



TREBALL DE RECERCA

Estudi de l'impacte de la COVID-19 en la prevalença de microorganismes multiresistents

ABSTRACT

Background: Bacterial resistance to antibiotics poses a global threat. Every year 700,000 people die from infections caused by multidrug-resistant microbes (MMR) and the WHO considers it one of the top 10 threats to humanity. MMRs often colonize people without causing symptoms, especially those living in care centers. This creates a big problem in hospitals, both because of the risk of infecting patients and because of the high economic costs involved. The outbreak of the COVID-19 pandemic led to population confinement and indiscriminate use of antibiotics, factors that facilitate the spread of MMR. The first step to being able to fight against it is to know its prevalence and behavior in a given environment.

Objectives: The main objective is to know the impact of the COVID pandemic on the prevalence of MMRs in Hospital de Berga. The secondary objectives were observing the main techniques and procedures used in a microbiology laboratory and learning from an expert about the problem of MMR and its possible solutions.

Methods: Retrospective study of positive culture data from the microbiology laboratory of Hospital de Berga. Two periods are compared: pre-COVID (02 / 2019-01-2020) and COVID (02-12 / 2020). The demographics, location, type of microbe and behavior of the MMRs with the most impact in this center are analyzed: MRSA and ESBL-producing germs.

Results: Pre-COVID period: 2575 positive cultures, corresponding to 1074 patients. Gender: 50.1% M, 49.9% F. COVID period: 1652 positive cultures, corresponding to 584 patients. Gender: 42% M, 58% F. The two groups were very similar in age (average 72 years, 66% 70 years), location of microbes (66% in biological samples, 44% in urine), and type of microorganisms (6 germs causing 70% of infections). The prevalence of ESBL-type MMR increased in the COVID period while the prevalence of MRSA decreased. Antibiotic consumption tripled compared to previous years.

Conclusions: This study proves that, during the COVID period there was an increase in ESBL-type MMR probably due to confinement and overuse of antibiotics, while the number of MRSA decreased, probably because the tests carried out for detecting it decreased too.

KEY WORDS: *bacteria, antibiotic, multiresistant, bacterial resistance, prevalence, MARSA (meticillin resistant Staphylococcus aureus), ESBL (expanded spectrum beta-lactamase)*

RESUMEN

Antecedentes: La resistencia bacteriana a los antibióticos plantea una amenaza global. Cada año 700.000 personas mueren de infecciones causadas por microbios multirresistentes (MMR) y la OMS lo considera una de las 10 principales amenazas para la humanidad. Los MMR a menudo colonizan a las personas sin causar síntomas, especialmente las que viven en centros residenciales. Esto genera un gran problema en los hospitales, tanto por el riesgo de infectar a otros pacientes, como por los elevados costes económicos que conlleva. El estallido de la pandemia de COVID-19 provocó el confinamiento de la población y el uso indiscriminado de antibióticos, factores que facilitan la propagación de los MMR. El primer paso para poder luchar contra ellos es conocer su prevalencia y comportamiento en un entorno determinado.

Objetivos: El objetivo principal es conocer el impacto de la pandemia COVID-19 en la prevalencia de MMR en el Hospital de Berga. Los objetivos secundarios fueron observar las principales técnicas y procedimientos utilizados en un laboratorio de microbiología y aprender de un experto sobre el problema de la MMR y sus posibles soluciones.

Métodos: Estudio retrospectivo de datos positivos de los cultivos del laboratorio de microbiología del Hospital de Berga. Se comparan dos períodos: pre-COVID (02 / 2019-01-2020) y COVID (02-12 / 2020). Se analizan la demografía, localización, tipo de microbio y comportamiento de los MMRs con mayor impacto en este centro: MRSA y gérmenes productores de BLEA.

Resultados: Período Pre-COVID: 2575 cultivos positivos, correspondientes a 1.074 pacientes. Sexo: 50,1% M, 49,9% F. Período COVID: 1.652 cultivos positivos, correspondientes a 584 pacientes. Sexo: 42% M, 58% F. Los dos grupos fueron muy similares en cuanto a edad (media 72 años, 66% 70 años), localización de microbios (66% en muestras biológicas, 44% en orina) y tipo de microorganismos (6 gérmenes causantes del 70% de infecciones). La prevalencia de MMR tipo BLEA aumentó en el período COVID, mientras que la prevalencia de SARM disminuyó. El consumo de antibióticos se triplicó en comparación con años anteriores.

Conclusiones: Este estudio demuestra que durante el período COVID hubo un incremento de la MMR tipo BLEA, probablemente debido al confinamiento y al uso excesivo de antibióticos, mientras que el número de SARM disminuyó, probablemente debido a la disminución de las pruebas realizadas para su detección.

PALABRAS CLAVE: bacterias, antibiótico, multirresistente, resistencia bacteriana, prevalencia, SARM (*Staphylococcus Resistente a la meticilina*), BLEA (*betalactamasas de espectro expandido*).

ÍNDEX

	<u>pàgina</u>
INTRODUCCIÓ	5
AGRAÏMENTS	7
MARC TEÒRIC: CONEIXEMENTS PREVIS	8
1. ELS BACTERIS.....	8
1.1 QUÈ SÓN ELS BACTERIS?	10
1.2 ESTRUCTURA DE LES CÈL·LULES BACTERIANES	12
1.3 FISIOLOGIA BACTERIANA	24
1.4 BACTERIS PATÒGENS	30
2. ELS ANTIBIÒTICS.....	32
2.1 DESCOBRIMENT DELS ANTIBIÒTICS	33
2.2 CLASSIFICACIÓ I CARACTERÍSTIQUES DELS ANTIBIÒTICS	38
3. RESISTÈNCIA BACTERIANA ALS ANTIBIÒTICS.....	55
3.1 MECANISMES DE VARIACIÓ GENÈTICA DELS BACTERIS.....	59
3.2 MECANISMES DE RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS.....	65
3.3 TIPUS DE RESISTÈNCIA BACTERIANA.....	68
MARC PRÀCTIC - I: IDENTIFICACIÓ DE BACTERIS MULTIRESISTENTS AL LABORATORI	70
1. INTRODUCCIÓ	70
2. IDENTIFICACIÓ DE BACTERIS AL LABORATORI DE MICROBIOLOGIA	72
3. VALORACIÓ PERSONAL DE L'EXPERIÈNCIA AL LABORATORI.....	81
MARC PRÀCTIC -II: ESTUDI DE L'IMPACTE DE LA COVID-19 EN LA PREVALENÇA DE MMR.....	82
1. ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL DEL TEMA	82

2. INTERÈS DE L'ESTUDI	84
3. HIPÒTESI	85
4. OBJECTIUS.....	85
4.1 OBJECTIU PRINCIPAL	85
4.1 OBJECTIUS SECUNDARIS	85
5. FASE DE DISSENY: METODOLOGIA	86
5.1 POBLACIÓ DE L'ESTUDI	86
5.2 VARIABLES	87
5.3 ANÀLISI DE DADES.....	87
5.4 CONSIDERACIONS ÈTIQUES	87
5.5 PLA DE TREBALL	88
5.6 MITJANS DISPONIBLES	89
6. FASE D'EXECUCIÓ: ANÀLISI DE DADES.....	90
6.1. PERÍODE PRE-COVID	90
6.2. PERÍODE COVID.....	97
6.3. COMPARACIÓ DELS DOS PERÍODES	104
6.4. CONSUM D'ANTIBIÒTICS DURANT EL PERÍODE COVID	107
<u>MARC PRÀCTIC III- ENTREVISTA A CLIMENT CASALS: PASTILLES DE MICROBIOTA COM A POSSIBLE SOLUCIÓ A LES MULTIRESISTÈNCIES BACTERIANES PREGUNTES I RESPOSTES DE L'ENTREVISTA.....</u>	<u>109</u>
<u>CONCLUSIONS.....</u>	<u>112</u>
<u>BIBLIOGRAFIA:</u>	<u>115</u>

INTRODUCCIÓ

Des de ben petita, sempre he sentit una gran passió per la ciència, i en especial per la medicina. Per aquest motiu, quan va arribar el moment de decidir el tema del meu treball de recerca tenia clar que estaria relacionat amb aquesta branca científica. Malgrat tot, no acabava de definir el tema a tractar.

Durant l'últim trimestre de 1r de Batxillerat vaig formar part del programa Joves per la Medicina, de la Fundació Catalunya La Pedrera. Durant una de les sessions d'aquest programa es va esmentar d'esquiltllada l'amenaça que suposava l'augment descontrolat de les infeccions causades per bacteris multirresistents i va ser en aquest moment quan el meu interès es va focalitzar en les resistències bacterianes.

La idea de projecte principal era conèixer la prevalença de microbis multirresistents (en concret la prevalença de SARM) en persones institucionalitzades i comparar-los amb persones sanes de la comunitat. Amb aquesta finalitat es va dissenyar un estudi prospectiu que consistia en prendre mostres nasals (frotis) a 70 persones d'algunes de les residències del Baix Berguedà i comparar-los amb 150 persones sanes. No obstant, l'estudi no va poder tirar endavant ja que no va ser acceptat pel Comitè d'Ètica IDIBAPS Jordi Gol. Per tant, calia enfocar el treball cap a una altra banda.

Paral·lelament, em va sorgir la oportunitat d'anar al laboratori de microbiologia de l'Hospital de Berga durant l'estiu per tal d'endinsar-me en el món dels microorganismes. Va ser durant un d'aquests dies al laboratori quan la microbiòloga responsable em va explicar que durant la COVID-19, havien percebut un increment de la incidència d'infeccions causades per bacteris multiresistents. Després d'aquesta conversa vaig veure clar com enfocar el nou projecte: l'estudi de l'impacte de la COVID-19 en la prevalença de bacteris multiresistents.

He estructurat el treball de recerca en dues parts: un marc teòric i un marc pràctic. Al marc teòric s'expliquen els principals conceptes sobre els bacteris, els antibiòtics i les resistències bacterianes. El marc pràctic es subdivideix en tres apartats: l'explicació de les activitats que vaig portar a terme al laboratori (bàsicament identificació de microorganismes), l'estudi dels cultius positius i l'impacte de la COVID en la prevalença dels MMR i una entrevista a un expert en aquest tema. Finalment, es tanca amb unes conclusions generals.

Així doncs, els principals objectius del treball són:

1. Adquirir coneixements sobre els bacteris, la seva estructura, fisiologia i comportament.
2. Adquirir coneixements sobre els antibiòtics, els mecanismes d'acció i els principals grups.
3. Conèixer els principals mecanismes de resistència bacteriana.
4. Conèixer els principals processos i tècniques de laboratori que es poden portar a terme en un hospital general bàsic, especialment la identificació de gèrmens amb tècniques convencionals.
5. Portar a terme un estudi per saber quin impacte ha tingut la COVID en les infeccions en general i, en concret, en els MMR.
6. Aprendre a analitzar i interpretar dades estadístiques.
7. Conèixer l'opinió d'un expert en microbiologia sobre el problema dels MMR i quines perspectives de tractaments futurs hi ha.

AGRAÏMENTS

Vull fer un agraïment a totes aquelles persones i institucions que han col·laborat i han fet possible la realització d'aquest Treball de Recerca.

En primer lloc, a la XXXX, la meva tutora, per ajudar-me a posar en ordre les meves idees i estructurar el treball, i també pels seus comentaris i revisions i suport des del primer moment.

De la mateixa manera, vull agrair a tot el personal del laboratori de microbiologia de l'Hospital de Berga i, en especial a les microbiòlogues Margarita Curriu i Ester Comellas, per haver-me acollit durant l'estiu i haver-me guiat durant tota la part pràctica.

També agraeixo la col·laboració oferta pels professionals del departament d'informàtica de l'Hospital de Berga per haver-me facilitat les bases de dades utilitzades per dur a terme l'estudi.

Per altra banda, m'agradaria fer una menció especial al Dr. Climent Casals, per concedir-me una entrevista i supervisar el meu treball.

Finalment, vull agrair a la meva família, especialment a la meva mare, Dra. Antònia Baraldés, pel seu suport incondicional i continu i la seva paciència durant tot el treball.

A tots aquells que, encara que el seu nom no figuri en aquestes línies, han col·laborat d'una manera o altra per tirar endavant el meu projecte.

MARC TEÒRIC: Coneixements previs

1. ELS BACTERIS

Fa aproximadament uns 3.500 milions d'anys, van aparèixer a la Terra els primers microorganismes. Al llarg del temps, aquests han evolucionat i han donat lloc a una gran varietat d'éssers vius. Per tal de facilitar-ne l'estudi, actualment els éssers vius es classifiquen en tres **dominis** (grups d'organismes emparentats), un sistema de classificació que es troba per sobre dels regnes:

Taula 1 Dominis dels éssers vius

Dominis		Inclou
EUCARIOTES (<i>Eukarya</i>)		<ul style="list-style-type: none">• Animals• Fongs• Algues• Plantes
PROCARIOTES	ARQUEOBACTERIS (<i>Archaea</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Termòfils• Halòfils• Metanogènics
	BACTERI (<i>Eubacteria</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Bacteris porpres• Bacteris verds• Grampositius• Cianobacteris• Flavobacteris

Els organismes que pertanyen a cada domini, a la vegada, comparteixen unes característiques específiques en la seva estructura interna, que els diferencien de la resta. Les més rellevants són:

Taula 2 Característiques dels diferents dominis

Característiques	Dominis		
	ARQUEOBACTERIS	BACTERIS	EUCARIOTES
Embolcall nuclear	Absent	Absent	Present
Orgànuls membranosos	Absents	Absents	Presentes
Peptidoglicans a la paret cel·lular	Absent	Present	Absent
Cromosoma circular	Present	Present	Absent
Temperatures >100°C	Alguns són resistents	No resistents	No resistents

Els bacteris, per tant, són un gran domini d'organismes procariotes. A diferència de les cèl·lules eucariotes, les cèl·lules bacterianes no tenen el nucli ben diferenciat i gairebé mai no tenen els orgànuls limitats per membranes. Fins fa uns 30 anys, es considerava que tots els organismes procariotes eren bacteris. No obstant, a la dècada dels 90 es va descobrir que la vida procariota es compon de dos dominis que van evolucionar de manera diferent a partir d'un avantpassat comú: els arqueobacteris i els bacteris tal com els coneixem actualment.

Els arqueobacteris són molt primitius i tan sols es troben en zones amb condicions climatològiques extremes, fet que en dificulta molt el seu estudi. Els bacteris, en canvi, són presents a tots els hàbitats de la Terra. Segons una publicació de l'any 2012, es calcula que a tot el planeta n'hi ha aproximadament 3×10^{29} , tanmateix la major part d'ells no han estat descrits i només se'n coneix

una petita part¹. Els bacteris es troben per tota la biosfera, com la resta d'organismes vius (plantes i animals) i tenen un paper fonamental en el reciclatge de nutrients i en les xarxes tròfiques.

Al cos humà hi ha aproximadament deu vegades més cèl·lules bacterianes que humanes, especialment a la pell i el sistema digestiu. La major part d'ells són inofensius i fins i tot alguns són beneficiosos, però alguns són patògens, és a dir, poden provocar malalties.

1.1 QUÈ SÓN ELS BACTERIS?

El terme “bacteri” prové de la paraula grega baktērion (“bastonet”). Els bacteris són microorganismes formats per una sola cèl·lula (unicel·lulars) i d'estructura procariota, és a dir, sense un nucli diferenciat amb una membrana. La seva mida estimada és d'entre 1,5 i 7 µm per la qual cosa es necessita un microscopi electrònic o òptic per poder-los veure.

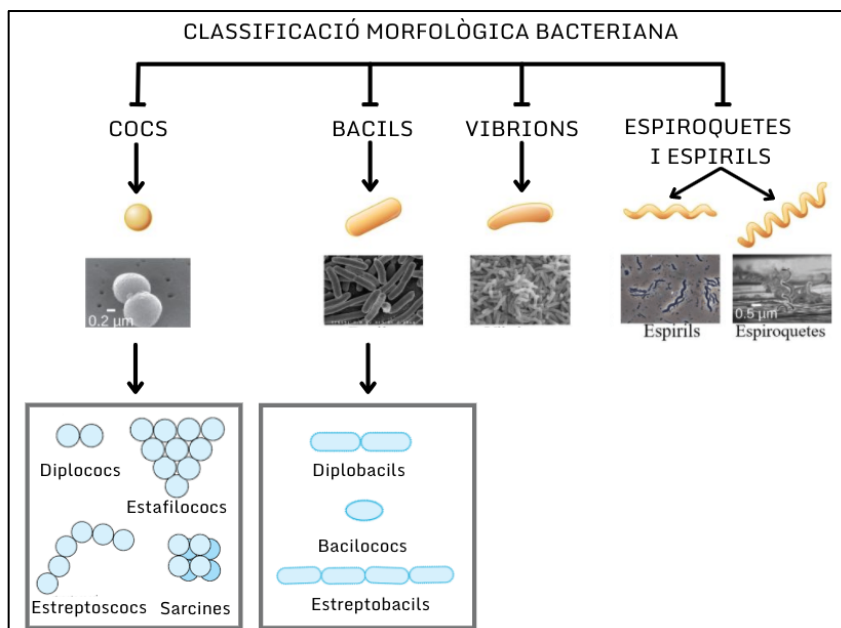
A diferència dels organismes eucariotes, les cèl·lules dels bacteris no tenen gaires orgànuls però en canvi presenten una gran quantitat de processos metabòlics diferents, des d'autòtrofs a heteròtrofs (bacteris fotosintètics o biosintètics) o des d'aerobis fins a anaerobis.

Els bacteris presenten una gran varietat de formes que venen determinades per la rigidesa de la paret cel·lular. A més, degut al fet que durant la divisió bacteriana, els “bacteris fills” queden units per mitjà dels components químics de les càpsules, alguns bacteris poden formar agrupacions d'individus.

¹ **[Global distribution of microbial abundance and biomass in sub seafloor sediment.](#)** Kallmeyer, J. y col. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2012. 109(40): 16213–16216.

Així doncs es poden classificar segons la seva morfologia en:

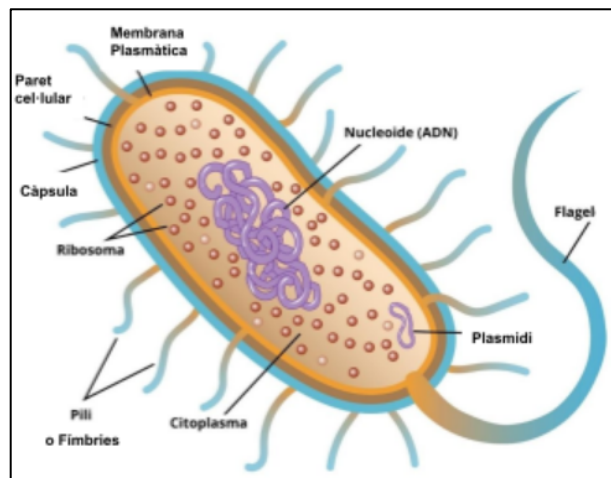
- **Cocs:** (del grec kókkos, 'gra') bacteris que tenen forma esfèrica i que s'agrupen en parelles (**diplococs**), en forma de cadena (**estreptococs**), en forma irregular semblants al raïm (**estafilococs**) o en forma tridimensional regular (**sarcines**).
- **Bacils:** (del llatí baculus, 'bastó') bacteris que tenen forma de vara i només es poden agrupar per parelles (**diplobacils**) o poden formar cadenes lineals (**estreptobacils**) perquè la seva divisió va en una sola direcció. Els bacils més curts, que es poden confondre amb els cocs, reben el nom de **cocobacils**.
- **Espiroquetes i espirils:** bacteris en formes helicoidals que poden ser flexibles i amb diverses voltes d'espiral (espiroquetas) o rígids i amb algunes voltes d'espiral (espirils).
- **Vibrions:** bacteris rígids però amb l'extrem lleugerament corbat, en forma de coma ortogràfica.



Il·lustració 1 Classificació morfològica dels bacteris. FONT: Pròpia

1.2 ESTRUCTURA DE LES CÈL·LULES BACTERIANES

En comparació amb les cèl·lules eucariotes, els bacteris presenten una estructura interna molt simple, amb pocs orgànuls. Ben al contrari, la seva estructura externa és molt més complexa. Tal i com es pot observar a la il·lustració 2, les principals parts dels bacteris són:



Il·lustració 2 Principals estructures d'una cèl·lula bacteriana. Font: Lifeder

Algunes d'aquestes estructures (la paret cel·lular, la membrana plasmàtica, els ribosomes i el material genètic) són presents en totes les cèl·lules, indiferentment del tipus de bacteri del qual formin part. En canvi, estructures com els flagels, les fimbries o pilis, la càpsula i les espores són variables, és a dir, no són essencials per a la vida de l'organisme i es desenvolupen en funció de les condicions on aquest es trobi.

1.2.1 Càpsula bacteriana

La càpsula és una capa glucoproteica compacta i viscosa que cobreix la paret bacteriana, a la qual es troba adherida. El seu gruix pot variar entre els 100 i els 400 Å² en funció de la seva capacitat d'absorbir aigua, que depèn de la seva

² Å (àngstrom): unitat de longitud equivalent a 0,1 nanòmetres o 1·10⁻¹⁰ metres

composició. Com més aigua absorbeixi es tornarà mucilaginosa (capa mucosa) i serà més gruixuda.

La presència de càpsula en els bacteris està relacionada amb el seu grau de patogènia³ (factors de virulència), és a dir, els que tenen càpsula són principalment patògens. Tot i així, no podem classificar els bacteris segons si tenen càpsula o no perquè la formació d'aquesta varia segons les condicions ambientals en les quals es troben.

Es tracta d'una estructura que té com a funció principal protegir la cèl·lula de la fagocitosi⁴ (dificulta que els anticossos i les cèl·lules fagocítiques reconeguin els bacteris i els destrueixin). La càpsula també determina la capacitat d'unió dels bacteris a les cèl·lules de l'hoste i entre els propis bacteris, fet que facilita la formació de colònies. A més, com que conté una gran quantitat d'aigua, protegeix la cèl·lula davant la dessecació del medi, s'utilitza com a dipòsit d'aliments i com a lloc d'eliminació de substàncies de rebuig.

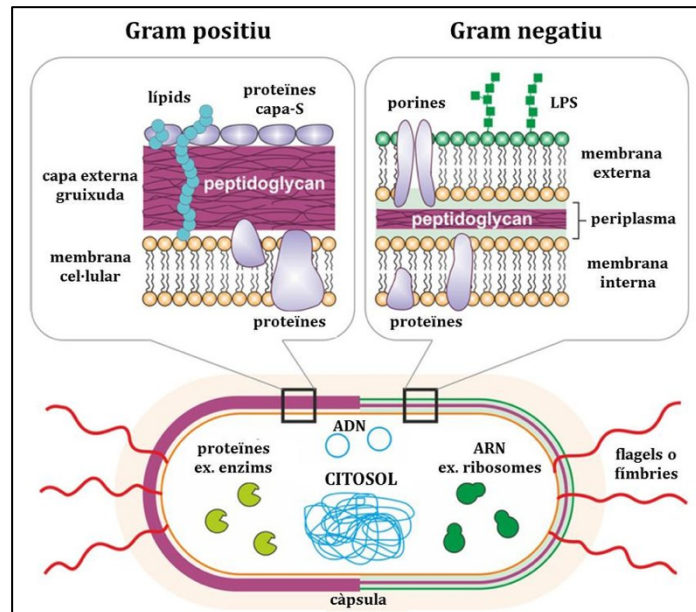
1.2.2 Paret cel·lular

La paret cel·lular és una coberta rígida que envolta l'exterior de la membrana cel·lular. Té una amplada d'entre 50 i 100 Å i la seva funció més important és donar forma als bacteris i protegir-los de la lisi (el trencament de la membrana cel·lular) quan es troben en un medi isotònic. Per altra banda, també protegeix el bacteri de la seva pròpia acció mecànica, tant externa com interna. És el lloc d'acció d'una gran part dels antibiòtics.

³ **Patogènia:** Part de la patologia que tracta de la generació i del desenvolupament de les malalties.

⁴ **Fagocitosi:** Acte pel qual determinades cèl·lules o organismes unicel·lulars engloben i generalment digereixen o destrueixen elements molt diversos, com ara bacteris i altres gèrmens, cossos estranys, deixalles metabòliques, etc.

El principal component de la paret cel·lular bacteriana és una molècula anomenada **mureïna**, formada per cadenes de polisacàrids unides entre elles. La mureïna constitueix una xarxa que envolta el bacteri on habitualment es troben els antígens⁵.



Il·lustració 3 Comparació entre la estructura de bacteris gram+ i gram-. Font: Google Imatges

Gràcies a la tècnica de **tinció de Gram** (proposada per Christian Gram el 1884) podem classificar els bacteris en dos grans grups segons la seva paret bacteriana: **Grampositius** (Gram +) i **Gramnegatius** (Gram -).

La paret dels bacteris gram + consta de més d'una capa de mureïna amb àcids teicoics⁶ associats a la superfície (que també donen suport estructural a la cèl·lula).

⁵ **Antígens**: Substància reconeguda com a estranya per l'organisme, capaç d'induir en aquest una resposta immunitària i la producció d'anticossos.

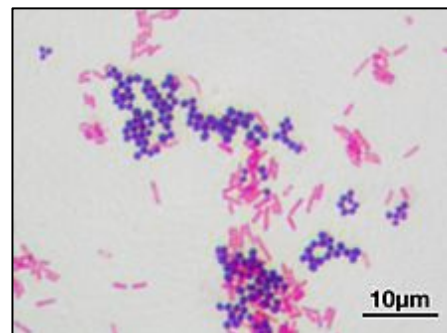
⁶ **Àcids teicoics**: polímers de poliols (principalment glicerol i ribitol) units per enllaços fosfodiester.

Contràriament, els bacteris gram - tenen una paret més complexa, ja que tot i que la capa de mureïna és més prima, està recoberta per una membrana externa de lipoproteïnes i lipopolisacàrids.

La tinció de Gram és una tècnica molt utilitzada en els laboratoris de Microbiologia per a la classificació de bacteris. Es fonamenta en la diferent resposta que presenten als reactius en funció de la composició de la seva paret.

Es fa una primera tinció del cultiu amb cristall violeta (un tipus de colorant) i tot seguit se li afegeix lugol, reactiu ric en iode, que impedeix la sortida del cristall violeta. D'aquesta manera, es forma un complex "cristall violeta-iode" que satura els espais del peptidoglicà de la paret bacteriana. A continuació, es posa una mescla d'alcohol i acetona a la mostra, la qual deshidrata la paret bacteriana, tanca els seus porus i destrueix la membrana externa dels bacteris Gram -.

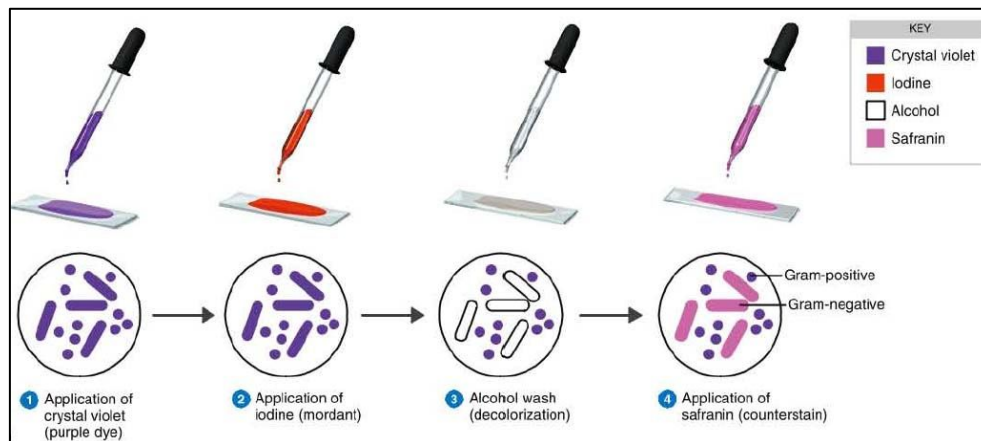
Com que els bacteris Gram + tenen una capa més gruixuda de peptidoglicà, poden retenir amb més intensitat el complex. En canvi, els bacteris Gram - no el poden retenir perquè no disposen de tanta quantitat de peptidoglicà. Per finalitzar el procés, es fa una segona tinció amb safranina (colorant de color rosat) per tal de tenyir els bacteris que no han pogut retenir el complex cristall "violeta-iode". És a dir, els bacteris Gram + queden de color blau mentre que els bacteris Gram - queden de color rosa.



Il·lustració 4 Observació a escala microscòpica de bacteris gram positius (blaus) i gram negatius (roses) després de la tècnica de tinció. Font: Y tambe (Viquipèdia)

Taula 3 Fases de la Tinció de Gram

Solució	Temps d'aplicació	Bacteris gram +	Bacteris gram -
Colorant: cristall violeta	30 segons	Violeta	Violeta
Mordent: lugol	1 minut	Violeta	Violeta
Decolorant: alcohol i acetona	10 -15 minuts	Violeta	Incolor
Colorant de contrast: safranina	1 minut	Violeta	Rosat



Il·lustració 5 Processos de la Tinció de Gram. Font: EduLabC

1.2.3 Membrana plasmàtica

La membrana plasmàtica és una estructura que envolta el citoplasma del bacteri i que separa el medi extracel·lular de l'intracel·lular. Consisteix en una doble capa de fosfolípids⁷ de comportament amfipàtic (amb un cap polar hidròfil i una cua apolar hidròfoba). També consta de diverses proteïnes adossades que permeten el transport de substàncies hidròfiles entre els dos medis i unes molècules

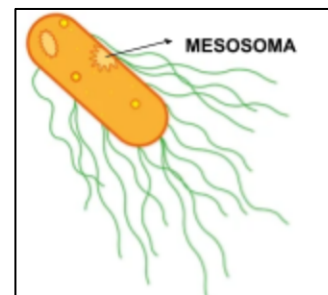
⁷ **Fosfolípids:** lípids complexos que contenen àcid fosfòric i constitueixen les membranes cel·lulars.

receptores especials que ajuden els bacteris a detectar i respondre davant la presència de substàncies químiques del medi extern.

Com que els bacteris no posseeixen membranes internes, tots els sistemes relacionats amb la producció d'energia (fosforilació, oxidació i transport d'electrons) tenen lloc a nivell de la membrana plasmàtica.

La membrana cel·lular bacteriana presenta una estructura i composició molt similar a la de les cèl·lules eucariotes però difereix en el fet que no conté colesterol ni altres esteroides. Una altra característica que la diferencia de la resta és la presència de **mesosomes**.

Els mesosomes són replers de la membrana que contenen els enzims necessaris per als processos metabòlics de la cèl·lula, com ara la duplicació i transcripció de l'ADN, la síntesi de proteïnes i les reaccions de respiració i glucòlisi. D'altra banda, també tenen la funció de subjectar el cromosoma bacterià i augmentar la superfície de la membrana plasmàtica.



Il·lustració 6 Representació d'un mesosoma. Font: Google Imatges

1.2.4 Citoplasma

El citoplasma és la part de la cèl·lula que es troba dins de la membrana plasmàtica. Es tracta d'una emulsió col·loidal gelatinosa, transparent i d'aspecte granulós formada per un 80% d'aigua i conté enzims, substàncies nutritives i ions inorgànics (que són presents amb una concentració més alta en el citoplasma que en altres medis).

El citoplasma de les cèl·lules eucariòtiques conté els diferents orgànuls cel·lulars però en el cas dels bacteris, com que són procarïotes, no disposen de orgànuls limitats per la membrana, i per tant, no contenen estructures intracel·lulars grans. És a dir, no tenen nucli ni orgànuls com l'aparell de Golgi o el reticle endoplasmàtic. Així doncs, en el citoplasma bacterià podem trobar

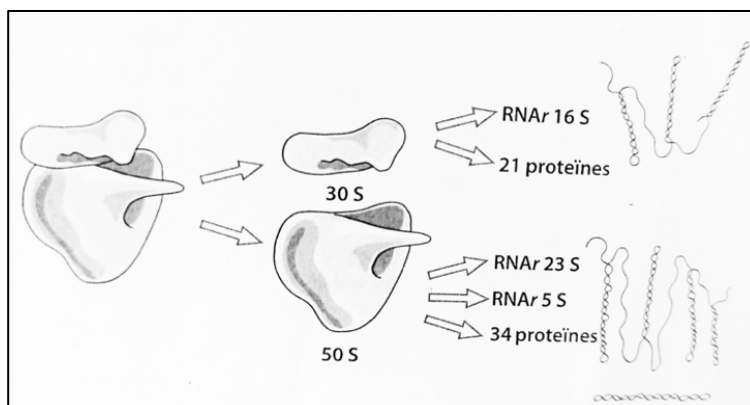
principalment ADN, ribosomes (que li donen l'aspecte granulós) i inclusions citoplasmàtiques (dipòsits de reserva).

Per altra banda, en el citoplasma tenen lloc les diferents reaccions químiques per al metabolisme i realització de les funcions vitals de la cèl·lula bacteriana.

1.2.5 Ribosomes

Els ribosomes són estructures globulars que s'encarreguen de dur a terme la síntesi de les proteïnes que el bacteri necessita per al seu metabolisme. Estan formats per ARN i es troben lliures en el citoplasma. S'estima que una cèl·lula procariota pot arribar a tenir uns 20.000 ribosomes, tot i que la quantitat de ribosomes pot augmentar si les condicions ambientals són favorables.

Els ribosomes de les cèl·lules procariotes són més petits que els de les cèl·lules eucariotes, ja que presenten dues subunitats de 50S i 30S, és a dir, un coeficient de sedimentació⁸ total de 70S (en les cèl·lules eucariotes, aquest és de 80S). La subunitat gran té dos tipus d'ARNr, mentre que la subunitat petita conté únicament una sola molècula d'ARNr.



Il·lustració 7 Components del ribosoma del bacteri *E.Coli*. Font: *Llibre biologia 2n Batxillerat (Editorial Teide)*

⁸ **Coefficient de sedimentació:** caracteritza la sedimentació d'una partícula durant la centrifugació. Es defineix com la relació entre la velocitat de sedimentació de la partícula i l'acceleració aplicada que causa la sedimentació.

1.2.6 Inclusions

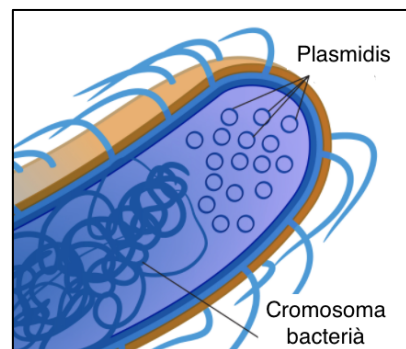
Les inclusions són dipòsits en forma de grànuls, formats per substàncies de reserva que els bacteris han fabricat en moments d'abundància. Aquests grànuls es troben dispersos en el citoplasma, sense cap membrana plasmàtica que els recobreixi.

Les reserves que s'emmagatzemen en les inclusions poden ser d'energia, com per exemple els dipòsits de lípids i els grànuls de midó (o glicogen, en espècies com els enterobacteris). Tanmateix, altres vegades també es poden trobar inclusions formades per substàncies de rebuig que no són útils pel bacteri.

2.7 Material genètic

En quasi tots els organismes vius que es coneixen actualment, el material genètic està constituït per molècules d'àcid desoxiribonucleic (ADN), que formen llargues cadenes, s'enrotllen sobre si mateixes i es compacten donant lloc al que es coneix com a cromosoma.

El material genètic dels bacteris conté tota informació genètica i dirigeix el funcionament de tot el seu metabolisme. A diferència dels organismes eucariotes, els bacteris no tenen cap nucli delimitat per membranes i, per tant, el seu material genètic es troba en el citoplasma, generalment condensat en una regió anomenada nucleoide o regió nuclear. Els bacteris són organismes haploides i el seu material genètic



Il·lustració 8 Organització del material genètic d'un bacteri. Font: National Human Genome Institute (NHGI)

s'organitza en un sol cromosoma circular constituït per una doble cadena d'ADN que s'enrotlla sobre si mateixa i s'associa a proteïnes de la membrana plasmàtica i ARN. Només en alguns casos excepcionals, com en el bacteri *Borrelia burgdorferi*, el cromosoma bacterià adquireix forma lineal.

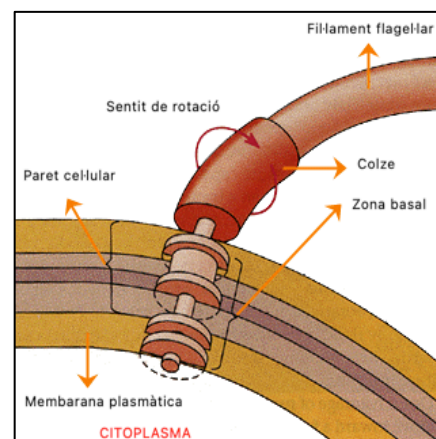
Per altra banda, els bacteris sovint presenten material genètic extra-cromosòmic, format per petits fragments d'ADN circular bicatenari que es poden replicar de manera autònoma i transferir-se entre bacteris. Aquests elements genètics reben el nom de **plasmidis** i, tot i que no són essencials per a la supervivència dels bacteris, contenen gens que codifiquen factors que els proporcionen certes propietats beneficioses: inactiven o impedeixen l'entrada de molècules nocives pel bacteri (p. ex. antibiòtics o metalls pesats), dirigeixen el funcionament de tot el metabolisme bacterià, produeixen compostos que intervenen en la interacció amb l'hoste (toxines), etc.

Alguns plasmidis poden integrar-se de manera reversible en el cromosoma bacterià i s'anomenen episomes.

1.2.8 Flagels

Els flagels són unes prolongacions llargues, rígides i primes, de longitud i diàmetre uniforme, que tenen com a finalitat dotar de mobilitat els bacteris. Aquests components estan formats bàsicament per una proteïna anomenada **flagel·lina**.

Es poden distingir dues zones en els flagels: el filament flagel·lar i la zona basal. El filament flagel·lar és un cilindre helicoidal que es troba a la part exterior de la cèl·lula bacteriana i que presenta una curvatura de quasi 90° a la sortida de la membrana externa. Aquesta curvatura es coneix com a **colze** i s'encarrega de convertir el moviment de l'eix central en el moviment helicoidal amb que es mou el filament, que fa possible la mobilitat de l'organisme.

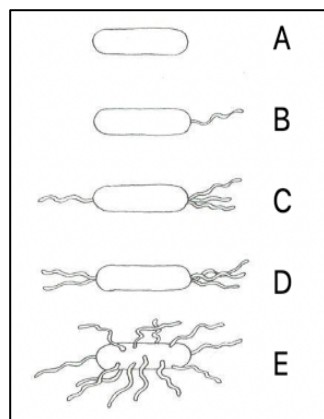


Il·lustració 9 Estructura del flagel d'un bacteri Gram-negatiu. Font: Google Imatges (amb modificacions pròpies)

El colze connecta el filament amb la zona basal que, a la vegada, està fixada a la membrana plasmàtica. La zona basal es compon d'un eix central que travessa unes anelles discoïdals que actuen com a coixinets. Els bacteris Gram+ sols tenen tres anelles, mentre que els bacteris Gram- en tenen quatre, contigües a la membrana externa, a la paret cel·lular (capa de mureïna) i la membrana cel·lular.

Tal i com ens mostra la Il·lustració 10, segons el nombre de flagels i el lloc que ocupen aquests, podem classificar els bacteris en:

- **Àtrics:** sense cap flagel (A)
- **Monòtrics:** amb un sol flagel (B)
- **Lofòtrics:** diversos flagels en un sol pol (C)
- **Amfítrics:** grups de flagels als dos (D)
- **Perítrics:** envoltats de flagels (E)



Il·lustració 10 Classificació dels bacteris segons el nombre i la situació dels flagels. Font: Google Imatges (amb modificacions pròpies)

1.2.9 Pilis

Els *pili* ("pèls" en llatí) són apèndix filamentosos que es troben a la part externa de les cèl·lules bacterianes i es componen bàsicament per molècules d'una proteïna anomenada pil·lina. Són estructures de morfologia i composició molt similar a la dels flagels, però a diferència d'aquests, els *pili* tenen un diàmetre i

llargada més petita i no tenen forma helicoidal, la qual cosa fa que no tinguin la funció de donar mobilitat al bacteri. Podem trobar dos tipus de *pili*: de conjunció (o **sexuals**) i d'unió (o **fimbries**).

Els *pili* de conjunció són més llargs i tenen la finalitat d'unir dos bacteris per tal que aquests intercanviïn material genètic en un procés denominat **conjugació**⁹. Gràcies a aquest mecanisme de transformació genètica, els bacteris poden adquirir noves característiques que beneficien la seva supervivència (p. ex. resistència als antibiòtics). No obstant, només disposen d'aquests pèls aquells bacteris que tenen plasmidis que puguin intercanviar. Cada un d'aquests bacteris solament disposa d'un o dos *pili* sexuals.

Pel que fa als *pili* d'unió, són més curts i molt més abundants que els anteriors (n'hi poden haver fins a 200 per cada bacteri). En aquest cas, la funció principals dels filaments és proporcionar al bacteri la capacitat d'adherir-se a superfícies inertes (p. ex. la superfície de l'aigua) o superfícies vives (p. ex. la superfície d'altres cèl·lules). En l'últim cas, els *pili* d'unió poden contribuir en augmentar el caràcter patògen dels bacteris: en bacteris patògens s'utilitzen per reconèixer i fixar-se als receptors específics de membrana de la cèl·lula hoste.

Un bon exemple d'aquest fet és el cas del bacteri *Neisseria gonorrhoeae*, patògena, causant de la gonorrea¹⁰, que disposa d'unes fimbries que li permeten adherir-se específicament a les cèl·lules epitelials de la cèrvix de les dones i la uretra dels homes.

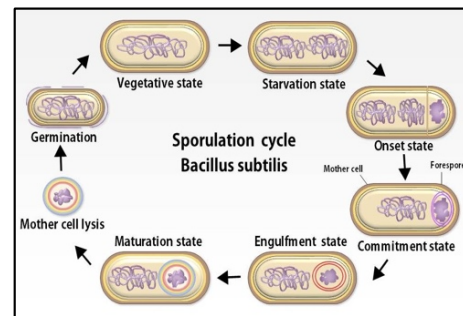
1.2.10 Endòspores

⁹ **Conjugació**: vegeu apartat 3.1.2

¹⁰ **Gonorrea**: malaltia infecciosa de transmissió sexual causada per *Neisseria gonorrhoeae* que pot afectar, segons les practiques sexuals, als genitals masculins, els femenins, la faringe, l'anus i el recte.

Les endòspores o espores bacterianes formen part d'un mecanisme de defensa emprat únicament per alguns bacteris Gram +, generalment patògens. Es tracta d'unes estructures inactives, no reproductives i molt resistents a condicions ambientals adverses per al desenvolupament de l'organisme: altes temperatures, manca de nutrients, dessecació, radiacions ultraviolades i gamma i desinfectants químics.

El procés de formació de les endòspores s'anomena **esporulació** i sovint s'inicia com a resposta a la privació de nutrients. És aleshores quan la cèl·lula bacteriana vegetativa, en lloc de dividir-se, comença a patir complexos fenòmens que acaben donant lloc a l'endòspora, la qual pot mantenir-se en aquest estat (deshidratada) durant molt temps o formar una nova cèl·lula vegetativa i tornar a multiplicar-se (germinació).

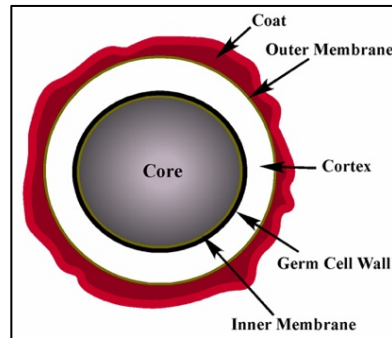


Il·lustració 11 Esquema del procés d'esporulació. Font: SlideTeam

La clau de la resistència de les endòspores rau en la seva estructura cel·lular única, ja que, tal i com s'observa a la Il·lustració 12, consta de diferents capes.

La **capa externa** que les envolta està formada per proteïnes i els proporciona gran part de la resistència química i enzimàtica. La segueix una capa més gruixuda de peptidoglicà especialitzat, anomenada **escorça**, que és de gran importància per a la deshidratació del nucli de les espores, cosa que ajuda a la resistència a altes temperatures. Sota l'escorça hi ha **una paret cel·lular germinal** que es convertirà en la paret cel·lular del bacteri després que l'endòspora germini. A continuació hi ha la **membrana interna**, que és una important barrera de permeabilitat contra diversos productes químics potencialment perjudicials. Finalment, en el centre de l'endòspora, el **nucli** (en

estat molt deshidratat), conté l'ADN de la cèl·lula, els ribosomes i grans quantitats d'àcid dipicolínic¹¹.



Il·lustració 12 Estructura interna d'una endòspora. Font: Cornell University

Les grans propietats de resistència de les endòspores les fan particularment importants ja que no es poden eliminar fàcilment amb la major part de tractaments antimicrobians més comuns.

1.3 FISIOLÒGIA BACTERIANA

Malgrat que els bacteris es troben distribuïts abundantment a la natura, per tal de poder estudiar-ne detalladament les funcions és necessari cultivar-los en medis de cultiu que continguin els components essencials que els permetin un correcte desenvolupament i realització de les funcions vitals: nutrició, relació i reproducció.

1.3.1 Funció de nutrició

En algunes ocasions, en funció del medi on es troben i dels nutrients dels quals disposen, bacteris d'una mateixa espècie realitzen metabolismes de tipus

¹¹ **Àcid dipicolínic:** Compost químic que suposa entre un 5 i un 15% del pes sec de les endòspores bacterianes. Està relacionat amb la resistència d'aquestes a la calor (causant de la deshidratació del nucli).

diferent. La variabilitat i versatilitat metabòlica dels bacteris ha fet possible que aquests poguessin colonitzar pràcticament tots els medis de la Terra.

La major part de bacteris porten a terme un metabolisme de tipus **quimioheteròtrof**, és a dir, s'alimenten de matèria orgànica morta (els patògens) o viva (la majoria). A diferència d'aquests hi ha bacteris, com els nitrificants¹², el metabolisme dels quals és **quimioautòtrof**, és a dir, la seva principal font de carboni és el diòxid de carboni de l'atmosfera (CO₂). Altres bacteris, com per exemple els bacteris verds i porpres del sofre i els cianobacteris¹³, són **fotoautòtrofs** i, per tant, utilitzen la llum del sol per obtenir la seva energia i poden desenvolupar-se amb CO₂ com a única font de carboni. Finalment, els bacteris **fotoheteròtrofs**, com els bacteris verds i porpres que no són dels sofre, utilitzen energia lluminosa del Sol però també molècules orgàniques (hidrats de carboni, àcids grassos, alcohols, etc.) com a font de carboni per nodrir-se.

A la taula següent es resumeix la classificació dels bacteris en funció del metabolisme que porten a terme.

Taula 4 Tipus de metabolismes bacterians

		FONT D'ENERGIA	
		Fotòtrof (Llum del Sol)	Quimiòtrof (Reaccions químiques)
FONT DE CARBONI	Heteròtrof (Matèria orgànica)	Fotoheteròtrof	Quimioheteròtrof
	Autòtrof (CO ₂ de l'atmosfera)	Fotoautòtrof	Quimioautòtrof

¹² **Bacteris nitrificants:** són capaços de realitzar la oxidació de l'amoni i convertir-lo en nitrit.

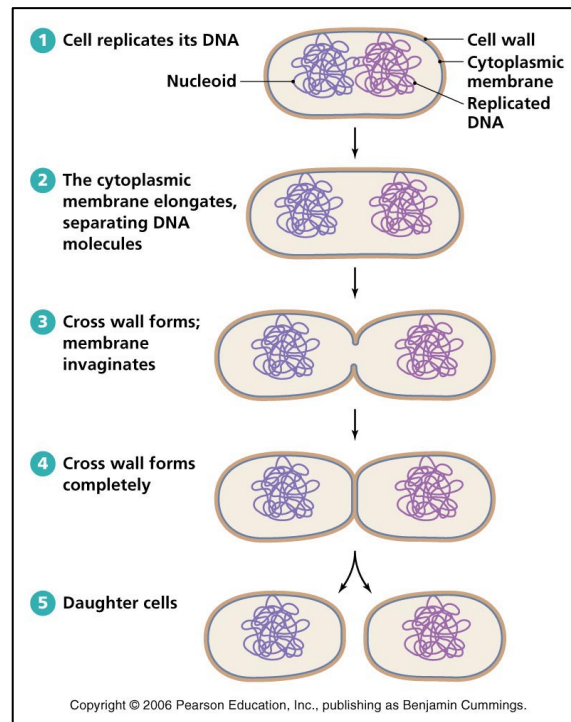
¹³ **Cianobacteris:** Es tracta d'un grup estructuralment divers, amb formes unicel·lulars o també filamentosos. Generalment tenen la capacitat de fixar el nitrogen atmosfèric.

1.3.2 Funció de reproducció i creixement

De la mateixa manera que en la majoria d'organismes unicel·lulars, la divisió cel·lular o reproducció dels bacteris està lligada directament a l'augment de la mida de les cèl·lules (**creixement**), ja que primerament els organismes creixen fins assolir unes dimensions adequades i posteriorment, de manera **asexual** i per divisió binària, la cèl·lula bacteriana es divideix en dues cèl·lules filles genèticament idèntiques. Aquest procés es coneix amb el nom de **bipartició**, i si les condicions del medi (temperatura, pH i nutrients) són favorables, és molt ràpid (pot tardar entre quinze minuts i una hora).

La bipartició s'activa amb la replicació de l'ADN de la cèl·lula mare¹⁴. La replicació té inici quan s'obre una forca de replicació en un punt de la cadena d'ADN que es coneix com a origen de replicació. A continuació, les dues cadenes que formen la molècula d'ADN es separen i serveixen com a motlle per tal que es puguin sintetitzar dues noves cadenes complementàries. D'aquesta manera s'obtenen dues molècules d'ADN circular totalment idèntiques. Seguidament, cada una de les molècules s'adhereix a un mesosoma de la paret cel·lular i comença l'elongació de la cèl·lula bacteriana. En conseqüència, els dos cromosomes idèntics queden separats en els pols contraris i la membrana cel·lular s'invagina fins que la cèl·lula es divideix completament.

¹⁴ **Cèl·lula mare**: cèl·lula inicial a partir de la qual es generen dues noves cèl·lules idèntiques a ella després de la bipartició.



Il·lustració 13 Esquema de la bipartició bacteriana. Font: Google Imatges

Mitjançant aquest procés reproductiu de bipartició, doncs, els bacteris poden replicar-se de manera molt ràpida.

Igualment es poden distingir a simple vista per les característiques de les seves agrupacions cel·lulars, en forma de colònies, quan es cultiven en un medi de cultiu sòlid de manera controlada. Des d'un punt de vista macroscòpic¹⁵, de les colònies es poden analitzar les diferents característiques: forma general, marges i extrems, l'elevació, el comportament a la llum i la textura. La taula següent mostra les múltiples classificacions de les colònies bacterianes.

¹⁵ *Punt de vista macroscòpic: descriu les característiques observables a ull nu.*

Taula 5 Classificació de les colònies bacterianes en funció de les característiques macroscòpiques

Segons forma general	<ul style="list-style-type: none">• Puntiformes• Filamentoses• Circulars• Irregulars• Rizoides (forma d'arrels)• Fusiformes (forma estirada longitudinalment)
Segons marges/ extrems	<ul style="list-style-type: none">• Enters• Ondulats• Lobulats• En serra
Segons elevació	<ul style="list-style-type: none">• Planes• Elevades• Convexes• Umbilicada• Mamil·liforme
Segons comportament a la llum	<ul style="list-style-type: none">• Brillants• Opaques• Transparents
Segons textura	<ul style="list-style-type: none">• Mucoide (bacteris encapsulats, més virulents si són patògens)• Llisa (bacteris salvatges recentment aïllats del hàbitat i presenten més resistència)• Rugosa (bacteris mutants no virulents)

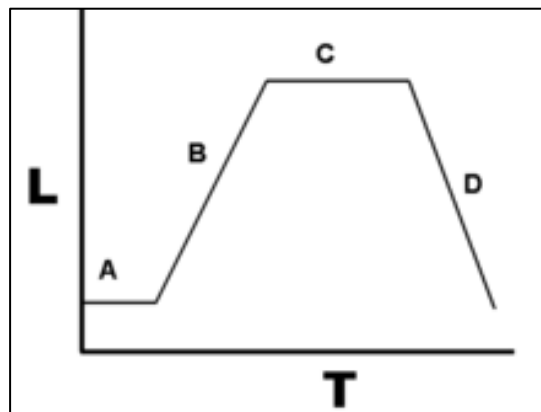
Si s'exposa una colònia de bacteris en un medi de cultiu tancat, ric en nutrients, es poden diferenciar quatre fases que donen lloc a la corba de creixement típica dels bacteris. Les fases principals del creixement bacterià són:

1) **Fase de latència (A)**: És la fase inicial d'adaptació. Les cèl·lules bacterianes encara no es reproduïxen però fabriquen els enzims¹⁶ que necessiten per al medi en el qual s'han sembrat.

2) **Fase exponencial (B)**: És la fase de més creixement. Les cèl·lules bacterianes aprofiten els nutrients que els proporciona el medi de cultiu i es multipliquen activament.

3) **Fase estacionària (C)**: És la fase de supervivència dels bacteris. En aquest moment, el nombre de bacteris no augmenta a causa de la falta d'aliment i perquè durant la fase anterior de creixement s'han alliberat toxines¹⁷ que han provocat una alteració del medi.

4) **Fase de declivi (D)**: És la fase de mort. L'aliment és tan escàs i el medi està tan alterat que el nombre de bacteris va disminuint.



Il·lustració 14 Gràfic que representa el nombre de cèl·lules bacterianes viables (L) en un cultiu tancat al llarg del temps (T). Font: Viquipèdia

¹⁶ **Enzims**: Biocatalitzador de natura proteica

¹⁷ **Toxines**: Substància tòxica produïda per un organisme animal, vegetal o bacterià.

1.3.3 Funció de relació

La funció de relació dels bacteris integra el conjunt de mecanismes a través dels quals els bacteris poden captar informació de l'exterior, a partir de la qual són capaços de respondre als canvis del medi en què viuen.

Aquestes diferents reaccions dels bacteris es poden posar en manifest, per exemple, a través de la mobilitat. Algunes espècies poden desplaçar-se a través de la **reptació** (arrossegant-se com les serps) sobre un medi sòlid, mitjançant moviments de contracció i dilatació o també es poden moure gràcies als **flagels**.

La formació d'espores que s'ha detallat a l'apartat anterior (1.2.10) és una de les respostes més notòries i que ofereix més resistència als microorganismes davant d'un canvi brusca en el medi. Alguns bacteris (*Bacillus*, *Clostridium*) són capaços d'enfrontar-se a condicions molt adverses del medi gràcies a aquestes espores, que poden viure en forma latent (criptobiosi) fins que les condicions li siguin favorables.

Per altra banda, també s'ha vist que hi ha bacteris fotosintètics que reaccionen davant d'estímuls lluminosos (**fototactisme**) i estímuls químics (**quimiotactisme**).

1.4 BACTERIS PATÒGENS

Tant sols una petita part dels bacteris que es troben a la natura causen malalties que poden ser molt perjudicials per a la salut dels éssers humans: només 538 de les 15.919 espècies que han estat registrades fins al moment (segons les dades del Centre Nacional per a la Informació Biotecnològica) tenen un caràcter

patogen¹⁸. No obstant això, les malalties infeccioses com el tètanus, la diftèria, la sífilis, el còlera, la lepra i la tuberculosi, són una de les principals causes de mortalitat humana.

La interacció entre els humans que pateixen una infecció bacteriana i el bacteri, varia en funció de l'espècie d'aquest. Bacteris com els *Staphylococcus* o els *Streptococcus*, poden ser causants d'infeccions que poden desencadenar greus conseqüències a la pell, pulmonia, meningitis i fins i tot sèpsia. Per altra banda, el sistema immunològic del cos humà iniciarà una resposta inflamatòria que pot causar molt dany a l'individu, des d'un xoc fins a la mort.

Els bacteris disposen de varis mecanismes per provocar infeccions que poden arribar a desencadenar un desordre de l'organisme hoste. La capacitat d'infecció que té un bacteri patogen es pot explicar pel seu poder tòxic (si introdueix una toxina o segrega substàncies que malgrat no ser tòxiques, afavoreixen la infecció) o pel seu poder virulent¹⁹ (si aconsegueix multiplicar-se en l'organisme hoste).

Tanmateix, des de la primera meitat del s. XX s'ha trobat la manera de tractar les infeccions bacterianes: utilitzant antibiòtics. Hi ha molts tipus d'antibiòtics i cada un d'aquests actua sobre algun procés que fa que el bacteri no pugui reproduir-se a l'hoste.

¹⁸Erin Gill & Fiona Brinkman 2011, [The proportional lack of archaeal pathogens: Do viruses/phages hold the key?](#) *Bioessays*. 2011 April; 33(4): 248–254.

¹⁹ **Virulència:** grau de patogenicitat entre les diferents soques que componen una espècie.

2. ELS ANTIBIÒTICS

Un dels majors assoliments de la història de la ciència i la medicina ha estat, molt probablement, el descobriment dels antibiòtics. Han esdevingut indispensables per al desenvolupament de la medicina moderna i han aportat molts beneficis a la societat: increment de l'esperança de vida, increment de la natalitat, reducció de la mortalitat infantil, etc. No obstant, com ja es veurà més endavant, degut a la complexitat dels seus mecanismes d'acció i el mal ús que se'n fa, sovint per desconeixement, es generen resistències per part dels bacteris, fet que s'ha convertit en un problema molt greu de salut pública amb repercussions a escala mundial.

Etimològicament, la paraula antibiòtic prové del terme grec **antibiosi**, que significa, literalment, "anar en contra de la vida". Així doncs, els antibiòtics són substàncies orgàniques que tenen la capacitat d'induir la mort de microorganismes patògens (acció **bactericida**) o inhibir el creixement d'aquests facilitant la feina al sistema immunitari de l'individu hoste (acció **bacteriostàtica**). Per tant, els antibiòtics són substàncies que s'utilitzen per tractar o prevenir malalties de caràcter infeccioses.

Tot i que els antibiòtics són substàncies produïdes per organismes vius, especialment bacteris i fongs, el desenvolupament de la ciència i les noves tecnologies ha permès la fabricació artificial (en laboratoris) de **quimioterapèutics**, és a dir, substàncies d'origen químic amb efecte antibacterià per a ús terapèutic.

Per altra banda, en funció de l'espectre d'acció, poden distingir-se antibiòtics **d'espectre reduït**, que només actuen sobre un dels dos tipus de bacteris (Gram+ o Gram-), o bé antibiòtics **d'espectre ampliat**, que tenen efecte a bacteris tant Gram+ com Gram- (actuen sobre gran part de la microbiota natural del cos humà).

2.1 DESCOBRIMENT DELS ANTIBIÒTICS

Contínuament, l'ésser humà ha intentat trobar explicacions i solucions per als seus problemes i mals. Llepar i netejar-se les ferides, desparasitar-se o alleujar símptomes com la febre i el dolor gràcies la utilització de recursos naturals (normalment plantes), només són alguns exemples dels remeis que gràcies al seu instint l'home va començar a utilitzar molts segles enrere. Avui dia, la ciència ha demostrat que llepar una ferida redueix la contaminació bacteriana i estimula la seva curació, ja que la saliva conté substàncies antimicrobianes, però en aquell moment l'únic que servia per donar validesa als seus coneixements era el mètode "assaig-error".

No va ser fins al segle XX quan l'empirisme va començar a substituir-se pel raonament científic i sorgiren els antibiòtics fabricats en laboratoris amb la finalitat de tractar malalties infeccioses, com ara la tuberculosi²⁰ o la lepra²¹, els quals van començar a ser aïllats i patentats.

Tal i com es pot apreciar a la taula ²², a principis del segle XX, les malalties infeccioses eren una de les principals causes l'elevada taxa de mortalitat de la població: el percentatge de pacients amb meningitis bacteriana²³ que morien era

²⁰ **Tuberculosi**: malaltia infecciosa, contagiosa i inoculable, causada pel bacil de Koch, que produeix una lesió inflamatòria, productiva i exsudativa, amb tendència a la necrosi caseosa.

²¹ **Lepra**: Malaltia crònica, infecciosa, caracteritzada per lesions granulomatoses a la pell, a les mucoses i al sistema nerviós perifèric.

²² OTEO, J. *La resistència a los antibiòticos: la amenaza de las superbacterias*. Madrid: Los libros de la Catarata, 2016.

²³ **Meningitis bacteriana**: inflamació de les meninges (membranes que cobreixen el cervell i la medul·la espinal), causada per una infecció produïda per un bacteri.

d'entre el 75-85% i la probabilitat de supervivència a una sèpsia²⁴ neonatal durant els primers mesos de vida era del 10%.

Taula 6 Comparació de la mortalitat per algunes malalties bacterianes al segle XX i XXI

Tipus d'infecció	Mortalitat inicis segle XX	Mortalitat inicis del segle XXI
Meningitis	75-85 %	5-25 %
Sèpsia neonatal	85-95 %	5-15%
Pneumònia	35-45 %	1-10 %
Pesta	30-60 %	<5 %

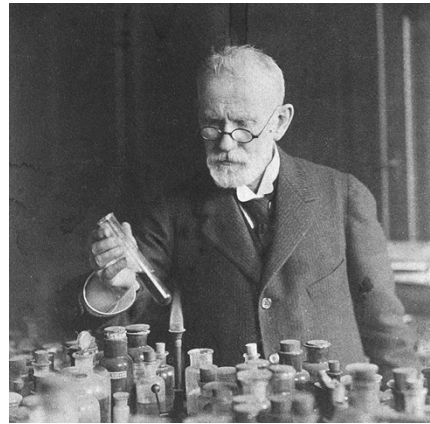
Durant la primera dècada del segle XX, el bacteriòleg alemany **Rudolf von Emmerich** va aconseguir albirar una substància amb la capacitat d'eliminar, en un tub d'assaig al laboratori, els bacteris causants de la diftèria²⁵ i el còlera²⁶. No obstant, aquest preparat no era eficaç per al tractament de les malalties en els humans.

²⁴ **Sèpsia:** *Infecció generalitzada greu, que és deguda a l'existència d'un focus infeccios dins el cos, del qual, constantment o periòdicament, passen gèrmens patògens a la sang circulant.*

²⁵ **Diftèria:** *Malaltia infecciosa aguda, epidèmica, que afecta sobretot els infants, caracteritzada per la formació de pseudomembranes a la gola i a les vies respiratòries i digestives superiors, que poden donar lloc a disfàgia i dispnea.*

²⁶ **Còlera:** *malaltia infecciosa aguda caracteritzada per vòmits, evacuacions semblants a l'aigua d'arròs, acidosi i rampa muscular.*

Malgrat tot, el desenvolupament de fàrmacs antiinfecciosos s'acredita a **Paul Ehrlich**, físic i químic també alemany, el qual va realitzar experiments amb moltes substàncies químiques diferents amb la finalitat de trobar-ne una que pogués atacar selectivament microorganismes infecciosos patògens sense malmetre l'hoste. Aquestes investigacions van conduir-lo a descobrir el **Salvarsan** ("arsènic que salva"), un fàrmac fet a base d'arsfenamina (arsènic sintètic) amb una capacitat de selecció dels bacteris espiroquetes *Treponema pàl·lidum*, els agents causants de la sífilis²⁷, una malaltia amb un elevat percentatge de mortalitat en aquells moments. Aquesta substància fou l'únic tractament viable per a la malaltia abans del descobriment de la penicil·lina (dècada del 1940).

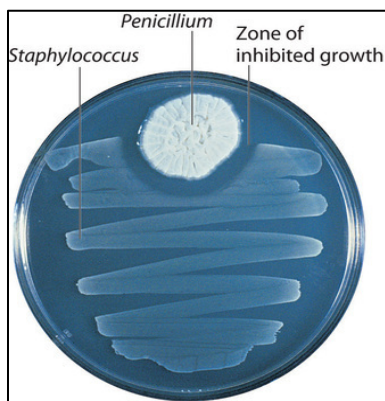


Il·lustració 15 Paul Ehrlich experimentant al seu laboratori. Font: Google Imatges

Posteriorment, el Salvarsan fou substituït per un altre antibiòtic: la sulfonamida **Prontosil**. Aquest fàrmac va ser descobert pel bacteriòleg **Gerhard Domagk**, que el va fer servir amb l'objectiu de salvar a la seva filla d'una amputació al braç després de que la nena patís una infecció reticent. Les sulfonamides van ser els primers antimicrobians d'ampli espectre que es van utilitzar i encara s'empren avui dia (tot i que amb molt poca freqüència) per alguns tractaments específics.

²⁷ **Sífilis:** Malaltia infecciosa, causada per l'espiroqueta *Treponema pallidum*, transmesa per contacte sexual, que produeix lesions cutànies i viscerals.

A l'any 1928, el descobriment de la penicil·lina va suposar un abans i un després en el món de la microbiologia, la medicina i el tractament de les malalties infeccioses. **Alexander Fleming** era un científic britànic i farmacòleg procedent d'Escòcia. Cansat de passar moltes hores treballant amb cultius del bacteri *Staphylococcus aureus*, Fleming va decidir prendre's uns dies de descans i quan va reprendre de nou l'activitat al laboratori va poder observar com a les plaques de les colònies de *S.aureus* amb les quals havia estat experimentant havia crescut un fong que havia eliminat els bacteris.



Il·lustració 16 Interpretació de la placa de Petri que va conduir a Alexander Fleming a descobrir la penicil·lina per casualitat al 1928. Podem distingir el fong Penicillium (de color blanquinós), el bacteri S.aureus sembrat (de color més opac) i una zona al voltant del fong sense creixement del bacteri. Font: Viquipèdia

D'aquesta manera Fleming va determinar que el fong, identificat com a *Penicillium notatum*, sintetitzava una substància que tenia la capacitat de dissoldre bacteris, la qual posteriorment va anomenar **penicil·lina**.

A posteriori, es va iniciar una recerca exhaustiva per part de les indústries farmacèutiques, sobretot impulsada per l'allau d'infeccions derivades de la Segona Guerra Mundial i la penicil·lina va començar a ser purificada i convertida en un compost antimicrobià utilitzat amb finalitats terapèutiques.

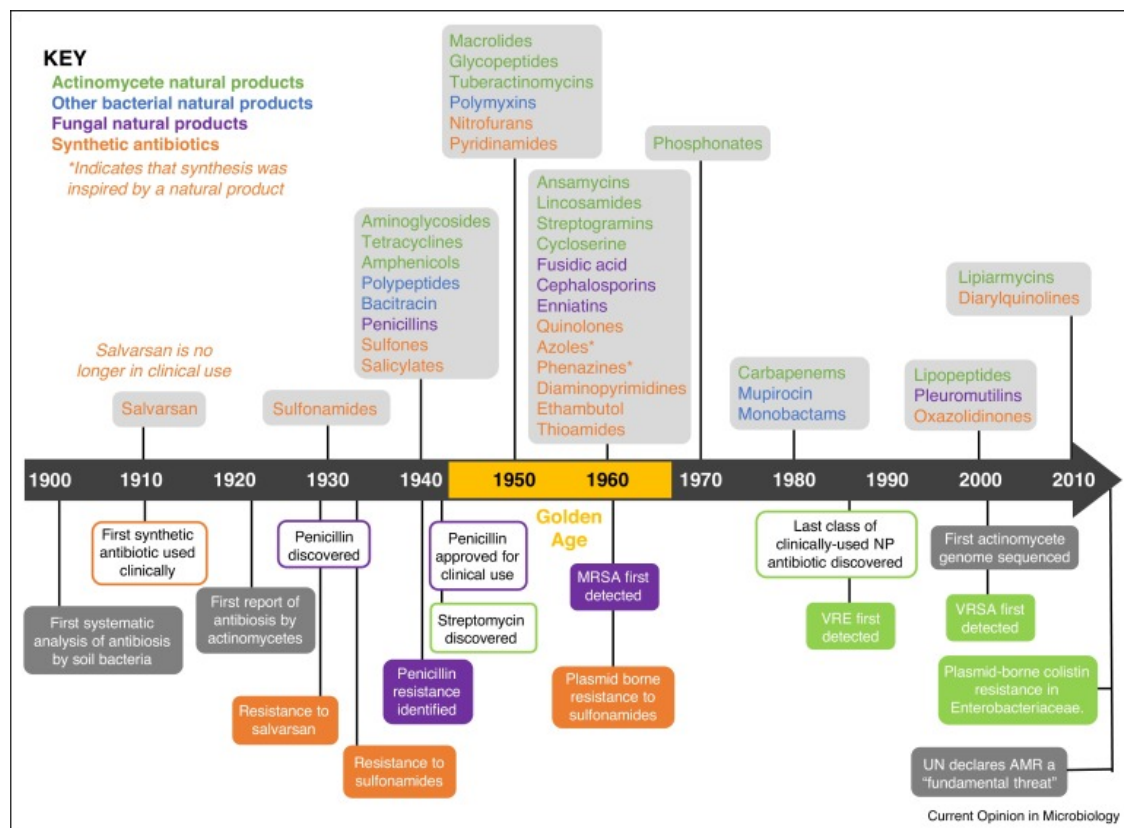
Els descobriments de la penicil·lina i nombrosos informes sobre la producció de compostos antimicrobians de microorganismes, van dur al bioquímic nord-americà d'origen rus **Selman Waksman** a iniciar un estudi exhaustiu dels microbis com a productors de compostos antimicrobians a finals de la dècada de 1930. A partir d'aquest estudi, Waksman va descobrir

l'estreptomina, produïda per *Streptomyces griseus*, que es va convertir en el primer agent actiu contra la tuberculosi.

Uns anys més tard, cap a la dècada del 1940, el científic **Dorothy Hodgkins** va ser capaç de descriure l'estructura beta-lactàmica de la penicil·lina. Aquest fet va suposar un gran descobriment, ja que va permetre el desenvolupament de derivats semi-sintètics per tal d'evitar resistències a la penicil·lina. Amb tot això es va donar peu a una nova era: l'era dels antibiòtics semi-sintètics.

Els treballs de Waksman i Hodgkins van donar pas, paral·lelament, a l'"**Edat d'Or**" del descobriment d'antibiòtics, que va iniciar-se als anys quaranta i va durar fins als seixanta del segle passat aproximadament. Durant aquest període es va realitzar la troballa d'uns 96 antibiòtics diversos produïts per 57 espècies de microorganismes. La majoria d'aquests antibiòtics encara estan en ús clínic, però la seva eficàcia s'ha erosionat per l'augment de les resistències, ja que el descobriment ràpid i relativament fàcil de múltiples classes d'antibiòtics durant un període relativament curt va conduir a un ús excessiu d'aquests medicaments.

Això, juntament amb una decadència de descobriments d'antibiòtics dels anys setanta en endavant, ha conduït a una situació actual amb pocs antibiòtics nous a la prova clínic. És a dir, la majoria d'antibiòtics dels assaigs clínics actuals són derivats de classes conegudes d'antimicrobians o antibiòtics sintètics en lloc de noves classes d'antibiòtics.



*II-Il·lustració 17 Línia cronològica de la descoberta i evolució dels antibiòtics (1900-2010).
 Font: Science Direct*

2.2 CLASSIFICACIÓ I CARACTERÍSTIQUES DELS ANTIBIÒTICS

Els antibiòtics constitueixen un grup de substàncies molt heterogeni, cada una amb un comportament farmaco-dinàmic (acció del fàrmac sobre l'organisme) i farmaco-cinètic (com l'organisme processa el fàrmac) diferent i una acció específica exercida sobre una estructura o funció particular.

Així doncs, els antibiòtics es poden classificar segons els criteris que mostra la taula següent:

Taula 7 Classificació dels antibiòtics

Origen	<ul style="list-style-type: none">• Naturals• Semi-sintètics• Sintètics
Espectre d'acció	<ul style="list-style-type: none">• Ampli• Reduït
Interacció amb el germen	<ul style="list-style-type: none">• Bactericides• Bacteriostàtics
Mecanisme d'acció	<ul style="list-style-type: none">• Inhibició de la paret bacteriana• Inhibició d'àcid fòlic• Inhibició de la síntesi de proteïnes• Inhibició del metabolisme dels àcids nucleics• Alteració de la membrana plasmàtica

2.2.1 Classificació segons l'origen

Segons l'origen de la seva síntesi, els antibiòtics es poden classificar en:

a. Naturals

Aquells antibiòtics que han estat sintetitzats per microorganismes vius, com ara fongs o bacteris, i s'han obtingut a partir del cultiu d'aquests en un medi enriquit.

b. Semi-sintètics

Aquells antibiòtics que s'han obtingut gràcies a la modificació química del nucli bàsic d'antibiòtic sintetitzat de manera natural amb l'objectiu de modificar algunes de les seves característiques i millorar-ne les propietats.

c. Sintètics

Aquells antibiòtics que s'obtenen com a conseqüència d'una síntesi totalment química. També es poden anomenar antibiòtics quimioteràpics.

2.2.2 Classificació segons l'espectre d'acció

Quan es parla de l'espectre d'acció d'un antibiòtic es fa referència a l'amplitud d'espècies diferents sobre les quals aquest té efecte. Per tant, es poden classificar els antibiòtics en dos grups segons el seu espectre:

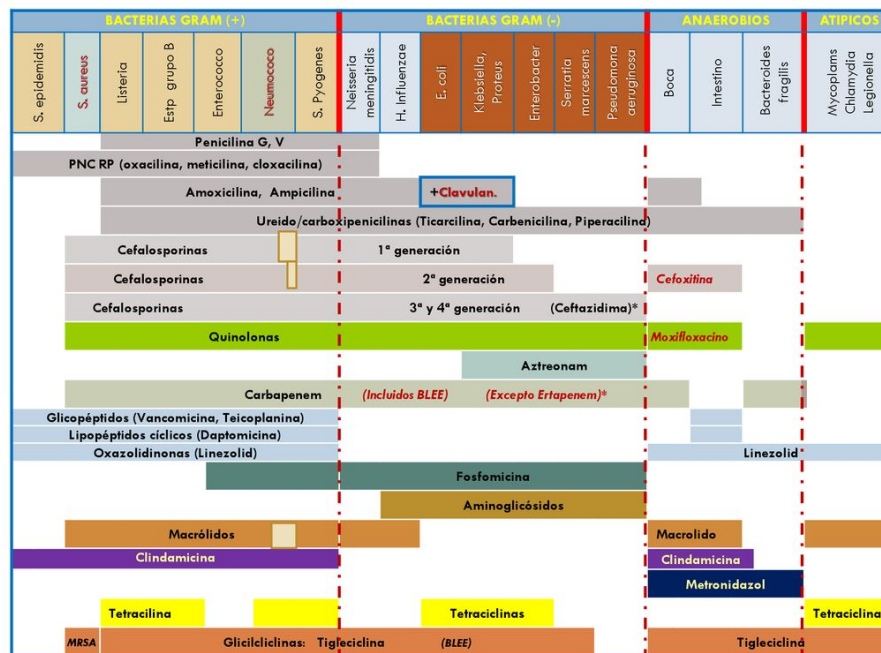
a. Espectre ampli

Inclou aquells antibiòtics que són actius sobre un nombre elevat d'espècies i gèneres diferents.

b. Espectre reduït

Inclou aquells antibiòtics que només són actius sobre un petit grup d'espècies i gèneres diferents, és a dir, són antibiòtics bastant selectius: no són actius contra la gran part de la microbiota²⁸ que protegeix l'organisme humà.

²⁸ **Microbiota:** totalitat de microorganismes, els seus elements genètics (genomes), i la interacció dins un medi biofísic particular.



Il·lustració 18 Espectre d'acció d'alguns antibiòtics habituals. Font: SlidePlayer

2.2.3 Classificació segons la interacció amb el germe

L'objectiu dels tractaments amb antibiòtics és controlar i disminuir el nombre de microorganismes viables, de manera que el sistema immunològic humà sigui capaç d'eliminar-los.

Així doncs, segons la interacció que s'estableix entre el germe i l'antibiòtic, podem distingir entre:

a. Bactericides

Són antibiòtics amb un efecte letal, és a dir, que mitjançant un procés de lisi, són capaços de provocar la mort bacteriana.

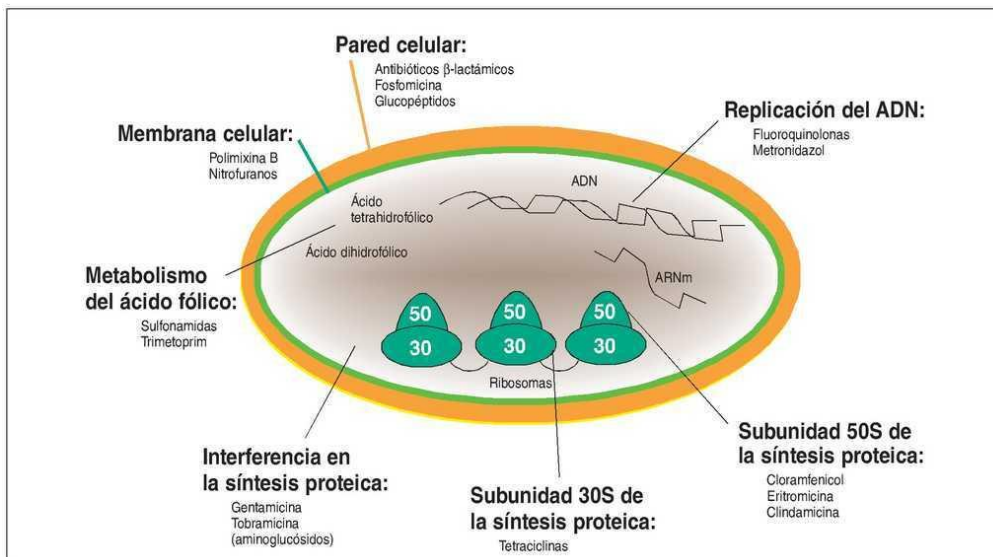
b. Bacteriostàtics

Són antibiòtics que no destrueixen les cèl·lules bacterianes sinó que n'impedeixen la proliferació i desenvolupament. Per tant, si es retira el tractament antibiòtic, els microorganismes poden replicar-se de nou.

L'efecte dels antibiòtics està relacionat directament amb el seu mecanisme d'acció, però per altra banda, factors com la fase de creixement del bacteri, la dosi d'antibiòtic administrada, el temps d'acció i el tipus de bacteri també determinen com serà la relació entre el germen i el fàrmac. És a dir, hi ha antibiòtics que en funció d'uns factors o uns altres, poden comportar-se com a bactericides o com a bacteriostàtics.

2.2.4 Classificació segons el mecanisme d'acció

No tots els antibiòtics funcionen de la mateixa manera. La major part actuen sobre estructures cel·lulars dels bacteris que no es troben en les cèl·lules animals dels mamífers i, per tant, això els permet no malmetre en gran mesura les cèl·lules dels pacient hostes. Els diferents mecanismes d'acció dels antibiòtics són:



Il·lustració 19 Esquema dels diferents mecanismes d'acció dels antibiòtics sobre les estructures d'un bacteri. Font: Elsevier

a. *Inhibició de la paret bacteriana*

Interfereixen la formació bioquímica de la paret cel·lular dels bacteris, que com s'ha especificat anteriorment (apartat 1.2.2), recobreix la membrana plasmàtica i té la funció de suport i protecció, i esdevenint una estructura clau en el procés de reproducció cel·lular.

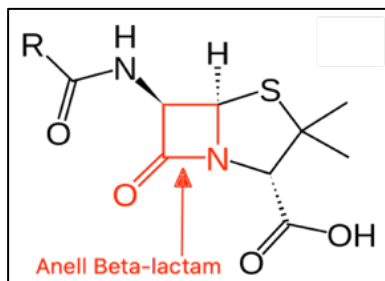
El fet d'inhibir la síntesi del peptidoglicà, fa que els bacteris morin degut a la lisi causada per la pressió que es forma al seu interior (generada per l'alta concentració de molècules i altres substàncies) o durant les fases reproductives (els enllaços que uneixen el peptidoglicà no són eficients).

Les cèl·lules eucariotes no tenen paret cel·lular i, per aquest motiu, els antibiòtics que actuen sobre aquesta estructura no causen efectes perjudicials per a la salut dels pacients, però per altra banda, els bacteris que no tenen paret cel·lular són resistents a aquests fàrmacs i, per tant, si no s'identifiquen correctament, en poden derivar greus conseqüències.

Engloba els següents grups d'antibiòtics:

- **Beta-lactàmics:**

Grup d'antibiòtics d'origen natural o sintètic que es caracteritzen per contenir un nucli amb estructura d'anell anomenat anell β -lactam.



Il·lustració 20 Estructura molecular del nucli de la penicil·lina. Font: Google Imatges (amb modificacions pròpies)

El seu mecanisme d'acció consisteix en la inhibició de l'última etapa de la formació de la paret cel·lular bacteriana, ja que les proteïnes diana²⁹ sobre les quals actuen (transpeptidases i carboxipeptidases) són uns enzims que contribueixen en la síntesi d'enllaços peptídics entre les cadenes de mureïna i la formació de peptidoglicà. Degut a aquest fet, no són efectius contra formes bacterianes latents ni bacteris que no tenen paret bacteriana.

Aquest grup inclou els antibiòtics derivats de la **penicil·lina**, **cefalosporines**, **monobactams** i **carbapenems**.

És freqüent que els bacteris desenvolupin resistència als antibiòtics β -lactàmics. El principal mecanisme de resistència és que sintetitzin l'enzim **β -lactamasa**, el qual ataca l'anell β -lactam. Per evitar les resistències, els antibiòtics d'aquest tipus porten incorporats inhibidors dels enzims (p.ex. àcid clavulànic).

- **Glicopèptids:**

Grup d'antibiòtics que, gràcies a la creació d'un complex, actuen sobre la paret bacteriana inhibint la síntesi i la unió de la segona capa del peptidglicà de la paret cel·lular.

Són antibiòtics molt actius sobretot davant de bacteris cocs Gram+. En l'actualitat, només hi ha dos tipus d'antibiòtics glicopèptids d'ús clínic: la **vancomicina** i la **teicoplanina**. La vancomicina (el més antic i utilitzat del dos) s'utilitza per a les infeccions per estafilococs resistents a la meticil·lina i altres tractaments específics quan altres antibiòtics no poden

²⁹ **Proteïnes diana:** aquelles amb les quals interactuen els fàrmacs.

utilitzar-se a causa d'hipersensibilitat o resistència bacteriana. La teicoplanina és menys activa que vancomicina contra alguns estafilococs coagulasa³⁰ negatius, però més activa contra els estreptococs.

b. Inhibició d'àcid fòlic

L'àcid fòlic és una substància essencial per a tots els éssers vius, ja que és un component necessari per a la síntesi de proteïnes estructurals, l'hemoglobina i les bases nitrogenades que formen part dels nucleòtids de l'ADN i l'ARN.

Els antibiòtics que inhibeixen la síntesi d'àcid fòlic són normalment bacteriostàtics, és a dir, necessiten l'ajuda del sistema immunitari de l'hoste per tal de poder eradicar definitivament les infeccions bacterianes.

Per altra banda, la toxicitat³¹ dels antibiòtics que utilitzen aquest mecanisme d'acció és selectiva, pel fet que les cèl·lules eucariotes no poden produir àcid fòlic sinó que l'obtenen a través de l'alimentació. Contràriament, les cèl·lules procariotes fabriquen elles mateixes la substància i, per tant, si aquesta síntesi queda inhibida, la població no pot proliferar.

Engloba els següents grups d'antibiòtics:

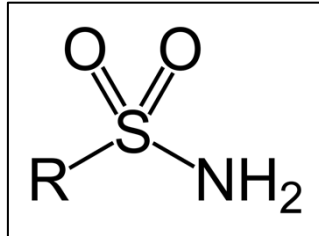
- **Sulfamides:**

Grup d'antibiòtics sintètics que contenen en la seva composició molecular el grup funcional sulfonamida. En els bacteris, les sulfonamides actuen

³⁰ **Coagulasa:** vegeu apartat 2 del Marc Pràctic I: Identificació de bacteris al laboratori

³¹ **Toxicitat:** mesura del grau en el qual una substància és tòxica o verinosa.

inhibint l'enzim dihidropteroat sintetasa (DHPS), implicat en la síntesi d'àcid fòlic.



Il·lustració 21 Estructura molecular de les sulfamides. Font: Viquipèdia

Inicialment eren antibiòtics d'ampli espectre molt utilitzats, ja que actuaven contra infeccions de bacteris tant Gram+ com Gram-. Tanmateix, amb el pas del temps han aparegut variants de bacteris resistents que n'han fet disminuir la utilitat. Per aquest motiu, actualment el seu espectre s'ha disminuït a només alguns bacteris (p. ex. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Calimmatobacterium granulomatis*, *Chlamydia* i *E.coli*).

- **Trimetoprims:**

Grup d'antibiòtics bacteriostàtics utilitzats principalment per al tractament d'infeccions urinàries. Altres usos inclouen infeccions d'otitis i diarrea del viatger³².

Els trimetoprims actuen sobre els bacteris inhibint la síntesi de l'enzim dihidrofolat-reductasa (DHFR), clau en el cicle de l'àcid fòlic. La inhibició d'aquest enzim provoca el bloqueig de la síntesi d'ADN, donant lloc a la mort cel·lular del bacteri.

³² **Diarrea del viatger:** procés infecció de caràcter lleu, en la major part dels casos. Afecta entre el 20 i el 50% de les persones que viatgen a zones tropicals i subtropicals d'Àfrica, Iberoamèrica i el sud-est asiàtic.

c. *Inhibició de la síntesi de proteïnes*

Hi ha antibiòtics que actuen sobre els ribosomes de les cèl·lules procariotes, els encarregats de dur a terme la síntesi proteica a partir de l'ARNr, procés necessari per al creixement i reproducció dels bacteris.

Tal i com s'ha detallat a l'apartat 1.2.5, hi ha diferències entre els ribosomes de les cèl·lules procariotes i els de les cèl·lules eucariotes: els primers són 70S mentre que els segons són 80S. Aquest fet és clau per explicar la toxicitat selectiva que presenten aquests antibiòtics, ja que la diferència de mides entre els dos ribosomes permet una bona identificació per part dels antibiòtics, que només actuen contra els bacteris sense perjudicar les cèl·lules de l'hoste.

Engloba els següents grups d'antibiòtics:

- **Tetraciclines:**

Grup d'antibiòtics d'ampli espectre (actius sobre microorganismes Gram+ i Gram-, patògens intracel·lulars, etc.) produïts pel *Streptomyces aureofaciens* i *Streptomyces rimosus*. Tot i que d'entrada són bacteriostàtics, en altes dosis es comporten com a antibiòtics bactericides.

Aquests antibiòtics actuen inhibint la síntesi proteica unint-se a la subunitat 30S del ribosoma després d'haver penetrat a l'interior de la cèl·lula bacteriana a través d'un transport actiu³³ (units a Mg²⁺). Atès que

³³ **Transport actiu:** transport de substàncies en contra de gradient electroquímic, per fer aquest transport es requereix despesa energètica en format d'ATP.

les cèl·lules eucariotes costen més de penetrar (tenen una estructura més complexa), els antibiòtics no poden interferir en els ribosomes d'aquestes.

- **Aminoglicòsids:**

Grup d'antibiòtics naturals o semi-sintètics i bactericides, aïllats de soques de *Streptomyces* o *Micromonospora*. El seu espectre és força ampli, ja que són actius contra els estafilococs bacteris Gram –, principalment de les espècies *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonadaceae*. En qualsevol cas tenen acció enfront bacteris anaerobis.

El mecanisme d'acció dels aminoglicòsids consisteix en penetrar dins la cèl·lula bacteriana i romandre a l'espai periplàsmic, esperant ser absorbits per la membrana plasmàtica. En el citosol, s'uneixen de manera irreversible a la subunitat ribosòmica 30S, de manera que crea un complex que origina una incorrecta lectura del codi genètic durant el procés de traducció proteica. Conseqüentment, la síntesi de proteïnes és bloquejada o, en cas de poder-se realitzar, les proteïnes sintetitzades són defectuoses, fet que impossibilita el desenvolupament i reproducció dels bacteris.

Els antibiòtics més destacats d'aquest grup són l'**estreptomicina** i la **gentamicina**.

- **Oxazolidones:**

Grup d'antibiòtics totalment sintètics, habitualment bactericides, que s'utilitzen per tractar infeccions de bacteris patògens Gram+, tant cocs (estafilococs, estreptococs, enterococs i pneumococs), incloent microorganismes resistents a la penicil·lina, meticil·lina i vancomicina (p.ex. *S.aureus* resistent a la meticil·lina), com altres bacils.

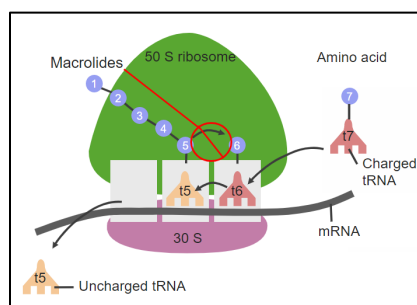
Les oxazolidones actuen acoblant-se a la zona de la subunitat 50S del ribosoma bacterià que està en contacte amb la subunitat 30S, fent que el complex d'iniciació necessari per començar el procés de traducció no es pugui crear correctament i, per tant, s'inhibeixi la síntesi proteica de les cèl·lules bacterianes.

Dins d'aquest grup destaquen el **linezòlid** i el **tedizòlid**.

- **Macròlids:**

Grup d'antibiòtics semi-sintètics l'activitat dels quals està produïda per un anell macròlid, que és un gran anell de lactona³⁴ macrocíclic en el que s'uneixen diversos sucres desoxi. El seu espectre és bastant reduït ja que no son actius contra bacteris aerobis Gram+ ni anaerobis.

El seu sistema d'acció consisteix en la unió amb la subunitat 50S dels ribosomes (fet que els diferencia dels aminoglicòsids, que s'uneixen a la subunitat petita). Gràcies a aquesta unió, el procés d'acoblament del ribosoma a la superfície dels orgànuls i la introducció de la proteïna "immadura" al seu interior (**translocació ribosomal**) queda bloquejat i s'afecta la síntesi proteica.



Il·lustració 22 Mecanisme d'acció dels macròlids. Font: The Lecturio Medical Concept Library

³⁴ **Lactona:** èster cíclic format intramolecularment a partir d'un hidroxiacid.

- **Amfenicols:**

Grup d'antibiòtics d'espectre d'acció molt ampli contra bacteris Gram+ (p. ex. *S.aureus*, tant resistent com sensible a l'oxacil·lina), Gram-, anaerobis i altres gèrmens intracel·lulars.

Els anfenicols actuen inhibint la síntesi proteica bacteriana unint-se a la subunitat 50S del ribosoma després d'haver entrat dins la cèl·lula per difusió facilitada ³⁵. D'aquesta manera impedeix que l'enzim **transpeptidasa**, que contribueix a la formació de les cadenes que constitueixen el peptidoglicà de la paret cel·lular, pugui realitzar la seva funció adequadament. Per tant, aquest tipus d'antibiòtics bloquegen la síntesi o elongació de les cadenes peptídiques i produeixen una acció bactericida.

El **cloramfenicol** és el principal representant d'aquest grup.

- **Lincosamides:**

Grup d'antibiòtics obtinguts a partir del bacteri *Streptomyces lincolnensis*. Generalment són bactericides, però depenent de la concentració i tipus de microorganisme al qual s'enfronten poden tenir un comportament bacteriostàtic). L'espectre d'aquests antibiòtics és força ampli, ja que són actius enfront bacteris Gram+ (a excepció dels enterococs) i microorganismes anaerobis.

³⁵ **Difusió facilitada:** una forma de transport passiu facilitada per proteïnes de transport. La difusió facilitada pot ocórrer a través de membranes biològiques o a través de compartiments aquosos d'un organisme

Les lincosamides tenen un mecanisme d'acció semblant al dels macròlids, ja que s'uneixen a la subunitat 50S dels ribosomes bacterians interferint la síntesi de proteïnes .

La **clindamicina** i la **lincomicina** són les representants més destacables d'aquest grup.

d. Inhibició del metabolisme dels àcids nucleics

Els antibiòtics que actuen inhibint el metabolisme dels àcids nucleics són similars a les quimioteràpies: destrueixen els àcids nucleics del material genètic dels bacteris (ADN i ARN).

D'aquesta manera, les principals funcions genètiques dels microorganismes es veuen pertorbades, ja que es creen còpies de material genètic errònies (o ni tant sols s'arriben a crear) i impossibiliten la capacitat de reproducció i síntesi proteica dels bacteris.

Els àcids nucleics són essencials en tots els organismes, tant eucariotes com procariotes. Per aquest motiu, els antibiòtics en qüestió tenen una toxicitat poc selectiva. Tanmateix, les cèl·lules eucariotes presenten uns enzims essencials anomenats topoisomereses II, mentre que els enzims de les procariotes són **topoisomereses IV**. Aquesta diferència (sobretot a nivell estructural) permet els antibiòtics d'atacar de manera més selectiva sobre els bacteris.

Engloba els següents grups d'antibiòtics:

- **Quinolones:**

Grup d'antibiòtics sintètics d'efecte bactericida que actuen inhibint de manera selectiva la síntesi d'àcids nucleics.

Quan les quinolones penetren a la cèl·lula bacteriana, poden actuar sobre dues proteïnes diferents: sobre l'enzim bacterià **ADN-girasa**, que intervé en el procés de plegament en forma de doble hèlix de l'ADN, o bé sobre la **topoisomerasa IV**, ambdues proteïnes fonamentals per una correcta estructura tridimensional del material genètic. Una vegada inhibides per l'antibiòtic, la ADN-girasa o la topoisomerasa no poden realitzar les seves funcions, les cèl·lules bacterianes no poden replicar-se i el material genètic no es pot (des)empaquetar, donant lloc a la mort cel·lular.

Atès que les cèl·lules eucariotes disposen únicament de topoisomerasa II, no són antibiòtics gaire tòxics per als individus que en fan ús.

Entre les quinolones, hi ha antibiòtics com la **ciprofoxacina** i l'**àcid nalidíxic**.

- **Rifampicina:**

Grup d'antibiòtics bactericides i d'ampli espectre. Es tracta de compostos semi-sintètics que deriven de l'*Amycolatopsis rifamycina* (conegut també com a *Streptomyces mediterranei*).

El seu mecanisme d'acció es basa en la inhibició de l'enzim **ARN-polimerasa**. Aquest enzim, responsable de la transcripció d'ADN a ARN per a la síntesi de proteïnes, no és igual en les cèl·lules eucariotes i procariotes, sinó que presenta algunes algunes característiques diferents (concretament a la subunitat beta, on actua l'antibiòtic). Així doncs, les cèl·lules són aquestes diferències les que permeten a les rifampicina actuar únicament sobre els bacteris, sense causar danys secundaris als pacients.

e. *Alteració de la membrana plasmàtica*

Existeixen uns antibiòtics que inhibeixen el creixement dels bacteris mitjançant una sèrie de processos, com ara la dissolució de lípids, que deterioren els components que constitueixen la seva membrana plasmàtica. En conseqüència, la membrana perd la seva capacitat de permeabilitat selectiva³⁶ i totes les substàncies (incloent les molècules vitals) poden entrar i sortir de la cèl·lula bacteriana amb descontrol.

Degut al fet que les membranes de les cèl·lules eucariotes i procariotes comparteixen moltes semblances, aquests tipus d'antibiòtics presenten una elevada toxicitat per als pacients.

Inclou els següents grups d'antibiòtics:

- **Daptomicines:**

Grup d'antibiòtics lipopeptídics usats en el tractament d'infeccions causades per bacteris **Gram+**. Es tracta d'uns compostos que es troba de manera natural en el bacteri *Streptomyces roseosporus* i el seu mecanisme d'acció es basa en la unió (gràcies a la presència de molècules de calci) a la membrana plasmàtica de les cèl·lules bacterianes, provocant així una despolarització i posterior inhibició de la síntesi proteica i d'àcids nucleics.

³⁶ **Permeabilitat selectiva:** capacitat d'escollir o seleccionar els soluts que poden passar i els que no regulen així el transport de molècules i ions a través de la membrana.

El particular mecanisme d'acció de les daptomicines, les fa útils pel tractament d'infeccions causades per bacteris resistents a múltiples fàrmacs.

- **Polimixines:**

Grup d'antibiòtics sintetitzats de manera natural pel bacteri *Paenibacillus polymyxa*. L'espectre d'activitat de les polimixines és reduït, ja que actuen exclusivament contra els bacils **Gram-** (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *salmonel·la*, *Shigella*, entre d'altres).

Quan un antibiòtic del grup de les polimixines interactua amb els fosfolípids de la part externa de la cèl·lula bacteriana, la membrana plasmàtica perd la seva estructura, modificant a la vegada la seva permeabilitat. En conseqüència, s'alteren les propietats osmòtiques³⁷ d'aquesta, la qual acaba trencant-se i donant lloc a la mort del bacteri. Com que els bacteris Gram+ disposen d'una gruixuda capa de peptidglicà que impedeix la interacció dels antibiòtics amb la membrana, aquests no es veuen afectats per aquest tipus d'antimicrobians.

Malgrat haver-hi 5 tipus diferents de polimixines (A, B, C, D i E), només 2 (**polimixina B** i **polimixina E**) són utilitzats a fàrmacs antimicrobians; la resta són compostos summament tòxics.

³⁷ **Osmosi:** En un sistema de dues dissolucions de concentracions diferents però amb el mateix dissolvent i separades per una membrana semipermeable, tendència a passar dissolvent de la dissolució menys concentrada a la més concentrada.

3. RESISTÈNCIA BACTERIANA ALS ANTIBIÒTICS

Com ja s'ha esmentat (apartat 2.1), el descobriment de la penicil·lina l'any 1928 va suposar un impuls cabdal per a la síntesi i producció comercial de molts altres antibiòtics.

A nivell mundial, cada any se'n fabriquen més de 100 tones³⁸ i el seu consum ha tingut un fort impacte sobre els diferents bacteris que habiten la Terra: cada vegada hi ha més soques bacterianes amb la capacitat de resistir als antibiòtics, és a dir, microorganismes que poden créixer i dur a terme les seves funcions en presència d'aquests fàrmacs. El fenomen és conegut com a **resistència bacteriana**.

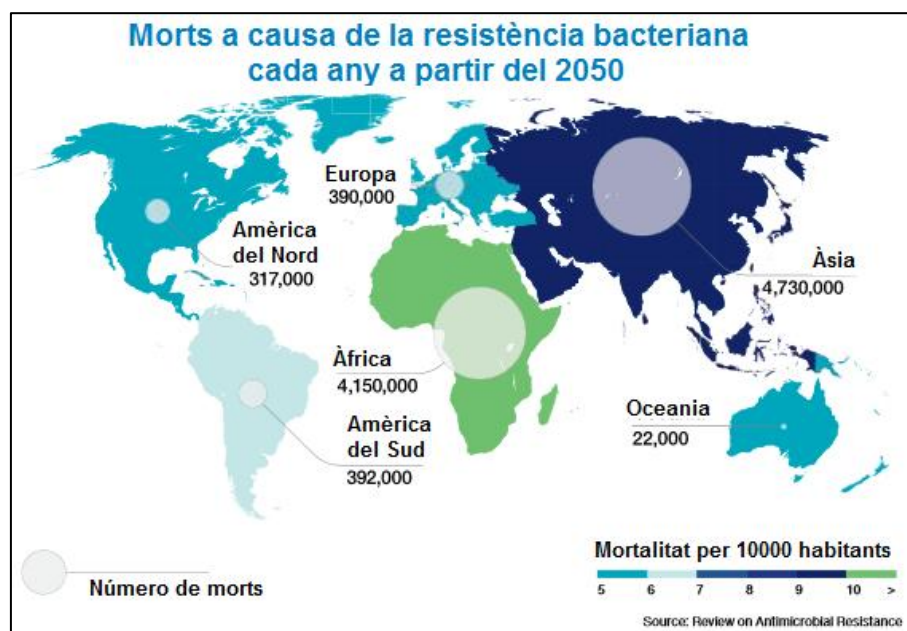
Algunes soques de bacteris han adquirit resistència a tots els agents utilitzats habitualment habitualment. Un dels casos més coneguts és del *Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina (**SARM**) el qual, a part de ser resistent a la meticil·lina (un antimicrobià que es va desenvolupar específicament per lluitar contra *S.aureus* productor de penicil·linasa), també ho és als aminoglicòsids, macròlids, tetraciclina, cloramfenicol i lincosamides. Un altre exemple de microorganismes multiresistents són els bacteris productors d'enzims beta-lactamasa d'espectre ampliat (**BLEA**), principalment *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*, que poden contraure resistència a penicil·lines i cefalosporines.

La resistència bacteriana als antibiòtics pot presentar-se com una **característica natural** dels bacteris, si la colònia ha estat resistent des de

³⁸ Salud, E. (2021, 22 julio). Producción Y Consumo De Antibióticos | Producción Industrial. Esfera Salud. <https://esferasalud.com/antimicrobianos2/antibioticos/produccion-y-consumo-de-antibioticos>

l'origen. Tanmateix, també pot ser **resistència adquirida** com a conseqüència d'una mutació genètica o degut a diversos fenòmens de parasexualitat bacteriana.

L'augment del bacteris resistents suposa una greu amenaça per a la salut pública: actualment a Espanya moren 3.000 persones cada any degut a infeccions bacterianes resistents i segons estimacions de l'Organització Mundial de la Salut (OMS)³⁹, l'any 2050 les resistències antibiòtiques podrien causar una mitjana de 10 milions de morts anuals al món (il·lustració 23). A més, aquestes infeccions prolonguen les estades hospitalàries, fet que té com a conseqüència un ascens de costos sanitaris i de productivitat que s'estimen en 1,5 bilions d'euros / any a tot el món.



Il·lustració 23 Predicció de les morts anuals causades per la resistència als antibiòtics l'any 2050.
Font: Review on Antimicrobial Resistance 2014

³⁹ Institut de Salut Global de Barcelona. (s. f.). ISGlobal - Resistències Antimicrobianes. ISGlobal. <https://www.isglobal.org/ca/antimicrobial-resistance>

Per altra banda, s'ha pogut comprovar que, tot i que els bacteris resistents representen una de les fonts més importants d'infeccions adquirides a la població institucionalitzada (hospitals i residències de gent gran), llocs on hi ha una proporció més alta de persones amb nivells de defenses baixos que conviuen en un cercle tancat, darrerament han començat a afectar també la població comunitària.

L'OMS té publicada una llista⁴⁰ on hi figuren les 12 famílies de bacteris més perilloses per a la salut dels humans:

Taula 8 Llista de patògens més perillosos segons la OMS

PRIORITAT 1: CRÍTICA	<ul style="list-style-type: none">• <i>Acinetobacter baumannii</i>, resistent als carbapenems• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, resistent als carbapenems• <i>Enterobacteriaceae</i>, resistents als carbapenems, productores de BLEA
PRIORITAT 2: ELEVADA	<ul style="list-style-type: none">• <i>Enterococcus faecium</i>, resistent a la vancomicina• <i>Staphylococcus aureus</i>, resistent a la meticil·lina• <i>Helicobacter pylori</i>, resistent a la claritromicina• <i>Campylobacter spp.</i>, resistent a les fluoroquinolones• <i>Salmonellae</i>, resistent a las fluoroquinolones• <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, resistent a la cefalosporina i a les fluoroquinolones
PRIORITAT 3: MITJANA	<ul style="list-style-type: none">• <i>Streptococcus pneumoniae</i>, resistent a la penicil·lina• <i>Haemophilus influenzae</i>, resistent a l'ampicil·lina• <i>Shigella spp.</i>, resistent a les fluoroquinolones

⁴⁰ Lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. (2017, 27 febrero). Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

Tot i que, com ja s'ha comentat, la resistència als antibiòtics és, d'entrada, un fenomen natural, aquest increment de la prevalença⁴¹ de bacteris resistents es pot explicar gràcies a quatre factors clau:

1) Mal ús dels antibiòtics: l'excessiva prescripció d'aquests fàrmacs, el seu ús en les indústries alimentàries (sobretot càrniques) i la seva fàcil disponibilitat a les farmàcies, que permet a la població fer-ne ús sense prescripció mèdica, donen lloc a un consum abusiu i inadequat d'antimicrobians. A més, aquest mal ús dels antibiòtics es veu accentuat atès que la majoria del públic desconeix els riscos que comporten.

2) Falta o excés d'higiene: sovint en llocs on freqüenta molta gent (transport públic, supermercats, etc.) les normes d'higiene, sobretot de mans, no es compleixen, la qual cosa afavoreix un augment de les infeccions. Per altra banda, l'ús intensiu de productes desinfectants en hospitals i centres d'atenció a les persones també provoca una selecció natural dels bacteris de l'ambient cap a formes resistents.

3) Creixement del turisme: el desplaçament de milions de persones cada dia arreu del planeta afavoreix la propagació de les infeccions causades per bacteris resistents.

4) Falta de recursos en investigació: el nombre de nous antibiòtics eficaços s'ha reduït notablement durant les últimes dècades per una reducció marcada dels recursos dedicats a la seva investigació. Això,

⁴¹ **Prevalença:** Proporció d'individus afectats per una mateixa malaltia en una població determinada i durant un temps determinat.

sumat a la manca de desenvolupament en tècniques d'identificació ràpides, beneficia l'auge en els índex de resistència.

3.1 MECANISMES DE VARIACIÓ GENÈTICA DELS BACTERIS

Des que es van començar a utilitzar els antibiòtics per al tractament d'infeccions bacterianes, es va observar com algunes espècies de bacteris presentaven una resistència natural a la seva acció. Es va arribar a la conclusió que aquest comportament era degut al fet que aquests bacteris no disposaven de la **molècula diana** sobre la qual actua l'antibiòtic, i per tant, no els feien cap efecte.

No obstant, no tots els bacteris resistents als antibiòtics ho han estat des de l'origen, sinó que una gran majoria han adquirit la resistència amb el pas dels anys, és a dir, algunes soques bacterianes que abans eren sensibles a un tipus d'antibiòtic, ara han esdevingut resistents.

Com en qualsevol **procés evolutiu**, la resistència als antibiòtics és el resultat de l'aparició d'una sèrie de canvis a l'atzar i una posterior selecció dels microorganismes resistents. Els gens responsables de la resistència als antibiòtics poden ser transferits als bacteris a partir de dues vies: mitjançant **mutacions** espontànies en el seu material genètic o bé gràcies a mecanismes de **parasexualitat** (conjugació, transformació i transducció).

3.1.1 Mutacions bacterianes

Les mutacions es defineixen com a alteracions heretables en la seqüència de nucleòtids⁴² que conformen el material genètic d'organisme. Les mutacions

⁴² **Nucleòtids**: són les unitats estructurals bàsiques dels àcids nucleics, és a dir, els àcids nucleics estan formats per l'encadenament de nucleòtids. També es poden trobar lliures a totes les cèl·lules.

poden tenir lloc en qualsevol punt de l'ADN i, en conseqüència, modificar la síntesi d'algunes proteïnes resultants que són codificades pel genoma⁴³.

Atès que, com s'ha explicat a la secció 1.3.2, els bacteris són organismes que es reproduïxen a partir d'un procés de bipartició, la totalitat del seu ADN (inclòs aquell que conté mutacions) és heretat pels descendents. Els bacteris que han adquirit una mutació s'anomenen **bacteris mutants**.

Algunes mutacions tenen lloc de manera **espontània** com a conseqüència de substitucions, delecions i insercions de bases nitrogenades⁴⁴ a causa d'un error en el procés de replicació de l'ADN. Aquest tipus de mutacions, tot i presentar-se en baixes freqüències en cèl·lules eucariotes, per als bacteris són la principal font de **variabilitat genètica**, ja que les poblacions són més grans i el temps entre dues generacions és molt curt. Tanmateix, les mutacions també poden haver-se produït arran d'una alteració a l'ADN degut a l'acció **d'agents mutàgens físics**, com ara radiacions ionitzants (raigs X, llum ultraviolada, raig gamma, etc.) i **mutàgens químics**.

Hi ha una gran varietat de mutacions. Mentre que algunes no afecten el fenotip (característiques observables) i queden silenciades, altres són capaces de modificar una proteïna estructural o enzim i donen lloc a importants conseqüències. Aquestes últimes, si es produeixen, per exemple, sobre els antígens superficials d'un bacteri patògen, poden modificar-ne la virulència, ja que no seran reconeguts pel sistema immunitari de l'individu infectat. També hi ha mutacions que canvien la diana sobre la qual actuen els antibiòtics, d'aquesta manera augmenten la resistència dels bacteris.

⁴³ **Genoma:** tot el material genètic contingut en els cromosomes d'un organisme.

⁴⁴ **Bases nitrogenades:** compostos orgànics que conformen una part cabdal dels nucleòtids i, segons l'ordre amb què estan combinades, contenen la informació genètica i constitueixen els gens del genoma.

De tota manera, els bacteris mutants només substitueixen les soques originals quan la característica que han adquirit gràcies a la mutació suposa un **avantatge** per a les condicions ambientals. Aquest és el cas de les noves soques resistents als antibiòtics.

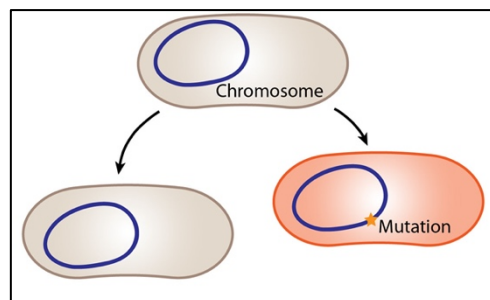
3.1.2 Fenòmens de parasexualitat bacteriana

En el món dels bacteris també hi ha sexualitat (entenent la sexualitat com a procés d'intercanvi de material genètic per obtenir noves combinacions de gens). No obstant, a diferència del que passa en els animals i les plantes, en els bacteris la sexualitat actua de manera independent a la reproducció. Per aquest motiu l'intercanvi de material genètic entre bacteris s'anomena **parasexualitat**.

La transferència de gens es pot realitzar a través de dos mecanismes diferents: **transferència vertical** i **transferència horitzontal**. El primer és un sistema més habitual i senzill, mentre que el segon és característic dels bacteris i és un sistema més complex.

Transferència vertical de gens

Mecanisme de transferència genètica que es basa en la transmissió de gens entre els bacteris i les cèl·lules bacterianes descendents. La reproducció asexual dels bacteris es realitza a través de la mitosi (bipartició), que és un procés de divisió cel·lular en què únicament cal un individu per generar descendència. La mitosi dona com a resultat dues cèl·lules filles amb el genoma idèntic, ja que abans de la divisió l'ADN es duplica i, per tant, aquestes han heretat tot el genoma del progenitor.



*Il·lustració 24 Transferència de gens vertical.
Font: Google imatges*

D'aquesta manera, si es dona el cas que un bacteri adquireix una característica que és beneficiosa per a la seva supervivència (p.ex. resistència als antibiòtics) degut a una mutació en el seu ADN, la mutació, que es trobarà en el seu material genètic, es transmetrà als bacteris descendents després de la bipartició. Igualment, la mutació es transmetrà a les següents generacions successivament, i permetrà així la proliferació de la nova soca mutada.

Transferència horitzontal de gens

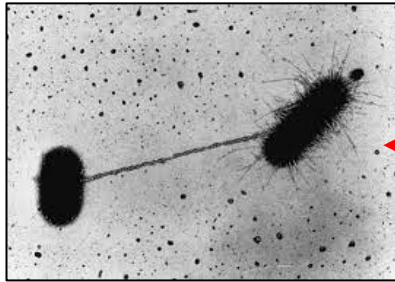
Mecanisme de transferència genètica considerat fonamental per a l'evolució dels organismes procariotes que es basa en la transmissió de material genètic entre un bacteri i un altre que no és necessàriament el seu descendent. A l'interior d'aquest bacteri l'ADN exogen pot degradar-se sense provocar cap modificació, adquirir una forma circular donant lloc a un plasmidi o fusionar-se en el cromosoma bacterià, fent que la informació genètica sigui heretable per a les cèl·lules descendents.

Aquest intercanvi de material genètic és possible gràcies a l'existència de tres fenòmens parasexuals: la conjunció, la transformació i la transducció.

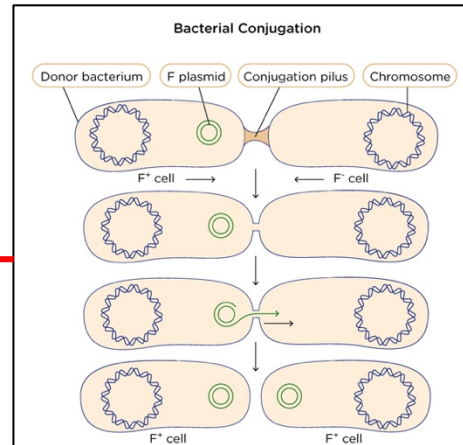
- **Conjugació:**

Sistema a través del qual un bacteri donant estableix contacte directe amb el bacteri receptor mitjançant el *pili* o pèl sexual. D'aquesta manera, a través del *pili*, la informació genètica es transmet d'un bacteri a l'altre. El material genètic que es transfereix és el plasmidi del donant, que posteriorment replica el seu ADN i torna a l'estat inicial.

Per dur a terme la conjugació bacteriana és necessari que els dos organismes en qüestió pertanyin a la mateixa espècie.



Il·lustració 26 Conjugació entre dues cèl·lules bacterianes. Font: Google Imatges

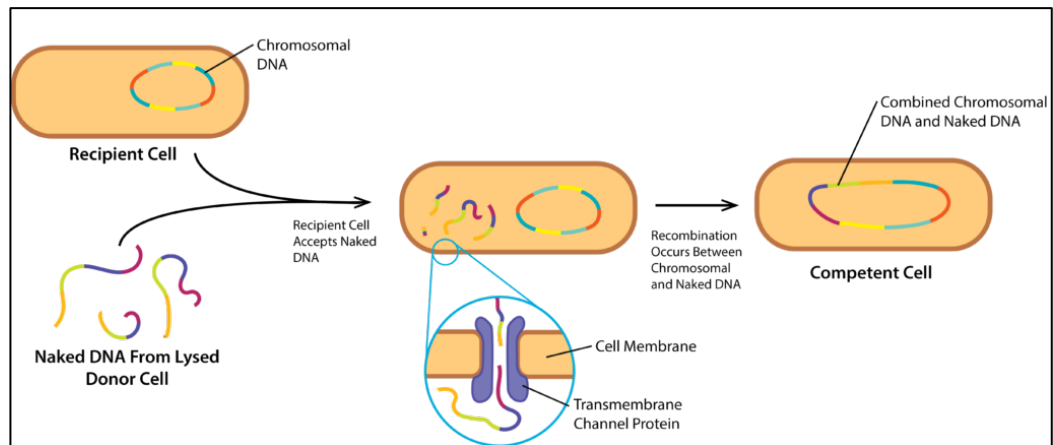


Il·lustració 25 Esquema del mecanisme de conjugació. Font: Google Imatges

- **Transformació:**

Sistema gràcies al qual un bacteri receptor incorpora ADN exogen provinent del medi, habitualment fragments de material genètic alliberats després de la lisi i mort d'un altre bacteri. Per tant, es tracta d'un mecanisme en el qual no hi ha interacció entre dos bacteris.

Aquesta capacitat d'adquirir ADN lliure del medi és deu al fet que alguns bacteris (p.ex *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*), anomenats competents, presenten unes proteïnes específiques a la paret cel·lular que els permeten de captar el material genètic exogen.



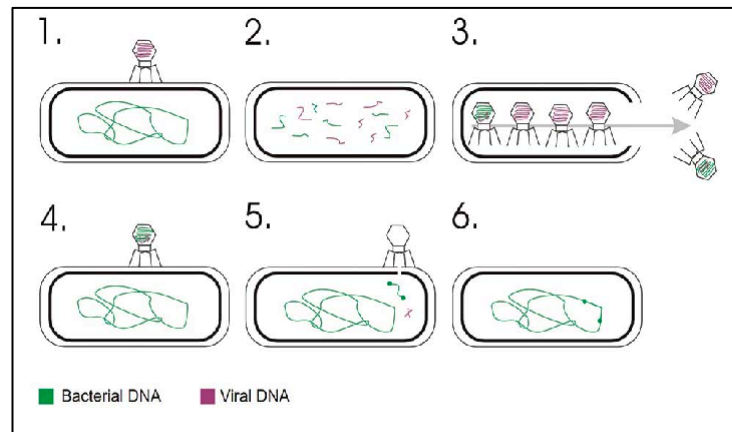
Il·lustració 27 Mecanisme de transformació bacteriana. Font: PNGkit

- **Transducció:**

Sistema de transferència de material genètic indirecte entre un bacteri donant i un portador gràcies a un bacteriòfag⁴⁵ que infecta el portador.

Durant la transducció el virus infecta el bacteri donant tot introduint-hi el seu material genètic i deixant a l'exterior la càpsida. D'aquesta manera, el bacteriòfag uneix el seu ADN amb la informació genètica de la cèl·lula bacteriana i inicia un procés de replicació. Ocasionalment, durant aquesta replicació es produeixen errors i el virus incorpora en el seu material genètic ADN del bacteri infectat. Conseqüentment, si aquesta partícula vírica s'uneix a un segon bacteri no l'infectarà, sinó que li introduirà l'ADN bacterià de la cèl·lula anterior.

⁴⁵ **Bacteriòfag:** Virus que es desenvolupa en els bacteris i que, en multiplicar-se en llur citoplasma, els provoca la lisi.



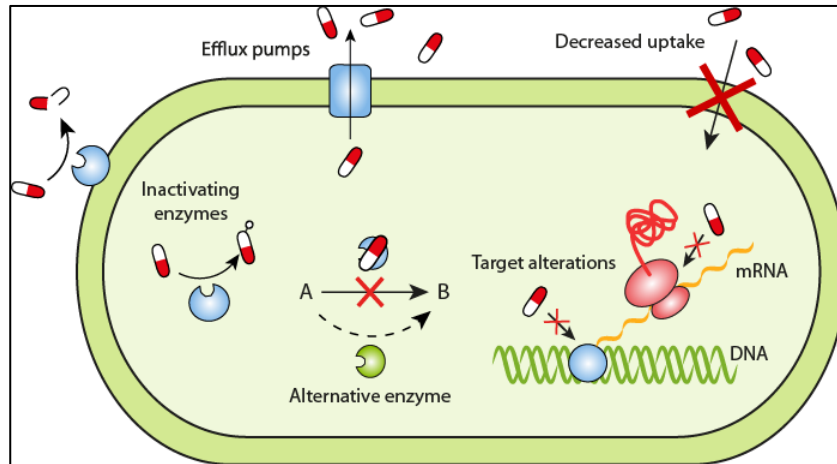
Il·lustració 28 Esquema del mecanisme de transducció bacteriana. Font: Viquipèdia

En aquest cas, atès que els bacteriòfags només afecten a uns bacteris concrets, l'intercanvi de material genètic té lloc entre microorganismes de la mateixa espècie.

3.2 MECANISMES DE RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS

Per tal de poder sobreviure en presència d'un antibiòtic, els bacteris han d'interrompre l'acció de l'agent antimicrobià mitjançant el desenvolupament de diferents mecanismes de resistència. Això pot implicar un impediment de l'accés dels antibiòtics a la cèl·lula bacteriana o l'eliminació o fins i tot la degradació del component actiu d'aquests.

No hi ha un únic mecanisme de resistència bacteriana capaç d'explicar per què tots els bacteris són resistents a un antibiòtic determinat. De fet, en moltes ocasions, diversos mecanismes diferents es desenvolupen junts en un mateix bacteri i treballen junts per conferir resistència a un sol agent antimicrobià. Fins i tot, diversos mecanismes en diferents bacteris poden aconseguir els mateixos resultats.



Il·lustració 29 Esquema dels mecanismes de resistència bacteriana. Font: ReAct

Hi ha tres mecanismes de resistència principals:

3.2.1 Alteracions de permeabilitat

Mecanisme a partir del qual els bacteris adquireixen resistència reduint la quantitat d'antibiòtic que penetra en el medi intracel·lular. L'alteració de la permeabilitat de la cèl·lula bacteriana pot ser conseqüència d'una disminució de la **permeabilitat de la membrana plasmàtica** (en el cas de la fosfomicina i l'ampicil·lina) o bé degut a la presència d'una **bomba d'expulsió activa** (com passa amb la tetraciclina).

Disminució de la permeabilitat de la membrana plasmàtica

Les **porines** són proteïnes que comuniquen la membrana cel·lular interna i externa dels bacteris Gram-. La funció principal d'aquestes proteïnes és regular el transport de molècules és a dir, funcionen com a porus de difusió passiva⁴⁶

⁴⁶ **Difusió passiva:** moviment de substàncies bioquímiques, atòmiques o moleculars a través de les membranes de la cèl·lula sense necessitat d'aportació d'energia.

que ajuden les substàncies, com els antibiòtics, a passar del medi intracel·lular a l'extracel·lular i viceversa.

No obstant, si es produeix una mutació en el gen que codifica la síntesi de porines i fa que aquestes canviïn la seva conformació o no s'expressin, els antibiòtics no poden realitzar la seva funció a l'interior de la cèl·lula bacteriana ja que no hi poden accedir i, per tat, el bacteri esdevé resistent.

Increment de l'expressió de bombes d'expulsió activa

Les **bombes d'expulsió** són mecanismes emprats en el transport actiu (amb aportació d'energia) que es troben a la membrana plasmàtica i actuen expulsant els substrats innecessaris per als bacteris de manera natural. D'aquesta manera, si el nombre de bombes d'expulsió augmenta, els antibiòtics són expulsats cap a l'exterior i no poden acumular-se en quantitat suficient com per actuar de manera eficaç, donant lloc així a la resistència del bacteri.

3.2.2 Inactivació de l'antibiòtic

Mecanisme de resistència emprat per la majoria de bacteris Gram+ i Gram- que es basa en la síntesi d'enzims que tenen la capacitat de degradar els antibiòtics o modificar-ne la composició. La síntesi d'aquests enzims és deguda normalment a una mutació o l'adquisició de plasmidis exògens. Així doncs, quan l'antibiòtic penetra a l'interior del bacteri és ràpidament hidrolitzat per un enzim i, per tant, no pot actuar.

El mecanisme d'inactivació enzimàtica és propi dels bacteris resistents als betalactàmics, que sintetitzen l'enzim beta-lactamasa.

3.2.3 Alteració de la diana de l'antibiòtic

Mecanisme que consisteix en una alteració per part del bacteri del seu punt diana, fet que impedeix o dificulta l'acció de l'antibiòtic.

Com ja s'ha vist a l'apartat 2.2.4, un dels llocs d'acció dels antibiòtics són els ribosomes. D'aquesta manera, modificacions a les subunitats ribosòmiques 30S i 50S generen resistència als aminoglicòsids i macròlids, respectivament. Per altra banda, per exemple, canvis en l'ADN-girasa i topoisomerasa semblen ser responsables de la resistència a les quinolones.

3.3 TIPUS DE RESISTÈNCIA BACTERIANA

Les resistències bacterianes poden ser de moltes tipologies diferents en funció de les seves característiques. Principalment es pot parlar dels següents tipus de resistència als antibiòtics:

- **Resistència natural:** terme que s'utilitza quan el bacteri no posseeix l'estructura diana sobre la qual té acció l'antibiòtic.
- **Resistència intrínseca:** terme que s'utilitza quan el bacteri desenvolupa un mecanisme de resistència de manera natural.
- **Resistència creuada:** terme que s'utilitza quan un bacteri posseeix un mecanisme de resistència que afecta a diferents antibiòtics pertanyents a la mateixa família.
- **Multiresistència / resistència politròpica:** terme que s'utilitza quan un bacteri és resistent a dues o més famílies d'antibiòtics diferents gràcies a un sol mecanisme de resistència.
- **Resistència extensa:** terme que s'utilitza quan un bacteri, a part de presentar resistència a un gran ventall d'antibiòtics, també presenta una alta probabilitat d'esdevenir resistent a tots els antimicrobians aprovats.

- **Panresistència:** terme que s'utilitza quan un bacteri és resistent a tots els grups d'antibiòtics. Aquest tipus de bacteris són molt perillosos ja que no hi ha cap tractament antimicrobià capaç de fer-los front.

Taula 9 Classificació de les resistències bacterianes

Orígen natural o mutacional	Degut a la transferència genètica
<ul style="list-style-type: none">• Resistència natural• Resistència intrínseca• Resistència creuada	<ul style="list-style-type: none">• Multiesistència /resistència politròpica• Resistència extensa• Panaresistència

MARC PRÀCTIC - I: Identificació de bacteris multiresistents al laboratori

1. INTRODUCCIÓ

Les tasques que es realitzen en un laboratori de microbiologia estan orientades principalment a identificar els agents infecciosos (bacteris, virus, fongs, etc.) que causen les malalties. És per això que el gruix de la seva activitat consisteix en l'aïllament, identificació i determinació de la sensibilitat als diferents antimicrobians dels organismes que causen les infeccions.

Paral·lelament, les tasques de detecció d'anticossos, antígens i àcids nucleics en certs tipus de mostres (per exemple: sang, frotis, esputs, femta, orina) ajuden a fer un diagnòstic precoç de determinades malalties d'origen microbià abans que aquestes es manifestin amb simptomatologia.

Durant els mesos de juliol i agost de 2021 vaig tenir l'oportunitat de realitzar un total de 240 hores de pràctiques al **laboratori de Microbiologia de l'Hospital de Berga**.

L'objectiu principal d'aquestes pràctiques era endinsar-me en el coneixement del món dels bacteris, antibiòtics i resistències i, a la vegada, aprendre les diferents tècniques i proves que es duen a terme en un laboratori, ajudant en aquelles tasques que m'assignaven. Les tasques incloïen:

- Sembres i ressembres de mostres en plaques i tubs de tioglicolat.
- Identificació de bacteris (per mitjà de proves convencionals i observació de plaques de sembrat).
- Realització d'antibiogrames (manualment i amb el dispositiu VITEK®).

- Identificacions d'infeccions a partir de tests ràpids per detectar presència d'*Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), antígens⁴⁷ en orina de *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) i de *Legionella*, així com adenovirus, virus de la grip i SARS-CoV-2.
- Realització de proves de reacció en cadena de la polimerasa (PCRs)⁴⁸ per a la detecció de SARS-CoV2 amb el dispositiu GeneXpert® (tècnica ràpida).

La meua estada al laboratori es va dividir en tres períodes:

1. **Període d'observació i aprenentatge**, primera setmana (del 12 al 17 de juliol de 2021).
2. **Període d'execució supervisada**, segona i tercera setmana (del 19 al 30 de juliol de 2021). Durant aquest període jo executava els procediments al costat d'un responsable, que em guiava en la manera de fer-los.
3. **Període d'execució autònoma**, durant la resta de l'estada (del 2 al 27 d'agost de 2021). Durant aquest període jo executava sola els procediments i el responsable supervisava únicament els resultats.

⁴⁷ **Antigen:** substància reconeguda com a estranya per l'organisme, capaç d'induir en aquest una resposta immunitària i la producció d'anticossos. Els antígens es troben a la superfície de virus, bacteris, fongs, pol·len i partícules de pols.

⁴⁸ **PCR:** tècnica que té com a objectiu obtenir un gran nombre de còpies d'un fragment d'ADN específic a partir d'una quantitat mínima. La seva utilitat rau en el fet que després de l'amplificació és més fàcil identificar amb precisió els virus i microorganismes causants de malalties.

2. IDENTIFICACIÓ DE BACTERIS AL LABORATORI DE MICROBIOLOGIA

Una de les tasques fonamentals del laboratori de microbiologia és l'aplicació d'una metodologia precisa que permeti identificar els bacteris i altres microorganismes implicats en processos clínics associats a infeccions.

L'Hospital de Berga és un hospital general bàsic, que significa que té els recursos adequats per donar resposta a la demanda habitual de la població. Al seu laboratori, la identificació bacteriana es duu a terme a partir de **mètodes convencionals**, és a dir, basats en les característiques fenotípiques (apreciables a simple vista), ja que els costos que suposen no són tan elevats com els dels mètodes genotípics (que determinen la informació genètica que posseeix cada organisme), els quals es solen reservar únicament per a la identificació d'aquells bacteris que no s'han pogut identificar a partir de mètodes convencionals.

El procés d'identificació de bacteris a partir de mètodes convencionals pren com a referència els trets observables de les colònies, com ara la morfologia (detallada a l'apartat 1.3.1), el desenvolupament i les propietats bioquímiques i metabòliques d'aquestes.


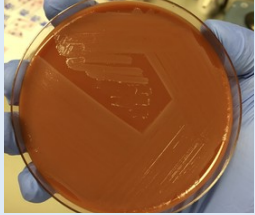
Prèviament, cal aïllar el bacteri de la mostra, fent-ne un cultiu en una placa de Petri que contingui un medi de cultiu adequat. Així doncs, per portar a terme el cultiu, una elecció correcta del medi i de les condicions d'incubació són factors essencials. Segons el tipus de mostra que es vol identificar, els medis de cultiu poden ser:

- **Medis generals:** permeten el creixement d'un ampli ventall de microorganismes (excepte aquells que necessiten unes condicions molt especials).

- **Medis d'enriquiment:** afavoreixen el creixement d'un determinat tipus de microorganismes, sense arribar a inhibir totalment el creixement de la resta.
- **Medis selectius:** permeten el creixement d'un tipus de microorganisme determinat, inhibint totalment el creixement de la resta.
- **Medis diferencials:** permeten de distingir una espècie d'una altra que es troba en el mateix medi, evidenciant algunes de les característiques de cadascuna (el tipus de creixement, el metabolisme, la respiració, etc.)

Existeixen molts tipus de medis de cultiu diferents. La taula que es presenta a continuació mostra els utilitzats més habitualment per a la microbiologia clínica de l'Hospital de Berga:

Taula 10 Medis de cultiu més utilitzats al laboratori de microbiologia. La taula conté imatges de font pròpia (la segona, i les tres últimes). La resta d'imatges han estat extretes de Google Imatges.

<p>Agar sang</p> 	<p>Es tracta d'un medi ric en nutrients fabricat a partir de sang d'origen animal. Beneficia el creixement de la majoria de bacteris d'importància clínica i permet de comprovar si els bacteris analitzats són hemolítics (zona verda a la placa), és a dir, si poden trencar els glòbuls vermells presents en el medi, per tant, és un medi diferencial.</p>
<p>Agar xocolata</p> 	<p>Medi de composició molt similar a l'agar sang però més enriquit, ja que la sang ha estat prèviament cuita i, per tant, amb el trencament dels glòbuls vermells s'han alliberat nutrients (p.ex hemoglobina). Degut a això, subministra els factors de creixement necessaris per bacteris exigents, com ara la <i>Neisseria gonorrhoeae</i> y varies espècies del gènere <i>Haemophilus</i>. En aquests placa, l'hemòlisi adquireix un color marronós semblant a la xocolata (origen del seu nom).</p>

<p>Agar CNA</p> 	<p>Medi de cultiu ric en nutrients. La seva composició consta d'un 5% de sang d'ovella i dos antibiòtics (colistina i àcid nalidíxic), que inhibeixen bona part del creixement de bacteris Gram-. Per tant, es tracta d'un medi selectiu de cocs Gram+.</p>
<p>Agar MacConkey</p> 	<p>Medi de cultiu diferencial i selectiu, molt utilitzat per a l'aïllament i identificació d'enterobacteris (Gram-). El medi està compost per sals biliars, tint cristall violeta (que inhibeix el creixement de bacteris Gram+), tint roig neutre (tenyeix els bacteris que realitzen la fermentació de la lactosa), lactosa i peptona. Aquest medi actua com a indicador de pH, fet que permet de distingir els bacteris Gram-, que poden fermentar la lactosa (Lac+), els quals acidifiquen el medi adquirint un color rosat (p.ex <i>E.coli</i>), dels que no poden fer-ho (Lac-), que apareixen incoloros (p.ex. <i>Salmonella</i>).</p>
<p>Agar Mueller Hilton</p> 	<p>Medi de cultiu utilitzat sobretot per als antibiogrames. Es tracta d'un medi nutritiu no selectiu ni diferencial, per tant, a la seva superfície hi poden créixer pràcticament tots els microorganismes cultivats. A més, la seva composició permet una millor difusió dels antibiòtics, fet que condueix a una zona d'inhibició més real. Per altra banda conté midó, que absorbeix les toxines alliberades pels bacteris.</p>
<p>Brou de tioglicolat</p>	<p>Medi d'enriquiment amb gran quantitat de factors nutritius que afavoreixen el creixement d'una gran varietat de bacteris. Conté un 0,075% d'agar, per tal d'evitar el flux d'oxigen i permetre, d'aquesta manera, el creixement de gèrmens anaeròbics, els quals creixen sobretot al fons del tub (on no arriba l'oxigen).</p>

	<p>Igualment, permet el creixement de bacteris aerobis a la superfície (on l'oxigen arriba amb més facilitat). Els bacteris facultatius (que poden créixer independentment de la presència o no d'oxigen), es distribueixen per tot el tub.</p>
<p>Agar cromogènic CPSE</p> 	<p>Els medis de cultiu cromogènics s'utilitzen per aïllar, identificar i diferenciar microorganismes específics d'una població heterogènia. El medi conté un substrat cromogènic que és utilitzat pels microorganismes per donar un color específic a cada colònia de microorganismes. Segons el color del resultat es determina la presència o absència de l'organisme objectiu a simple vista.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agar cromogènic CPSE: Dissenyat per a la identificació d'<i>E. coli</i> (color morat), <i>Enterococcus</i> (color blau), <i>Proteus</i> (color transparent/marronós), entre altres. • Agar cromogènic SARM: Dissenyat per a la identificació de <i>S. aureus</i> resistent a la meticil·lina, que adquireix un color blau turquesa. • Agar cromogènic <i>Salmonella</i>: Dissenyat per a la identificació de colònies de <i>Salmonella</i>, que adquireixen un color rosat.
<p>Agar cromogènic SARM</p> 	
<p>Agar cromogènic <i>Salmonella</i></p> 	

Els mètodes d'identificació fenotípica ajuden a decidir el gènere i l'espècie a la qual pertany el bacteri aïllat, però en cap cas en proporcionen una certesa absoluta. Per aquest motiu, durant el procés d'anàlisi bacteriana, l'experiència

del microbiòleg és fonamental per a l'associació entre l'organisme i l'origen de l'aïllat.

Al cap d'unes hores d'haver fet el cultiu, quan han crescut diferents colònies sobre la placa, se'n fa una **lectura**, i en funció d'aquesta, es procedeix a realitzar un procediment o un altre.

Totes les característiques fenotípiques observades són importants i cal tenir-les presents quan es comença el procés d'identificació, (morfologia en la tinció Gram o altres tincions, creixement en diferents atmosferes d'incubació, creixement en diversos tipus de medis de cultius, catalasa i plasma-coagulasa, etc.). A partir de la utilització d'aquestes poques proves és possible situar els bacteris, de manera provisional, en un dels principals grups. Posteriorment es poden seleccionar altres mètodes amb un poder de discriminació més gran (targetes d'identificació).

Així, si en un medi cromogènic ha crescut un bacteri fàcilment identificable que es pot relacionar directament amb el tipus de mostra i la simptomatologia presentada pel pacient al qual s'ha extret, es processa només per realitzar l'**antibiograma** i analitzar-ne les sensibilitats. Aquest antibiograma es pot dur a terme de manera ràpida i efectiva gràcies a una plataforma automatitzada anomenada **VITEK®**, que utilitza unes targetes específiques, basades en uns indicadors per colors per a cada mecanisme de resistència bacteriana, que fan possible la detecció exacta de sensibilitat de l'organisme.



Il·lustració 30 Targetes d'antibiograma VITEK Font: Web Vitek

Per poder utilitzar les targetes, prèviament cal fer una dissolució de la colònia en un tub d'assaig ajustant el nivell de concentració a fi que la mostra

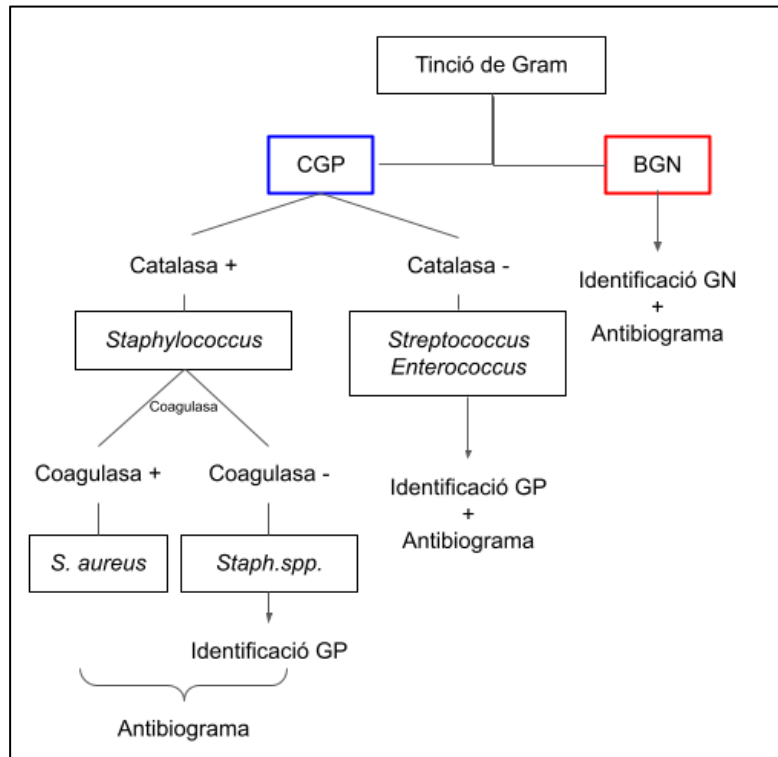
quedi ven homogeneïtzada (entre el 0,57 i el 0,63 %). Hi ha diferents targetes d'antibiogrames en funció de si els bacteris analitzats són Gram+ o Gram-:

Taula 11 Tipus de targetes d'antibiograma

GRAM -	<ul style="list-style-type: none">• AST-N244: per l'anàlisi d'orines• AST-N243: per altres mostres (no orines)• AST-N245 I AST N248: per bacteris no fermentadors
GRAM +	<ul style="list-style-type: none">• AST-P626: antibiograma d'estafilococs• AST-P589: antibiograma d'enterococs• AST-ST01: per pneumococs i <i>Streptococs</i> (excepte <i>S.Pneumoniae</i>)

Per altra banda, si a partir de l'observació de les colònies crescudes a la placa no es pot determinar el tipus de germen o es volen comprovar les sospites, cal fer un seguit de processos addicionals per identificar el bacteri abans de prosseguir amb l'antibiograma.

L'esquema següent mostra un resum de la tècnica més habitual:



Il·lustració 31 Procediments per a la identificació de bacteris. Font: Pròpia

Primerament, a partir d'una **Tinció de Gram** (tècnica detallada a l'apartat 1.2.2) i l'observació dels resultats d'aquesta tinció amb el microscopi òptic, s'analitza si els bacteris de la mostra són Gram- o Gram+ i quina morfologia presenten, (el més habitual és que els Gram- siguin bacils i els Gram+ siguin cocs).

En el cas dels bacteris Gram-, a continuació es realitza una **identificació** mitjançant un sistema de targetes molt similar a l'utilitzat per fer els antibiogrames. De fet, la identificació i l'antibiograma es duen a terme simultàniament.

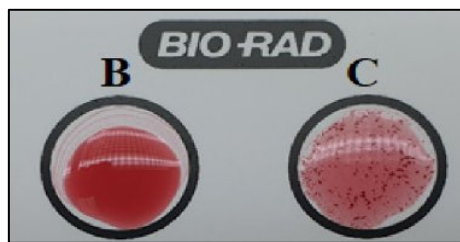


Il·lustració 32 Targetes d'identificació (braç blau) i antibiograma (braç gris). Font: Google Imatges

Pel que fa als bacteris Gram+, s'efectuen algunes proves bioquímiques amb lectura immediata que permeten determinar les característiques metabòliques dels bacteris de les colònies que es volen identificar de manera preliminar. La primera prova es coneix com **prova de la catalasa**.

La catalasa és un enzim que protegeix els bacteris del peròxid d'hidrogen que aquests produeixen durant el metabolisme de l'oxigen, catalitzant la formació d'aigua i oxigen a partir del peròxid d'hidrogen. La prova de la catalasa consisteix en detectar l'activitat d'aquest enzim afegint unes gotes de peròxid d'hidrogen sobre una mostra de la colònies (el medi no pot ser agar sang, ja que donaria falsos negatius per la presència d'hemoglobina). La producció de petites bombolles indica la presència de catalasa. Amb la tècnica de la catalasa es poden diferenciar les espècies *Staphylococcus* (catalasa positiva) de les *Streptococcus spp.* i *Enterococcus spp.* (catalasa negativa).

Tot seguit es realitza la **prova plasma-coagulasa** en aquelles mostres que han donat prèviament positiu a la prova de la catalasa. Aquesta prova permet de determinar la capacitat de coagular el plasma sanguini degut a l'acció de l'enzim coagulasa.



Il·lustració 33 Resultat positiu (C) i negatiu (B) de dues proves plasma-coagulasa. Font: pròpia

L'objectiu principal de la prova plasma-coagulasa és diferenciar les colònies de *S. aureus* (coagulasa positiu) d'altres espècies de *Staphylococcus*.

En aquelles mostres de bacteris Gram+ que han donat un resultat negatiu a la prova de la catalasa (*Streptococcus spp.* i *Enterococcus spp.*) i en aquelles que han donat negatiu a la plasma-coagulasa (*Staphylococcus spp.*), es realitza una identificació per determinar el germen concret, novament amb VITEK® (amb unes targetes únicament per a bacteris Gram+).

Altrament, tant en aquestes mostres com en les de *S.aureus* (positives a la plasma-coagulasa), es fa l'**antibiograma** per analitzar-ne les sensibilitats als

diferents antibiòtics. Si amb l'antibiograma s'observa que un bacteri presenta resistència a més de tres grups d'antibiòtics, es podrà dir que es tracta d'un microorganisme multiresistent.

3. VALORACIÓ PERSONAL DE L'EXPERIÈNCIA AL LABORATORI

Haver pogut estar en un laboratori de Microbiologia Clínica hospitalària ha estat per a mi una experiència molt enriquidora i positiva, tant a nivell personal com per al desenvolupament d'aquest treball de recerca.

A nivell personal m'ha obert una altra perspectiva del món de la medicina, la de les proves de laboratori, que no coneixia, i he pogut entendre la seva importància en el diagnòstic de les malalties. He pogut constatar la importància del treball en equip i de la complicitat i responsabilitat de la gent que hi treballa per tal que la feina surti ben feta i en el menor temps possible. He conegut de prop la responsabilitat que suposa portar a terme una prova que donarà un resultat del qual es prendran decisions mèdiques importants, per la qual cosa és essencial fer-ho bé i comprovar els resultats tantes vegades com sigui necessari (al laboratori, sempre que s'obté un resultat no esperat es repeteixen tots els procediments per evitar possibles errors).

Pel que fa al treball de recerca, haver pogut experimentar de primera mà tots els processos que intervenen en la identificació de gèrmens multiresistents, que és el fil conductor del meu estudi, m'ha facilitat molt la comprensió i assoliment dels diferents conceptes. He conegut i posat en pràctica moltes tècniques de laboratori que no coneixia, i he consolidat una manera d'aprendre molt metòdica, ordenada i que requereix molta atenció i precisió.

MARC PRÀCTIC -II: Estudi de l'impacte de la COVID-19 en la prevalença de MMR

1. ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL DEL TEMA

La resistència als antibiòtics es genera com a resposta a l'ús massiu d'aquests fàrmacs, tant en l'àmbit sanitari, el més freqüent i conegut, com en l'àmbit de la ramaderia, molt menys conegut i imperceptible. Aquests microorganismes resistents o multiresistents (MMR) poden causar infeccions en l'ésser humà i en els animals i són més difícils de tractar que les infeccions causades per microorganismes no resistents.

Des de les darreres dècades del segle XX els MMR han esdevingut un problema de salut pública creixent. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) qualifica aquesta situació com una de les principals amenaces per a la salut mundial en els propers anys. Cada any, prop de 25.000 persones moren a la Unió Europea per una infecció per MMR i provoquen un cost estimat de 1,5 bilions d'euros / any, comptant els costos sanitaris i les pèrdues de productivitat que generen. Les infeccions per MMR s'associen a un augment de la mortalitat, no perquè siguin més virulents, sinó perquè no tenen un tractament antimicrobià senzill, i generen un augment important dels costos sanitaris, perquè prolonguen les estades hospitalàries dels pacients i un elevat consum de recursos, tant pels tractaments farmacològics que s'utilitzen per fer-hi front, com per la necessitat d'equips de protecció individual (EPI), i de temps de treball dels professionals¹.

Dins del gran ventall de MMR, els que tenen més impacte per la seva gran prevalença són el *Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina (SARM) i els enterobacteris productors de beta-lactamasa d'espectre ampliat (BLEA), com *Escherichia coli Coli* o *Klebsiella pneumoniae*. Segons dades de la darrera enquesta de la prevalença en infecció comunitària, a l'Estat Espanyol el 32% dels *S. aureus* eren SARM. Dels enterobacteris, el 18% d'*E. coli* i el 30% de

Klebsiella eren productors de BLEA. Un extens estudi amb més de 28000 persones ingressades en centres socio-sanitaris de Catalunya va concloure que la prevalença mitjana és del 10% (8.2 – 12.4%), amb molta variabilitat segons la tipologia de cada centre i unitat.

El fet que siguin microbis poc virulents fa que sovint les persones de més edat siguin portadores asimptomàtiques d'aquests MMR sense saber-ho. És aquí on rau la importància epidemiològica de les infeccions per MMR, perquè els microbis adquireixen ràpidament mecanismes de resistència i, a la vegada, es poden establir reservoris de MMR en hospitals, en centres d'internament o fins i tot a la comunitat. Justament és en l'ambient extrahospitalari (comunitat, institució residencial) on el problema ha agafat més magnitud en la darrera dècada, pel fet que són persones amb un sistema immunitari més feble i habitualment tenen molta interacció amb el món sanitari (visites al CAP, a l'hospital, ingressos, etc.).

Per altra banda, a mitjans de desembre del 2019, es va identificar a la ciutat de Wuhan (a la Xina) una nova espècie de coronavirus, el SARS-CoV-2 que causava una gran varietat de símptomes, sobretot de l'aparell respiratori, i que era molt contagiosa. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) va anomenar COVID-19 el quadre clínic ocasionat per aquest virus. La malaltia es va estendre ràpidament per tot el món i l'11 de març de 2020 va passar a considerar-se una pandèmia a nivell mundial.

Per aturar els contagis i evitar les greus conseqüències en forma d'ingressos hospitalaris, malalts crítics i morts, molts països, inclòs l'Estat Espanyol van aplicar les restriccions més importants que s'havien aplicat mai, ja que era una malaltia nova, sense tractament conegut. Una de les restriccions més destacables va ser el confinament de tota la població durant 99 dies, durant el qual només era permès sortir de casa per anar a treballar o anar a fer les activitats essencials (comprar menjar o anar a un centre sanitari). A les

residències es van prohibir les visites de familiars i els residents també van quedar confinats i sense poder sortir. La por al contagi també va originar que molta gent gran s'autoaïllés a casa seva i durant mesos, fins i tot quan ja es van anar suavitzant les restriccions, no volguessin sortir de casa.

És fàcil pensar que les mesures de prevenció de contagis que es van implementat arran de la pandèmia causada pel virus SARS-CoV-2 (bàsicament el confinament i l'augment de temps de convivència en un espai tancat), així com els tractaments amb antibiòtics (els primers protocols aconsellaven tractament antimicrobià per sospita d'infecció bacteriana associada) podrien haver causat un augment de cultius positius per MMR, amb una afectació més important en la gent gran (en especial persones que viuen residències), que són el principal grup de portadors.

2. INTERÈS DE L'ESTUDI

L'interès d'aquest estudi és conèixer si la pandèmia per SARS-CoV2 ha tingut també conseqüències negatives pel que fa a una de les principals amenaces de futur en la salut pública que suposen els MMR. En cas que la prevalença actual fos molt superior a la que hi havia abans de la pandèmia caldria replantejar els protocols de prevenció i aïllament quan s'atenen persones portadores d'aquests microbis i, potser, fins i tot, emprendre accions preventives per evitar que aquestes persones puguin contraure la infecció i/o contagiar, especialment en els casos de persones que viuen en residències.

Per portar a terme aquest estudi s'ha comptat amb la col·laboració de tot l'equip del Laboratori de l'Hospital de Berga encapçalat per la Cap de Servei (Dra. Margarida Curriu), el Dr. Climent Casals (Microbiologia, Hospital Clínic de Barcelona) i la Dra. Ma. Antònia Baraldés (Direcció Assistencial, Hospital de Berga).

3. HIPÒTESI

Amb aquest estudi es pretén validar la hipòtesi que arran de la pandèmia de COVID-19, la prevalença de MMR ha augmentat respecte de la prevalença anterior a la pandèmia.

4. OBJECTIUS

4.1 OBJECTIU PRINCIPAL

L'objectiu principal que es pretén assolir en aquesta recerca és conèixer la prevalença dels MMR abans de la pandèmia de la COVID-19, en comparació amb la prevalença actual (després de l'inici de la pandèmia).

4.1 OBJECTIUS SECUNDARIS

Altres objectius que es pretenen assolir amb la realització d'aquest estudi son:

1. Identificar diferències de comportament dels MMR en els dos períodes comparats: des del febrer de 2019 a gener del 2020 (període sense COVID-19) i de febrer 2020 a desembre 2020 (període amb COVID-19).
2. Identificar les principals característiques (demografia, tipus de germen) dels cultius positius obtinguts al laboratori de l'hospital.
3. Conèixer si hi va haver diferències de consum d'antimicrobians durant la primera onada de COVID, respecte d'anys anteriors. Un hiperconsum podria estar relacionat amb una prevalença més alta de MMR.

5. FASE DE DISSENY: METODOLOGIA

Es tracta d'un estudi observacional i retrospectiu en el qual s'analitzaran i es compararan dades totalment anònimes proporcionades per l'equip del laboratori de l'Hospital de Berga sobre les mostres en les quals s'ha identificat algun germen entre febrer de 2019 fins a desembre 2020. Els períodes que es comparen són des del febrer de 2019 a gener 2020 (pre-COVID) i de febrer 2020 a desembre 2020 (COVID). Atès que els MMR amb més impacte clínic en aquest hospital són els *S. aureus* resistents a meticil·lina (SARM) i enterobacteris productors de beta-lactamasa d'espectre ampliat (BLEA), l'estudi es focalitzarà en la detecció d'aquests gèrmens.

5.1 POBLACIÓ DE L'ESTUDI

5.1.1 Criteris d'inclusió

Per la realització de l'estudi es van incloure totes les mostres amb cultiu positiu entre febrer de 2019 i desembre de 2020. Les dades formen part de l'arxiu global d'activitat de microbiologia (format Excel) i van ser facilitades per part de les responsables del laboratori conjuntament amb el suport d'un enginyer del departament d'informàtica.

Es van analitzar dades demogràfiques, tipus de mostra i tipus de germen, inicialment amb tots els cultius i posteriorment una anàlisi específica de la prevalença de MRSA i BLEA.

5.1.2 Criteris d'exclusió

Es van excloure les mostres amb dades demogràfiques incompletes i els valors incongruents o contradictoris.

5.2 VARIABLES

La variable dependent de l'estudi és la prevalença de SARM o BLEA.

La variable independent és saber quan s'ha detectat la presència de SARM i BLEA, abans del febrer de 2020 (període pre-COVID) o després del març de 2020 (període COVID).

5.3 ANÀLISI DE DADES

Prèviament a l'anàlisi, les dades han estat anonimitzades i s'han passat a un full de càlcul Excel per poder ser estudiades. En primer lloc, s'ha fet una anàlisi de les variables demogràfiques (edat i sexe); posteriorment s'estudia el lloc d'infecció i el tipus de germen i finalment l'anàlisi específica dels MMR.

5.4 CONSIDERACIONS ÈTIQUES

En tot moment s'han seguit els Principis ètics de la Declaració d'Hèlsinki de 1964, revisada per l'Associació Mèdica Mundial (AMM) el 2013 a Fortaleza (Brasil). L'estudi segueix les polítiques i normes establertes a la guia CONSORT per als assajos clínics. S'ha complert en tot moment amb el Reglament Europeu de Protecció de Dades 2016/679 del Parlament Europeu i del Consell d'Europa, de 27 d'abril de 2016, relatiu a la protecció de les persones físiques pel que fa a el tractament de dades personals i a la lliure circulació d'aquestes dades i Llei Orgànica 3/2018, de 5 de desembre, de Protecció de dades Personals i garantia dels drets digitals.

Totes les dades incloses en l'estudi han estat anonimitzades i tractades de forma confidencial. A la base de dades s'han identificat únicament mitjançant un codi numèric (número de laboratori) sense incloure cap tipus d'informació que hagi permès identificar els participants. La base de dades del projecte s'ha

allotjat a servidors de Salut Catalunya Central (SCC), per la qual cosa aquesta institució ha actuat com a encarregada del seu tractament.

Les dades obtingudes en l'estudi no han estat cedides en cap moment a tercers aliens als integrants de l'equip d'investigació d'aquest estudi. S'ha assegurat que totes les mesures de seguretat posades en marxa han estat suficients per evitar fallides en la confidencialitat i privacitat de les dades. Els integrants de l'equip de recerca no han tingut, en cap circumstància, accés a la identificació del pacient, tant de forma directa com indirecta. La investigadora principal va signar el compromís de confidencialitat amb SCC abans d'iniciar l'estudi.

Un cop l'estudi ha estat completat, l'equip d'investigació s'ha reservat el dret a explotar la base de dades anonimitzades únicament per a finalitats científiques (articles de revista, documents científics, capítols de llibres, entre d'altres). L'equip d'investigació no pot accedir, explotar, transferir o publicar la base de dades de el projecte sota cap precepte.

L'estudi ha estat prèviament aprovat pel Comitè Ètic de l'Hospital de Berga i s'han incorporat les seves recomanacions i suggeriments.

5.5 PLA DE TREBALL

L'estudi s'ha dut a terme en quatre fases diferents:

1. Fase de disseny i validació per part del Comitè Ètica.

- a) Disseny de l'estudi amb les diferents passes a seguir. Dibuix del cronograma.
- b) Sol·licitud d'Avaluació per part del Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEI) de l'Hospital de Berga.

2. Fase preparació (una vegada obtinguda la validació pel CEI).

a) Contacte i explicació del projecte als agents d'interès: responsable del Laboratori de Microbiologia i responsable de l'Hospital de Berga.

b) Establiment del conveni amb l'Hospital de Berga per a la part pràctica al laboratori, l'anàlisi i publicació dels resultats.

3. Fase d'execució (anàlisi de resultats)

a) Anàlisi de resultats directes: perfil dels participants, demografia, positivitat.

b) Anàlisi i comparació estadística dels dos grups.

4. Fase de conclusions

A partir dels resultats obtinguts, definició de les conclusions de l'estudi.

5.6 MITJANS DISPONIBLES

Recursos humans

a) Es compta amb el suport dels professionals i tècnics del servei de laboratori de l'Hospital de Berga per ajudar a resoldre dubtes en l'anàlisi i processament de les dades.

b) Es compta amb l'assessorament científic i tècnic de la Dra. Curriu, el Dr. Casals i la Dra. Baraldés).

c) Es compta amb la supervisió de la sra. XXXX, professora de biologia de batxillerat i tutora d'aquest treball de recerca.

Recursos materials

Arxiu informàtic amb els resultats de les mostres analitzades entre febrer de 2019 al desembre de 2020. S'hi inclouen dades demogràfiques (edat, sexe), identificació de germen, lloc d'infecció i antibiograma.

6. FASE D'EXECUCIÓ: ANÀLISI DE DADES

Aquest és un estudi retrospectiu que té per objectiu analitzar si la pandèmia de la COVID ha influït en el comportament dels dos multirresistents més freqüents en àmbit hospitalari, MRSA i bacteris productors de BLEA. Per aquest motiu s'han establert 2 períodes d'estudi, pre-COVID (febrer 2019-gener2020, 12 mesos) i COVID (febrer 2020-desembre 2020, 11 mesos). A cada període s'estudien dades demogràfiques, localització de les infeccions, tipus de germen i la prevalença dels multirresistents. Finalment, es presenten dades del consum d'antimicrobians durant els mesos més crítics de la pandèmia i es comparen amb el mateix període d'anys anteriors.

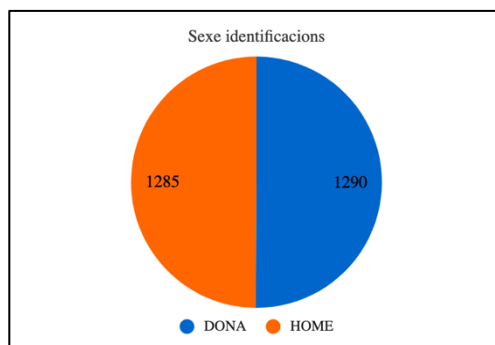
6.1. PERÍODE PRE-COVID

Entre febrer de 2019 i gener de 2020 el laboratori de microbiologia de l'hospital de Berga va obtenir 2575 cultius positius de totes les mostres que es van processar, una mitjana de 215 al mes, i que corresponen a 1074 pacients. D'aquests, 589 tenien positiva 1 sola mostra i 485 van tenir 2 o més mostres positives, amb un valor extrem d'un pacient que va tenir 53 mostres positives.

6.1.1. ANÀLISI GENERAL

Sexe

La distribució per sexes en aquest període és pràcticament homogènia entre homes i dones, i frega el 50% en els dos grups, tal i com es pot veure a la gràfica 1.



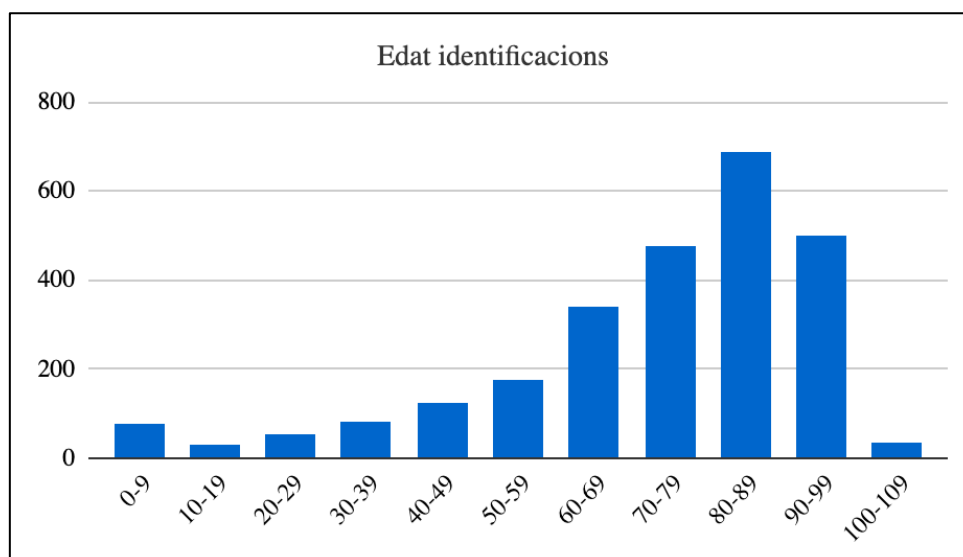
Gràfica 1: Sexe

Edat

Com és esperable, les infeccions són més freqüents en els grups d'edat més avançada, a partir de 60 anys i, sobretot, a partir de 80 anys. A la gràfica 2 es pot apreciar com 2 de cada 3 aïllaments (**1696, 66%**) corresponen a gent més gran de 70 anys. A les edats pediàtriques i joves, en canvi, la incidència és molt petita: només 6 de cada 100 aïllaments (**159, 6%**) corresponen a menors de 30 anys.

Diferents mecanismes expliquen aquesta distribució:

- La gent gran té mecanismes de defensa molt més febles i això els fa més susceptibles a patir malalties infeccioses.
- Sovint pateixen malalties cròniques per les quals han de contactar amb freqüència amb els centres de salut i, per tant, augmenta el risc de ser colonitzats per un multiresistent.
- És freqüent que siguin persones institucionalitzades (residència, centre assistit), on la convivència en espais tancats afavoreix aquesta colonització.



Gràfica 2: Edat identificacions

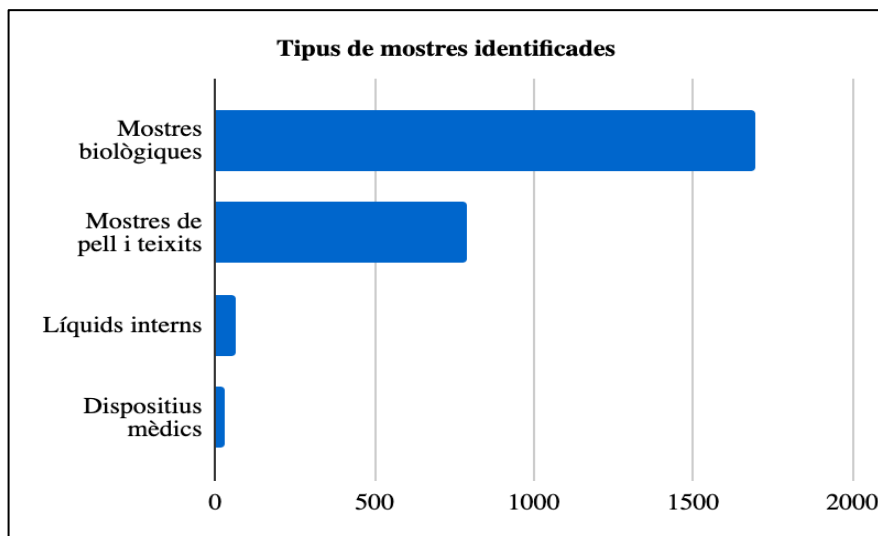
Tipus de mostra

A la gràfica 3 es pot veure com la major part d'aïllaments microbians (**1695, 66%**) es van realitzar en **mostres biològiques simples** (orina, sang, esput, femta, pus i semen). El principal focus d'infeccions de l'organisme humà és l'orina i en aquest període va suposar el **44%** d'aïllaments (1140). El segueixen a molta distància els cultius de sang (249; **9,6%**) i d'esput (199; **7,7%**). Així mateix, es van obtenir 66 cultius positius de femta, 21 de pus i 20 de semen.

Pel que fa a mostres de pell i teixits, els **frotis de ferida** (quirúrgica i no quirúrgica) van suposar el **28%** de cultius positius (727). La resta de mostres de pell i teixits (frotis vaginal, uretral, òtic, faringi, nasal, rectal, biòpsies) van tenir un paper molt més discret (60 cultius entre tots).

Es van obtenir 65 cultius positius (**2,5%**) de líquids interns. El líquid ascític (líquid lliure a l'abdomen) va ser el que es va infectar més (20 aïllaments). Es van obtenir 15 cultius positius de líquid articular (extret de les articulacions), 8 de líquid pleural (líquid lliure que envolta els pulmons), 16 de broncoaspirat (líquid extret directament de dins els bronquis a través d'un tub), 5 de bilis (líquid de la vesícula biliar) i 1 de llet materna.

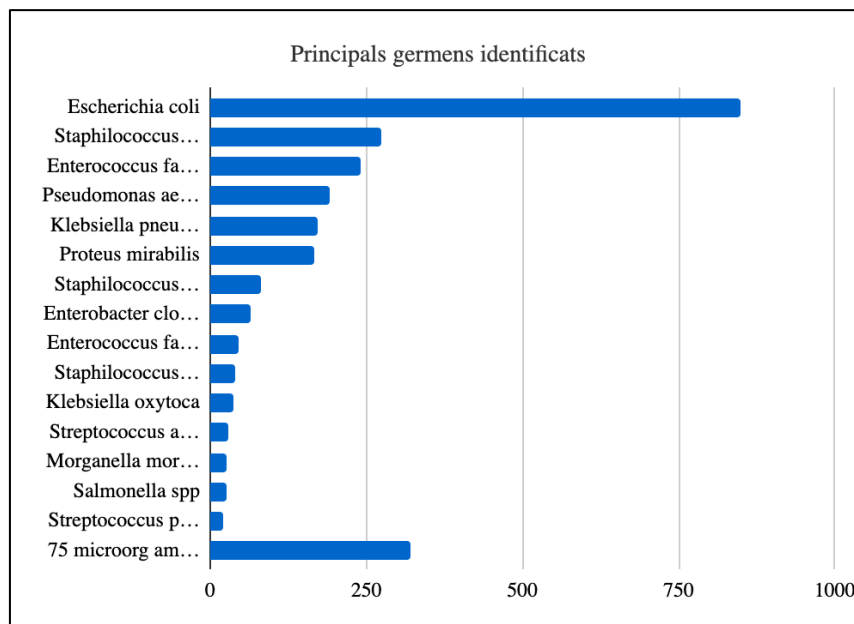
Qualsevol dispositiu extern que es col·loca al cos té risc d'infectar-se. Els més freqüents d'aquest període van ser els catèters o tubs que es posen a les venes per posar medicaments (15) i les sondes urinàries (11), els tubs que es col·loquen per poder orinar quan la sortida natural està obstruïda.



Gràfica 3: Tipus de mostres identificades

Tipus de gèrmens

L'anàlisi del tipus de germen dóna una mica la idea de la gran activitat que es porta a terme al laboratori de microbiologia. Fins a 90 microorganismes diferents es van aïllar en aquests 12 mesos. Tot i aquesta gran varietat, la major part d'infeccions les provoquen un grup reduït de 6 microbis. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* i *Proteus mirabilis* són responsables, en conjunt, de 3 de cada 4 infeccions (73%). Destaca E. Coli, que va créixer en una tercera part de tots els cultius (848, 33%). A la gràfica 4 es poden veure els principals gèrmens identificats.

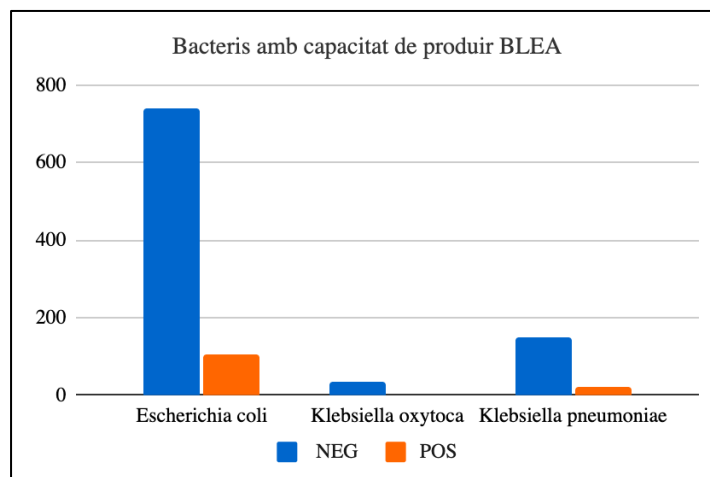


Gràfica 4: Principals gèrmens identificats

6.1.2. MICROBIS MULTIRRESISTENTS

Bacteris productors de beta-lactamasa d'espectre ampliat (BLEA)

Gairebé un **41%** dels cultius (1056) van ser positius per bacteris que tenen capacitat de desenvolupar resistència a través de l'enzim beta-lactamasa (BLEA). Són bàsicament 2 microbis: *E. coli* i *K. pneumoniae*. Hi ha altres gèrmens que també tenen capacitat de produir BLEA, però són molt més infreqüents.

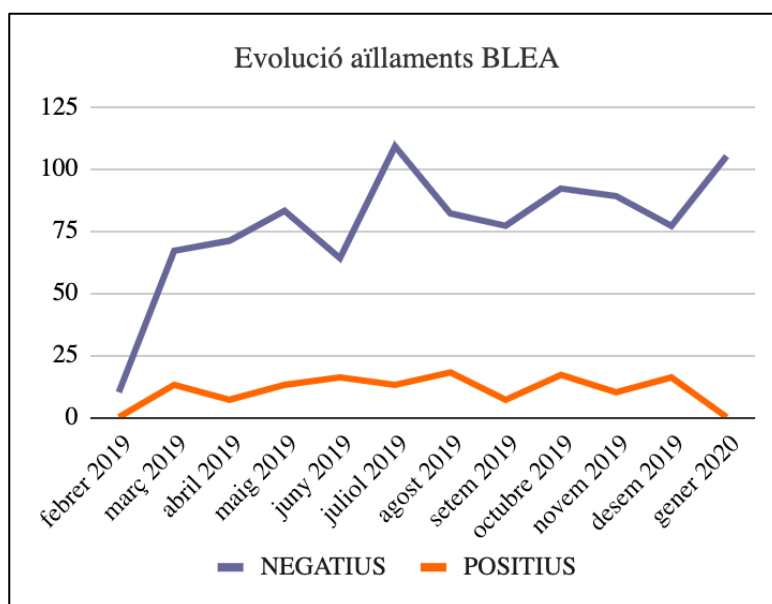


Gràfica 5: Bacteris amb capacitat de produir BLEA

A la major part de cultius aquests microbis eren sensibles als antibiòtics (926), però hi va haver una petita part (130) que van mostrar resistència als antibiòtics testats.

En conclusió, durant el període pre-COVID, **la prevalença de bacteris BLEA va ser del 12,3%.**

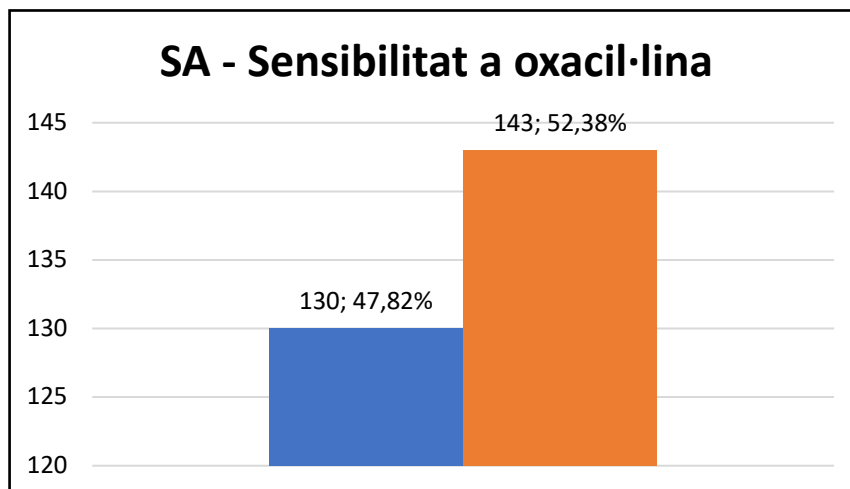
Com es pot veure a la gràfica 6, la distribució dels bacteris susceptibles de produir BLEA és bastant homogènia durant tot el període estudiat.



Gràfica 6: Evolució aïllaments BLEA preCOVID

Estafilococ aureus resistent a meticil·lina (MRSA /SARM)

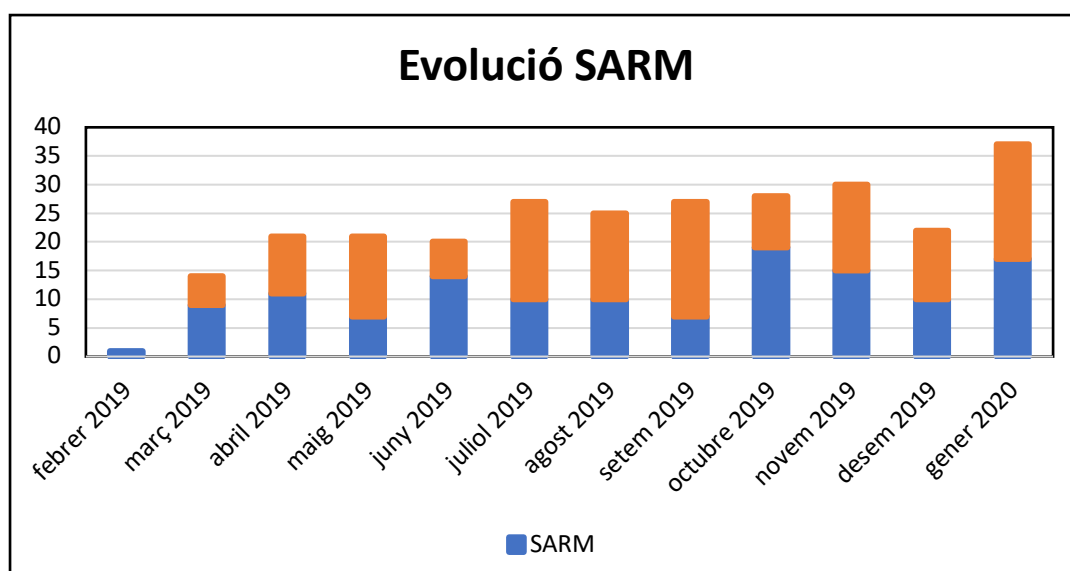
En 1 de cada 10 mostres (273, **10,6%**) es va aïllar *Staphylococcus aureus*; 143 aïllaments eren sensibles a l'oxacil·lina i 130 van ser resistents. Quan *S. aureus* és resistent a l'antibiòtic meticil·lina / oxacil·lina es considera que és un multiresistent i s'anomena MRSA (sigles en anglès de Meticillin Resistent *Staphylococcus Aureus*). Com ja s'ha comentat anteriorment, el MRSA és un dels multiresistents més freqüents i dels que causa més dificultats i costos.



Gràfica 7: SA- Sensibilitat a oxacil·lina

En conclusió, durant el període pre-COVID la prevalença de MRSA va ser del 47,62%, gairebé la meitat dels aïllaments.

Com es pot veure a la gràfica 8, la distribució del SARM varia durant l'any i sol augmentar la seva presència en els mesos d'hivern. Això s'explica en part pel fet que els portadors, sobretot els institucionalitzats, passen més temps en espais tancats i és més fàcil el contagi.



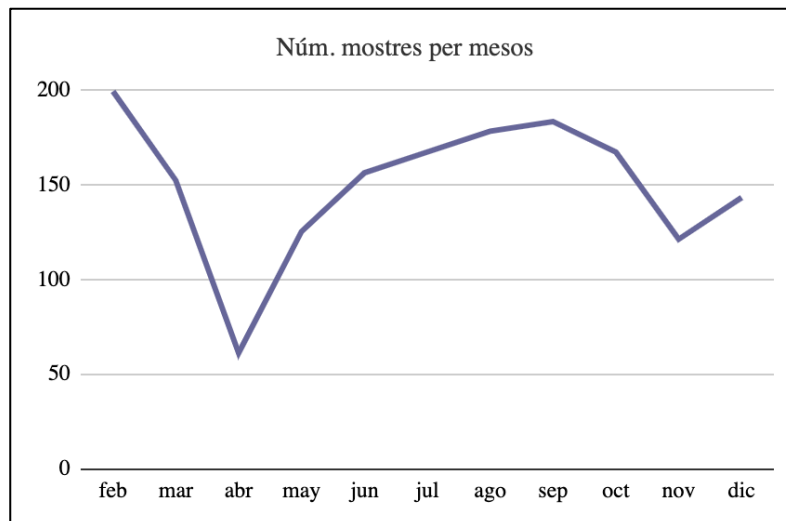
Gràfica 8: Evolució SARM

6.2. PERÍODE COVID

6.2.1. ANÀLISI GENERAL

Amb l'esclat de la pandèmia a finals de febrer de 2020, l'activitat del laboratori de microbiologia de l'Hospital de Berga es va veure totalment alterada, com a la resta d'hospitals d'arreu del món. A partir dels primers dies de març tots els esforços es van dirigir a processar les mostres que eren necessàries per atendre els pacients de COVID. Tota la resta d'activitat va quedar pràcticament anul·lada i fins la segona quinzena de maig no es va començar a normalitzar la situació. A la gràfica 9 es pot veure la caiguda de processament de mostres durant aquests tres mesos. És per aquest motiu que el nombre de cultius positius d'aquest període és clarament inferior al previ.

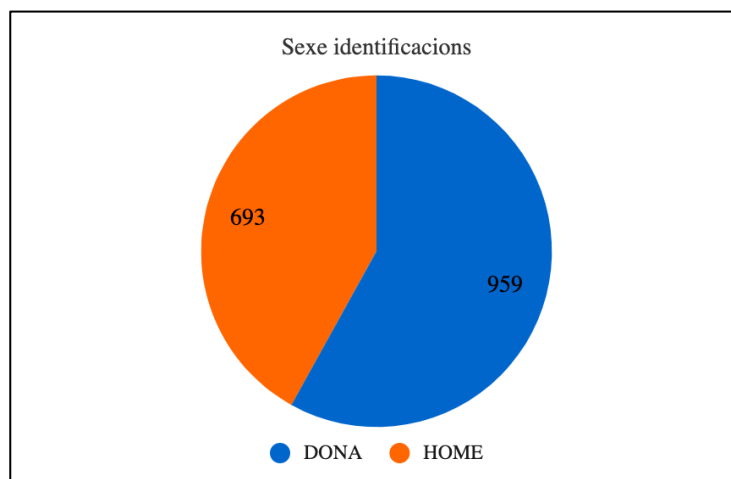
Entre febrer de 2020 i desembre de 2020 es van obtenir **1652** cultius positius, una mitjana de **150 al mes**, que corresponen a **584 pacients**. D'aquests, **339** tenien positiva **1 sola mostra** i **245** van tenir **2 o més mostres** positives, amb un valor extrem d'un pacient que va tenir 16 mostres positives.



Gràfica 9: Número de mostres per mesos

Sexe

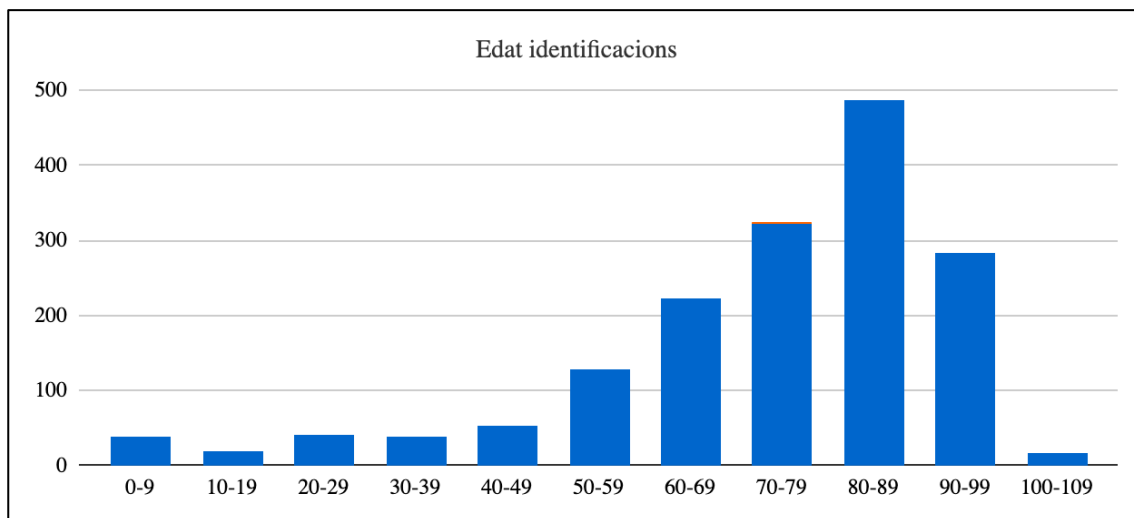
La distribució per sexes en aquest període és diferent del primer, amb un nombre d'aïllaments lleugerament superior en dones que en homes, tal i com es pot veure a la gràfica 10.



Gràfica 10: Sexe identificacions

Edat

També en aquest període la identificació de gèrmens va afectar sobretot les persones d'edat més avançada, tot i que en aquest cas s'observa com en el grup d'edat de majors de 50 anys ja es produeix un augment dels aïllaments infecciosos. Es mantenen les mateixes proporcions que al període anterior: 2 de cada 3 aïllaments (**1109, 67%**) corresponen a **gent més gran de 70 anys** i només 6 de cada 100 aïllaments (**100, 6%**) corresponen a menors de 30 anys. A la gràfica 11 es pot veure la distribució per grups d'edat.



Gràfica 11: Edat identificacions

Tipus de mostra

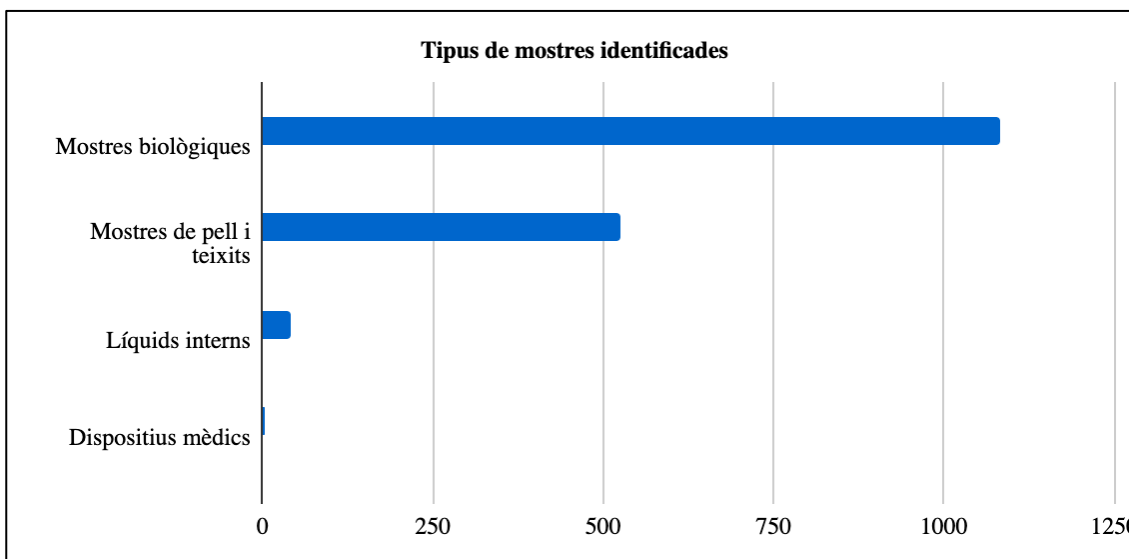
La major part d'aïllaments microbians (**65%**) es van realitzar en **mostres biològiques simples** (orina, sang, esput, femta, pus i semen). Una vegada més l'orina va ser el principal focus d'infeccions i va suposar el **44% d'aïllaments** (734), seguit dels cultius de sang (154; **9%**) i els d'esput (128; **7,7%**). Es van obtenir també 39 cultius positius de femta, 20 de pus i 8 de semen.

Pel que fa a mostres de pell i teixits, els **frotis de ferida** (quirúrgica i no quirúrgica) van suposar el **29%** de cultius positius (477). La resta de mostres de pell i teixits (frotis vaginal, uretral, òtic, faringi, nasal, rectal, biòpsies) van tenir un paper molt més discret (49 cultius entre tots).

En el grup de líquids interns (**41; 2,5%**), el que va tenir més aïllaments va ser el líquid articular (11), seguit de la bilis (10 i del líquid ascític (8). Es van obtenir també 6 cultius positius de broncoaspirat, 3 de líquid pleural i 3 de llet materna.

El nombre d'infeccions relacionades amb dispositius va ser molt reduït. Només es van obtenir cultius positius de 2 sondes urinàries. És difícil pensar que

no hi hagués cap catèter infectat durant tot el període. L'explicació més probable és que degut a la situació excepcional no es van fer cultius d'aquests dispositius.

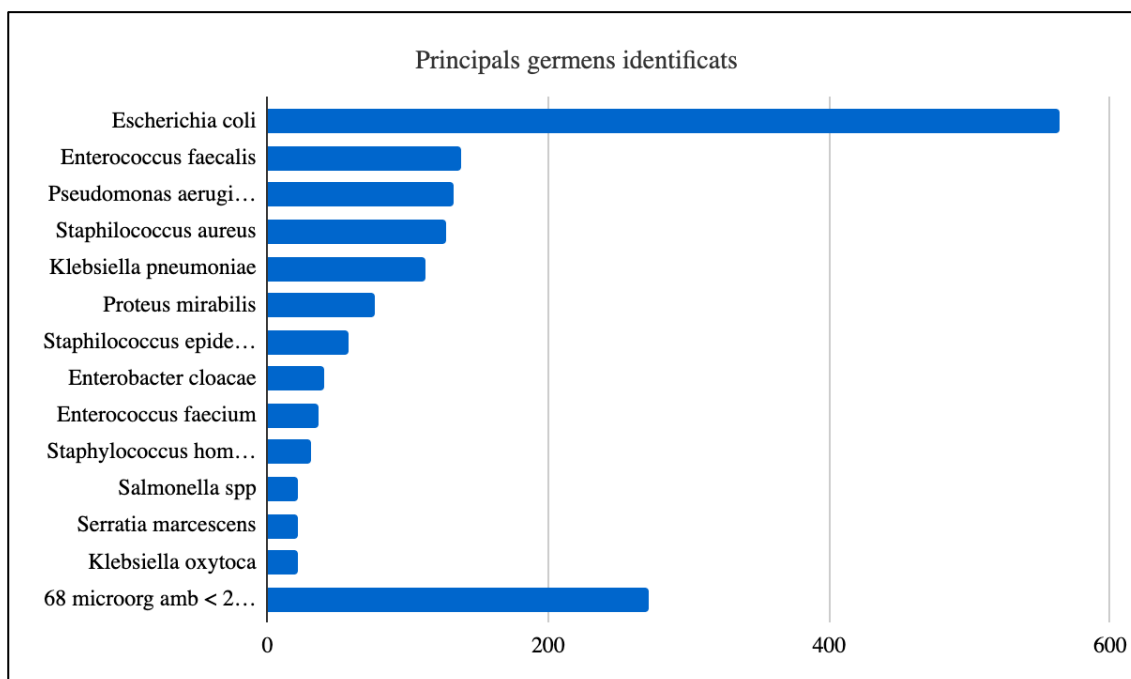


Gràfica 12: Tipus de mostres identificades

Tipus de gèrmens

La varietat de gèrmens aïllats és sensiblement inferior al període pre-COVID, en consonància amb el menor nombre d'aïllaments. Es van identifica **68** microorganismes diferents en aquest període d'11 mesos.

Es repeteix el mateix patró que la major part d'infeccions (1150; 70%) tenen els mateixos 6 microbis com a causants: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* i *Proteus mirabilis*. El bacteri *E. coli*, es manté com a causant d'un terç de tots els cultius (564, 34%). A la gràfica 13 es poden veure els principals gèrmens identificats.



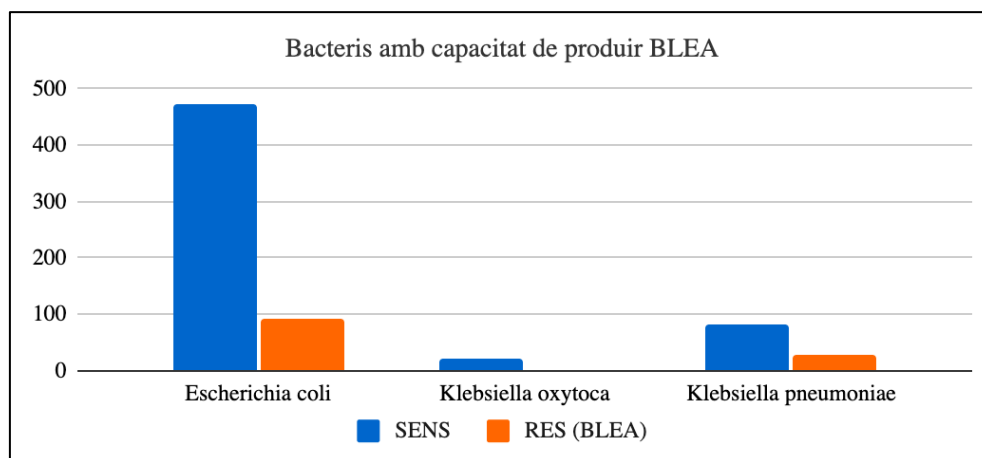
Gràfica 13: Principals gèrmens identificats

6.2.2. MICROBIS MULTIRRESISTENTS

Bacteris productors de beta-lactamasa d'espectre ampliat (BLEA)

La proporció de bacteris amb capacitat de desenvolupar resistència a través de la beta-lactamasa es va mantenir en un **42%** (698). Els microorganismes implicats van ser també *E. coli* (564; 34%), *K. pneumoniae* (112; 7%). I *K. oxytoca* (22; 1%).

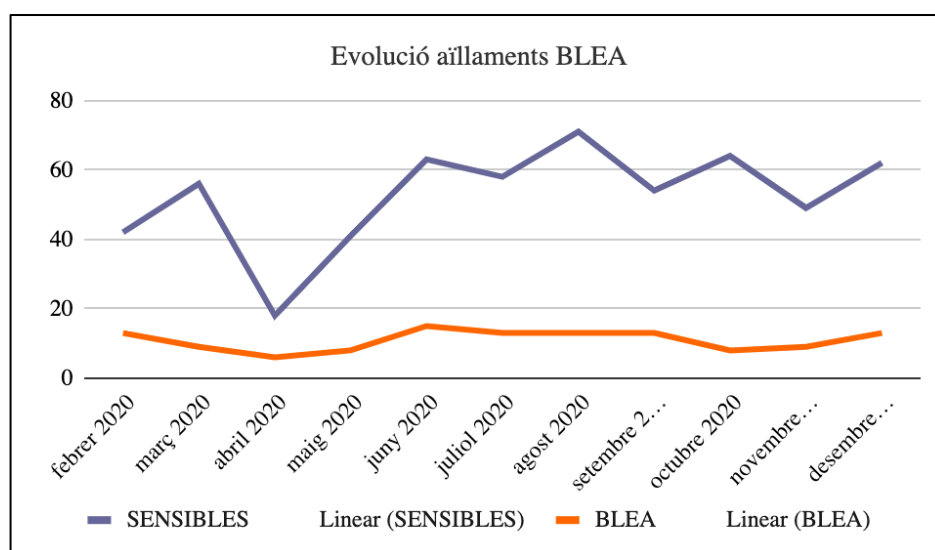
A la major part de cultius aquests microbis eren sensibles als antibiòtics (578), però hi va haver una petita part (120) que van mostrar resistència als antibiòtics testats. Destaca un aïllament de *K. oxytoca* amb resistència tipus BLEA; és un fet important perquè aquest microorganisme habitualment no presenta resistències.



Gràfica 14: Bacteris amb capacitat de produir BLEA

En conclusió, durant el període COVID, **la prevalença de bacteris BLEA va ser del 17,19%**.

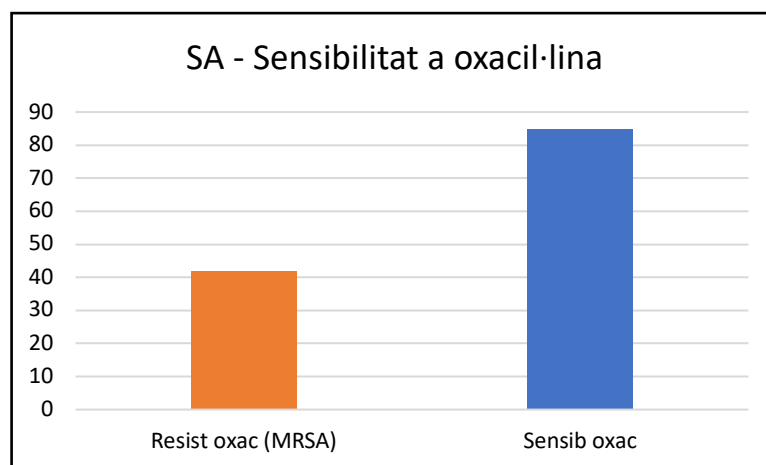
Com es pot veure a la gràfica 15, la distribució dels bacteris susceptibles de produir BLEA va decaure durant els 2 mesos de la 1a. onada de pandèmia (ja que la situació impedia fer-ne una correcta identificació). Posteriorment, amb la recuperació de l'activitat, el nombre global d'identificacions sensibles es va anar incrementant. La presència de BLEA es va mantenir força homogènia, però clarament superior al període pre-COVID.



Gràfica 15: Evolució aïllaments BLEA

Estafilococ aureus resistent a meticil·lina (MRSA /SARM)

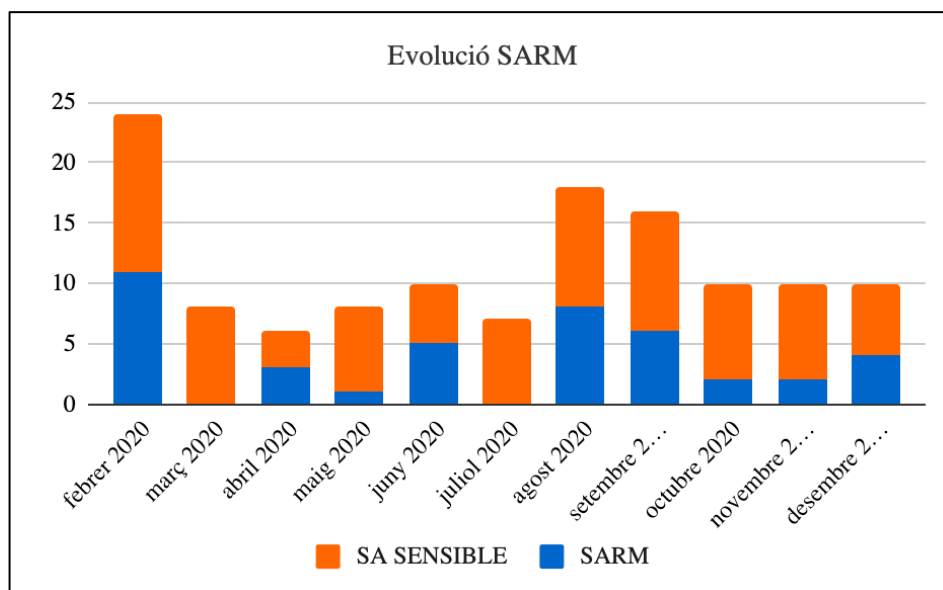
El nombre d'aïllaments de *S. aureus* va ser clarament inferior en aquest període, 127 (7,7%), dels quals 85 (67%) eren sensibles a l'oxacil·lina i 42 (33%) van ser resistents. La reorganització de l'activitat del laboratori (disminució de les proves de detecció) probablement va influir en aquests resultats.



Gràfica 16:SA- Sensibilitat a la Oxacil·lina

En conclusió, durant el període pre-COVID **la prevalença de MRSA va ser del 33,1%**, clarament inferior al període pre-COVID.

Com es pot veure a la gràfica 17, la detecció del SARM en la mostra analitzada va variar al llarg de l'any, amb una davallada clara en els mesos de la 1^a i 2^a onades (març-abril-maig i octubre-novembre-desembre, respectivament) i un augment en els mesos de menys intensitat de casos COVID. La capacitat de fer proves de detecció de MRSA preventives durant aquests períodes (segons els protocols s'haurien de fer a totes les persones que ingressen a l'hospital i que vénen d'un centre tancat, com ara una residència o un altre hospital) probablement hagin influït en aquestes dades.



Gràfica 17: Evolució SARM PostCOVID

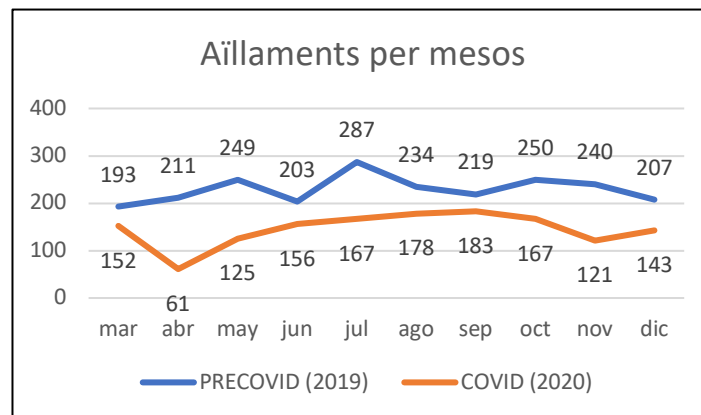
6.3. COMPARACIÓ DELS DOS PERÍODES

Les dades facilitades per l'hospital permeten fer una fotografia de l'activitat realitzada en el seu laboratori de microbiologia. Tot i que els períodes analitzats no són estrictament iguals (el primer són 12 mesos i el segon són 11 mesos), com que les mostres són grans la tendència de les variables es manté força homogènia i, per tant, són comparables.

Es comenten a continuació les principals semblances i diferències dels dos períodes.

6.3.1. Número de mostres

En aquest cas es comparen estrictament els mateixos mesos del 2019 i 2020, de març a desembre.



Gràfica 18: Aïllaments per mesos

Es pot observar com, globalment, el nombre d'aïllaments positius fou clarament inferior l'any 2020, reflex d'una activitat molt menor i, a més s'evidencia la davallada durant els mesos més crítics de la primera onada pandèmica.

6.3.2. Sexe

S'observa una distribució molt homogènia entre sexes. Durant el període COVID el nombre de cultius positius va ser lleugerament superior en dones que en homes.

6.3.3. Edat

En tots dos períodes s'observa una distribució similar pel que fa als grups d'edat. Els principals afectats són els majors de 70 anys i suposen 2/3 parts dels aïllaments.

6.3.4. Tipus de mostra

Els percentatges de distribució dels tipus de mostra es mantenen molt homogenis durant els dos períodes, tal i com es veu en la següent taula:

TIPUS DE MOSTRA		
	PRECOVID	COVID
Mostres biològiques	66%	66%
Mostres de pell i teixits	28%	29%
Líquids interns	2,5%	2,5%
Dispositius mèdics	1%	0,001%

Únicament la diferència més evident és en els aïllaments en dispositius mèdics, la causa de la qual, com ja s'ha comentat, pot estar relacionada en un menor nombre de dispositius cultivats.

6.3.5. Tipus de microorganismes

Tot i una davallada clara en la varietat d'espècies de microorganismes (90 en període pre-COVID i 68 en període COVID), el gruix de les infeccions (73-70%) va ser causada per 6 gèrmens: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* i *Proteus mirabilis*. El seu patró de distribució és similar en els dos períodes i està encapçalat pel bacteri *E. coli*, responsable d'1 de cada 3 aïllaments positius (33% i 34% respectivament).

6.3.6. Microbis multirresistents

La proporció de bacteris amb potencial productor de BLEA es va mantenir similar tant en el període preCOVID com en el COVID (41% i 40%, respectivament).

El nombre d'aïllaments de *S. aureus* i la prevalença de MRSA va ser clarament inferior durant el període COVID.

A la taula següent es resumeix la comparativa:

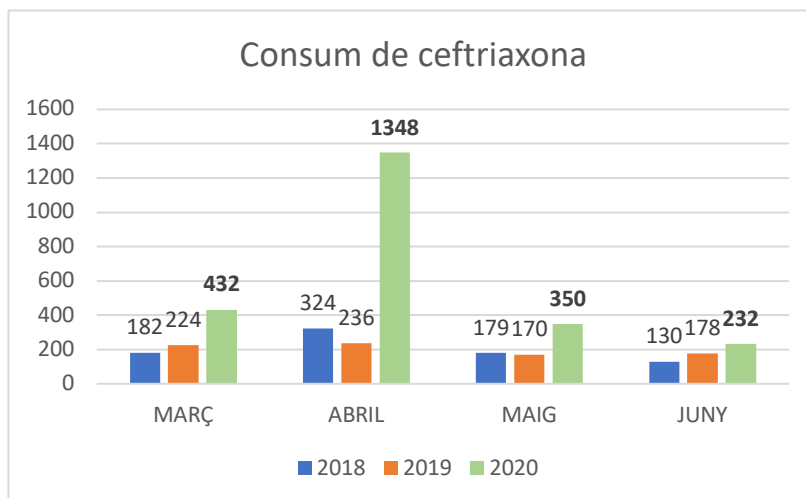
MICROBIS MULTIRRESISTENTS		
	PRECOVID	COVID
Aïllaments bacteris amb potencial BLEA	41%	40%
Prevalença bacteris productors de BLEA	12%	17,19%
Aïllaments <i>Staphylococcus aureus</i>	10,60%	7,7%
Prevalença MRSA	47,62%	33,1%

En resum, en les mostres estudiades, la comparació dels comportament dels multiresistents abans i després de l'esclat de la pandèmia de la COVID mostra que la prevalença dels bacteris productors de BLEA va augmentar durant el període COVID, mentre que la prevalença dels MRSA va disminuir.

6.4. CONSUM D'ANTIBIÒTICS DURANT EL PERÍODE COVID

Durant la primera onada de pandèmia, davant l'allau de pacients amb dificultats respiratòries i el desconeixement d'un tractament eficaç, tots els hospitals van portar a terme un ús indiscriminat d'antibiòtics, especialment la ceftriaxona, un dels més utilitzats en pacients que tenen una infecció respiratòria. Es creu que aquest pot ser un dels factors importants a l'hora d'incrementar la prevalença de MMR (especialment tipus BLEA).

Per conèixer si l'hospital de Berga s'havia seguit la mateixa tendència que a la resta d'hospitals es va demanar al Servei de Farmàcia les dades de consum de ceftriaxona durant aquest període, en comparació amb el mateix període d'anys anteriors. Les dades es mostren a la gràfica i a la taula següents:



Gràfica 19: Consum de ceftriaxona

La xifra de cada columna correspon al nombre de dosis de ceftriaxona consumides.

	MARÇ	ABRIL	MAIG	JUNY	TOTAL
2018	182	324	179	130	815
2019	224	236	170	178	808
2020	432	1348	350	232	2362
Diferència 2019-2020	208	1112	180	54	1554
Diferència 2018-2019	42	-88	-9	48	-7

Com es pot veure, en els mesos de març i abril de 2020 el consum de ceftriaxona es va disparar: **al març es va multiplicar per 2** i a **l'abril es va multiplicar per 6**. En conjunt, durant aquests 4 mesos de 2020, es van consumir **el triple de ceftriaxona** que en el mateix període dels anys anteriors.

MARC PRÀCTIC III- Entrevista a Climent Casals: Pastilles de microbiota com a possible solució a les multiresistències bacterianes

El Dr. Climent Casals Pascual és Cap Clínic de Bacteriologia al Servei de Microbiologia Mèdica de l'Hospital Clínic de Barcelona. Va fer la tesi doctoral sobre fisiopatologia de la malària greu a la Universitat d'Oxford (Regne Unit), on va treballar posteriorment com a investigador independent durant 10 anys. Les seves principals línies de recerca són la descoberta de biomarcadors, l'anàlisi del microbioma i la intel·ligència artificial aplicada a les malalties infeccioses.



Il·lustració 34 Dr. Climent Casals Pascual, Microbiòleg

Amb aquesta entrevista es pretén conèixer la opinió del Dr. Casals referent als MMR, així com plantejar possibles solucions per fer afrontar al problema en qüestió.

PREGUNTA: Creus que es dóna prou importància al problema de les resistències bacterianes?

RESPOSTA: La resistència al antibiòtics és un problema mundial amb conseqüències gravíssimes per als nostres malalts. La OMS ens està dient des de fa temps que si projectem les dades actuals a l'any 2050 la resistència als antibiòtics pot acabar causant 10 milions de morts cada any. El problema, doncs, és ben conegut però no sembla que els pressupostos de salut o de recerca que tenim avui dia, ho reflecteixin.

P: Quina importància té conèixer la prevalença de MMR a la comunitat?

R: El principal problema dels MMR a la comunitat és que no es detecten i com a conseqüència, s'escampen. Per tant, conèixer la prevalença a la comunitat és fonamental.

P: Quina importància té detectar pacients portadors de MMR en l'àmbit hospitalari?

R: Quan un malalt s'infecta per un bacteri resistent als antibiòtics que utilitzem en el dia a dia, no només ens trobem limitats amb el que li podem donar, sinó que el malalt va pitjor, les estades hospitalàries s'allarguen, es requereix més personal i els costos és multipliquen exponencialment. Aquest no és un problema trivial i costa a la Unió Europea 1500 milions d'euros l'any.

P: Si es detecta que un pacient és portador d'un MMR, se li ha de donar algun tractament?

R: Primerament cal aïllar el malalt, de cara a que no s'escampi a d'altres malalts. Això és important tant en hospitals com a socio-sanitaris. Després hem de conèixer l'antibiograma a fi de saber quines opcions terapèutiques ens queden. Una de les opcions que s'estan considerant és el trasplantament de microbiota a fi de desplaçar els MMR de la flora intestinal.

P: Durant una estada hospitalària, els pacients portadors de MMR estan sotmesos a una sèrie de mesures d'aïllament. Què es podria fer, una vegada retornen a la comunitat, per tal d'evitar que siguin propagadors?

R: L'única cosa que es pot fer és seguir monitoritzant aquests MMR i sobretot no prendre antibiòtics si no és estrictament necessari (a criteri de l'especialista). I si cal, llavors, prendre tota la pauta terapèutica i no deixar tractaments a mitges.

P: Quin impacte ha tingut la Covid-19 en la prevalença de MMR en els grans hospitals de Barcelona (Hosp. Clínic)?

R: Nosaltres hem observat un lleuger increment de BLEES durant el període Abril-Maig del 2020 però després va tornar a la normalitat.

P: A què creus que es deu aquest impacte?

R: Segurament a l'administració d'antibiòtics d'ampli espectre com la ceftriaxona, que es va donar a fi de prevenir possibles infeccions bacterianes associades a la COVID19

P: Molts dels teus estudis parlen del trasplantament fecal de microbiota com a tractament de pacients portadors de MMR. Podries explicar el mecanisme?

R: Fonamentalment, la microbiota sana que s'administra en el trasplantament fecal desplaça i competeix amb els MMR, que en teoria son bacteris menys adaptats. Aquest fenomen és el que coneixem com a resistència a la colonització.

P: Si es pogués generalitzar l'ús de pastilles de microbiota en portadors de MMR, en disminuiria la prevalença?

R: De fet ja s'ha començat a veure que és així, però falten estudis amb més pacients per saber quin és l'impacte real.

P: Quines altres aplicacions poden tenir les pastilles de microbiota en un futur?

R: Cada vegada són més el nombre de malalties on sembla que la microbiota pot jugar un paper important. Des de malalties típiques com la infecció per *C. difficile* (que és l'única indicació clínica avui dia), les infeccions recurrents d'orina o la descolonització de MMR, fins a malalties autoimmunes, malaltia inflamatòria intestinal, malalties psiquiàtriques o neurològiques com l'ictus. Aquest és un tema que anirà evolucionant en els propers anys i, de ben segur, trobarem noves indicacions clíniques.

CONCLUSIONS

1. Els bacteris són els éssers vius més antics que existeixen. Al cos humà hi ha molts més bacteris que cèl·lules humanes, la major part d'ells inofensius. La presència de càpsula i de paret bacteriana determinen la seva capacitat de provocar malalties i la seva composició és fonamental per poder fer tincions que permetin identificar-los en un laboratori.
2. Els bacteris tenen capacitat per moure's gràcies als flagels i es poden adherir entre ells, a les cèl·lules de l'hoste o a superfícies inertes mitjançant els *pili*. La formació d'espores és un dels mecanismes que els confereix més resistència per fer front a situacions ambientals adverses extremes, com la dessecació, la manca de nutrients o l'ús de desinfectants.
3. La variabilitat i versatilitat metabòlica dels bacteris ha fet possible que puguin colonitzar tots els medis de la Terra i n'ha permès la supervivència al llarg de milions d'anys. Es repliquen de manera molt ràpida mitjançant la bipartició.
4. Només el 3% de les espècies de bacteris són causants de malaltia, però les malalties infeccioses són una de les principals causes de mortalitat al món, tant per la pròpia infecció com per la reacció del sistema immunològic humà.
5. La descoberta dels antibiòtics als inicis del s. XX és una de les fites més grans de la història i ha comportat grans beneficis per a la humanitat, com l'increment de l'esperança de vida o reducció de la mortalitat infantil. Tanmateix, l'enlentiment de la recerca i l'aparició de resistències han provocat que actualment es disposi d'un nombre molt limitat d'antibiòtics nous i eficaços.
6. La major part d'antibiòtics actuen sobre estructures cel·lulars exclusives dels bacteris (com la paret cel·lular o subunitats dels ribosomes) i per això no causen dany a les cèl·lules humanes.

7. La resistència bacteriana als antibiòtics pot ser natural o adquirida. Actualment és un problema greu de salut pública i una de les 10 amenaces de la humanitat segons la OMS, causant d'un important nombre de morts anualment i uns costos econòmics molt elevats.

8. El mal ús dels antibiòtics, la manca o excés d'higiene, el creixement del turisme i la manca de recursos en investigació de nous fàrmacs són les principals causes de l'increment de gèrmens multiresistents. Factors com l'edat avançada, baixos nivells de defenses o viure en un centre tancat (residència) també afavoreixen la infecció per aquests microbis.

9. El procés d'identificació bacteriana amb mètodes convencionals es basa en l'observació de les característiques fenotípiques de les colònies i les seves propietats metabòliques. Aquesta és la principal manera com es treballa al laboratori d'un hospital general bàsic.

10. En aquest estudi l'afectació de processos infecciosos fou similar en els dos sexes. Pel que fa a l'edat, les infeccions són molt més freqüents a partir dels 70 anys. En els pacients més joves la incidència és molt baixa.

11. L'orina és la mostra biològica que més s'infecta. Les infeccions de ferida constitueixen una quarta part de les infeccions analitzades. Els líquids interns (articulacions, abdomen) poden estar infectats. Els dispositius externs són un factor de risc per patir infeccions.

12. Tot i l'extensa varietat de gèrmens aïllats, la majoria d'infeccions són provocades per un grup reduït de 6 microbis. Destaca *E. coli* com a principal causant d'infeccions.

13. Pel que fa als MMR, la prevalença de BLEA va augmentar en el període COVID, respecte del pre-COVID. El confinament i l'ús inadequat d'antibiòtics

durant els primers mesos de pandèmia (principalment ceftriaxona) són probablement alguns dels motius d'aquest augment.

14. La prevalença de MRSA va disminuir en el període COVID, respecte del pre-COVID. La reorientació de les tasques de laboratori amb motiu de la pandèmia, amb la conseqüent reducció de proves que no estiguessin relacionades amb la COVID, probablement sigui una de les causes d'aquesta disminució.

15. Durant els mesos de pandèmia el consum d'antimicrobians es va multiplicar per tres respecte dels mateixos mesos d'anys anteriors. Aquest fet podria haver contribuït a l'increment de determinacions de BLEA en el període COVID.

16. Conèixer la prevalença dels MMR és fonamental per evitar que continuïn propagant-se ja que moltes vegades no donen símptomes. Els portadors que ingressen als hospitals cal aïllar-los i a la comunitat cal fer-ne seguiment i intentar que no es prenguin antibiòtics per qualsevol motiu.

17. El trasplantament fecal és un dels tractaments que es dibuixen com a més efectius per resoldre el problema dels MMR en el futur.

BIBLIOGRAFIA:

1. «Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (SARM) | European Food Safety Authority». A: [en línia]. [Consulta: 8 maig 2021]. Disponible a: <https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/meticillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa>
2. OLIVER, A. I CANTÓN, R. «ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE β - LACTAMASAS PLASMÍDICAS DE ESPECTRO EXTENDIDO». A: [en línia]. [Consulta: 8 maig 2021]. Disponible a: www.lahey.org/studies/webt.htm
3. GLEVA, M., BURGAYA, R. I PLANELLA, D.A. «¿Conoces el MARSAS? ¿Sabes cómo actuar delante de un MARSAS?». A: *El Peu*. 2005, Vol. 25, núm. 3, p. 126-131.
4. HUGHES, D. I ANDERSSON, D.I. «Evolutionary Trajectories to Antibiotic Resistance». A: *Annual Review of Microbiology* [en línia]. Annual Reviews Inc., 2017, Vol. 71, p. 579-596. DOI 10.1146/ANNUREV-MICRO-090816-093813. [Consulta: 23 maig 2021]. Disponible a: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090816->
5. NIKAIDO, H. «Multidrug Resistance in Bacteria». A: *Annual review of biochemistry* [en línia]. NIH Public Access, 2009, Vol. 78, p. 119. DOI 10.1146/ANNUREV.BIOCHEM.78.082907.145923. [Consulta: 5 juny 2021]. Disponible a: [/pmc/articles/PMC2839888/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281111/).
6. MORALES CARRASCO, A. ET AL. «Patterns of bacterial resistance in the intensive care unit of the Hospital General Ambato del IESS, Ecuador». A: [en línia]. DOI 10.5281/zenodo.4676295. [Consulta: 13 juny 2021]. Disponible a: [http://doi.org/10.5281/zenodo.4676295](https://doi.org/10.5281/zenodo.4676295)
7. PÍREZ, M. I MOTA, M. «Morfología y estructura bacteriana». A: .
8. VARELA, G. I GROTIUZ, G. «TEMAS DE BACTERIOLOGÍA Y VIROLOGÍA MÉDICA Fisiología y metabolismo bacteriano». A: .
9. CY, C. I KG, C. «Underestimation of co-infections in COVID-19 due to non-discriminatory use of antibiotics». A: *The Journal of infection* [en línia]. J Infect, 2020,

Vol. 81, núm. 3, p. e29-e30. ISSN 1532-2742. DOI 10.1016/J.JINF.2020.06.077. [Consulta: 21 juny 2021]. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32628960/>

10. «ESTUDIO EPINE-EPPS nº 30: 2019 Informe España». A: .

11. SERRANO, M. ET AL. «Prevalencia de infección relacionada con la asistencia sanitaria en centros sanitarios de cuidados prolongados de Cataluña. Programa de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Cataluña (VINCat)». A: *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Elsevier Doyma, 2017, Vol. 35, núm. 8, p. 505-510. ISSN 0213-005X. DOI 10.1016/J.EIMC.2015.11.011.

12. CERCENADO, E. ET AL. «Preparación de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos Editores Coordinador Autores». A: [en línia]. [Consulta:14 juliol 2021]. Disponible a: www.seimc.org

13. GUIADO-GIL, A.B. ET AL. «Impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial consumption and hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant bloodstream infections». A: *Antibiotics*. MDPI AG, 2020, Vol. 9, núm. 11, p. 1-11. DOI 10.3390/ANTIBIOTICS9110816.

14. GRAU, S. ET AL. «Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic». A: *Antibiotics 2021, Vol. 10, Page 943* [en línia]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2021, Vol. 10, núm. 8, p. 943. DOI 10.3390/ANTIBIOTICS10080943. [Consulta: 29 agost 2021]. Disponible a: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/8/943/htm>

15. LANGFORD, B.J. ET AL. «Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis». A: *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V., 2020, Vol. 26, núm. 12, p. 1622-1629. DOI 10.1016/J.CMI.2020.07.016.

16. GRAU, S. ET AL. «Evolution of antimicrobial consumption during the first wave of covid-19 pandemic». A: *Antibiotics*. MDPI AG, 2021, Vol. 10, núm. 2, p. 1-10. DOI 10.3390/ANTIBIOTICS10020132.

17. GONZALEZ-ZORN, B. «Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain». A: *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V., 2021, Vol. 27, núm. 4, p. 646-647. DOI 10.1016/J.CMI.2020.09.055.
18. CANUT BLASCO, A. *Infections in nursing homes: The most frequent microorganisms, antimicrobial use and bacterial resistance*. 30 setembre 2007. Ediciones Doyma, S.L.,2007. DOI 10.1016/s0211-139x(07)73585-0.