privadas analizadas, de las cuales el 29% no cumplían con la legislación (172). En la tesis de Bernabé, se encuentra que en un 23% de las prescripciones no se informa de la posología y a un 35,6% le falta la información correspondiente a la duración del tratamiento (123).

En la presente tesis el 83,3% de los pacientes y/o cuidadores habían sido informados por el prescriptor sobre cómo usar el tratamiento antibiótico. Este resultado coincide con la encuesta realizada por la OMS en 2015 a 9.772 personas de 12 países, de las que el 86% dijeron que habían recibido asesoramiento de un profesional médico (84), y es superior al 66,7% de los médicos que sí informaron en el estudio realizado en 2019 en Camerún (155).

A pesar de la actual saturación de las consultas de atención primaria y el poco tiempo que tienen los médicos por paciente, los resultados muestran la implicación de los prescriptores con el hecho de que el paciente conozca cómo tiene que tomar su tratamiento antibiótico.

Al analizar las prescripciones que llegan a la oficina de farmacia, observamos que la cantidad de antibiótico prescrito fue insuficiente en el 11,1% de los casos, los envases tenían menos unidades de las requeridas, lo que hace imposible cumplir con la duración del tratamiento. En el 36,1% de los casos el número de dosis del

envase prescrito coincidía con las necesarias para completar la pauta posológica y se consideraron ajustadas. En más de la mitad de las recetas analizadas, 52,8%, se prescribieron envases de medicamentos que contenían mayor número de dosis del necesario, lo que permitió al paciente acumular antibióticos en su casa, quedando fuera del control en materia de prevención de las RAM.

En el estudio realizado por Machowska y cols. en 2019, en el que se estudiaron los factores impulsores de resistencia a nivel europeo, se observó que las prescripciones de más de 6 días de duración se asociaban a un mayor número de medicamentos sobrantes (61%), con respecto a aquellas recetas que correspondían a tratamientos de tres días de duración (6%) (6).

6.3. PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LA DISPENSACIÓN ACTIVA DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO CONSIDERANDO EL USO RACIONAL DE LOS MISMOS

Según la Comisión Europea, es papel del farmacéutico dispensar antibióticos sólo con receta médica y comprobar que el paciente conoce la posología, duración, posibles contraindicaciones, efectos adversos e interacciones con alimentos u otros medicamentos (17). También deben promover la correcta eliminación del exceso de tratamiento, así como participar en programas de salud que fomenten el uso racional de los antibióticos (17).

Todas las dispensaciones de antibióticos realizadas en el estudio fueron con receta médica, no obstante, el 31,6% de los pacientes que solicitaron antibióticos sin receta aseguraron que nunca tuvieron ningún problema para adquirirlos en otras farmacias de la zona.

Un estudio realizado hace más de una década en Europa mostró que el 54% de los pacientes que se habían automedicado con antibióticos los habían obtenido sin receta directamente en la farmacia (79).

En 2014 se realizó en España una encuesta a 286 farmacéuticos, donde el 65% de ellos afirmaron haber dispensado antibióticos sin receta (181). Otro estudio realizado en 2009 en 197 oficinas de farmacia de Cataluña, mostró que el 45% de los antibióticos dispensados no tenían una receta médica (182). En el estudio realizado por Zapata-Cachafeiro y cols. en el que participaron 977 farmacias del noroeste de España, se obtuvo tratamiento antibiótico sin receta en un 18,8% de ellas (183).

Bianco y cols. publicaron en 2021 los resultados de un estudio realizado a far-

macéuticos comunitarios de Italia, en el que un 37,1% de ellos reconocía que había dispensado antibióticos sin receta (184).

En la revisión sistemática publicada en 2019 por Auta y cols., se estudió la dispensación de antibióticos sin receta en 24 países, determinando que la proporción global agrupada de dispensación de antibióticos sin receta fue del 62%, porcentaje que aumenta al 78% en América del Sur. En la realizada por Li et al. en 2023, que incluye 162 estudios que cubren 52 países, la proporción global de venta sin receta fue muy similar, del 63,4% (185).

En la encuesta realizada a farmacéuticos comunitarios de Portugal, liderada por Roque y cols. en la que se analiza la influencia del farmacéutico en las dispensaciones de antibióticos sin receta, se observó que el mismo farmacéutico reconocía estar de acuerdo con dispensar antibióticos sin prescripción en el caso de infecciones de orina y dentales (186), coincidiendo con las solicitudes de los pacientes. Estas actitudes pueden crear confusión en la población general y suponen un paso atrás en la lucha contra las RAM. El farmacéutico, como garante del medicamento, debe mostrarse implacable en este sentido.

Todos estos datos ponen de manifiesto el incumplimiento, por parte de las oficinas de farmacia, de la legislación vigente en materia de venta de antimicrobianos sin receta. Es necesario, por tanto, un mayor control del cumplimiento de las directrices por parte de las autoridades sanitarias, mediante inspecciones de sanidad que controlen estrictamente estas conductas. Si la situación actual no cambia, se haría necesario un endurecimiento de las sanciones que podría, finalmente, motivar al farmacéutico a actuar con mayor responsabilidad.

6.4. DESCRIBIR CÓMO EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO INFLUYE EN LA TERAPIA ANTIBIÓTICA

El 99% de los pacientes fueron informados sobre su tratamiento, porcentaje superior al 84% encontrado en otros estudios similares (121).

Mediante la intervención farmacéutica se consigue una mejoría en la adherencia al tratamiento, que pasa de un 57,6% del grupo control a un 63,4% en el de intervención. En la tesis doctoral realizada en 2015 por Bernabé, el porcentaje de adherencia aumentó de un 48,4% del grupo control a un 67,2% del grupo de intervención (123).

La entrevista motivacional del farmacéutico con el paciente ha supuesto importantes mejoras en la adherencia a los tratamientos antibióticos, como refleja el estudio realizado en 2014 en el Hospital Yale-New Haven de EEUU, que realizaron Eyller y cols. (187). Otro estudio dirigido por Paravattil et al. en el que la intervención farmacéutica consistía en una devolución de llamada telefónica, también mejoró los porcentajes de adherencia (135).

Los pacientes en general se encuentran complacidos con su tratamiento. En cuanto a los resultados relacionados con el grado de satisfacción con el tratamiento del GC, los pacientes expresaron un alto grado de satisfacción según el Test TS-QMH: la efectividad obtuvo una puntuación media de 5,6 sobre 7, lo que significa un estado de "satisfecho". Los efectos adversos fueron valorados con una media de 4,6 sobre 5, lo que se corresponde a entre "muy poco" y "nada". La facilidad de planificación de la toma de medicación obtuvo un 5,9 sobre 7, entre "fácil" y "muy fácil". Finalmente, la comodidad de uso en su forma farmacéutica fue valorada con una media de 5,6 sobre 7, entre "fácil" y "muy fácil".

Este alto grado de satisfacción coincide con el estudio realizado por Spurling et al., donde un 91% de los pacientes con tratamiento antibiótico inmediato se mostró satisfecho con el mismo (188). En el grupo de seguimiento farmacoterapéutico, el grado de satisfacción es ligeramente superior en las cuatro variables de estudio.

En el 94,4% de las dispensaciones activas correspondientes a nuestro estudio, el farmacéutico promovió el uso racional de antibióticos para evitar las resistencias, en el 5,6% restante no fue posible por falta de tiempo. La implementación del protocolo de dispensación de antibióticos diseñado por el Ministerio de Salud permitió obtener estos resultados.

Según el estudio realizado por Tijilos y cols. los farmacéuticos consideran la administración correcta de antibióticos a sus pacientes como una prioridad, a pesar de que ello suponga una carga adicional a sus labores profesionales diarias (189). Según los resultados de la investigación de Saleh y cols., los farmacéuticos se sienten entusiasmados con la idea de contribuir a la lucha frente a las RAM mediante la educación sanitaria a sus pacientes (190).

Un 62,7% de los participantes de nuestro estudio afirma conocer el problema de la resistencia a los antibióticos, porcentaje muy similar al estudio publicado en 2019 por Farley y cols., en el que un 61% de los pacientes se mostraron preocupados por las RAM y entendían que los antibióticos funcionarían peor en un futuro si se

utilizaban en exceso (178). En la encuesta mundial de la OMS, el 72% de los entrevistados identificaron correctamente “Muchas infecciones se están volviendo cada vez más resistentes al tratamiento con antibióticos” como verdadera (84).

Del total de recetas del presente estudio, el 63,2% corresponden a recetas de la Seguridad Social, el 31,2% eran recetas privadas y el 5,6% de mutuas. Las recetas correspondientes a la Seguridad Social son electrónicas, mientras que el 36,8% restante estaban prescritas a mano. Los resultados coinciden con los últimos datos del PRAN correspondientes a 2021, donde un 33,69% eran privadas y el 66,3% correspondían a receta oficial más mutuas (103).

Una directriz común en las estrategias de los distintos gobiernos es la de informatizar las prescripciones de antibióticos para llevar un control más exhaustivo del consumo de los mismos. Un estudio realizado en Grecia en 2021, por Kopsidas y cols., obtuvo unos resultados muy esperanzadores, que pueden marcar el camino a seguir por el resto de países. En su estudio, acudieron a 110 farmacias situadas en Atenas solicitando ciprofloxacino y amoxicilina-clavulánico sin receta médica, simulando síntomas de infección. Todos los farmacéuticos se negaron a dispensar el ciprofloxacino y solo uno de ellos dispensó la amoxicilina-clavulánico. La nueva legislación griega de 2020, que solo permite la dispensación de antibióticos mediante receta electrónica, parece ser la clave del éxito. Se comparó con el estudio realizado en 2008 y la dispensación de amoxicilina-clavulánico sin receta se redujo del 100% en 2008 al 1% en 2021, mientras que la de ciprofloxacino disminuyó del 53% en 2008 al 0% en 2021 (191).

Es necesario fortalecer los datos sobre uso y resistencia a los antibióticos. El registro electrónico de las prescripciones de antibióticos reforzaría la vigilancia del consumo de los mismos y permitiría comprobar si las directrices dadas a médicos, odontólogos, podólogos, veterinarios, farmacéuticos y pacientes se están llevando a cabo de forma satisfactoria o se están empleando recursos de forma ineficaz.

En resumen, los resultados obtenidos han permitido predecir que las políticas de prevención de antibióticos no están obteniendo todos los cambios esperados en pacientes, médicos prescriptores y farmacéuticos.

Si analizamos al paciente, este estudio pone en relieve la presión que se ejerce tanto sobre los médicos como sobre los farmacéuticos para obtener antibióticos sin receta. Por lo tanto, son necesarias campañas educativas para generar cambios en la actitud de los ciudadanos sobre el uso de antibióticos, así como promover medidas de prevención y control de infecciones para la población en general.

Si nos centramos en los prescriptores son necesarias campañas permanentes de formación sobre prescripción de antibióticos, uso de guías clínicas actualizadas, optimización de las pautas de tratamiento para evitar remanentes y uso de pruebas de diagnóstico rápido para poder optimizar el tratamiento.

Es necesario que el farmacéutico se implique y realice una dispensación activa de antibióticos, donde haga participe al paciente de aspectos claves como son el cumplimiento de la terapia antibiótica completa, la imposibilidad de dispensar un antibiótico sin receta o no almacenar excedentes de esta terapia en casa. El seguimiento farmacoterapéutico es una herramienta al alcance de los profesionales que mejora la adherencia al tratamiento y la optimización del mismo.

Prescripciones informatizadas, dotación de pruebas diagnósticas en las consultas médicas, adecuación de envases de antibióticos y campañas informativas enfocadas a todos los implicados mejorarían la problemática actual. Se deben aunar esfuerzos en la vigilancia para que las directrices dadas se cumplan.

VII - CONCLUSIONES

VII - CONCLUSIONES

El uso excesivo e inadecuado de antibióticos es el principal factor que contribuye a la aparición de nuevas resistencias bacterianas a los antibióticos. Los resultados de este estudio sugieren que puede haber un nivel significativo de uso inadecuado de antibióticos en la comunidad local, encontrando deficiencias significativas en la prescripción de los proveedores, en la dispensación realizada en las farmacias y, finalmente, en el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

- Los pacientes presionan con éxito a los médicos y las farmacias, lo que los lleva a usar antibióticos de manera inapropiada. Mitigar la presión del paciente puede tener el mayor impacto para frenar el uso excesivo de antibióticos en España.
- Más de un tercio de los pacientes no cumple correctamente con el tratamiento antibiótico prescrito. Optimizar las pautas de tratamiento a ciclos más cortos y desarrollar campañas de formación en materia de tratamientos antibióticos podría mejorar la adherencia a los mismos.
- Solo un 11% de los pacientes recicla el excedente antibiótico en el Punto Sigre de la farmacia. Evitar los restos de medicación dispensando el número exacto de comprimidos necesarios mejoraría considerablemente el uso correcto de los antibióticos.
- Tres cuartas partes de las prescripciones de antibióticos se realizan sin la confirmación de una prueba diagnóstica. Es necesario dotar a los médicos de atención primaria de tiempo y de recursos que les permitan utilizar pruebas de diagnóstico rápidas, asegurando la selección del antibiótico correcto.
- Más de la mitad de los antibióticos prescritos tenían dosis sobrantes y otro 11% fueron insuficientes para cumplir los tratamientos. Adecuar los envases a las recomendaciones de las guías supondría una disminución de los costes sanitarios y económicos.

- Una tercera parte del total de las prescripciones no están informatizadas y presentan errores de cumplimentación. La prohibición de recetas escritas a mano y la total implantación de prescripciones electrónicas, permitía reforzar la vigilancia del consumo de antibióticos a la vez que evitan los errores de cumplimentación.

Nos enfrentamos a una gran amenaza para la salud, el futuro es incierto en materia de antibióticos, por lo que es necesaria la estrecha colaboración de los gobiernos, la industria farmacéutica, los médicos y los farmacéuticos para desarrollar estrategias multidisciplinarias que permitan detener la tendencia actual.

VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El estudio tiene limitaciones de confiabilidad inherentes a los estudios de cumplimiento terapéutico ya que es un método de medición indirecto y subjetivo. Para minimizar estas limitaciones utilizamos el test de Morisky-Green-Levine, que utiliza 4 preguntas con respuesta sí/no para comprobar si el paciente ha sido adherente al tratamiento. Los resultados de la no adherencia pueden estar sesgados, ya que a todos los pacientes se les informó que comprobaríamos su adherencia al tratamiento en la fase 1, hecho que puede animarlos a cumplir correctamente con la recomendación de los proveedores y reciclar el exceso de tratamiento. Ya se ha expuesto que los métodos objetivos de medida de la adherencia obtienen distintos resultados.

Por otra parte, los participantes del estudio pertenecen a una misma área geográfica y no a diferentes regiones como otros estudios de resistencia a los antibióticos.

Es necesario realizar estudios que pongan de manifiesto las limitaciones del actual sistema sanitario, así como la obligada implantación de protocolos y guías actualizadas que ayuden a los clínicos a prescribir antibióticos y a los farmacéuticos a dispensarlos optimizando su correcto uso.

Resultaría muy interesante desarrollar estudios de investigación en los que médicos y farmacéuticos colaborasen en la búsqueda de estrategias que limitasen las malas conductas de los pacientes, permitiendo centrar los esfuerzos únicamente en el cumplimiento de los tratamientos.

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Ten health issues WHO will tackle this year [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
2. World Health Organization. 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis [Internet]. [citado 26 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240021303>
3. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. enero de 2022;S0140673621027240.
4. Mc Carlie S, Boucher CE, Bragg RR. Molecular basis of bacterial disinfectant resistance. *Drug Resistance Updates*. 1 de enero de 2020;48:100672.
5. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 1 de diciembre de 2015;33(10):692-9.
6. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. enero de 2019;16(1):27.
7. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Gabinete de Prensa - Notas de Prensa [Internet]. [citado 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4713>
8. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 de enero de 2019;19(1):56-66.

9. Rahimi S. Urgent action on antimicrobial resistance. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 de marzo de 2019;7(3):208-9.
10. Pérez Gracia, M.T. La pandemia silenciosa : resistencia bacteriana a los antibióticos : [Inauguración Curso Académico 2021-2022]. Lección inaugural leída en la Universidad CEU Cardenal Herrera (Valencia) en la apertura del curso académico 2021-2022 [Internet]. 6 de octubre de 2021 [citado 5 de junio de 2023]; Disponible en: <https://repositorioinstitucional.ceu.es/handle/10637/13083>
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption - Annual Epidemiological Report for 2019 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020 [citado 17 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2019>
12. Bernabé Muñoz E, Flores Dorado M, Martínez Martínez F. Grado de conocimiento del antibiótico prescrito en pacientes ambulatorios. *Aten Primaria*. abril de 2015;47(4):228-35.
13. Machowska A, Marrone G, Saliba-Gustafsson P, Borg MA, Saliba-Gustafsson EA, Stålsby Lundborg C. Impact of a Social Marketing Intervention on General Practitioners Antibiotic Prescribing Practices for Acute Respiratory Tract Complaints in Malta. *Antibiotics*. abril de 2021;10(4):371.
14. Karobari MI, Khijmatgar S, Bhandary R, Krishna Nayak US, Del Fabbro M, Horn R, et al. A Multicultural Demographic Study to Analyze Antibiotic Prescription Practices and the Need for Continuing Education in Dentistry. *Bio-Med Research International*. 17 de julio de 2021;2021:e5599724.
15. Camcioglu Y, Sener Okur D, Aksaray N, Darendeliler F, Hasanoglu E. Factors affecting physicians' perception of the overuse of antibiotics. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 de noviembre de 2020;50(8):652-7.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Los líderes mundiales reunidos en la Asamblea General de las Naciones Unidas se comprometen a adoptar una estrategia contra la resistencia a los antibióticos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 1d. C. [citado 15 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/laaemps/2016/ni-aemps_11-2016-reunion-onu-antibioticos/

17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2017 [citado 30 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/proposals-eu-guidelines-prudent-use-antimicrobials-humans>
18. Ministerio de Sanidad y Consumo, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) 2019-2021 | PRAN [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos-pran-2019-2021>
19. Green MW. Microbial antagonisms and antibiotic substances, by Selman A. Waksman. The Commonwealth Fund, New York, 1945. ix + 350 pages 23.5 × 15 cm. Price, \$3.75. Journal of the American Pharmaceutical Association. 1945;34(9):248-248.
20. Abraham EP, Newton GGF. Chemistry and classification of antibiotics. British Medical Bulletin. 1 de enero de 1960;16(1):3-10.
21. García Sánchez, J. E.; López, R.; Prieto, J. (eds.) Publicado por Prous Science, Sociedad Española de Quimioterapia, 1999. Librería: Llibres Bombeta [Internet]. [citado 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.iberlibro.com/Antimicrobianos-medicina-Garc%C3%ADa-Rodr%C3%ADguez-J.A-Sociedad/30708215528/bd>
22. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos [Internet]. [citado 29 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibioticos>
23. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos [Internet]. Organización Mundial de la Salud. [citado 19 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibioticos>
24. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical Microbiology and Infection. 1 de marzo de 2012;18(3):268-81.

25. Al-Nawas B, Ziegler A. Los antibióticos en odontología. *Quintessence* (ed esp). 1 de mayo de 2011;24(5):252-63.
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). FT_62484.pdf [Internet]. [citado 26 de abril de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62484/FT_62484.pdf
27. Vademecum Internacional. Ficha Técnica Rifampicina [Internet]. Vademecum. 2015 [citado 26 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-rifampicina-j04ab02>
28. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap (GPI-AEPAP). Guía-ABE - descripción-general-de-los-principales-grupos-de-farmacos-antimicrobianos-antibioticos- [Internet]. Guía-ABE. 2020 [citado 26 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.guia-abe.es/generalidades-descripcion-general-de-los-principales-grupos-de-farmacos-antimicrobianos-antibioticos->
29. Consejo General Colegios de Farmacéuticos. BOTPLUS [Internet]. Farmacéuticos. [citado 26 de abril de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmacuticos.com/>
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA Centro de información de medicamentos [Internet]. CIMA. 2017 [citado 26 de abril de 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Vancomicina Pfizer 1000 mg polvo para concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. CIMA. 2023 [citado 26 de abril de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73785/FT_73785.html
32. Instituto Químico Biológico. Bacitracina en Vademecum [Internet]. IQB: Medciclopedia. 2008 [citado 26 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b001.htm>
33. Instituto Químico Biológico. Ketoconazol en Vademecum [Internet]. IQB: Medciclopedia. 2012 [citado 26 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/k002.htm>
34. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1 de enero de 2009;27(1):44-52.
35. HIPRA. ¿Por qué aparecen las resistencias bacterianas? Mecanismos de resistencia [Internet]. *Small Ruminants*. 2021 [citado 20 de octubre de 2022].

- Disponibile en: <https://aboutsmallruminants.com/es/resistencias-bacterianas-estrategias-antibioticos/>
36. Dalmolin J, Nakano RL, Marcusso P, Boleta-Ceranto D de CF, Cogo J, Melo PGB de, et al. Mecanismos de expressão de resistência aos antibióticos e saúde pública. *Arq ciências saúde UNIPAR*. 2022;681-92.
 37. Marchetti ML, Errecalde JO, Mestorino ON. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos ocasionada por bombas de eflujo. *Bacterial antibiotic resistance by efflux pumps* [Internet]. 2011 [citado 25 de abril de 2023];31, n.º 2. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/11280>
 38. Mensa, J, Soriano A, López-Suñe E, Llinares P, Zboromyrska Y, Barberán J. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2021 por Mensa, J. - 9788488825339 - Journal [Internet]. Ediciones Journal - libros profesionales para la salud. 2021 [citado 6 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.edicionesjournal.com/Papel/9788488825339/Guía+De+Terapéutica+Antimicrobiana+2021>
 39. Garneau-Tsodikova S, Labby KJ. Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: overview and perspectives. *Med Chem Commun*. 20 de enero de 2016;7(1):11-27.
 40. Aslam B, Rasool M, Muzammil S, Siddique AB, Nawaz Z, Shafique M, et al. Carbapenem Resistance: Mechanisms and Drivers of Global Menace [Internet]. *Pathogenic Bacteria*. IntechOpen; 2020 [citado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/70581>
 41. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 30 de noviembre de 2014;78:3-13.
 42. Mensa J, Soriano, A, García-Sánchez J. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2020. 30ª Edición. Editorial Antares; 2020.
 43. Santos-Beneit F, Ordóñez-Robles M, Martín JF. Glycopeptide resistance: Links with inorganic phosphate metabolism and cell envelope stress. *Biochemical Pharmacology*. 1 de junio de 2017;133:74-85.
 44. Serisier DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 de mayo de 2013;1(3):262-74.

45. Solano-Gálvez SG, Valencia-Segrove MF, Prado MJO, Boucieguez ABL, Álvarez-Hernández DA, Vázquez-López R, et al. Mechanisms of Resistance to Quinolones [Internet]. *Antimicrobial Resistance - A One Health Perspective*. IntechOpen; 2020 [citado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/72711>
46. Xu G, Liu H, Jia X, Wang X, Xu P. Mechanisms and detection methods of Mycobacterium tuberculosis rifampicin resistance: The phenomenon of drug resistance is complex. *Tuberculosis*. 1 de mayo de 2021;128:102083.
47. Hobson C, Chan A, Wright G. The Antibiotic Resistome: A Guide for the Discovery of Natural Products as Antimicrobial Agents. *Chemical Reviews*. 19 de febrero de 2021;121.
48. Fernández-Urrusuno R, Martino CS, Baena SC. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe, 2ª edición*. 2012;
49. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven Ways to Preserve the Miracle of Antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de mayo de 2013;56(10):1445-50.
50. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. World Health Organization. [citado 22 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
51. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 12 de febrero de 2005;365(9459):579-87.
52. Dyar OJ, Beović B, Vlahović-Palčevski V, Verheij T, Pulcini C, on behalf of ES-GAP (the ESCMID [European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases] Study Group for Antibiotic Policies). How can we improve antibiotic prescribing in primary care? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(4):403-13.
53. Scarpato SJ, Timko DR, Cluzet VC, Dougherty JP, Nunez JJ, Fishman NO, et al. An Evaluation of Antibiotic Prescribing Practices Upon Hospital Discharge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. marzo de 2017;38(3):353-5.
54. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. Government of the United Kingdom; 2016 may [citado 23 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://apo.org.au/node/63983>
55. Alanazi M, Alqahtani HM, Alshammari MK, Alshammari RM, Malik JA, Ahmed S, et al. Infection Prevalence at a Tertiary Hospital in Hail, Saudi Arabia: A

- Single-Center Study to Identify Strategies to Improve Antibiotic Usage. *IDR*. 13 de junio de 2023;16:3719-28.
56. Patel R, Fang FC. Diagnostic Stewardship: Opportunity for a Laboratory-Infectious Diseases Partnership. *Clin Infect Dis*. 16 de agosto de 2018;67(5):799-801.
 57. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The Antimicrobial Resistance Crisis: Causes, Consequences, and Management. *Front Public Health*. 16 de septiembre de 2014;2:145.
 58. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1 de enero de 2012;30(1):22.e1-22.e23.
 59. European Centre for Disease Prevention and Control. Survey of healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours on antibiotics, antibiotic use and antibiotic resistance in the EU/EEA. [Internet]. LU: Publications Office; 2019 [citado 26 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/099807>
 60. Poluektova O, Robertson DA, Rafferty A, Cunney R, Lunn PD. A scoping review and behavioural analysis of factors underlying overuse of antimicrobials. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 1 de junio de 2023;5(3):dlad043.
 61. O'Connor R, O'Doherty J, O'Regan A, Dunne C. Antibiotic use for acute respiratory tract infections (ARTI) in primary care; what factors affect prescribing and why is it important? A narrative review. *Ir J Med Sci*. noviembre de 2018;187(4):969-86.
 62. Molinero A, Carbajal de Lara JA, Cantalapiedra Fernández F, Eguilleor Villena A, Gutiérrez Ríos P, Amador-Fernández N. Demanda de antibióticos sin prescripción en la farmacia comunitaria. Descripción de la intervención del farmacéutico. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 1 de noviembre de 2020;46(8):545-52.
 63. Barden LS, Dowell SE, Schwartz B, Lackey C. Current Attitudes Regarding Use of Antimicrobial Agents: Results from Physicians' and Parents' Focus Group Discussions. *Clin Pediatr (Phila)*. 1 de noviembre de 1998;37(11):665-71.
 64. Rose J, Crosbie M, Stewart A. A qualitative literature review exploring the drivers influencing antibiotic over-prescribing by GPs in primary care and

- recommendations to reduce unnecessary prescribing. *Perspect Public Health*. enero de 2021;141(1):19-27.
65. Dobson EL, Klepser ME, Pogue JM, Labreche MJ, Adams AJ, Gauthier TP, et al. Outpatient antibiotic stewardship: Interventions and opportunities. *Journal of the American Pharmacists Association*. 1 de julio de 2017;57(4):464-73.
 66. Jamshed S, Padzil F, Shamsudin SH, Bux SH, Jamaluddin AA, Bhagavathula AS, et al. Antibiotic Stewardship in Community Pharmacies: A Scoping Review. *Pharmacy (Basel)*. 23 de agosto de 2018;6(3):92.
 67. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. septiembre de 2011;11(9):692-701.
 68. Mackey TK, Jarmusch AK, Xu Q, Sun K, Lu A, Aguirre S, et al. Multifactor Quality and Safety Analysis of Antimicrobial Drugs Sold by Online Pharmacies That Do Not Require a Prescription: Multiphase Observational, Content Analysis, and Product Evaluation Study. *JMIR Public Health Surveill*. 23 de diciembre de 2022;8(12):e41834.
 69. Zawahir S, Lekamwasam S, Aslani P. Antibiotic dispensing practice in community pharmacies: A simulated client study. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 1 de mayo de 2019;15(5):584-90.
 70. Yanhong Gong, Nan Jiang, Zhenyuan Chen, Jing Wang, Jia Zhang, Jie Feng, et al. Over-the-counter antibiotic sales in community and online pharmacies, China: Venta de antibióticos de venta libre en farmacias comunitarias y en línea, China. Vente d'antibiotiques en libre service dans les pharmacies chinoises communautaires et en ligne. julio de 2020;98(7):449-57.
 71. Belachew SA, Hall L, Erku DA, Selvey LA. No prescription? No problem: drivers of non-prescribed sale of antibiotics among community drug retail outlets in low and middle income countries: a systematic review of qualitative studies. *BMC Public Health*. 3 de junio de 2021;21(1):1056.
 72. Alrasheedy AA, Alsalloum MA, Almuqbil FA, Almuzaini MA, Aba Alkhayl BS, Albishri AS, et al. The impact of law enforcement on dispensing antibiotics without prescription: a multi-methods study from Saudi Arabia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. enero de 2020;18(1):87-97.

73. Zaman SB, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*. 28 de junio de 2017;9(6):e1403.
74. Gimeno R, Ramos FM, García A, Márquez R, Sanfélix MC, García AM, et al. Antibióticos: ¿saben nuestros pacientes utilizarlos? | *Farmacéuticos Comunitarios*. mayo de 2016 [citado 6 de junio de 2023]; Disponible en: <https://www.farmacuticoscomunitarios.org/es/journal-article/antibioticos-saben-nuestros-pacientes-utilizarlos>
75. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid, Consejería de Sanidad. Madrid: el 99% de las farmacias recibe peticiones para dispensar antibióticos sin receta [Internet]. *DiarioMedico*. 2019 [citado 6 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.diariomedico.com/farmacia/comunitaria/profesion/madrid-el-99-de-las-farmacias-recibe-peticiones-para-dispensar-antibioticos-sin-receta.html>
76. Salar Ibañez L. Estudio de la demanda de antibióticos sin receta en la oficina de farmacia. Papel del farmacéutico en la automedicación con antibióticos. [Valencia]: Universidad CEU Cardenal Herrera; 2006.
77. Vega-Cubillo EM, Andrés-Carreira JM, Cirillo-Ibargüen S, Manzanares-Arnaiz C, Moreno-Moreno G, Redondo-Figuero CG. Incumplimiento del tratamiento antibiótico sistémico prescrito en servicios de urgencias de Atención Primaria (Estudio INCUMAT). *SEMERGEN, Soc Esp Med Rural Gen (Ed Impr)*. 2017;4-12.
78. Arias Puente M, Huarte Gil P, Jimenez Morales P, Hernández Tomás L, Mateos Lardiés A. Estudio del farmacéutico comunitario del manejo por parte del paciente de antibióticos y su presencia en el botiquín casero | *Farmacéuticos Comunitarios* [Internet]. [citado 14 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.farmacuticoscomunitarios.org/es/journal-article/estudio-del-farmacutico-comunitario-del-manejo-parte-del-paciente-antibioticos-su>
79. Grigoryan L, Burgerhof JGM, Haaijer-Ruskamp FM, Degener JE, Deschepper R, Monnet DL, et al. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de enero de 2007;59(1):152-6.
80. Calle Miguel L. Consumo de antimicrobianos de uso sistémico en la población pediátrica del principado de asturias y evolución de la sensibilidad bacteriana en el área sanitaria v. Periodo 2005-2015 [Internet] [<http://purl.org/dc/>

- dcmitype/Text]. Universidad de Oviedo; 2018 [citado 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=260893>
81. Wright GD. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic? *Current Opinion in Microbiology*. 1 de octubre de 2010;13(5):589-94.
 82. EMA. CVMP strategy on antimicrobials 2021-2025 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 24 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/cvmp-strategy-antimicrobials-2021-2025>
 83. Spellberg B, Gilbert DN. The Future of Antibiotics and Resistance: A Tribute to a Career of Leadership by John Bartlett. *Clin Infect Dis*. 15 de septiembre de 2014;59(Suppl 2):S71-5.
 84. World Health Organization. Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/194460>
 85. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Salud pública - Prevención de la salud - Vacunaciones - Programa vacunación - Vacunas - Ciudadanos [Internet]. [citado 25 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/vacunas/ciudadanos/home.htm>
 86. Delgado Blas JF. Emergencia y diseminación de mecanismos de resistencia a antibióticos de último recurso en bacterias humanas, animales y ambientales [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad Complutense de Madrid; 2021 [citado 20 de junio de 2023]. p. 1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=287916>
 87. Penchovsky R, Traykovska M. Designing drugs that overcome antibacterial resistance: where do we stand and what should we do? *Expert Opin Drug Discov*. junio de 2015;10(6):631-50.
 88. Taylor NP. U.K. calls for globally organized incentives for antibiotic R&D. *FierceBiotech*. 25 de enero de 2019;N.PAG-N.PAG.
 89. Miethke M, Pieroni M, Weber T, Brönstrup M, Hammann P, Halby L, et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat Rev Chem*. octubre de 2021;5(10):726-49.

90. León-Buitimea A, Garza-Cárdenas CR, Garza-Cervantes JA, Lerma-Escalera JA, Morones-Ramírez JR. The Demand for New Antibiotics: Antimicrobial Peptides, Nanoparticles, and Combinatorial Therapies as Future Strategies in Antibacterial Agent Design. *Front Microbiol.* 2020;11:1669.
91. Bassetti M, Giacobbe DR. A look at the clinical, economic, and societal impact of antimicrobial resistance in 2020. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 21 de noviembre de 2020;21(17):2067-71.
92. Laws M, Shaaban A, Rahman KM. Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions. *FEMS Microbiology Reviews.* 1 de septiembre de 2019;43(5):490-516.
93. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2016 [citado 25 de octubre de 2022]. 30 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255204>
94. Pesina Cuellar JA, Castillo Meléndez GM. Resistencia Bacteriana: ¿Emergencia Mundial? (Spanish): Resistant Bacteria: Worldwide Emergency? (English). *Revista Daena (International Journal of Good Conscience).* septiembre de 2020;15(2):1-11.
95. Organización Panamericana de la Salud. Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. OPS Organización Panamericana de la Salud. 2021 [citado 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>
96. Angles E. Uso racional de antimicrobianos y resistencia bacteriana: ¿hacia dónde vamos? *Revista Medica Herediana.* enero de 2018;29(1):3-4.
97. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance Tackling the Burden in the European Union. *AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf* [Internet]. [citado 26 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>
98. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Antibiotic Awareness Day (EAAD) 2021 [Internet]. [citado 26 de octubre de

- 2022]. Disponible en: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/european-antibiotic-awareness-day-eaad-2021>
99. European Centre for Disease Prevention and Control., World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: 2022 : 2020 data. [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [citado 26 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/112339>
 100. Voitkevici D. Rates by country [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 27 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>
 101. Voitkevici D. Trend of antimicrobial consumption by country [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 27 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/trend-country>
 102. Voitkevici D. Country overview of antimicrobial consumption [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 27 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/country-overview>
 103. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Consumos Antibióticos Sector Comunitario por Comunidades Autónomas | PRAN [Internet]. PRAN. [citado 29 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana/consumos-antibioticos-extrahospitalarios-por-comunidades>
 104. Pan American Health Organization (PAHO), World Health Organization (WHO). Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. *Rev Panam Salud Publica*. octubre de 2001;10(4):284-93.
 105. Plan Nacional Resistencia Antibióticos (PRAN), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). *plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf* [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>
 106. Consejo General Colegios de Farmacéuticos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Consejo General de Farmacéuticos y Agencia Española de Medicamentos aúnan fuerzas frente a la resistencia a los antibióticos [Internet].

- 2018 [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.farmacuticos.com/noticias/consejo-general-de-farmacuticos-y-agencia-espanola-de-medicamentos-aunan-fuerzas-frente-a-la-resistencia-a-los-antibioticos/>
107. European Commission. EU Action on Antimicrobial Resistance [Internet]. 2023 [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_en
 108. García-Jiménez E, Fernández-Urrusuno R. El papel de la farmacia comunitaria en los programas de optimización de antimicrobianos. *Pharmaceutical Care España*. 2018;Vol. 20(Nº 4):322-38.
 109. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) 2022-2024 | PRAN [Internet]. PRAN. [citado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos-pran-2022-2024>
 110. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Navegación Guías PRAN Humana | PRAN [Internet]. PRAN. [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/guias/humana/navegacion/-1>
 111. Aabenhus R, Jensen JUS, Jørgensen KJ, Hróbjartsson A, Bjerrum L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 de noviembre de 2014;(11):CD010130.
 112. Cots JM, Alós JI, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. noviembre de 2016;34(9):585-94.
 113. Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria | SEFAC [Internet]. 2019 [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.sefac.org/para-profesionales-colaboraciones-sefac/guia-practica-para-los-servicios-profesionales>
 114. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Profesionales - Información al consumidor - Farmacia [Internet]. [citado 31 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/consenso/consenso.htm>

115. World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action [Internet]. World Health Organization; 2003 [citado 16 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>
116. Martín Calero MJ, Matta Martín M de la, Ferrer I. Evolución de la farmacia comunitaria asistencial en España. De la Atención Farmacéutica a los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales. RESCIFAR Revista Española de Ciencias Farmacéuticas. 2022;3(1):90-106.
117. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Formación Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. SEFH. [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: https://formasefh.sefh.es/tecnifarmh/curso-atencion-paciente-externo/tema02_pagina01.php
118. Rafii F, Fatemi NS, Danielson E, Johansson CM, Modanloo M. Compliance to treatment in patients with chronic illness: A concept exploration. Iran J Nurs Midwifery Res. marzo de 2014;19(2):159-67.
119. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. [Internet]. https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Adherencia2017/libro_ADHERENCIA.pdf. 2017 [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/adhefar/index.php/publigrupo>
120. Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC), Observatorio de Adherencia al Tratamiento (Grupo OAT). Plan de Adherencia al Tratamiento. 2014; Disponible en: https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos_sefac/documentos/farmaindustria-plan-de-adherencia.pdf
121. Ministerio de Sanidad y Consumo, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Plan Nacional Resistencia Antibióticos, Consejo General Colegios de Farmacéuticos. Protocolo de dispensación de antibióticos [Internet]. Farmacéuticos. 2020. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2021/08/2020-Protocolo-Dispensacion-Antibioticos-CGCOF.pdf>
122. Foro de Atención Farmacéutica Farmacia Comunitaria. Sexto comunicado Foro AF-FC, Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales [Internet]. Scribd. 2016 [citado 5 de junio de 2023]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/493342318/6%C2%BA-comunicado-FORO-AF-FC-SPF-A-y-clasificacion-v4-160628-1>

123. Bernabé Muñoz E. Intervención educativa para mejorar la adherencia de los pacientes que usan antibióticos durante la dispensación en una oficina de farmacia [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad de Granada; 2015 [citado 14 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=57394>
124. Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC). Dispensación, adherencia y uso adecuado del tratamiento: guía práctica para el farmacéutico comunitario [Internet]. [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.sefac.org/sites/default/files/2017-11/Adherencia_0.pdf
125. Molinero, A, Carbajal, J, Cantalapiedra, F, Eguilleor, A, Gutiérrez, P, Amador, N. Percepción en el ámbito de la farmacia comunitaria de las resistencias a antibióticos: visión de los usuarios. *Farmacéuticos Comunitarios*. 5 de noviembre de 2020;12(Supl 2. Congreso Sefac 2020):356
126. Eyaralar Riera MT. Estudio de la demanda de antibióticos en la Oficina de farmacia. El papel del farmacéutico en la dispensación de antibióticos con receta médica. - PDF Descargar libre. [Valencia]: CEU Cardenal Herrera; 2009.
127. Consejo General Colegios de Farmacéuticos. Campaña frente a la resistencia a los antibióticos [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/farmaceuticos/farmacia/campanas/campana-frente-a-la-resistencia-a-los-antibioticos>
128. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. enero de 1986;24(1):67-74.
129. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 1 de agosto de 2008;40(8):413-8.
130. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 26 de febrero de 2004;2:12.
131. Vazquez AM. Implantación de un programa de optimización del uso de antibióticos y análisis de su impacto en un servicio de Cirugía General y Digestiva [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2018. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/47141/1/T39804.pdf>

132. Gómez P, Cárdenas JM, Martín A, Ortega MG, Somoza B. Estudio del consumo de antibióticos en pacientes de farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care España*. 15 de febrero de 2020;22(1):3-24.
133. Codesal MC, Suárez AMM, Gervás TC. Intervención farmacéutica ante la demanda y dispensación de antibióticos en una farmacia comunitaria. *FarmaJournal*. 15 de septiembre de 2018;3(2):105-14.
134. Warembourg M, Lonca N, Filleron A, Tran TA, Knight M, Janes A, et al. Assessment of anti-infective medication adherence in pediatric outpatients. *Eur J Pediatr*. septiembre de 2020;179(9):1343-51.
135. Paravattil B, Zolezzi M, Nasr Z, Benkhadra M, Alasmar M, Hussein S, et al. An Interventional Call-Back Service to Improve Appropriate Use of Antibiotics in Community Pharmacies. *Antibiotics*. agosto de 2021;10(8):986.
136. Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents*. agosto de 2005;26(2):106-13.
137. Youngster I, Gelernter R, Klainer H, Paz H, Kozer E, Goldman M. Electronically Monitored Adherence to Short-Term Antibiotic Therapy in Children. *Pediatrics*. 1 de diciembre de 2022;150(6):e2022058281.
138. Almomani BA, Hijazi BM, Awwad O, Khasawneh RA. Prevalence and predictors of non-adherence to short-term antibiotics: A population-based survey. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268285.
139. Faure H, Leguelinel-Blache G, Salomon L, Poujol H, Kinowski JM, Sotto A. Assessment of patient adherence to anti-infective treatment after returning home. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 de septiembre de 2014;44(9):417-22.
140. Llor C, Hernández S, Bayona C, Moragas A, Sierra N, Hernández M, et al. A study of adherence to antibiotic treatment in ambulatory respiratory infections. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 de marzo de 2013;17(3):e168-72.
141. Navarro-Gómez P, Sorlózano-Puerto A, Olmo-Navas MM, Nieto-Guindo P, Dueñas-Alcalá R, Gutiérrez-Fernández J, et al. [Assessment of adherence to antibiotic treatment in Primary Care by determining levels of the drug using a liquid chromatography technique]. *Rev Esp Quimioter*. octubre de 2017;30(5):341-9.

142. Chen YC, Leu HS, Wu SF, Wu YM, Wang TJ. [Factors influencing adherence to antibiotic therapy in patients with acute infections]. *Hu Li Za Zhi*. febrero de 2015;62(1):58-67.
143. Spellberg B, Rice LB. Duration of Antibiotic Therapy: Shorter Is Better. *Ann Intern Med*. 6 de agosto de 2019;171(3):210-1.
144. Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course Antibiotic Therapy—Replacing Constantine Units With “Shorter Is Better”. *Clin Infect Dis*. 1 de noviembre de 2019;69(9):1476-9.
145. Giancola SE, Higginbotham JM, Sutter DE, Spencer SE, Aden JK, Barsoumian AE. Improvement in adherence to antibiotic duration of therapy recommendations for uncomplicated cystitis: a quasi-experimental study. *Family Practice*. 25 de marzo de 2020;37(2):242-7.
146. Jefatura del Estado. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Sec. 1, Ley 29/2006 jul 27, 2006 p. 28122-65. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/1/2006/07/26/29>
147. World Health Organization. Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey [Internet]. World Health Organization; 2015 [citado 23 de mayo de 2023]. 51 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/194460>
148. Sachdev C, Anjankar A, Agrawal J. Self-Medication With Antibiotics: An Element Increasing Resistance. *Cureus*. 14(10):e30844.
149. Vázquez Lago JM. Actitudes/factores de los principales actores implicados en la utilización de antibióticos y cara a las resistencias: un enfoque cualitativo [Internet]. Universidade de Santiago de Compostela; 2021 [citado 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/26499>
150. Badger-Emeka LI, Emeka PM, Okosi M. Evaluation of the extent and reasons for increased non-prescription antibiotics use in a University town, Nsukka Nigeria. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2018;12(4):11-7.
151. Banerjee I, Sathian B, Gupta RK, Amarendra A, Roy B, Bakthavatchalam P, et al. Self-medication practice among preclinical university students in a medical school from the city of Pokhara, Nepal. *Nepal J Epidemiol*. junio de 2016;6(2):574-81.

152. Jiménez-Núñez FG, Ruiz-Palmero J, López-Cózar Ruiz L, Gómez-García M. Impacto de una acción formativa en la prevalencia de automedicación del alumnado de la Facultad de Ciencias de la Educación de la Universidad de Málaga. *Educ med (Ed impr)*. 2016;186-92.
153. Guinovart MC, Figueras A, Llor C. Selling antimicrobials without prescription • Far beyond an administrative problem. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed)*. 1 de mayo de 2018;36(5):290-2.
154. López Díaz J, Alejandro Lázaro G, Redondo de Pedro S, Soto García M, López de Castro F, Rodríguez Alcalá FJ. ¿Comprenden los pacientes el tratamiento antibiótico prescrito? *Aten Primaria*. 15 de octubre de 2001;28(6):386-90.
155. Ekambi GAE, Ebongue CO, Penda IC, Nga EN, Mpondo EM, Moukoko CEE. Knowledge, practices and attitudes on antibiotics use in Cameroon: Self-medication and prescription survey among children, adolescents and adults in private pharmacies. *PLOS ONE*. 28 de febrero de 2019;14(2):e0212875.
156. González J, Orero A, Prieto J. Almacenamiento de antibióticos en los hogares españoles. *Rev Esp Quimioterap*, Septiembre 2006; Vol 19 (Nº 3): 275-285. 19:11.
157. Dantuluri KL, Bonnet KR, Schlundt DG, Schulte RJ, Griffith HG, Luu A, et al. Antibiotic perceptions, adherence, and disposal practices among parents of pediatric patients. *PLOS ONE*. 9 de febrero de 2023;18(2):e0281660.
158. Grigoryan L, Burgerhof JGM, Degener JE, Deschepper R, Lundborg CS, Monnet DL, et al. Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: the impact of beliefs, country wealth and the healthcare system. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de mayo de 2008;61(5):1172-9.
159. Grigoryan L, Monnet DL, Haaijer-Ruskamp FM, Bonten MJM, Lundborg S, Verheij TJM. Self-Medication with Antibiotics in Europe: A Case for Action. *Current Drug Safety*. 5(4):329-32.
160. Sigre. Los españoles reciclaron en 2022 un 5% más de envases vacíos o con restos de medicamentos en los Puntos SIGRE [Internet]. Sigre Medicamento y Medio Ambiente. 2022 [citado 26 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.sigre.es/post/los-espanoles-reciclaron-en-2022-un-5-mas-en-los-puntos-sigre>

161. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Web]. Julio 2012. Nota informativa La AEMPS publica las instrucciones a la industria para el cambio en los formatos de los antibióticos. Ref. AEMPS, 9/2012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento-sUsoHumano/2012/NI-AEMPS_09-2012.htm
162. Plan Nacional Resistencia Antibióticos (PRAN) 2022-2024.pdf [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2022-09/Plan%20Nacional%20Resistencia%20Anti-bi%C3%B3ticos%20%28PRAN%29%202022-2024.pdf>
163. Llor C, Cots JM. The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain. *Clin Infect Dis*. 15 de mayo de 2009;48(10):1345-9.
164. Auta A, Hadi MA, Oga E, Adewuyi EO, Abdu-Aguye SN, Adeloye D, et al. Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. enero de 2019;78(1):8-18.
165. Fernández-Urrusuno R, Meseguer Barros CM, Anaya-Ordóñez S, Borrego Izquierdo Y, Lallana-Álvarez MJ, Madrudejos R, et al. Patients receiving a high burden of antibiotics in the community in Spain: a cross-sectional study. *Pharmacol Res Perspect*. febrero de 2021;9(1):e00692.
166. Fernández-Urrusuno R, Flores-Dorado M, Vilches-Arenas A, Serrano-Martino C, Corral-Baena S, Montero-Balosa MC. [Appropriateness of antibiotic prescribing in a primary care area: a cross-sectional study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. mayo de 2014;32(5):285-92.
167. Calle-Miguel L, Iglesias Carbajo AI, Modroño Riaño G, Pérez Méndez C, García García E, Rodríguez Nebreda S, et al. Evolución del consumo de antibióticos a nivel extrahospitalario en Asturias, España (2005-2018). *An Pediatr (Barc)*. 1 de diciembre de 2021;95(6):438-47.
168. Cercenado E. Rapid techniques for therapeutic optimization. Diagnostic stewardship. *Rev Esp Quimioter*. octubre de 2022;35 Suppl 3(Suppl 3):80-3.
169. Borek AJ, Campbell A, Dent E, Butler CC, Holmes A, Moore M, et al. Implementing interventions to reduce antibiotic use: a qualitative study in high-prescribing practices. *BMC Fam Pract*. 23 de enero de 2021;22(1):25.
170. Stoll K, Feltz E, Ebert S. Pharmacist-Driven Implementation of Outpatient Antibiotic Prescribing Algorithms Improves Guideline Adherence in the Emergency Department. *J Pharm Pract*. diciembre de 2021;34(6):875-81.

171. March López P. Programa de optimización de antimicrobianos en la atención primaria [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universitat Internacional de Catalunya; 2021 [citado 20 de junio de 2023]. p. 1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=305066>
172. Molinero, A, Eguilleor, A, Gutiérrez, P, Cantalapiedra, F, Carbajal, JA. Proyecto 'Demanda de antibióticos en farmacia comunitaria con receta privada, prescripción irregular y sin receta (automedicación): intervención del farmacéutico': tipos de demandas. *Farmacéuticos Comunitarios*. 10(Suplemento 1):277.
173. Cole A. GPs feel pressurised to prescribe unnecessary antibiotics, survey finds. *BMJ*. 19 de agosto de 2014;349:g5238.
174. Serna MC, Real J, Ribes E, Marsal JR, Godoy P, Galván L. Determinantes de la prescripción de antibióticos en atención primaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1 de marzo de 2011;29(3):193-200.
175. Lopez-Vazquez P, Vazquez-Lago JM, Figueiras A. Misprescription of antibiotics in primary care: a critical systematic review of its determinants. *J Eval Clin Pract*. abril de 2012;18(2):473-84.
176. Arnau-Sánchez J, Jiménez-Guillén C, Alcaraz-Quiñonero M, Viguera-Abellán JJ, Garnica-Martínez B, Soriano-Ibarra JF, et al. Factors Influencing Inappropriate Use of Antibiotics in Infants under 3 Years of Age in Primary Care: A Qualitative Study of the Paediatricians' Perceptions. *Antibiotics*. abril de 2023;12(4):727.
177. Kohut MR, Keller SC, Linder JA, Tamma PD, Cosgrove SE, Speck K, et al. The inconvincible patient: how clinicians perceive demand for antibiotics in the outpatient setting. *Fam Pract*. 25 de marzo de 2020;37(2):276-82.
178. Farley E, van den Bergh D, Coetzee R, Stewart A, Boyles T. Knowledge, attitudes and perceptions of antibiotic use and resistance among patients in South Africa: A cross-sectional study. *S Afr J Infect Dis*. 28 de agosto de 2019;34(1):118.
179. Saliba-Gustafsson EA, Nyberg A, Borg MA, Rosales-Klintz S, Stålsby Lundborg C. Barriers and facilitators to prudent antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections: A qualitative study with general practitioners in Malta. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246782.
180. Ayala Muñoz P, Estrada Riobos G, Gil-Alberdi González B, Herrada Romero M, Requejo López E, Moya Rueda AP. Análisis de cumplimentación de las recetas médicas en soporte papel. *FC*. 20 de enero de 2021;13(1):24-31.

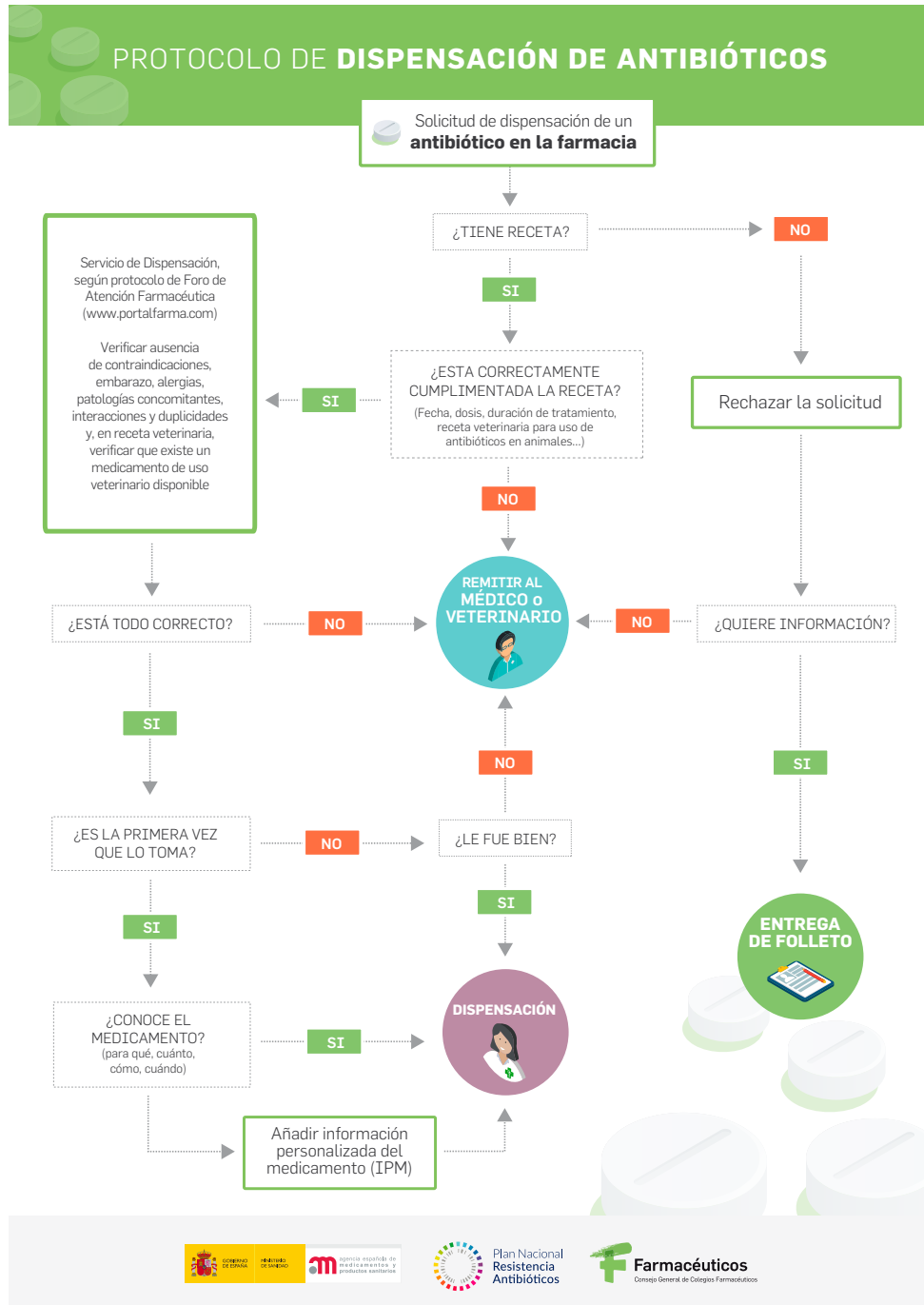
181. Zapata-Cachafeiro M, González-González C, Vázquez-Lago JM, López-Vázquez P, López-Durán A, Smyth E, et al. Determinants of antibiotic dispensing without a medical prescription: a cross-sectional study in the north of Spain. *J Antimicrob Chemother.* noviembre de 2014;69(11):3156-60.
182. Llor C, Cots JM. The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain. *Clin Infect Dis.* 15 de mayo de 2009;48(10):1345-9.
183. Zapata-Cachafeiro M, Piñeiro-Lamas M, Guinovart MC, López-Vázquez P, Vázquez-Lago JM, Figueiras A. Magnitude and determinants of antibiotic dispensing without prescription in Spain: a simulated patient study. *J Antimicrob Chemother.* 1 de febrero de 2019;74(2):511-4.
184. Bianco A, Licata F, Trovato A, Napolitano F, Pavia M. Antibiotic-Dispensing Practice in Community Pharmacies: Results of a Cross-Sectional Study in Italy. *Antimicrob Agents Chemother.* 18 de mayo de 2021;65(6):e02729-20.
185. Li J, Zhou P, Wang J, Li H, Xu H, Meng Y, et al. Worldwide dispensing of non-prescription antibiotics in community pharmacies and associated factors: a mixed-methods systematic review. *Lancet Infect Dis.* 24 de abril de 2023;S1473-3099(23)00130-5.
186. Roque F, Soares S, Breitenfeld L, Figueiras A, Herdeiro MT. Influence of community pharmacists' attitudes on antibiotic dispensing behavior: a cross-sectional study in Portugal. *Clin Ther.* 1 de enero de 2015;37(1):168-77.
187. Eyler R, Shvets K, Blakely ML. Motivational Interviewing to Increase Postdischarge Antibiotic Adherence in Older Adults with Pneumonia. *Consult Pharm.* enero de 2016;31(1):38-43.
188. Spurling GK, Mar CBD, Dooley L, Clark J, Askew DA. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2017 [citado 5 de junio de 2023];(9). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004417.pub5/full>
189. Tjilos M, Drainoni ML, Burrowes SAB, Butler JM, Damschroder LJ, Goetz MB, et al. A qualitative evaluation of frontline clinician perspectives toward antibiotic stewardship programs. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 29 de marzo de 2023;1-7.

-
190. Saleh HA, Borg MA, Stålsby Lundborg C, Saliba-Gustafsson EA. General Practitioners', Pharmacists' and Parents' Views on Antibiotic Use and Resistance in Malta: An Exploratory Qualitative Study. *Antibiotics (Basel)*. 14 de mayo de 2022;11(5):661.
 191. Kopsidas I, Kokkinidou L, Petsiou DP, Kourkouni E, Triantafyllou C, Tsopela GC, et al. Dispensing of antibiotics without prescription in the metropolitan area of Athens, Greece, in 2021-Can new legislation change old habits? *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2023;3(1):e40.

X - ANEXOS

X- ANEXOS

Anexo 1. Protocolo de dispensación de antibióticos del Ministerio de Sanidad, AEMPS, PRAN Y CGCOF



Anexo 2. Infografía de la campaña "Tú puedes ayudar a prevenir la resistencia a los antibióticos"



¿Qué es un antibiótico?

Es un medicamento capaz de matar o impedir el crecimiento de las bacterias, causantes de infecciones tanto en humanos como en animales.

Los antibióticos no tienen ningún efecto sobre los virus, como los que producen la gripe, los resfriados, la COVID-19 o la mayoría de las infecciones de garganta.

Un uso incorrecto puede dar lugar a los siguientes efectos:



Pérdida de su efecto
Aparición de reacciones adversas
Generación de resistencias a los antimicrobianos

¿Qué es la resistencia antimicrobiana?

Es un fenómeno por el cual una bacteria no es destruida por un antibiótico.



La resistencia puede ser frente a un antibiótico concreto, frente a un grupo de antibióticos similares o frente a grupos diferentes de antibióticos.

Es un problema de salud pública de primer orden ante el riesgo de diseminación de los mecanismos de resistencia a otras bacterias que pudieran ser inicialmente sensibles al antibiótico.

¿Qué consecuencias tiene la resistencia antimicrobiana?

33.000
muertes anuales
en Europa

3.000
muertes anuales
en España

1.500
millones de €
anualmente

¿Qué debes hacer?



Utiliza los antibióticos **sólo cuando te lo indique un médico o un dentista**. Si el antibiótico es para tus mascotas o animales de tu propiedad, empléalos sólo bajo recomendación de tu veterinario.



Respetar las pautas de administración que te hayan indicado. No olvides tomar todas las dosis del antibiótico, y durante todo el periodo que te hayan establecido.



Adquiere los antibióticos sólo en farmacias, presentando la receta médica correspondiente.



Cuando acabes el tratamiento, **recicla adecuadamente los restos que pudieran quedar**, depositándolos en el punto SIGRE de tu farmacia.

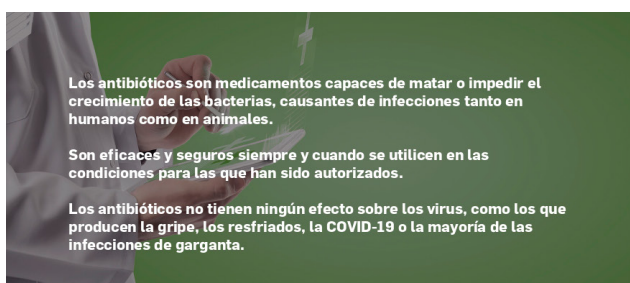
¿Qué NO debes hacer?

Presionar a tu médico dentista, o veterinario en caso de mascotas o animales de tu propiedad, para que te recete un antibiótico.

Presionar a tu farmacéutico para que te dispense un antibiótico sin receta.

Pregunta siempre a tu médico/dentista/veterinario o farmacéutico es por tu seguridad

Anexo 3. Folleto para entregar al paciente en la campaña "Tú puedes ayudar a prevenir la resistencia a los antibióticos"



Los antibióticos son medicamentos capaces de matar o impedir el crecimiento de las bacterias, causantes de infecciones tanto en humanos como en animales.

Son eficaces y seguros siempre y cuando se utilicen en las condiciones para las que han sido autorizados.

Los antibióticos no tienen ningún efecto sobre los virus, como los que producen la gripe, los resfriados, la COVID-19 o la mayoría de las infecciones de garganta.

El uso incorrecto de los antibióticos puede dar lugar a tres efectos perjudiciales

- 1 **Pérdida del efecto farmacológico**, con riesgo de agravamiento de la infección
- 2 **Aparición de reacciones adversas**, que en ocasiones podrían ser graves
- 3 **Aparición de bacterias resistentes** a sus efectos, perdiéndose por tanto su utilidad

La aparición de bacterias resistentes supone un importante problema sanitario

Estas bacterias son responsables de gran número de infecciones complicadas y ocasionan más de **33.000 muertes anuales en Europa** así como alrededor de **3.000 en España**



Todos somos parte del problema de la resistencia bacteriana, y en nuestra mano está contribuir a su solución



No tomes nunca un antibiótico sin que así te lo haya indicado tu médico o tu dentista. No des antibióticos a tus mascotas o animales de tu propiedad sin que te lo indique tu veterinario.



Respetar las pautas de administración que te hayan indicado. No olvides tomar todas las dosis del antibiótico, y durante todo el periodo que te hayan establecido.



Adquiere el antibiótico siempre en una farmacia, presentando la receta médica correspondiente.



No acumules sobrantes de antibióticos en casa, y no los reutilices posteriormente en tí mismo o en un familiar. Acude a tu farmacia y **deposítalos en el punto SIGRE**. De esta forma contribuirás a su correcta eliminación, e impedirás que contaminen el medio ambiente.



Pregunta a tu médico o farmacéutico sobre la posibilidad de vacunarte. Las vacunas pueden prevenir la aparición de infecciones, reduciendo la necesidad de utilizar antibióticos.



No olvides la importancia del lavado de manos. Una importante cantidad de infecciones se transmiten a través de nuestras manos.

No presiones a tu médico o dentista para que te recete un antibiótico

Tampoco presiones a tu farmacéutico para que te dispense un antibiótico sin receta

Si no te lo dispensa es por tu seguridad



TÚ PUEDES AYUDAR A
PREVENIR LA **RESISTENCIA**
A LOS ANTIBIÓTICOS

TÚ PUEDES
AYUDAR A
PREVENIR LA
RESISTENCIA
A LOS
ANTIBIÓTICOS



www.resistenciaantibioticos.es | www.portalfarma.com



Anexo 4. Hoja de recogida de datos. Protocolo General del I Programa Nacional de AF para el uso racional de antibióticos

Anexo 4. Protocolo general del I Programa Nacional de AF para el uso racional de antibióticos. Hoja de recogida de datos

ANEXO 4 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

AVISO: Es imprescindible que todos los datos se registren en el web dentro del plazo anunciado para cada oleada

FECHA DE LA INTERVENCIÓN: _____ FARMACÉUTICO: _____

CÓDIGO NACIONAL DEL MEDICAMENTO: _____ NOMBRE (opcional*) _____
Si no se especifica el antibiótico ("deme un antibiótico para...") registrar el código "000018"

¿Es el paciente o el cuidador? NO → **¿Es con receta?** Sí No → **Fin**
 Sí Género Hombre Mujer Extranjero Edad: _____
(aproximada, no se pregunta)

¿Es con receta? Sí (1) No (2)

(1) ES EL PACIENTE Y ES CON RECETA

¿Empieza a tomarlo ahora? Sí No **Se lo han prescrito para profilaxis de algún proceso**

Lo que sabe el paciente

Para qué se lo han dado	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Cómo tiene que tomarlo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Cuánto tiempo tiene que tomarlo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Sabe el resto de lo necesario	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

Si ya lo está tomando cualquier falta de información que se registre es un PRM

Contraindicación o indicación Tiene la enfermedad ... Sí No Toma el medicamento ... Sí No

¿Hay PRM**? Sí No → **Fin**

Tipo de PRM	Eficacia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Seguridad <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Situación del PRM	Manifestado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No manifestado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Causa del PRM Dosis prescrita RAM Otra Desconocida Contraindicación Interacción

Solución Resuelto Remitido al médico No se resuelve ¿Alergias? Sí No

Descripción del caso (opcional, en la cara de atrás) → **Fin** Código medicamento _____

En caso de que la solicitud sea con receta y la intervención finalice en dispensación, es conveniente subrayar mensajes como: "Recuerde que este medicamento es un antibiótico, termine el tratamiento, si le sobra algo tráigalo a la farmacia para destruirlo sin que contamine. No lo vuelva a utilizar salvo que el médico se lo recete".

(2) ES EL PACIENTE Y ES SIN RECETA

¿Por qué demanda el medicamento? Prescripción oral (a) Continuation del tratamiento (a) No lo justifica (b)

¿Para qué?

Oídos <input type="checkbox"/> Sinusitis <input type="checkbox"/> Boca <input type="checkbox"/> Garganta <input type="checkbox"/>
Gripe, resfriado, catarro <input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/>
Infección de orina <input type="checkbox"/> Forúnculos, acné <input type="checkbox"/>
Viaje <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>

(a) Prescripción oral o Continuation del tratamiento

¿Especialidad del médico prescriptor?

Dentista <input type="checkbox"/> Pediatra <input type="checkbox"/> Urólogo <input type="checkbox"/> Ginecólogo <input type="checkbox"/> Digestólogo <input type="checkbox"/>
Dermatólogo <input type="checkbox"/> Médico general <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>

Recordar que sin receta no se puede dispensar → **Fin**

(b) No lo justifica

Intervención	No acepta <input type="checkbox"/>	} Fin (Descripción del caso opcional, en la cara de atrás)
	Remitido al médico <input type="checkbox"/>	
	Dispensación de otro medicamento <input type="checkbox"/>	
	Código medicamento dispensado _____	
	Consejo higiénico-dietético <input type="checkbox"/>	
	Medicamento homeopático <input type="checkbox"/>	

Anexo 5. Aprobación del estudio por el Comité de Ética de la UCAM



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

DATOS DEL PROYECTO

Título:	“Análisis de las posibles causas de Resistencia a Antibióticos desde la Oficina de Farmacia”	
Investigador Principal	Nombre	Correo-e
Dra.	Pilar Zafrilla Rentero	mpzafrilla@ucam.edu

INFORME DEL COMITÉ

Fecha	24/04/2020	Código	CE042003
--------------	------------	---------------	----------

Tipo de Experimentación

Investigación experimental clínica con seres humanos	
Investigación experimental no clínica con seres humanos	
Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, personas sanas, tejidos embrionarios o fetales	
Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos	
Investigación observacional con seres humanos, psicológica o comportamental en humanos	X
Uso de datos personales	X
Experimentación animal	
Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas	
Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs)	

Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada Obsta

Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada Obsta





COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

Sugerencias al Investigador

--

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

Emitir Informe Favorable	X
Emitir Informe Desfavorable	
Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanación	

MOTIVACIÓN

Incrementará conocimientos en su área

Vº Bº El Presidente,

Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez



El Secretario,

Fdo.: José Alarcón Teruel

Anexo 6. Documento de información para sujetos sometidos a estudio**ANEXO V****DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA SUJETOS SOMETIDOS A ESTUDIO
(HOJA INFORMATIVA)****ANÁLISIS DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS DESDE LA OFICINA DE FARMACIA**

1. EN QUÉ CONSISTE Y PARA QUÉ SIRVE: Solicitamos la participación voluntaria de pacientes que requieren tratamiento antibiótico para realizar un estudio sobre las posibles causas de aparición de resistencia a los antibióticos.

2. COMO SE REALIZA: Una vez entregada la solicitud de consentimiento informado y la entrega de una hoja informativa al paciente, se recogerán de la prescripción los datos sociodemográficos del mismo, así como la fecha de diagnóstico de la enfermedad, el tratamiento prescrito y especialidad del facultativo. Se llevará a cabo un cuestionario con el objetivo de obtener información del diagnóstico y del grado de conocimiento del tratamiento a seguir.

Se realizará una encuesta telefónica a los 15 días para comprobar la adherencia al tratamiento y el grado de satisfacción con el mismo.,

3. QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ: No es un estudio de intervención, por lo tanto, no producirá ningún efecto negativo en el paciente.

4. EN QUÉ LE BENEFICIARÁ: La identificación de posibles causas relacionadas con la resistencia a los antibióticos permitiría desarrollar nuevas estrategias multidisciplinares que frenen la amenaza que esta conlleva. Podría aumentar la eficacia de los mismos, mejorando la salud de la población mundial.

5. QUÉ RIESGOS TIENE: No presenta ningún riesgo.

5.1 LOS MÁS FRECUENTES:**5.2 LOS MÁS GRAVES:****6. SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:**

No se consideran situaciones especiales.

7. OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional)

De acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. El acceso a su información personal se limitará al investigador del estudio y sus colaboradores, autoridades sanitarias y Comité ético de investigación clínica. Todos tienen el deber profesional, a la hora de comprobar los datos y procedimientos del estudio, de garantizar que la confidencialidad se mantiene de acuerdo con la normativa vigente.

Acorde con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio. Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

8. OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO

*Anexo 7. Consentimiento informado***ANEXO II****CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo,, con DNI:.....

DECLARO:

Haber sido informado/a del estudio y procedimientos de la investigación del Proyecto titulado: **Análisis de las posibles causas de Resistencia a Antibióticos desde la Oficina de Farmacia.**

Los investigadores que van a acceder a mis datos personales y a los resultados de las pruebas son: **Dra. D^a. Pilar Zafrilla Rentero, Dra. D^a. Begoña Cerdá Martínez Pujalte y D. José María Zarauz Céspedes.**

Asimismo, he podido hacer preguntas del estudio, comprendiendo que me presto de forma voluntaria al mismo y que en cualquier momento puedo abandonarlo sin que me suponga perjuicio de ningún tipo.

CONSIENTO:

1.-) Someterme a las siguientes pruebas: **Entrevista, Encuestas.**

2.-) El uso de los datos obtenidos según lo indicado en el párrafo siguiente:

En cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, le comunicamos que la información que ha facilitado y la obtenida como consecuencia de las exploraciones a las que se va a someter pasará a formar parte del fichero automatizado INVESALUD, cuyo titular es la FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN ANTONIO, con la finalidad de INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN LAS ÁREAS DE CONOCIMIENTO CIENCIAS EXPERIMENTALES Y CIENCIAS DE LA SALUD. Tiene derecho a acceder a esta información y cancelarla o rectificarla, dirigiéndose al domicilio de la entidad, en Avda. de los Jerónimos de Guadalupe 30107 (Murcia). Esta entidad le garantiza la adopción de las medidas oportunas para asegurar el tratamiento confidencial de dichos datos.

En Guadalupe (Murcia) a de de 202

El investigador,

Fdo:..... Fdo:.....

Anexo 8. Revocación del consentimiento informado



ANEXO III

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,, con DNI:.....

REVOCO MI CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO

Proyecto titulado: **Análisis de las posibles causas de Resistencia a Antibióticos desde la Oficina de Farmacia.**

En Guadalupe (Murcia) a de de 202

El participante,

El investigador,

Fdo:.....

Fdo:.....

Infection and Drug Resistance

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Study of the Drivers of Inappropriate Use of Antibiotics in Community Pharmacy: Request for Antibiotics Without a Prescription, Degree of Adherence to Treatment and Correct Recycling of Leftover Treatment

José María Zarauz¹, Pilar Zafrilla², Pura Ballester², Begoña Cerda²

¹Health Sciences PhD Program, Faculty of Health Sciences, Catholic University of Murcia, Guadalupe, Murcia, Spain; ²Faculty of Health Sciences, Catholic University of Murcia, Guadalupe, Murcia, Spain

Correspondence: Pilar Zafrilla, Faculty of Health Sciences, Catholic University of Murcia, Los Jerónimos Campus, Guadalupe, Murcia, Spain. Email mpzafrilla@ucam.edu

Introduction: The WHO considered antibiotic resistance as 1 of the 10 greatest threats to global health in 2019. The inappropriate and indiscriminate use of antibiotics, together with the lack of new therapeutic alternatives, may eradicate their effectiveness in the closest future.

Objective: The general objective is to analyze the different causes attributable to patients, providers and pharmacists that could be drivers of irrational use of antibiotics, and responsible for the appearance of bacterial resistance, in community pharmacies. To this end, the different processes or indicators were studied: patients' requests of antibiotics at the pharmacy, their degree of adherence, satisfaction with the prescribed treatment and antibiotics' surplus recycling.

Methods: This study was observational, descriptive, and cross-sectional, carried out in 2 pharmacy offices, including 333 participants. At the time of dispensing, first phase, surveys to collect patients', providers' and pharmacists' data were carried out over the counter. The second phase, with the aim of checking adherence, degree of satisfaction and recycling.

Results: There were 333 requests for antibiotic regardless prescription availability, 17% of the patients requested an antibiotic without having one. 38% of patients did not have full adherence to antibiotics. Exploring non-adherence reasons, 24% forgot to take the treatment, 2% experienced adverse effects; 8% improved infection symptoms and 21% had problems to follow schedule. Regarding the recycling habits, 57% of patients had leftover treatments at home, but only 11% recycled it. 10% of medical prescriptions were forced by the patient, and significant gender differences were observed in adherence and knowledge of treatment.

Conclusion: The results of this study suggested that there may be a significant level of antibiotic inappropriate use locally, potentially related to patients' sex, finding significant deficiencies in prescription by doctors, in the dispensing act carried out in community pharmacies, and finally in patient compliance with treatment.

Keywords: drug resistance, anti-bacterial agents, adherence, pharmacy

Introduction

In 2019, antibiotic resistance was included in the list of the 10 greatest threats to global health, placing it on the same level as climate change, HIV or Ebola by the WHO.¹

The inappropriate and indiscriminate use of antibiotics, together with the lack of new therapeutic alternatives,² may turn them into ineffective treatments for serious infections by year 2050 according to some authors.³ Aberrant forms of usage favor the appearance of bacteria antibiotic resistant, as they can alter their genome to reduce their sensitivity to treatment. This phenomenon, if not stopped, could lead to a post-antibiotic era, where surgery could entail death risk, and health alerts in the food industry would be usual.^{4,5}

In Spain, 3000 people die every year due to antibiotic resistance (ABR),⁶ in Europe this figure rises to 33,000.⁷ Up to date, according to the largest study carried out worldwide, 1,200,000 people died in 2019 for ABR. The leading infections underlying were in lower respiratory tract, bloodstream, and intra-abdominal ones.³ If current trend continues, it is estimated that it will rise to 10 million deaths per year by 2050, even surpassing cancer death rates, becoming world's leading cause of death.⁸

According to the latest data from the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), in the European ranking of antibiotic consumption, Spain ranks 5th in ambulatory prescriptions and 14th in hospitals (2019).⁹ A study carried out in Spain determined that more than half of the patients (53.2%) did not have enough knowledge to ensure a correct antibiotic use.¹⁰

In addition, the complacent attitude of the prescriber towards the patient, the absence of rapid sensitivity tests to antibiotics contribute to the inappropriate use of them.^{11,12}

All data highlight the urgent need for informative campaigns and monitoring the correct use of antibiotics. The cooperation among governments, pharmaceutical industries, providers, and pharmacists is essential to raise awareness among the population about the real problem.¹³ In October 2016, all 193 UN member states signed a global agreement to tackle ABR.¹⁴ The European Commission issued guidelines for prescribers, pharmacists, and patients.¹⁵

In Spain, which in antibiotic consumption ranks fifth place among European Union countries.⁹ Ministry of Health launched the awareness campaign "You can help prevent antibiotic resistance" of the National Antibiotic Resistance Plan (PRAN) in which patients are recommended to purchase antibiotics at the pharmacy, always with prescription; respect the indicated administration guidelines; not store antibiotics' surplus at home and recycle them at Pharmacy Office.¹⁶

The general aim of this study is to analyze the different causes attributable to patients that could be drivers of irrational use of antibiotics, responsible for the appearance of ABR, in pharmacy offices. To this purpose, the different processes or indicators were studied: requesting antibiotics at the pharmacy, degree of adherence and satisfaction with the prescribed treatment and antibiotics surplus recycling habits by the patient. As a secondary objective, we checked whether the prescriptions carried out by the different practitioners and dispensations by pharmacists were compliant with the European Commission guidelines.¹⁵

Methods

The design was an observational, descriptive, and cross-sectional study.

Study Population

It was carried out in 2 pharmacy offices located in Águilas (Murcia), during 10-months. Data collection period was from March 2021 to January 2022. Inclusion criteria: all patients or caregivers attending to the 2 pharmacy offices requesting antibiotic treatment, with or without prescription. Minors were included, provided that the parents or legal guardian gave their consent. Exclusion criteria: people who were neither patient nor caregiver; patients who did not sign their informed consent, complying with the Declaration of Helsinki; patients who were not in optimal conditions to complete the evaluation tests or surveys (due to illiteracy, not understanding the language, cognitive impairment and visual or writing disability).

Study Procedure

The Research Project was approved by the UCAM Ethics Committee, the code of which is CE042003. All study participants were given the study information sheet and signed the informed consent form.

In the first phase, during dispensations, 333 surveys were carried out to collect patients', prescribers', and pharmacists' data. All the information was collected by pharmacists previously trained in the matter, through the Responsible Use of Antibiotics course, accredited by the General Council of the College of Pharmacists of Spain. In addition, the principal investigator (JMZ) gave guidelines to follow when completing the questionnaires, to avoid possible intra- or inter-examiner errors. The second phase was a telephone interview done after 15 days, with the aim of checking patients' adherence, degree of satisfaction and recycling intentions. Participants who did not complete the second interview were only included in the demographic results.

Study Variables

First phase: carried out at the time of dispensing and data are collected on the patient/caregiver. The questionnaire for data collection is the one used in the General Protocol of the I National Pharmaceutical Care Program for the Rational Use of Antibiotics, see [Annex 1](#).¹⁷

Patient and Caregiver Variables

The socio-demographic data of the patient; the treatment requested and if they brought providers' prescription; whether they know the antibiotics' indication; and their degree of treatment knowledge at that time: posology, precautions and conservation; if they would store at home or recycle the surplus if any; awareness of the current ABR problem; reason for not having a prescription; patient's action if not dispensing an antibiotic without a prescription.

Variables Related to Prescriber

Type (provider, dentist, veterinarian or podiatrist); type of prescription (National Health System, Mutual, Official Private or individual); correct completion of the prescription, in relation to the data: whether the prescribed medicine is insufficient, adjusted or surplus according with the treatment duration indicated; the antibiotic prescribed and type of infection diagnosed; the diagnostic method used; if it is an induced prescription (forced by the patient); and administration schedule has been explained to the patient.

Variables Relating to the Pharmacist

If the requested medicine was dispensed according to prescription availability; if patient was informed about administration schedule, possible interactions, adverse effects, contraindications, and antibiotic storage conditions; and if rational use of antibiotics was encouraged to avoid resistance; and if recycling possibility was recommended. Antibiotic dispensing guidelines from previous studies conducted in Spain were used for this purpose.¹⁷ Dispensing followed a protocol proposed by the Ministry of Health through the PRAN.¹⁸

Second Phase

After 15 days, patient-related variables of adherence to treatment, degree of satisfaction and treatment surplus recycled were checked.

Adherence

To assess adherence, the Morisky-Green test was used.¹⁹ This questionnaire is already translated and validated for use in Spanish.²⁰ It consists of 4 contrasting questions with a dichotomous yes/no response, where it allows to find out quickly and easily whether the patient is adherent or not.

Satisfaction

The degree of satisfaction was measured using the questionnaire Treatment Satisfaction Questionnaire with Medication (TSQM) which explores 4 dimensions: effectiveness, adverse effects, ease, and comfort of use.²¹

Statistical Analysis

Quantitative parametric data are presented as mean \pm standard deviation (SD) while median (interquartile range) was used for non-parametric data. Comparisons for continuous or categorical data between two groups were conducted using an independent *t*-test or chi-square test (or Fischer exact test), respectively, to explore potential differences among groups related to sex. A $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. In all cases, multiple testing was adjusted using Bonferroni correction. All statistical analyses were carried out with the use of R 3.2.0 version. All the data management, storage and graph creation were performed using Excel Version 19.0 (Microsoft, USA) and a simple and affordable color code in tables and graphs.

Results

Study Population

The total number of participants in the study is 333. Of these, 273 had a prescription (83%) and 60 did not (17%). Of the 273 patients who brought the prescription, 246 completed the second survey after 15 days (90%). The rest of the population variables

Table 1 Characteristics of the Study Population

Characteristics (n=333)	(%)
Gender	
Males	44%
Females	56%
Nationality	
Spanish	93%
Foreigners	7%
Age group	
<18 years	6%
18–65 years	65%
>65 years	28%
Person withdrawing antibiotic	
Patient	69%
Caregiver	31%

can be seen in Table 1. The demographic variables corresponding to the 27 participants who did not answer the second survey (10%) were used only for the first part of the study results. However, they were not considered as participants in the second phase of the study: the calculation of the degree of adherence, satisfaction with the antibiotic treatment, or recycling of the excess treatment.

Results of Patient-Related Variables

Our study shows that 38% of patients do not have full adherence to the antibiotic treatment prescribed by their provider, being omission and timing the main causes (Figure 1).

Regarding the results related to the degree of satisfaction with the treatment, the patients expressed a high degree of satisfaction according to the TSQMH Test: The effectiveness obtained an average score of 6 out of 7, which means a “very satisfied” status. Adverse effects were 4 out of 5, meaning “little discomfort”. Ease of planning medication schedule 6 out of 7, “very easy”. Finally, the comfort of use in its current form, 5 out of 7, “easy”.

It was also observed that 17% of the patients request antibiotic treatment without a doctor’s prescription. From them, 90% had the intention of self-medication, 4% stated that they had been prescribed it orally and 6% that the prescription

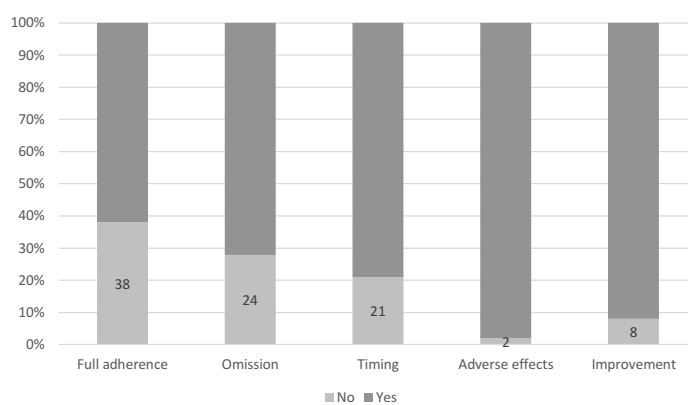


Figure 1 Degree of patient adherence to antibiotic treatment and reasons for non-adherence.

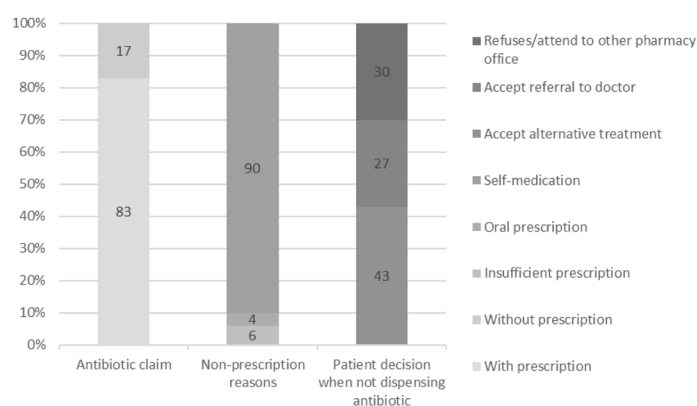


Figure 2 Antibiotics request in pharmacy.

quantity was insufficient, and they needed more antibiotic to finish the treatment (Figure 2). 27% of patients without prescription accept referral to a doctor, 43% accept an alternative treatment and 30% reject both alternatives and went to another pharmacy office.

Regarding recycling habit of antibiotic surplus treatment, 74% of patients were not aware that they should recycle it. After 15 days, 57% of patients had leftover treatment, and only 11% had recycled it.

The Phase 1 survey conducted shows the degree of patient knowledge regarding antibiotic treatment (Table 2). When considering the influence of sex variable on the results, we found significant differences, females had higher medication knowledge than men in the following items: (a) medication precautions, considerations, and side effects ($p = 0.043$); (b) medicine conservation ($p = 0.017$). When evaluating patients' adherence to drug administration timing, significant differences between males and females were found ($p = 0.006$), being women more compliant with adherence to medication schedule than men. Finally, according to participants' gender the habits of recycling the surplus medicine were different, women were prescribed more accurately than men, the surplus of medication occurred on fewer occasions in female patients ($p = 0.004$).

Results of the Variables Related to the Prescribing Physician

Most antibiotic prescriptions correspond to practitioners (78%), followed by dentists 18% and finally veterinary prescriptions for use in pets account for 4%. Of all prescriptions, 66% correspond to social security; 27% were private prescriptions and 7% from mutual insurance companies.

Table 2 Patient-Related Variables

Patient-Related Variables (n=333)	Yes (%)	No (%)
Request for antibiotic with prescription	83%	17%
Identifies the pathology for which the AB has been prescribed	97.1%	2.9%
Knows the prescribed dosage for taking the AB	76.9%	23.1%
Knows warnings, adverse effects and contraindications	48.3%	51.7%
Knows storage instructions	75.8%	24.2%
Knows the problem of antibiotic resistance	64.5%	35.5%
Understands the importance of recycling surplus AB	26%	74%
Recycles surplus AB at the end of treatment	11%	89%

Abbreviation: AB, antibiotic.

Table 3 Variables Relating to the Physician Prescribing the Antibiotic

Variables Relating to the Physician Prescribing the Antibiotic (n=273)	Yes (%)	No (%)
Performs diagnostic test	27%	73%
Forced prescription of antibiotic at patient's request	10%	90%
Explains to the patient how to take the antibiotic	84%	16%
Correctly fills in the data on the prescription:		
Physician's details	97%	3%
Patient's details	73%	27%
Treatment details	76%	24%
The prescribed medicine allows the patient to comply with the indicated dosage	89%	11%

Table 4 Variables Relating to the Dispensing Pharmacist

Variables Relating to the Dispensing Pharmacist (n=273)	Yes (%)	No (%)
Explanation of dosage, warnings, and shelf life	98%	2%
Promotion of the correct use of AB to avoid resistances	93.4%	6.6%
Explanation of the importance of recycling surplus AB	89.4%	10.6%

The quantity reflected in the prescription was insufficient in 11% of the cases to comply with the indicated treatment duration, in 36% of the cases it was perfectly adjusted and in 53% of the prescriptions there was a treatment excess (Table 3).

Results of the Variables Relating to the Dispensing Pharmacist

Following the guidelines, 100% of the antibiotics dispensed have been on prescription (Table 4).

Discussion

The irrational and excessive use of antibiotics is the main cause of the increase in bacterial resistance, this is a clearly established fact.²² For this reason, in this study we want to jointly analyze the drivers of the inappropriate use of antibiotics by doctors, pharmacists and patients in order to have a global vision of the problem. Results in this work highlight the different causes by which patients may be responsible for the appearance of bacterial resistance during their pharmacological treatment. The main reason for the inadequate use of antibiotics is the lack of adherence to treatment.

In our study, 38% of patients showed a lack of adherence when assessed using Morisky-Green test. Our results are in line with those observed in the Incumat study,²³ carried out in two emergency rooms in Spain. In this study, a lack of adherence of 33% was recorded, using the same questionnaire. Forgetfulness was the main reason for non-adherence to treatment (24%), a result that matches with what authors described in the Incumat study.²³ Kardas and collaborators published a meta-analysis where they reviewed 2848 articles and observed that 38% of patients were nonadherent, higher percentages were reached when adherence was assessed by other methods rather than Morisky-Green.²⁴ Furthermore, if adherence to antibiotic treatment is assessed by an objective monitoring technique that records each opening of the medication package (MEMS), only 30% of patients had excellent adherence, which could be due to a trend of overestimate adherence when a self-reported method is used.²⁵ Other groups explored also adherence with objective measures, Navarro-Gómez and collaborators, assessed adherence by determining the serum values of the antibiotic with liquid chromatography. They observed that 48% of the patients had not correctly complied with the prescription guidelines.²⁶

Chen et al²⁷ analyzed adherence to antibiotic treatment and observed that 60% of patients were non-adherent, due to several factors such as demographics, type of disease, or knowledge of antibiotic treatment. Lack of knowledge about antibiotic treatment showed a higher relationship with non-adherence. This result coincides with that observed in our

study at the time of dispensing. In addition to non-adherence, we observed high self-medication rates by patients. This increase is related to the requests for antibiotics without prescription and the surplus antibiotics stored in households. Regarding patient satisfaction, the results showed a very good evaluation in terms of effectiveness, adverse effects, easiness, and comfort of use. A total of 33% of patients did not comply with the indicated dosage. Despite these results, the ease of planning the different antibiotic doses was rated as “very easy”. This fact could be an indicator of the lack of awareness of the current population of the problem of antimicrobial resistance.

In line with our results, the research group lead by Vega-Cubillo, found significant differences in adherence related to patient sex, where women were more adherent to their antibiotic treatments than men.²³

Among the results obtained, we found that more than a third of the patients underused antibiotic treatment and despite this, they resolved their health problem. Numerous studies in recent years, such as the one by the group led by Spellberg, have shown that short-term antimicrobial therapies (3 to 5 days) are at least as effective as those lasting 7 to 14 days.²⁸ However, it remains an underused tool by clinicians that will improve adherence compliance and save medical costs.^{28,29}

The Law of Guarantees and Rational Use of Medicines and Health Products, approved in July 2006, classifies as a serious offense, in its article 101.16, “dispensing medicines or health products without a prescription when it is required”.³⁰ In our study, 17% of the patients who requested antibiotic treatment did not have a prescription. This result could be explained by the fact that the study was carried out in two seaside pharmacies, where the population triples during the summer months, which may account for the greater difficulty of the displaced patient to get an appointment with the provider. However, previous publications have described higher rates, such as the observed by Salar³¹ were a 23% of requests for oral antibiotics were without a prescription. What is more, a recent survey among 1600 pharmacists in the Community of Madrid in 2019 showed that 99% had been asked for an antibiotic without a prescription during the last year.³² This result is higher than what was observed by Molinero and collaborators, with only a 5% of antibiotics without prescription request.³³ The population is increasingly aware of the need for a medical prescription for the dispensing of antibiotics in pharmacies.

After completing the treatment prescribed by the doctor, the surplus must be taken to the Punto Sigre that we find in the pharmacy. In Spain, all medicine residues are destroyed, according to the Spanish drug regulatory Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) legislation on drug donations.

74% of patients were unaware about of the importance of recycling surplus treatment, and their intention was to store it at home. A random survey of 1000 Spanish households found that 37% of them had one or more packages of antibiotics stored, but only 30% were for an active treatment.³⁴ The research group lead by Arias-Puente, described that 35% of patients attending the pharmacy office had antibiotics in their first-aid kit.³⁵

56% of patients had leftover treatment and only 11% recycled it after the Phase 2 completion. Even data was collected during the COVID-19 public health emergency, Spanish pharmacies remained open, so nothing prevented the patient from recycling their leftover treatment. The high percentage of patients with leftover treatment implies a high risk of self-medication, as demonstrated by the 2008 European study, which showed that dispensing the exact quantity of antibiotic treatment was associated with a decrease in the risk of self-medication.³⁶ In countries such as the United Kingdom, the Czech Republic or the United States, the exact amount of treatment is dispensed to comply with the prescribed treatment.³⁷

After analyzing the prescriptions carried out by the different professionals, it was observed that 10% of the prescriptions were made after patient’s request. A study carried out on 3251 pharmacy office clients showed that 25% admit having forced their physician and/or pharmacist for an antibiotic treatment: a result alike to the one observed in our study (27%).³⁸ Several authors have shown that when the patient goes to medical appointments more frequently, the number of antibiotic prescriptions increases, also if the provider has an enormous work load.³⁹

27% of the prescriptions received were inappropriate because patient’s data were not complete, 24% the treatment data and 3% lacked the professionals’ data, similar rates to a Spanish study with 3569 private prescriptions analyzed, of which 29% did not comply with the legislation.⁴⁰

A total of 16% of patients were not informed about how to take the antibiotic, 73% of prescriptions were carried out without performing a diagnostic test and 11% of the antibiotics prescribed were insufficient to comply with the indicated

dosage. The exceptional situation caused by the pandemic, together with the saturation of health centers and the consequent limitation of doctors' time per patient, could be related to the deficiencies found.⁴¹

When analyzing the role of the pharmacist, according to the European Commission, it is the pharmacist's role to dispense antibiotics only with a prescription, to check that the patient knows the dosage, duration, possible contraindications, adverse effects and interactions with food or other drugs. We should also promote the correct elimination of surplus treatment, as well as participate in health programs that promote the rational use of antibiotics.¹⁵ 30% of the patients who requested antibiotics without a prescription assured that they never encountered any problem to acquire them in other pharmacies. A study conducted more than a decade ago in Europe showed that 54% of patients who had self-medicated with antibiotics had obtained them without a prescription directly from the pharmacy.⁴² In 2008 in Spain, a survey of 286 pharmacists was carried out, and 65% of them stated that they had dispensed antibiotics without a prescription, 36% of them said that they had dispensed antibiotics without a prescription.⁴³ Another study conducted in 2009 in 197 pharmacy offices in Catalonia showed that 45% of dispensed antibiotics did not have a prescription.⁴⁴

A total of 99% of patients were informed about their treatment, a higher percentage than the 84% found in the previous study⁴⁴ and in 89% of cases recycling was encouraged. The implementation of the antibiotic dispensing protocol designed by the Ministry of Health made possible to obtain these results.

The results allowed us to predict that prevention policies regarding antibiotics are not obtaining the expected changes in patients, prescribing physicians and pharmacists. If we analyze the patient, various studies show their lack of knowledge, their attitude and beliefs about antibiotics are determinants of their incorrect use. Low socioeconomic status and private consultations in which the patient pays are factors that increase the chances of obtaining antibiotics.¹¹

This study highlights the pressure exerted on both doctors and pharmacists to obtain antibiotics without a prescription. Therefore, educational campaigns are necessary to generate changes in the attitude of citizens about the use of antibiotics, as well as to promote infection prevention and control measures for the general population.

If we focus on health professionals, permanent training campaigns on antibiotics are necessary, the use of updated clinical guidelines, optimization of treatment guidelines to avoid remnants, use of rapid diagnostic tests and prohibition and monitoring of the sale of antibiotics without a prescription.

Strengths and Limitations

The large sample size compared with other studies previously conducted in Spain^{23,45} and the participation of several pharmacists from different pharmacy offices are among the main strengths of the study, as they increase the generalizability of the findings. Since all questionnaires were completed verbally, which also allowed the inclusion of patients with limited reading and writing skills, thus reducing the risk of selection bias.

The study has reliability limitations inherent to studies of therapeutic compliance since it is an indirect and subjective method of measurement. To minimize these limitations, we used the Morisky-Green test, which uses 4 questions with yes/no answers to check whether the patient has been adherent to treatment. The results of non-adherence may be biased, since all patients were informed that we would check their adherence to treatment in phase I, a fact that may encourage them to comply correctly with providers' recommendation and recycle the excess treatment.

Conclusions

Excessive and inappropriate usage of antibiotics is the major contributing factor to the emergence of new bacterial resistances to antibiotics. The results of this study suggest that there may be a significant level of antibiotic inappropriate use in the local community, finding significant deficiencies during providers prescription, in the dispensation carried out in pharmacies, and finally with patient compliance of treatment.

Patients are successfully pressuring doctors and pharmacies, leading to use antibiotics inappropriately. Mitigating patient pressure may have the greatest impact in curbing the overuse of antibiotics in Spain.

Optimizing treatment guidelines to shorter cycles, developing training campaigns for the general population, and avoiding medication remnants by dispensing the exact number of tablets needed would considerably improve the correct use of antibiotics.

It is necessary to carry out studies that highlight the limitations of the actual health system, as well as the obligatory implementation of protocols and updated guidelines to help clinicians to prescribe antibiotics and pharmacists to dispense them optimizing the correct use. We are facing a major health threat, so collaboration of governments, pharmaceutical industry, physicians, and pharmacists, is necessary to develop multidisciplinary strategies to stop the current trends.

Abbreviations

AB, antibiotic; PRAN, National Antibiotic Resistance Plan; ABR, antibiotic resistance; UN, United Nations; WHO, World Health Organization; PRM, problems related to medicines.

Acknowledgments

The authors acknowledge the work of all the pharmacists who contributed to the study data collection and thank all the patients and caregivers for their participation in the project.

Author Contributions

All authors made a significant contribution to the work reported, whether that is in the conception, study design, execution, acquisition of data, analysis and interpretation, or in all these areas; took part in drafting, revising or critically reviewing the article; gave final approval of the version to be published; have agreed on the journal to which the article has been submitted; and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosure

The authors declare that they have no conflicts of interest for this work.

References

1. World Health Organization (WHO). Ten health issues WHO will tackle this year. World Health Organization (WHO); 2019. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Accessed March 17, 2021.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240021303>. Accessed January 26, 2022.
3. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; S0140673621027240. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
4. Mc Carlie S, Boucher CE, Bragg RR. Molecular basis of bacterial disinfectant resistance. *Drug Resist Updat*. 2020;48:100672. doi:10.1016/j.drup.2019.100672
5. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692–699. doi:10.1016/j.eimc.2014.10.004
6. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Gabinete de Prensa - Notas de Prensa. Available from: <https://www.msbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4713>. Accessed March 17, 2021.
7. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European economic area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56–66. doi:10.1016/S1473-3099(18)30605-4
8. Rahimi S. Urgent action on antimicrobial resistance. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):208–209. doi:10.1016/S2213-2600(19)
9. Antimicrobial consumption - Annual Epidemiological Report for 2019. European centre for disease prevention and control; 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2019>. Accessed March 17, 2021.
10. Bernabé Muñoz E, Flores Dorado M, Martínez Martínez F. Grado de conocimiento del antibiótico prescrito en pacientes ambulatorios. *Aten Primaria*. 2015;47(4):228–235. doi:10.1016/j.aprim.2014.04.014
11. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of irrational use of antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;16(1):E27. doi:10.3390/ijerph16010027
12. Karobari MI, Khijmatgar S, Bhandary R, et al. A multicultural demographic study to analyze antibiotic prescription practices and the need for continuing education in dentistry. *BioMed Res Int*. 2021;2021:e5599724. doi:10.1155/2021/5599724
13. Camcioglu Y, Sener Okur D, Aksaray N, Darendeliler F, Hasanoglu E. Factors affecting physicians' perception of the overuse of antibiotics. *Med Mal Infect*. 2020;50(8):652–657. doi:10.1016/j.medmal.2020.01.006
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Los líderes mundiales reunidos en la Asamblea General de las Naciones Unidas se comprometen a adoptar una estrategia contra la resistencia a los antibióticos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/laemps/2016/ni-aemps_11-2016-reunion-onu-antibioticos/. Accessed March 15, 2021.
15. ECDC. *Proposals for EU Guidelines on the Prudent Use of Antimicrobials in Humans*; 2017.

16. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) 2019-2021 | PRAN. Available from: <https://resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos-pran-2019-2021>. Accessed November 21, 2021.
17. Eyaralar Riera MT. *Estudio de La Demanda de Antibióticos En La Oficina de Farmacia. El Papel Del Farmacéutico En La Dispensación de Antibióticos Con Receta Médica. - PDF Descargar Libre*. CEU Cardenal Herrera; 2009.
18. Consejo General Colegios de Farmacéuticos, Ministerio de Sanidad, Consumo Bienestar Social, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Campaña frente a la resistencia a los antibióticos. Available from: <https://www.farmacuticos.com/farmacuticos/farmacia/campanas/campana-frente-a-la-resistencia-a-los-antibioticos>. Accessed January 23, 2022.
19. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007
20. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413–418. doi:10.1157/13125407
21. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:12. doi:10.1186/1477-7525-2-12
22. Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet Lond Engl*. 2005;365(9459):579–587. doi:10.1016/S0140-6736(05)
23. Vega-Cubillo EM, Andrés-Carreira JM, Cirillo-Ibargüen S, Manzanares-Arnaiz C, Moreno-Moreno G, Redondo-Figueroa CG. Incumplimiento del tratamiento antibiótico sistémico prescrito en servicios de urgencias de Atención Primaria (Estudio INCUMAT). *Med Fam SEMERGEN*. 2017;43(1):4–12. doi:10.1016/j.semerg.2016.03.004
24. Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26(2):106–113. doi:10.1016/j.ijantimicag.2005.04.017
25. Llor C, Hernández S, Bayona C, et al. A study of adherence to antibiotic treatment in ambulatory respiratory infections. *Int J Infect Dis*. 2013;17(3):e168–e172. doi:10.1016/j.ijid.2012.09.012
26. Navarro-Gómez P, Sorlózano-Puerto A, Olmo-Navas MM, et al. [Assessment of adherence to antibiotic treatment in Primary Care by determining levels of the drug using a liquid chromatography technique]. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30(5):341–349. Spanish.
27. Chen YC, Leu HS, Wu SF, Wu YM, Wang TJ. [Factors influencing adherence to antibiotic therapy in patients with acute infections]. *Hu Li Za Zhi*. 2015;62(1):58–67. Chinese. doi:10.6224/JN.62.1.58
28. Spellberg B, Rice LB. Duration of antibiotic therapy: shorter is better. *Ann Intern Med*. 2019;171(3):210–211. doi:10.7326/M19-1509
29. Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course antibiotic therapy—replacing Constantine units with “shorter is better”. *Clin Infect Dis*. 2019;69(9):1476–1479. doi:10.1093/cid/ciy1134
30. Del Estado J. *Ley 29/2006, de 26 de Julio, de Garantías y Uso Racional de Los Medicamentos y Productos Sanitarios*. Jefatura del Estado; Vol. BOE-A-2006-13554, 2006:28122–28165. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/07/26/29>. Accessed November 17, 2022.
31. Salar Ibañez L. Estudio de la demanda de antibióticos sin receta en la oficina de farmacia. *Papel del farmacéutico en la automedicación con antibióticos*. Universidad CEU Cardenal Herrera; 2006.
32. Diario M. Madrid: el 99% de las farmacias recibe peticiones para dispensar antibióticos sin receta. *DiarioMedico*; 2019. Available from: <https://www.diariomedico.com/farmacia/comunitaria/profesion/madrid-el-99-de-las-farmacias-recibe-peticiones-para-dispensar-antibioticos-sin-receta.html>. Accessed March 15, 2021.
33. Molinero A, Carbajal de Lara JA, Fernández CF, et al. Demanda de antibióticos sin prescripción en la farmacia comunitaria. Descripción de la intervención del farmacéutico. *Med Fam SEMERGEN*. 2020;46(8):545–552. doi:10.1016/j.semerg.2020.06.025
34. González J, Orero A, Prieto J. Almacenamiento de antibióticos en los hogares españoles. *Rev Esp Quimioter*. 2006;19:11.
35. Arias Puente M, Huarte Gil P, Jimenez Morales P, Hernández Tomás L, Mateos Lardiés A. Estudio del farmacéutico comunitario del manejo por parte del paciente de antibióticos y su presencia en el botiquín casero. *Farmacéuticos Comunitarios*. Available from: <https://www.farmacuticoscomunitarios.org/es/journal-article/estudio-del-farmacéutico-comunitario-del-manejo-parte-del-paciente-antibioticos-su>. Accessed March 14, 2021.
36. Grigoryan L, Burgerhof JGM, Degener JE, et al. Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: the impact of beliefs, country wealth and the healthcare system. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(5):1172–1179. doi:10.1093/jac/dkn054
37. Grigoryan L, Monnet DL, Haaijer-Ruskamp FM, Bonten MJM, Lundborg S, Verheij TJM. Self-medication with antibiotics in Europe: a case for action. *Curr Drug Saf*. 2010;5(4):329–332. doi:10.2174/157488610792246046
38. Percepción en el ámbito de la farmacia comunitaria de las resistencias a antibióticos. visión de los usuarios. *Farmacéuticos Comunitarios*. Available from: <https://www.farmacuticoscomunitarios.org/es/journal-article/percepcion-ambito-farmacia-comunitaria-resistencias-antibioticos-vision-usuarios>. Accessed March 6, 2022.
39. Serna MC, Real J, Ribes E, Marsal JR, Godoy P, Galván L. Determinantes de la prescripción de antibióticos en atención primaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):193–200. doi:10.1016/j.eimc.2010.09.012
40. Proyecto ‘Demanda de antibióticos en farmacia comunitaria con receta privada, prescripción irregular y sin receta (automedicación): intervención del farmacéutico’: tipos de demandas. *Farmacéuticos Comunitarios*. Available from: <https://www.farmacuticoscomunitarios.org/es/journal-article/proyecto-demanda-antibioticos-farmacia-comunitaria-con-receta-privada-prescripcion-1>. Accessed March 6, 2022.
41. Tranche Iparraguirre S, Martín Álvarez R, Párraga Martínez I. El reto de la pandemia de la COVID-19 para la Atención Primaria. *Rev Clin Med Fam*. 2021;14(2):85–92.
42. Grigoryan L, Burgerhof JGM, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(1):152–156. doi:10.1093/jac/dkl457
43. Zapata-Cachafeiro M, González-González C, Vázquez-Lago JM, et al. Determinants of antibiotic dispensing without a medical prescription: a cross-sectional study in the north of Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):3156–3160. doi:10.1093/jac/dku229
44. Llor C, Cots JM. The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1345–1349. doi:10.1086/598183
45. Martínez-Sagrera PG, Cárdenas JM, Martín A, Ortega MG, Somoza B. Estudio del consumo de antibióticos en pacientes de farmacia comunitaria. *Pharm Care Esp*. 2020;22(1):3–24.

Infection and Drug Resistance

Dovepress

Publish your work in this journal

Infection and Drug Resistance is an international, peer-reviewed open-access journal that focuses on the optimal treatment of infection (bacterial, fungal and viral) and the development and institution of preventive strategies to minimize the development and spread of resistance. The journal is specifically concerned with the epidemiology of antibiotic resistance and the mechanisms of resistance development and diffusion in both hospitals and the community. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/infection-and-drug-resistance-journal>

