



1 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

3 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. Para ello se han consultado:

- base de datos como **Science Direct** a través del buscador, con palabras clave como "antibiotics resistance", "beta-lactam antibiotics", "mechanism of action" y también a través de **Google académico**.
- 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)**.

4 Resultados y Discusión

1. Mecanismo de acción de beta-lactámicos:

- Son antibióticos de acción bactericida que actúan sobre la fase final de la síntesis del peptidoglicano en la que intervienen activamente las proteínas fijadoras de penicilina (PBP).
- Las PBP tienen actividad transpeptidasa, transglucosilasa y carboxipeptidasas. 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 peptidoglicano.
- 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. Se inhibe la transpeptidación, se desestabiliza la pared celular y finalmente → lisis bacteriana mediada por autolisinas.
- Tienen el mismo mecanismo de acción pero se diferencian en la actividad debido a factores como:
 - 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.

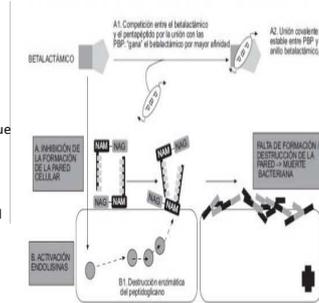


Figura 3. Mecanismo de acción de beta-lactámicos.

2. Mecanismo de resistencia a beta-lactámicos:

- Impermeabilidad de la pared por cambios en las porinas que disminuyen la permeabilidad del fármaco hacia el interior de la pared bacteriana, como resultado de mutaciones cromosómicas. 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.
- Extracción activa o bomba de flujo que reduce las concentraciones de antibiótico disponible.
- Producción de beta-lactamasas que inactivan al antimicrobiano.
 - Constituye el principal mecanismo de resistencia de las bacterias a los beta-lactámicos.
 - Son enzimas producidas principalmente por bacilos Gram (-).
 - 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).
 - Existen distintos tipos de beta-lactamasas:
 - ❖ Beta-lactamasas constitutivas
 - ❖ Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE)
 - ❖ Beta-lactamasas resistentes a los inhibidores de las mismas (tazobactam, ácido clavulánico y sulbactam)

2 Introducción y antecedentes

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 y mortalidad. 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 permitan contrarrestar efectivamente las infecciones bacterianas y así conseguir evitar la aparición de enfermedades nuevas.

Las bacterias adquieren resistencia a los antimicrobianos por dos procesos con diferente base genética:

- ❖ Aparición de mutaciones: por errores no corregidos en la replicación del ADN bacteriano.
- ❖ 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.

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.

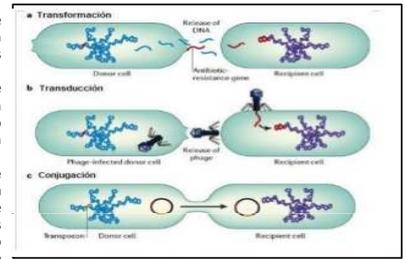


Figura 1. Mecanismo de transferencia horizontal de información genética en bacterias.

➢ La transformación genética es un proceso mediante el cual el ADN libre se incorpora a la célula receptora provocando un cambio genético. Mecanismo menos común de transferencia de resistencia.

➢ 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.

➢ 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.

La gran familia de antibióticos beta-lactámico: está constituida por penicilinas, cefalosporinas, carapenémicos 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*.

Penicilinas:

- Tienen un núcleo básico común, el ácido 6-aminopenicilánico (6-APA).
- Son bactericidas e intervienen con la síntesis de la pared bacteriana.
- Su principal inconveniente son las reacciones alérgicas que originan.
- Se clasifican en:
 - Penicilinas sensibles a penicilinas (penicilinas naturales como Penicilina V, G, G-benzatina, G-procaína).
 - Penicilinas resistentes a la penicilinas (tipo cloxacilina).
 - Uredopenicilinas y carboxipenicilinas (carbencilina, mezlocilina y piperacilina).

Cefalosporinas:

- Presencia de un anillo 7-amino-cefalosporánico.
- Son bactericidas e intervienen con la síntesis de la pared bacteriana.
- Se clasifican en:
 - Cefalosporinas de 1ª generación (cefalexina, cefalotina, cefazolina y cefadroxilo).
 - Cefalosporinas de 2ª generación (cefuroxima, cefminox, cefaclor, cefotixima).
 - Cefalosporinas de 3ª generación (ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefpodoxima, cefixima).
 - Cefalosporinas de 4ª generación (cefepima).
 - Cefalosporinas de 5ª generación (ceftriaxona).

Monobactámicos y Carapenémicos:

- Un núcleo beta-lactámico monocíclico.
- El principal representante de los monobactámicos es Aztreonam.
- Representantes del grupo de los carapenémicos → imipenem, meropenem y ertapenem constituyen

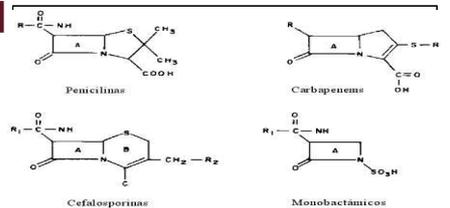


Figura 2: Estructura de antibióticos beta-lactámicos.

3. El abordaje de resistencia a antibióticos

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 es → garantizar la continua prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas con medicamentos eficaces, seguros, usados de modo adecuado y concienciado. Se basa en 5 objetivos:

1. Mejorar la concienciación y la comprensión con respecto a la resistencia.
2. Reforzar los conocimientos a través de la vigilancia y la investigación.
3. Reducir la incidencia de las infecciones.
4. Utilización óptima de los agentes antimicrobianos.
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

GLOBAL ACTION PLAN ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE



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 glicopéptidos. Las bacterias Gram (-) suponen una amenaza creciente puesto que → acumulan resistencias a todos (pan-resistencia, PDR) o casi todos los antibióticos disponibles, especialmente las *Enterobacterias*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. 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.

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.

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.



ANTIBIÓTICOS: serlo



En la dispensación → el farmacéutico debe: seguir un protocolo con una serie de preguntas para recopilar información:

- En los casos de primera dispensación de antibióticos, se debe verificar la ausencia de criterios para la no dispensación.
- En caso de dispensación repetida, se debe valorar la efectividad del tratamiento, comprobando correcto uso y seguridad.
- En caso de detectarse alguna incidencia durante la dispensación, se paraliza el proceso de dispensación y se debe realizar un episodio de seguimiento
- 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.

MICOF

15 de noviembre de 2016

4. Abordaje de Farmacia comunitaria

Nos basamos en un estudio que lleva a cabo la SEFAC en el marco de PRAN y la AEMPS para contribuir a mejorar el uso adecuado de estos medicamentos en la lucha contra las resistencias microbianas. El estudio es llevado a cabo a demandantes de antibióticos pertenecientes al grupo terapéutico J01 por:

- Más de 300 farmacéuticos
- En 248 farmacias de toda España.
- Se recogieron datos de cuatro semanas del año.
- Le dieron al paciente una hoja de información elaborada por SEFAC. Los datos obtenidos fueron los siguientes:
 - En total los envases de antibióticos dispensados con receta privada y pública fueron 21.254, de los cuales 3.575 eran de receta privada.
 - De los 5.577 pacientes que demandaban antibiótico con y sin receta privada:
 - ❖ El 65,31% acudían a la farmacia con receta privada.
 - ❖ El 14,17% presentaban prescripción irregular en su demanda (informe de urgencias o alta hospitalaria).
 - ❖ El 19,94% demandaban antibióticos para su automedicación, siendo en estos casos derivados al médico.

Este gran problema de resistencia a antibióticos es abordado en Farmacia Comunitaria desde diferentes organizaciones:

- Una campaña impulsada por SemFYC y SEFAC en la que los farmacéuticos pondrán a disposición de la población contenedores SIGRE para depositar los antibióticos sobrantes → Evitar la automedicación
- CGCOF y COF promover entre los farmacéuticos claves de actuación en la dispensación de antibióticos en Farmacia.
- SEIMC en España toma una serie de estrategias para abordar este problema.

5 Conclusiones

- Los antibióticos beta-lactámicos son uno de los grupos más numerosos y más usados en clínica.
- 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

6 Bibliografía

- 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-a-la-resistencia-los-antibioticos-inicia>
- 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>
- 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>