

Paola Navarro-Gómez^{1,7}
Antonio Sorlózano-Puerto²
María del Mar Olmo-Navas³
Pablo Nieto-Guindo⁴
Ramón Dueñas-Alcalá³
José Gutiérrez-Fernández^{2,5}
Roberto Romero-González⁶
Manuel Ángel Rodríguez-
Maresca¹

Valoración de la adherencia al tratamiento antibiótico en Atención Primaria mediante la determinación de niveles del fármaco utilizando una técnica de cromatografía líquida

¹Unidad de Gestión Clínica de Biotecnología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

²Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada-ibs.Granada, España

³Unidad de Gestión Clínica Alcazaba. Distrito Sanitario de Almería, España

⁴Unidad de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

⁵Laboratorio de Microbiología, Hospital Virgen de las Nieves, Complejo Hospitalario Universitario de Granada-ibs.Granada, España

⁶Departamento de Química y Física, Universidad de Almería, España

⁷Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública, Universidad de Granada, España

RESUMEN

Introducción. La falta de adherencia a los tratamientos antibióticos es una cuestión de especial interés, que tiene importantes implicaciones clínicas, pues se asocia a fallo terapéutico y al aumento de las resistencias bacterianas, ocasionando un alto coste sanitario. El objetivo de nuestro trabajo fue valorar, en pacientes ambulatorios, el grado de adherencia a los tratamientos antibióticos prescritos, a través de la detección de éstos en sangre, orina o esputo.

Material y métodos. Se determinaron las concentraciones de los antibióticos prescritos en 39 pacientes (34 con sospecha clínica de infección del tracto urinario y 5 de infección de vías respiratorias bajas) atendidos en consultas de Atención Primaria del Distrito Sanitario de Almería (España), mediante una técnica de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem.

Resultados. El 48,7% de los pacientes no cumplió de manera correcta con el tratamiento indicado, debido a la omisión completa o parcial en la toma de los antibióticos prescritos. Esta falta de adherencia fue independiente de la edad y sexo de los pacientes, del número de dosis diarias del antibiótico y de que estuvieran, o no, recibiendo otra medicación.

Conclusiones. Consideramos que técnicas analíticas precisas, como la cromatografía líquida, pueden ser útiles para detectar los tratamientos inadecuados o incompletos, así como el grado de adherencia de los pacientes ambulatorios, y, de esta forma, poder establecer medidas adecuadas que incidan en el control del cumplimiento terapéutico.

Palabras clave: Adherencia terapéutica; infección; antibiótico; UHPLC-MS/MS

Correspondencia:
Antonio Sorlózano-Puerto
Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina
Avda. de la Investigación, 11
18016, Granada, España
E-mail: asp@ugr.es

Assessment of adherence to antibiotic treatment in Primary Care by determining levels of the drug using a liquid chromatography technique

ABSTRACT

Introduction. The lack of adherence to antibiotic treatments is a matter of special interest, which has important clinical implications, as it is associated with therapeutic failure and increased bacterial resistance causing a high sanitary cost. The objective of our study was to assess the degree of adherence to prescribed antibiotic treatment in outpatients through the detection of these in blood, urine or sputum.

Material and methods. Concentrations of antibiotics prescribed in 39 patients (34 with clinical suspicion of urinary tract infection and 5 with clinical suspicion of low respiratory tract infection) treated in Primary Care consultations of the Sanitary District of Almería (Spain) were determined by ultra-high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry.

Results. A 48.7% of the patients did not comply correctly with the indicated treatment due to the complete or partial omission in taking the prescribed antibiotics. This lack of adherence was independent of the age and sex of the patients, the number of daily doses of the antibiotic, and whether or not they were receiving another medication.

Conclusions. Precise analytical techniques such as liquid chromatography can be useful to detect inadequate or incomplete treatments as well as the degree of adherence of outpatients. Thus, adequate measures could be established that affect the control of therapeutic compliance.

Key words: Therapeutic adherence; infection; antibiotic; UHPLC-MS/MS

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define la adherencia terapéutica como la medida en que la conducta de una persona, en términos de tomar medicamentos, seguir una dieta y/o realizar cambios en su estilo de vida, corresponde con las recomendaciones de la prescripción clínica¹. Los factores que pueden influir en ésta son numerosos, siendo algunos de los más frecuentes la mejoría clínica, los efectos secundarios de la medicación, la desconfianza en los fármacos prescritos, la dosificación frecuente, la duración del tratamiento y/o la polimedición².

Aunque el grado de adherencia ha sido objeto de estudio, sobre todo en el curso de patologías crónicas como los trastornos psiquiátricos, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las enfermedades cardiovasculares o la diabetes, incluso entre patología infecciosa crónica como la infección VIH/SIDA, su consideración ha sido menor entre la patología infecciosa aguda, y son escasos los estudios en los que se valora el grado de adherencia a los tratamientos antibióticos^{3,4}.

Especialmente en Atención Primaria (AP), es imprescindible que los recursos sanitarios se inviertan en base a las necesidades de la población, adecuando su correcta utilización y cumpliendo a la finalidad para la que fueron destinados⁵. Por ese motivo, la adherencia al tratamiento antibiótico es un asunto de especial interés en este ámbito, ya que tiene implicaciones clínicas y económicas.

Desde una perspectiva individual, el uso inadecuado de los tratamientos antibióticos, incluyendo las terapias incompletas, la omisión de dosis o la automedicación, pueden conducir al fallo terapéutico, a las recaídas y a las complicaciones posteriores⁶. Desde una perspectiva poblacional, contribuye al surgimiento de resistencias bacterianas, mermando considerablemente las opciones de tratamientos efectivos⁷. También es motivo de dispendio económico, ya que se prescribe una medicación que finalmente no se consume, acumulándose en los domicilios, y asociándose a un incremento de las consultas médicas, de los ingresos hospitalarios y de las pruebas diagnósticas. Todo ello supone un aumento importante de los costes sanitarios⁸.

El objetivo de nuestro trabajo fue valorar el grado de adherencia terapéutica de pacientes atendidos en consultas de AP con sospecha clínica de infección del tracto urinario (ITU) o de vías respiratorias bajas (IVRB), mediante la determinación de las concentraciones de antibióticos en muestras biológicas, y establecer su relación con posibles factores de incumplimiento como el sexo, la edad, la ingesta de otros medicamentos o el número de tomas diarias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron 39 sujetos, atendidos en varios Centros de Salud de la provincia de Almería (Alcazaba, Nicolás Salmerón, Casa del Mar, Alhama de Almería, Alboloduy, Canjáyar, Benahadux y Abla). Los criterios de inclusión fueron: pacien-

tes con sospecha clínica de ITU o IVRB, que consultaron por primera vez en relación a este proceso, que no habían recibido tratamiento antibiótico previo y a los que, ante la sospecha de infección bacteriana, el médico prescribió un tratamiento antibiótico empírico.

Después de la primera consulta, todos los pacientes fueron citados entre 24 y 72 horas tras el inicio del tratamiento empírico, una vez finalizado el periodo de latencia del antibiótico prescrito. A cada paciente se le extrajo una muestra de orina y/o esputo (según el tipo de sospecha diagnóstica) y, en los casos en que fue posible, de sangre. La participación de los sujetos fue voluntaria. A todos ellos se les informó verbalmente de las características del estudio y se les proporcionó un documento para el consentimiento informado. Sin embargo, para no condicionar la actitud del paciente ante la medicación prescrita si sabían que se estaba realizando un estudio sobre cumplimiento terapéutico, en ningún momento se les dio a conocer que este era el objetivo real y se le indicó que el análisis de las muestras de orina, esputo y/o sangre era necesario para

Tabla 1 Límites de cuantificación de los diferentes antibióticos, en cada tipo de muestra, mediante la metodología UHPLC-MS/MS

Antibiótico	Orina (mg/L)	Sangre (mg/L)	Esputo (mg/Kg)
Ácido clavulánico	0,02	0,15	0,25
Ácido pipemídico	0,07	0,25	0,15
Amoxicilina	0,40	2,00	1,00
Azitromicina	0,05	0,06	0,04
Cefaclor	0,15	0,50	0,25
Cefixima	0,30	0,50	0,50
Cefuroxima	0,01	0,05	0,05
Ciprofloxacino	0,02	0,06	0,01
Claritromicina	0,20	0,35	0,09
Clindamicina	0,004	0,02	0,002
Cloxacilina	0,05	0,33	0,04
Doxiciclina	0,50	0,25	0,02
Eritromicina	0,50	0,50	0,50
Fosfomicina	0,05	0,22	0,06
Josamicina	0,50	0,50	0,03
Levofloxacino	0,02	0,12	0,13
Moxifloxacino	0,24	0,20	0,02
Nitrofurantoina	0,004	0,01	0,12
Norfloxacino	0,01	0,06	0,03
Ofloxacino	0,50	0,05	0,01
Sulfametoxazol	0,10	0,10	0,01
Trimetoprim	0,01	0,02	0,42

poder determinar si los fármacos que tomaba llegaban adecuadamente al lugar donde debían ejercer su acción.

Todas las muestras fueron enviadas al Departamento de Física y Química de la Universidad de Almería, para cuantificar, en cada una de ellas, de forma simultánea, la concentración de 22 antibióticos, utilizando una metodología de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (UHPLC-MS/MS) previamente descrita⁹. En la tabla 1 se indican los límites inferiores de detección de la técnica, para cada antibiótico, en cada una de las muestras.

Para valorar la adherencia de los pacientes al tratamiento se consideró que la detección de un antibiótico en alguna de las muestras significaba que el paciente estaba tomando ese fármaco. Se definieron cuatro posibles situaciones de discrepancia entre el antibiótico prescrito y el detectado: i) "omisión", cuando en ninguna de las muestras analizadas se detectó presencia del antibiótico; ii) "omisión parcial", cuando, en caso de prescripción de varios antibióticos para tratar el mismo proceso infeccioso, se detectó alguno(s) de los antibióticos pautados, pero no todos; iii) "duplicidad", cuando se detectó el antibiótico prescrito, además de otro antibiótico no pautado; y, iv) "permuta", cuando se detectó cualquier otro antibiótico diferente al prescrito.

Todos los datos clínicos de los pacientes se registraron en DIRAYA (Historia Única Digital de Salud del Ciudadano, del Sistema Sanitario Público de Andalucía). Además, se construyó una base de datos en la que se recogieron las principales variables de interés para el estudio: sexo, edad, sospecha clínica (ITU o IVRB), antibiótico(s) prescrito(s), dosis, pauta de administración, concentración de antibióticos detectados en cada muestra, otros tratamientos que realizase el paciente debido a patologías diferentes a las que motivó su consulta (patologías crónicas u otras enfermedades no infecciosas), y tipo de discrepancia detectada, en su caso. El análisis estadístico se realizó mediante el software STATA 12.1 (StataCorp, Estados Unidos). Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes para comparar las medias de las variables cuantitativas y el test exacto de Fisher para la comparación de las frecuencias relativas de las variables cualitativas. Se consideró un nivel de significación $p < 0,05$.

Consideraciones éticas del estudio. El protocolo del estudio se llevó a cabo con arreglo a la declaración de Helsinki y con la aprobación del Comité Local de Ensayos Clínicos del Complejo Hospitalario Torrecárdenas (Almería). Se realizó un estudio intervencionista, añadiendo a los procedimientos rutinarios, un protocolo de investigación que incluyó la toma de muestra y el análisis de la concentración de antibióticos. No se modificó el protocolo de rutina para el diagnóstico y tratamiento del proceso infeccioso que motivó la consulta médica de los pacientes. El material biológico obtenido se utilizó exclusivamente para la determinación de los niveles de antibióticos y no se realizó muestreo adicional. El análisis de los datos se realizó utilizando una base de datos anónima.

RESULTADOS

De los 39 pacientes seleccionados, 30 fueron mujeres (76,9%) y 9 fueron hombres (23,1%), con una edad media de $63 \pm 17,6$ años (rango: 23-97 años). Dieciocho pacientes realizaban tratamiento previo por patologías diferentes a la que motivó la consulta (rango de edad: 58-89), aunque en ningún caso habían tomado antibióticos. Las características clínicas y demográficas de los pacientes, así como el análisis de los antibióticos prescritos y las concentraciones detectadas en las diferentes muestras se observan en la tabla 2.

En 34 pacientes el diagnóstico clínico presuntivo que indicó el tratamiento empírico fue la ITU. Los antibióticos prescritos en estos casos fueron amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, cefixima, ciprofloxacino, norfloxacino, fosfomicina, trimetoprim-sulfametoxazol y azitromicina. En 27 ocasiones el tratamiento fue en monoterapia (incluyendo las combinaciones amoxicilina-ácido clavulánico y trimetoprim-sulfametoxazol), en 2 pacientes se combinaron antibióticos betalactámicos (amoxicilina-clavulánico y cefuroxima), en otros 2 se prescribieron betalactámicos y fluoroquinolonas y en 3 más se combinó fosfomicina con un macrólido (azitromicina) o una fluoroquinolona (ciprofloxacino) o un betalactámico (cefuroxima). En los 5 pacientes restantes el diagnóstico fue de IVRB y se prescribieron cefuroxima (2 pacientes en monoterapia), levofloxacino (2 pacientes en monoterapia) y amoxicilina-ácido clavulánico, cefixima y levofloxacino en un mismo paciente.

A los sujetos a los que se prescribió amoxicilina, ácido clavulánico, cefixima, cefuroxima, ciprofloxacino, fosfomicina o norfloxacino se les citó 24 horas después de la primera consulta, en los casos en que se prescribió levofloxacino se les citó entre las 24 y 48 horas, en caso de trimetoprim-sulfametoxazol se les citó entre las 48 y las 72 horas y a los que se les prescribió azitromicina se les citó pasadas 72 horas.

Se analizaron 71 muestras (37 de orina, 29 de sangre y 5 esputos). Las concentraciones detectadas para un mismo antibiótico fueron muy variables, a pesar de que se utilizaron dosis y pautas de administración estándar. Como se observa en la tabla 2, la mayor variabilidad se produjo entre los antibióticos detectados en muestras de orina, con rangos de 394,70-8,82 mg/L para amoxicilina; 400,70-0,30 mg/L para cefuroxima; 83,50-9,10 mg/L para cefixima; 532,00-0,06 mg/L para ciprofloxacino y 309,60-3,10 mg/L para fosfomicina, como más destacables.

En 19 pacientes (48,7%) se detectaron discrepancias. Hubo 8 omisiones, es decir, no se detectaron niveles de ningún antibiótico, por lo tanto, se consideró que el paciente no realizó el tratamiento pautado, ni ningún otro. En cinco pacientes las omisiones fueron parciales, sólo se detectó alguno de los antibióticos prescritos, asumiéndose, por tanto, que el paciente sólo tomó aquel antibiótico que se detectó. Hubo 4 duplicidades terapéuticas, en las que, además de los antibióticos prescritos, se detectaron niveles de otro antibiótico no pautado (pacientes 1, 11, 13 y 23). Por último, en 2 pacientes la discrepancia detectada fue la permuta, es decir, la detección de antibióticos diferentes a los prescritos.

Tabla 2 Variables demográficas, clínicas y analíticas de los 39 pacientes incluidos en el estudio

Paciente	Sexo	Edad (años)	Otros tratamientos	Sospecha clínica	Antibiótico prescrito	Dosis (mg)	Pauta (nº tomas / día)	Concentración del antibiótico prescrito			Otros antibióticos detectados			Discrepancia
								En orina (mg/L)	En sangre (mg/L)	En esputo (mg/Kg)	Antibiótico	Muestra	Concentración (mg/L)	
1	M	28	No	ITU	Amoxicilina Ácido clavulánico	500 125	3 3	8,82 2,19	2,60 0,60	-	Orina Sangre	153,30 0,68	Duplicidad	
2	M	38	No	ITU	Ciprofloxacino	500	2	<0,02	<0,06	-	-	-	Omisión	
3	H	57	No	ITU	Norfloxacino	400	2	466,50	0,07	-	-	-	No	
4	H	60	Si	ITU	Ciprofloxacino	500	2	532,00	1,00	-	-	-	No	
5	H	60	Si	ITU	Amoxicilina	500	3	<0,4	<2,00	-	-	-	Omisión parcial	
					Ácido clavulánico	125	3	<0,02	<0,15	-	-			
					Cefuroxima	500	2	177,90	<0,05	-	-			
6	M	85	Si	ITU	Fosfomicina	3000	1	<0,05	<0,22	-	-	-	Omisión	
7	M	61	Si	ITU	Cefixima	400	1	83,50	12,00	-	-	-	No	
8	M	76	Si	ITU	Cefuroxima	500	2	400,70	21,30	-	-	-	No	
9	M	59	Si	ITU	Ciprofloxacino	500	2	<0,02	<0,06	-	-	-	Omisión	
					Cefixima	400	1	<0,30	<0,50	-	-			
10	M	81	Si	ITU	Cefuroxima	125	2	0,30	<0,05	-	-	-	No	
11	M	64	No	ITU	Ciprofloxacino	500	2	0,49	0,4	-	Orina	54,04	Duplicidad	
					Ciprofloxacino	500	2	54,50	5,50	-	Sangre	13,89		
12	H	61	Si	ITU	Ciprofloxacino	500	2	0,13	<0,06	-	Orina Sangre	110,66 2,19	Duplicidad	
13	H	75	No	ITU	Ciprofloxacino	500	2	0,13	<0,06	-	Cefuroxima Cefuroxima	110,66 2,19	Duplicidad	
14	M	89	Si	ITU	Fosfomicina	3000	1	-	<0,22	-	-	-	Omisión	
15	M	36	No	ITU	Cefuroxima	500	2	95,80	0,70	-	-	-	No	
16	M	47	No	ITU	Amoxicilina	500	3	<0,40	5,24	-	-	-	Omisión parcial	
					Ácido clavulánico	125	3	<0,02	<0,15	-	-			
17	M	25	No	ITU	Amoxicilina	500	3	<0,40	-	-	Orina	14,30	Permuta	
18	M	69	No	ITU	Azitromicina	500	1	<0,05	-	-	-	-	Permuta	
					Fosfomicina	3000	1	<0,05	-	-	-			
19	H	38	No	ITU	Ciprofloxacino	500	2	0,06	-	-	-	-	No	
					Fosfomicina	3000	1	3,10	-	-	-			
20	M	58	No	ITU	Amoxicilina	500	3	394,70	-	-	-	-	No	
					Ácido clavulánico	125	3	98,70	-	-	-			

H: hombre; M: mujer; ITU: infección del tracto urinario; IVRB: infección de vías respiratorias bajas

Tabla 2		Variables demográficas, clínicas y analíticas de los 39 pacientes incluidos en el estudio (cont.)												
Paciente	Sexo	Edad (años)	Otros tratamientos	Sospecha clínica	Antibiótico prescrito	Dosis (mg)	Pauta (nº tomas / día)	Concentración del antibiótico prescrito			Otros antibióticos detectados			Discrepancia
								En orina (mg/L)	En sangre (mg/L)	En esputo (mg/Kg)	Antibiótico	Muestra	Concentración (mg/L)	
21	M	77	No	ITU	Amoxicilina Ácido clavulánico	500 125	3 3	231,30 57,80	60,80 <0,15	-	-	-	-	No
22	M	69	Sí	ITU	Amoxicilina Ácido clavulánico	500 125	3 3	298,10 74,10	<2,00 <0,15	-	-	-	-	No
23	M	69	Sí	ITU	Amoxicilina Ácido clavulánico	500 125	3 3	372,70 93,50	-	-	Cefuroxima	Orina	0,40	Duplicidad
24	M	64	Sí	ITU	Fosfomicina	3000	1	309,60	145,60	-	-	-	-	No
25	M	72	Sí	IVRB	Cefixima	200	1	<0,30	<0,5	<0,50	-	-	-	Omisión parcial
					Amoxicilina	500	3	<0,40	<2,00	<1,00	-	-		
					Ácido clavulánico	125	3	<0,02	<0,15	<0,25	-	-		
26	M	69	No	IVRB	Levofloxacino	500	1	43,50	4,70	3,60	-	-	-	No
27	M	58	Sí	IVRB	Cefuroxima	500	2	183,50	4,10	<0,05	-	-	-	No
28	H	79	No	IVRB	Cefuroxima	500	2	218,60	3,29	2,19	-	-	-	No
29	H	79	No	IVRB	Levofloxacino	500	1	-	2,66	0,55	-	-	-	No
30	H	86	Sí	ITU	Levofloxacino	500	1	35,60	1,05	<0,13	-	-	-	Omisión parcial
					Norfloxacino	400	2	<0,01	-	-	-	-		
31	M	41	No	ITU	Cefixima	400	1	9,10	-	-	-	-	-	No
					Cefuroxima	500	2	107,30	<0,05	-	-	-		
32	M	97	No	ITU	Trimetopim	160	2	41,30	-	-	-	-	-	No
					Sulfametoxazol	800	2	80,30	-	-	-	-		
33	M	72	No	ITU	Cefuroxima	500	2	<0,01	<0,05	-	-	-	-	Omisión
34	M	23	No	ITU	Fosfomicina	3000	1	<0,05	-	-	-	-	-	Omisión parcial
					Cefuroxima	500	2	8,90	-	-	-	-		
35	M	80	Sí	ITU	Amoxicilina	500	3	<0,40	-	-	-	-	-	Omisión
					Ácido clavulánico	125	3	<0,02	-	-	-	-		
					Cefuroxima	500	2	<0,01	-	-	-	-		
36	M	81	Sí	ITU	Cefuroxima	500	2	105,50	3,90	-	-	-	-	No
37	M	45	No	ITU	Fosfomicina	3000	1	<0,05	<0,22	-	-	-	-	Omisión
38	M	50	No	ITU	Cefixima	400	1	<0,30	<0,50	-	-	-	-	Omisión
39	M	69	Sí	ITU	Ciprofloxacino	500	2	282,30	-	-	-	-	-	No

H: hombre; M: mujer; ITU: infección del tracto urinario; IVRB: infección de vías respiratorias bajas

Discrepancia	Sexo		Otros tratamientos		Pauta de administración (nº tomas / día)		
	Hombre	Mujer	Sí	No	1	2	3
	(n = 9)	(n = 30)	(n = 18)	(n = 21)	(n=9)	(n=20)	(n=10)
Sí (n=19)	3	16	8	11	5	7	7
No (n=20)	6	14	10	10	4	13	3

Como se observa en la tabla 3, en el 53,3% de las mujeres y en el 33,3% de los hombres se observó algún tipo de discrepancia, diferencia que no resultó estadísticamente significativa ($p = 0,451$). De igual modo, el análisis de la relación entre las discrepancias detectadas y la edad de los pacientes concluyó que no existían diferencias significativas ($p = 0,545$). También hubo discrepancias entre el 44,4% de los pacientes que tomaban previamente alguna medicación y el 52,4% de los que no tomaban otros fármacos. El análisis de detección de discrepancias indicó que no existían diferencias significativas entre el criterio de estar o no polimedocado ($p = 0,715$). Por último, el análisis de asociación entre la identificación de algún tipo de discrepancia al tratamiento antibiótico y el número de dosis diarias mostró que no existían diferencias significativas entre estas dos variables ($p = 0,479$).

DISCUSIÓN

Los métodos para valorar la adherencia terapéutica se han clasificado en dos grandes grupos: indirectos y directos. Los métodos indirectos, como el recuento de medicación, el recuento por sorpresa, los registros de dispensación o los cuestionarios, son métodos baratos, sencillos y fáciles de aplicar en la práctica clínica; sin embargo, no son muy precisos, y, en determinadas circunstancias, pueden arrojar resultados de poca validez¹⁰. Entre los métodos indirectos, se considera que los monitores electrónicos acoplados al envase de los medicamentos (MEMS) ofrecen datos más exactos y permiten conocer el comportamiento del paciente en relación a la toma del medicamento, ya que se acepta que cada vez que el recipiente se abre es para retirar y tomar un comprimido, aportando información puntual de cómo el paciente toma realmente la medicación³. Los métodos directos se basan en la determinación del fármaco, sus metabolitos u otros marcadores bioquímicos, en fluidos corporales, habitualmente orina y/o sangre. Son poco utilizados en la práctica habitual, por su dificultad técnica y elevado coste, aunque, en el contexto de las enfermedades infecciosas, se han usado en el seguimiento de los pacientes con tratamiento antirretroviral¹¹.

Actualmente, la determinación de los niveles de fármacos mediante cromatografía líquida ha demostrado su utilidad

para la monitorización plasmática de las terapias antimicrobianas, especialmente en pacientes hospitalizados¹², si bien es poco habitual hacerlo en fluidos biológicos diferentes a la sangre y apenas existe experiencia en pacientes de AP, a pesar de ser éste el entorno sanitario donde se prescriben el 80% de los tratamientos antibióticos¹³.

En el presente estudio se empleó la metodología UHPLC-MS/MS para objetivar, a través de datos analíticos, la relación entre la prescripción y el consumo de antibióticos en pacientes ambulatorios, determinando, para ello, las concentraciones de los fármacos en muestras de orina, esputo y/o sangre. Consideramos que se trata de un enfoque original, ya que los datos de adherencia terapéutica obtenidos de los estudios realizados en pacientes hospitalizados y en ensayos clínicos, no son extrapolables, de forma fiable, a lo que sucede en AP, y los métodos indirectos, como la entrevista y los cuestionarios estructurados, son más susceptibles de sesgos¹³.

Un porcentaje elevado de los pacientes ambulatorios (48,7%) no cumplió de manera correcta con el tratamiento prescrito. La mayor parte de las discrepancias fueron debidas al incumplimiento, por omisión completa (42,1%) o parcial (26,3%), en la toma del fármaco; además de 6 pacientes en los que se detectaron antibióticos no prescritos (duplicidades o permutas). Este porcentaje de incumplimiento es parecido al obtenido en otros estudios. Así, en el meta-análisis de Kardas et al.⁶, realizado a partir de estudios observacionales en un entorno comunitario, se estableció que el 37,8% de los pacientes no cumplían correctamente el tratamiento antibiótico prescrito, con porcentajes de adherencia inferiores al 10% en algunos de los trabajos analizados. Además, esta falta de adherencia terapéutica, total o parcial, fue independiente del sexo y la edad, de forma similar a lo encontrado en otros estudios sobre cumplimiento terapéutico^{6,13}.

Es conocido que la automedicación, especialmente en procesos no graves, es un hecho frecuente¹⁴, lo que podría explicar el alto número de duplicidades y permutas encontrados (15,4% de los pacientes). Los enfermos suelen recurrir a medicamentos que almacenan en casa como sobrantes de tratamientos previos (botiquines caseros), por lo que, cuando aparecen síntomas que consideran iguales o muy similares a los de

un episodio anterior, toman la medicación que en esa ocasión se le prescribió¹⁵. Por eso, en ocasiones, cuando una prescripción médica es diferente a la que se hizo en un episodio previo que se resolvió satisfactoriamente, los pacientes pueden tender a tomar aquellos mismos antibióticos que fueron prescritos en esa ocasión anterior y que pueden tener almacenados en casa.

Entre otros motivos, esta automedicación es consecuencia de que, en algunas ocasiones, la presentación farmacéutica no se ajusta a la pauta de tratamiento prescrita, por lo que es habitual que los pacientes acumulen medicación sobrante en sus domicilios¹⁶. Además, aunque actualmente consideramos que es excepcional, todavía es posible la dispensación farmacéutica de antibióticos sin prescripción médica.

En cualquier caso, para no incomodar a los pacientes y poder realizar la toma de muestra en la segunda visita, no se les preguntó si habían realizado alguna modificación en la terapia prescrita por el médico, sólo se realizó la toma de muestra correspondiente para poder analizar los niveles de fármacos. Desconocemos, por tanto, el motivo real por el que los pacientes tomaron antibióticos no prescritos por su médico.

Si bien nuestro estudio no ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en función del número de tomas diarias del antibiótico, las discrepancias encontradas entre los pacientes a los que se les prescribió tres tomas diarias (7 pacientes de 10) fue superior a la detectada en pacientes con una (5 pacientes de 9) o dos tomas (7 pacientes de 20). Otros estudios sobre adherencia terapéutica, a través de la utilización de MEMS, realizados en nuestro país, también han detectado un alto grado de incumplimiento terapéutico, especialmente en regímenes largos, con varias dosis diarias³. Por tanto, al igual que lo publicado por otros autores, el cumplimiento terapéutico se relacionó, de forma inversa, con el número de dosis diarias^{3,17,18}.

Es obligado señalar, en nuestro trabajo, que de los 39 pacientes seleccionados para el estudio, en 8 se realizaron tratamientos combinados, prescribiendo 2 antibióticos en 7 pacientes con sospecha de ITU y 3 antibióticos en un paciente con IVRB (tabla 2). Salvo en dos de los pacientes, estas combinaciones se realizaron utilizando antibióticos pertenecientes a diferentes familias. La elección de un antibiótico para el tratamiento empírico de un proceso infeccioso depende de varios factores, como los antecedentes personales, incluyendo la historia de alergias u otras reacciones adversas, la tendencia del fármaco a producir efectos colaterales en la microbiota, la disponibilidad del fármaco, el coste del tratamiento y, sobre todo, el patrón de resistencias de los patógenos más habituales. El fenómeno del incremento de las resistencias antibióticas, no sólo en el medio hospitalario, sino especialmente en el comunitario, ha generado cambios en las recomendaciones terapéuticas. Los antibióticos para los que se describen mayores tasas de resistencia son algunos betalactámicos (como cefalosporinas de segunda y tercera generación debido al auge de enterobacterias productoras de BLEEs así como a la frecuencia del aislamiento de *Enterococcus* spp.), las fluoroquinolonas y el cotrimoxazol¹⁹. Los patrones locales de sensibilidad de las bacterias a los antibióticos

deberían marcar las pautas de tratamiento empírico, en lugar de guías internacionales que se siguen de forma inespecífica; sin embargo, no siempre los médicos de atención primaria tienen acceso a estos datos de ámbito local, por lo que se dejan llevar por su propia experiencia.

Por estos motivos, ante la prescripción de un tratamiento antibiótico empírico, al médico siempre le surge la duda de si la bacteria responsable del proceso clínico presentará algún tipo de resistencia que provoque el fracaso terapéutico, por lo que, en ocasiones, puede tender a la prescripción conjunta de diferentes antibióticos. En cualquier caso, debido a que el análisis de las prescripciones médicas y su adherencia a las guías de práctica clínica no fueron objetivo de nuestro estudio, no se valoró, desde este punto de vista, los motivos precisos para este tipo de tratamientos combinados.

Entre las limitaciones de nuestro estudio está la variabilidad de las concentraciones antibióticas detectadas en los tres fluidos. Es posible que la ausencia de un protocolo de extracción de muestras que especificase el momento del día en el que realizar la toma, en relación a la dosificación de cada tratamiento, pueda haber contribuido a la misma. Esto podría explicar la detección de niveles discordantes para algunos antibióticos betalactámicos (ácido clavulánico, amoxicilina y cefuroxima) y fluoroquinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) en diferentes muestras, como se observa en la tabla 2. Los antibióticos betalactámicos alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas rápidamente tras su administración, siendo la vida media plasmática de 1 a 1,4 horas, para la mayor parte de ellos²⁰. Las fluoroquinolonas tienen una buena absorción cuando se administran por vía oral, con una vida media plasmática de 4 horas para ciprofloxacino y 7 horas para levofloxacino, una eliminación principalmente renal, y alcanzan concentraciones más altas en el pulmón que en plasma²¹. El hecho de que en algunos pacientes se detectasen niveles de betalactámicos y fluoroquinolonas en orina, pero no en sangre, podría deberse a que la extracción de estas muestras se realizó pasado el tiempo de vida media plasmática de los antibióticos, y cuando se habían concentrado en la orina. En aquellos pacientes en los que se detectaron niveles de betalactámicos en sangre, pero no en orina, es posible que la extracción se realizase cuando aún el antibiótico no se había concentrado en orina.

Por otro lado, la determinación de concentraciones de antimicrobianos en pacientes con infección respiratoria puede realizarse en esputo, líquido pleural, lavado broncoalveolar o líquido de revestimiento de las células epiteliales. Se considera que el esputo es la muestra menos útil, ya que en el proceso de expectoración se diluye con la saliva, y los niveles de fármacos detectados serán, por tanto, inferiores a la realidad. Este es el motivo por el que se prefiere medir las concentraciones en compartimentos específicos del pulmón, como líquido de revestimiento del epitelio pulmonar, fluido intersticial o macrófagos alveolares²². Sin embargo, esto es factible en población hospitalaria, pero no entre población de AP, ya que se requieren procedimientos invasivos para la toma de este tipo de muestras. Es posible que la detección de niveles de levofloxacino en sangre y orina, pero no en esputo, en pacientes

con IVRB tratados con este antibiótico pueda ser explicada por la dilución de la muestra de esputo con saliva. Por último, está descrita la posibilidad de que cefuroxima no se detecte en tejido pulmonar después de la administración de una única dosis²³, lo que podría explicar los niveles indetectables de este antibiótico en el esputo de un paciente con IVRB, en el que, sin embargo, cefuroxima sí se detectó en otras muestras.

Es posible que la variabilidad de las concentraciones de antibióticos detectados se pudiese controlar planteando un protocolo que incluyese un procedimiento de extracción de muestras ajustado a las características farmacocinéticas/farmacodinámicas de cada antibiótico, una metodología precisa para la detección de las concentraciones de los fármacos en esas muestras, como la técnica UHPLC-MS/MS, y el empleo de cuestionarios estructurados. De esta forma, podríamos conocer si el paciente realizó el tratamiento antibiótico siguiendo estrictamente la prescripción médica, evitando los sesgos asociados al olvido de dosis, sobredosificación, uso de antibióticos almacenados en el domicilio, etc. y detectar los niveles de antibióticos de forma precisa en el foco de actuación.

En conclusión, la falta de adherencia a los tratamientos y los errores farmacológicos, que actualmente pueden detectarse mediante el empleo de técnicas analíticas precisas, constituyen un gran problema en el ámbito de la Atención Primaria. Es necesario realizar estudios en pacientes ambulatorios que nos permitan conocer mejor las pautas de terapia antibiótica, detectar los tratamientos inadecuados o incompletos y conocer el uso que la población hace de los antibióticos, para poder establecer las medidas necesarias de control.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado a través del Proyecto de Investigación "Análisis de los niveles de antibióticos y su aplicación en las guías electrónicas de resistencias como estrategia para optimizar su uso clínico" (P108/90354), subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España, a través del Fondo de Investigación Sanitaria

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- Sabaté E, editor. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland. World Health Organization, 2003. Available at <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4883e/>
- Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(7):1305-11.
- Llor C, Sierra N, Hernández S, Moragas A, Hernández M, Bayona C, et al. The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(2):396-9.
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(11):CD000011
- Rigueira García A. Treatment compliance: what do we know about Spain? *Aten Primaria* 2001;27(8):559-68.
- Kardas P, Devine S, Golembesky A, Roberts C. A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(2):106-13.
- Vrijens B, Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(5):616-27.
- Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. Accounting for noncompliance in pharmaco-economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2001;19(12):1185-97.
- Cazorla-Reyes R, Romero-González R, Frenich AG, Rodríguez Maresca MA, Martínez Vidal JL. Simultaneous analysis of antibiotics in biological samples by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2014;89:203-12.
- Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. 2009.
- Duong M, Golzi A, Peytavin G, Piroth L, Froidure M, Grappin M, et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in routine clinical practice. *HIV Clin Trials* 2004;5(4):216-23.
- Barco S, Bandettini R, Maffia A, Tripodo G, Castagnola E, Cangemi G. Quantification of piperacillin, tazobactam, meropenem, ceftazidime, and linezolid in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chemother* 2015;27(6):343-7.
- Francis NA, Gillespie D, Nuttall J, Hood K, Little P, Verheij T, et al. Antibiotics for acute cough: an international observational study of patient adherence in primary care. *Br J Gen Pract* 2012;62(599):e429-e37.
- Richman PB, Garra G, Eskin B, Nashed AH, Cody R. Oral antibiotic use without consulting a physician: a survey of ED patients. *Am J Emerg Med* 2001;19(1):57-60.
- Vacas Rodilla E, Castellà Dagà I, Sánchez Giralt M, Pujol Algué A, Pallarés Comalada MC, Balagué Corbera M. Self-medication and the elderly. The reality of the home medicine cabinet. *Aten Primaria* 2009;41(5):269-74.
- Segú Tolsà JL, Rubio Dalmau A, Pérez López S, Fernández Roure JL, Serrat Torres J, Modamio Charles P, et al. Assessment of the impact of the use single-dose medications in 2 primary care centres. *Aten Primaria* 2013;45(9):451-60.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23(8):1296-310.
- Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infection

- tions: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(3):531-6.
19. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna Del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014;42(10):1033-8.
 20. Suárez C, Gudiol F. Beta-lactam antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(2):116-29.
 21. Alós JI. Quinolones. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(5):290-7.
 22. Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(10):637-64.
 23. Conte JE Jr, Golden J, Duncan S, McKenna E, Lin E, Zurlinden E. Single-dose intrapulmonary pharmacokinetics of azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, and cefuroxime in volunteer subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(7):1617-22.