



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

# RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS EN LA ACTUALIDAD

AUTOR: Brenda Starost Sánchez.

TUTOR: Pedro Gutiérrez Ríos.

Convocatoria: Febrero 2018

## ÍNDICE

1.- RESUMEN:.....	3
2.- ABSTRACT:.....	3
3.- INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES: .....	3
3.2- Mecanismos de adquisición de resistencias: .....	4
3.2.1- Aparición de mutaciones:.....	4
3.2.2- Adquisición de genes de resistencia:.....	4
3.3- PENICILINAS .....	6
3.4- CEFALOSPORINAS .....	7
3.5- MONOBACTÁMICOS Y CARBAPENÉMICOS .....	7
4.-OBJETIVOS: .....	7
5.- MATERIAL Y MÉTODOS:.....	8
6.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN: .....	8
6.1- MECANISMO DE ACCIÓN DE BETA-LACTÁMICOS.....	8
6.2- MECANISMO DE RESISTENCIA A BETA-LACTÁMICOS.....	9
6.3- MODIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS PBP .....	9
6.4- IMPERMEABILIDAD DE LA PARED POR CAMBIOS EN LAS PORINAS	10
6.5- MECANISMO DE EXTRACCIÓN ACTIVA DEL ANTIBIÓTICO.....	10
6.6- BETA-LACTAMASAS .....	10
6.7- EL ABORDAJE DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS.....	11
6.8- ABORDAJE EN FARMACIA COMUNITARIA .....	13
7.- CONCLUSIONES .....	18
8.- BIBLIOGRAFÍA.....	18

### **1.- RESUMEN:**

La resistencia a antibióticos es un problema grave a nivel mundial, ya que conduce a un problema en el control y tratamiento de enfermedades de origen bacteriano y consecuencias de morbilidad y mortalidad. El propósito de este trabajo ha sido describir los mecanismos de resistencia a los beta-lactámicos y el abordaje de resistencia a antibióticos en Farmacia Comunitaria. La resistencia puede deberse a varios motivos como por ejemplo mecanismos de adquisición de resistencias, uso inadecuado de antibióticos, etc. Las medidas para ayudar a controlar la resistencia bacteriana sería la prevención de infecciones, el brindar un diagnóstico y tratamiento efectivos, la dispensación sujeta a prescripción, uso prudente de antibióticos en el que interviene el Plan Mundial y Nacional de antibióticos, concienciación de la población y la prevención en la diseminación de los patógenos.

Palabras clave: Resistencia a antibióticos. Abordaje en Farmacia Comunitaria.

### **2. - ABSTRACT:**

Antibiotic resistance is a serious problem worldwide, since it leads to a problem in the control and treatment of diseases of bacterial origin and consequences of morbidity and mortality. The objective of this paper has been to describe the beta-lactams resistance mechanism and its approach in Community Pharmacy. Resistance may be due to several reasons such as mechanisms of acquisition of resistance, inadequate use of antibiotics, etc. Measures to help to control bacterial resistance would be the prevention of infections, providing an effective diagnosis and treatment, the dispensation subject to prescription, prudent use of antibiotics in which the World and National Plan of antibiotics intervenes, population awareness and prevention in the spreading of pathogens.

Keywords: Antibiotics resistance. Approach in Community Pharmacy.

### **3.- INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:**

En 1928, Alexander Fleming descubrió accidentalmente la penicilina y desde ese momento, se produjo un cambio en el panorama devastador en el cual morían miles de personas y animales por infecciones bacterianas. Sin embargo, aparecieron bacterias, que debido al uso excesivo e indiscriminado de los antibióticos, empezaron a ser

resistentes a estos. Como consecuencia de ello, en 1928, Griffith en vez de encontrar la vacuna contra la neumonía bacteriana encontró el mecanismo de transformación, que dio inicio al desarrollo de la investigación en genética molecular. En cuanto a la propagación de resistencia en 1953, Leideberg desarrolló el término plásmido. El término empezó a tener gran relevancia en la década de 1970, cuando la resistencia a antibióticos se convirtió en un problema importante.<sup>1</sup>

La resistencia a antibióticos es un problema de salud pública mundial, y uno de los más graves para el control y el tratamiento de las enfermedades de origen bacteriano con consecuencias graves de morbilidad. Esta problemática cobra mayor importancia si se tiene en cuenta que dicha resistencia puede ser transferida entre estos microorganismos mediante la utilización de los mecanismos y elementos genéticos, que podrían servir de referente para el desarrollo de estrategias que permiten contrarrestar efectivamente las infecciones bacterianas y así conseguir evitar la aparición de enfermedades nuevas.<sup>1,2</sup>

### **3.2- Mecanismos de adquisición de resistencias:**

Las bacterias adquieren resistencia a los antimicrobianos por dos procesos con diferente base genética: aparición de mutaciones y adquisición de genes de resistencia.<sup>3</sup>

#### **3.2.1- Aparición de mutaciones:**

Por errores no corregidos en la replicación del ADN bacteriano. Cuando una población sea sometida a un antibiótico, las bacterias sensibles morirán o se inhibirán, pero las mutantes sobrevivirán y seguirán creciendo en presencia del antibiótico al que son resistentes.<sup>3</sup>

#### **3.2.2- Adquisición de genes de resistencia:**

Las bacterias han desarrollado mecanismos para intercambiar genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o entre especies diferentes, lo que explica el aumento de resistencias a antimicrobianos.<sup>3</sup>

La recombinación genética es un proceso de intercambio físico de ADN entre elementos genéticos, mediante el cual las bacterias incorporan genes de resistencia a antibióticos. El intercambio de genes implica la participación de elementos genéticos de transferencia de genes entre los que se incluyen los plásmidos, las secuencias de

inserción, los integrones, los transposones y los bacteriófagos. Se estudian tres mecanismos mediante los cuales se transfiere y recombina el ADN y mediante los cuales una bacteria sensible puede adquirir genes de resistencia exógenos: transformación, transducción y conjugación.<sup>3</sup>

- La transformación genética es un proceso mediante el cual el ADN libre se incorpora a la célula receptora provocando un cambio genético. La célula es capaz de adquirir una molécula de ADN y convertirse en competente, por lo que es el mecanismo menos común de transferencia de resistencias.<sup>3</sup>
- La transducción es el mecanismo en el que el ADN se transfiere de una célula a otra mediante la participación de un virus que infecta a bacterias o bacteriófagos formados de material genético con una cubierta de proteínas. Los bacteriófagos tienen capacidad de incorporar su ácido nucleico al cromosoma de la célula huésped, de forma que los genes virales se replican junto con el ADN bacteriano, denominado profago o estado lisogénico. El fago pasa de estado de reposo a desencadenar una acción de replicación viral, al punto de producir lisis en la bacteria o estado lítico del fago en el cual se liberan partículas. Estas nuevas partículas pueden tener ADN bacteriano incorporado al genoma viral, que penetrará en una nueva célula huésped cuando el fago la infecte. O bien en el nuevo estado lisogénico, la célula huésped recién infectada replicará el ácido nucleico del virus y la porción del ácido nucleico procedente del huésped anterior. Entre los bacteriófagos presentes en las bacterias que pueden transmitir resistencia, se encuentra el Fago Lambda y el Mu.<sup>3</sup>
- La conjugación es el mecanismo de adquisición de genes de resistencia más importante por su frecuencia y por las consecuencias clínicas que ocasiona. Consiste en la transferencia de material genético entre bacterias por contacto directo célula a célula o mediante un pelo sexual que se retrae y forma un puente de unión entre las dos. El material genético transferido puede ser un plásmido, un transposón, un integrón o una porción del cromosoma movilizada por un plásmido.<sup>3</sup>

Los antibióticos actúan mediante diferentes mecanismos de acción: inhiben la síntesis de la pared bacteriana (beta-lactámicos), alteran la membrana citoplásmica, inhiben la síntesis proteica, alteran el metabolismo o estructura de los ácidos nucleicos, bloquean

la síntesis de factores metabólicos, inhiben betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) <sup>1</sup>

Nos centraremos en la gran familia de antibióticos beta-lactámicos que está constituida por penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos. El espectro de beta-lactámicos abarca las bacterias Gram (+), Gram (-) y espiroquetas, pero no son activos frente a micoplasmas por carecer de pared celular, ni frente a bacterias intracelulares como *Chlamydia spp* y *Rickettsia spp*.<sup>6</sup>

### 3.3- PENICILINAS

El término penicilina se usa para denominar a un grupo de antibióticos de origen natural y semisintético que tienen un núcleo básico común, el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA).<sup>2, 4</sup> Son bactericidas e intervienen con la síntesis de la pared bacteriana.<sup>5</sup> Su principal inconveniente son las reacciones alérgicas que originan. No obstante, se encuentran entre los antibióticos más útiles y que con más frecuencia se prescriben. Se clasifican en:<sup>2, 4</sup>

Penicilinas sensibles a penicilinas (penicilinas naturales como Penicilina V, G, G-benzatina, G-procaína): tienen un espectro reducido a Gram (+) y son de elección en infecciones causadas por cocos Gram (+), excepto estafilococos y en algunos casos enterococos y cocos Gram (-).<sup>5</sup>

-Penicilinas resistentes a la penicilinas (tipo cloxacilina): eficaz frente a Gram (+) y es de elección frente a *S. aureus* meticiclin-resistente.<sup>5</sup>

-Aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina): tienen un amplio espectro que incluye gérmenes sensibles a penicilinas naturales, cepas de *Haemophilus influenzae* y enterobacterias como *E. coli*, *Proteus*, *Salmonella* y *Shigella*. Al asociarse con inhibidores de beta-lactamasa (ácido clavulánico, sulbactam o derivado tazobactam) presentan una acción antibacteriana débil y gran actividad inhibidora de beta-lactamasas.<sup>5</sup>

-Ureidopenicilinas y carboxipenicilinas (carbenicilina, mezlocilina y piperacilina): generalmente activas frente a *pseudomonas spp* (bacilo Gram (-) que causa infecciones graves y multiresistentes).<sup>2, 4, 5</sup>

### 3.4- CEFALOSPORINAS

Son antibióticos bactericidas que inhiben la síntesis de la pared bacteriana como las penicilinas con las que estructuralmente comparten la presencia de un anillo beta-lactámico, 7-amino-cefalosporánico. Se clasifican en generaciones, según el tipo de bacterias que destruyen:<sup>4,5</sup>

1. Cefalosporinas de 1ª generación (cefalexina, cefalotina, cefazolina y cefadroxilo): principalmente activas a bacterias Gram (+) como *S.aureus meticiclin resistente*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y en menor medida frente a Gram (-).<sup>4,5</sup>
2. Cefalosporinas de 2ª generación (cefuroxima, cefminox, cefaclor, cefoxitina): son activas a Gram (-) como *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y Gram (+).<sup>4,5</sup>
3. Cefalosporinas de 3ª generación (ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefpodoxima, cefixima): presentan mayor actividad frente a bacterias Gram (-) como *Haemophilus*, *Enterobacteriaceae*, y menor actividad frente a estafilococos.<sup>4,5</sup>
4. Cefalosporinas de 4ª generación (cefepima): activos frente a *Pseudomonas spp* y otras bacterias Gram (-), poseen un espectro de acción ligeramente más amplio que las de 3ª generación y son más estables frente a la hidrólisis inducida por beta-lactamasas.<sup>4,5</sup>
5. Cefalosporinas de 5ª generación (ceftarolina): tiene mayor afinidad por la PBP2a en SAMR y es activo frente a *S. aureus meticiclin resistente* y neumococos resistentes.<sup>5</sup>

### 3.5- MONOBACTÁMICOS Y CARBAPENÉMICOS

Estructuralmente contienen un núcleo beta-lactámico monocíclico y su actividad frente a Gram (-) es parecida a la de cefalosporinas de 3ª generación, pero no tienen actividad significativa frente a Gram (+). El principal representante de los monobactámicos es Aztreonam e imipenem, meropenem y ertapenem constituyen el grupo de los carbapenémicos.<sup>2,4,5</sup>

### 4.-OBJETIVOS:

-Mecanismo de acción de antibióticos beta-lactámicos.

-Mecanismo de adquisición de resistencia a antibióticos beta-lactámicos.

-Plan mundial y Nacional frente a la resistencia a antibióticos.

-Abordaje de resistencia a antibióticos en farmacia comunitaria.

### **5.- MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva de los antibióticos beta-lactámicos para reunir información relevante acerca de estos y del mecanismo de adquisición de resistencia.

- ETAPA 1: para ello se han consultado base de datos como Science Direct a través del buscador, con palabras clave como “antibiotics resistance“, “beta-lactam”, “mechanism of action” y también a través de Google académico.
- ETAPA 2: para una mayor comprensión se seleccionaron aquellos artículos concretos de adquisición de resistencia a beta-lactámicos, excluyendo los casos de índice y los referentes métodos de detección de resistencias.
- ETAPA 3: se recogió información para el abordaje del problema de resistencia utilizando páginas web como la *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)* y *Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC)*.

### **6.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

#### **6.1- MECANISMO DE ACCIÓN DE BETA-LACTÁMICOS**

Los beta-lactámicos son antibióticos de acción bactericida que actúan sobre la fase final de la síntesis del peptidoglucano en la que intervienen activamente las proteínas fijadoras de penicilina (PBP). Las PBP tienen actividad transpeptidasa, transglucosilasa y carboxipeptidasa, concretamente las transpeptidasas presentan una similitud estructural con el extremo D-alanina-D-alanina del pentapéptido que enlaza las cadenas de N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina del peptidoglucano. En presencia del antibiótico, las transpeptidasas hidrolizan el enlace amida del anillo beta-lactámico y se forma un éster estable entre el compuesto hidrolizado y un grupo hidroxilo de la serina del sitio activo de la enzima. Con ello se inhibe la transpeptidación, se desestabiliza la pared celular y finalmente se produce la lisis bacteriana mediada por autolisinas.<sup>6, 7, 8</sup> Las bacterias que carecen de autolisinas son inhibidas pero no destruidas, por lo que se dice que son tolerantes. Aunque los beta-lactámicos tengan el mismo mecanismo de



acción, existen diferencias en la actividad debida a tres factores: rapidez en la difusión al espacio periplásmico, resistencia a las beta-lactamasas, capacidad de escapar a los sistemas de expulsión activa y afinidad variable por las distintas PBP.<sup>6</sup>

Las bacterias poseen varias PBP. Las PBP-1a y PBP-1b actúan como transpeptidasas causantes de la elongación y su bloqueo provoca la formación de esferoplastos que rápidamente se lisan. La PBP-2 determina la forma bacteriana y su inhibición da lugar a formas ovoideas que lisan fácilmente. La PBP-3 interviene en la división bacteriana y su bloqueo provoca la aparición de formas filamentosas, septos. Las PBP-4, PBP-5 y PBP-6 tienen actividad carboxipeptidasa e intervienen en la liberación del quinto aminoácido del péptido necesario, para la polimerización del peptidoglucano.<sup>6</sup>

## **6.2- MECANISMO DE RESISTENCIA A BETA-LACTÁMICOS**

La resistencia a beta-lactámicos está mediada por varios mecanismos:<sup>7,8</sup>

1. Modificación de las proteínas PBP que impiden la unión del antibiótico a su lugar de acción.
2. Impermeabilidad de la pared por cambios en las porinas que disminuyen la permeabilidad del fármaco hacia el interior de la pared bacteriana.
3. Extracción activa o bomba de flujo que reduce las concentraciones de antibiótico disponible.
4. Producción de beta-lactamasa que inactivan al antimicrobiano (inhibición enzimática).

## **6.3- MODIFICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS PBP**

Puede ocurrir por mutación de los genes que codifican para estos péptidos o por la adquisición de genes extraños que codifican para nuevas proteínas PBP con menor afinidad por los antibióticos beta-lactámicos. Este mecanismo de resistencia es importante en ciertos cocos Gram (+) como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y en bacterias Gram (-) como *Neisseria spp* y *H. influenzae*. Recientemente se han encontrado varias cepas de *Proteus spp* resistentes a imipenem como resultado de la modificación estructural de las PBP.<sup>7, 8</sup>

#### **6.4- IMPERMEABILIDAD DE LA PARED POR CAMBIOS EN LAS PORINAS**

Mecanismo descrito con mayor frecuencia en Gram (-). Consiste en la modificación de las porinas de la membrana externa como resultado de mutaciones cromosómicas, de manera que la penetración del antibiótico es más difícil y se reduce en gran medida la cantidad del fármaco que puede interactuar con las PBP. Esto puede ocasionar un cierto grado de resistencia inespecífica, afectando a *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. marcescens* e impedir el ingreso de beta-lactámicos y quinolonas (familia de antibióticos bactericidas que inhiben la DNA-girasa). En otras ocasiones, la resistencia es específica como por ejemplo la resistencia de *P. aeruginosa* a los compuestos carbapenémicos.<sup>7,8</sup>

#### **6.5- MECANISMO DE EXTRACCIÓN ACTIVA DEL ANTIBIÓTICO**

El mecanismo de extracción activa (bomba de flujo) evita la acción de antibióticos en el cual los plásmidos R poseen fragmentos genéticos móviles (transposones) que codifican un sistema de bombeo de antibiótico desde el interior hacia el exterior de la bacteria, en contra de un gradiente de concentración.<sup>7,8</sup>

#### **6.6- BETA-LACTAMASAS**

La actividad de las beta-lactamasas constituye el principal mecanismo de resistencia de las bacterias a los beta-lactámicos. Son enzimas producidas principalmente por bacilos Gram (-). Estas enzimas permanecen dentro de la célula e inactivan a los beta-lactámicos en el espacio periplásmico. Sus genes de producción pueden encontrarse en el cromosoma o en elementos genéticos extracromosomales (plásmidos, transposones e integrones). Se han descrito bacterias productoras de distintos grupos de beta-lactamasas:<sup>7,8</sup>

- Beta-lactamasas inducibles: su producción se inicia cuando las bacterias que poseen un gen de beta-lactamasa, se exponen a un beta-lactámico. La acción de los beta-lactámicos en la pared celular activan un mecanismo genético en cascada que inicia la producción de beta-lactamasa. La producción de beta-lactamasas inducibles cesa ante la ausencia de los beta-lactámicos en la pared celular o alrededor de ella.

- Beta-lactamasas constitutivas: son aquellas que la bacteria produce de forma continua. Un ejemplo es la enzima cromosómica BLEA, SHV-1 de *Klebsiella pneumoniae* que interviene en la resistencia contra ampicilina.<sup>7,8</sup>
- Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE): codifican mutaciones puntuales que resultan en cambios de 1 a 4 aminoácidos. Las bacterias que producen BLEE van a presentar resistencia también a los aminoglucósidos, lo que produce una limitación mayor en la eficacia de los beta-lactámicos. Por ejemplo, la producción de BLEE por parte de ciertas enterobacterias, les confiere resistencia al aztreonam pero sensibilidad al imipenem.<sup>8</sup>
- Beta-lactamasas resistentes a los inhibidores de las mismas (tazobactam, ácido clavulánico y sulbactam): son resistentes también a las amino, ureido y carboxipenicilinas y sensibles a las cefalosporinas de cuarta generación, carbapenémicos y monobactámicos.<sup>8</sup>

### 6.7- EL ABORDAJE DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

La resistencia a los antimicrobianos se está produciendo a nivel mundial y está dificultando nuestra capacidad para tratar enfermedades infecciosas y socavando muchos otros avances en el ámbito de la salud y medicina. Debido a que es un problema de salud pública mundial, la OMS ha llevado a cabo un **plan de acción mundial sobre la resistencia a antibióticos**. El objetivo del proyecto del plan de acción mundial es garantizar la continua prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas con medicamentos eficaces, seguros, usados de modo adecuado y concienciado.<sup>9</sup> En 2015, se aprobó un plan de acción mundial para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos incluida la resistencia a antibióticos que es el tipo de farmacoresistencia que más urge hacer frente.<sup>9</sup> La OMS ha advertido de este peligro y del riesgo que se correrá en un futuro próximo al no contar con antibióticos eficaces frente a la mayoría de las infecciones más frecuentes en la población. Esta resistencia puede deberse al consumo frecuente y repetido de antibióticos o cuando se emplean a unas dosis y/o durante tiempo incorrecto, o su uso en infecciones como el catarro y la gripe en las que el antibiótico no se necesita.<sup>10</sup> Se celebra la campaña mundial plurianual desde 2015, en el mes noviembre bajo el lema “Antibióticos: manéjalos con cuidado”.<sup>9</sup>

Los objetivos que se establecen son cinco:

1. Mejorar la concienciación y la comprensión con respecto a la resistencia: se consigue fomentando un cambio de comportamiento mediante programas de comunicación pública dirigidos a los consumidores y una formación continua a los profesionales del sector sanitario y agrícola. También inclusión en planes de estudio escolares para fomentar la comprensión y concienciación desde una edad temprana.<sup>9</sup>
2. Reforzar los conocimientos a través de la vigilancia y la investigación: recopilando información sobre incidencia, prevalencia y las tendencias del fenómeno. El énfasis en la vigilancia y la investigación permite orientar las políticas y las medidas, que los Estados Miembros y los organismos intergubernamentales pueden adoptar y así abordar con los crecientes problemas en cuanto a seguridad sanitaria que plantea la resistencia.<sup>9</sup>
3. Reducir la incidencia de las infecciones: adoptando medidas de higiene como el lavado de manos, la preservación de la inocuidad de los alimentos y el agua, y la vacunación consiguiendo reducir la propagación de microorganismos resistentes a los antimicrobianos. Para estimular el crecimiento y prevenir infecciones en granjas y mataderos, se suelen emplear antibióticos. Con la adopción de estas prácticas ganaderas sostenibles se consigue reducir el riesgo de propagación al ser humano de bacterias resistentes a través de la cadena alimentaria.<sup>9</sup>
4. Utilización óptima de los agentes antimicrobianos: los profesionales sanitarios deben abstenerse de administrar medicamentos de manera innecesaria. La prescripción debe estar sujeta a base científica a través de un diagnóstico eficaz, rápido y de bajo costo, y así optimizar la administración de antimicrobianos y por tanto un uso apropiado.<sup>9</sup>
5. Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones: la investigación y el desarrollo son necesarios para producir nuevos tratamientos que puedan utilizarse contra las infecciones multiresistentes.<sup>9</sup>

**Los principales problemas de resistencia en nuestro país** están causados por bacterias Gram (+), incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina (SARM), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas y macrólidos, y *Enterococcus spp* resistente a glucopéptidos. Las bacterias Gram (-) suponen una amenaza creciente

puesto que, son capaces de acumular resistencias a todos (pan-resistencia, PDR) o casi todos los antibióticos disponibles, especialmente las Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Las Enterobacterias son uno de los principales microorganismos causantes de infecciones tanto a nivel comunitario como hospitalario. También la resistencia a cefalosporinas de tercera generación, mediada principalmente por la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs), es un problema creciente en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Por otro lado, el 90% del consumo de antibióticos se produce en atención primaria, donde la mayor parte está relacionada con infecciones del tracto respiratorio. Un informe de la OCDE mostró que España tenía cifras relativamente similares al resto sobre la prescripción de antibióticos. Sin embargo, en la prescripción de cefalosporinas y quinolonas, España superaba al resto de los países de la OCDE. Por tanto, el uso de antibióticos es excesivo y frecuentemente inadecuado tanto en atención primaria como en atención hospitalaria.<sup>10</sup>

Como consecuencia de esto, a nivel nacional también tenemos un plan para combatir este problema, es el llamado **Plan estratégico nacional de antibióticos** para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Fue aprobado el 11 de junio de 2014 por el pleno del consejo territorial de sistema nacional de la salud y el 8 de julio de 2014 en la intersectorial del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio ambiente. El Plan de Acción sobre la Resistencia a los Antibióticos desarrollado en la Comunicación de la Comisión Europea, se incluyen 12 acciones que se identifican como puntos de lucha contra las resistencias en los Estados miembros y que deben ser desarrollados en un periodo de 5 años (2011-2015).<sup>10</sup>

## 6.8- ABORDAJE EN FARMACIA COMUNITARIA

El consumo exagerado de antibióticos y la aparición de resistencias están relacionados directamente con la prescripción inadecuada y el uso indiscriminado que realizan los pacientes. La falta de adherencia a los tratamientos y la automedicación son los problemas fundamentales derivados de la utilización inadecuada de estos.<sup>11</sup>

Para solucionar este gran problema, el Sistema Nacional de Salud Español propone acciones que engloban el concepto de atención farmacéutica para conseguir un servicio de mayor calidad por parte de los profesionales farmacéuticos que se han ido

incorporando, en los últimos años en la farmacia comunitaria. En concreto, en la dispensación, el farmacéutico se convierte en una pieza clave para la mejora de la calidad de tratamientos antibióticos, siendo importante realizar una dispensación asumiendo la responsabilidad de entregar el medicamento correcto y la información necesaria para llevar a cabo un uso correcto del medicamento.<sup>11</sup>

El farmacéutico debe seguir un protocolo, haciendo una serie de preguntas y así recopilar información sobre el antibiótico solicitado.

- En los casos de primera dispensación de antibióticos, se debe verificar la ausencia de criterios para la no dispensación (interacciones, contraindicaciones relevantes, pauta). Si se observa una falta de información, debe ser reforzada.
- En caso de tratarse de dispensación repetida, se debe valorar la efectividad del tratamiento, comprobando si era correcto el proceso de uso y seguridad. Si se detecta una falta de información, se refuerza.<sup>11</sup>
- En caso de detectarse alguna incidencia durante la dispensación, se paraliza el proceso de dispensación y se debe realizar un episodio de seguimiento.<sup>11</sup>
- En caso de solicitud de un antibiótico sin receta por parte del paciente que acude a la farmacia, se debe aplicar el protocolo de automedicación, para evaluar el problema de salud por el que solicita un antibiótico sin receta. El farmacéutico debe evaluar la situación y bien remitir al paciente al médico argumentando que él es único que puede diagnosticar su patología y valorar si realmente necesita el antibiótico solicitado, o bien si considera tras la evaluación que es un síntoma menor (por ejemplo una gripe, que es vírica, no bacteriana) recomendarle un medicamento de no prescripción médica obligatoria, o bien un consejo higiénico dietético. En ambos casos, los antibióticos deben ser prescritos siempre por el médico y requerir siempre receta para su dispensación.<sup>11</sup>

Nos basamos en un estudio que lleva a cabo la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC) en el marco del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para contribuir a mejorar el uso adecuado de estos medicamentos en la lucha contra las resistencias microbianas.<sup>12</sup> El estudio cuenta con la participación de más de trescientos

farmacéuticos comunitarios provenientes de 248 farmacias de toda España y la población del estudio estará constituida por todos los demandantes de antibióticos pertenecientes al grupo terapéutico J01 (antibióticos para uso sistémico) de la guía ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification) que acudan a las farmacias comunitarias participantes. Se recogieron datos de cuatro semanas al año: la primera comprendida del 21 al 27 de noviembre de 2016 (ambos días incluidos), la siguiente del 23 al 29 de enero de 2017, la del 3 al 9 de abril de 2017 y por último la del 19 al 25 de junio de 2017.<sup>13</sup>

El objetivo era cuantificar la demanda de antibióticos del grupo J01 por vía oral con receta no financiada, prescripción irregular y sin prescripción, así como el número de pacientes que los solicitan en las farmacias comunitarias participantes. Se ofreció a los demandantes una ficha elaborada por SEFAC con distintas recomendaciones a la población como por ejemplo, recordar que los antibióticos sirven para tratar infecciones provocadas por bacterias y no son eficaces frente a infecciones producidas por virus, hongos o por parásitos, y que conservar la medicación sobrante aumenta el riesgo de utilización inadecuada posterior. También incluían información sobre qué son las resistencias y cómo se propagan. Los datos fueron recogidos por los farmacéuticos entrevistando a los demandantes de antibióticos, aplicando un protocolo de dispensación basado en los criterios del Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria. Los datos obtenidos fueron los siguientes:<sup>13</sup>

- En total los envases de antibióticos dispensados con receta privada y pública fueron 21.254, de los cuales 3.575 eran de receta privada.<sup>13</sup>
- De los 5.577 pacientes que demandaban antibiótico con y sin receta privada:
  - El 65,31% acudían a la farmacia con receta privada.<sup>13</sup>
  - El 14,17% presentaban prescripción irregular en su demanda (informe de urgencias o alta hospitalaria).<sup>13</sup>
  - El 19,94% demandaban antibióticos para su automedicación, siendo en estos casos derivados al médico.<sup>13</sup>

Con este estudio se consigue analizar información sobre la proporción de recetas privadas de antibióticos que cumplen la legislación vigente, cuantificar la automedicación con antibióticos y evaluar la intervención de los farmacéuticos.<sup>13</sup>

Los factores que contribuyen a la aparición de resistencias serían el cumplimiento incorrecto del tratamiento antibiótico prescrito y la automedicación con antibióticos ante un nuevo caso de infecciones sin consultar con un médico. Por ello, resulta imprescindible la información a los pacientes y acotarse a las indicaciones de tiempo, dosificación y rutina establecidos por el médico especialista, puesto que los pacientes suelen abandonar el tratamiento antes de tiempo y almacenar parte del tratamiento para otra ocasión.<sup>14</sup> Se calcula que en los hogares españoles hay una media de 1,5 envases de antibióticos almacenados en el botiquín, esto desencadena un grave problema que empieza por la automedicación e incumplimiento de la prescripción.<sup>14</sup> Este gran problema de resistencia a antibióticos es abordado en Farmacia Comunitaria desde diferentes organizaciones como SemFYC, SEFAC, CGCOF, SEIMC con diferentes programas y campañas.

Está puesta en marcha una campaña en la que participan 50 farmacias de la comunidad de Madrid, en la que los farmacéuticos comunitarios pondrán a disposición de la población los contenedores de SIGRE para depositar los antibióticos sobrantes, al mismo tiempo repartirán dípticos informativos sobre los riesgos del uso inadecuado de antibióticos y las resistencias bacterianas. Se trata de una campaña impulsado por la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC) y la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC), con la colaboración del ayuntamiento de Madrid, cuyo objetivo es reducir el volumen de antibióticos que se acumulan en los domicilios particulares y el riesgo de automedicarse, evitando así resistencias bacterianas, tanto para el propio individuo, como el conjunto de la sociedad.<sup>14</sup>

El Consejo General de Colegios oficiales de farmacéuticos (CGCOF) y los colegios oficiales de farmacéuticos promoverán entre los farmacéuticos las claves de actuación profesional en torno a la dispensación de antibióticos en las farmacias. La iniciativa permitirá informar y sensibilizar a la población sobre las graves consecuencias para la salud derivadas del mal uso de estos. En nuestro país, la situación es más grave que en otros ya que el consumo de antibióticos es muy superior entre nuestras fronteras. El consumo extra-hospitalario de antimicrobianos, en el año 2013, fue un 48% superior al de Alemania según datos de la European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). La resistencia a antibióticos es un problema no solo sanitario, sino también económico. A nivel europeo, y con cifras del reciente Informe O'Neill, las



bacterias multirresistentes provocan anualmente 25.000 muertes y un gasto de 1.500 millones de euros.<sup>15</sup>

Según datos ofrecidos por el presidente de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), se estima que gran parte de las muertes que se produzcan a nivel mundial serán por infecciones causadas por bacterias multirresistentes y que, de seguir así, en el 2050, diez millones de personas fallecerán cada año, superando las muertes por cáncer. Para combatir la resistencia antimicrobiana en España, la SEIMC llevo a cabo las siguientes medidas:<sup>15</sup>

1. Convertir el uso adecuado de los antibióticos en la medicina, en la ganadería y en la agricultura, en un estándar de calidad prioritario.<sup>15</sup>
2. Hacer obligatorios los Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA) como programas de calidad asistencial basados en la formación en los hospitales y en atención primaria, y dotarlos de los medios necesarios.<sup>15</sup>
3. Dotar con los recursos necesarios a los Servicios/Laboratorios de Microbiología para la detección de las resistencias bacterianas, creando pruebas de diagnóstico rápido y estudios de sensibilidad.<sup>15</sup>
4. Disponer de información en tiempo real de los indicadores clave en consumo de antibióticos, resistencias bacterianas y en sus consecuencias clínicas.
5. Impulsar los programas multidisciplinares de vigilancia, prevención y control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria junto a los de uso apropiado de los antimicrobianos, a semejanza del Programa PIRASOA de Andalucía y de programas similares en Cataluña.<sup>15</sup>
6. Crear la especialidad de enfermedades infecciosas y mantener la formación actual de los microbiólogos.<sup>15</sup>
7. Educar a los ciudadanos, desde la escuela a la universidad, en el buen uso de los antibióticos.
8. Impulsar el desarrollo de nuevos antibióticos, participando en los ensayos clínicos y agilizando su incorporación a la práctica clínica. Investigar con los antibióticos disponibles para mejorar su eficacia y seguridad.

9. Investigar en otras medidas, no antibióticas, para la prevención, control y tratamiento de las infecciones por bacterias multirresistentes.

## **7.- CONCLUSIONES**

Los antibióticos beta-lactámicos son uno de los grupos más numerosos y más usados en clínica. La progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones. El uso inapropiado de antibióticos conlleva a consecuencias muy graves, ya que incrementa la morbilidad y la mortalidad de los procesos infecciosos y aumenta la frecuencia de efectos adversos relacionados.

Podemos decir que, como consecuencia de la resistencia a antibióticos, los tratamientos habituales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten pudiendo transmitirse mediante los mecanismos de transferencia de resistencias.

Respecto a la prevención de resistencia a antibióticos, El Plan Mundial y el Plan Estratégico Nacional ayudan a abordar este gran problema de salud pública, adoptando una serie de medidas como concienciar y educar a la población, reforzar la vigilancia e investigación, optimizar el uso de medicamentos, inversiones sostenibles y reducir la incidencia de las infecciones.

Basándonos en el estudio llevado a cabo en farmacias de toda España, se puede decir que una de las causas de resistencia a antibióticos puede deberse a la automedicación, incumplimiento de la prescripción y almacenamiento de estos en los hogares.

En cuanto al abordaje en farmacia comunitaria, los antibióticos solicitados con receta en farmacia comunitaria y que siguen el Protocolo de Dispensación junto con la intervención del farmacéutico pueden disminuir la automedicación y por tanto contribuir al uso correcto y racional de los antibióticos.

Finalmente para concluir, la resistencia a antibióticos sigue siendo un problema en la actualidad, en el cual se sigue trabajando mediante los planes estratégicos de prevención y las políticas adoptadas, mediante las cuales se están intentando conseguir reducir la morbimortalidad que producen las infecciones.

## **8.- BIBLIOGRAFÍA**

1. Juan Ignacio Alós. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc. Microbiol Clin.* [Internet]. 2015 [citado 20 noviembre2017];

33(10):692.-699 Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X14003413#>

2. Manuel Cué Brugueras, Moisés Morejón García. Antibacterianos de acción sistémica. Parte I. Antibióticos betalactámicos. Cubana Med Gen Integr. [Internet]. 1998 [citado 20 noviembre 2017]; 14(4):347-361. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21251998000400008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251998000400008)
3. Sánchez-B. P, Muñoz-M. R, Gutiérrez-M. NP. Resistencia bacteriana a los antibióticos: mecanismos de transferencia. Spei Domus. [Internet] 2012 [citado 20 noviembre 2017]; 8(17):31-37. Disponible en: <https://revistas.ucc.edu.co/index.php/sp/article/view/94>
4. I.Bado, N.Cordeiro, V. García, L.Robino, V. Seija, R.vignoli.Principales grupos de antibióticos .Bact y Vir Med. [Internet]. 2006 [citado 20 noviembre 2017]; 34 (2)631-636. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf>
5. F. Villa Alcázar. Medimecum 2017. Guía de terapia farmacológica.22<sup>a</sup> edición. Eviscience; 2017.
6. Ana M<sup>a</sup> García Hernández, Elisa García Vázquez, José A. Herrero. Bacteriemias por Escherichia coli productor de betalactamasa de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Esp Quimioter [Internet]. 2011 [citado 22 noviembre 2017];24(2):57-66 Disponible en: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>
7. Susan Mosquito, Joaquín Ruiz, José Luis Bauer, Theresa J. Ochoa. Mecanismos de adquisición de resistencia antibiótica en Escherichia coli asociadas a diarrea. Perú Med Exp Salud Pública. [Internet]. 2011 [citado 20 diciembre 2017]; 28(4):648-651. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v28n4/a13v28n4.pdf>
8. Marcelo Chiriboga Acosta, Catalina Araujo López. Nuevo método alternativo para la detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en Escherichia coli y Klebsiella spp. Proyect patolog. clin. [Internet]. 2012 [citado 20 diciembre 2017]; 9-21 Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/644>

9. Organización Mundial de la salud. Resistencia a antibióticos.OMS [Internet]. 2016 [citado 12 diciembre2017]; 1-30. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/es/>
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan Nacional de acción Estratégico. AEMPS [Internet]. 2015[citado 12 diciembre 2017]; 3-20. Disponible en:<https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/home.htm>
11. Análisis de la dispensación de antibióticos en pacientes ambulatorios en una farmacia comunitaria en Murcia, España. Vitae. [Internet]. 2013 [citado 12 de diciembre 2017]; 20(3):203-214. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1698/169829162006.pdf>
12. Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria. SEFAC, con el apoyo del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos, inicia un estudio para analizar en las farmacias la demanda de antibióticos. SEFAC [Internet]. 2016[citado 22 diciembre 2017]; 1-2. Disponible en: <https://www.sefac.org/notas-de-prensa/sefac-con-el-apoyo-del-plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos-inicia>
13. Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria. SEFAC promueve un estudio, con el respaldo de la AEMPS, para analizar la demanda de antibióticos en farmacia. SEFAC [Internet]. 2017[citado 23 diciembre 2017]; 1. Disponible en: <https://www.sefac.org/notas-de-prensa/sefac-con-el-apoyo-del-plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos-inicia>
14. Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria. La SEMFYC y SEFAC ponen en marcha una campaña de recogida de antibióticos para impulsar su uso prudente y frenar la resistencia bacteriana. SEFAC [Internet]. 2017[citado 23 diciembre 2017]; 1. Disponible en: <https://www.sefac.org/sefac-al-dia/la-semfyc-y-sefac-ponen-en-marcha-una-campana-de-recogida-de-antibioticos-para>
15. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. El CGCOF impulsa una dispensación y uso adecuado de los antibióticos. Diariofarma [Internet]. 2016[citado 23 diciembre 2017]; 1. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2016/09/21/el-cgcof-impulsa-una-dispensacion-y-uso-adecuados-de-los-antibioticos>