
**USO IRRACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS
EN ATENCIÓN PRIMARIA Y SU EFECTO
SOBRE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS.
PROPUESTA PARA SU DETECCIÓN.**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

AUTORA: LEYRE ARBILLA ECHALECU

DIRECTORA: M^a ÁNGELES SANTOS LARAÑA

GRADO DE ENFERMERÍA

UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA.



PAMPLONA, 20 DE MAYO DE 2020

RESUMEN

Con certeza, las resistencias bacterianas son un fenómeno de envergadura creciente, que fascina a la comunidad científica desde el aislamiento de *Penicillium chrysogenum*; hallazgo que propició la constitución de la antibioterapia como piedra angular del tratamiento de infecciones bacterianas.

Desde entonces, se han identificado innumerables patógenos cuyo fenotipo de resistencia es transmisible a otras bacterias originalmente sensibles, viéndose estimulado por la exposición a las propias moléculas de antibiótico. De esta manera, la mera resolución de la infección mediante el consumo medicamentoso del paciente, y más si cabe, el consumo irracional, tiene lugar en detrimento de la contribución al desarrollo de resistencias bacterianas.

Se presentan así, herramientas a disposición de la enfermería comunitaria para la predicción del uso irracional de antibióticos y la detección de casos susceptibles de mejora.

Palabras clave: resistencias bacterianas, antibióticos, uso irracional, adherencia terapéutica y Atención Primaria.

Número de palabras: 18.903

ABSTRACT

Certainly, bacterial resistances are a growing phenomenon that has been an area of study for the scientific community since the isolation of *Penicillium chrysogenum*, a finding that led to the establishment of antibiotics as a cornerstone of the treatment of bacterial infections.

Since then, countless pathogens have been identified whose resistance phenotype is transmissible to other originally sensitive bacteria, stimulated by exposure to the antibiotic molecules themselves. In this way, the mere resolution of the infection through the drug consumption of the patient, and even more, the irrational consumption, takes place to the detriment of the development of bacterial resistances.

Tools are thus presented at the disposal of the community nurse for predicting irrational use of antibiotics and detecting cases likely to improve.

Key words: bacterial resistance, antibiotics, irrational use, adherence to treatment, Primary Care.

Number of words: 18.903

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	5
2. JUSTIFICACIÓN.....	9
3. MARCO CONCEPTUAL	10
3.1. LOS ANTIBIÓTICOS.....	10
3.2. LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS	14
3.3. LOS PATÓGENOS RESISTENTES	28
3.4. USO DE LA TERAPIA LA ANTIBIÓTICA	31
3.5. MAGNITUD DEL PROBLEMA Y ESTRATEGIAS POLÍTICAS PARA SU CONTENCIÓN...	41
4. OBJETIVOS	44
5. METODOLOGÍA.....	45
6. RESULTADOS	65
6.1. EFECTOS DE LA APARICIÓN Y DESARROLLO DE LAS RESISTENCIAS MICROBIANAS.	77
6.2. SITUACIÓN ACTUAL.....	65
6.2.1. Cuantificación del consumo de la terapia antibiótica en la medicina humana ..	65
6.2. FACTORES QUE COMPROMETEN LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA.....	70
7. DISCUSIÓN.....	82
8. CONCLUSIONES	90
9. PROPUESTA DE INTERVENCIÓN	91
9.1. INTRODUCCIÓN	91
9.2. PROPUESTA DE INTERVENCIÓN	93
9.3. ANÁLISIS DAFO	100
10. AGRADECIMIENTOS.....	101
11. BIBLIOGRAFÍA.....	102

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1	12
FIGURA 2	21
FIGURA 3	28
FIGURA 4	41
FIGURA 5	66
FIGURA 6	69
FIGURA 7	70
FIGURA 8	71
FIGURA 9	72
FIGURA 10	72
FIGURA 11	73
FIGURA 12	80
FIGURA 13	80
FIGURA 14	81
FIGURA 15	95
FIGURA 16	97
FIGURA 17	99

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.....	22
TABLA 2.....	29
TABLA 3.....	46
TABLA 4	47
TABLA 5	61
TABLA 6	64
TABLA 7	65
TABLA 8	67
TABLA 9	67
TABLA 10	68
TABLA 11	75
TABLA 12	77
TABLA 13	78
TABLA 14	79
TABLA 15	96
TABLA 16	100

1. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los antibióticos como productos farmacológicos supuso indiscutiblemente un punto de inflexión para la concepción de la medicina moderna y el plan terapéutico de las enfermedades infecciosas ^{1, 2}. El hallazgo tuvo lugar en 1928, cuando Alexander Fleming identificó la sustancia química *Penicillium notatus*, habiéndose sido secretada por un hongo impregnado con una cepa de *Staphylococcus* ^{3, 4}.

El fulgor inicial, se vio rápidamente truncado por el hallazgo de las penicilinasas, enzimas bacterianas capaces de neutralizar la acción antibiótica ⁵. Para el año 1946, un número considerable de pacientes fue diagnosticado de infecciones cuyo foco etiológico coincidía con cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina ⁶ y tras cometerse un uso indiscriminado del antibiótico durante las décadas de 1950 y 1960, se descubrió que hasta el 80% de las poblaciones aisladas era resistentes a la penicilina ¹.

Actualmente, según las premisas de la biología, el fenómeno es considerado como la capacidad natural de los microorganismos para sobrevivir al medio y tolerar concentraciones de antibiótico clínicamente relevantes, cuya acción antibacteriana sí es notable en microorganismos de la misma especie, asumiéndose condiciones similares ^{6, 7, 8}.

Las penicilinasas conforman uno de los primeros mecanismos de resistencia intrínseca identificados, cuya detección dio lugar a nuevas investigaciones sobre su aparición y los mecanismos de diseminación. Se identificaron así, resistencias cuya existencia era previa al uso de antibióticos, evidenciando que el fenotipo de resistencia intrínseca viene codificado en el propio genoma y es transmisible a generaciones posteriores mediante reproducción asexual ⁵. Asimismo, es posible la adquisición de genes de resistencia externos a la propia población bacteriana, gracias a los mecanismos de transferencia genética horizontal: conjugación, transformación y transducción ^{5, 8}.

En ambos casos, las cepas bacterianas se exponen a la doble acción de la terapia antibiótica. La presión selectiva ejercida por las moléculas del fármaco actúa sobre las bacterias sensibles (eliminándolas) y selecciona las resistentes, que no sólo ven minimizada la competencia en el medio, sino que sobreviven y ven estimulados los mecanismos para transmitir la resistencia ^{1,7}.

En consecuencia, el consumo extendido y el uso inadecuado de la terapia antibiótica, incluyendo las prácticas que conducen a un uso irracional y los fallos en los hábitos de adherencia terapéutica, se posicionan como uno de los factores principalmente impulsores del fenómeno creciente de las resistencias comunitarias ^{1, 8, 9, 10}, temática central de este trabajo.

Según las líneas de investigación convencionales, los patógenos resistentes representan mayor amenaza para el ámbito hospitalario, dado que constituyen el foco infeccioso de numerosas patologías y maximizan el riesgo de diseminación. No obstante, informes actualizados abogan por defender el origen comunitario de dichos microorganismos ⁹ y se inclinan por respaldar y justificar un aumento de su incidencia en el medio ambulatorio ^{9, 10}. Son así, *Escherichia Coli* (productora de betalactamasas de espectro extendido), *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* las bacterias que presentan la epidemiología más relevante en la comunidad, siendo responsables principalmente de infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias (neumonía adquirida en la comunidad) e infecciones de la piel y tejidos blandos respectivamente ^{11, 12, 13}. Asimismo, conviene mencionar que precisamente dichos microorganismos resistentes son reconocidos por la OMS como algunos de las bacterias para las que son necesarios urgentemente nuevos antibióticos, según los últimos criterios de prioridad establecidos en 2017 ¹⁴.

Así pues, la creciente crisis médica mundial se gesta a medida que los antibióticos pierden efectividad contra un número creciente de patógenos bacterianos ¹⁵. Consecuentemente, se hace necesaria la vigilancia del consumo de antibacterianos (y antimicrobianos) entre la población general, puesto que constituyen un indicador fundamental para la predicción de la presión selectiva ejercida por las moléculas de

antibiótico, que ajustada al tamaño de la población, permite la comparación entre distintos territorios y el ámbito hospitalario y comunitario ¹⁶.

Según el último informe elaborado por el ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) en 2018, España se situó en el segundo puesto de los países europeos con mayor consumo antibacteriano total (comunitario y hospitalario), con una cifra de 26.0 DDD (dosis definida diaria) por habitante. En lo referente exclusivamente el ámbito ambulatorio, también se localiza en las primeras posiciones de la tabla, presentando un valor de 24.3 DDD ¹⁷, siendo el antibiótico más consumido la amoxicilina, tanto acompañada de fármacos inhibidores de betalactamasas (5,10 DDD), como la amoxicilina en solitario (3.68 DDD) ¹⁸.

Bien es cierto, los estudios cuantitativos no alcanzan a abarcar la magnitud del problema, puesto que el consumo medicamentoso no es una práctica homogénea en toda la población. Es más, presenta gran susceptibilidad a la influencia de diversos factores y a fallos en alguno de los eslabones de la cadena, desde la producción farmacológica del antibiótico, hasta la propia administración por parte del paciente.

Ha sido denominado por la OMS el “uso racional” como la práctica en la que se da la prescripción y adquisición de los medicamentos correctos, para las indicaciones correspondientes, en dosis adecuadas para los requerimientos del individuo, durante un periodo correcto y en dosis correctas, habiendo recibido el paciente la información necesaria y produciendo el menor coste para la sociedad y para el propio paciente ¹⁹. Por otra parte, adquiere especial protagonismo el concepto “adherencia terapéutica”, entendiéndose como el grado en que la conducta de un paciente coincide con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario ²⁰. No sólo apela al hábito medicamentoso en sí mismo, sino que interpela al paciente y al profesional sanitario a fin de hacer cumplir sus responsabilidades, la instauración de una relación cercana y fructífera, proactiva por ambas partes y basada en la confianza mutua ²¹. Tal como calculó el Observatorio de la Adherencia al Tratamiento, se estima para el caso de la patología infecciosa un porcentaje de no adherencia del 54% ²².

La falta de adhesión terapéutica es un fenómeno complejo y multifactorial, susceptible a la influencia de las características del paciente (edad, sexo, nivel socioeconómico, conocimiento del problema), la atención sanitaria recibida o las particularidades del tratamiento, el medicamento y la enfermedad ²¹.

Con todo, las resistencias bacterianas suponen una amenaza creciente para la Salud Pública mundial y hacen peligrar el tratamiento eficaz y exitoso de las infecciones bacterianas ¹⁶. Tal como se publicó en el informe elaborado por Jim O'Neill en 2016, se calcula que la cifra de fallecimientos en todo el mundo pueda ascender hasta los 10 millones anuales en el año 2050, constituyendo un impacto acumulativo sobre la producción global de 100 billones de dólares estadounidenses entre 2016 y 2050 ⁹.

Con el fin de minimizar y retrasar la aparición de los efectos de las resistencias bacterianas, se ha realizado una búsqueda bibliográfica de la literatura científica sobre el uso irracional de los antibióticos y los factores que conducen a los fallos en la adherencia terapéutica. Es más, en el presente documento, es considerado un campo idóneo para la actuación de la enfermería comunitaria y para la participación de los servicios de Atención Primaria en la contención de resistencias.

2. JUSTIFICACIÓN

La intención que guía el desarrollo del presente trabajo se basa en la percepción propia sobre la invisibilidad del desarrollo de las resistencias bacterianas y la consiguiente subestimación del fenómeno por parte de la población.

Durante el desempeño de la labor enfermera, he podido ver como los antibióticos son la opción terapéutica primordial para la resolución de las enfermedades infecciosas, lo que ha llevado al consumo extendido de terapia antibacteriana en la población española, especialmente en el medio comunitario. En este aspecto, cobran aún más relevancia el uso irracional de los antibióticos y los factores que comprometen la adherencia terapéutica, que lejos de ser prácticas inocuas, no dejan de contribuir al agravamiento del problema.

Las consecuencias y efectos tienden a pasar inadvertidas en el corto plazo, dada la complejidad que entraña detectar los patógenos resistentes y la sinuosidad en la falta de eficacia del antibiótico durante la resolución de la infección. Asimismo, la población no se identifica como un agente fundamental en la contención de las resistencias bacterianas y tiende a desplazar la responsabilidad individual que se le atribuye como paciente. En las consultas de Atención Primaria, también he podido identificar determinadas actitudes que hacían sospechar sobre el verdadero conocimiento teórico de los antibióticos y las resistencias asociadas, además de encontrar una tendencia considerable por parte de los profesionales sanitarios de infravalorar la importancia del consumo racional y de omitir consejos para la facilitación de la adherencia terapéutica.

Por esta razón, considero que la labor de los profesionales sanitarios, especialmente en el campo de la enfermería, es conocer la dimensión del problema y reconocer el papel y la contribución del paciente en Atención Primaria. Al fin y al cabo, no deja de ser una acción preventiva de carácter secundario que busca evitar un escenario desolador para la medicina moderna, mediante intervenciones tempranas, en el curso inicial del problema.

3. MARCO CONCEPTUAL

3.1. LOS ANTIBIÓTICOS

3.1.1. Bases principales, origen y evolución

Los antibióticos son productos naturales o derivados de los mismos ¹⁵ cuya aplicación terapéutica ha constituido uno de los avances más significativos para la medicina moderna ¹; no sólo en lo referente al tratamiento de enfermedades infecciosas, sino que constituyen el soporte profiláctico imprescindible para realizar procedimientos quirúrgicos avanzados y para garantizar la supervivencia de pacientes inmunodeprimidos, como aquellos sometidos a quimioterapia o a un trasplante de órganos ^{1,2}.

Su descubrimiento se remonta a principios del siglo XX cuando en 1928, Alexander Fleming descubrió una sustancia secretada por un género de hongo llamado *Penicillium notatus*, lo que posteriormente derivaría en *Penicillium chrysogenum*. Dicho compuesto permitía el crecimiento y la supervivencia del microorganismo en placas de cultivo impregnadas con una cepa de *Staphylococcus*, creando áreas de superficie libres de crecimiento bacteriano. El experimento determinó el hallazgo de la penicilina y fue el punto de partida para el desarrollo de toda la terapia antibiótica posterior ^{3,4}.

En el año 1940, antes de la introducción del compuesto químico como agente terapéutico, se identificaron las penicilinasas bacterianas, enzimas pertenecientes a lo que ahora se conoce como el grupo de las betalactamasas. Son sustancias químicas capaces de neutralizar la acción antibiótica y, por tanto, constituyen uno de los primeros mecanismos de resistencia identificados. Este hecho gana especial relevancia a la luz de descubrimientos más recientes que han aislado un gran número de genes que codifican resistencias, dentro de poblaciones naturales de bacterias, aisladas de la acción antibiótica. Evidencia que, determinados microorganismos presentan resistencia intrínseca codificada en el propio genoma, heredable mediante reproducción asexual.

En 1944, introducida para el tratamiento de la tuberculosis durante el periodo de la “peste blanca”, cobró especial relevancia la estreptomina, puesto que se pudieron aislar cepas de *Mycobacterium* resistentes a las concentraciones terapéuticas de antibiótico en numerosos pacientes. Todo apuntaba a que, una vez que el antibiótico era usado de forma masiva, las cepas resistentes que habían surgido se convertían en microorganismos prevalentes. Es por tanto en este caso, el uso de los antibióticos un factor determinante para la aparición de resistencias adquiridas ⁵.

En 1945, ya alertaba Alexander Fleming sobre el peligro del desarrollo de las resistencias bacterianas y el creciente problema que suponían para la efectividad de la acción antibiótica ^{5, 6}. Para el año 1946, cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina ya infectaban a un número muy significativo de pacientes ^{6, 23} y tras cometerse un uso indiscriminado del antibiótico a lo largo de 1950 y 1960, se descubrió que el 80% de las poblaciones aisladas era resistente a la penicilina ¹. Actualmente, se calcula que solamente entre un 5% y 10% de las cepas son sensibles a la acción del antibiótico ⁸.

El rápido desarrollo de las resistencias bacterianas hace peligrar los avances médicos logrados a través de la terapia antibiótica y amenaza con volverse un proceso prevalente en el tiempo. Así pues, las inquietudes de la comunidad científica han ido en aumento y se multiplican los esfuerzos por comprender la naturaleza de las resistencias bacterianas e identificar los factores que intervienen en ellas ²⁴.

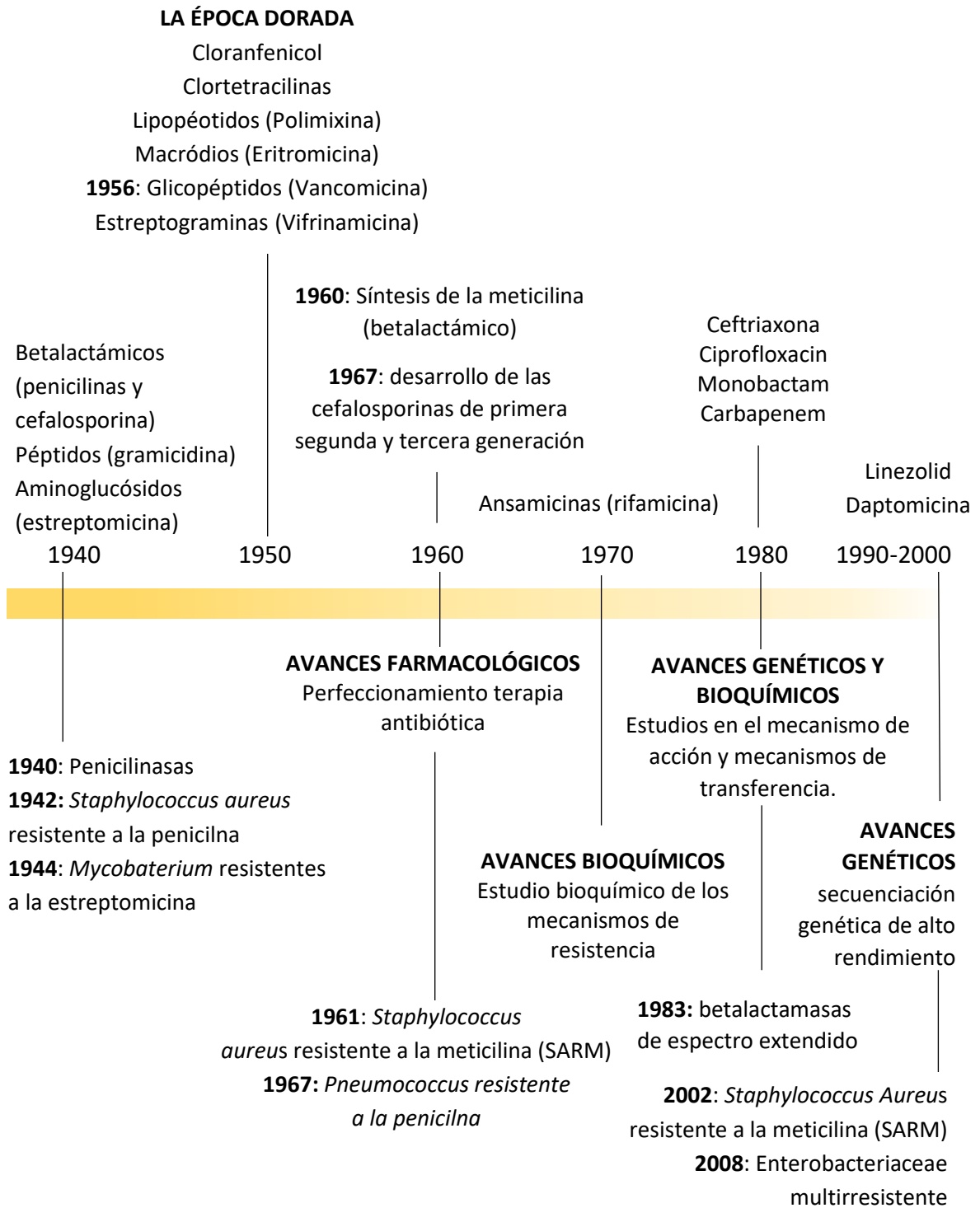


Figura 1. Cronología del descubrimiento de los antibióticos más relevantes para la medicina humana, desarrollo paralelo de las resistencias bacterianas y hallazgos más relevantes en el campo de la farmacología, microbiología y genética. Fuente: elaboración propia a partir de datos tomados de *Antibiotics Resistances: Past, Present and Future* ⁴, *Origins and Evolution of Antibiotic Resistance* ⁵, *Antibiotic Resistance: Implications for Global Health and Novel Intervention Strategies: Workshop Summary* ⁶ y *Antimicrobial resistance a threat to public health* ²³

3.1.2. Clasificación de los antibióticos

Atendiendo al mecanismo de acción de los antibióticos sobre las poblaciones bacterianas, se clasifican en bactericidas, cuya función es inducir la muerte celular del agente infeccioso, y bacteriostáticos, que inhiben el crecimiento de las bacterias e impiden su replicación. En relación con éstos últimos, dado que no eliminan por completo la presencia bacteriana, se asume que requieren de células fagocitarias del sistema inmunológico humano para erradicar la infección ^{25, 26}.

Ambos efectos dependen del tipo de antibiótico y del tipo de microorganismo infeccioso, así como de la dosis administrada, en cuyo caso se manejan los términos CMB y CMI respectivamente. CMB, concentración mínima bactericida, es la menor concentración de antibiótico capaz de eliminar el 99.9% de la población bacteriana. Por otra parte, la CMI, concentración mínima inhibitoria, hace referencia a la menor concentración de antibiótico capaz de detener el crecimiento de la población bacteriana. En este punto, también se considera relevante mencionar la EPA, siglas que aluden al efecto post antibiótico, es decir la capacidad del antibiótico para suprimir el nuevo crecimiento bacteriano, pese a que su concentración sérica se encuentre por debajo de la CMI ²⁵.

Entre algunos antibióticos bacteriostáticos encontramos tetraciclinas como las glicociclinas, lincosamidas como la lincomicina o la clindamicina, oxazolidinonas (linezolid), macrólidos (eritromicina) o sulfonamidas. Por el contrario, dentro de la clasificación de los bactericidas se encuentran los antibióticos betalactámicos entre los cuales destacan las penicilinas, carbapenémicos o cefalosporinas; aminoglucósidos como la estreptomina o la amikacina, fluoroquinolonas (levofloxacino), glicopéptidos (vancomicina) o nitroimidazoles (metronidazol) ^{26, 27}.

Bien es cierto que la clasificación en ambos grupos puede traer consigo cierta controversia. Es el caso de los aminoglucósidos, cuyo mecanismo de acción se basa en la actuación sobre el ribosoma bacteriano. En un primer lugar, se consideraron debidamente antibióticos bacteriostáticos, sin embargo, en altas concentraciones son

capaces de producir un rápido efecto bactericida. Pues bien, tomando en consideración los efectos secundarios que producen en tratamientos prolongados en el tiempo, normalmente se emplean en la práctica clínica como bactericidas, siendo administrados una vez al día ^{26, 28, 29}.

Por dicha razón, dentro de los antimicrobianos bactericidas, también se da una clasificación atendiendo a su modo de acción sobre la muerte celular. Así, los antibióticos con efecto dependiente de la concentración, muestran un aumento de actividad cuando la concentración pico máxima va en aumento por encima de la CMI (concentración inhibitoria mínima), cumpliendo, de este modo, una relación directa; a mayor concentración, mayor efecto. Se incluyen en este grupo antibióticos como los aminoglucósidos ^{25, 26, 28, 29} y las quinolonas ³⁰. Por otra parte, los antibióticos con efecto dependiente del tiempo, presentan un incremento de la actividad en función del tiempo de exposición al antibiótico, una vez alcanzada la CMI e independientemente de la concentración que se alcance posteriormente; de esta forma, a mayor tiempo de exposición, mayor efecto. Algunos ejemplos son los betalactámicos ³¹ y oxazolidinonas como el linezolid ^{25, 33}.

En definitiva, la concentración que alcanza el antibiótico en el medio celular y el tiempo de exposición son determinantes para obtener el efecto deseado. Consecuentemente, es fundamental mantener la dosis adecuada de antibacteriano durante el tiempo pertinente, de lo contrario, facilitaríamos la aparición de resistencias bacterianas y con ello, una reducción en la sensibilidad y el consiguiente aumento de los valores en la CMI y la CBM ^{33, 34}.

3.2. LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

3.2.1. Definición

La definición de resistencias bacterianas se basa fundamentalmente en la relación de la concentración de las moléculas de antibiótico y el efecto clínico seguro para la persona infectada. “Resistencia” se puede entender como la capacidad del microorganismo para

sobrevivir y tolerar concentraciones de antibiótico clínicamente relevantes, seguras para el paciente, que inhiben o eliminan a otras bacterias de la misma especie, sensibles, en condiciones similares ^{6, 7, 8}. Para ello, se considera que los organismos resistentes exigen una concentración mínima inhibitoria (CMI) de antibiótico significativamente mayor para producir el mismo efecto en la clínica. Sin embargo, dicha acepción abre una brecha inespecífica para aquellos patógenos que han adquirido resistencia extrínseca a bajos niveles, lo que se conoce comúnmente como tolerancia. Aumentan el umbral de CMI, pero no llegan a los puntos de corte establecidos clínicamente, es decir que en cierta medida continúan siendo sensibles. Por esta razón, se ha establecido una definición que se acerca más a las premisas de la ecología, en lugar de la clínica. El concepto de resistencia extrínseca se basa en la comparación con los niveles de CMI de la población bacteriana silvestre (bautizados como ECOFF, “ecological cut off”, punto de corte ecológico). De esta forma, todas las cepas con CMIs superiores a los niveles de la CMI modal silvestre se consideran resistentes desde la perspectiva ecológica, independientemente de si se consideran sensible a niveles clínicos relevantes ^{33, 34, 35}.

3.2.2. Mecanismos de adquisición de resistencia bacteriana

Los mecanismos a disposición de una comunidad de bacterias para desarrollar propiedades de resistencia vienen codificados en el material genético, de tal forma que modificaciones en el genoma bacteriano convierten a determinadas bacterias en microorganismos más aptos para vivir en el medio y sobrevivir a la acción antibiótica ¹.

Este fenómeno se explica en el contexto de la exposición a presión selectiva. Las moléculas de antibiótico actúan sobre las bacterias sensibles y seleccionan las resistentes, que no sólo ven reducida la competencia en el medio, sino que sobreviven y ven estimulados los mecanismos para transmitir la resistencia ^{1, 7, 15}.

Por esta misma razón, el uso inadecuado de la terapia antibiótica es uno de los factores principales impulsores del fenómeno de las resistencias, es más, el consumo de

antibióticos es un indicador esencial para calcular la presión selectiva que favorece las resistencias ¹⁶.

Normalmente, se considera que la resistencia se desarrolla en un antibiótico previamente sensible dentro de un periodo de dos a tres años a partir de la introducción del nuevo antibiótico, o antibiótico “novel” ¹. Puede darse a través de mutaciones internas, de carácter más espontáneo, o mediante la obtención de genes externos a través de mecanismos de transferencia horizontal ^{1, 36}.

En ambos casos, la adquisición de un elemento de resistencia podría conllevar cierto coste metabólico, puesto que se destina energía para la replicación, transcripción y traducción de dicho factor; es lo que se ha denominado como “fitness cost”, el coste de la adaptación. De hecho, dicha pérdida se asocia con cierto coste en la eficacia biológica de los organismos resistentes, por lo que dichos patógenos podrían ser eliminados por bacterias sensibles (pero eficientes) en un ambiente libre de antibióticos. No obstante, investigaciones recientes reflejan un mínimo coste de supervivencia y señalan que la propia adquisición de resistencias puede asociarse con ventajas competitivas, incluso podrían desarrollar mecanismos de compensación mediante mutaciones ^{34, 37}.

En definitiva, la evolución de bacterias sensibles a resistentes se da por la aparición aislada de microorganismos resistentes dentro de una población determinada o mediante la diseminación de genes de resistencia entre bacterias de distinta índole ⁷.

3.2.2.1. Resistencia intrínseca

El desarrollo de mutaciones internas es una característica innata a la naturaleza de todo microorganismo ya que los cambios en el genoma bacteriano, posibilitan su supervivencia en un medio regulado por las leyes de la selección natural, además de transferir verticalmente dicha característica y consolidar la descendencia resistente. La resistencia intrínseca en sí misma justifica la existencia de especies bacterianas que presentan de manera natural escasa susceptibilidad a la acción de los antibióticos ^{8, 33, 34, 38}, lo que se conoce generalmente como fármaco-resistencia constitutiva ³⁹. Son así,

los *resistomas*, los elementos genéticos que contribuyen directa o indirectamente al desarrollo intrínseco de resistencias, cuya presencia es independiente de la previa exposición al antibiótico ^{8, 33, 34}.

Dichas modificaciones, a priori controladas por el azar, apoyan la teoría evolutiva de selección natural expuesta por Charles Darwin, aunque bien es cierto que confrontan con las ideas de la adaptación defendidas por Jean-Baptiste Lamarck. Éste postulaba que la acumulación de cambios fenotípicos y genotípicos a lo largo del tiempo, generados por modificaciones ambientales, permitía la adaptación progresiva de las características constitutivas de los organismos ⁸.

De todos modos, se concibe que la clave para comprender el origen y el desarrollo de las resistencias se encuentra en los microorganismos productoras de los propios antibióticos, puesto que presentan genes de resistencia contra los mismos, a modo de protección contra sus efectos dañinos ^{33, 34}. De esta manera, el descubrimiento de las penicilinasas en 1940 guió las predicciones sobre la aparición de la resistencia bacteriana a los antibióticos betalactámicos en años posteriores ⁵. Incluso se han identificado genes de resistencia a antibióticos en microorganismos aislados, pertenecientes a ecosistemas vírgenes, primitivos ^{33, 34}.

Hoy en día, el consumo de antibióticos betalactámicos se da generalmente en combinación de inhibidores de las betalactamasas. Es el caso de la amoxicilina y el ácido clavulánico respectivamente. La administración simultánea de ambos compuestos amplía sus propiedades farmacocinéticas. El ácido clavulánico en sí mismo no tiene actividad antimicrobiana útil, sin embargo, gracias a su estructura molecular betalactámica, interactúa con las enzimas betalactamasas neutralizándolas y restablece la actividad antimicrobiana de la amoxicilina ^{31, 40, 41}. Por ello, los patógenos productores de betalactamasas resistentes intrínsecamente a la acción de antibióticos betalactámicos (amoxicilina) se convierten en patógenos sensibles ⁴².

El *resistoma intrínseco* se considera el fenotipo característico de sensibilidad a antibióticos, que define su resistencia y que, a su vez, podrá variar posteriormente mediante la adquisición horizontal de genes ^{33,34}.

Por otra parte, se ha encontrado que la frecuencia con la que aparecen genes que codifican resistencias es mayor en bacterias con deficiencias en el sistema de reparación del ADN durante la replicación (hipermutadoras) ⁸ y se ve influenciada por factores ambientales ⁷.

3.2.2.2. Resistencia extrínseca

La adquisición de genes externos a la propia población bacteriana tiene lugar durante los mecanismos habituales de transferencia genética horizontal: conjugación, transformación y transducción ^{5,8}.

a) Conjugación

Es uno de los mecanismos más comúnmente utilizados en la diseminación de las resistencias, que puede darse entre bacterias de la misma o distinta especie ^{43,15}. El descubrimiento se produjo en Japón a mediados de 1950 y supuso un verdadero cambio en la percepción de las resistencias y la concepción sobre su envergadura ⁵.

La transferencia de información genética se da en forma de plásmidos; denominados anteriormente episomas, elementos genéticos extracromosomales que albergan genes que favorecen la supervivencia ^{1,7}. Se desplazan desde la bacteria donante a la bacteria receptora a través de un canal que permite el contacto directo entre ambos citoplasmas (pilus), para producirse posteriormente la recombinación genética ^{7,8,44}.

Un ejemplo representativo es la transmisión mediante plásmidos de genes codificadores de la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLES). Dichas enzimas son capaces de hidrolizar antibióticos como las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos y neutralizar su efecto bactericida ¹⁵. Algunos de los casos más relevantes para la

investigación científica fueron las betalactamasas de tipo CTX – M, que, albergadas por el plásmido pCT, diseminaron la resistencia tanto a animales como a humanos a lo largo de varios continentes, a través de agentes de infecciones nosocomiales como *Escherichia coli* y *Klebsiella spp* ^{45, 15}.

Experimentos en laboratorio también han confirmado la teoría de la conjugación. Se lograron transferir plásmidos que albergaban genes que codificaban enzimas betalactamasas (BLA de tipo OXA – 48, NDM – 1, KPC – 2 y SHV - 1) desde cepas de *K. Pneumoniae* (procedentes de un foco infeccioso en ambiente hospitalario) a cepas de *E. Coli* cultivadas en laboratorio ¹⁵.

En el ámbito comunitario, también se ha observado una creciente resistencia a los antibacterianos por parte de la enterobacteria del género *Shigella*, cuya diseminación guarda estrecha relación con los brotes epidémicos de 2009 y 2012 en Reino Unido y su expansión a los cuatro continentes. Se aislaron los plásmidos (con nombre pKSR100) responsables de llevar los genes (*mphA* y *ermB*) que codificaban la resistencia a la azitromicina, en las especies *Shigella Flexneri* y *Shigella Sonnei* ⁴⁶.

El mecanismo de conjugación también es común entre poblaciones de *Staphylococcus aureus* resistentes a Meticilina (SARM ó MRSA por sus siglas en inglés) ¹⁵, patógeno responsable de enfermedades tan variadas como la neumonía, osteomielitis, sepsis, endocarditis o bacteriemia ¹. Se trata de un microorganismo Gram – positivo, con gran presencia en la comunidad y en ambientes hospitalarios, donde es responsable de un gran número de infecciones. Durante los últimos años, el único tratamiento posible para este tipo de enfermedades ha sido la Vancomicina. Sin embargo, desde cepas de *Enterococcus faecalis* se han transferido plásmidos de resistencia y han originado *Staphylococcus aureus* también resistentes a la Vancomicina (VRSA) ¹⁵.

En este punto, gana especial relevancia el estudio de la doble acción de la terapia antibiótica. Principalmente, cumplen con su objetivo bactericida o bacteriostático sobre la población bacteriana, no obstante, durante el tratamiento no dejan de ejercer una presión selectiva sobre los microorganismos resistentes, que no sólo soportan su

actividad, sino que son estimuladas para la transferencia horizontal de genes. Los antibióticos actúan así de moduladores químicos que interfieren en la transcripción de genes virulentos, reparación y transferencia de DNA ^{7, 8, 15}. Por este mismo motivo, concentraciones subinhibitorias de penicilina (por debajo de los niveles de CMI) estimulan la transferencia de ADN plasmídico (que alberga genes de resistencia) desde bacterias *E. coli* a *S. aureus* y *Listeria monocytogenes* ^{7,8}.

b) Transformación

Se basa en la absorción, incorporación y posterior expresión de ADN exógeno, a través de la mediación de proteínas codificadas en los cromosomas de la bacteria receptora ⁴⁴. La transmisión de resistencias se da cuando dicho material genético (libre en el medio y procedente de una bacteria lisiada) contiene características virulentas y propiedades morfológicas más aptas para la supervivencia ⁷.

Frederick Griffith, publicó en 1928 los resultados de la primera investigación sobre este proceso. Entre sus descubrimientos, destaca la transformación de cepas de *Streptococcus pneumoniae* en patógenos virulentos, durante la infección en el sistema respiratorio de roedores. Es más, se conoce que el estrés producido por antibióticos como fluoroquinolonas y aminoglucósidos, aumentan significativamente la capacidad natural de transformación del neumococo ^{8, 15}. Asimismo, se han descubierto otras poblaciones que siguen el mismo sistema como *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Haemophilus* y *Neisseria*, así como cepas de *Helicobacter pylori* con creciente resistencia al metronidazol ¹⁵.

c) Transducción

La transducción es el proceso que contribuye a la diseminación de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie, utilizando partículas virales para la transferencia de material genético bacteriano, donde se alojan los genes que codifican resistencias. Tras el contacto entre un bacteriófago y la célula bacteriana con resistencia que va a ser infectada (donante), el material genético se empaqueta en la cápside viral.

Posteriormente, el bacteriófago se une a receptores de la membrana de otra bacteria (receptora) e introduce las moléculas de ADN ¹⁵. Durante la posterior recombinación, se genera bien un ciclo lítico, que produce la muerte bacteriana, o lisogénico, en el que la célula receptora, ahora infectada, permanece inactiva y hospeda al prófago (los ácidos nucleicos virales recombinados en sintonía con el ADN bacteriano) ⁴⁴.

En pruebas de laboratorio, se han aislado bacteriófagos a partir de cepas de SARM que posteriormente han transmitido genes resistentes a cepas cultivadas en laboratorio. De forma similar, se han identificado genes de resistencia a las penicilinas y las tetraciclinas que podrían haberse diseminado entre cepas de *S. aureus*. Por otra parte, también se plantea que los genes que codifican patógenos productores de BLEE tipo CTX – M (alojadas en los plásmidos) se originaron a partir del género *Kluyvera*, miembro de la familia de las enterobacterias. De esta manera, los genes alojados en el cromosoma de dicha bacteria, se transferirían a plásmidos de otras bacterias (*Escherichia coli* y *Klebsiella spp*) gracias a la mediación de bacteriófagos. En suma, la transducción hizo posible que las resistencias migraran de especies ambientales del género *Kluyvera*, a bacterias como *Escherichia coli* ⁸.

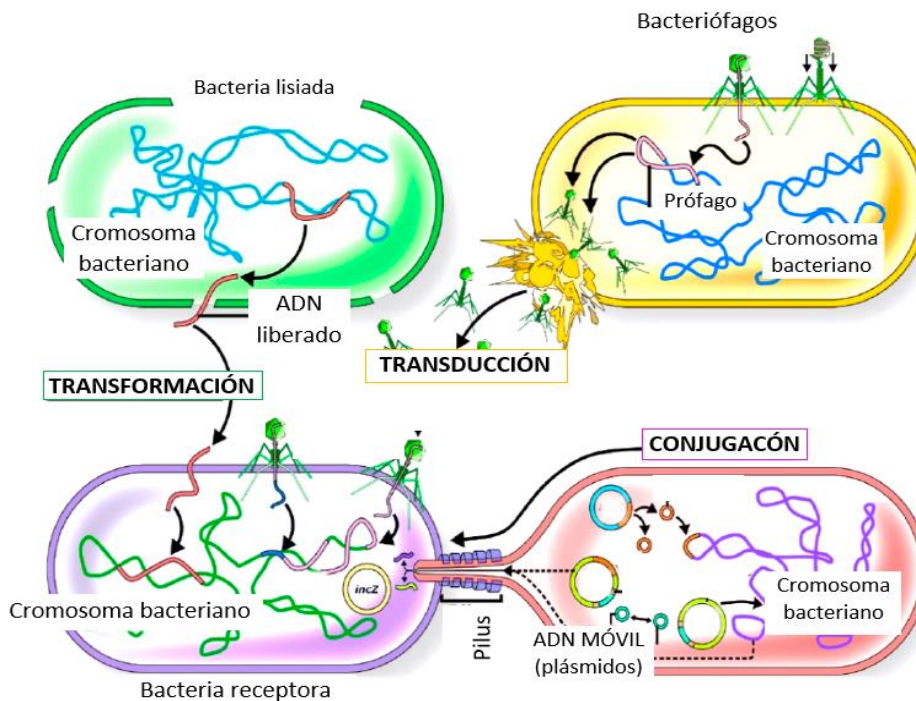


Figura 2. Mecanismos de transferencia horizontal. Transducción, transformación y conjugación. Fuente: Adaptación propia de *Horizontal Gene Transfer and Its Association with Antibiotic Resistance in the Genus Aeromonas spp* ⁴⁴.

BACTERIA	MECANISMO	RESISTENCIA
<i>Escherichia coli</i>	Conjugación	Multiresistencia
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	Conjugación	Vancomicina
<i>Lactobacilli</i> , <i>Streptococci</i>	Conjugación	Tetraciclina, eritromicina, penicilina, cloramfenicol, vancomicina, kanamicina
<i>Campylobacter jejuni</i>	Transformación	Carbapenémicos
<i>Salmonella enterica</i> serotipo <i>Typhimurium</i>	Transducción	Ampicilina, tetraciclina, cloramfenicol, estreptomomicina, espectomicina, sulfonamida
<i>Helicobacter pylori</i>	Transformación	Claritromicina, eritromicina
<i>Klebsiella pneumonia</i>	Conjugación	Cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos, fluroquinolonas,
<i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	Conjugación	Carbapenémicos
<i>Clostridium difficile</i>	Conjugación	Tetraciclinas, cloramfenicol, macrólidos, lincomicina, estreptomomicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Conjugación	Eritromicina, macrólidos, lincomicina, estreptomomicina
<i>Bacteroides fragilis</i>	Conjugación	Multiresistencia
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Conjugación	Carbapenémicos, amikacina

Tabla 1. Microorganismos con genes resistentes a antibióticos, adquiridos mediante mecanismos de transferencia genética horizontal: conjugación, transformación y transducción. Fuente: adaptación propia a partir de *How to Overcome the Antibiotic Crisis. Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives* ¹.

3.2.3. Elementos de la célula bacteriana que intervienen en el desarrollo de resistencias

Vistos los mecanismos de adquisición y diseminación de genes de resistencia, conviene señalar los elementos concretos que permiten a la bacteria neutralizar la acción antibiótica. Son principalmente siete factores protagonistas, que en condiciones normales cumplen funciones estructurales, metabólicas o de codificación genética dentro de la célula bacteriana ^{35,47}.

a) Bombas de eflujo o de excreción (BE)

Las bombas de eflujo son estructuras proteicas localizadas en la membrana citoplasmática que cumplen una función transportadora, se unen a las moléculas de antibiótico que han entrado en la célula y las expulsan al medio extracelular, sin modificaciones, pero sin acción antimicrobiana. Simplemente se reduce la concentración de antibiótico intracelular a niveles sub-inhibitorios (por debajo de la CMI). Se comportan como transportadores activos, puesto que para el desarrollo de su función se sirven de una fuente de energía, pudiendo eliminar uno o varios antibióticos ^{35,39,47}.

Las bombas de eflujo son codificadas por genes constitutivamente expresados en células silvestres o naturales (wild-type cells) localizados en cromosomas o plásmidos. Se ha deducido que están relacionadas con la adquisición de resistencias extrínsecas de bajo nivel. En cierta medida, contribuyen simultáneamente al aumento de la tolerancia antibiótica y potencian la acumulación de mutaciones a niveles mayores de resistencia ³⁹.

Atendiendo a criterios estructurales y bioenergéticos, las bombas se dividen tradicionalmente en dos grupos, transportadores primarios, que utilizan la energía liberada en la hidrólisis de ATP y secundarios, que se sirven de la energía originada a partir del gradiente de protones o iones. En el primer grupo se encuentra la superfamilia de cassette de unión a ATP (ABC) y el segundo se subdivide en la superfamilia de Máximo Facilitador (MFS), la familia Multi-fármaco Resistencia Pequeña (SMR), Resistencia a División por Nodulación (RND) y familia de Expulsión de Compuestos Tóxicos y multi-

fármacos (MATEmate) ^{39, 47}. Por ejemplo, *S. pneumoniae* presenta genes que codifican bombas de eflujo de la familia MFS (como la BE Pmra, capaz de reducir concentraciones de fluoroquinolonas, ciprofloxacina y norfloxacina) y de la familia ABC (bomba Mel). Ambas estructuras confieren resistencia a macrólidos, problema que alcanza dimensiones globales ⁴⁷.

b) Porinas

La membrana bacteriana de Gram negativas presenta determinadas proteínas extramembranales que forman canales llamados porinas, abiertas al paso de agua y que permiten el transporte pasivo de moléculas hidrofílicas, incluyendo antibióticos. De esta manera, determinan la permeabilidad de la membrana celular y pequeños cambios en su diámetro y/o su número restringen selectivamente el acceso de sustancias. Se produce así el mecanismo de “downregulation” según términos ingleses.

Es la forma más frecuente cuando se trata de resistencias innatas, siendo el mecanismo más importante para las bacterias gramnegativas, cuyas porinas pueden detener el paso de antibióticos betalactámicos y fluoroquinolonas hacia el medio intracelular ^{30, 35, 47, 48}.

c) Enzimas hidrolíticas que modifican la molécula antibiótica

Es el mecanismo más común de resistencia adquirida. Consiste en la unión de enzimas bacterianas a moléculas de antibiótico con el fin de modificar su estructura y neutralizar su efecto.

El ejemplo más representativo son las betalactamasas, enzimas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico de moléculas antibióticas. En este grupo destacan las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), cuya capacidad de resistencia involucra a todas las penicilinas, monobactámicos y cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación, afectando al mecanismo de acción de betalactámicos, cefamicinas y carbapenémicos ^{31, 35, 39, 41, 48}.

La familia Enterobacteriaceae presenta una alta prevalencia para este tipo de mecanismo de resistencia, aunque está presente en una amplia gama de bacterias desde Gram positivas a Gram negativas ⁴⁸.

d) Modificación de la estructura diana

Un solo cambio en la estructura química del aminoácido que forma el sitio activo (lugar de unión para el antibiótico), genera automáticamente un blanco diferente y disminuye la afinidad de unión.

En algunos casos, el sitio activo puede estar constituido por las PBP (penicilin – binding – protein ó proteínas ligadas a la penicilina, en castellano). Son enzimas localizadas en el espacio periplásmico que intervienen en la formación de la pared celular bacteriana, mediante la síntesis de peptidoglicano (especialmente presente en la pared de grampositivas). Durante el tratamiento, las moléculas de antibiótico se unen a ellas de forma covalente e inhiben la síntesis de la pared celular, provocando un efecto bactericida. No obstante, mediante la modificación de las PBP, se logra impedir la unión con el antibiótico y, por tanto, el efecto que podría causar a nivel de la pared celular ^{31, 35, 41, 47}. Es el caso de la resistencia de *S. aureus*, que sintetiza nuevas proteínas como PBP2a o PBP2 y bloquea la llegada de las moléculas de meticilina y otros betalactámicos a su sitio blanco, impidiendo a su vez la destrucción la pared celular ⁴⁹.

El sitio activo también puede estar formado por ribosomas, en cuyo caso son modificados por los genes erm A y erm B mediante metilación. Es un mecanismo importante en la adquisición de resistencia a macrólidos ^{31, 41, 47}.

e) Modificación de la estructura diana que influye sobre un proceso vital para la bacteria.

La modificación de la estructura diana busca un cambio en su propia función con el fin de evitar la unión con las moléculas de antibiótico. Sin embargo, en algunas ocasiones, los cambios en el sitio blanco determinan modificaciones de alguna función bacteriana e influyen sobre procesos vitales para la supervivencia de la célula.

Es el caso del compuesto PABA (ácido para-amino benzoico), precursor del ácido fólico bacteriano (vitamina B10). En condiciones normales, se une a la enzima dihidrofolato reductasa para el paso de dihidrofolato a tetrahidrofolato, cofactor necesario en la síntesis de DNA y proteínas. Durante el tratamiento antibiótico, las moléculas compiten con el PABA, logran la inhibición de la enzima dihidrofolato y alcanzan el efecto bacteriostático deseado, impidiendo la nueva síntesis de DNA. Ahora bien, mediante la mutación espontánea o la transferencia de la misma a través de plásmidos bacterianos, se generan cambios en la enzima dihidrofolato sintetasa, y se crea una vía metabólica alterna para la síntesis del ácido fólico, mientras que, simultáneamente, se genera un compuesto antagonista que destruye las moléculas de antibiótico evitando su acción sobre el compuesto PABA.

Este proceso fue bautizado como *Alteración de las vías de metabolitos*, y tiene lugar en la resistencia de *Staphylococcus aureus* a sulfonamidas ⁴⁸.

f) Formación de biofilms o biopelículas:

Se conocen como biofilm, biopelícula o placa microbiana las agregaciones estructurales bacterianas encapsuladas en una matriz extracelular y adheridas irreversiblemente a una superficie que actúa como sustrato o co-agregado ^{48, 49, 50}. Se ha demostrado que son estructuras tridimensionales que logran convertir bacterias planctónicas, de libre flotación en el medio, en bacterias sésiles, integrantes de colonias ⁵¹.

Normalmente, la matriz extracelular que encapsula la biopelícula está formada por sustancias sintetizadas por las mismas bacterias, polímeros extracelulares altamente hidratados (EPSs según sus siglas en inglés), ácidos nucleicos y proteínas, todas imprescindibles para la agregación, y el mantenimiento del estilo de vida de la comunidad bacteriana ^{35, 48, 51}.

La expresión de las estructuras de adhesión celular está sobrerregulada para permitir una interacción permanente más fuerte y asegurar el funcionamiento a modo de barrera de difusión física. Posibilita el intercambio de metabolitos con el medio externo⁴⁹ y

protege a la comunidad de la acción antibiótica, logra el aislamiento de la respuesta inmune del hospedador (mediada por células fagocitarias y anticuerpos) y protege de la luz ultravioleta, la deshidratación, agresiones físico-químicas, metales pesados, anaerobiosis, medios ácidos y cambios en la salinidad ^{48, 49, 51}.

En cuanto a la resistencia antibiótica, destaca el caso de los aminoglucósidos, cuya carga positiva se ve repelida por la carga negativa de la viscosa matriz extracelular de determinadas poblaciones. Asimismo, el anillo de los antibióticos betalactámicos se ve hidrolizado por las enzimas betalactamasas también presentes en la matriz ⁴⁸. Por otra parte, en lo relativo a *E. coli*, factores como la presencia de adhesinas en las estructuras de las fimbrias y el pilli predeterminan a la especie para formar biofilms y facilitar su adherencia a la superficie ⁵².

En definitiva, los biofilms aportan al fenotipo bacteriano gran capacidad de resistencia a altas concentraciones de antibiótico. Es comúnmente denominado "biofilm bacteriano recalcitrante a antibióticos", dado que es un proceso reversible y no heredado, desaparece cuando se interrumpe la biopelícula y las bacterias retornan a su estado planctónico ⁴⁸.

g) Modificación genética

Las características genéticas de las bacterias favorecen el desarrollo de resistencia. Gracias a la presentación de la información genética en un único cromosoma, cualquier alteración en la hebra de DNA puede inducir cambios en su comportamiento. Se contempla así, la plasticidad del genoma bacteriano, que varía entre la estabilidad e inestabilidad, permitiendo la adaptación y supervivencia en el medio.

Son dos los procesos principales que regulan la aparición de resistencias, la mutación espontánea de genes en sí misma y la regulación del proceso de transcripción. La mutación intrínseca genética en relación a la resistencia bacteriana ha sido estudiada dentro la familia Enterobacteriaceae, a la que pertenece *Escherichia coli*, así como en poblaciones de *Coxiella burnetii*. Las enzimas DNA girasa y topoisomerasa IV, que

participan en la síntesis de DNA, son muy vulnerables a determinadas mutaciones y se convierten con frecuencia en DNA topoisomerasas gyrA, gyrB y parC, responsables de la resistencia a fluoroquinolonas. Además, pequeños cambios en la transcripción y posterior expresión genética pueden modular la permeabilidad de las membranas celulares, influyendo sobre el proceso de expresión de porinas o bombas de expulsión y generando resistencia. Dichas modificaciones pueden darse a través de la introducción de elementos móviles (IS) en la cadena de DNA, que impiden la expresión del gen, o mediante reguladores de multiresistencias, operones, complejos formados por varios genes que aumentan la expresión de bombas de expulsión y acentúan el fenotipo de resistencia^{48, 53}.

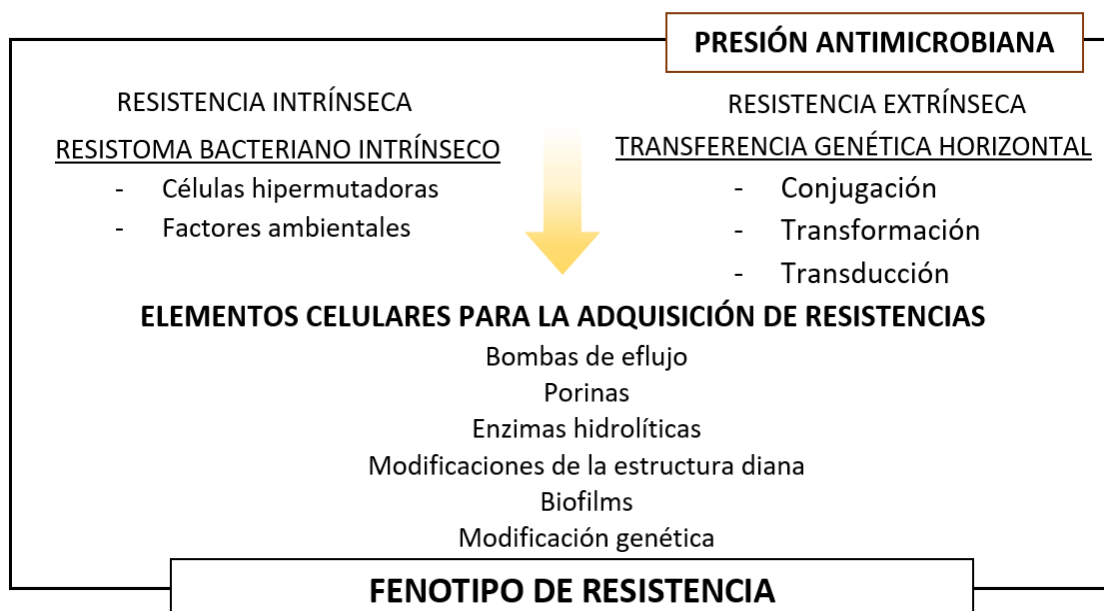


Figura 3. Proceso de definición del fenotipo de resistencia a partir de las resistencias bacterianas intrínsecas y extrínsecas. Fuente: elaboración propia.

3.3. LOS PATÓGENOS RESISTENTES

En lo referente a patógenos resistentes, la mayor amenaza se da bajo las siglas “ESKAPEE”, aludiendo a las bacterias *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y la recientemente añadida *Enterobacter spp.* Dada la preocupación internacional, la OMS publicó en 2017 la lista de microorganismos prioritarios para la I + D de nuevos

antibióticos, en un intento por impulsar la contención de las multirresistencias. Como resultado, varias bacterias del grupo “ESKAPEE” fueron clasificadas con “prioridad crítica”, “prioridad elevada” o “prioridad media” ^{14, 54, 55} (tabla 2).

PRIORIDAD	MICROORGANISMO	RESISTENCIA
1: CRÍTICA	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenémicos 50%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenémicos 10 - 25%.
	<i>Enterobacteriaceae</i> productoras de BLEE: <i>E. coli</i> y <i>K.pneumoniae</i>	Carbapenémicos Cefalosporinas 3ª generación: Carbapenem, fluoroquinolonas
2: ELEVADA	<i>Enterococcus faecium</i>	Multirresistencia natural a cefalosporinas y aminoglucósidos. Resistencia extrínseca a vancomicina.
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Cuando se introdujo la penicilina, la mayoría de cepas eran sensibles, hoy lo son menos del 5-10%. Resistencia a la meticilina y vancomicina.
	<i>Helicobacter pylori</i>	Claritromicina
	<i>Campylobacter spp</i>	Fluoroquinolonas
	<i>Salmonellae</i>	Fluoroquinolonas
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Penicilina, ciprofloxacino. Fluoroquinolonas y tetraciclinas Niveles de resistencias crecientes para cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona y cefixima).
3: MEDIA	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina y macrólidos (particularmente)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina
	<i>Shigella spp</i>	Fluoroquinolonas, otrimoxazol

Tabla 2: Relación de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos y resistencias que presentan en nuestro país. Fuente: elaboración propia a partir de datos obtenidos del centro de prensa de la OMS “La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos” ¹⁴, *Antimicrobial Resistance in G7 countries and beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action* ³⁸ y *La crisis de los antibióticos. Perspectiva desde el ámbito comunitario* ⁵⁷. Organismos: OMS, OECD y Gobierno Vasco respectivamente.

Tradicionalmente, los patógenos resistentes se asociaban con el ámbito hospitalario y la atención sanitaria directa, sin embargo, durante la última época, este tipo de patógenos ha visto aumentada su incidencia en el ámbito comunitario ⁹. Es más, se originan mayoritariamente en la comunidad, aunque es en los hospitales donde suelen detectarse y diseminarse con mayor facilidad ¹⁰.

Entre los patógenos resistentes comunitarios, destaca *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), responsable de infecciones del tracto urinario. Este tipo de afecciones son de gran incidencia en la comunidad, representando el segundo motivo más frecuente de consulta por patología infecciosa en Atención Primaria en nuestro país y se corresponden con la segunda causa más común de prescripción de antibioterapia empírica. La presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), específicamente de tipo CTX-M-15 en cepas de *Escherichia Coli*, ha ido en aumento, en detrimento de la reducción considerable de opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de dichas infecciones. Se ha descartado por completo la posibilidad de utilizar antibióticos betalactámicos y se han identificado resistencias cruzadas frente a los aminoglucósidos, las tetraciclinas, el trimetoprim/sulfametoxazol y las quinolonas. Aún con todo, presenta altos niveles de sensibilidad para ertapenem, fosfomicina, nitrofurantoína, amikacina y piperacilina/tazobactam ^{11, 56, 57}.

Con neumonía adquirida en la comunidad se asocia el *Streptococcus pneumoniae*, responsable de la infección en un porcentaje considerable de casos ¹². Se debe señalar que presenta altos niveles de sensibilidad para la penicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, azitromicina, eritromicina, vancomicina, linezolid, clindamicina y levofloxacino. Paralelamente, *Streptococcus pyogenes* (concretamente *estreptococcus β-hemolítico del grupo A*) representa un motivo de consulta habitual, manifestándose en infecciones respiratorias de vías altas como faringitis, amigdalitis o faringoamigdalitis aguda ⁵⁸.

Asimismo, se distinguen las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) adquiridas en la comunidad, cuya epidemiología también adquiere gran relevancia en el entorno hospitalario. Entre ellas la bacteriemia, presentando como

principal foco etiológico los tejidos de la piel y las partes blandas (IPPB), es la infección que presenta más complicaciones y mayor probabilidad de hospitalización. Actualmente, la vancomicina y la daptomicina son las únicas opciones terapéuticas válidas para la erradicación de la infección ¹³.

3.4. USO DE LA TERAPIA LA ANTIBIÓTICA

3.4.1. Aspectos generales

El uso inadecuado e indiscriminado de la terapia antibiótica es uno de los problemas principalmente relacionados con la aparición y diseminación de las resistencias bacterianas ^{1, 16}. O lo que es lo mismo, las resistencias bacterianas ponen en entredicho el uso convencional de los antibióticos y evidencian la necesidad de identificar los factores que hacen del hábito antibiótico una mala práctica dentro del tratamiento clínico ¹.

Por esta razón, aunque es inevitable su aparición y desarrollo (siendo una característica innata a la naturaleza bacteriana) ^{8, 33}, resulta posible retrasar la aparición de sus efectos y ralentizar el desarrollo de las mismas. Para ello, es imprescindible profundizar sobre el consumo extendido de los antibióticos, y más si cabe, sobre el uso inadecuado de los mismos por parte de la población ^{59, 60}.

Comúnmente se denomina por la OMS como “uso racional” la práctica en la que se da la prescripción y adquisición de los medicamentos correctos, para las indicaciones correspondientes, en dosis adecuadas para los requerimientos del individuo, durante un periodo correcto y en dosis correctas, habiendo recibido el paciente la información necesaria y produciendo el menor coste para la sociedad y para el propio paciente. Es un concepto muy amplio que en sí mismo hace referencia a la responsabilidad individual de pacientes y profesionales ^{36, 19}. En este aspecto, gana especial relevancia el término “adherencia terapéutica”, entendiéndose como el grado en que la conducta de un paciente coincide con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario ²⁰. No

solo hace referencia al hábito medicamentoso en sí, sino que además apela a la participación activa del paciente dentro del cuidado de su propia salud, al correcto desempeño de los roles y a la responsabilidad del profesional sanitario en la instauración de un clima cercano, que facilite el diálogo y el proceso de la toma de decisiones conjuntas ²¹.

La no adhesión al tratamiento medicamentoso es considerada un fenómeno complejo y multifactorial, y dado que son conceptos interdependientes, conlleva inevitablemente al uso irracional del medicamento. Las primeras líneas de investigación se llevaron a cabo en los años 70 y desde entonces, se han discutido innumerables factores que predisponen y predicen la falta de seguimiento de la prescripción médica ²¹.

3.4.2. Factores que comprometen el uso racional de los antibióticos

3.4.2.1. Asociados a la farmacodinamia del medicamento.

a) Cuestiones vinculadas al tiempo.

Es importante considerar el tiempo como una variable determinante en el tratamiento con antibióticos en Atención Primaria. Siendo la enfermedad infecciosa comúnmente aguda, sin complicaciones, es fundamental llevar a cabo un uso racional del medicamento y presentar buena adherencia terapéutica durante el tiempo establecido ⁶¹. En este aspecto, es relevante tanto el tiempo que transcurre entre cada dosis, como la duración total del tratamiento ²².

En primer lugar, es aconsejable la aplicación de regímenes terapéuticos basados en posologías de una o dos dosis cada veinticuatro horas, en lugar de posologías de tres veces al día para evitar, en la medida de lo posible, fallos durante la administración. Sin embargo, los efectos clínicos del olvido de una dosis en pautas de dosis única diaria son más acusados que en las pautas de dos veces al día ²⁹. Este aspecto es de importante consideración, especialmente en el trato con pacientes mayores, puesto que son más

propensos al olvido de alguna de las tomas y la confusión entre varias pautas distintas ²².

Por ello, se debe tener presente el perfil farmacodinámico del antibiótico y la correspondiente clasificación de los mismos, en dependientes de la concentración y dependientes del tiempo. Así, los aminoglucósidos serán pautados generalmente en dosis únicas diarias y los betalactámicos presentarán comúnmente una posología de una dosis cada ocho o doce horas (realidad que puede resultar útil a la hora de predecir el riesgo de no adherencia al tratamiento antibiótico) ²⁹.

Por otra parte, es importante considerar la prolongación del tratamiento en el tiempo. En este caso, hablamos de errores en la adherencia cuando la fecha de finalización del antibiótico por parte del paciente, no coincide con la pauta médica establecida ⁶¹.

La duración ampliada del tratamiento incrementa la posibilidad de errores en la adherencia. Es más, la exposición prolongada a los antibióticos, incrementa significativamente la presión selectiva sobre los patógenos, y con ella, el desarrollo de resistencias bacterianas, fenómeno que se ha estudiado concretamente en el caso de la neumonía. De hecho, algunos autores cuestionan con gran énfasis el mantenimiento de la terapia antibiótica más allá del punto de resolución de los síntomas y su papel en la supuesta reducción de resistencias ^{62, 63, 64}.

Respecto a la comparación de pautas largas y cortas referentes al mismo antibiótico, no se han identificado diferencias significativas en cuanto a la erradicación bacteriológica en numerosas afecciones del medio comunitario ^{64, 62, 63, 10}. Es el caso de la faringoamigdalitis (tratada con cefalosporinas), rinosinusitis y sinusitis aguda no complicada, neumonía adquirida en la comunidad, exacerbaciones de EPOC y bronquitis crónica, celulitis, osteomielitis crónica o la cistitis aguda no complicada (tratada con fosfomicina o nitrofurantoína) ^{62, 64}.

En suma, los ciclos breves de antibiótico mejoran la adherencia al tratamiento sin ver reducido el efecto bacteriológico deseado, y lo que es más interesante, disminuyen la

estimulación bacteriana para el desarrollo de resistencias, puesto que el tiempo de exposición decrece ^{29, 62, 63, 64}.

En lo referente a la posología y la duración de la pauta antibiótica, se debe tener siempre presente la dosis requerida para combatir la infección. Los estudios se inclinan por la estrategia de minimizar al máximo posible el número de dosis diarias y la duración del tratamiento. Sin embargo, reducir la dosis necesaria de los antibióticos (infradosificación) entraña un riesgo considerable ^{10, 64}, puesto que concentraciones subterapéuticas de los mismos (subinibitorias) pueden de igual modo actuar como mecanismo facilitador del desarrollo de las resistencias ⁶⁴.

b) Reacción adversa medicamentosa.

Según la Sociedad Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) la reacción adversa medicamentosa (RAM) se define como “cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento”. Término en el que son contemplados los efectos perjudiciales y no voluntarios derivados del consumo autorizado y correcto de medicamentos, así como aquellos errores de prescripción, dispensación o administración y el uso equivocado de los mismos, la sobredosificación y el abuso ⁶⁵.

Las reacciones adversas se suelen presentar con gran frecuencia dentro del grupo de los antibióticos, especialmente entre los betalactámicos, y mayoritariamente suelen ser notificadas al centro de Atención Primaria. Es el caso de la amoxicilina, cuyas manifestaciones varían desde la erupción cutánea o la urticaria, hasta la diarrea. En cuanto a la penicilina, se distingue la probabilidad de sufrir un shock anafiláctico, además de otras reacciones leves como la urticaria o la erupción cutánea. Por su parte, la azitromicina también puede ocasionar dolor abdominal o diarrea, incluso cierta erupción cutánea, al igual que la cefalexina, que también es responsable de reacciones como la urticaria ^{66, 67}.

3.4.2.2. Factores asociados al paciente

a) No modificables: edad y sexo del paciente

En el caso de antimicrobianos y sin tener en cuenta la población pediátrica, se ha identificado una clara tendencia creciente en el incumplimiento de la pauta terapéutica conforme disminuye la edad, así a menor edad, mayor tasa de incumplimiento. Las personas jóvenes tienden a cuestionar en mayor medida los tratamientos emitidos por el profesional sanitario, además de presentar niveles bajos de concienciación sobre la importancia del seguimiento de la pauta terapéutica ²².

En lo referente a la población pediátrica, también es considerado en algunos estudios el grupo de edad donde encontramos la mayor tasa de no adherencia, recayendo en este caso la responsabilidad de la administración en sus padres ⁶¹.

De igual manera, un factor que inevitablemente predispone al no seguimiento terapéutico es el sexo. Los hombres se relacionan mayormente con la figura de no cumplidor ²¹, mientras que el sexo femenino, presenta mejor adherencia y toma mayor responsabilidad de su enfermedad y las enfermedades producidas en su entorno cercano ²². Asimismo, las mujeres son más dadas al consumo de antibióticos en sí mismo, según recogía el último Eurobarómetro sobre el consumo de la terapia antibiótica y las resistencias bacterianas ⁶⁰.

b) Modificables: conocimiento, actitudes en la práctica y responsabilidad individual

La comprensión de los conceptos clave y el comportamiento llevado a cabo en la práctica por parte de la población general son una pieza clave en cuanto al establecimiento de la administración racional de medicamentos ^{60, 68}.

Un ejemplo claro es el abandono del tratamiento antibiótico en el momento en que el paciente percibe una disminución temprana de la sintomatología que previamente había sido más acusada, como la fiebre o el dolor, antes incluso de que la concentración

bacteriológica alcance el nivel mínimo deseado. Es imprescindible informar al paciente sobre el binomio grado de erradicación bacteriológica y cese de los síntomas, dado que generalmente, la percepción subjetiva de curación, no se corresponde con un nivel de la carga bacteriana adecuada y conduce a muchos pacientes al abandono temprano del tratamiento ^{20, 61}.

De igual manera, apelar a la responsabilidad individual es pieza clave para el abordaje del problema. Es conocido por la comunidad científica que la automedicación, especialmente en afecciones agudas que no se prolongan en el tiempo, es una práctica considerablemente frecuente en nuestra sociedad. Se da como consecuencia de la falta de correspondencia entre la presentación farmacéutica y la pauta del tratamiento prescrito, siendo posible la acumulación de medicamentos sobrantes de pautas anteriores (pertenecientes o no a la misma persona) e incentiva su consumo durante el proceso infeccioso actual, en caso de ser parecido al experimentado anteriormente ⁶⁹. La protección frente al riesgo de administración medicamentosa sin prescripción médica se da a través del Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación [L1].

Al mismo tiempo, entre la población general persiste la creencia y la percepción personal de una escasa contribución personal al desarrollo de las resistencias y el concepto de bacteria resistente, generalmente se confunde con resistencia del propio organismo antibiótico ⁶⁰.

c) Nivel socio-económico

En este apartado, se incluyen cuestiones diversas como el apoyo percibido de los familiares, el nivel de estudios, la situación laboral y financiera, la cobertura del medicamento por parte Sistema Nacional de Salud o el coste de la enfermedad a distintos niveles ^{22, 60}. De igual forma, el compromiso del paciente con el tratamiento se ve favorecido por las redes de apoyo formadas por familiares y cuidadores ²². Por el contrario, la falta de conciencia de la enfermedad es el factor no asociado a los

medicamentos que mayormente influye en la no adherencia terapéutica, así como el consumo de drogas y/o alcohol ²¹.

Finalmente, el grado de acceso de la población general a los antibióticos prescritos desde Atención Primaria, es determinante para la adquisición del mismo y el seguimiento de la pauta terapéutica ^{22, 70}. El carácter público que rige en el Sistema Nacional de Salud español impide que el clima socioeconómico del paciente determine sobremanera la adherencia terapéutica. En el ámbito estatal, el sistema de precios de referencia en cuanto a antibióticos fue publicado por última vez en el BOE nº 186, orden SCB/1244/2018, de 23 de noviembre, por la que se procede a la actualización en 2018 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, cuya última corrección se producía el martes 15 de enero de 2019.

3.4.2.3. Factores asociados al profesional sanitario

Como se ha visto anteriormente, el término de “adherencia terapéutica” alberga en su significado un elemento personal y conductual por parte del paciente, y un elemento relacional, que apela a responsabilidad del profesional sanitario en cuanto a la construcción de un vínculo con el paciente ²¹.

a) Conocimientos del profesional sanitario

La información facilitada a la población sobre el tratamiento y el proceso infeccioso son clave para facilitar la adhesión a la terapia antibiótica ²².

La última encuesta realizada por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades en 2019 concluyó que los profesionales conocen los riesgos asociados a la diseminación de resistencias y su relación con la prescripción, dispensación y administración de antibióticos. Es más, los profesionales sanitarios presentan un grado de confianza adecuado para prestar consejo a los pacientes en cuanto al uso racional de antibióticos ⁵⁹. En lo referente al ámbito de enfermería, dicha confianza se ve reflejada en la adquisición de nuevas competencias, como se establece en el Real Decreto

1302/2018, de 22 de octubre, por el que se modifica el Real Decreto 954/2015, de 23 de octubre, por el que se regula la indicación, uso y autorización de dispensación de medicamentos y productos sanitarios de uso humano por parte de los enfermeros. Según aparece redactado, “las enfermeras y enfermeros, en el ejercicio de su actividad profesional, podrán indicar, usar y autorizar la dispensación de medicamentos sujetos a prescripción médica, conforme a los protocolos o guías de práctica clínica y asistencial a los que se refiere el artículo 6, y mediante la correspondiente orden de dispensación” [L3].

b) Herramientas a disposición del profesional sanitario

Se debe señalar la ausencia de un algoritmo acordado o una escala unificada internacionalmente para la valoración de la adherencia terapéutica en pacientes atendidos ambulatoriamente ²¹, a pesar de que existen varios cuestionarios validados ^{61, 21}. No obstante, hay evidencia que afirma que un seguimiento correcto del tratamiento por parte del profesional facilita la propia adherencia terapéutica ²². Para ello, es fundamental una intervención específica, eficiente e individualizada, que generalmente requiere de la combinación de varias técnicas, como las llamadas telefónicas, los recordatorios programados con anterioridad o la monitorización supervisada ²¹.

c) Transmisión de la información

Se debe abordar el problema de la desinformación en torno al uso racional de los antibióticos durante la consulta. Algunas de las causas que han sido identificadas son las dificultades en la relación con el paciente, incluyéndose la negativa del paciente a recibir información o el desinterés, la comunicación dificultosa a la hora del diagnóstico, restricciones en lo referente a las fuentes de información y un tiempo de consulta insuficiente ⁵⁹.

Asimismo, se da el caso de instrucciones y consejos verbales aportados parte del médico que refieren los pacientes a la hora de la dispensación en la farmacia que no coinciden

con lo prescrito en la receta electrónica y pone en riesgo el seguimiento de la terapia antibiótica ⁷⁰. Pacientes con mayor satisfacción por la información y atención recibida de sus medicamentos muestran una clara mejoría en la adherencia terapéutica ²¹.

Llegados a este punto, investigaciones señalan que acciones de poca complejidad y la facilitación de la información escrita son estrategias útiles para mejorar el cumplimiento terapéutico. Los profesionales sanitarios están amparados bajo la Disposición Adicional Quinta, perteneciente al Real Decreto 1718/2010 [L1], Orden de dispensación del artículo 77.1, párrafo segundo, de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [L4]. Según dicta, “las órdenes de dispensación, públicas o privadas, pueden emitirse en soporte papel, para cumplimentación manual o informatizada, y en soporte electrónico. Con carácter general a la orden de dispensación le será de aplicación todas las disposiciones contenidas en este Real Decreto para la receta médica, con las particularidades que le sean propias”

d) Relación con el paciente y rol que desempeña el profesional sanitario

La percepción deficiente sobre los servicios de salud, las posibilidades reducidas de llevar a cabo estrategias de educación para la salud y el autocuidado y la falta de conocimiento acerca de la adherencia del propio paciente son ejemplos representativos de las barreras que encuentran los profesionales de la salud en el trato con el paciente, que consecuentemente influyen en la probabilidad de éxito terapéutico ²¹.

Asimismo, se debe tener presente el corte paternalista que tradicionalmente ha adquirido la atención sanitaria en relación con el paciente, cumpliendo así una estructura vertical y unidireccional de la atención. El médico, desempeñando la figura de referencia, generalmente se ha encargado de filtrar la información que cree conveniente y elaborar su discurso en forma de mandato, no admitiendo posibilidad de

réplica⁷¹. Se construye así un rol pasivo en torno al paciente, que no es partícipe de la decisión⁷⁰.

Es imprescindible desarrollar habilidades para la comunicación efectiva y abordar las necesidades del paciente, expectativas sobre la atención sanitaria y emociones que provoca⁷¹. Normalmente, la valoración realizada por los pacientes de la comunicación con el profesional sanitario es positiva²².

En las últimas décadas, la práctica sanitaria ha mutado desde el perfil paternalista hacia un ejercicio individualizado, basado en la autonomía y empoderamiento del paciente. La transición del paciente desde el punto de partida de un sujeto pasivo ha propiciado un cambio en la forma de entender la interacción de los pacientes con los profesionales y con los sistemas de salud⁷¹. Las intervenciones para mejorar la adherencia deben ser discutidas con el paciente, teniendo en cuenta sus problemas y cubriendo las necesidades individuales²¹. La optimización de la calidad en la interacción con el paciente es crucial para lograr la participación activa y afianzar la consulta de enfermería como una de las “puertas de entrada” al sistema sanitario⁷².

En este aspecto, gana importancia la mejora de la capacidad resolutoria de la enfermera comunitaria y la autonomía en la gestión del cuidado. Desde la creación de la consulta de enfermería en Atención Primaria, se han detectado mayores niveles de satisfacción con la atención prestada, mayor utilización de los servicios sanitarios y mayores facilidades en lo referente a la educación para la salud y promoción de hábitos de vida saludables, integrando elementos de la esfera biofisiológica, psicológica y social del paciente y priorizando el cuidado a individuos y familia.

El modelo instaurado, especialmente en casos de consulta de enfermería a demanda, ha mostrado una gran tasa de resolución de problemas y por tanto de satisfacción, aportando a su vez estrategias para la educación sanitaria y consejos de salud⁷².

En definitiva, para los tratamientos a corto plazo, es decir, destinados a pacientes con patología aguda (como son las infecciones agudas mayormente tratadas desde Atención Primaria), las acciones sencillas, la información sobre el tratamiento y los recordatorios

periódicos por parte del centro ambulatorio pueden ser útiles para mejorar el cumplimiento ²².

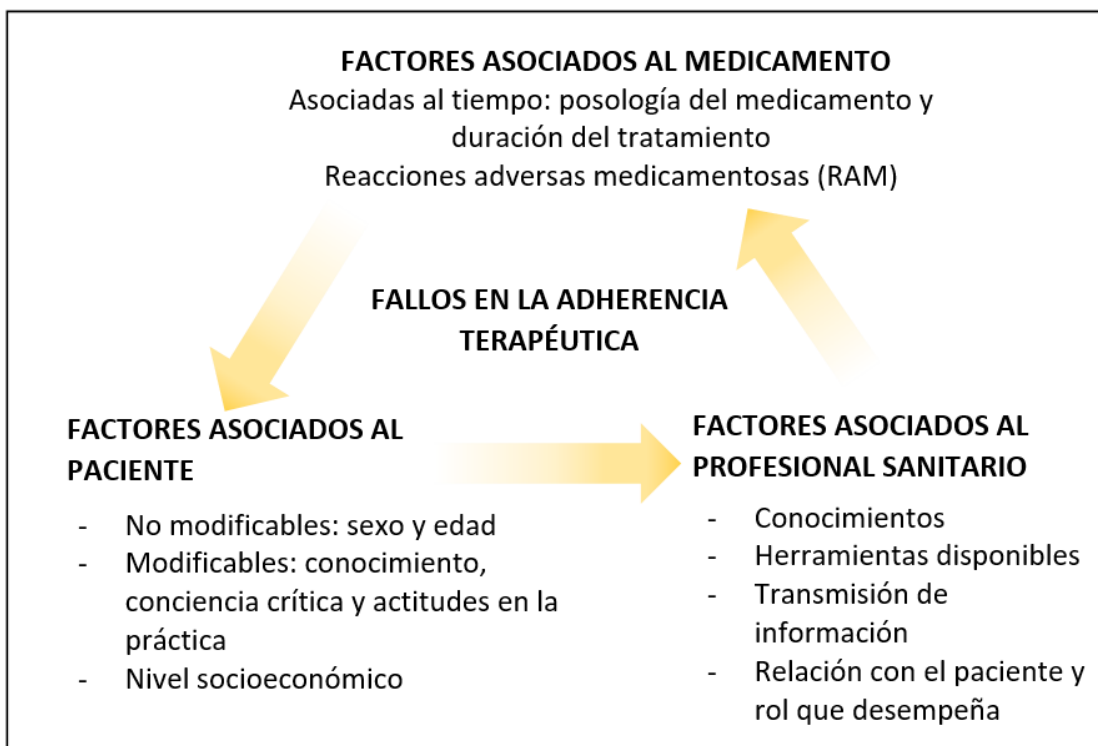


Figura 4. Factores que comprometen la adherencia terapéutica, asociados al medicamento en sí mismo, al propio paciente y al personal sanitario. Fuente: elaboración propia

3.5. MAGNITUD DEL PROBLEMA Y ESTRATEGIAS POLÍTICAS PARA SU CONTENCIÓN.

Las resistencias bacterianas suponen una amenaza creciente para la Salud Pública mundial y hacen peligrar el tratamiento eficaz y exitoso de las infecciones bacterianas ¹⁶. Los pacientes infectados con microorganismos resistentes presentan mayor tasa de morbilidad y una duración media de la enfermedad aumenta. Se dan más probabilidades de desarrollar otras enfermedades concomitantes y generalmente requieren tratamientos intensivos, al presentar con mayor frecuencia complicaciones derivadas de la infección y efectos adversos. Incluso se ha calculado que pueden llegar a mostrar hasta tres veces más probabilidades de morir ³⁸.

En cuanto a la distribución epidemiológica, una proporción considerable de la carga total se corresponde con infecciones adquiridas en la comunidad, por lo que las intervenciones en el ámbito de la Atención Primaria son clave para contribuir a la contención de la diseminación de resistencias ⁷³; más aún si consideramos que los países situados al sur de Europa (Portugal, España, Italia y Grecia) serían los territorios que se verían afectados en mayor medida ⁷⁴.

No obstante, las consecuencias no sólo se hacen notar en el ámbito sanitario. La repercusión del fenómeno también impacta con notoriedad en la economía y los costes continuarán aumentando si no se llevan a cabo acciones de contención ⁹.

De igual manera, debemos tener en cuenta que el mismo proceso se desarrolla paralelamente en otros patógenos como virus, hongos y parásitos ¹⁶. Hablamos entonces, de resistencias antimicrobianas, identificadas según la OMS en el año 2019 como una de las diez amenazas más importante para la salud global ⁷⁵.

Para hacer frente a esta amenaza de carácter global, es imprescindible un abordaje multidisciplinar y holístico, actualmente llevado a cabo bajo el nombre “One Health” (“Una salud” traducido al castellano). Es un proyecto de colaboración internacional en el que participan diversos profesionales de la salud con el objetivo conjunto de alcanzar un nivel de salud óptimo a nivel poblacional, animal (tanto en el medio salvaje, como en el ámbito doméstico), vegetal y ambiental. La cooperación se lleva a cabo bajo un punto de vista compartido y con una consigna permanente; los factores contribuyentes al desarrollo de resistencias no sólo incluyen el uso y abuso de antimicrobianos en el ser humano, sino que su extensión abarca el sector de la industria animal y el ámbito del medio ambiente, permitiendo el desarrollo y diseminación de resistencias a través de dichos sectores y a lo largo de todo el globo ¹⁶.

En definitiva, los esfuerzos concentrados en un solo área no pueden abarcar la extensión de las resistencias antimicrobianas, por lo que se han llevado a cabo investigaciones, implementado programas, diseñado políticas y anunciado nuevas legislaciones, en los

múltiples ámbitos involucrados, con el objetivo de obtener resultados óptimos en materia de salud ⁷⁶.

En nuestro país, el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos, mantiene el objetivo de “reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos y, consecuentemente, reducir el impacto de la problemática sobre la salud de las personas y los animales, preservando de manera sostenible la eficacia de los antibióticos existentes”. Fue aprobado por primera vez en 2014 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud y por la Conferencia Intersectorial de Agricultura, como respuesta a la Comunicación de la Comisión Europea del 17 de noviembre de 2011; por el momento, han sido aprobados el PRAN 2014-2018 y el PRAN 2019-2021 ⁷⁷. Entre sus objetivos, menciona la implantación de los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) tanto en el ámbito hospitalario, como en el entorno ambulatorio, a nivel provincial, centrándose en la optimización de las prescripciones de antibióticos para mejorar el pronóstico de las patologías respiratorias, minimizar los efectos adversos medicamentosos, controlar la aparición de resistencias y garantizar el uso de tratamientos coste-eficaces ⁷⁸.

Finalmente, el Gobierno de España anunció a principios del año 2020 su compromiso por elaborar una Ley frente a la Resistencia a Antibióticos ⁷⁹.

4. OBJETIVOS

- OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar el uso irracional y los fallos en la adherencia terapéutica de los antibióticos más comúnmente prescritos desde Atención Primaria, a fin de minimizar la aparición y diseminación de las resistencias bacterianas asociadas a los mismos.

- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar los elementos celulares y los mecanismos de transferencia que explican el origen de las resistencias bacterianas y la posterior diseminación de las mismas.
- Cuantificar el consumo de los antibióticos y mostrar los factores que comprometen el uso racional de los mismos, en lo referente a la farmacodinamia del medicamento, las características del paciente y el propio personal sanitario.
- Mostrar los efectos del fenómeno de las resistencias bacterianas sobre la salud humana y la economía mundial, a fin de reconocer la relevancia y envergadura de las mismas.

5. METODOLOGÍA

A fin de identificar los casos de consumo irracional de antibióticos y la mala adherencia terapéutica a través de la constitución de la consulta de enfermería, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre los factores que intervienen y determinan el hábito medicamentoso, relacionados con el propio fármaco, el paciente y el profesional sanitario. Asimismo, se han estudiado los mecanismos y los elementos celulares que participan en la adquisición de las resistencias bacterianas, así como los costes a largo plazo para la economía mundial y los sistemas sanitarios.

Una vez delimitado el tema de estudio, se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada a través de las guías temáticas y los recursos de información que ofrece la página web de la biblioteca de la Universidad Pública de Navarra.

Durante la consulta, se seleccionó un conjunto de descriptores, tanto en lengua castellana como inglesa, para acotar la búsqueda y ceñir los resultados a la temática tratada.

- En castellano: resistencias bacterianas, antibióticos, consumo de antibióticos, uso irracional, adherencia terapéutica, enfermería comunitaria, Atención Primaria.
- En inglés: bacterial resistance, antibiotics, antibiotic consumption, irrational use, adherence to treatment, community nursing, Primary Care.

Se conectaron entre sí mediante operadores booleanos “and”, “or”, “not” y se utilizó la técnica del truncamiento a través del uso del comodín (*) en las palabras “factor*”, “antibiotic*”, “multiresistan*”, “resistan*”, “resistance”, “infec*”, “infect” y “prevalenc*”.

Se utilizó un lenguaje controlado, con una búsqueda avanzada, en resumen, título y tema. Se completó estableciendo algunos criterios de inclusión cuyo cumplimiento fue imprescindible para la selección del texto. Por otra parte, también se diseñaron dos

criterios de exclusión, de manera que, aunque se cumplieran las pautas anteriores, se pudieran marcar ciertas cuestiones inadmisibles.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Fecha de publicación durante el periodo 2014 - 2020 - Disponibilidad del texto en lengua castellana, inglés, portuguesa. - Acceso al texto en su formato completo 	<ul style="list-style-type: none"> - Artículos que no cumplen metodología científica - Artículos no relacionados con el tema de estudio

Tabla 3. Criterios de inclusión y criterios de exclusión diseñados para acotar la búsqueda bibliográfica. Fuente: elaboración propia.

Siguiendo dicha línea de trabajo, se accedió al servicio de recuperación de archivos “Sirius” y se buscó en las bases de datos adscritas: Science Direct (5 documentos), Web of Science (14 documentos), donde se incluyen Scielo Citation Index y Medline entre otras; Dialnet (4) y CINHALL Complete (1). Asimismo, también se consultaron las bases de datos pertenecientes al National Center for Biotechnology Information (16 documentos), Pubmed y Pubmed Central; Google Scholar (12) y LILACS (2), obteniéndose un total 54 documentos, obviando aquellos documentos repetidos, localizados en más de una estrategia de búsqueda (tabla 4).

Paralelamente, se consultaron varias páginas webs oficiales de ámbito nacional e internacional, de las que se obtuvo un total de 40 archivos (tabla 5) y se incluyeron dos documentos en formato físico pertenecientes a la Revista Española de Economía de la Salud (tabla 6).

La búsqueda bibliográfica se realizó por la propia autora del trabajo, durante los meses de diciembre de 2019 a abril de 2020, obteniéndose un total de 101 artículos. Asimismo, se han realizado determinadas concesiones pertinentes en cuanto al año de publicación, siendo así el artículo más antiguo publicado en 2006.

Tabla 4. Documentos recuperados de las bases de datos virtuales. Fuente: elaboración propia.

Base de datos	Subestrategia de búsqueda	Resultados totales	Cumplen criterios de inclusión	Cumplen criterios de inclusión específicos de la base de datos	Cumplen criterios de exclusión	Artículos seleccionados
Google Scholar	"antibiotic crisis" or "antibiotic resistance" and "pathogens" and "development"	563	428	337 - Intervalo específico: desde 2016 - Ordenar por relevancia - Cualquier idioma - No incluir patentes - No incluir citas	335	2 How to overcome the antibiotic crisis ¹ Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and Prevention ²⁴
Google Scholar	"biography" and "alexander fleming"	1.710	570	361 - Intervalo específico: desde 2016 - Ordenar por relevancia - Cualquier idioma - No incluir patentes - No incluir citas	365	1 Did Alexander Fleming Deserve the Nobel Prize? ³
Google Scholar	"past" AND "future" AND "antibiotic resistance*" OR "mechanisms of bacterial resistance""	1320	848	843 - Intervalo específico: 2010 – 2020 - No incluir patentes - No incluir citas	840	1 Antibiotics Resistances: Past, Present and Future ⁴ (2010)

Google Scholar	"bacteriemia" AND "Staphylococcus aureus" AND "resistente" AND "resistencia" AND "bacteriemia comunitaria"	60	31	20 - Intervalo específico: desde 2016 - Ordenar por relevancia - No incluir citas - No incluir patentes	19	1 Bacteriemia a Staphylococcus aureus metilino resistente ¹³
Google Scholar	"adherencia terapéutica" AND "no adherencia" AND "adhesión" AND "no adhesión" AND "factor*"	157	103	11 -Intervalo específico: 2016 – 2020 - Ordenar por relevancia - No incluir patentes - No incluir citas	10	1 Adherencia terapéutica: Conceptos, determinantes y nuevas estrategias ²¹
Google Scholar	"antimicrobial resistance" AND "threat to public health"	1370	940	607 - Intervalo específico: 2017 – 2020 - Ordenar por relevancia - No incluir patentes - No incluir citas	605	1 Antimicrobial resistance a threat to public health ²³
Google Scholar	"resistencia antimicrobiana" AND "mecanismos de resistencia" AND "resistencia a los antibióticos" AND "bombas de eflujo"	306	248	153 - Intervalo específico: 2017 – 2020 - Ordenar por relevancia - No incluir patentes - No incluir citas	152	1 Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad ³⁵

Google Scholar	"infecciones del tracto urinario" OR "ITU*" AND "atención primaria" AND "E. Coli" OR "Escherichia Coli"	1430	938	200 - Desde 2019 - Ordenar por relevancia - No incluir citas - No incluir patentes	199	1 Infecciones del tracto urinario. Abordaje clínico y terapéutico ⁵⁶
Google Scholar	"reacciones adversas" AND "fármacos" OR "medicamentos" AND "antibióticos" OR "antibacterianos" AND "atención primaria"	3630	1980	740 - Intervalo específico: desde 2018 - Ordenar por relevancia - No incluir citas - No incluir patentes	738	2 Reacciones adversas de los diez fármacos más notificados. Matanzas 2014 al 2017 ⁶⁶ Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra. ⁶⁷
Google Scholar	"economics" and "GDP" and "microbial" and "resistance"	6620	2980	1080 -Intervalo específico: 2018 – 2020 - Ordenar por relevancia - No incluir patentes - No incluir citas	1079	1 Understanding the economics of microbial threats. Proceedings of a workshop. ⁸⁸
Web of Science – Medline	TÍTULO: ("antibiotics" AND "history")	55	11	9 - Año de publicación: 2020 (1), 2019 (1), 2018 (2), 2017 (1), 2016 (4)	8	1 Biogenesis of antibiotics: viewing its history and glimpses of the future ²

National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Central (PMC) Advanced Search Builder	((("origins" [Title] OR "evolution" [Title])) AND "antibiotic*" [Title]) AND ("antibiotic resistance" [Abstract] OR "horizontal gene transmission" [Abstract])	69	44	59 - Publication dates: 10 years - Sorted by: default order	58	1 Origins and Evolution of Antibiotic Resistance ⁵ (2010)
National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Advanced Search Builder	("antimicrobial resistance"[Title] AND "one health"[Title])	45	43	15 -Sort by: best match - Publication date: from 2017/01/01 to 2020/12/31	14	1 Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective ¹⁶
National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Advanced Search Builder	((("infect*" [Title]) AND ("tracto urinario" [Title] OR "urinary tract" [Title])) AND ("comunidad" [Title] OR "community" [Title])) AND "prevalenc*" [Title/Abstract]	102	52	27 - Sort by: best match - Species: Humans - Publication dates: from 2016/01/01 to 2020/12/31	26	1 Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia ¹¹

National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Advanced Search Builder	(((("horizontal gene transfer"[Title] OR "horizontal gene transmission"[Title] OR "horizontal transfer"[Title] OR "horizontal transmission"[Title])) AND "resistance gene"[Abstract]) AND "antibiotic resistance"[Abstract])	24	15	3 - Sort by: best match - Species: humans - Publication dates: 5 years	2	1 Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments ¹⁵
National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Advanced Search Builder	("bacteriostatic" [Title] AND "bactericidal"[Title] AND "antibiotics"[Title])	30	4	1 - Sort by: best matc - Species: humans	0	1 Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis ²⁶
National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Advanced Search Builder	(("intrinsic resistome"[Title] OR "resistome"[Title])) AND ("phenotype"[Title/Abstract] AND "antibiotic*"[Title/Abstract] AND "resistance"[Title/Abstract])	20	14	16 -Sort by: best match - Publication date: from 2013/01/01 to 2020/12/31	15	1 The intrinsic resistome of bacterial pathogens ³³ (2013)

National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Advanced Search Builder	((("irrational use"[Title] AND "antibiotics"[Title] NOT "hospital"[Title/Abstract]) NOT "nosocomial" [All Fields])	11	3	3	- Sort by: best match	2	1 Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe ³⁶
National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Advanced Search Builder	("antibiotic resistance determinants"[Title/Abstract]) AND "mutation*" [Title/Abstract]	18	9	24	- Sort by: best match - Publication date: from 2012/01/01 to 2020/12/31	23	1 Differential Epigenetic Compatibility of qnr Antibiotic Resistance Determinants with the Chromosome of <i>Escherichia coli</i> ³⁷ (2012)
National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Advanced Search Builder	((("horizontal gene transfer") AND "conjugation") AND "transformation") AND "transduction")	69	28	15	- Sort by: best match - Publication dates: from 2018/01/01 to 2020/12/31	1	1 Horizontal Gene Transfer and Its Association with Antibiotic Resistance in the Genus <i>Aeromonas</i> spp ⁴⁴
National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Advanced Search Builder	((("biofilm"[Title]) AND "biofilm formation"[Abstract]) AND "resistance to antibiotics"[Abstract])	87	60	53	- Sort by. Best match - Publication dates: from 2014/01/01 to 2020/12/31	52	1 Characterization of Biofilm Formation in [Pasteurella] pneumotropica and [Actinobacillus] muris Isolates of Mouse Origin ⁵⁰

National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Advanced Search Builder	((("antimicrobial resistance"[Title] OR "antibiotic resistance"[Title])) AND "multiresistan*"[Title/Abstract]) AND "plasmid"[Title/Abstract]	78	23	12 - Publication dates: from 2018/01/01 to 2020/12/31	11	1 Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance ⁵⁴
Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Advanced Search Builder	((("community-acquired pneumonia"[Title]) AND "resistance"[Title/Abstract]) AND "antibiotics") AND "outpatients"[Title/Abstract])	12	4	-	3	1 Pathogenic bacterial profile and drug resistance analysis of community-acquired pneumonia in older outpatients with fever ⁵⁸
National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Central (PMC) Advanced Search Builder	("duration of antibiotic therapy"[Body - All Words]) AND "short course"[Body - All Words]	154	97	72 - Publication dates: from 2016/01/01 to 2020/12/31	70	2 The New Antibiotic Mantra—“Shorter Is Better” ⁶² The Maturing Antibiotic Mantra: “Shorter Is Still Better” ⁶³
National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Central (PMC) Advanced Search Builder	((("irrational use"[Title]) AND "medicines"[Title]) OR "antibiotics"[Title]) OR "drugs"[Title]) AND "rational use"[Body - All Words]	307	169	126 - Publication date: from 2016/01/01 to 2020/12/31	216	1 Irrational Use of Medicines—A Summary of Key Concepts ⁷¹

National Center for Biotechnology Information (NCBI) – Pubmed Central (PMC) Advanced Search Builder	(("neumonía"[Title]) AND "incidencia" [Abstract])	5	2	-	1	1 Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias
Web of Science – Scielo Citation Index Búsqueda avanzada	TI=("origin") AND TI=("antibiotic resistance") AND TS=("evolution") AND TS=("history")	1	0	1 - Año de publicación: 2011 (1)	0	1 Evolutionary origin of antibiotic resistance, a historical perspective ⁷ (2011)
Web of Science – Scielo Citation Index Búsqueda avanzada	TI=("neumonía adquirida en la comunidad") AND TS=("Streptococcus pneumoniae")	21	8	3 Años de publicación: 2019 (1), 2018 (4), 2016 (1)	2	1 Detección de Streptococcus pneumoniae en niños con neumonía adquirida en la comunidad ¹²
Web of Science – Scielo Citation Index Búsqueda avanzada	TI=("tratamiento antibiótico") AND TS=("atención primaria") AND TS=("niños")	1	1	-		1 Cumplimiento del tratamiento antibiótico en niños en Atención Primaria ²⁰
Web of Science – Scielo Citation Index Búsqueda básica	TÍTULO: ("aminoglucósidos") AND TEMA: ("uso de aminoglucósidos" OR "administración" OR "dosis")	3	1	3 - Año de publicación: 2014 (1), 2007 (1), 2006 (1) - Ordenar por relevancia	2	1 Aminoglucósidos: ¿Cuándo y por qué usar en monodosis? ²⁸ (2006)

Web of Science – Scielo Citation Index	TI=("tratamiento antibiótico") AND TS=("infección") AND TS=("recomendación") AND TS=("factor*")	1	1	-	-	1 Factores predictores del fracaso al tratamiento antibiótico empírico ²⁹
Web of Science – Scielo Citation Index Búsqueda básica	TÍTULO: ("quinolonas" OR "quinolones") AND TEMA: ("mecanismos de resistencia" OR "mechanisms of resistance") AND TEMA: ("genes de resistecia" OR "genes of resistance")	1	1	-	1	1 Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia ³⁰
Web of Science – Scielo Citation Index Búsqueda avanzada	TS=("bombas de excreción" OR "bombas de eflujo")	5	3	-	1	1 Resistencia a Medicamentos en Mycobacterium tuberculosis: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos ³⁹
Web of Science – Scielo Citation Index	TI=("antibiotic resistance") OR TI=("antimicrobial resistance") AND TS=("infect*") AND TS=("evolution") AND TS=("origins")	113	51	19 - Años de publicación: 2020 (2), 2019 (7), 2018 (10)	18	1 Antibiotic Resistance: Origins, evolution and healthcare-associated infections ⁴³

Web of Science – Scielo Citation Index	TI=("betalactamasas de espectro extendido" OR "extended-spectrum beta-lactamase") AND TS=("bacterias multirresistentes" OR "multiresistant bacteria")	1	1	-	0	1 Betalactamasas de espectro extendido tipo TEM y CTX-M en Klebsiella spp y Escherichia coli aisladas de superficies de ambientes hospitalarios ⁴⁵
Web of Science – Scielo Citation Index	TÍTULO: ("mecanismos de resistencia") AND TEMA: ("resistencia a antibióticos") AND TEMA: ("antibióticos")	3	2	2 - Años de publicación: 2017 (1), 2016 (1)	1	1 Implicancias estructurales y fisiológicas de la célula bacteriana en los mecanismos de resistencia antibiótica ⁴⁸
Web of Science – Scielo Citation Index	TI=("resistencia") AND TI=("biopelícula")	2	2	-	1	1 Resistencia a la meticilina y producción de biopelícula en aislamientos clínico de Staphylococcus aureus y Staphylococcus coagulasa negativa en México ⁴⁹

Web of Science – Scielo Citation Index	TI=("reacciones adversas") AND TS=("niños") OR TS=("antibióticos") OR TS=("antimicrobianos") AND TS=("farmacovigilancia") AND TS=("seguridad") AND TS=("efectos indeseables")	2846	1142	253 - Año publicación: 2020 (7), 2018 (46), 2016 (42), 2014 (42), 2019(30), 2017(50), 2015 (36) - Categorías de Scielo: Medicine general internal (141), Health care sciences services (94), Pediatrics (58)	252	1 Reacciones adversas por antimicrobianos en niños de Cuba. ⁹⁵
Science Direct	Title, abstract, keywords: "Resistencia bacteriana" AND "antibióticos"	77	38	4 - Article type: review articles (6), research articles (22), discussion (1), mini reviews (5) - Publication title: Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (4)	3	1 Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global ⁸
Science direct	Title, abstract, keywords: "glucopéptidos" OR "lipopéptidos" AND "resistan*" AND "infec*"	55	11	18 - Years. 2019 (1), 2018 (1), 2017 (4), 2014 (1), 2013 (2), 2012 (3), 2011 (2), 2010, 2009 (4). - Publication title Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (18)	17	1 Oxazolidinonas, glucopéptidos y lipopéptidos cíclicos ³² (2009)

Science Direct	Title, abstract, keywords: antibióticos betalactámicos	80	26	12 - Publication title: Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (4) - Years: sin definir	11	1 Antibióticos betalactámicos ⁴¹ (2009)
Science Direct	Title, abstract, keywords: "ESKAPEE" OR "ESKAPE" AND "antimicrobial resistance"	12	11	11 - Refine by: Years: 2020 (1), 2019 (3), 2018 (1)	10	1 The alarming antimicrobial resistance in ESKAPEE pathogens: Can essential oils come to the rescue? ⁵⁵
Science Direct	Title: "conocimiento" AND "antibiótico"	3	1	-	-	1 Grado de conocimiento del antibiótico prescrito en pacientes ambulatorios ⁶⁸
Dialnet Plus	Resumen: "antibióticos" AND "resistencia bacteriana" AND "resistencia"	98	53	11 - Ordenar por relevancia - Materias Dialnet: Ciencias biológicas (10)	10	1 Papel de la respuesta a choque térmico en la resistencia a quinolonas de de <i>Stenotrophomonas</i> <i>maltophilia</i> ³⁴
Dialnet Plus	Títulos: "atención primaria" AND "tratamiento" Resumen: "antibiótico*"	4	2	-	2	2 Incumplimiento del tratamiento antibiótico sistémico prescrito en servicios de urgencias de Atención Primaria (Estudio INCUMAT) ⁶¹

						Valoración de la adherencia al tratamiento antibiótico en Atención Primaria mediante la determinación de niveles del fármaco utilizando una técnica de cromatografía líquida ⁶⁹
Dialnet Plus	Titulos: "consulta enfermera" OR "consulta de enfermería" Resumen: "atención primaria" Contiene las palabras: "rol"	1	1	-	-	1 Análisis de la consulta enfermera de Atención Primaria en la Comunidad de Madrid (España) ⁷²
Web of Science – Todas las bases de datos	TI=("resistencia bacteriana" OR "resistencia microbiana") AND TS=("antibióticos" AND "uso")	22	10	3 - Año de publicación: 2019 (1), 2018 (1), 2017 (1)	2	1 La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana ⁴⁷
LILACS	biofilm [Palabras del resumen] or biopelículas [Palabras del resumen] and resistencia [Palabras]	165	163	-	161	2 La biopelícula: una nueva concepción de la placa dentobacteriana ⁵¹

						Resistência a metais pesados, antimicrobianos e formação de biofilme em cepas de Escherichia coli isoladas em praias de São Luís - Maranhão / Resistance to heavy metals, antimicrobial and biofilm formation in Escherichia coli isolated from beaches of São Luis, Maranhão, Brazil ⁵²
CINHAL Complete Búsqueda avanzada	TI transcription AND AB mutations AND TX (antibiotics or antibacterial or antimicrobials)	2	2	-	1	1 Differential impact of ramRA mutations on both ramA transcription and decreased antimicrobial susceptibility in Salmonella Typhimurium ⁵³

Tabla 5. Documentos recuperados a partir de páginas web oficiales. Fuente: elaboración propia

Página web oficial	Artículo seleccionado
The National Academies of Science, Ingeneering and Medicine https://www.nap.edu/	Antibiotic resistance: implications for global health and novel intervention strategies: workshop summary ⁶
The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug – resistant infections globally https://amr-review.org/	Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016. ⁹
	Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014. ⁸⁰
Junta de Andalucía https://www.juntadeandalucia.es/	Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe. 3ª edición. ¹⁰
OMS https://www.who.int/es	Centro de prensa. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos ¹⁴
	Essential medicines and health products. Rational use of medicines. ¹⁹
	Ten threats to global health in 2019 ⁷⁵
	One Health ⁷⁶
	DDD alterations from 2005-2020 ⁸⁹
	Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana (lista OMS de AIC). ⁹¹
ECDC (European Center for Diseases Prevention and Control) https://www.ecdc.europa.eu/en	Antimicrobial consumption in the EU/EEA. Annual epidemiological report for 2018 ¹⁷
	Survey of healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours on antibiotics, antibiotic use and antibiotic resistance in the EU/EEA ⁵⁹

Plan Nacional Resistencia Antibióticos http://www.resistenciaantibioticos.es/es	Vigilancia. Mapas de consumo. Consumos de antibióticos en el sector comunitario ¹⁸
	Página de inicio. Quiénes somos. ⁷⁷
	Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) ⁷⁸
	Noticias: 31/01/2019. La actualización de la unidad de cálculo del consumo de antibióticos reposiciona a España en el ranking europeo de consumo. ⁹⁰
Farmaindustria https://www.farmaindustria.es/web/	Plan de Adherencia al Tratamiento. Uso racional del medicamento. ²²
Ministerio de Salud del gobierno de Argentina https://www.argentina.gob.ar/salud/remediar	Guía de Medicamentos esenciales para el PNA. Antimicrobianos. Primera Edición 2017 ²⁵
Guía ABE. Tratamiento de las infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico https://guia-abe.es/index.php	Antibióticos: espectro antibacteriano ²⁷
Revista Española de Quimioterapia https://seq.es/	Los betalactámicos en la práctica clínica ³¹
OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) https://www.oecd.org/	Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond. Economic Issues. Policies and Options for Action. ³⁸
	Stemming the Superbug Tide. Just A Few Dollars More. ⁷⁴
	Antimicrobial Resistance. Tackling the Burden in the European Union. ⁸⁵
CIMA (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA) https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html	Prospecto amoxicilina/ácido clavulánico Cinfa 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG ⁴⁰
VADEMECUM https://www.vademecum.es/	Amoxicilina + clavulánico ácido ⁴²

Nature Journal https://www.nature.com/	Horizontal antimicrobial resistance transfer drives epidemics of multiple Shigella species ⁴⁶
Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza https://www.euskadi.eus/hasiera/	La crisis de los antibióticos. Perspectiva desde el ámbito comunitario. Boletín INFAC (información farmacoterapéutica). Año 2019. Volumen 27. Nº 8. ⁵⁷
European Comission. Eurobarometer https://ec.europa.eu/info/index_en	Special Eurobarometer 478. Antimicrobial Resistance. Report ⁶⁰
Osakidetza https://www.osakidetza.euskadi.eus/inicio/	Boletí INFAC. Disponible en: Duración de la antibioterapia: desmontando mitos. ⁶⁴
Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios https://www.aemps.gob.es/	Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios. Reacciones adversas a medicamentos ¿Qué es una Reacción Adversa a un medicamento (RAM)? ⁶⁵
Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria https://www.sefac.org/	Dispensación, Adherencia y uso Adecuado del Tratamiento. Guía práctica para el farmacéutico comunitario. ⁷⁰
The Lancet https://www.thelancet.com/	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 ⁷³
La Moncloa https://www.lamoncloa.gob.es/Paginas/index.aspx	Salvador Illa anuncia en el Congreso planes de reducción del tabaquismo, contra la obesidad y la elaboración de un Libro Blanco de Transformación Digital del Sistema Nacional de Salud - Compromisos del Gobierno. ⁷⁹
RAND Corporation https://www.rand.org/	Estimating the economic costs of antimicrobial resistance. Model and Results. ⁸²
CDC (Centers for Disease Control and Prevention) https://www.cdc.gov/	Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. ⁸³
	Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. ⁸⁴

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social https://www.mscbs.gob.es/	El Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social lanza la campaña "Los antibióticos NO valen para todo". Notas de prensa. ⁸⁶
The World Bank Group. IBRD – IDA https://www.worldbank.org/	Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. ⁸⁷
Gobierno de Navarra http://www.navarra.es/home_es/	Noticias del viernes, 15 de noviembre de 2019. En Navarra el programa de optimización de uso de antibiótico en Atención Primaria ha conseguido reducir en un 9% su consumo. ⁹²
	Salud Navarra. Zonificación sanitaria en Navarra. ⁹⁶

Tabla 6. Documentos recuperados en formato físico

Revista Española de Economía de la Salud	Nuevos antibióticos, ¿sin atractivo para la industria farmacéutica? ⁸¹
	El reto de evaluar la adherencia en las infecciones bacterianas ⁹⁴

6. RESULTADOS

6.1. SITUACIÓN ACTUAL

6.1.1. Cuantificación del consumo de la terapia antibiótica en la medicina humana

La unidad de medida estandarizada para el consumo de antibióticos es la DDD, dosis diaria definida. Tiene un valor específico para cada medicamento y es equivalente a la dosis que generalmente se pauta en la prescripción médica. La última modificación se publicó el pasado año, afectando a la dosis de nueve antimicrobianos, de los cuales tres son comunes en el ámbito comunitario ^{80,81} (tabla 7).

ANTIBIÓTICO	DOSIS PREVIA	DOSIS ACTUAL
Amoxicilina	1 gr	1.5 gr
Amoxicilina oral + inhibidor de la betalatamasa	1 g	1.5 gr
Ampicilina	2 gr	6 gr

Tabla 7. Comparativa del valor de DDD (dosis diaria definida), en los tres antibióticos de ámbito comunitario cuya dosis ha sufrido modificaciones en el año 2019. Fuente: elaboración propia a partir de datos obtenidos de *DDD alterations from 2005-2020* ⁸⁹.

En 2018, el valor europeo de consumo comunitario y hospitalario para antibacterianos de uso sistémico fue de 20.1 DDD, siendo el valor más pequeño 9.7 correspondiente a Países Bajos y 34.0 el valor más grande perteneciente a Grecia. Nuestro país rondaba el rondaba los 26.0 DDD, dejándonos en el segundo puesto de la lista.

En el área hospitalaria, se estimó un valor medio de consumo antibiótico de 1.8 DDD para los países europeos, situándose España en 1,73 puntos. En lo ambulatorio, el valor rondaba los 18,4 DDD. Durante el periodo de 2009 a 2018, se produjo una tendencia estadísticamente descendiente en el sistema de salud comunitario de nueve países: Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Portugal y Suiza ¹⁷ (figura 5).

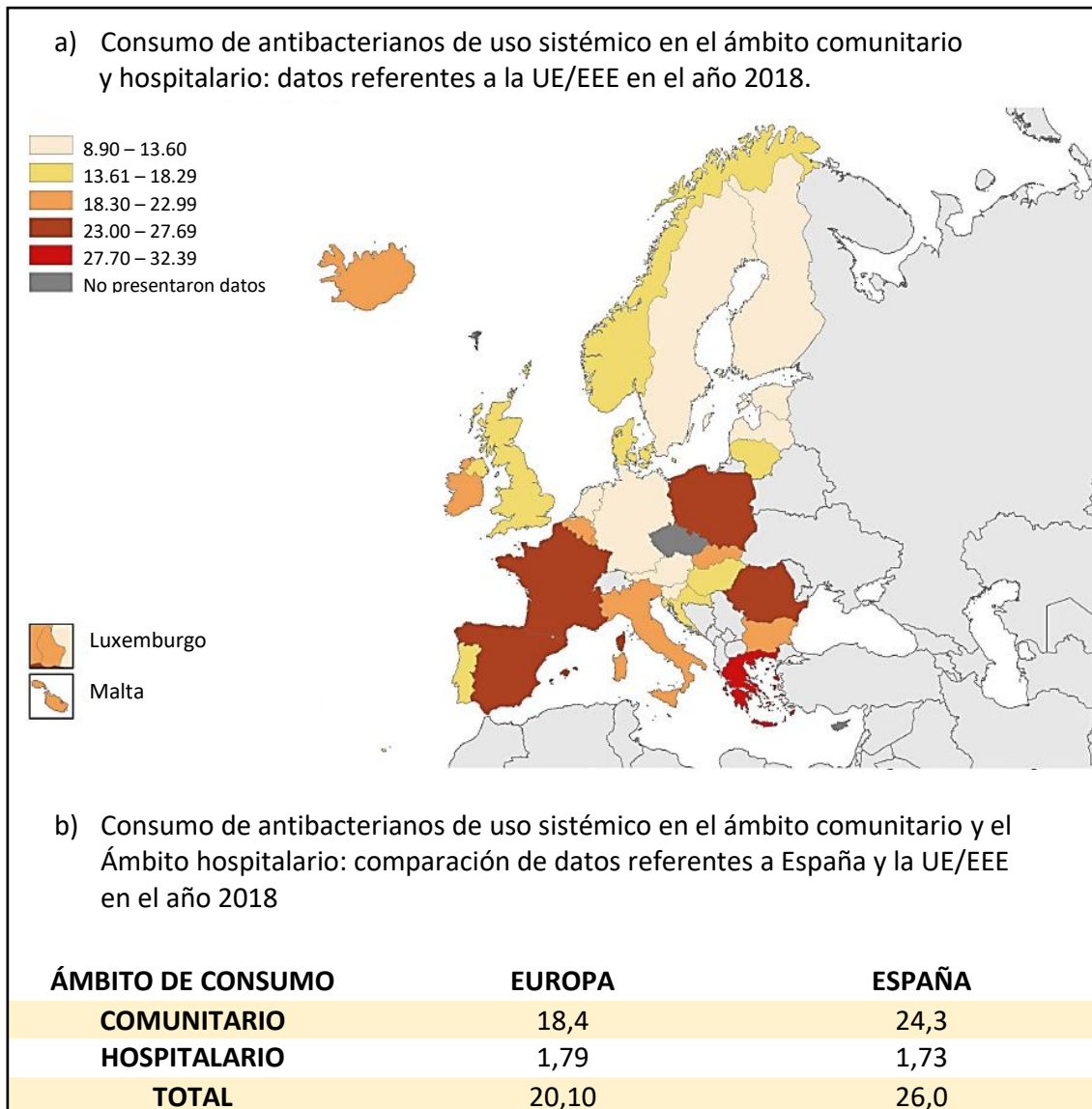


Figura 5: Consumo de antibacterianos de uso sistémico en 2018, en términos de DDD (dosis diaria definida). Fuente: adaptación propia a partir de *Antimicrobial consumption in the EU/EEA* ¹⁷. Organismo: ECDC

En España, se produjo un aumento aislado en 2015, durante los años consecutivos las cifras han seguido una tendencia ligeramente descendente, hasta llegar a 24.57 DDD en 2018 ¹⁸ (tabla 8). No obstante, surge cierta diferencia en la comparación de datos con publicaciones de la ECDC, puesto que el valor de consumo de antibióticos de amplio espectro se estimó en 24,3 DDD ¹⁷.

AÑO	RECETA OFICIAL	MUTUAS	RECETA OFICIAL + MUTUAS	RECETA PRIVADA	GLOBAL COMUNITARIO
2014	16,45	1,09	17,54	7,61	25,15
2015	17,05	1,11	18,16	8,16	26,31
2016	16,57	1,05	17,62	8,24	25,86
2017	16,13	1,02	17,15	7,71	24,86
2018	15,95	1,01	16,96	7,76	24,57

Tabla 8: Consumo de antibióticos de amplio espectro en el sector comunitario, cifras globales del periodo 2014 – 2018 en España, en términos en DDD. Fuente: adaptación propia a partir de datos publicados por el PRAN¹⁸. Organismo: AEMPS

En la comparativa de cada tipo de antibiótico, se aprecia una tendencia. Cada antibiótico ha seguido una tendencia particular para cada uno de ellos (tabla 9)¹⁸.

ANTIBIÓTICO	2014	2015	2016	2017	2018
Amoxicilina, inhibidores de la betalactamasa	6,11	6,12	5,60	5,27	5,10
Amoxicilina	3,49	3,71	3,73	3,71	3,68
Azitromicina	1,23	1,48	1,50	1,47	1,50
Cefuroxima	1,22	1,26	1,29	1,32	1,38
Levofloxacino	0,88	1,03	1,02	1,02	1,02
Ciprofloxacino	0,97	0,97	0,95	0,92	0,87
Doxiciclina	0,70	0,69	0,69	0,71	0,73
Claritromicina	0,60	0,64	0,62	0,59	0,55
Fosfomicina	0,33	0,34	0,35	0,37	0,39
Sulfametoxazol	0,32	0,32	0,33	0,34	0,35
Cefditoreno	0,19	0,22	0,22	0,21	0,22
Cefixima	0,21	0,18	0,21	0,22	0,23

Tabla 9: Consumo de antibióticos de uso sistémico en el sector comunitario, obtenidos a partir de receta oficial y mutuas, durante periodo 2014 – 2018, en términos en DDD. Fuente: adaptación propia a partir de datos publicados por el PRAN¹⁸. Organismo: AEMPS.

Se dio un ligero aumento durante el año 2015 en todos los antibióticos, exceptuando el ciprofloxacino y sulfametoxazol (cuyos valores se mantienen) y el caso de la cefixima (que muestra una ligera disminución). Asimismo, en la comparación de los datos de 2015

y 2018, se aprecia una disminución en el consumo de la amoxicilina administrada con inhibidores de las betalactamasas, levofloxacino y ciprofloxacino ¹⁸.

A fin de contextualizar la importancia de los antibióticos más comúnmente prescritos desde Atención Primaria, se muestra en la tabla 10 la catalogación de los compuestos enunciados anteriormente en la Tabla 9 según los criterios de relevancia establecidos por la OMS en el año 2017 atendiendo a su importancia para la medicina humana ^{18, 91}.

NIVEL DE IMPORTANCIA SEGÚN LA OMS ⁹¹	ANTIBIÓTICO DE USO FRECUENTE SEGÚN EL PRAN ¹⁸	CONSUMO EN EL SECTOR COMUNITARIO (DDD)
IMPORTANCIA CRÍTICA: MÁXIMA PRIORIDAD	Azitromicina	1.50
	Levofloxacino	1.02
	Ciprofloxacino	0.87
	Claritromicina	0.55
	Cefixima	0.23
	Cefditoreno	0.22
IMPORTANCIA CRÍTICA: GRAN PRIORIDAD	Amoxicilina	5.10
	Amoxicilina, inhibidores betalactamasas	3.68
	Fosfomicina	0.39
GRAN IMPORTANCIA	Cefuroxima	1.38
	Sulfametoxazol	0.35
	Doxiciclina	0.73

Tabla 10: Catalogación de los antibióticos más comúnmente utilizados en Atención Primaria atendiendo a los criterios de importancia para la medicina humana planteados por la OMS. Fuente: elaboración propia a partir de datos obtenidos de *Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana (Lista OMS de AIC)* ⁹¹ y la página web del PRAN ¹⁸. Organismos: OMS y AEMPS.

En lo referente al consumo de antibióticos en la Comunidad Foral de Navarra, la sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación de la Subdirección de Farmacia del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, ha arrojado algo de luz sobre los resultados del Programa de Optimización de Uso de Antibióticos en Atención Primaria. Durante el periodo de enero a septiembre de 2019, en comparación con resultados obtenidos en

pasado año, se ha reducido el consumo total de antibióticos en un 9%. Destaca el binomio amoxicilina-clavulánico (con una reducción del 12%), las fluorquinolonas (28%), los macrólidos (18%) y las cefalosporinas de tercera generación (8%). Por el contrario, se ha visto aumentado en el consumo de penicilina (en más de un 83%) y de fosfomicina (4%)⁸³.

Asimismo, se produce un aumento significativo del consumo antibiótico durante los meses de invierno¹⁸ (figura 6). Los picos de consumo coinciden con la época de mayor incidencia de patología respiratoria. Representa la primera causa de morbilidad infecciosa tanto en adultos y como en niños en Atención Primaria en España. Concretamente, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) presenta una epidemiología de 2 a 15 casos/1.000 habitantes/año, relacionándose la etiología del 30-65% de casos con *Streptococcus pneumoniae*; incluso se calcula que hasta en el 30-40% de casos no diagnosticados por métodos convencionales la etiología es neumocócica⁸⁴.

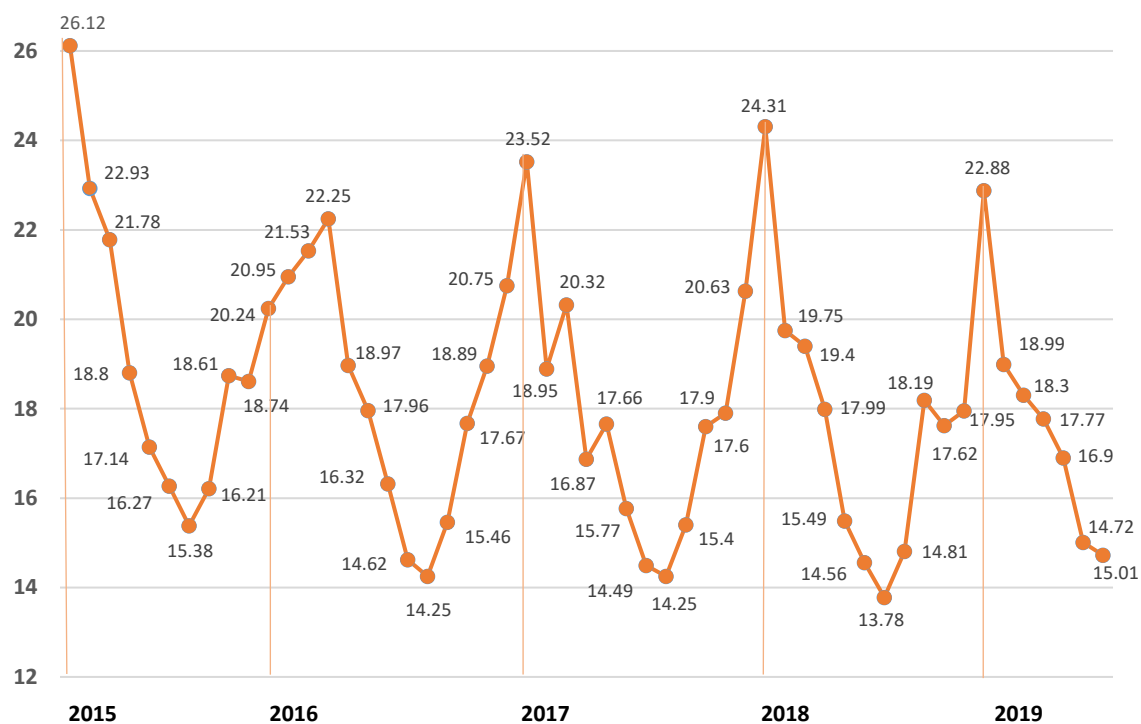


Figura 6: Consumo de antibióticos en el sector comunitario, términos globales del periodo 2015 - 2019, según meses. DDD (dosis diarias definidas). Fuente: adaptación propia a partir de *Mapas de consumo*¹⁸. Organismo: PRAN

6.1.2. Incumplimiento de la terapia antibiótica en la comunidad.

En nuestro país, algunos estudios han concluido que la tasa de no adherencia terapéutica se encuentra en un valor aproximado de entre 40 y 50% ^{22, 61, 69}, llegando a oscilar en un rango del 37 a 58% ⁸⁵, siendo este problema prevalente en el tiempo y observándose la misma tendencia desde finales del siglo XX en varios países europeos²⁰.

En lo referido a antibióticos y patología infecciosa, la tasa de adherencia es semejante a la valorada para el cómputo total de grupos farmacológicos. Tal como calculó el Observatorio de la Adherencia al Tratamiento, se estima un valor del 54% ²² (figura 7).

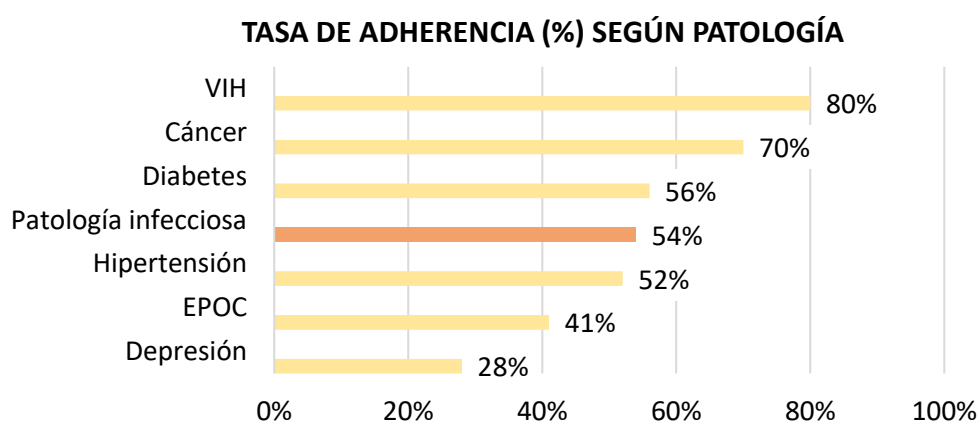


Figura 7. Adherencia al tratamiento medicamentoso según patología infecciosa, datos de 2014. Fuente: adaptación propia a partir de *Plan de adherencia al tratamiento. Uso responsable del medicamento* ²².

6.2. FACTORES QUE COMPROMETEN LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

6.2.1. Factores asociados a las propiedades farmacodinámicas del medicamento.

a) **Cuestiones asociadas al tiempo.**

En primer lugar, posologías basadas en dosis única diaria (una toma cada veinticuatro horas), combinadas con una duración reducida del tratamiento, minimizan la posibilidad de errores durante la administración y hacen más difícil el olvido de la toma ^{29, 62, 64}.

TASA DE ADHERENCIA (%) SEGÚN DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

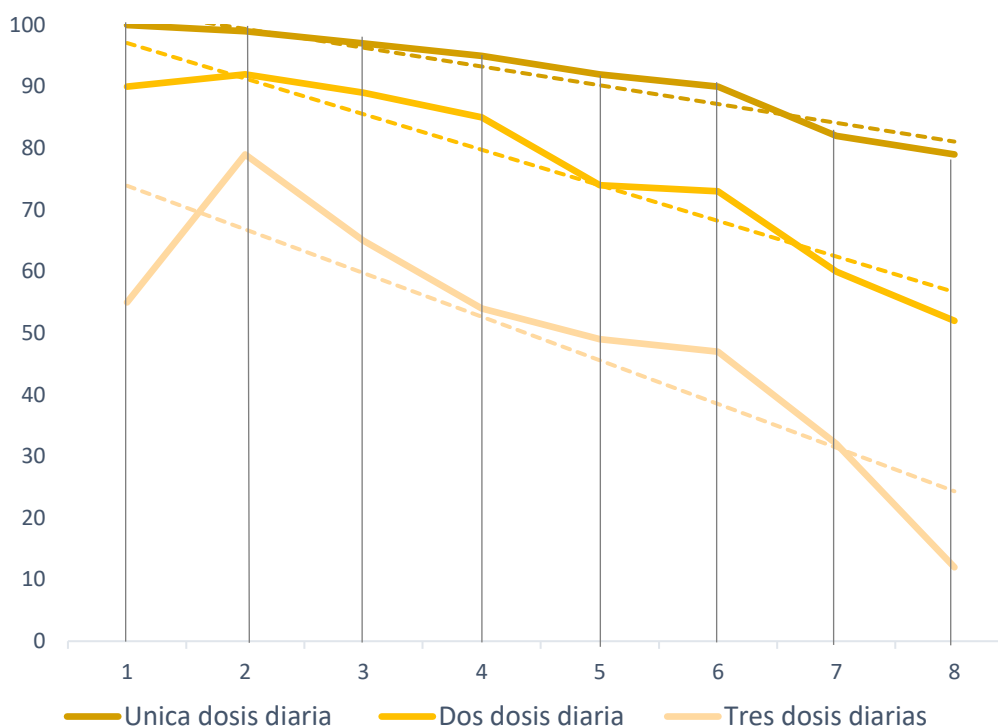


Figura 8. Adherencia durante el tratamiento antibiótico de ocho días de duración atendiendo a la posología de una, dos o tres dosis diarias. Fuente: adaptación propia a partir de *Factores predictores del fracaso al tratamiento antibiótico empírico* ²⁹.

b) Reacción adversa medicamentosa.

Son causa de aproximadamente el 5% de los incumplimientos en los tratamientos antibióticos prescritos desde servicios de urgencias de Atención Primaria en España ⁶¹. Los antibacterianos representan el primer grupo de fármacos que mayor tasa de reacciones adversas refieren (en estudios de ámbito global y en nuestro país), seguidos de AINES y anestésicos. En algunos estudios a largo plazo, los antibacterianos pueden llegar a representar el 86,5% del total de reacciones adversas ^{66, 67}.

PORCENTAJES DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM) NOTIFICADAS SEGÚN GRUPO FARMACOLÓGICO

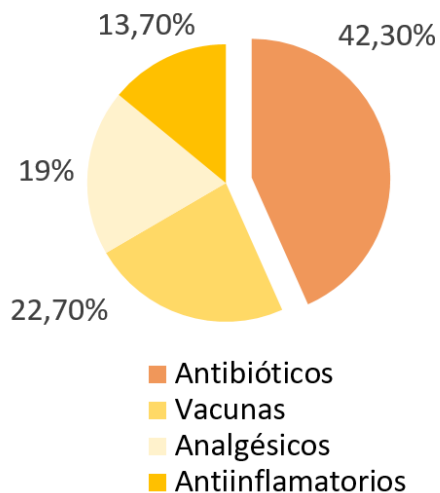


Figura 9. Cuantificación de las reacciones adversas pertenecientes a los grupos farmacológicos que se notificaron con mayor frecuencia por parte de los pacientes en servicios sanitarios de la ciudad de Matanzas (Cuba) durante el periodo 2014 a 2017. Fuente: obtenido a partir de *Reacciones adversas de los diez fármacos más notificados. Matanzas 2014 al 2017*⁹⁵.

Concretamente, las RAM se producen en mayor medida durante tratamientos con antibacterianos derivados de la penicilina o betalactámicos (especialmente amoxicilina), cuya posología se da, además en dosis múltiples diarias⁶⁷ (figura 10).

PORCENTAJE DE REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM) NOTIFICADAS SEGÚN FARMACO

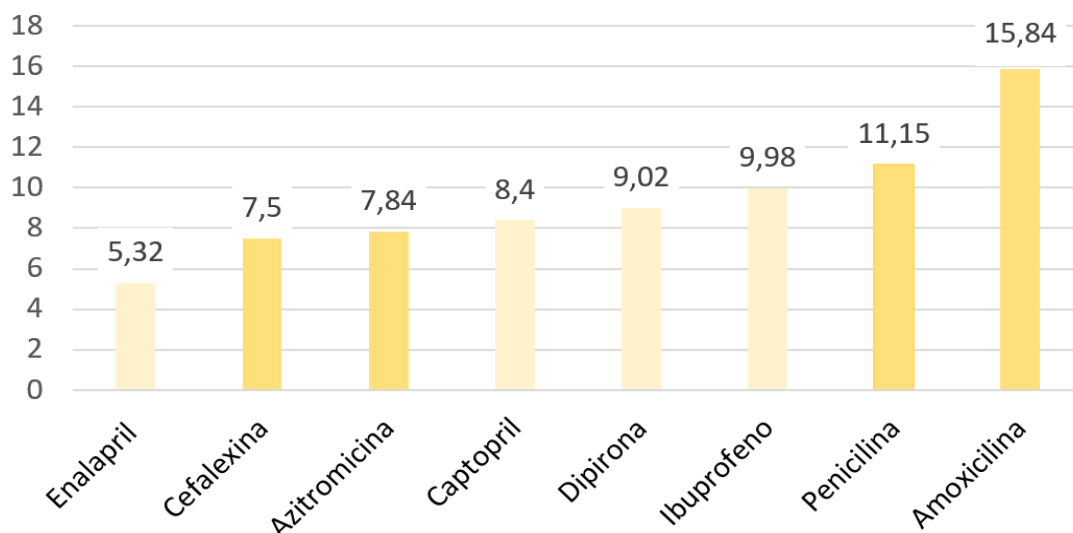


Figura 10. Cuantificación de las RAM pertenecientes a los medicamentos que se notificaron con mayor frecuencia en servicios sanitarios de la ciudad de Matanzas (Cuba) durante el periodo 2014 - 2017. Fuente: obtenido a partir de *Reacciones adversas de los diez fármacos más notificados. Matanzas 2014 al 2017*⁶⁶.

6.2.2. Factores asociados al paciente

a) **No modificables: edad y sexo del paciente**

Se ha identificado una clara tendencia decreciente en el incumplimiento de la pauta terapéutica conforme aumenta la edad. Así, pacientes de edad avanzada con aquellos que mayor tasa de adherencia presentan ²².

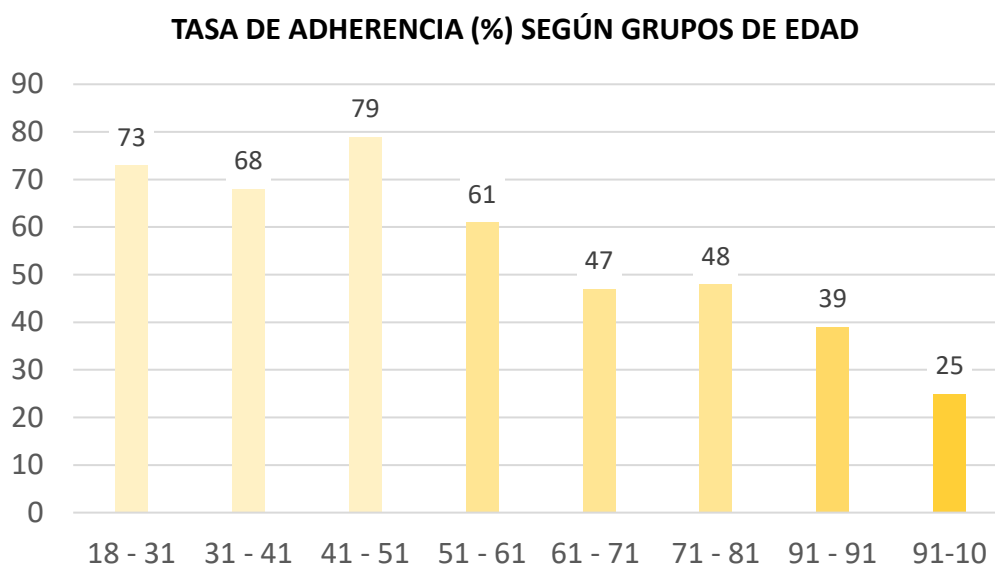


Figura 11. Tasa de adherencia según grupo de edad. Fuente: Obtenida a partir de *Plan de adherencia al tratamiento. Uso racional del medicamento* ²².

Por otra parte, otros estudios también defienden que la población pediátrica es el grupo de edad donde encontramos la mayor tasa de no adherencia ⁶¹. Además, es uno de los grupos más vulnerables a las reacciones adversas medicamentosas. Entre ellas, las afecciones dermatológicas representan la respuesta inmediata al antibiótico que mayor incidencia presenta. Se dan en forma de erupción cutánea, eritema, urticaria, angioedema, exantemas o lesiones ampollosas ⁸⁶. Asimismo, el riesgo de presentar reacciones adversas aumenta en el paciente anciano como consecuencia de una mayor comorbilidad, polifarmacia y modificaciones fisiológicas asociadas al envejecimiento ²⁹.

b) Modificables: conocimiento, conciencia crítica y actitudes en la práctica

En la población general, el nivel de percepción entre el uso de antimicrobianos y el consecuente desarrollo y diseminación de resistencias es bajo ⁵⁹, lo que justifica que cerca del 7% de los antibióticos fueron consumidos sin la correspondiente prescripción médica en los países de la Unión Europea participantes del último Eurobarómetro de 2018 (misma proporción que la obtenida en 2016) ⁶⁰.

En la comparación entre países europeos, resultó ser el nivel de confusión en lo referente a los conceptos clave sobre resistencias, mayor en la zona sur y zona este del continente, precisamente las áreas donde el consumo antibiótico y la prevalencia de resistencias bacterianas muestra mayores niveles ^{36, 59}. De media, un 9% confirma que el uso de los antibióticos no condiciona necesariamente su efectividad durante el tratamiento de una infección, siendo el resultado de la encuesta en nuestro país de un 8%. Otros países de la costa mediterránea mostraron resultados similares como Portugal (8%) o Francia (10%). No obstante, la mayor tasa de error se dio en Italia (18%), Rumanía (19%), Hungría (15%) y Croacia (14%) ⁶⁰.

De igual manera, la creencia del uso de antibióticos para resolver afecciones como la gripe o el resfriado está considerablemente extendida entre los pacientes (20%), aunque bien es cierto que lo investigado en 2016 mostraba una cifra de hasta el 27%. En cuanto a las infecciones víricas, solamente el 43% de encuestados negó la eficacia del tratamiento antibiótico para dichas afecciones y en lo referente a la gripe y el resfriado, hasta el 66% declaró que los antibióticos eran medicamentos apropiados para su resolución. Asimismo, la toma de antibióticos solo se relacionó en un 68% de los casos con el riesgo de desarrollar alergias, colitis o diarrea ⁶⁰.

c) Nivel socio-económico

Los grupos poblaciones que presentan menor conocimiento en cuanto a los antibióticos, son generalmente los grupos más susceptibles a tomarlos.

Del total de personas que afirmaron haber tomado antibióticos durante el último año, las personas que declararon tener dificultades en el pago del alquiler o la hipoteca sumaban un 41% del total, frente a un 30% de personas que rara vez tenían dificultades en los pagos. De igual manera, aquellas personas que habían terminado la educación formal a una edad de 15 años o menor representaban el 38% del total, frente al 29% de personas que la habían acabado a una edad de 20 años o más que afirmaron haber consumido antibióticos durante el último año ⁶⁰. No obstante, precisamente aquellos con bajo nivel académico, muestran mejor adherencia al tratamiento; siendo los pacientes con mayores niveles de formación, aquellos que cuestionan el tratamiento y son dados al incumplimiento del consejo y la pauta terapéutica ²².

Es fundamental minimizar las barreras económicas en el acceso a los antibióticos prescritos desde Atención Primaria. En España, dado el carácter público del Sistema Nacional de Salud, se publican periódicamente los precios de referencia establecidos, pudiéndose comprobar la diferencia según dosis, presentación farmacéutica, tipo de antibacteriano o empresa que los produce [L2] (tabla 11).

ANTIBACTERIANO Y FARMACÉUTICA QUE LO PRODUCE	PRESENTACIÓN	UNIDADES	PVPIVA (€)
AMOXICILINA SANDOZ	1000 mg en comprimidos dispersables EFG	20	3,81
	1000 mg en comprimidos dispersables EFG	30	5,71
	750 mg en comprimidos dispersables EFG	20	2,86
	750 mg en comprimidos dispersables EFG	30	4,29
AMOXICILINA NORMON	1000 mg en comprimidos EFG	20	3,81
	1000 mg en comprimidos EFG	30	5,71
	500 mg en comprimidos EFG	20	2,5
	500 mg en comprimidos EFG	30	2,85
AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO NORMON	500 mg/125 mg en polvo para suspensión oral en sobres EFG	30	5,84
	875 mg/125 mg en polvo para suspensión oral en sobres EFG.	30	10,21

Tabla 11. Precios de referencia según tipo de antibacteriano, presentación farmacéutica, dosis y número de unidades. Fuente: adaptación propia a partir de la Orden SCB/1244/2018, de 23 de noviembre, por la que se procede a la actualización en 2018 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud [L2].

6.2.3. Factores asociados al profesional sanitario

a) Conocimientos y percepciones del profesional sanitario

Según la encuesta llevada a cabo por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y publicada en noviembre del 2019, el 80% de los profesionales de la salud conocían la información que podían proporcionar acerca del uso prudente de los antibióticos. Un porcentaje mayor (98%) afirmó correctamente que los antibióticos no son efectivos en afecciones víricas y sobre la acción de los antibióticos contra resfriados, el 97% de los profesionales sanitarios encuestados negó que sería efectivo el tratamiento antibiótico. Por otra parte, el 94% es consciente de las consecuencias del uso inadecuado de los antibióticos sobre la efectividad del tratamiento ⁵⁹.

En definitiva, la percepción del conocimiento sobre el uso de antibacterianos fue relativamente alto, hasta el 89% de los encuestados reconoció la relación entre la prescripción, dispensación y administración de los antibióticos con el fenómeno de la aparición y dispersión de resistencias bacterianas. Asimismo, se concluyó que la confianza a la hora de dar consejo sobre el uso de los antibióticos y los conceptos clave de las resistencias era relativamente buena. El 90% admitió desempeñar un rol fundamental en el control y contención de las resistencias ⁵⁹.

b) Educación sanitaria y transmisión de la información.

El tiempo medio de consulta de enfermería para los procedimientos diagnósticos y terapéuticos es de 13,4 minutos, ligeramente por debajo de la media global de 15,05 minutos. Presenta una satisfacción global de 4.9 puntos sobre un total de 5, aunque la puntuación baja considerablemente cuando se trata de valorar la relación con el profesional sanitario, obteniéndose una puntuación de 3.3 sobre 5. Son datos que se deben tener presente considerando que es el tipo de consulta más común en el ámbito de la enfermería y de la medicina ⁷².

Por otra parte, dentro del ámbito europeo se ha estudiado lo que compete a la fase de la consulta dedicada a la educación para la salud. Dentro del ámbito de los antibióticos, la mayoría de pacientes no recuerda haber obtenido información durante el último año en referencia al abuso de antibióticos ⁶⁰. Solo el 60.8% de los profesionales sanitarios creen tener acceso a materiales que apoyen el consejo terapéutico e informen sobre la emergencia de las resistencias bacterianas ⁵⁹. No obstante, aquellos pacientes que sí recibieron información, declararon haberse informado a través del médico (40%), los farmacéuticos (10%), los anuncios de televisión (27%), las noticias de televisión (26%), los periódicos (19%) y recursos disponibles en internet (13%) ⁶⁰.

6.3. EFECTOS DE LA APARICIÓN Y DESARROLLO DE LAS RESISTENCIAS MICROBIANAS

6.3.1. Cuantificación de los costes de las resistencias para la salud humana

Tal como recogía la Revista España de Economía de la Salud, se calcula que la cifra de fallecimientos a nivel global pueda ascender hasta los 10 millones anuales, según estimaciones para el año 2050 ^{9, 87, 88}. Europa asumiría la carga de 390.000 casos, mientras que América del Norte, se situaría en un escenario con 317.000 fallecimientos. Por su parte, el continente africano rondaría la cifra de 4.150.000 y el continente asiático de 4.730.000 ^{87, 89}.

TASA DE MORTALIDAD ASOCIADA A LAS RESISTENCIAS	
TERRITORIO	AÑO 2050
NIVEL GLOBAL	10 millones
NORTEAMÉRICA	317.000
EUROPA	390.000
ESPAÑA	40.000

Tabla 12. Número de fallecimientos asociados a infecciones provocados por microorganismos resistentes, según predicciones para el año 2050, siguiendo la tendencia actual. Fuente: elaboración propia a partir de datos obtenidos de *Tackling drug-resistant Infections globally: Final report and Recommendations* ⁹, *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations* ⁸⁰.

La tasa acumulativa de mortalidad considerando datos de Norteamérica, Australia y Europa, entre los años 2015 y 2050, oscilaría alrededor de los 2.4 millones de fallecimientos ⁷⁴. En 2016, la tasa de mortalidad anual mundial para las infecciones

resistentes fue estimada en torno a 700.000 fallecimientos al año, alcanzando el millón de casos a lo largo de un periodo de 19 meses ⁹.

Estados Unidos es el país que presenta la tasa de mortalidad asociada más elevada en términos absolutos, con una cifra de 29.558 casos al año, lo que se traduce en 9.0 fallecimientos por cada 100.000 habitantes ⁷⁴.

Las cifras de la tabla 13, responden a dos variables distintas para valorar el efecto de las resistencias bacterianas en la salud humana, cuyo coste en la economía de Estados Unidos se tradujo en 20 mil millones de dólares estadounidenses durante el año 2013, 35.000 considerando los costes adicionales ⁹⁰. Tal como se aprecia, es un fenómeno de envergadura creciente, responsable de la muerte en el año 2019 ⁹¹, de 800.000 personas más que en el 2013 ⁹⁰.

EVOLUCIÓN DE LA SITUACIÓN EN ESTADOS UNIDOS		
VARIABLE	2013	2019
Infecciones complicadas causadas por bacterias resistentes	2 millones	2,8 millones
Muertes atribuibles	23.000	35.000

Tabla 13. Evolución de los efectos de las resistencias bacterianas para la salud humana en Estado Unidos, comparación del año 2013 y 2019. Fuente: elaboración propia a partir de datos obtenidos de Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 ⁸³ y Antibiotic resistance threats In the united states. 2019 ⁸⁴.

En lo referente al continente europeo, los datos más actuales (recogidos en la tabla 14) son referentes al año 2015, habiéndose obtenido a partir del análisis *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area* y viéndose reflejados en el informe *Antimicrobial Resistance Tackling the Burden in the European Union*, publicado por la OECD. Las cifras hacen referencia a la cuantificación del coste de las resistencias en cinco tipos de infección bacteriana ^{73, 92}.

La evolución de la proporción de infecciones causadas por microorganismos resistentes en Europa, puede experimentar un aumento cercano al 2% entre los años 2015 (17%) y 2030 (19%)⁹².

COMPARACIÓN DE LA SITUACIÓN EN LA UNIÓN EUROPEA/EEE Y ESPAÑA. AÑO 2015

VARIABLE	EUROPA	ESPAÑA
Infecciones causadas por bacterias resistentes	671.689	41.345
Muertes atribuibles	33.110	1899

Tabla 14. Comparación de los datos referentes a la Unión Europea/EEE y España, en el año 2015. Fuente: elaboración propia a partir de *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*⁷³.

En otros estudios publicados en 2018, se ha concluido que las tasas de mortalidad asociada a las resistencias oscilaban en torno a 23.000 y 25.000 fallecimientos anuales, tanto en Estados Unidos, como en Europa. Actualmente, Italia (18.2), Grecia (14.8) y Portugal (11.3) están a la cabeza de la lista con las tasas más altas de mortalidad por cada 100.000 habitantes. Por otra parte, Polonia, Alemania, Reino Unido y España, cuya tasa de mortalidad es relativamente baja, podrían llegar a mostrar niveles de mortalidad absoluta elevados, alcanzando cifras del orden de 1.800 a 2.300 muertes al año⁷⁴. No obstante, según el Registro de Actividad de Atención Especializada (RAE) - Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) España podría contabilizar hasta 3.000 muertes como consecuencia de infecciones hospitalarias causadas por bacterias resistentes⁹³.

6.3.2. Cuantificación de los costes de las resistencias en la economía

El impacto de las resistencias antimicrobianas sobre la producción global, se estimó en un valor acumulativo de 100 billones de dólares estadounidenses entre el periodo de 2016 y 2050^{9, 88} lo que supone aproximadamente un decrecimiento sobre el valor del PIB global de entre 1.1 % y 3.8 % para el año 2050 (figura 12). Por otra parte, las predicciones para 2030 mostraban una caída del valor del PIB anual de 1 billón de dólares estadounidenses en un escenario de bajo impacto y de 3.4 billones en un escenario de alto impacto⁹⁴. Incluso algunas proyecciones hablaban en 2014 de un descenso para 2020 sobre el valor del PIB del 0.5%⁸⁷.

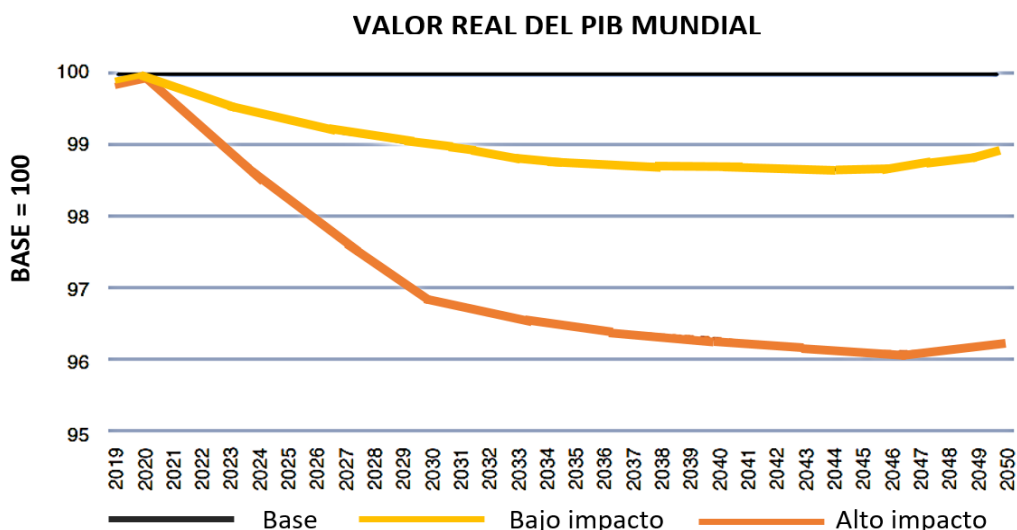


Figura 12. Impacto de las resistencias antimicrobianas sobre el PIB mundial, déficit en un escenario de bajo y alto impacto. Fuente: adaptación propia a partir de *Drug – resistant infections. A threat to our economic future* ⁸⁷. Organismo: Banco Mundial

Paralelamente, conforme disminuye el valor asociado al PIB, aumenta paralelamente el gasto adicional asociado al sistema sanitario. En un escenario de alto impacto equivaldría a 1.2 billones de dólares estadounidenses, mientras que un escenario de bajo impacto, llegaría a 0.33 billones, en 2050 ^{94, 95} (figura 13).

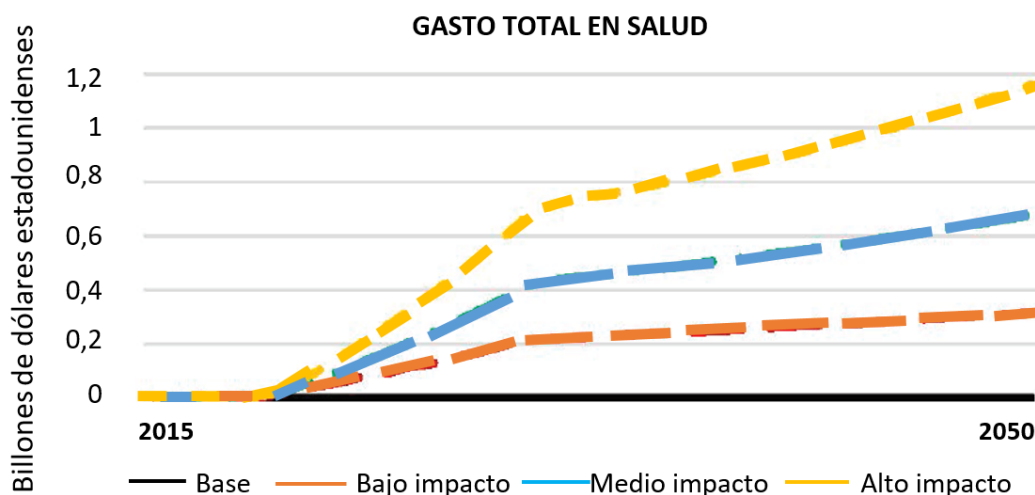


Figura 13. Impacto de las resistencias antimicrobianas en el gasto sanitario adicional. Fuente: adaptación propia a partir de *Understanding the economics of microbial threats*. ⁹². Organismo: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine

6.3.3. Aspectos económicos de las resistencias bacterianas

Menos del 5% del total de capital invertido en I + D en la década del 2003 al 2013 fue destinado a laboratorios que investigaran el desarrollo microbiano y la aparición de resistencias. Concretamente se emplearon 1.800 millones de un total 38 mil millones de dólares estadounidenses en el ámbito global ⁹. Sin embargo, si se dedicara una partida económica de 1,5 euros por habitante al año dentro del contexto europeo, se podrían evitar hasta 27.000 muertes al año ⁹².

Sin embargo, en caso de que el 50% de los efectos fueran neutralizados, los beneficios acumulativos en un ámbito global, en el periodo de 2017 a 2050, oscilarían en un rango de 10 a 27 billones de dólares estadounidenses. Por otra parte, si el planteamiento se realiza desde una perspectiva más conservadora, en la que solamente el 10% de los costes son evitados, los países de altos ingresos ahorrarían una cuantía de 0.9 billones a 2.7 billones de dólares estadounidenses, según un escenario de bajo o alto impacto ⁹⁴ (Figura 14). Como ya recogió la revista española de Economía de la Salud, los países de ingresos medios altos y altos ingresos obtendrían más del 80% de beneficio si logran frenar el avance de las resistencias microbianas ⁸⁸.

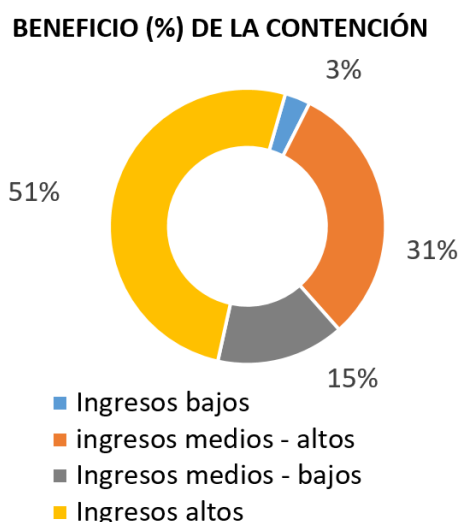


Figura 14. Beneficio obtenido mediante la contención de resistencias antimicrobianas durante el periodo 2017 - 2050. Fuente: elaboración propia a partir de *Drug – resistant infections. A threat to our economic future* ⁸⁷. Organismo: Banco Mundial

7. DISCUSIÓN

Tal como alertan numerosas entidades internacionales, la cuestión de la resistencia a los antibióticos, y más si cabe, su desarrollo y diseminación, es una amenaza para la Salud Pública mundial. Han sido varias las publicaciones que han tratado de abordar el tema, mostrando así su preocupación no solo en lo referente al mundo bacteriano, sino incluyendo el fenómeno paralelo que tiene lugar en virus y hongos.

La Revista España de Economía de la Salud, haciéndose eco de sendos informes elaborados a cargo de Jim O'Neill en 2014 y 2016, afirmaba que en 2050 la tasa de mortalidad anual asociada a las resistencias rondaría los 10 millones de muertes al año en todo el mundo ^{9, 87, 88} produciéndose 390.000 fallecimientos en Europa y 317.000 en América del Norte. Sin embargo, la mayor carga de mortalidad sería asumida por el continente africano (4.150.000) y su homólogo asiático (4.730.000) ^{87, 89}. Por otra parte, en 2016 se estimó el número de fallecimientos para ese año en una cifra cercana a los 700.000 ⁹, lo que evidencia el inmenso potencial de mortalidad que implica la diseminación de resistencias, en la comparación con las cifras estimadas para 2050. Comprometería un gran número de tratamientos dirigidos a la curación y prevención de enfermedades infecciosas y haría peligrar incontables procedimientos sobre los que se asientan las bases de la medicina moderna.

Por otra parte, los efectos también se harían notar inevitablemente en la economía. La diseminación de las resistencias representaría una disminución de entre el 1.1 % y el 3.8% en lo referente al valor del PIB mundial para el año 2050 ⁹⁴, ocasionando un gasto a los sistemas sanitarios de 1.2 billones de dólares estadounidenses en un escenario de alto impacto y 0.33 billones según proyecciones más optimistas ^{94, 95}. Incluso estimaciones elaboradas en 2014, estimaban un descenso para este año 2020 de un 0.5% ⁸⁷.

Dadas dichas predicciones, resulta evidente la necesidad de estudiar y contemplar planes de contención, cuya consecución de objetivos se dé a medio y largo plazo, y de manera permanente. En caso de alcanzar la meta soñada, los países de ingresos

medios – altos y altos ingresos obtendrían más del 80% de beneficio si lograran frenar el avance de las resistencias microbianas según las predicciones para el año 2050 ⁹⁴.

Realizada una lectura superficial de los datos, pueden parecer resultados esperanzadores, no obstante, se debe tener en consideración que los resultados del mismo estudio predicen un beneficio para los países de ingresos bajos de un tímido 3%, y para los países de ingresos bajos – medios, de un 15% ⁹⁴, territorios que precisamente coincidan con los continentes más castigados por las resistencias, donde la tasa de mortalidad calculada para 2050 era mayor, África y Asia ^{87, 89}.

No obstante, el presente documento centra el foco de atención en España, considerándolo un país desarrollado de ingresos altos. Por dicha razón, se procederá a continuación a discutir los datos que conciernen a nuestro país y su entorno más próximo. Un elemento determinante para predecir los efectos de las resistencias bacterianas, es sin duda el consumo antibiótico, que a su vez determina el grado de dependencia de la sociedad hacia los mismos. Desde la introducción de los antibióticos en la medicina humana, se ha observado que el mero uso de los mismos ejerce cierta presión selectiva sobre las poblaciones bacterianas, provocando la erradicación de aquellos microorganismos sensibles y estimulando el desarrollo de aquellas bacterias portadoras de genes de resistencia. Así, muchas investigaciones se han inclinado por cuantificar el consumo de los antibióticos dentro de la sociedad.

Según publicaciones de la OECD (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos), el consumo global de antibacterianos de uso sistémico en Europa, en 2018, fue de 20.1 DDD (dosis diarias definidas), siendo considerablemente mayor en el ámbito comunitario, 18.4 DDD, que en el ámbito hospitalario, 1.8 DDD ¹⁷. En España, tuvo lugar una subida estadísticamente significativa en 2015, sin embargo, durante los años consecutivos, las cifras siempre han seguido una tendencia ligeramente descendente, hasta llegar a 24.57 DDD en 2018 ¹⁸. Con todo, se sitúa en el segundo puesto en la lista de países europeos que presentan mayor consumo de terapia antibiótica en la comunidad, tan solo por detrás de Grecia y delante de Francia y Rumanía, evidenciándose, de esta manera, una realidad abrumadora: los países que

ocupan la costa mediterránea europea, presentan tasas mayores de consumo antibiótico.

En cuanto al uso específico de antibacterianos, la amoxicilina y la amoxicilina en combinación con inhibidores de las betalactamasas, son los compuestos más consumidos en nuestro país, precisamente catalogados por la OMS como antibióticos “de importancia crítica: gran prioridad” atendiendo a su papel dentro de la medicina humana. Paralelamente, se clasificaron la azitromicina, el levofloxacino y el ciprofloxacino en la categoría de antibióticos “de importancia crítica: máxima prioridad”⁹¹. En esta línea, se sospecha que aquellos antibióticos de uso extendido en la comunidad, son precisamente la clase de antibacterianos que favorece la selección de resistencias.

Por otra parte, la interpretación de datos del consumo antibiótico esconde otra cuestión de interés, que se descubre en el análisis de la unidad de medida, DDD (dosis definidas diarias). En el 2019, se publicó en la página web *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*⁸⁰, la última actualización de las medidas, estandarizadas y aplicadas a cada antibiótico. Los cambios afectaban a doce antimicrobianos, de los cuales tres son de gran interés para el ámbito comunitario: ampicilina, amoxicilina oral + inhibidor de la betalactamasa y amoxicilina. Se decidió que la dosis diaria pautaada requería un aumento, es decir, que lo previamente considerado como unidad estándar para dicho antibiótico, equivale actualmente a mayor concentración de antibiótico. Encontramos en este aspecto, un tema abierto al estudio sobre el que se podría profundizar, dirigiendo la investigación hacia la posible pérdida de sensibilidad en distintas cepas bacterianas.

Desde una perspectiva biologicista, se considera el desarrollo de resistencias como una habilidad intrínseca y esencialmente propia de la naturaleza bacteriana, que incrementa las posibilidades del microorganismo de sobrevivir en el medio mediante la supresión de la sensibilidad a la acción antibiótica. De esta manera, la presión ejercida por las moléculas de antibiótico selecciona los microorganismos resistentes y elimina los sensibles, propiciando un ejemplo representativo de la teoría de selección natural elaborada por Charles Darwin⁸. Además, los genes que codifican el fenotipo de

resistencia intrínseco de cada bacteria pueden ser heredados por la descendencia o transmitidos a otras cepas mediante mecanismos de transferencia horizontal, conjugación, transformación y transducción^{5,8} en cuyo caso se trataría de resistencias extrínsecas.

En ambos casos, conviene señalar los elementos concretos que permiten a la bacteria culminar la neutralización de la acción antibiótica y que además, cumplen funciones estructurales, metabólicas o de codificación genética dentro de la célula bacteriana^{35,47}. Son así, las bombas de eflujo (BE), las porinas, algunas enzimas hidrolíticas, la propia estructura diana, la formación de biofilms y los cambios en la regulación de la transcripción y la mutación de genes, los últimos responsables dentro del proceso de la adquisición de resistencia. No obstante, una vez estudiado el carácter intrínseco, y a priori, inevitable, de las resistencias bacterianas y su posibilidad natural de diseminación hacia otras cepas, surge la duda. ¿Existen elementos susceptibles a una intervención para demorar las consecuencias y minimizar los costes del problema en la mayor medida posible? Una vez planteados los resultados de carácter cuantitativo sobre el consumo de la terapia antibiótica, podemos definir la situación actual en el viejo continente e intuir la contribución de los distintos países europeos al fenómeno de las resistencias. Sin embargo, ¿se considera el uso de los antibióticos, y por ende, el consumo medicamentoso, una práctica homogénea en toda la población? ¿Podrían darse lugar distintos factores dentro del ámbito comunitario que predispusieran un uso irracional de la terapia antibiótica, impidiendo una adherencia correcta al tratamiento?

En España, estudios de muy diversa índole asombrosamente coinciden en que la tasa de no adherencia al tratamiento se sitúa en torno al 40 y 50% de media^{22,61,69}, en el caso de los antibióticos se estima un 46% de tasa²². Ambas cifras, adquieren aun mayor relevancia si tenemos en cuenta que la inmensa mayoría de antibióticos se consumen de forma ambulatoria, y que la práctica se produce de forma heterogénea en función de varios factores aparecen en escena.

A lo largo de la revisión bibliográfica conocimos, no sin cierta sorpresa, una inclinación notable de los expertos por los tratamientos cuya posología se basaba en una única dosis

diaria. Los mismos estudios argumentaban claras ventajas en los tratamientos cuya duración no se prolongaba más de una semana en el tiempo. En definitiva, menos dosis diarias, durante el menor tiempo posible, reducen sobremanera la posibilidad de cometer errores durante la toma. Paralelamente, se ve reducido el tiempo de exposición de la población bacteriana a las moléculas de antibiótico y consecuentemente, la presión selectiva ejercida, minimizando la estimulación de genes de resistencia. No obstante, se debe tener presente (especialmente en tratamientos cortos con posologías de dosis única diaria), que la exposición a concentraciones de antibiótico menores a la concentración inhibitoria mínima, puede de igual modo facilitar el desarrollo de resistencias. De igual manera, se debe considerar el carácter bacteriostático o bactericida del fármaco. En este sentido, la relación de la variable tiempo (tiempo transcurrido entre dosis y tiempo de tratamiento) con la concentración de antibiótico y los niveles de exposición, deja una línea abierta de investigación sobre el planteamiento de la posología y la duración adecuadas.

En cuanto a los factores asociados al paciente que comprometen la adherencia terapéutica, hallamos que los pacientes de mayor edad son más proclives al cumplimiento. Hecho que cuestiona la convicción previa sobre la dificultad del cumplimiento terapéutico en pacientes crónicos, pluripatológicos, polimedcados y generalmente dependientes. No obstante, los resultados encontrados se han basado en artículos con una perspectiva global sobre la adherencia y rara vez mencionaban el caso concreto de los antibióticos. Por ello, una investigación complementaria a las publicaciones ya revisadas, podría esclarecer los inconvenientes de introducir un nuevo tratamiento de corta duración en pacientes polimedcados que presentan enfermedades crónicas.

En lo referente al sexo, se postula en la inmensa mayoría de estudios que las mujeres adultas presentan tasas de adherencia superiores en comparación con sus homólogos varones, lo que deja entrever la influencia de las diferencias en la socialización de ambos sexos. Se evidencia el rol cuidador tradicionalmente asociado a la mujer y cierta actitud sumisa a la hora de obedecer la pauta terapéutica, sin cuestionamientos posteriores. Es por tanto el bagaje cultural, un factor determinante en la valoración del uso racional de

los medicamentos y en el establecimiento del patrón de consumo antibiótico, también en la comparación entre distintas clases sociales, aunque no de la forma que previamente se había asumido.

Precisamente aquellas personas con bajo nivel académico, muestran una inclinación acusada por la adherencia al tratamiento; mientras que aquellos pacientes con mayores niveles de formación, son dados al cuestionamiento del tratamiento y al incumplimiento del consejo y la pauta terapéutica. Ahora bien, conviene señalar el perfil del paciente más declive al consumo antibiótico. Generalmente son personas que presentan ciertas dificultades en el pago del alquiler o cuyo acceso a la educación formal se vio truncado a una edad de 15 años o inferior. En definitiva, las personas que pertenecen a poblaciones con un nivel socioeconómico más bajo son más vulnerables a la enfermedad, lo que posiblemente explique el consumo mayor de antibióticos, aunque se debería tener presente que son más dados al uso racional de los mismos.

Dichas diferencias, que surgen como resultado de la desigualdad social, también se reflejan de forma similar en situaciones estudiadas a gran escala. Dentro del continente europeo, se ha hallado una diferencia innegable en el consumo de antibacterianos entre la zona sur y la zona norte (figura 5), que consecuentemente se traduce en una distribución desigual de las resistencias bacterianas, al mismo tiempo que se evidencia cierta disparidad en el conocimiento de los conceptos clave. De media, un 9% confirma que el uso de los antibióticos no condiciona necesariamente su efectividad durante el tratamiento de una infección, siendo el resultado de la encuesta en nuestro país de un 8%, al igual que en Portugal. No obstante, otros países de alto consumo presentan tasas mayores de error, es el caso de Rumanía (19%), Italia (18%), Hungría (15%), Croacia (14%) o Francia (10%) ⁶⁰. A pesar de la complejidad que conlleva el establecimiento de una relación directa entre nivel de conocimiento, consumo antibiótico y su posterior efecto sobre la diseminación de resistencias, parece indemorable estudiar los factores socioculturales que dibujan el patrón del consumo medicamentoso.

Llegados a este punto de inflexión, la contención de resistencias aparenta ser un campo inabarcable. Más aún si tomamos en consideración que algunos factores que

comprometen el uso racional de los antibióticos y la adherencia al tratamiento no son modificables como la edad, el sexo o el país de residencia. Igualmente, adquieren especial relevancia las características asociadas a la farmacodinamia del medicamento, como la posología y la duración del tratamiento, que son fuente de gran controversia dentro de la comunidad científica. Resulta evidente la falta de correspondencia entre la práctica que tradicionalmente se ha llevado a cabo y las investigaciones actuales que indudablemente apuestan por romper con antiguos mantras.

Verdaderamente, es un campo merecedor de la atención y consideración de los profesionales sanitarios, aunque conviene admitir que es un área fuera de nuestro ámbito de actuación. Por consiguiente, ¿qué papel corresponde a los profesionales de la salud en la contención de la diseminación de las resistencias bacterianas?

Las mejores estrategias que podemos llevar a cabo, especialmente en la enfermería comunitaria, son aquellas basadas en el acercamiento y la proximidad con el paciente. La Atención Primaria constituye la “puerta de entrada” al sistema sanitario y es el campo idóneo para la educación y promoción de la salud. Tal como reflejaba el informe elaborado por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades, los profesionales sanitarios mostraban niveles de conocimiento adecuados en torno al uso prudente de los antibióticos y el riesgo que entraña su consumo para la diseminación de resistencias bacterianas. El 98% de los profesionales sanitarios encuestados afirmó correctamente que los antibióticos no son efectivos en afecciones víricas⁵⁹, mientras que solamente el 43% dentro de la población general estuvo de acuerdo con tal afirmación, según datos del Eurobarómetro ⁶⁰. Es innegable que el conocimiento de los conceptos básicos no cumple una distribución homogénea y se concentra en personas con un perfil muy concreto; fenómeno que podría indicar fallos en la transmisión de información desde los profesionales de la salud (que deben asumir su posición de poder) hacia los pacientes con tratamiento antibiótico, dependientes de la información proporcionada desde los servicios sanitarios. Actualmente, solo el 60.8% de los profesionales de la salud creen tener acceso a materiales que apoyen el consejo terapéutico e informen sobre la emergencia de las resistencias bacterianas ⁵⁹ a pesar de identificarse con su rol y labor fundamental dentro del control y contención de las

resistencias. Parece, por tanto, que se deben potenciar acciones dirigidas a la educación a través del acceso a herramientas didácticas útiles, favoreciendo el empoderamiento de pacientes con mayor riesgo de no adherencia en la consulta de enfermería.

A primera vista, parece que pueden ser palabras de significado vacío que solo contemplan una quimera. Sin embargo, las acciones ideales que se desean implementar en el ámbito del uso racional de los antibióticos y la adherencia, ya se están llevando a cabo en lo referente a las afecciones crónicas como la diabetes mellitus o tratamientos anticoagulantes. El seguimiento de la pauta medicamentosa y el control de la dosis y posología en estas enfermedades es mucho más estrecho y la valoración de la adherencia se da generalmente de forma sistematizada, a través de la consulta de enfermería. Actualmente, no existe un protocolo estandarizado y unificado para la valoración de la adherencia a la terapia antibiótica, por lo que resulta tarea casi imposible identificar los casos de consumo irracional. Asimismo, el gran inconveniente que presentan las infecciones agudas, adquiridas en la comunidad y cuya resolución no requiere de ingreso hospitalario, es el tiempo, nuevamente. En un periodo reducido de tiempo, es difícil que la persona se identifique con el papel de paciente y sea susceptible a una intervención sanitaria adecuada.

Contemplamos así, un gran margen de mejora que debe alentar a los profesionales sanitarios a perfeccionar las técnicas de educación para la salud. Debe primar la conciencia crítica sobre el uso racional de los antibióticos y se deben tener presente los profundos efectos de las resistencias bacterianas a largo plazo, tanto en lo referente a la salud como en el ámbito económico. El hecho de simplificar la atención de las afecciones agudas en Atención Primaria, no exime de la responsabilidad profesional de maximizar la calidad de la atención ofrecida. Dado que existe un ámbito de actuación específico para el ejercicio de la enfermería, ¿por qué el reconocimiento del rol y el papel que debemos desempeñar en la contención de las resistencias, no se corresponde con las actuaciones llevadas a cabo en la práctica?

8. CONCLUSIONES

1. Las resistencias bacterianas son consideradas una amenaza para la Salud Pública mundial y hacen peligrar el afianzamiento de los pilares sobre los que se asienta la medicina moderna. Ponen en jaque el tratamiento de innumerables enfermedades infecciosas, así como de condiciones inmunosopresoras y el soporte profiláctico necesario para la realización de cirugías o trasplantes.
2. Las resistencias bacterianas fueron tradicionalmente asociadas al ámbito hospitalario, obviando la realidad, ahora conocida y compartida por la comunidad científica, sobre su verdadero origen etiológico, el seno del ámbito comunitario.
3. Atendiendo a los mecanismos de adquisición de resistencias, éstas pueden ser clasificadas en resistencias intrínsecas, innatas a la naturaleza bacteriana, o extrínsecas, cuya aparición y diseminación viene impulsada en gran medida por la presión selectiva ejercida por las moléculas de antibiótico.
4. El consumo de antibióticos, y más si cabe su uso irracional (relacionado directamente con los fallos en la adherencia terapéutica), es uno de los principales responsables de la aparición y diseminación de resistencias bacterianas.
5. Son innumerables los factores que predisponen al consumo irracional de antibióticos, abarcando ámbitos tan extensos como las propiedades farmacodinámicas del medicamento, características asociadas al paciente o cuestiones relacionadas con el propio personal sanitario.
6. La consulta de enfermería en los servicios de Atención Primaria es el espacio idóneo para el estudio y valoración de la adherencia al tratamiento y el uso racional del antibiótico, pudiendo identificar los pacientes de mayor riesgo y facilitando una intervención posterior, a fin de maximizar la contribución de los profesionales sanitarios a la contención de resistencias bacterianas.

9. PROPUESTA DE INTERVENCIÓN

9.1. INTRODUCCIÓN

Ciertamente, la aplicación de los antibióticos en la práctica clínica ha constituido uno de los avances más significativos para la medicina moderna ¹. Su descubrimiento se remonta al año 1928, cuando el científico Alexander Fleming descubrió el compuesto químico *Penicillium chrysogenum*^{3, 4}. Ya en aquella época, numerosas investigaciones concluyeron que la eficacia de los antibióticos se veía significativamente mermada por la aparición y diseminación de las resistencias bacterianas ^{4, 5, 6, 23}. El concepto hace referencia a la capacidad, innata o adquirida, del microorganismo para sobrevivir y tolerar concentraciones de antibiótico clínicamente relevantes, que inhiben o eliminan a otras bacterias de la misma especie, en condiciones similares ^{6, 7, 8}.

Para la comunidad internacional, las resistencias bacterianas constituyen una amenaza para la Salud Pública mundial, con graves consecuencias para la economía global y la salud humana, pudiéndose apreciar sus efectos en el medio y largo plazo ⁹.

En consiguiente, resulta primordial estudiar los fenómenos que contribuyen al agravamiento del problema. El uso inadecuado e indiscriminado de la terapia antibiótica por parte de la comunidad es uno de los problemas principalmente relacionados con las resistencias bacterianas ^{1, 16} o lo que es lo mismo, las resistencias conducen al cuestionamiento del uso tradicional de los antibióticos y evidencian la necesidad de analizar y optimizar las prácticas llevadas a cabo en lo referente al consumo medicamentoso ¹.

El concepto “adherencia terapéutica” abarca un significado algo más profundo que el mero hecho de seguir las indicaciones del tratamiento ²⁰. Alude de manera implícita a la responsabilidad del profesional sanitario de construir una relación fructífera con el paciente, basada en la confianza, que logre el seguimiento proactivo del consejo terapéutico y la consecución de los objetivos establecidos entre ambos ²¹.

Siguiendo la misma línea, es fundamental conocer la denominación de “uso racional”, término comúnmente citado en publicaciones de la OMS. Además de hacer referencia a la mera acción de la adquisición y administración de los medicamentos (durante un periodo correcto y en dosis correctas), incluye el deber de la correcta prescripción de los mismos y la entrega de información necesaria, produciendo el menor coste para la sociedad y para el propio paciente. Es un concepto muy amplio, que en sí mismo, hace referencia a la responsabilidad individual de pacientes y profesionales ^{36, 19}, aludiendo en cierto modo a la conciencia y el razonamiento crítico.

La interpretación de la consulta de enfermería en Atención Primaria como una de las “puertas de entrada” al sistema sanitario ⁷² la posiciona como una herramienta esencial en la discusión de las intervenciones de mejora para la adherencia terapéutica. Se alcanza mayor nivel de cercanía con el paciente, llegando a conocer y comprender los problemas y dificultades personales y permitiendo cubrir las necesidades individuales de cada paciente. La optimización del clima en la consulta es esencial para lograr la participación activa de la comunidad e incluir a la población en el reto de la contención de las resistencias bacterianas ²¹.

La enfermera comunitaria, dada su capacidad resolutoria y autonomía en la gestión del cuidado, es la principal responsable de hacer cumplir la terapia antibiótica. Gracias a la creación de la consulta de enfermería en Atención Primaria, además de haberse detectado una creciente utilización de los servicios sanitarios, ha aumentado la satisfacción con la atención prestada y se han facilitado medios para la educación para la salud y promoción de hábitos de vida saludables ⁷².

Se concluye, por tanto, que la consulta de enfermería en Atención Primaria es la mejor opción para la consecución de los objetivos planteados.

9.2. PROPUESTA DE INTERVENCIÓN

9.2.1. Características de la propuesta de intervención

La propuesta de intervención se dirigirá al personal de enfermería del Centro de Atención Primaria de la Zona Básica de Salud de la Rochapea/Rotxapea, cuya población en 2016 fue la más numerosa de toda la Comunidad Foral de Navarra (25.702 habitantes)⁹⁶, pudiendo obtener así la muestra más representativa.

Se llevará a cabo a través de tres sesiones de trabajo, la primera y la segunda se realizarán a principios de enero de 2021 durante la misma semana (mes de mayor incidencia consecutiva durante los años 2017, 2018 y 2019)¹⁸, y la última de ellas, un mes más tarde, durante la primera semana de febrero. Se concretarán las fechas exactas cuando se realice el primer contacto con el centro ambulatorio.

9.2.2. Contenido y materiales de la propuesta de intervención

9.2.2.1. **Primera sesión. Aproximación conceptual al fenómeno de resistencias bacterianas**

Durante los primeros veinte minutos, que pretenden ser una mera primera toma de contacto, se expondrán las bases principales de las resistencias bacterianas y sus consecuencias en una escala global. Se tratará de concienciar sobre la importancia del problema y justificar la necesidad de una intervención, mediante el abordaje implícito de dos cuestiones: **“¿Qué amenaza suponen las resistencias bacterianas para la Salud Pública mundial?”**, **“¿Qué relación guarda con el consumo antibiótico?”**.

Esto incluye la definición del concepto de resistencia, la explicación de los distintos tipos de resistencia bacteriana (intrínseca y extrínseca), su relación con la concentración de las moléculas de antibiótico y los efectos que se prevén para el largo plazo, en lo referente a la medicina humana y la Salud Pública mundial, situando el foco atencional sobre las predicciones del valor del PIB, el número de muertes asociadas y el número de infecciones resistentes esperadas.

Durante los próximos veinte minutos, se procederá a concretar el papel de la Atención Primaria en la contención de la diseminación de las resistencias. Para ello, se planteará la respuesta tácita a dos preguntas: **“¿Cómo es el consumo de terapia antibiótica en la comunidad?”**, **“¿Por qué el ámbito ambulatorio ofrece potenciales posibilidades de cambio?”**.

Para ello, el discurso se centrará en aludir al origen comunitario de las resistencias bacterianas y mencionar el consumo ambulatorio de antibióticos en nuestro país, contextualizando los datos dentro del panorama europeo. Asimismo, se continuará con el desarrollo de los factores determinantes para dicho consumo y que comprometen el uso racional de los antibióticos y una correcta adherencia terapéutica. Se tratarán de abordar los factores relacionados con las características del medicamento (posología, duración del tratamiento y reacciones adversas) y las cuestiones asociadas al paciente (edad, sexo, conocimiento y actitudes en la práctica y nivel socioeconómico).

Seguidamente, en los últimos veinte minutos y con el objetivo de interactuar con el personal de enfermería, se lanzará la siguiente pregunta de manera explícita: **“¿Qué responsabilidad individual asumen las enfermeras en el contexto de la contención de las resistencias bacterianas?”**. Se recogerán las posibles respuestas y se procederá a desarrollar en la misma presentación de Power Point los factores relacionados con el personal sanitario que comprometen el uso racional de medicamentos y una buena adherencia, tales como el conocimiento del profesional sanitario, la información ofrecida y el tipo de formato, el tiempo de consulta, la relación con el paciente o el nivel de satisfacción de la población con el servicio sanitario.

Especialmente durante los últimos minutos, se procurará un clima positivo, señalando las ventajas que presenta la enfermera comunitaria en el trato y la relación con el paciente y se pondrán en valor las posibilidades que ofrece el uso de la consulta de enfermería en la Educación para la Salud. Especialmente, resultan relevante la última parte de la exposición, al incidirse precisamente sobre las funciones de enfermería que

son susceptibles de mejora y podrían contribuir a la optimización del uso racional de los antibióticos y la contención de resistencias.

APROXIMACIÓN CONCEPTUAL AL FENÓMENO DE RESISTENCIAS BACTERIANAS

1. Bases principales de las resistencias bacterianas

¿Qué amenaza supone para la Salud Pública mundial?

¿Qué relación guarda con el consumo de antibióticos?

2. Papel de Atención Primaria en la contención de resistencias

¿Cómo es el consumo de terapia antibiótica en la comunidad?

¿Por qué el ámbito ambulatorio ofrece potenciales posibilidades de cambio?

3. Desempeño del rol en la enfermera comunitaria

¿Qué características de la consulta de enfermería favorecen la relación con el paciente?

¿Qué responsabilidad asume enfermería en el contexto de la contención de resistencias?

Figura 15. Esquema de la primera sesión de la intervención en el C.A.P. Rochapea/Rotxapea con las cuestiones clave que serán respondidas durante la exposición en el Power Point. Fuente: elaboración propia

9.2.2.2. Segunda sesión.

a) La predicción del riesgo en el uso irracional de antibióticos. Herramientas para su abordaje.

Se procederá a la entrega de una herramienta para la predicción del riesgo de uso irracional de antibióticos en el que aparecerán los aspectos que no pueden ser alterados, aquellos que son permanentes y no son modificables desde el punto de vista de la intervención. Se incluirían en esta categoría las características asociadas al medicamento (posología y duración del tratamiento) y la edad, el sexo y el nivel socioeconómico del paciente. Será rellenada por cada enfermera durante la consulta en la que se realice el diagnóstico de la enfermedad infecciosa y se decida la pauta del tratamiento antibiótico. Se ha creado con la intención de establecer un punto de partida para cada paciente, determinando el riesgo individual de incumplimiento terapéutico (tabla 15).

PREDICCIÓN DEL RIESGO INDIVIDUAL PARA LA NO ADHERENCIA TERAPÉUTICA

FACTORES ASOCIADOS A LA FARMACODINAMIA DEL ANTIBIÓTICO	POSOLOGÍA DEL MEDICAMENTO	1 vez al día = 0 puntos 2 veces al día = 1 punto 3 veces al día = 3 puntos
	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	1 dosis única = 0 puntos 3-5 días = 1 punto 6-10 días = 2 puntos Más de diez días = 3 puntos
	RAM	Riesgo mínimo = 0 puntos Riesgo bajo = 1 punto Riesgo moderado = 2 puntos
FACTORES ASOCIADOS AL PACIENTE	EDAD	0 – 10 años = 3 puntos 11 – 18 años = 2 puntos 19 – 60 = 1 punto 61 – 80 = 2 puntos Más de 81 años = 3 puntos *polimedicados = añadir 1 punto
	SEXO	Hombres: 1 punto Mujeres: 0 puntos
	NIVEL SOCIOECONÓMICO	Nivel alto = 2 puntos Nivel medio = 1 punto Nivel bajo = 2 puntos Riesgo de exclusión social = 3 puntos En exclusión social = 4 puntos
RESULTADO		
Riesgo alto = 16 – 10 puntos		
Riesgo moderado = 9 – 4 puntos		
Riesgo bajo = 0 – 3 puntos		

Tabla 15. Escala para la valoración y predicción del riesgo individual para la no adherencia terapéutica en pacientes con infecciones agudas bajo tratamiento antibiótico en Atención Primaria. Fuente: elaboración propia

b) Una incursión en la realidad

La segunda herramienta que será entregada en la misma sesión consistirá en una lista de ocho preguntas, dirigidas directamente al paciente, que tratan de identificar distintos tipos de fallos en la adherencia medicamentosa (figura 16). Es decir, una vez valorado el grado de riesgo, identificamos cómo es la situación realmente, señalando el tipo de fallo y acotando y adaptando el campo de actuación a cada paciente. La encuesta se realizará

mediante consulta telefónica, en la fecha más próxima posterior al fin de la pauta antibiótica. Se ha diseñado con el objetivo de establecer un perfil incumplidor específico para cada paciente.

Para su elaboración, se han utilizado las preguntas pertenecientes a la escala Morisky – Green, generalmente utilizada para valorar la adherencia a tratamientos crónicos, y se han adaptado posteriormente a las características asociadas a la enfermedad infecciosa y el consumo de antibióticos. Asimismo, se han añadido algunas cuestiones que aportan a la enfermera mayor información sobre el patrón incumplidor asociado al paciente y el conocimiento sobre el uso irracional de los antibióticos.

- ¿Alguna vez se ha olvidado involuntariamente de tomar el antibiótico? En tal caso, ¿cuál cree que fue el motivo?
- ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas, respetando el intervalo correcto de tiempo entre cada dosis?
- ¿Ha abandonado el tratamiento antibiótico antes de la fecha de finalización pautada? En caso afirmativo ¿Cuál cree que podría ser la razón?
- ¿Ha reducido voluntariamente la dosis diaria que había sido pautada, por ejemplo limitando el número de tomas al día o reduciendo la dosis en cada toma?
- ¿Alguna vez ha tomado voluntariamente antibióticos sin prescripción médica? En ese supuesto, ¿cómo los obtuvo?
- En lo referente a la pauta actual, ¿le ha sobrado una cantidad considerable de antibiótico bien en comprimidos, solución efervescente o jarabe? En ese caso ¿qué planea hacer con él?
- ¿Crees que realizar un uso inadecuado de la pauta antibiótica influye en la eficacia del mismo sobre los patógenos?
- ¿Has oído hablar de las resistencias bacterianas?

Figura 16. Listado de preguntas para la definición del perfil incumplidor de la terapia antibiótica para pacientes con infecciones agudas tratadas desde Atención Primaria. Fuente: elaboración propia.

Cabe señalar que se ha diseñado un cuestionario general, que deberá ser adaptado por la enfermera a cada paciente, atendiendo a criterios como la edad, nivel socioeconómico (especialmente teniendo en cuenta el nivel de estudios o el clima para mantener una conversación fluida) y persona encargada de administrar la medicación, en caso de la población pediátrica o grupos envejecidos. Se ha decidido la elaboración de una herramienta estándar porque se asume que la enfermera comunitaria conoce en mayor medida las condiciones personales asociadas a cada paciente y presenta mayor capacidad para llevar a cabo la entrevista de forma personalizada.

9.2.2.3. Tercera sesión. Equiparación de las expectativas frente a la realidad individual de cada paciente.

La intención de la última sesión, trata comparar los resultados obtenidos mediante la valoración del riesgo de no adherencia (tabla 15) y el perfil diseñado a partir de la entrevista telefónica (figura 16). Se realizará de forma conjunta, durante una hora, entre todas las enfermeras participantes de la intervención. Así, se tendrá la oportunidad de confrontar lo asociado a los factores predisponentes para el uso irracional de los antibióticos y la situación real de cada paciente. De esta manera, se intentará lograr la identificación de los pacientes que presentan fallos en la adherencia terapéutica, permitiendo además un análisis cualitativo en torno a las razones que llevan a tal situación, teniendo en cuenta el punto de partida asociado a cada uno.

Un paso fundamental anterior a la educación de la población sobre las resistencias bacterianas y el uso racional del antibiótico, es conocer las características propias del paciente que le llevan a ejercer dicha práctica. Resultaría poco eficaz proporcionar información general sobre las resistencias y los factores que comprometen el consumo antibiótico, obviando por completo lo asociado al bagaje personal de cada paciente. Para ello, debemos conocer la esfera de lo concreto y adaptar posteriormente la información precisa que deseamos transmitir y las herramientas a proporcionar.

USO IRRACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS. PROPUESTA PARA SU DETECCIÓN EN LA CONSULTA DE ENFERMERÍA



LUGAR: Centro de Salud de la Rochapea
TIEMPO: Tres sesiones durante el mes de enero, 2021

SESIÓN 1

EL FENÓMENO DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

Aproximación conceptual

SESIÓN 2

USO IRRACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS Y ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Herramientas para la predicción del riesgo

Una incursión en la realidad del paciente

SESIÓN 3

EQUIPARACIÓN DE LAS EXPECTATIVAS FRENTE A LA REALIDAD DEL PACIENTE

Reflexión y razonamiento sobre las claves para una intervención
adaptada a cada paciente

Figura 17. Tríptico informativo sobre la propuesta de detección del uso irracional de los antibióticos en Atención Primaria. Fuente: elaboración propia

9.3. ANÁLISIS DAFO

	DE ORIGEN INTERNO	DE ORIGEN EXTERNO
PUNTOS DÉBILES	<p>DEBILIDADES</p> <p>Las infecciones tratadas desde Atención Primaria son condiciones agudas que generalmente no presentan complicaciones, lo que limita la acción a un periodo breve de tiempo.</p> <p>La intervención se circunscrita al ámbito de la enfermería, delegando toda la responsabilidad en su ámbito de actuación.</p> <p>Se incide únicamente sobre la administración de los antibióticos, ignorando la importancia de la prescripción racional de los mismos.</p> <p>Dificultad en la comunicación eficaz y la construcción de una relación sincera y cercana en una consulta telefónica breve</p>	<p>AMENAZAS</p> <p>Riesgo de obtención de resultados poco fehacientes debido a la posible falta de respuestas verosímiles del paciente.</p> <p>Nuevas investigaciones sobre las resistencias bacterianas y la relación con el uso de antibióticos (especialmente en lo referente a la posología y la duración del tratamiento) puede alterar la calidad de la intervención.</p>
PUNTOS FUERTES	<p>FORTALEZAS</p> <p>Viable económicamente.</p> <p>No requiere una dedicación de tiempo en exceso por parte del paciente, dada la comunicación mediante una sola consulta presencial y la posterior consulta telefónica.</p> <p>Permite la identificación de pacientes con mayor riesgo, aportando a la enfermera comunitaria una visión completa del seguimiento de la pauta antibiótica.</p> <p>Otorga responsabilidad a la enfermera comunitaria, ofreciendo herramientas útiles y contribuyendo al empoderamiento de la misma.</p>	<p>OPORTUNIDADES</p> <p>Puede ser aplicado al resto de centros de Atención Primaria en el Estado.</p> <p>Puede ser utilizada posteriormente en la realización de una intervención personalizada sobre aquellas personas que presentan riesgo y un perfil de no adherencia.</p>

Tabla 16. Análisis DAFO sobre la propuesta planteada. Fuente: elaboración propia

10. AGRADECIMIENTOS

En la reflexión de estos meses de duro trabajo, encuentro necesario expresar mi gratitud a las personas que han contribuido a proporcionarme consejo, ánimos y apoyo incondicional durante todo el proceso, desde que comenzó mi andadura en el campo de la Enfermería hace cuatro años, hasta hoy, cuando se da la entrega y publicación del Trabajo de Fin de Grado.

En primer lugar, dedico un agradecimiento sincero a M^ª Ángeles Santos Laraña (Lidia), por sus buenos consejos, orientación y completo compromiso con sus estudiantes.

Gracias también a mi familia, en especial a mi ama, por su cariño y su paciencia y por mantenerse junto a mí en los momentos más duros.

A mis compañeros y compañeras de clase, ahora amigos cercanos y próximos profesionales sanitarios, por ser un ejemplo a seguir en el desempeño de la Enfermería.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Stadler M, Dersch P. How to Overcome the Antibiotic Crisis: Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives. *Curr Top Microbiol Immunol* [Internet]. 2016 [citado 2 de febrero de 2020]; 368. doi: 10.1007/978-3-319-49284-1
2. Spížek J, Sigler K, Řezanka T, Demain A. Biogenesis of antibiotics—viewing its history and glimpses of the future. *Folio Microbiol.* 2016;61(4):347-358. doi: 10.1007/s12223-016-0462-y
3. Sand M. Did Alexander Fleming Deserve the Nobel Prize? *Sci Eng Ethics* [Internet]. 2019 [citado 2 de febrero de 2020]; doi: <https://doi.org/10.1007/s11948-019-00149-5>
4. Rayamajhi N, Seung-Bin C, Han-Sang Yoo. Antibiotics Resistances: Past, Present and Future. *J Biomed Res* [Internet]. 2010 [citado 2 Feb 2020]; 11(2):65-80. Recuperado a partir de: https://www.researchgate.net/profile/Nabin_Rayamajhi/publication/258520690_Antibiotics_Resistances_Past_Present_and_Future-Review_paper/links/0c960528983d47e437000000/Antibiotics-Resistances-Past-Present-and-Future-Review-paper.pdf
5. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010; 74(3): 417–433. doi: 10.1128/MMBR.00016-10
6. Choffnes ER, Relman DA, Mack A. Antibiotic Resistance: Implications for Global Health and Novel Intervention Strategies: Workshop Summary. [Internet]. Washington, DC (Estados Unidos): The National Academies Press; 2010 [citado 9 de enero de 2020]; 497 p. Recuperado a partir de: <https://www.nap.edu/catalog/12925/antibiotic-resistance-implications-for-global-health-and-novel-intervention-strategies>
7. Celis-Bustos YA, Rubio VV, Camacho-Navarro MM. Evolutionary origin of antibiotic resistance, a historical perspective. *Rev Colomb Biotecnol.* 2017;19(2):105-117. doi: 10.15446/rev.colom.biote.v19n2.69501
8. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Intertnet]. 2015 [citado 15 de enero de 2020]; 33(10):692–699. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>
9. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. UK: Review on Antimicrobial Resistance, Wellcome Trust, UK Government; 2016 [citado 15 de marzo de 2020]. 84 p. Contract No. Recuperado a partir de: <https://amr-review.org/Publications.html>

10. R. Fernández Urrusuno (coordinadora). Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe 3ª edición [Internet]. Andalucía (España): Junta de Andalucía; 2018 [citado 15 de marzo de 2020]. 39 – 41 p. Recuperado a partir de: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guia_TerapeuticaAljarafe/
11. Blanco VM, JJ. Maya, Correa A, Perenguez M, Juan S. Muñoz, Motoa B, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; 34(9): 559–565. doi: 10.1016/j.eimc.2015.11.017
12. Kuszniarz G, Yosena C, Rudi J, Ortellao L, Cantarutti D, Pierini J, et al. Detección de *Streptococcus pneumoniae* en niños con neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 26 de febrero de 2020]; 88(3). Recuperado a partir de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312016000300006&lng=es
13. De Araujo – Otero S, Lagrutta M, Negro – Marquínez Liliana, Paro-Di R, Pérez J, Gabriela F et al. Bacteriemia a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. *Rev. Méd. Rosario* [Internet]. 2019 [citado 28 de febrero de 2020]; 85:113-125. Recuperado a partir de: <http://revistamedicaderosario.org/index.php/rm/article/view/45/58>
14. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. OMS – Organización Mundial de la Salud. 2017 [citado 15 de enero de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
15. Lerminiaux NA, Cameron ADS. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can J Microbiol*. 2019;65(1):34-44. doi: 10.1139/cjm-2018-0275
16. McEwen SA, Collignos PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectrum*. 2018; 6(2). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017.
17. Antimicrobial consumption in the EU/EEA. Annual epidemiological report for 2018 [Internet]. Stockholm (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control; 2019 [citado 17 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2018>
18. Vigilancia. Mapas de consumo. Consumos de antibióticos en el sector comunitario [Internet]. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos– Mapas de consumo. 2020 [citado 17 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <http://resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo/consumos-antibioticos-en-atencion-primaria>

19. A major global problem [Internet]. World Health Organization - Essential medicines and health products. Rational use of medicines. 2020 [citado 17 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/
20. Ballester – Vidal MR, de la Rosa – Alarcón L, Mansilla – Ortuño J, Tello – Nieves G, de la Ossa – Moreno M, Párraga – Martínez I. Cumplimiento del tratamiento antibiótico en niños en Atención Primaria. Rev Clín Med Fam [Internet]. 2014 [citado 20 de marzo de 2020]; 7(1): 32-38. Recuperado a partir de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2014000100005
21. Reyes-Flores E, Trejo-Alvarez R, Arguijo-Abrego S, Jiménez-Gómez A, Castillo-Castro A, Hernández-Silva A et al. Adherencia terapéutica. Conceptos determinantes y nuevas estrategias. Rev Med Hondur [Internet]. 2016 [citado 19 de marzo de 2020]; 84(3 y 4):125 – 132. Recuperado a partir de: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2016/pdf/Vol84-3-4-2016-14.pdf>
22. Plan de adherencia al tratamiento. Uso racional del medicamento. Soc Esp Farm Com Fam [Internet]. 2018 [citado 20 de marzo de 2020]; Recuperado a partir de: https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos_sefac/documentos/farmaindustria-plan-de-adherencia.pdf
23. Merlino J. Antimicrobial resistance a threat to public health. Microbiol Aust [Internet]. 2017 [citado 2 de febrero de 2020];38(4):165-167. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1071/MA17059B>
24. Irfan AR, Byung-Chun K, Vivek KB, Yong-Ha P. Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention. Saudi J Biol Sci [Internet]. 2017 [citado 15 de enero de 2020]; 24(4)808-812. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.01.004>
25. Presidencia de la Nación. Ministerio de Salud Argentina. Guía de medicamentos esenciales para el PNA. Antimicrobianos [Internet]. 2017 [citado 3 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <http://www.salud.gob.ar/medicamentos/index.php/81-bibliotecas/ediciones-especiales/index.php/index.php/index.php/ediciones-especiales>
26. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2015;70(2):382–395. doi: doi:10.1093/jac/dku379
27. Montero-Delgado JA, Periañez-Parraga L, Arrufat-Goterris G, Tevar-Alfonso E, García-Martínez de Artola D, Merino-Alfonso FJ. Antibióticos: espectro antibacteriano [Internet]. 2019 [citado 15 de enero de 2020]. Recuperado a partir de: <https://guia-abe.es/generalidades-antibioticos-espectro-antibacteriano>

28. Níñez-Betancourt A, Morales-Rodríguez CM, Rivera-Martínez ME, González-González AL. Aminoglucósidos. ¿Cuándo y por qué usar en monodosis? Rev Cubana Med. [Internet]2006 [citado 15 de enero de 2020];45(3). Recuperado a partir de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000300009&lng=es
29. García-Lamberechts EJ, González-del Castillo J, Hormigo – Sánchez AI, Núñez – Orantos MJ, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. Factores predictores del fracaso al tratamiento antibiótico empírico. An. Sist. Sanit. Navar [Internet]. 2017 [citado 25 de marzo de 2020]; 40 (1): 119-130. Recuperado a partir de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272017000100119
30. Álvarez-Hernández DA, Garza-Mayén GS, Vázquez-López R. Quinolonas. Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. Rev Chilena Infectol [Internet]. 2015 [citado 16 de enero de 2020]; 32(5):499-504. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000600002>
31. Gómez J, García-Vázquez E, Hernández-Torres A. Los betalactámicos en la práctica clínica. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2015 [citado en 15 de enero de 2020];28(1): 1-9. Recuperado a partir de: <https://seq.es/revista-de-la-seq/2015-revista-de-la-seq/febrero2015vol28160/>
32. Pigrau C, Almirante B. Oxazolidinonas, glucopéptidos y lipopéptidos cíclicos. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet] 2009 [citado en 15 de enero de 2020]; 27(4):236-246. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.02.004>
33. Olivares J, Nernardini A, García-León G, Corona F, Sánchez MB, Martínez JL. The intrinsic resistome of bacterial pathogens. Front Microbiol [Internet] 2013 [citado 2 de febrero de 2020]; 4:103. Recuperado a partir de <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00103>
34. Bernardini A, Martínez-Menéndez J (dir. tes.), Sánchez, MB (dir. tes.).Papel de la Respuesta a Choque Térmico en la Resistencia a Quinolonas de *Stenotrophomonas maltophilia*. [tesis doctoral en Internet]. [Madrid]: Universidad Autónoma de Madrid; 2014 [citado 15 de marzo de 2016]. Recuperado a partir de: <http://hdl.handle.net/10486/662728>
35. Calderón Rojas G, Aguilar Ulate L. Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. Rev Med Costa Rica [Internet]. 2016 [citado 15 de marzo de 2016]; 73(621):757-763. Recuperado a partir de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=69870>
36. Machowska A, Stålsby-Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018; 16(1): 27. doi:10.3390/ijerph16010027
37. Sánchez MB, Martínez JL. Differential Epigenetic Compatibility of *qnr* Antibiotic Resistance Determinants with the Chromosome of *Escherichia coli*. PLoS ONE. 2012; 7(5):e35149. doi:10.1371/journal.pone.0035149

38. Cecchini M, Langer J, Slawomirski A L. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action [Internet]. Organisation for Economic Co-operation and Development, Ministry of Health of Germany; 2015 [citado 15 de marzo de 2020]. 75 p. Recuperado a partir de: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Antimicrobial-Resistance-in-G7-Countries-and-Beyond.pdf>
39. Gómez-Tangarife VJ, Gómez-Restrepo AJ, Robledo-Restrepo J, Hernández-Sarmiento JM. Resistencia a Medicamentos en Mycobacterium tuberculosis: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos. Rev. Salud Pública [Internet]. 2015 [citado 24 de febrero de 2020]; 20(4):491-497. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.15446/rsap.V20n4.50575>
40. Prospecto amoxicilina/ácido clavulánico Cinfa 875 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. Centro de información online de medicamentos de la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020 [citado 20 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/67892/Prospecto_67892.html
41. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27(2):116–129. doi: 10.1016/j.eimc.2008.12.001
42. Amoxicilina + clavulánico ácido [Internet]. Vademecum – Índice de principios activos. 2020 [citado 20 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.vademecum.es/principios-activos-amoxicilina+%2B+clavulanico+acido-j01cr02+p1>
43. Torres-Caycedo MI, Castro-Gutiérrez LT, Prada-Quiroga CF, López-Velandia DP. Antibiotic Resistance: Origins, evolution and healthcare-associated infections. Salud Uninorte [Internet]. 2018 [citado 20 de diciembre de 2019];34(2):494-505. Recuperado a partir de <http://dx.doi.org/10.14482/sun.34.2.615.32>
44. Bello.López JM, Cabrero.Martínez OA, Ibáñez-Cervantes G, Hernández-Cortez C, Pelcastre-Rodríguez LI, González-Ávila LU, et al. Horizontal Gene Transfer and Its Association with Antibiotic Resistance in the Genus *Aeromonas* spp. Microorganisms. 2019; 7, 363; doi:10.3390/microorganisms7090363
45. Rivera-Jacinto M, Rodríguez-Ulloa C, Flores-Clavo R, Serquén-López L, Arce-Gil Z. Betalactamasas de espectro extendido tipo TEM CTX-M en *Klebsiella* spp y *Escherichia Coli* aisladas de superficies de ambientes hospitalarios. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2015 [citado 1 de marzo de 2020]; 32(4):752-755. Recuperado a partir de : http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000400018&lng=es
46. Baker KS, Dallman TJ, Field N, Childs T, Mitchell H, et al. Horizontal antimicrobial resistance transfer drives epidemics of multiple *Shigella* species. 2018; 9:1462. doi: 10.1038/s41467-018-03949-8

47. Serra-Valdés MA. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2017 [citado 2 de marzo de 2020]; 16(3):402-419. Recuperado a partir de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011&lng=es
48. Troncoso C, Pavez M, Santos A, Salazar R, Barrientos L. Implicancias Estructurales y Fisiológicas de la Célula Bacteriana en los Mecanismos de Resistencia Antibiótica. *Int. J. Morphol* [Internet]. 2017 [citado 13 de enero de 2020]; 35(4):1214-1223. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000401214>
49. García A, Martínez C, Juárez RI, Téllez R, Paredes MA, Herrera M et al. Resistencia a la metilina y producción de biopelícula en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativa en México. *Biomédica* [Internet]. 2019 [citado 13 de enero de 2020]; 39:513-23. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.7705/biomedica.4131>
50. Sager M, Benten WPM, Engelhardt E, Gougoula C, Benga L. Characterization of Biofilm Formation in [*Pasteurella*] pneumotropica and [*Actinobacillus*] muris Isolates of Mouse Origin. *PLoS ONE*. 2015; 10(10):e0138778. doi: 10.1371/journal.pone.0138778
51. Bermúdez LS, González-Díaz ME. La biopelícula: una nueva concepción de la placa dentobacteriana. *Medicent Electrón* [Internet]. 2016 [citado 13 de enero de 2020]; 20(3):167-175. Recuperado a partir de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432016000300002&lng=es
52. Raposo-Barros AL, Fernandes-Alves M, Lima-Luz R, Cunha-Almeida N, Santos do Carmo M, Reis Moraes FH 5, et al. Resistência a metais pesados, Antimicrobianos e formação de biofilme em cepas de *Escherichia coli* isoladas de praias de São Luis – Maranhão. *Rev Patol Trop*. 2014; 43(3):277-289. doi:10.5216/rpt.v43i3.32213
53. Fàbrega A, Ballesté-Delpierre C, Vila J. Differential impact of ramRA mutations on both ramA transcription and decreased antimicrobial susceptibility in *Salmonella Typhimurium*. *Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 617–624. doi:10.1093/jac/dkv410
54. Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(4). doi: 10.1128/CMR.00088-17
55. Yu Z, Tang J, Khare T, Kumarc V. The alarming antimicrobial resistance in ESKAPEE pathogens: Can essential oils come to the rescue? *Fitoterapia*. 2020; 140:104433. doi: 10.1016/j.fitote.2019.104433

56. Marco-Rodríguez A, Nieto-Pol. Infecciones del tracto urinario. Abordaje clínico y terapéutico. Cad. Aten. Primaria. [Internet] 2019 [citado 15 de marzo de 2020]; 25(2):12 – 16. Recuperado a partir de: https://revista.agamfec.com/wp-content/uploads/2019/12/Agamfec-25_2-FINAL-12-16parasabermais1.pdf
57. La crisis de los antibióticos. Perspectiva desde el ámbito comunitario. Farmakoterapia informazioa [Internet]. 2019 [citado 11 de marzo de 2020]; 27(8):55-63. Recuperado a partir de: <https://www.euskadi.eus/boletin-infac-ano-2019-volumen-27/web01-a2cevime/es/>
58. Luan Y, Sun Y, Duan S, Zhao P, Bao B. Pathogenic bacterial profile and drug resistance analysis of community-acquired pneumonia in older outpatients with fever. Glob. J. Med. Res [Internet]. 2018 [citado 15 de marzo de 2020]; 46(11):4596-4604. Recuperado a partir de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6259400/pdf/10.1177_0300060518786915.pdf
59. Ashiru-Oredope D, Kinsman J, Vasandani S, Umoh E, Oloyede O, Hopkins S et al. Survey of healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours on antibiotics, antibiotic use and antibiotic resistance in the EU/EEA. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [Internet]. 2019 [citado 28 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/survey-healthcare-workers-knowledge-attitudes-and-behaviours-antibiotics>
60. Special Eurobarometer 478. Report. Antimicrobial Resistance [Internet]. Bruselas (EU): European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety; 2018 [citado 28 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.cfm/Survey/index#p=1&yearFrom=2018&yearTo=2020>
61. Vega – Cubilo EM, Andrés – Carreria JM, Cirillo – Ibargüen S, Manzanarez – Arnaiz C, Moreno – Moreno G, Redondo – Figuero CG. Incumplimiento del tratamiento antibiótico sistémico prescrito en servicios de urgencias de Atención Primaria (Estudio INCUMAT). Soc Esp Méd At Pr [Internet]. 2017 [citado 1 de abril de 2020]; 43(1):4 – 12. Recuperado a partir de: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-incumplimiento-del-tratamiento-antibiotico-sistematico-S1138359316001118>
62. The New Antibiotic Mantra—“Shorter Is Better”. JAMA Intern Med. 2016; 176(9): 1254–1255. doi:10.1001/jamainternmed.2016.3646.
63. The maturing antibiotic mantra: “Shorter is still better”. Hosp Med. 2018; 13(5): 361.362. doi:10.12788/jhm.2904.

64. Duración de la antibioterapia: desmontando mitos. [Internet]. País Vasco (España): Información Farmacoterapéutica, Osakidetza; 2019 [citado 10 de abril de 2020]; 27 (2). Recuperado a partir de: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_27_2_antibioticos.pdf
65. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2015 [citado 15 de abril de 2020]; 10 p. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.htm>
66. Santoz-Muñoz Muñoz L, García-Millian AJ, Álvarez-Martínez A. Reacciones adversas de los diez fármacos más notificados. Matanzas 2014 al 2017. Rev Méd Electrón [Internet]. 2019 [citado 15 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2926/4302>
67. Muñoz-Román C, Vilá-Indurain B. Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra. Protoc diagn ter pediatr [Internet]. 2019 [citado 15 de abril de 2020]; 2:297-314. Recuperado a partir de: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_ra_medicamentos_criterios-correg_21012020.pdf
68. Bernabé-Muñoz E, Flores-Dorado M, Martínez-Martínez F. Grado de conocimiento del antibiótico prescrito en pacientes ambulatorios. Aten Primaria [Internet]. 2015 [citado en 19 de abril de 2020]; 47(4):228-235. Recuperado a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656714002339>
69. Navarro-Gómez P, Sorlózano-Puerto A, Olmo-Navas M, Nieto-Guindo P, Dueñas-Alcalá R, Gutiérrez-Fernández J et al. Valoración de la adherencia al tratamiento antibiótico en Atención Primaria mediante la determinación de niveles del fármaco utilizando una técnica de cromatografía líquida. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2017 [citado 16 de abril de 2020]; 30(5): 341-349. Recuperado a partir de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6321786>
70. Prats-Mas R (coordinadora), García Zaragoza E, Gil-Girbau M, Murillo-Fernández MD, Vázquez-Valcuende J, Ares-Vergoñós T et al. Dispensación, adherencia y uso adecuado del tratamiento. Guía práctica para el farmacéutico comunitario. Soc Esp Farm Com Fam [Internet]. 2017 [citado 10 de abril de 2020]; Recuperado a partir de: https://www.sefac.org/sites/default/files/2017-11/Adherencia_0.pdf

71. Ofori-Asenso R, Adom Agyeman A. Irrational Use of Medicines—A Summary of Key Concepts. *Pharmacy*. 2016; 4(35). doi:10.3390/pharmacy4040035
72. Rodríguez-Martínez G, Serrano-Martínez M, Ibáñez-Fómez A, Perdikidi-Guerra A, Ariza-Cardiel G, Martín-Ferández J et al. Análisis de la consulta enfermera de Atención Primaria en la Comunidad de Madrid (España). *Enferm Clin [Internet]*. 2018 [citado 18 de abril de 2020]; 29(3):170-177. Recupero a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130862118302250>
73. Cassini A, Diaz-Hogberg L, Plachouras D, Quattocchi A, Hoxha A, Skov-Simonsen A, 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 [Internet]*. 2019 [citado 17 de abril de 2020]; 19: 56–66. Recuperado a partir de: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
74. Stemming the Superbug Tide. Just a few dollars more. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos [Internet]. 2018 [citado 15 de abril 2020]. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1787/9789264307599-en>
75. Ten threats to global health in 2019 [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2019 [citado 11 de marzo de 2020]: Recuperado a partir de: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/ten-threats-to-global-health-in-2019>
76. One Health [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2019 [citado 10 de marzo de 2020]: Recuperado a partir de: <https://www.who.int/features/qa/one-health/en/>
77. Quiénes somos [Internet]. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. 2020 [citado 10 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/quienes-somos>
78. Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) [Internet]. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. 2020 [citado 10 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/programas-de-optimizacion-de-uso-de-los-antibioticos-proa>
79. Salvador Illa anuncia en el Congreso planes de reducción del tabaquismo, contra la obesidad y la elaboración de un Libro Blanco de Transformación Digital del Sistema Nacional de Salud - Compromisos del Gobierno [Internet]. La Moncloa. 2020 [citado 10 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.lamoncloa.gob.es/serviciosdeprensa/notasprensa/sanidad14/Paginas/2020/270220-comision.aspx>

80. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations [Internet]. UK: Review on Antimicrobial Resistance, Wellcome Trust, UK Government; 2014 [citado 15 de marzo de 2020]. 20 p. Recuperado a partir de: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
81. Riesgo M. Nuevos antibióticos, ¿sin atractivo para la industria farmacéutica? Rev Esp Econ Salud. 2016; 11(3):414-423
82. Taylor J, Hafner M, Yerushalmi E, Smith R, Bellasio J, Vardavas R, et al. Estimating the economic costs of antimicrobial resistance. Model and Results [Internet]. Cambridge (UK): Review on Antimicrobial Resistance, RAND Corporation, Wellcome Trust; 2014 [citado 16 de marzo de 2020]. 113 p. Recuperado a partir de: https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR911.html
83. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 [Internet]. United States: US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Prevention and Control; 2013 [citado 15 de marzo de 2020]. 115 p. Recuperado a partir de: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
84. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019 [Internet]. United States: US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Prevention and Control; 2019 [citado 15 de marzo de 2020]. 148 p. Contract No. Recuperado a partir de: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
85. Antimicrobial Resistance. Tackling the Burden in the European Union. Briefing note for EU/EEA countries [Internet]. Organisation for Economic Co-operation and Development, European Center for Disease Prevention and Control; 2019 [citado 15 de marzo de 2020]; 75 p. Recuperado a partir de: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
86. Notas de Prensa. El Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social lanza la campaña "Los antibióticos NO valen para todo" [Internet]. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienes Social; 2019 [citado 15 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4713>
87. Jonas O (lead author), Irwin A (second author/editor), Berthe F, Le-Gall F, Marquez PV, et al. Final Report. Drug-resistant Infections. A Threat to Our Economic Future [Internet]. Washington, DC (United States): International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2017 [citado 15 de marzo de 2020]. 172 p. Recuperado a partir de: <https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>

88. Ayano-Ogawa V, Anh-Tran T, C Mundaca-Shah. Understanding the economics of microbial threats. Proceedings of a workshop [Internet]. Washington DC (Estados Unidos): The National Academies Press; 2018 [citado 20 de abril de 2020]; 168 p. Recuperado a partir de: <https://www.nap.edu/catalog/25224/understanding-the-economics-of-microbial-threats-proceedings-of-a-workshop>
89. DDD alterations from 2005-2020 [Internet]. World Health Organization – WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2020 [citado 15 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.whocc.no/atc_ddd_alterations_cumulative/ddd_alterations/
90. La actualización de la unidad de cálculo del consumo de antibióticos reposiciona a España en el ranking europeo de consumo [Internet]. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos – Noticias. 2020 [citado 15 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/noticias/la-actualizacion-de-la-unidad-de-calculo-del-consumo-de-antibioticos-reposiciona-espana-en>
91. Lista OMS de antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana (lista OMS de AIC) [Internet]. 2019 [citado 22 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325037>
92. En Navarra, el Programa de Optimización de Uso de Antibióticos en Atención Primaria ha conseguido reducir un 9% su consumo [Internet]. 2020 [citado 10 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.navarra.es/es/noticias/2019/11/15/en-navarra-el-programa-de-optimizacion-de-uso-de-antibioticos-en-atencion-primaria-ha-conseguido-reducir-un-9-su-consumo>
93. Julián-Jiménez A, Adán-Valero I, Beteta-López A, Cano Martín LM, Fernández-Rodríguez O, Rubio-Díaz O et al. Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias. Rev Esp Quimioter [Internet] 2018 [citado 20 de marzo de 2020]; 31(2): 186-202. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159381/>
94. López M. El reto de evaluar la adherencia en las infecciones bacterianas. Rev Esp Econ Salud. 2017; 12(4):677-683.
95. Furones-Mourelle A, Cruz-Barrios MA, López-Aguilera AF, Martínez Núñez D, Alfonso-Orta I. Reacciones adversas por antimicrobianos en niños de Cuba. Rev Cub Med Gen Int [Internet]. 2015 [citado 15 de marzo de 2020];31(2):205-216. Recuperado a partir de: https://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=SCIELO&search_mode=AdvancedSearch&qid=2&SID=C64N2UkAYhgbngjktQy&page=3&doc=112
96. Zonificación sanitaria en Navarra [Internet] Salud Navarra; 2016 [citado 28 de marzo de 2020]. Recuperado a partir de: https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Informacion+tecnica/Sanidad/zonificacion+sanitaria+navarra.htm

12. ANEXOS

ANEXO LEGISLATIVO

- [L1] Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación.
- [L2] Orden SCB/1244/2018, de 23 de noviembre, por la que se procede a la actualización en 2018 del sistema de precios de referencia de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud.
- [L3] Real Decreto 1302/2018, de 22 de octubre, por el que se modifica el Real Decreto 954/2015, de 23 de octubre, por el que se regula la indicación, uso y autorización de dispensación de medicamentos y productos sanitarios de uso humano por parte de los enfermeros.
- [L4] Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios