

RESISTÈNCIA BACTERIANA ALS ANTIBIÒTICS

UN REpte PER A LA SALUT PÚBLICA

Pseudònim: alopri_2

Curs: 2n de Batxillerat B

Any acadèmic: 2023-2024

Data de presentació: 10/11/2023

La Seu d'Urgell

AGRAÏMENTS

En primer lloc, vull agrair la meua tutora d'aquest treball pel seu suport i orientació que m'ha proporcionat durant tot el temps de treball. Les seves correccions han fet d'aquesta memòria una de millor i més professional.

En segon lloc, donar les gràcies a Carmen Pérez, cap del laboratori de microbiologia de l'hospital de La Seu d'Urgell, per la seva guia en el marc pràctic d'aquest treball. Ella m'ha proporcionat la informació i el material necessari per dur a terme l'estudi d'un cas clínic.

També n'estic agraït al doctor Alfredo Jover per presentar-me les sorprenents dades a nivell lleidatà. També per explicar-me què és el PROA i quins efectes ha tingut en l'hospital Universitari Arnau de Vilanova.

Finalment, m'agradaria donar les gràcies a la meua família i als meus amics que s'han interessat i m'han donat la motivació de fer aquest treball, especialment a la meua mare, qui ha estat la responsable d'aconseguir els contactes que necessitava i de presentar-me aquest tema tan interessant i important.

RESUM

Partint de l'interès en la salut mundial i els factors que la posen en perill, s'ha plantejat conèixer què són les resistències bacterianes als antibiòtics.

Per fer-ho, s'ha dut a terme una investigació bibliogràfica sobre les bacteris i els antibiòtics, i s'ha observat com s'aplica la teoria en el laboratori d'un hospital. A partir d'aquests coneixements, s'ha conclòs el treball amb dades estadístiques sobre aquesta problemàtica a Catalunya.

Finalment, s'ha vist com es poden reduir els valors de resistència.

RESUMEN

Partiendo del interés en la salud mundial y los factores que la ponen en peligro, se ha planteado conocer qué son las resistencias bacterianas a los antibióticos.

Para hacerlo, se ha llevado a cabo una investigación bibliográfica sobre las bacterias y los antibióticos, y se ha observado cómo se aplica la teoría en el laboratorio de un hospital. A partir de estos conocimientos, se ha concluido el trabajo con datos estadísticos sobre esta problemática en Cataluña.

Finalmente, se ha visto cómo se pueden reducir los valores de resistencia.

ABSTRACT

Starting from the interest in global health and the factors that endanger it, the question of bacterial resistance to antibiotics has been raised.

In order to do so, a bibliographic research has been conducted on bacteria and antibiotics, and how the theory is applied in a hospital laboratory has been examined. Based on this knowledge, the work has concluded with statistical data on this issue in Catalonia.

Finally, it has been seen how resistance values can be reduced.

TAULA DE CONTINGUTS

MARC TEÒRIC.....	4
INTRODUCCIÓ.....	4
1. BACTERIS.....	5
1.1. QUÈ SÓN ELS BACTERIS?.....	5
1.2. LA CÈL·LULA PROCARIOTA: ESTRUCTURES.....	6
1.2.1. Fimbries i pili.....	8
1.2.2. Plasmidis.....	9
1.2.3. Ribosomes.....	9
1.2.4. Citoplasma.....	9
1.2.5. Membrana plasmàtica.....	10
1.2.6. Paret cel·lular.....	10
1.2.7. Càpsula.....	10
1.2.8. Nucleoide.....	10
1.2.9. Flagels.....	11
1.3. TIPUS DE BACTERIS I CLASSIFICACIÓ.....	12
1.3.1. Segons la forma.....	12
1.3.2. Segons el metabolisme.....	13
1.3.3. Segons la paret bacteriana.....	14
1.4. MÈTODES D'INFECCIÓ DELS BACTERIS PATÒGENS.....	15
1.4.1. Colonització i invasió.....	16
1.4.2. Evitar les defenses de l'hoste.....	16
1.4.3. Produir efectes perjudicials.....	17
1.4.4. Processos metabòlics.....	18
1.5. FENÒMENS DE TRANSFERÈNCIA HORITZONTAL BACTERIANA.....	19
1.5.1. Conjugació.....	20
1.5.2. Transformació.....	20

1.5.3. Transducció.....	21
1.6. SISTEMA IMMUNITARI ENVERS L'ATAC PATOGEN.....	21
2. ANTIBIÒTICS.....	25
2.1. QUÈ SÓN ELS ANTIBIÒTICS?.....	25
2.2. HISTÒRIA DELS ANTIBIÒTICS.....	26
2.3. TIPUS D'ANTIBIÒTICS.....	29
2.3.1. Segons l'espectre d'acció.....	30
2.3.2. Segons l'origen de l'antibiòtic.....	30
2.3.3. Segons l'efecte d'acció.....	30
2.3.4. Segons el mecanisme d'acció.....	31
2.4. RESISTÈNCIA BACTERIANA ALS ANTIBIÒTICS.....	33
2.4.1. Què és la resistència bacteriana als antibiòtics?.....	33
2.4.2. Orígens de la resistència bacteriana als antibiòtics:.....	33
2.4.3. Mecanismes de resistència.....	34
2.4.3.1. Inactivació enzimàtica.....	34
2.4.3.2. Impermeabilitat.....	35
2.4.3.3. Modificació i protecció de la diana sobre la qual actua l'antibiòtic.....	35
2.4.3.4. Bombes d'expulsió.....	35
2.4.3.5. Creació d'un biofilm.....	35
2.5. SUPERBACTERIS.....	36
MARC PRÀCTIC: ESTUDI D'UN CAS CLÍNIC.....	38
1. OBJECTIU.....	38
2. INFORMACIÓ DEL PACIENT.....	38
3. INFORMACIÓ PRÈVIA.....	38

3.1. MALALTIA A TRACTAR: OSTEOMIELITIS SUBAGUDA.....	39
3.2. MEDIS DE CULTIU.....	39
3.3. ANTIBIOGRAMES.....	41
3.3.1. Disc-placa.....	41
3.3.2. Vitek 2.....	41
4. PROCEDIMENT.....	43
4.1. CULTIU DE LA PLACA DE PETRI I ANTIBIOGRAMA.....	43
4.2. LECTURA DELS RESULTATS.....	44
4.3. APLICACIÓ DELS ANTIBIÒTICS I INFORME.....	45
CONCLUSIONS.....	47
FONTS DOCUMENTALS.....	49
I. ANNEX I: PROA LLEIDA.....	51
II. ANNEX II: BANC D'IMATGES.....	54

MARC TEÒRIC

INTRODUCCIÓ

Aquest treball de recerca té com a temàtica general la resistència bacteriana als antibiòtics. El motiu que m'ha portat a fer recerca sobre aquest problema va ser una notícia de l'ONU que em va deixar bocabadat després de llegir-la: afirmava que pel 2050, els superbacteris causarien unes 10 milions de morts anuals. Aquesta immensa dada em va despertar la curiositat de per què no hi podíem fer res per reduir el nombre de víctimes si tan sols amb els antibiòtics ja hauria de ser suficient.

L'objectiu principal que es va establir per a aquest treball va ser entendre com funcionen els microorganismes per tal de crear una immunitat davant de medicaments focalitzats a lluitar contra ells. Després va sorgir la necessitat de saber més sobre els bacteris i els antibiòtics, què eren, quines capacitats tenen, etc.

Des d'un principi es volia fer una part pràctica tot just acabar el marc teòric. Per tant, es va elaborar aquesta part durant l'estiu, fent una recerca en diferents webs i fonts. Una vegada es va acabar i es va revisar amb la tutora es va procedir a fer el marc pràctic al laboratori de l'hospital de la Seu d'Urgell, on es va poder veure de primera mà com funcionaven i com apliquen els coneixements que vaig adquirir en el marc teòric.

L'estructura d'aquest treball es basa en adquirir coneixements per després poder aplicar-los en la part pràctica i extreure conclusions. Per això, es divideix en dos grans blocs:

Primerament, es parla dels bacteris: es defineixen, es veuen les parts i els tipus, i més tard es focalitza més en com infecten (mètodes d'infecció i de reproducció que confereixen les resistències) i com el nostre organisme es defensa contra aquests.

Posteriorment, es parla dels antibiòtics i d'aquesta manera veure com funcionen davant dels bacteris i com ho fan aquests per immunitzar-se contra els efectes dels antibiòtics.

Així doncs, s'obtenen els coneixements necessaris per poder entendre posteriorment com funcionen al laboratori de l'hospital de La Seu d'Urgell i com davant d'un pacient amb infeccions, aconseguen proporcionar-li el tractament més efectiu possible.

Finalment, es conclou el treball amb estadístiques sobre la temàtica a escala de Lleida, i es veu com el PROA ha aconseguit reduir les dades.

1. BACTERIS

Per a comprendre les resistències bacterianes davant els antibiòtics, abans cal saber què són els bacteris, quines són les seves característiques i com adopten les defenses.

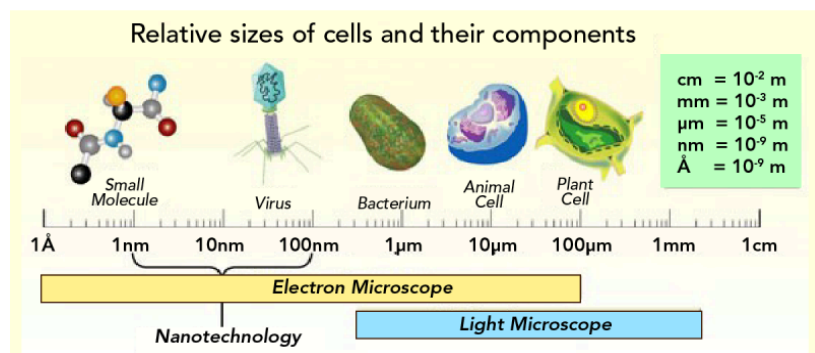
1.1. QUÈ SÓN ELS BACTERIS?

Els bacteris són microorganismes unicel·lulars procariotes molt complexos i diversos. Així i tot, són la forma de vida coneguda més antiga, amb restes fòssils que arriben als 3.500 milions d'anys enrere (estromatòlits), on encara no existia cap atmosfera i tot organisme era anaerobi.

La seva complexitat es deu a les diferents formes, funcions biològiques, estructures i composicions genètiques que tenen cada un dels bacteris, donant a lloc a les més de 10.000 espècies conegudes, tot i que aquest nombre resulta petit en comparar-lo amb el nombre estimat d'espècies que podrien existir segons alguns autors i microbiòlegs: més d'un milió de milions (10^{12})!

A més, els bacteris són els organismes més abundants i petits del planeta, amb prop d'un nonilló (10^{30}) d'individus, els quals habiten gairebé la totalitat de la superfície terrestre, per molt que es donin condicions extremes (de temperatura, pressió, radiació, etc). La seva mida es manté en un rang d'entre 0,1 i 10 micròmetres, i amb això en tenen prou per ser considerats els organismes vius més petits i amb una reproducció independent.

FIG 1. Comparació de
tamanys de cèl·lules i els
seus components.



Els bacteris, a més, són organismes amb gran capacitat per adaptar-se a viure en nous medis. Això es deu als mecanismes de transferència horitzontal i a la gran taxa de mutabilitat que tenen aquests: el seu ADN pateix canvis sovint per permetre a la cèl·lula viure en condicions desfavorables. Així, la població que no hagi patit mutacions, desapareixerà i donarà lloc a una de nova més resistent a aquell medi (és un mecanisme de selecció natural), tal com passa amb els antibiòtics.

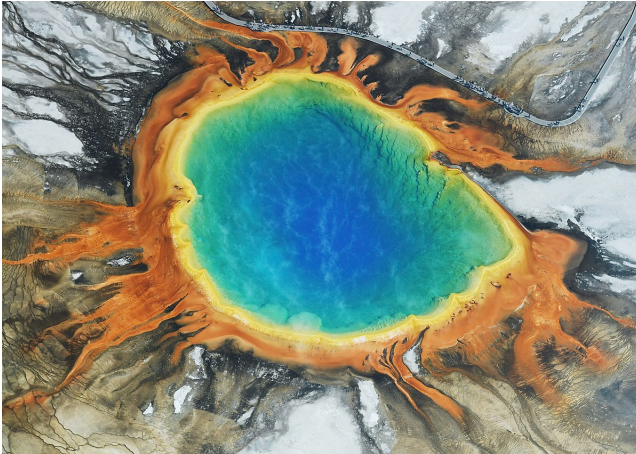


FIG 2. Aigües termals Grand Prismatic Spring al parc nacional de Yellowstone, on hi habiten bacteris termòfils per sobre dels 70° C.

1.2. LA CÈL·LULA PROCARIOTA: ESTRUCTURES

La cèl·lula procariota és la unitat més senzilla de vida, i forma part dels éssers vius unicel·lulars propis dels dominis *Archaea* i *Bacteria*. El seu nom prové del grec: “πρό-κάρυον” (de *pro*, “abans de”, i *carion*, “nucli”), en referència a la carència del nucli cel·lular que presenten aquestes cèl·lules, i en conseqüència, el material genètic d'aquestes es troba dispers pel citoplasma (nucleoide). Les diferències entre la cèl·lula eucariota (d'*eu*, “vertader”, i *carion*, “nucli”) i la procariota es mostren en la taula següent:

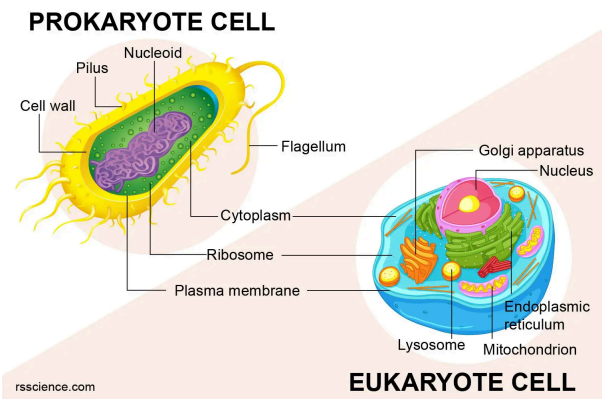


FIG 3. Comparació entre la cèl·lula procariota (part superior) i eucariota (inferior).

	CÈL·LULA PROCARIOTA	CÈL·LULA EUCARIOTA
MIDA	Entre 0,5 i 2 μm	Entre 2 i 100 μm
MATERIAL GENÈTIC	1 cromosoma estructurat en una doble cadena d'ADN circular, que no està limitat per cap membrana ni associat a cap proteïna bàsica	2 o més cromosomes cadascun d'ells formats per una doble cadena d'ADN lineal, ubicats dins del nucli i units a histones
EMBOLCALL NUCLEAR	No té nucli diferenciat	Té un nucli format per una doble membrana lipídica amb petits porus
RIBOSOMES	Ribosomes 70S (petits)	Ribosomes 80S (grans)
ORGÀNULS LIMITATS PER DOBLE MEMBRANA	No en té	Nucli, mitocondris i plasts (només en cèl·lules vegetals)
CITOESQUELET I ORGÀNULS MICROTUBULARS	No en té	Centríols, cilis i flagels
SISTEMES MEMBRANOSOS INTERNS	Generalment no en té, i si n'hi ha, no són equivalents als dels eucariotes	Sí que en té, per exemple, el reticle endoplasmàtic rugós i llis, i l'aparell de Golgi
FLAGELS	N'hi pot haver, però són estructuralment diferents dels eucariotes	N'hi pot haver, però tenen una estructura interna característica. També podem trobar cilis (més curts)

PARET CEL·LULAR	És present gairebé sempre i està formada per proteoglicans	Només en les cèl·lules vegetals (feta de cel·lulosa) i en els fongs (feta de quitina)
REPRODUCCIÓ	Bipartició	Mitosi i meiosi
FISIOLOGIA	Gamma molt àmplia de models metabòlics	Gairebé tots presenten el metabolisme aeròbic oxidatiu per respiració. Pel que fa a la nutrició són heteròtrofs o autòtrofs

Com ja s'ha esmentat abans, cada bacteri pot ser diferent pel que fa a forma, funció, estructura, entre altres característiques. Però si ens basem en la imatge (la qual presenta totes les estructures bàsiques que pot tenir un organisme unicel·lular procariota), trobem nou estructures principals, les quals s'expliquen a continuació:

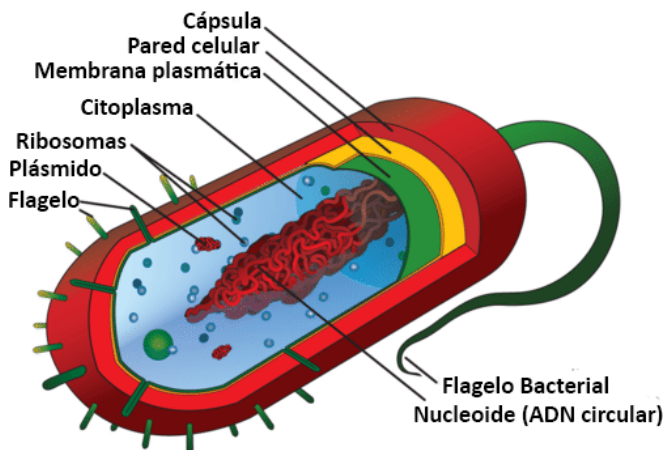


FIG 4. Il·lustració d'una cèl·lula procariota.

1.2.1. Fímbries i pili

Aquestes dues estructures proteiques (pilina) són filaments curts i nombrosos que es troben sobre els bacteris gramnegatius, estant així en contacte amb el medi exterior. Ambdós tipus de pèl estan associats amb la transferència genètica i juguen un paper fonamental per la conjugació (procés en el qual les cèl·lules intercanvien material genètic). Tanmateix, per a diferenciar-los, se sol emprar el terme de pili a aquella

estructura sexual que forma túnels amb altres cèl·lules per on passen els plasmidis; en canvi, les fimbries s'encarreguen d'adherir els bacteris a les superfícies com per exemple, les d'altres cèl·lules (ho fan amb l'adhesina bacteriana), cosa que les fa apreciades per la medicina, però també pot donar patogenicitat.

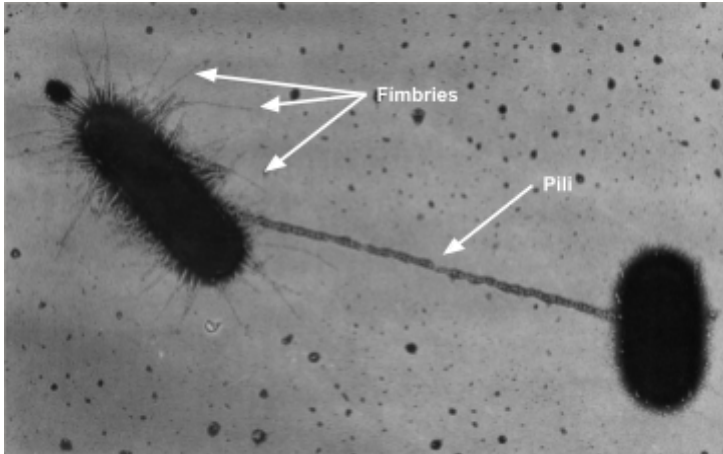


FIG 5. Imatge de dos bacteris connectats per un pili. El de l'esquerra té fimbries.

1.2.2. Plasmidis

Són fragments d'ADN bicatenari addicionals al cromosoma principal i que es repliquen de manera independent. Aquests són molt importants per l'adaptació del bacteri a nous medis i la seva supervivència, ja que són portadors de gens com els que confereixen resistència davant els antibiòtics. Els plasmidis tenen capacitat de moure's pels pili i intercanviar informació genètica amb altres bacteris.

1.2.3. Ribosomes

Aquest únic orgànul present en les cèl·lules procariotes s'encarrega de sintetitzar proteïnes. Com en les cèl·lules eucariotes, cada ribosoma està format per dues subunitats d'ARNr i proteïnes, però aquests són més petits: se'ls anomena 70S (unitat de mesura Svedberg, basada en la rapidesa de sedimentació).

1.2.4. Citoplasma

És la matriu interior de la cèl·lula formada per aigua i proteïnes, i delimitada per la membrana plasmàtica. En ella, es donen tots els processos metabòlics del bacteri que li permeten créixer i desenvolupar-se. A més, es troben els ribosomes (fins a 20.000), les inclusions (estructures d'emmagatzemament de substàncies) i el nucleòide.

1.2.5. Membrana plasmàtica

La membrana plasmàtica bacteriana és molt similar a la de les cèl·lules eucariotes: una bicapa de fosfolípids en la qual s'integren diferents proteïnes, menys alguns esteroides com el colesterol. Les funcions són les mateixes que la de totes les membranes, protegir el citoplasma i regular l'intercanvi de substàncies amb el medi. Una particularitat de la membrana bacteriana és l'existència dels mesosomes, invaginacions de la membrana plasmàtica amb funcions diverses: augmentar la superfície d'intercanvi, retenir enzims per a fer processos metabòlics com la respiració i la fotosíntesi, entre altres.

1.2.6. Paret cel·lular

Aquesta rígida estructura de peptidoglicans (mureïna) confereix forma i protecció als bacteris davant d'un medi no isotònic (amb diferents concentracions de substàncies fora i dins de la cèl·lula). La paret bacteriana té una certa permeabilitat, però cal saber que la responsable dels intercanvis de nutrients és la bicapa fosfolipídica. Tan sols els *Mycoplasma* manquen de paret cel·lular, ja que només tenen membrana perquè viuen en medis isotònics, i no requereixen de tal protecció consegüentment. Les cèl·lules que no tenen paret i, per tant, queden nues, es diuen protoplasts. Existeixen dos tipus de bacteris depenent de la seva estructura, però aquests es diferenciaran més tard en el punt de classificació de bacteris.

1.2.7. Càpsula

Aquesta capa més exterior està present en alguns bacteris. Està composta per una sèrie de glicoproteïnes i polisacàrids, i sovint presenta un glicocàlix a la part més externa. La funció de la càpsula bacteriana és protegir la cèl·lula d'atacs fagocítics, servir de dipòsit de nutrients, protegir contra la dessecació del medi (el glicocàlix permet emmagatzemar grans quantitats d'aigua), i una de les més importants, permetre l'adhesió a superfícies com dents i pulmons, o a altres bacteris per formar colònies.

1.2.8. Nucleoide

La informació genètica del bacteri es concentra en una massa d'ADN circular bicatenari, el nucleoide, sense histones (el magnesi i les poliamines s'encarreguen de doblegar les cadenes). Per a la replicació semiconservativa, el cromosoma es desplaça fins a la membrana o els mesosomes, on aquests repartiran les rèpliques del cromosoma.

1.2.9. Flagels

Els flagels són apèndixs del cos cel·lular que proporcionen la capacitat de nedar al bacteri per medis líquids. Un flagel pot ser vegades més gran que el mateix bacteri, i arribar a mesurar 12 micròmetres. Estan formats per proteïnes anomenades flagel·lines, les quals són immunogèniques (antigen H). Les diferents variants immunogèniques d'aquest antigen indiquen els diversos grups de soques dins una mateixa espècie patogènica.

Per classificar els flagels, podem fer dues diferenciacions:

Per una banda, els flagels polars i peritrics es diferencien en la posició d'aquests. Els polars es troben, com ja diu la paraula, als extrems del bacteri, en canvi, si una cèl·lula té flagels peritrics, n'està envoltat.

D'altra banda, si ens basem en el nombre de flagels que té un bacteri, podem trobar els monòtrics (un sol flagel), els lofòtrics (nombrosos flagels en un sol pol), els amfítrics (amb flagels als dos pols), els peritrics, i els àtrics (sense flagels).

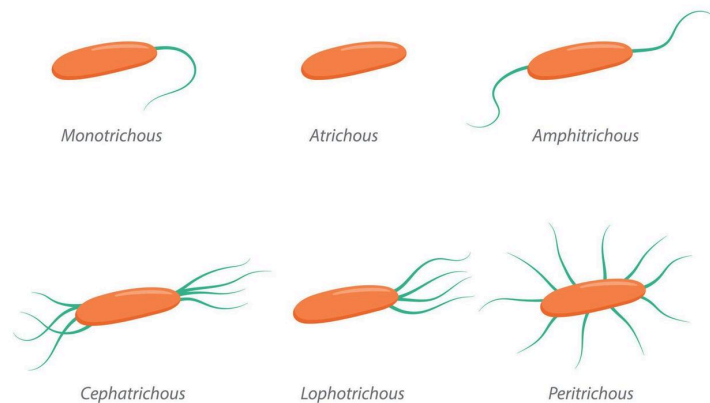


FIG 6. Diferents tipus de bacteris flagelats.

Cada flagel es divideix en tres parts diferents.

- CORPUSCLE BASAL: Està ancorat al citoplasma i és la font de moviment (amb despesa energètica).
- GANXO: Uneix el filament i el corpuscle basal, i per fer-ho ha de travessar la membrana, la paret i la càpsula bacterianes.
- FILAMENT: És la part que s'estén des de la superfície fins a l'extrem del flagel.

1.3. TIPUS DE BACTERIS I CLASSIFICACIÓ

Com s'ha esmentat amb anterioritat, els bacteris conformen un dels dominis més grans, amb més de 10.000 espècies diferents i una població d'un nonilló. Amb això, la microbiologia s'ha vist obligada a dividir els bacteris segons la forma, el metabolisme i la paret bacteriana. Cal saber que no tots els bacteris causen un perjudici sobre l'hoste, sinó que n' existeixen de beneficiosos, com aquells que produeixen vitamines, o aporten una relació de simbiosi amb el nostre organisme (donen suport mutu per poder sobreviure). Els més famosos són els del nostre tracte digestiu, coneguts com a microbiota. Aquests tenen una relació de comensalisme, ja que comparteixen els nutrients sense causar danys ni beneficis, i duen a terme 4 funcions principals: afavorir la digestió ajudant en l'absorció de nutrients, mantenir un bon funcionament del tub digestiu, protegir l'organisme contra agents patògens (lluiten pels nutrients) i d'aquesta manera, ajudar al desenvolupament del sistema immunitari.

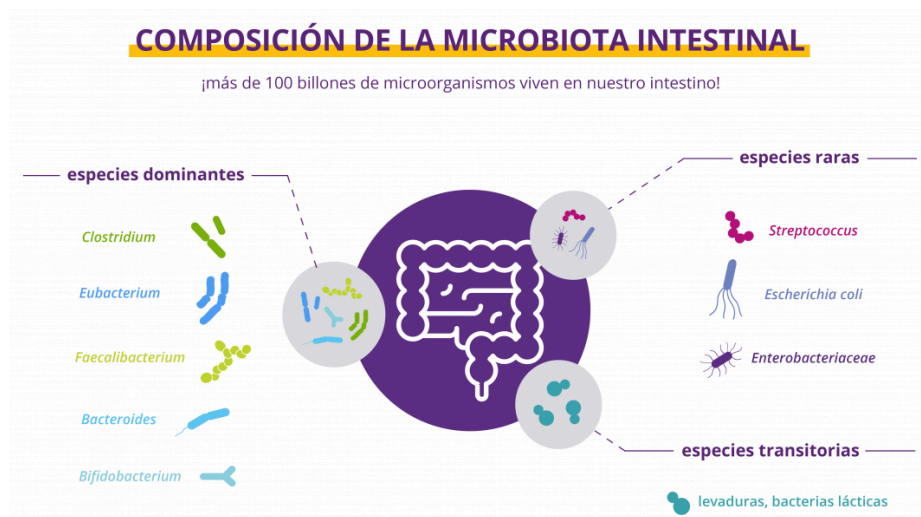


FIG 7. Bacteris presents en la microbiota i funcions principals d'aquesta respectivament.

1.3.1. Segons la forma

Cal saber que existeixen subdivisions segons l'estructura que formen (vegeu figura 8), perquè poden mantenir-se units gràcies a les fimbries.

- COCS: Tenen forma esfèrica. N'és un exemple el *Streptococcus pneumoniae*, bacteri causant de la pneumònia.
- BACILS: Tenen forma de bastó. El bacil causant del botulisme s'anomena *Clostridium botulinum*.

- **ESPIRILS:** Tenen forma de bastó caragolat. *Treponema pallidum* és un bacteri espiril que provoca la sífilis, una ITS. Les espiroquetes es poden incloure dins aquesta classificació, però aquestes són més flexibles que els espirils.
- **VIBRIONS:** Tenen forma de coma ortogràfica. El vibrió *Vibrio cholerae* causa la còlera.

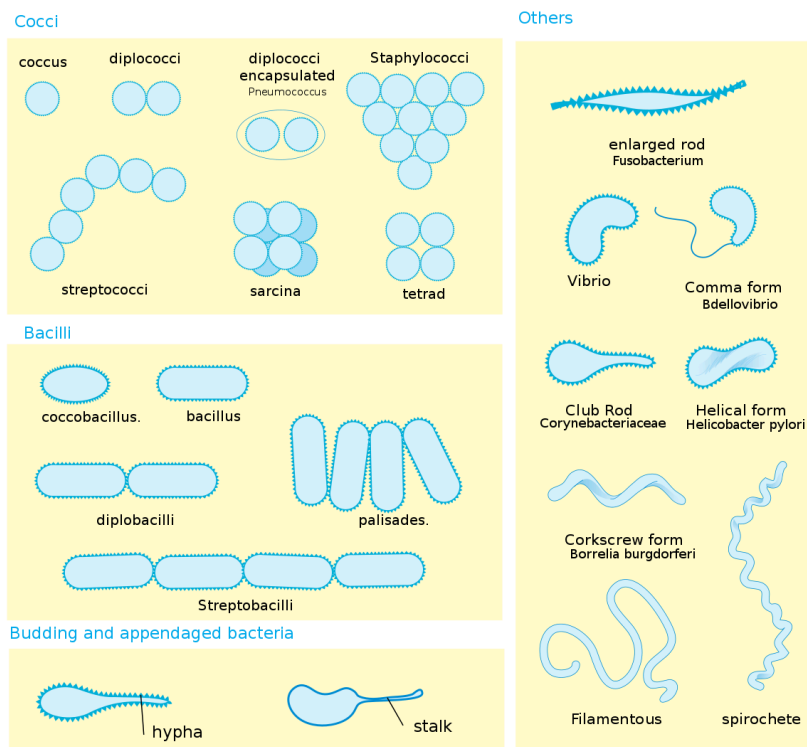


FIG 8. Quadre classificador de bacteris segons la seva forma.

1.3.2. Segons el metabolisme

L'alimentació dels bacteris és molt diferent pel fet que viuen en ambients molt variats. Mitjançant els processos metabòlics aquests microorganismes obtenen nutrients i duen a terme les funcions vitals.

- **AUTÒTROFS:** Fabriquen els seus propis aliments a partir de reaccions químiques.
 - **Fotoautòtrofs:** Aconsegueixen l'energia a partir del procés de fotosíntesi (mitjançant el diòxid de carboni, l'aigua i l'energia del Sol, produeixen glucosa i oxigen per desenvolupar-se). Tots els cianobacteris s'alimenten d'aquesta manera.
 - **Químioautòtrofs:** Obtenen l'energia mitjançant la degradació de compostos inorgànics i la seva font de nutrients és el diòxid de carboni.

Aquests s'encarreguen de tancar el cicle de la matèria convertint compostos tòxics com el nitrogen en productes assimilables per altres éssers vius.

- **HETERÒTROFS**: Extreuen els nutrients de compostos orgànics com els glúcids.
 - **Quimioorganòtrofs**: Són bacteris que obtenen l'energia i els nutrients de la degradació de matèria orgànica, és a dir, tenen un metabolisme similar al nostre.
 - **Fotoorganòtrofs**: Aquests utilitzen la llum solar com a font d'energia, però degraden matèria orgànica per a tenir els nutrients necessaris.

1.3.3. Segons la paret bacteriana

La paret bacteriana es pot distingir mitjançant la tinció de Gram, resultant en dos tipus:

BACTERIS GRAMPOSITIUS: Tenen una paret força gruixuda amb diverses capes de mureïna a part de polímers com l'àcid teicoic i el lipoteicoic. Aquests àcids s'uneixen al peptidoglicà o a la membrana plasmàtica, on les espècies grampositives patògenes formen antígens interessants. Entre la membrana i la capa de mureïna hi ha un petit espai anomenat espai periplasmàtic. Quan aquests bacteris es tinen amb Gram queden d'un color violeta.

BACTERIS GRAMNEGATIUS: La paret dels bacteris gramnegatius és més estreta però més complexa, i té una membrana lipídica per sobre de la capa de mureïna (vegeu figura 12). Aquesta està formada per fosfolípids (a la part interior) i lipopolisacàrids (a la part externa) formats per un lípid A i una cadena O polisacàrida units per un oligosacàrid (core). La part lipídica d'aquesta última és tòxica pels animals, constituint un important factor de virulència en les espècies patògenes gramnegatives. A més, existeixen porus a la membrana exterior de la paret que permet el pas selectiu de substàncies hidrofíliques. Amb tot això, aquest tipus de bacteris resulten més resistents davant qualsevol substància (com els antibiòtics), ja que aquesta haurà de travessar la membrana externa abans d'arribar a l'objectiu.

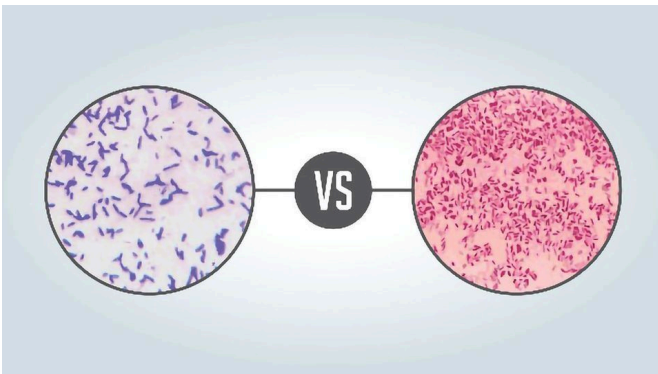


FIG 9. Bacteris grampositius i gramnegatius (d'esquerra a dreta) vists al microscopi amb tinció de Gram.

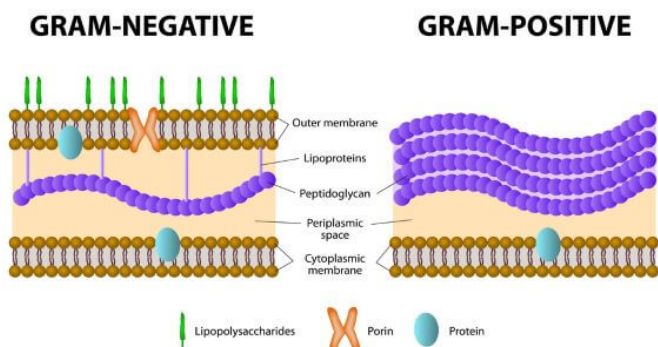


FIG 10. Estructura de la paret bacteriana en gramnegatius i grampositius (d'esquerra a dreta).

1.4. MÈTODES D'INFECCIÓ DELS BACTERIS PATÒGENS

Els bacteris patògens es defineixen com aquells bacteris que causen o produeixen algun tipus de malaltia. Aquestes es poden trobar al medi que ens envolta ja sigui a l'aire, sobre superfícies, en menjar o inclòs dins nostre. En el moment en què rebem el contacte d'un bacteri patògen ens podem infectar de malalties tals com: la gonorrea, el botulisme, la còlera, la sífilis, entre moltes altres.

Sabent aquest fet, sorgeix la qüestió de saber d'on provenen totes aquestes malalties i què fa a un bacteri patògen. L'origen de la patogenicitat, segons un article publicat a *Bioessays*¹, es deu als gens amb propietats virulentes dels bacteriòfags (un tipus de virus). Mitjançant el mètode de transferència horitzontal bacteriana de la transducció, aquests virus incorporen el seu ADN al cromosoma del bacteri hoste. Si s'introdueixen els gens virulents, el bacteri es torna patògen, i per tant provocarà malalties a l'organisme en què es trobi. Per a que un bacteri provoqui efectes patògens, pot recórrer a diferents mecanismes anomenats factors de virulència.

¹GILL, E; BRINKMAN, F. *The proportional lack of archaeal pathogens: Do viruses/phages hold the key?* BioEssays, 2011. <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bies.201000091>> [25/7/2023]

1.4.1. Colonització i invasió

Mitjançant les adhesines de les fimbries i de la càpsula, els bacteris s'uneixen entre ells i s'adhereixen a gairebé qualsevol superfície, es reproduïxen amb un ritme accelerat i envaeixen teixits, causant una lisi (destrucció) de les cèl·lules de l'hoste. Aquest fet provoca infeccions i malalties.

A més, poden formar biofilms, comunitats de bacteris que conviuen en una matriu formada per polímers que sintetitzen ells mateixos. Aquest medi els dona avantatges respecte als bacteris individuals, conferint protecció contra ambients desfavorables i organització (es poden comunicar a través de senyals químics). A més, les resistències als antibiòtics de la població poden augmentar.

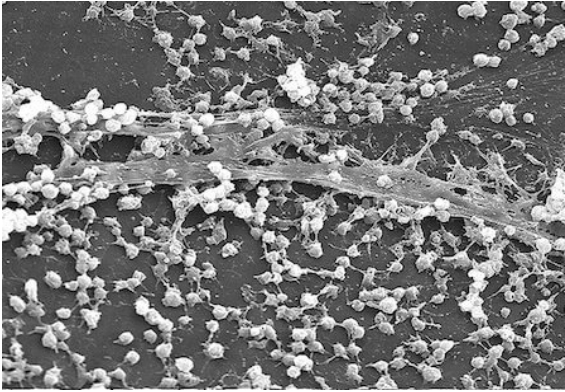


FIG 11. Imatge a microscopi electrònic d'una comunitat de bacteris que ha format un biofilm.

1.4.2. Evitar les defenses de l'hoste

En moltes espècies bacterianes, les soques que sintetitzen càpsula són més perilloses i virulentes que les que no ho fan, ja que de certa manera, obtenen la capacitat de combatre l'acció dels macròfags defensius. És el cas de *Streptococcus pneumoniae*.

També hi ha bacteris com la *Salmonella* que provoquen un error en l'últim pas de la fagocitosi, la digestió intracel·lular. No només eviten ser menjades, sinó que es reproduïxen a l'interior dels macròfags i els utilitzen com a vehicle per infectar a tot l'organisme. Això ho fan inhibint la fusió dels lisosomes amb el fagosoma, fugint del fagosoma en el qual estan atrapats o inclòs adaptant-se per viure en medis àcids com els que excreten els lisosomes.

A més, poden prendre molècules de l'hoste afectat per a tapar els seus antígens i així "amagar" la seva perillositat. D'aquesta manera, l'organisme no el reconeixerà com a agent patògen i no desenvoluparà cap resposta immunitària contra ell.

1.4.3. Produir efectes perjudicials

Els patògens poden provocar diferents efectes adversos per al nostre organisme:

SIDERÒFORS: El ferro és un nutrient important pel desenvolupament i creixement dels bacteris, i encara que en portem molta a la sang, els àtoms de ferro estan ancorats a l'hemoglobina (proteïna que transporta l'oxigen). Així doncs, els bacteris patògens capaços de reproduir-se en la sang, sintetitzen enzims especialitzats en desancorar el ferro de l'hemoglobina per a poder utilitzar-lo. Aquests microorganismes s'anomenen sideròfors, i l'*Escherichia coli* n'és un exemple.

TOXINES: Les toxines són substàncies secretades pels bacteris que provoquen danys a la cèl·lula que els rep. La seva alliberació al medi va determinada pels gens relacionats amb les toxines. Existeixen dos tipus de toxines:

- **Endotoxines:** Són la part lipídica del lipopolisacàrid de la membrana externa dels bacteris gramnegatius (el lípid A). Quan aquests són alliberats provoquen efectes tòxics a l'hoste. Encara que la composició del lipopolisacàrid pot variar en diferents espècies gramnegatives, totes provoquen els mateixos efectes: febre, hipotèrmia, hipotensió, leucopènia, síntesi de prostaglandines, entre altres. Si la quantitat de lípids A alliberats és molt gran, pot causar la mort de l'hoste per xoc.

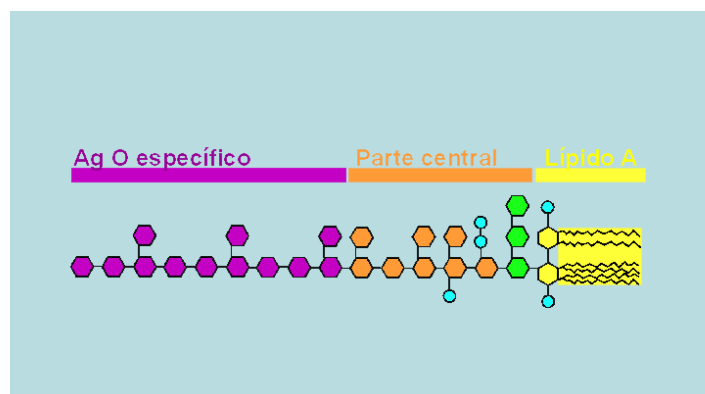


FIG 12. Estructura de la part lipídica de la paret de bacteris gramnegatius, la qual queda per sobre de la capa de mureïna.

- **Exotoxines:** Són proteïnes solubles amb efectes tòxics excretades per bacteris les quals són rebudes per cèl·lules amb els receptors apropiats. Cada tipus d'exotoxina té un determinat tropisme cel·lular, de manera que pot haver-hi enterotoxines (afecta el tracte digestiu), neurotoxines (alteren el funcionament del sistema nerviós), leucotoxines (inhibeixen o destrueixen leucòcits), etc. Una vegada aquestes exotoxines arriben a la cèl·lula diana, s'introdueixen al citoplasma i activen diferents mecanismes d'atac tals com: produir la lisi de la cèl·lula, inhibir la síntesi de proteïnes, acumular AMP (un nucleòtid) per provocar la sortida d'aigua i electròlits, o activar un gran nombre de clons de limfòcits.

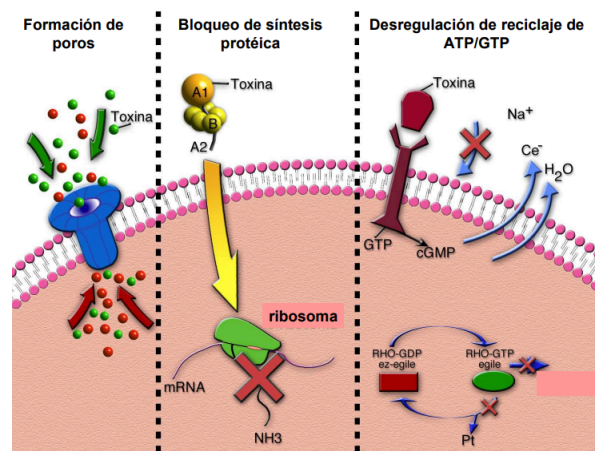


FIG 13. Representació gràfica dels diferents mètodes d'atac de les toxines bacterianes.

1.4.4. Processos metabòlics

Es poden considerar alguns processos metabòlics bacterians com a factors de virulència. És el cas, per exemple, de l'*Helicobacter pylori*, causant de la gastritis, el qual és capaç de metabolitzar urea mitjançant ureasa per a produir amoníac, el qual neutralitza l'acidesa de la mucosa gàstrica que colonitzaran els bacteris.

MOVIMENT I VIRULÈNCIA: El factor del moviment es considera de virulència, ja que gràcies a aquesta capacitat, molts bacteris poden desplaçar-se cap a nous teixits, cercar nutrients per subsistir o fugir de medis tòxics. El moviment el proporcionen diferents estructures com els flagels, els endoflagels, els pili de tipus IV, etc. Si a aquest fet se li suma la quimiotaxi (un fenomen pel qual les cèl·lules dirigeixen el seu moviment d'acord amb els senyals químics de l'entorn) i la capacitat d'adhesió, augmenten les probabilitats pels bacteris de trobar el teixit diana per infectar.

RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS: Adquirir gens que proporcionin resistència a antibiòtics no fa als bacteris més virulents, però sí que els fa més persistents.

1.5. FENÒMENS DE TRANSFERÈNCIA HORIZONTAL BACTERIANA

Els bacteris són organismes amb una capacitat molt ràpida de reproducció: en unes poques hores, un bacteri pot formar una colònia de milers de còpies seves (el creixement de la població bacteriana és exponencial degut al mecanisme de fissió binària o bipartició). Estimant que una població de bacteris duplica els seus habitants cada mitja hora (en condicions ideals), podem extreure la següent taula:

EVOLUCIÓN TEÓRICA DE UNA POBLACIÓN BACTERIANA
CON UN TIEMPO DE DUPLICACIÓN DE 30 MIN
EN CONDICIONES IDEALES

TIEMPO (h)	Nº DE BACTERIAS	TIEMPO (h)	Nº DE BACTERIAS
0	1	4,5	512
0,5	2	5	1.024
1	4	5,5	2.048
1,5	8	6	4.096
2	16	6,5	8.192
2,5	32	10	1.048.576
3	64	15	1.073.741.824
3,5	128	20	1.099.511.627.776
4	256	24	281.474.976.710.656

FIG 14. Taula on es mostra el creixement d'una població bacteriana en condicions ideals. Es pot veure com el creixement és exponencial.

Cal saber que els bacteris no tenen versió masculina i femenina, ja que es tracta d'una cèl·lula procariota. A la vegada, la seva reproducció és del tipus asexual, és a dir, que un sol individu dona lloc a altres genèticament idèntics sense necessitat de gàmetes. Això succeeix quan la cèl·lula duplica el seu cromosoma i després es divideix en dues unitats (procés anomenat fissió binària o bipartició). Conseqüentment, aquest fet comporta que tots els descendents pateixin les mateixes alteracions (mutagèniques), i si aquestes són dolentes, podrien causar desavantatges per a la població de bacteris.

Però no tots els bacteris són clons, alguns són capaços d'adquirir nova informació genètica i així poder evolucionar. Existeixen tres mètodes diferents de transferència horitzontal (intercanvi d'ADN) que accentuen la variabilitat:

1.5.1. Conjugació

És la transferència de material genètic entre bacteris per un contacte directe mitjançant punts d'unió que connecten ambdues cèl·lules. L'intercanvi que es produeix sempre és unidireccional i va des del bacteri donador al receptor. El contacte es dona amb un pèl sexual o pili (vegeu apartat d'estructura bacteriana), per on s'envia el plasmidi conjugatiu el qual, normalment, porta gens de resistència bacteriana (en aquest cas s'anomena F+ aquell bacteri que té aquest gen, i F- el que no el té), però sobretot, informació per aportar una millora de funcionalitat i adaptació a la cèl·lula receptora.

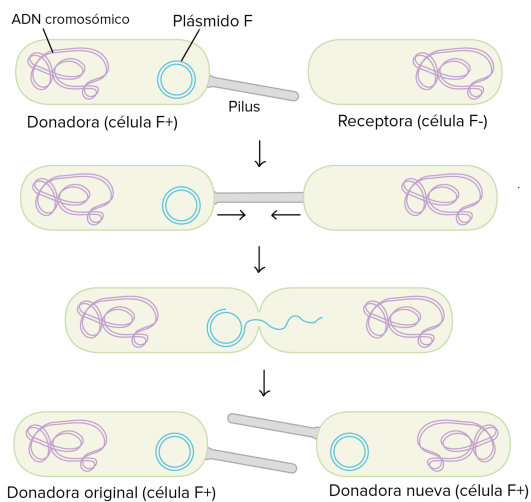


FIG 15. Representació gràfica del procés de conjugació entre dos bacteris.

1.5.2. Transformació

Procés en el qual els bacteris capten ADN bacterià del medi i l'incorporen al seu cromosoma. Per a això, el bacteri que cedeix el seu material genètic pateix una lisi i deixa restes incloent fragments del seu DNA, els quals s'introduiran per la membrana plasmàtica al bacteri receptor.

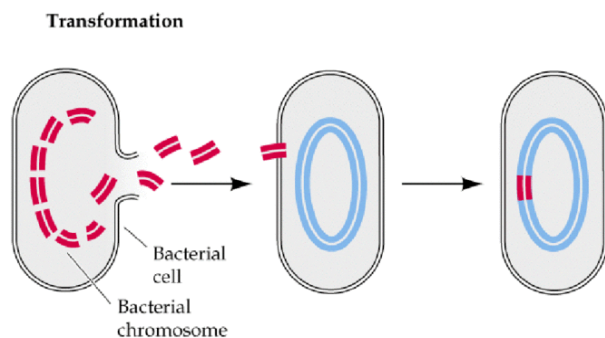


FIG 16. Representació gràfica del procés de transformació bacteriana.

1.5.3. Transducció

Es pot definir com el procés de transferència genètica d'un bacteri a un altre per mitjà d'un virus bacteriòfag. Quan un bacteriòfag infecta un bacteri, aquest integra el seu ADN al del bacteri hoste i produeix còpies del resultant. Cada nova còpia s'encapsularà en nous virus per després continuar infectant bacteris i produir més còpies dels nous cromosomes. Amb aquest procés esdevenen bacteris amb una alta incidència de variabilitat.

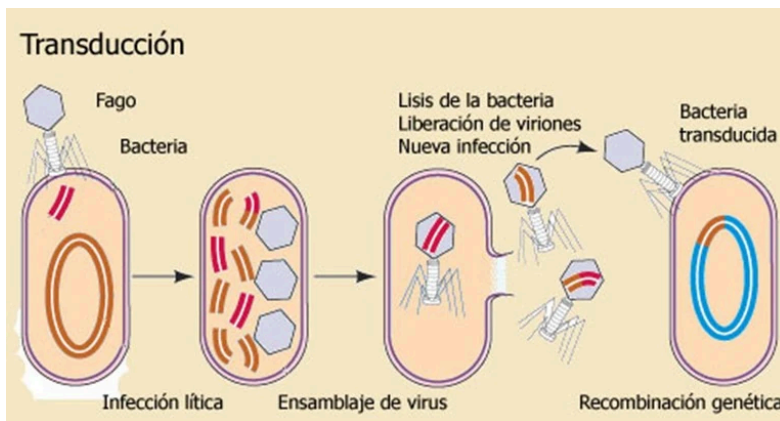


FIG 17. Representació gràfica del procés de transducció bacteriana.

1.6. SISTEMA IMMUNITARI ENVERS L'ATAC PATOGEN

Des que un bacteri té el primer contacte amb el seu hoste fins que arriba a causar-li uns efectes tòxics i perjudicials, el nostre organisme hi actua evitant-ho, dificultant la seva entrada i utilitzant diferents mètodes per neutralitzar aquells microorganismes desconeguts.

Cal diferenciar dos tipus de bacteris per a poder parlar de mètodes de defensa: els extracel·lulars (es desenvolupen fora de les cèl·lules de l'hoste) i els intracel·lulars (s'introdueixen dins les cèl·lules de l'hoste i es desenvolupen), ja que depenen d'aquest fet, de la seva paret (grampositiva o gramnegativa) i dels mètodes d'infecció, el nostre sistema immunitari funcionarà d'una manera o d'una altra. Però de manera general, el sistema immunològic sempre respon seguint els mateixos procediments.

Les primeres línies de defensa en són les barreres naturals, aquelles que estan en contacte amb l'exterior i eviten que qualsevol microorganisme invasor pugui accedir a

l'interior del nostre organisme. No obstant això, les barreres naturals es poden classificar entre mecàniques i químiques:

En el primer grup hi trobem la pell, la capa més superficial del nostre cos, la qual s'ha de protegir per a evitar que els agents patògens puguin accedir a l'interior. També existeixen les mucoeses (presents a les fosses nasals, a la cavitat bucal, el recte, la vagina...), capes epitelials amb capacitat secretora de mucus, substàncies que atrapen els microbis i els neutralitzen.

En el grup de les barreres químiques hi trobem aquelles substàncies químiques produïdes pel nostre cos que ataquen els agents patògens. Per exemple, els lizozims trobats a les llàgrimes i la saliva, degraden la paret de molts bacteris. El greix i la suor també tenen substàncies responsables en l'atac dels microorganismes. A més, altres secrecions corporals com les vaginals o les gàstriques, tenen un pH àcid que evita el desenvolupament de molts bacteris. S'hi podria afegir la flora, un conjunt de bacteris que no ens perjudiquen i a més ens protegeix d'altres bacteris invasius competint pels nutrients de manera que els exclouen.

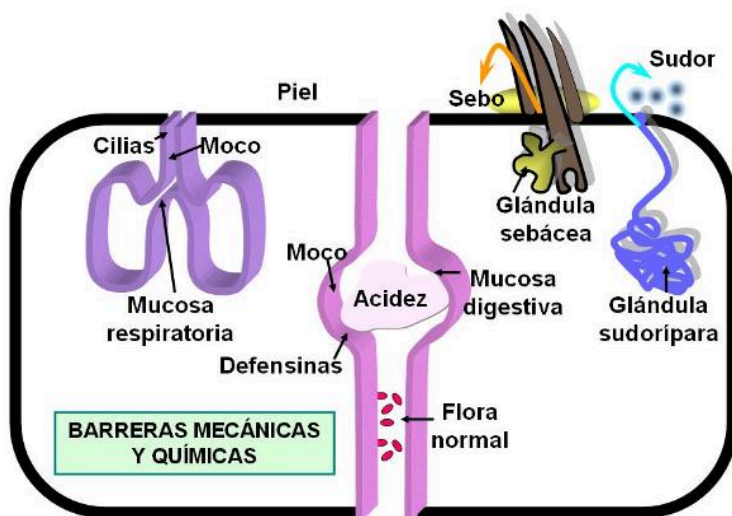


FIG 18. Resum gràfic de totes les barreres del nostre organisme.

Quan aquestes barreres naturals fallen, per exemple quan ens fem un tall, deixem una via d'entrada perfecta per als microbis. Una vegada es troben dins el nostre organisme, les primeres cèl·lules que actuen són les cèl·lules fagocítiques, les quals fagociten (engoleixen) els microorganismes per neutralitzar-los al seu interior. Un exemple d'aquestes cèl·lules en són els neutròfils, que també tenen un paper imprescindible per a

dur a terme la inflamació, procés que provoca més irrigació de sang en el punt afectat perquè arribin més cèl·lules immunitàries.

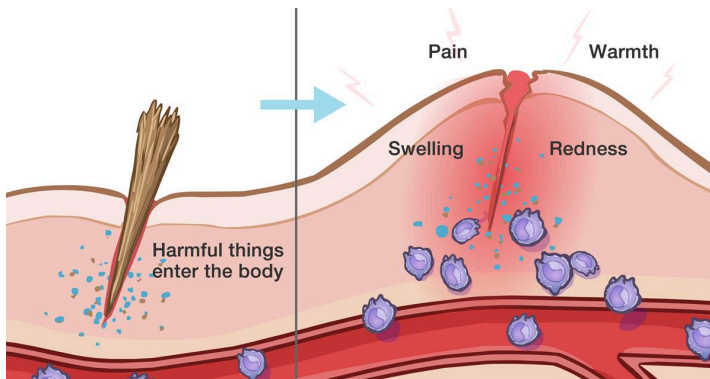


FIG 19. Representació gràfica del procés d'inflamació i els seus símptomes.

Però hi ha cèl·lules fagocítiques que van més enllà, i que no només engoleixen i destrueixen el microbi, sinó que quan ho fa, col·loca les proteïnes que el formaven a la seva superfície (la cèl·lula passarà a dir-se CPA o cèl·lules presentadores d'antígens). Aquestes proteïnes són conegudes com a antígens, i són molècules que l'organisme no reconeix com a pròpies i que, per tant, provoca una resposta immunitària. Un exemple de cèl·lula que fagociti i presenti els antígens podrien ser els macròfags.

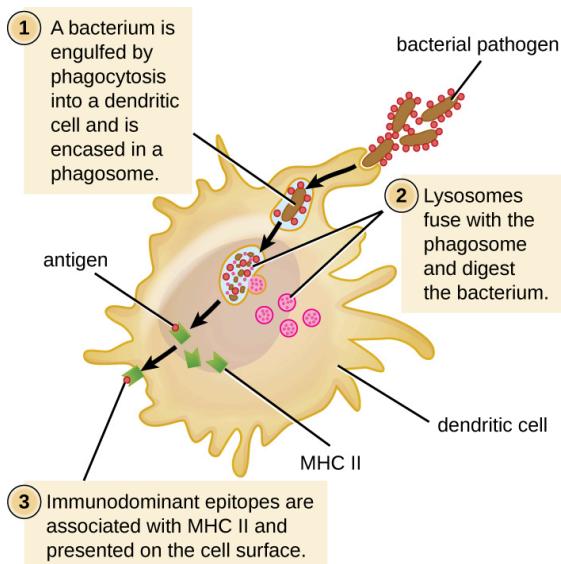


FIG 20. Esquema del procés que duu a terme una cèl·lula fagocítica per arribar a presentar antígens de cossos invasors.

Una vegada el microbi ha entrat i ha estat fagocitat per un macròfag que ara presenta antígens, entren en acció els limfòcits, concretament els limfòcits T. En aquest punt, es durà a terme la resposta immunitària específica. Fins ara, totes les funcions de les barreres naturals i dels fagòcits formaven part de la resposta immunitària innata: una resposta ràpida i inespecífica que no depèn del tipus d'agent infecciós. De vegades, una

resposta innata és suficient per a parar una infecció, no obstant, si no n'és suficient, es necessita una altra resposta més elaborada i específica pel patogen de manera que sigui més forta i eficaç que la primera.

Existeixen molts tipus de limfòcits, alguns s'encarreguen de destruir qualsevol cèl·lula que considerin estranya o alterada, com per exemple cèl·lules infectades per virus, per així evitar que es multipliqui i causi patologies. D'altres, en canvi, no executen la resposta, sinó que la controlen activant o no la resposta immunitària. Quan els limfòcits T reben l'alerta d'infecció per part de les CPA (aquestes presenten els antígens), activen un altre tipus de cèl·lula immunitària per a desenvolupar una resposta més eficaç contra l'agent patogen: els limfòcits B.

En el moment d'actuar, aquests es diferencien en dos tipus de cèl·lula: unes que actuaran de manera immediata i les altres que serviran com a reserva. El primer tipus actuarà com a cèl·lula plasmàtica, encarregada de secretar anticossos, molècules que s'uneixen als antígens dels agents infecciosos perquè altres cèl·lules els puguin localitzar i eliminar amb més facilitat. L'altre tipus, en canvi, s'anomena cèl·lula de memòria, i com diu el nom, s'encarrega de guardar informació sobre el microorganisme invasor i recordar-se d'ell. Així, si en altres ocasions torna a infectar-nos, ja tindrem tot un nombre de cèl·lules de memòria preparades per secretar anticossos i provocar una resposta més ràpida que la primera.

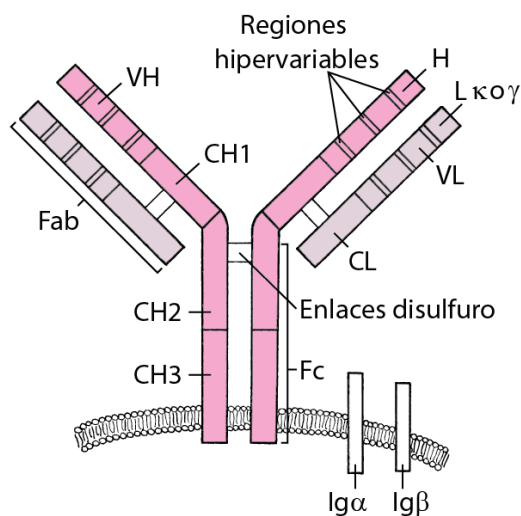


FIG 21. Estructura de una immunoglobulina, molècula que serveix com a identificador cel·lular.

Aquest procés es coneix com a memòria immunitària, i és el mecanisme pel qual funcionen les vacunes. N'hi ha que es preparen amb microorganismes als quals se'ls ha atenuat o inhibit la seva capacitat infecciosa, o bé amb parts clau d'un microorganisme com algunes proteïnes. D'aquesta manera, quan entra al nostre organisme, es produeix una resposta immunitària que acaba amb la producció de cèl·lules de memòria contra l'agent que ens han injectat.

Per tant, es pot entendre el sistema immunitari com les defenses naturals que el nostre propi organisme té, i que sense ajuda de vacunes o antibiòtics, el resultaria molt més difícil adaptar-se a les condicions de vida, ja que en tot moment estem exposats a un gran nombre d'agents patògens.

2. ANTIBIÒTICS

Ja fa més de 70 anys que es van descobrir aquestes substàncies que serveixen pel tractament d'infeccions produïdes per bacteris. Què en sabem?

2.1. QUÈ SÓN ELS ANTIBIÒTICS?

Els antibiòtics són substàncies químiques produïdes naturalment o artificialment que anul·len o dificulten el creixement dels bacteris, i que, per tant, tenen com a objectiu combatre infeccions produïdes per bacteris patògens sigui en humans, animals o plantes. Normalment, aquests medicaments presenten toxicitat selectiva, és a dir, que són més perillosos pels microorganismes invasors que per l'hoste, tot i que de vegades poden causar efectes secundaris i perjudicar la nostra microbiota. Existeixen diferents vies d'administració, ja sigui oralment, a través d'una injecció intravenosa o tòpicament. És important controlar la dosi que ens diu el metge, ja que en cas contrari podríem patir alguns efectes secundaris tals com granellada, nàusees o diarrea, i a més contribuir al fet que els bacteris es tornin resistents als efectes dels antibiòtics.

2.2. HISTÒRIA DELS ANTIBIÒTICS.

Els antibiòtics i alguns tractaments similars han estat utilitzant-se des de fa milers d'anys, on les antigues civilitzacions (entre elles l'antiga Grècia i els egipcis) feien extractes de plantes i molses per tal de combatre les infeccions. No obstant això, l'esperança de vida era molt baixa si comparem les estadístiques amb les d'avui en dia: aquesta es va duplicar al llarg del segle XX.

Des del punt de vista històric, hi ha dues dates imprescindibles que farien possible el descobriment del primer antibiòtic: la primera és l'any 1670, en la qual l'holandès Antón van Leeuwenhoek descobreix la vida microscòpica; i la segona és l'any 1859, quan Louis Pasteur relaciona la malaltia amb els agents patògens.



FIG 22. Una xilografia de l'any 1689 que mostra diferents mètodes per combatre la sífilis, inclosa la fumigació amb mercuri.

Als inicis de la Segona Guerra Mundial, la humanitat es trobava en el que s'ha denominat l'etapa prebiòtica, en la qual una ferida senzilla podia agreujar-se en una infecció que podia acabar causant la mort.

Tanmateix, tot va canviar quan el 1928, el biòleg i farmacòleg escocès Alexander Fleming va tornar al seu laboratori després d'uns dies de vacances. Es va trobar que una de les seves colònies cultivades de *Staphylococcus aureus* havia estat contaminada per un fong. Però el més sorprenent és que semblava que aquell fong produïa una substància antimicrobiana, ja que el cultiu no havia crescut en el seu voltant. Aquest fong va ser posteriorment identificat com *Penicillium notatum* i la nova substància descoberta va ser anomenada penicil·lina. Va resultar que el fong provenia d'espores del laboratori del seu company el qual treballava un pis per sota.

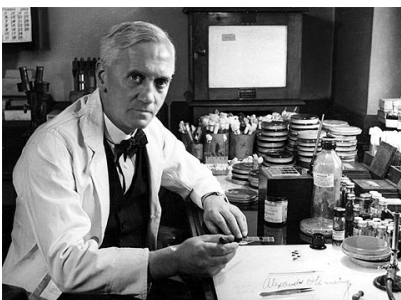


FIG 23. Alexander Fleming al seu laboratori.



FIG 24. Alexander Fleming visita Barcelona, on una dona li regala un ram de flors perquè el nou antibiòtic va salvar la vida de la seva filla, la qual va patir de pneumònia.

Durant els següents anys, Fleming va experimentar amb aquest fong i va confirmar el que semblava evident: la penicil·lina tenia propietats antimicrobianes. No obstant, la gran dificultat per a l'extracció i purificació d'aquesta substància va portar el biòleg escocès a abandonar els seus estudis, convençut que no resultaria útil per al tractament en humans. Però poc temps després, Howard W. Florey i Ernst B. Chain van aconseguir purificar i produir la quantitat necessària per a dur a terme l'experiment que acabaria amb l'etapa prebiòtica: injectar una suspensió mortal del bacteri estreptococ a vuit ratolins de laboratori, quatre dels quals havien rebut dosis de penicil·lina. El resultat va ser tot un èxit, ja que tan sols els ratolins medicats van sobreviure. Per aquesta raó, Florey, Chain i Fleming van rebre el Premi Nobel de Medicina l'any 1945.



FIG 25. Alexander Fleming rebent el Premi Nobel de Medicina l'any 1945.

A partir d'aquest fet, la producció va començar a ser important, perquè a mitjans de la Segona Guerra Mundial, eren molts els soldats que tornaven greument ferits i amb infeccions. En un principi, la comercialització era complicada pel fet que la indústria farmacològica acabava de començar, i per això, Anglaterra va sol·licitar ajuda als Estats Units, i l'empresa que avui en dia es coneix com a *AstraZeneca* va ser la responsable de produir de manera massiva penicil·lina filtrada i purificada (la penicil·lina amb impureses causava efectes adversos als pacients).

Els efectes positius que aquest nou antibiòtic va tenir, va portar altres professionals a fer recerques per tal de trobar-ne altres que responguessin a les limitacions que tenia la penicil·lina (només és completament efectiva davant de bacteris grampositius). Va ser durant la dècada dels cinquanta que Albert Schatz i Selman A. Waksman van descobrir l'estreptomomicina, eficaç contra la tuberculosi i bacteris gramnegatius.

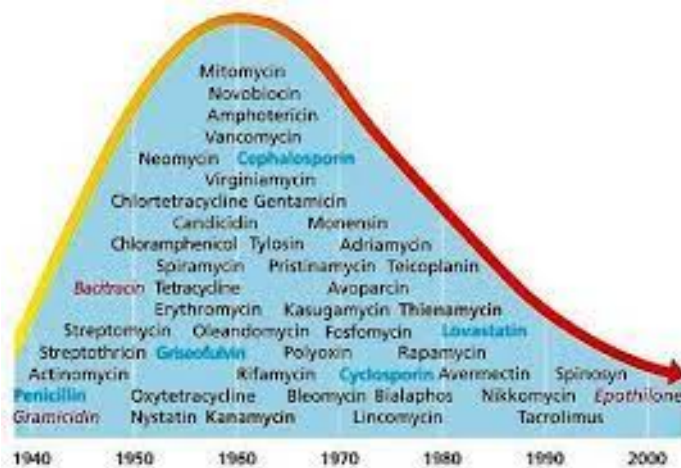


FIG 26. Gràfic que representa els antibiòtics descoberts des de l'any 1940 fins al 2000. Com es pot veure, la corba decreix en els últims anys, i és degut a la baixa capacitat de trobar nous antibiòtics pels bacteris ja resistents a la resta, a part del gran cost econòmic.

Amb el pas del temps, la medicina ha evolucionat i ha aconseguit trobar antibiòtics d'ampli espectre, els quals es caracteritzen per poder combatre una àmplia gamma de bacteris, siguin grampositius o gramnegatius.

Des del primer dia, els antibiòtics han sigut essencials per a combatre qualsevol infecció, i la taula següent ho demostra:

TIPUS D'INFECCIÓ	MORTALITAT PRINCIPIS DE SEGLE XX (%)	MORTALITAT PRINCIPIS DE SEGLE XXI (%)
Meningitis bacteriana	75-85	5-25
Pneumònia bacteriana	35-45	1-10
Sèpsia neonatal	85-95	5-15
Pesta	30-60	<5

Però avui en dia, degut a moltes causes que s'estudiaran posteriorment, molts bacteris han evolucionat i han desenvolupat resistència a molts antibiòtics, i si li sumem el fet que ja es fa difícil trobar nous medicaments i els grans costos econòmics, el perill de disminuir els índexs de mortalitat és un fet al qual la indústria farmacèutica s'haurà d'enfrontar tard o d'hora.

2.3. TIPUS D'ANTIBIÒTICS

Ja s'ha parlat del que són els antibiòtics, però són molt diferents els uns dels altres. Des del descobriment de la penicil·lina s'han elaborat diverses famílies d'antibiòtics per a fer-ne un ús clínic que es diferenciï en funció de la seva major o menor activitat sobre els bacteris, l'eficàcia envers els diferents tipus de microorganisme, la composició química i els mecanismes que utilitzen per neutralitzar l'agent diana. Per aquesta raó, els antibiòtics tenen classificacions que cal seguir per poder-ne parlar amb més facilitat.

Tabla 1 Clasificación de los antibióticos

Grupo	Fármacos comercializados en España	Grupo	Fármacos comercializados en España
Betalactámicos	Penicilinas Penicilina G Penicilina V Cloxacilina Amoxicilina Ampicilina (+ sulbactam) Amoxicilina (+ clavulánico) Piperacilina Piperacilina (+ tazobactam)	Aminoglicósidos Amikacina Espectinomicina Estreptomicina Gentamicina Kanamicina Neomicina Tobramicina	
		Anfenícoles Cloranfenicol	
	Cefalosporinas Primera generación: Cefadroxilo Cefalexina Cefazolina Segunda generación: Cefaclor Cefonicida Cefoxitina Cefuroxima	Peptídicos	Polipeptídicos Bacitracina Gramicidina
	Monobactams Tercera generación: Cefditoreno Cefixima Cefminox Cefpodoxima Ceftazidima Ceftibuteno Ceftriaxona Cuarta generación Cefepima Aztreonam		Glucopéptidos Vancomicina Teicoplanina
			Lipopéptidos Daptomicina
			Polimixinas Polimixina B Colistina
	Carbapenems Imipenem Meropenem Ertapenem	Oxazolidinonas Linezolid	
		Nitroderivados Nitrofurantoína Nitrofurazona Metronidazol Tinidazol	
	Macròlidos	Azitromicina Claritromicina Eritromicina Espiramicina Josamicina Midecamicina Roxitromicina Telitromicina	Fusidanos Àcid fusídico
			Fosfonatos Fosfomicina
Pleuromulinas Retapamulina			
Lincosaminas Lincomicina Clindamicina	Quinolonas Àcid pipemídico Ciprofloxacino Levofloxacino Moxifloxacino Norfloxacino Ofloxacino	Sulfonamidas Sulfafiazina Sulfametizol Sulfametoxazol Sulfanilàmida	
		Sulfonamidas y diaminopiridinas Sulfafiazina Sulfametizol Sulfametoxazol Sulfanilàmida	
Tetraciclinas Clortetraciclina Doxiciclina Minociclina Oxitetraciclina Tetraciclina Tigeciclina	Diaminopiridinas Primetamina Trimetoprim	Otras Mupirocina	

FIG 27. Quadre classificador d'antibiòtics.

2.3.1. Segons l'espectre d'acció

Segons l'espectre d'acció, els antibiòtics es classifiquen en:

ANTIBIÒTICS D'AMPLI ESPECTRE: Tenen capacitat per fer front a diferents espècies de bacteris. Exemple: Amoxicil·lina.

ANTIBIÒTICS D'ESPECTRE REDUÏT: Tan sols són capaços d'actuar contra un grup reduït d'espècies de bacteris i no actuen contra la major part de la microbiota del nostre organisme. Exemple: Fidaxomicina.

2.3.2. Segons l'origen de l'antibiòtic

Segons l'origen de l'antibiòtic, els antibiòtics es classifiquen en:

BIOLÒGIC O NATURAL: Són sintetitzats per organismes vius. Exemple: Penicil·lina.

SEMISINTÈTIC: S'obtenen a partir de la modificació química d'algunes característiques dels antibiòtics naturals. Exemple: Ampicil·lina.

SINTÈTICS O QUIMIOTERÀPICS: Generats totalment per processos de síntesi química. Exemple: Sulfamides.

2.3.3. Segons l'efecte d'acció

Segons l'efecte d'acció, els antibiòtics es classifiquen en:

BACTERIOSTÀTICS: Inhibeixen el creixement i la multiplicació del bacteri inhibint la síntesi proteica mentre aquests estan sota els efectes de l'antibiòtic, per tant, quan se'ls suprimeix l'element bacteriostàtic, els bacteris continuen desenvolupant-se. Exemple: Azitromicina.

BACTERICIDES: Tenen la capacitat d'acabar amb el bacteri per complet provocant una lisi. Exemple: Penicil·lina.

L'efecte d'acció no sempre és exacte, així que de vegades un antibiòtic bacteriostàtic pot comportar-se com un bactericida i a l'inrevés. Això depèn del tipus de bacteri al

qual ataquin, de la dosi aplicada, del temps d'acció, etc. Per exemple, la penicil·lina actua com a bactericida davant els cocs grampositius, però és bacteriostàtic amb els *Enterococcus* pel fet que inhibeix la formació de la paret, però no activa els enzims autolítics intrabacterians.

2.3.4. Segons el mecanisme d'acció

Segons el mecanisme d'acció, els antibiòtics es classifiquen en:

INHIBICIÓ DE LA SÍNTESI DE PARET BACTERIANA: Molts antibiòtics es basen en atacar inhibint o interferint en la síntesi de la paret bacteriana perquè les cèl·lules animals no tenen paret cel·lular, i conseqüentment no les afecta. Això ho fan impossibilitant la formació de la capa de peptidoglicans, ja que és el component principal i el més extern de la paret bacteriana: s'uneixen als aminoàcids de la paret bacteriana evitant l'addició de noves unitats al peptidoglicà. Si l'antibiòtic actua mentre els bacteris s'estan dividint, aquests es faran més grans, però no disposaran de més paret. A mesura que continuï creixent, el bacteri voldrà separar-se en dues unitats, però no ho podrà fer per falta de paret. En perdre l'estructura i tenir el material genètic duplicat, l'homeòstasi es veu alterada, la qual cosa porta el bacteri a la mort. Un exemple d'antibiòtic inhibidor de paret és el grup dels β -lactàmics (penicil·lines, cefalosporines, carbapenems...).

INHIBICIÓ DE LA SÍNTESI DE PROTEÏNES: Els antibiòtics que interfereixen en la síntesi de proteïnes actuen únicament contra els ribosomes procariotes, i gràcies a aquesta selectivitat no afecta la resta de cèl·lules de l'hoste. La diferenciació es basa en l'estructura dels ribosomes 70S (procariotes) i 80S (eucariotes), on algunes subunitats del primer serveixen com a pont d'unió per l'antibiòtic. Una vegada unit, interfereix en l'inici de la transcripció i bloqueja la unió de l'ARNt amb l'ARNm, evitant així la formació de proteïnes. Existeixen diferents tipus d'antibiòtics inhibidors de la síntesi de proteïnes, entre els quals estan els aminoglicòsids (bactericides) i macròlids (bacteriostàtics).

INHIBICIÓ DE LA SÍNTESI D'ÀCIDS NUCLEICS: Els antibiòtics que actuen com inhibidors de la síntesi d'àcids nucleics s'uneixen a enzims que participen en els processos de transcripció (fabricar ARNm a partir de cadenes d'ADN) i replicació

(duplicar la informació genètica per dividir la cèl·lula), evitant que els processos es duguin a terme. Alguns antibiòtics són capaços d'atacar directament a les molècules de DNA per acabar amb el bacteri. Entre els antibiòtics amb aquestes funcions es troben les quinolones (bactericides), les quals inhibeixen la funció de les topoisomereses, enzims que permeten el superenrotllament del DNA cromosòmic i que asseguruen una bona divisió cel·lular.

ACCIÓ SOBRE LA MEMBRANA CITOPLASMÀTICA: La membrana plasmàtica és vital per a totes les cèl·lules, ja que intervenen activament en els processos de difusió i transport actiu (mecanismes d'intercanvi de substàncies), i d'aquesta forma controla la composició del medi intern cel·lular. Els antibiòtics actuen modificant la permeabilitat d'aquesta i alterant l'intercanvi de concentracions, la qual cosa porta al bacteri a una mort quasi instantània. Aquests tractaments poden resultar perillosos, ja que la membrana bacteriana i l'eucariota comparteixen molts components. Les polimixines són un exemple d'antibiòtic actuator sobre la membrana i actua com a detergent catiónic desestabilitzant la membrana.

ACCIÓ SOBRE VIES METABÒLIQUES: Molts bacteris utilitzen la via de síntesi de vitamines o folats per a fabricar àcids nucleics, perquè són incapaços d'incorporar àcid fòlic (responsable de la maduració de les proteïnes) del medi extern. Els antibiòtics eviten que es produeixin aquests processos metabòlics per a debilitar al bacteri i eliminar-lo. Les sulfamides i la trimetoprima ho poden fer coordinadament bloquejant dues etapes consecutives d'aquesta via metabòlica essencial per a molts bacteris.

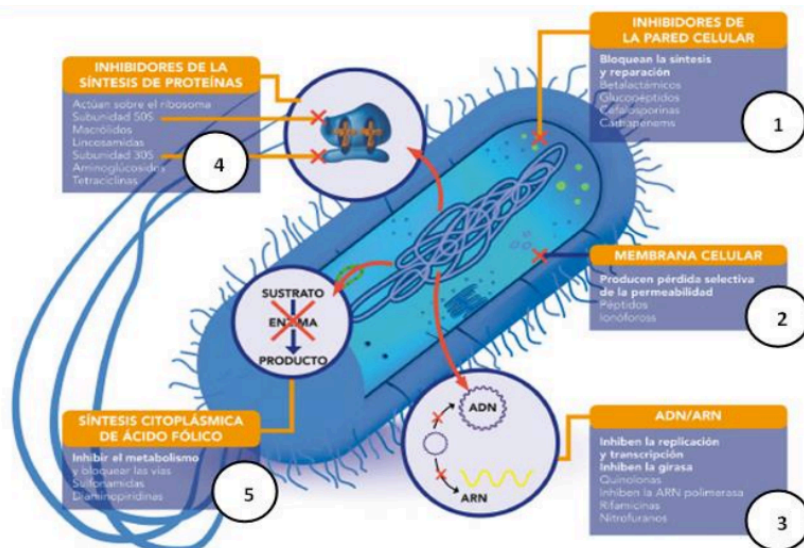


FIG 28. Mecanismes d'acció dels antibiòtics.

També existeix un mètode que està en continu estudi: el d'evitar mecanismes de resistència. Si aquests antibiòtics són capaços d'evolucionar prou, molts casos podrien resoldre's amb relativa facilitat. Com aquest, hi ha altres mètodes que estan estudiant-se, ja que possiblement hi haurà maneres d'incidir sobre els bacteris que encara no coneixem.

2.4. RESISTÈNCIA BACTERIANA ALS ANTIBIÒTICS

Podem considerar la resistència bacteriana als antibiòtics com un mecanisme de selecció natural.

2.4.1. Què és la resistència bacteriana als antibiòtics?

La resistència als antibiòtics ocorre quan els microorganismes als quals un antibiòtic va destinat a atacar no respon als efectes, i per tant continua multiplicant-se i perjudicant l'hoste. Les soques de bacteris sensibles moren i només sobreviuen les resistents, que continuaran reproduint-se i multiplicant-se (selecció natural).

Aquest fet pot ser una característica natural del bacteri, és a dir, el bacteri sempre ha tingut capacitats de resistència, ja que és una particularitat de la seva soca, per exemple, tots els bacteris gramnegatius són resistents a la vancomicina, i és un fet no variable. La capacitat resistent es transmet de generació en generació.

Tanmateix, també pot ser una característica adquirida per diferents processos com els de transferència lateral bacteriana o mutacions genètiques espontànies, on qualsevol bacteri pot tornar-se resistent a un o més antibiòtics. Aquesta característica es pot transmetre de generació en generació, però també entre colònies de bacteris, independentment del seu tipus.

2.4.2. Orígens de la resistència bacteriana als antibiòtics:

La capacitat adaptativa dels bacteris és un tret que els caracteritza, ja que tenen mètodes de ràpida associació amb el medi, i d'aquesta manera poden sobreviure i evolucionar tal com ho hem fet els humans. Aquest fet es deu a les mutacions genètiques que pateixen quan es veuen en perill, les quals poden sorgir de diferents maneres.

Primerament cal saber què és una mutació. Es dona un cas de mutació quan l'ADN d'una cèl·lula queda alterat, de manera que la seqüència de bases és diferent a l'original. Aquests canvis poden succeir per errors durant el procés de divisió cel·lular o bé per exposició a agents mutagènics com la radiació, i pot portar canvis bons o dolents pel bacteri. Per a això, totes les cèl·lules compten amb complexos mecanismes de detecció i reparació de les possibles equivocacions que hi hagin hagut.

Però la ràpida taxa de divisió dels bacteris no deixa el temps necessari perquè aquests mecanismes actuïn. Si se li suma el fet de la ràpida freqüència de divisió, resulta que es produeixen moltes mutacions. Aquestes es donen de forma totalment aleatòria: n'hi ha que són incompatibles amb la vida i donaran lloc a bacteris no viables, però n'hi ha d'altres que no posen fi a la vida del microorganisme i que modifiquen la seva fisiologia, per exemple, per poder viure en ambients més secs. Els bacteris que no obtinguin la mutació necessària, no evolucionaran i moriran, però els que ho facin, es reproduiran i formaran una nova població capaç de viure en les noves condicions. Passa el mateix en un cultiu al qual se'l subministren antibiòtics: molts moriran, però si tan sols un és capaç de defensar-se contra els efectes, donarà lloc a noves generacions resistents a l'antibiòtic en qüestió.

A aquest procés el va batejar Charles Darwin com a selecció natural, i és el procés pel qual els éssers vius s'adapten als medis lluitant pels recursos disponibles, de manera que evolucionen i sorgeixen diferents espècies, cada una habituada a unes condicions específiques.

2.4.3. Mecanismes de resistència

De quina manera els bacteris s'inseabilitzen als efectes dels antibiòtics?

2.4.3.1. Inactivació enzimàtica

Molts bacteris són capaços de sintetitzar enzims que hidrolitzen o modifiquen un antibiòtic perquè no pugui accedir al punt d'acció.

La producció de β -lactamases és un dels principals mecanismes de resistència, sobretot dels bacteris gramnegatius. Aquest enzim és capaç d'inactivar els antibiòtics

β -lactàmics per tal que no els facin cap efecte. Els gens sintetitzadors de β -lactamases poden formar part del cromosoma d'algunes espècies bacterianes, o bé trobar-se a l'ADN plasmídic i transferir-se de bacteri a bacteri mitjançant mecanismes de transferència horitzontal com la conjugació (vegeu figura 15).

2.4.3.2. Impermeabilitat

Les purines són proteïnes localitzades a la membrana plasmàtica del bacteri i estan especialitzades en el transport de substàncies a l'interior de la cèl·lula. Molts antibiòtics usen aquestes purines com a mitjà de transport per tal d'accedir al citoplasma del bacteri, però a causa de mutacions genètiques del bacteri, aquestes purines poden variar la seva mida i estructura, la qual cosa impossibilita el pas d'antibiòtics.

2.4.3.3. Modificació i protecció de la diana sobre la qual actua l'antibiòtic

Alguns bacteris són capaços de modificar la molècula sobre la qual l'antibiòtic s'unirà per dur a terme la seva funció. Així, l'afinitat entre ambdues molècules es perdrà total o parcialment. En el cas dels antibiòtics inhibidors de proteïnes, primer els cal unir-se a un ribosoma per actuar, però en el cas en què el bacteri modifiqui la seva estructura sense alterar la seva funció, aquest serà capaç de defensar-se amb èxit. El *Staphylococcus aureus* produeix molècules diana modificades contra la meticil·lina.

2.4.3.4. Bombes d'expulsió

Les bombes d'expulsió són proteïnes de membrana encarregades d'expulsar fora del bacteri metabòlits i substàncies de rebuig. En alguns casos, els antibiòtics també poden ser expulsats per tal de disminuir la concentració d'aquests dins el bacteri.

2.4.3.5. Creació d'un biofilm

Els biofilms són comunitats de bacteris que conviuen en una matriu formada per polímers que sintetitzen ells mateixos, com ja s'ha dit anteriorment. Aquestes poblacions contribueixen a la protecció dels bacteris que les formen. Vegeu més informació a l'apartat de mètodes d'infecció dels bacteris.

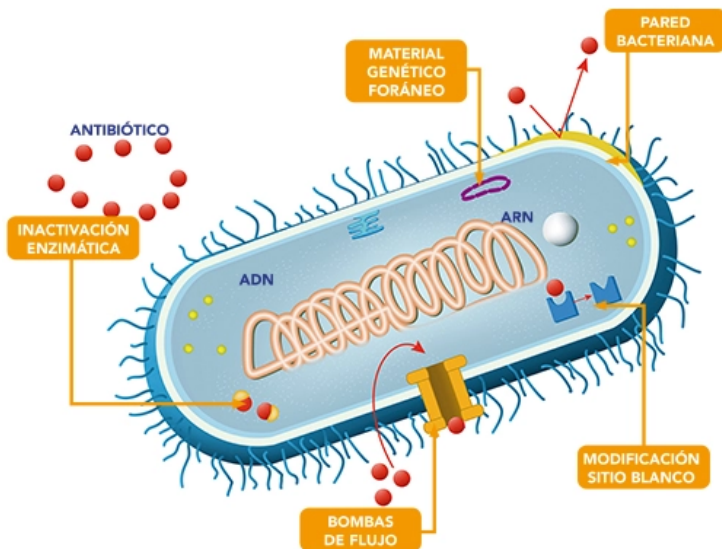


FIG 29. Mecanismes de resistència dels bacteris.

Encara que aquests són els principals mecanismes, cal saber que cada un canvia entre bacteris i hi ha petites variants.

2.5. SUPERBACTERIS

És possible que un bacteri adopti diferents formes de resistència, la qual cosa el farà més resistent (tindrà mètodes de defensa per diverses famílies d'antibiòtics) a una gamma més àmplia d'antibiòtics. Aquests microorganismes reben el nom de superbacteris, i es poden classificar en bacteris multiresistents, bacteris amb resistència extrema o bacteris amb panresistència.

- BACTERIS MULTIRESISTENTS (MDR): Presenten resistència a 3 o més famílies d'antibiòtics seleccionats per combatre els efectes del bacteri en qüestió.
- BACTERIS AMB RESISTÈNCIA EXTREMA (XDR): Tenen capacitat resistent a almenys un antibiòtic de cada família excepte en dues. És a dir, el bacteri no és resistent únicament a una o dues famílies d'antibiòtics que es consideren útils contra aquell microorganisme.
- BACTERIS AMB PANRESISTÈNCIA (PDR): Cap antibiòtic els afecta, de manera que tenen mecanismes de resistència per tots ells. Això comporta que siguin els microorganismes més perillosos per a la salut de l'hoste.

L'OMS (Organització Mundial de la Salut) va proposar el febrer de l'any 2017 un llistat de bacteris amb més perill, i els va classificar en tres grups segons la importància d'investigar i desenvolupar (I+D) nous antibiòtics per combatre'ls.

Lista OMS de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibiòticos

Prioridad 1: CRÍTICA

- *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos
- Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL

Prioridad 2: ELEVADA

- *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina
- *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina
- *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina
- *Campylobacter* spp., resistente a las fluoroquinolonas
- *Salmonellae*, resistentes a las fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas

Prioridad 3: MEDIA

- *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina
- *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina
- *Shigella* spp., resistente a las fluoroquinolonas

FIG 30. Llista de bacteris més perillosos ordenats per ordre d'importància d'I+D.

El 1r grup (prioritat crítica) inclou els bacteris multiresistents o superbacteris que són especialment perillosos en àrees de salut pública com hospitals o residències, i també per aquells pacients que necessiten ser atesos amb ventiladors o catèters intravenosos. Entre ells, es troben tals com *Acinetobacter*, *Pseudomonas* i alguns enterobacteris com *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, i *Proteus*, bacteris que han adoptat resistència a un gran nombre d'antibiòtics, entre els carbapenèmics i les cefalosporines de tercera generació (els millors per a combatre els superbacteris).

El segon i tercer nivell de la llista engloben altres bacteris amb desenvolupament de noves farmacoresistències i que provoquen infeccions freqüents com la gonorrea o intoxicacions alimentàries per salmonel·la.

L'objectiu d'aquesta llista és fer una crida als governs d'arreu del món a establir polítiques que incentivin la I+D de nous antibiòtics que combatin els bacteris seleccionats tant per mitjà d'organismes finançats amb fons públics com pel sector privat. Així, es podrà conscienciar a la població sobre aquest greu problema que afecta a nivell mundial.

MARC PRÀCTIC: ESTUDI D'UN CAS CLÍNIC

En aquest marc s'estudiaran quins són els processos duts a terme en un cas clínic.

1. OBJECTIU

En aquest estudi d'un cas clínic s'explicarà el procés de diagnòstic d'una infecció i la selecció d'un antibiòtic concret per tal de combatre-la. D'aquesta manera es podrà donar a conèixer els procediments que duen a terme els diferents especialistes del laboratori d'un hospital des que el pacient arriba fins que se li subministra el tractament adequat pel seu estat.

2. INFORMACIÓ DEL PACIENT

El cas a estudiar tracta d'un home de vuitanta anys que es presenta a l'hospital amb una osteomielitis subaguda. Aquesta infecció prové d'una nafra que tenia al peu la qual es va tractar en el seu dia, però de totes maneres va empitjorar. Un fet a tenir en compte és que el pacient patia de diabetis mellitus tipus 2 mal controlada, el que provoca una mala circulació i defectes en el sistema nerviós perifèric. Aquest cas empitjorava les condicions del pacient i el posava en un estat més vulnerable.

En primera instància, se'l va aplicar un tractament antibiòtic empíric de piperacil·lina i tazobactam. És un tractament prou freqüent en pacients que pateixen d'infeccions cutànies i pneumònies. Aquest tractament és del grup de la penicil·lina, i correspon als β -lactàmics, antibiòtics inhibidors de síntesi de paret bacteriana.

3. INFORMACIÓ PRÈVIA

Abans de presentar el procediment que es duu a terme per a prescriure l'antibiòtic més adequat pel pacient, s'explicarà el que cal conèixer per a entendre el posterior.

3.1. MALALTIA A TRACTAR: OSTEOMIELITIS SUBAGUDA

L'osteomielitis subaguda és una infecció cortical i medul·lar causada generalment per bacteris, sobretot *Staphylococcus aureus* que provoca una desestructuració dels ossos. Encara que aquests tipus d'infecció no tenen un risc vital, esdevenen casos seriosos amb necessitat de tractament antibiòtic, de vegades, sincronitzat amb sessions quirúrgiques. Les infeccions poden arribar a l'os a través de la sang o des d'un teixit proper. També poden començar en el mateix os quan aquest es veu exposat als gèrmens a causa d'una lesió.

Els símptomes més freqüents són els següents: dolor ossi, sudoració excessiva, febre, envermelliment i inflamació a la zona afectada, malestar, entre altres.



FIG 31. Radiografia d'una osteomielitis subaguda, on l'os està desgastat.

3.2. MEDIS DE CULTIU

Els medis de cultiu que es van utilitzar van ser els següents, els quals es diferencien únicament per la seva composició:

- AGAR SANG (COS): Medi general on poden créixer bacteris grampositius, gramnegatius i fongs. A part de diferents nutrients, conté un 5% de sang ovina, factor de creixement per molts microorganismes.



FIG 32. Placa de Petri amb medi COS.

- AGAR XOCOLATA (PVX): Medi general on poden créixer bacteris grampositius, gramnegatius i fongs. La composició és similar a la de l'agar sang, per això es diu que és una variant de l'anterior.

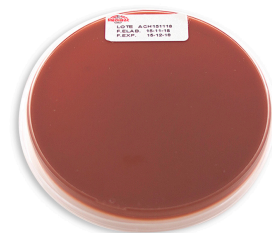


FIG 33. Placa de Petri amb medi PVX.

- MCCONKEY (MCK): Medi especialitzat en el creixement i aïllament de bacteris gramnegatius. Gràcies a la composició del cristall violeta (tinció integrada en el medi) no hi creixen grampositius.



FIG 34. Placa de Petri amb medi MCK.

- CHAPMAN (MSA2): Medi especialitzat en el creixement i aïllament de bacteris grampositius. La presència de clorur de sodi (NaCl) inhibeix el creixement de bacteris gramnegatius.



FIG 35. Placa de Petri amb medi MSA2.

- CANDIDA ID (CAN2): Medi especialitzat en el creixement i aïllament de fongs. És un medi de cultiu cromogènic, i gràcies a l'activitat enzimàtica dels substrats artificials, s'alliberen diferents compostos amb color.

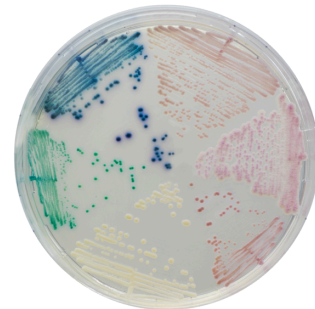


FIG 36. Placa de Petri amb medi cromogènic.

Combinant aquests medis de cultiu es pot esbrinar quin tipus de patògen ha causat la infecció:

- Si la mostra creix en Agar Sang o Agar Xocolata es confirmarà que sigui o bé un bacteri o bé un fong.
- Si la mostra creix en el medi McConkey, però no ho fa ni a la de Chapman ni a la de Candida ID, l'agent patògen serà un bacteri gramnegatiu.
- Si la mostra creix en el medi Chapman, però no ho fa ni a la de McConkey ni a la de Candida ID, l'agent patògen serà un bacteri grampositiu.
- Si la mostra creix en el medi Candida ID, però no ho fa ni a la de McConkey ni a la de Chapman, l'agent patògen serà un fong.

3.3. ANTIBIOGRAMES

Un antibiograma és una prova microbiològica que es realitza per determinar la capacitat de sensibilitat o de resistència d'un bacteri a un antibiòtic. D'aquesta manera, es pot veure davant d'un cultiu microbià quin antibiòtic és el més eficaç i quins no ho són. Existeixen molts tipus d'antibiogrames, però a continuació en destacarem els dos més utilitzats per l'hospital. Tot i que és necessari fer un antibiograma, abans es pot subministrar un tractament empíric sense saber la soca bacteriana causant de la infecció (dependrà dels casos més comuns).

3.3.1. Disc-placa

Consisteix, senzillament a aplicar discs de diferents antibiòtics en una placa de Petri prèviament cultivada. Després de la incubació de les mostres, s'ha de mesurar, en cas de sensibilitats dels bacteris, el diàmetre de l'àrea d'inhibició, i depenent del valor, hi haurà més o menys sensibilitat a l'antibiòtic, de tal manera que com més petita sigui l'àrea més resistent serà el bacteri.

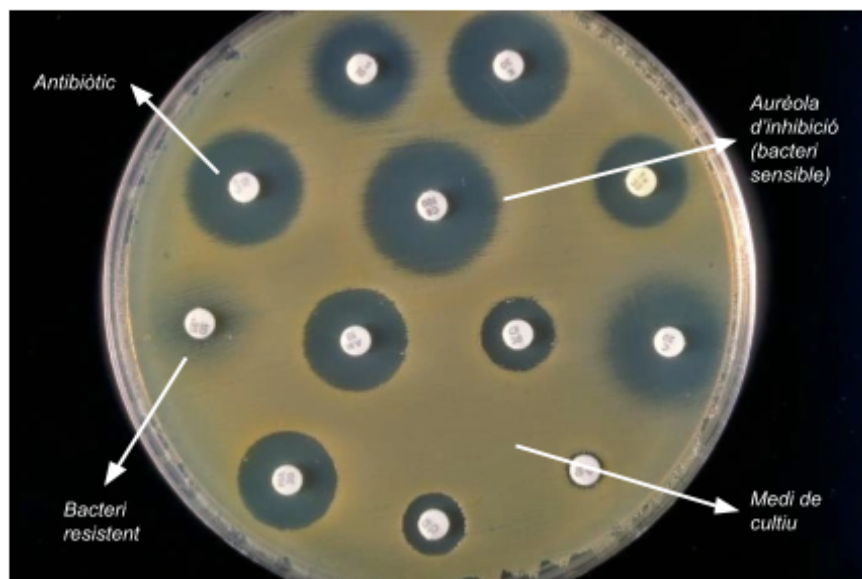


FIG 37. Antibiograma Disc-placa.

3.3.2. Vitek 2

Aquesta màquina ajuda a fer els antibiogrames de manera més exacta i més ràpida que els mètodes manuals.

Per a cada mostra, primer cal preparar una dissolució de bacteris i clorur sòdic (solució salina) amb una concentració mesurada en McFarland (en microbiologia els patrons de

l'escala de McFarland s'utilitzen per ajustar la terbolesa de les suspensions bacterianes de manera que el nombre de bacteris estiguin dins d'un rang determinat) que depèn del tipus de bacteri: gramnegatiu 0,6; grampositiu 1; llevats 3. Una vegada es té la dissolució al tub d'assaig, cal traspasar (amb les pipetes corresponents: per les dissolucions de gramnegatives 145µL; per les grampositives 280µL) una mostra de la dissolució a un altre tub d'assaig que contingui 3 mL de solució salina. De manera que les dissolucions bacterianes aniran per parelles de tubs.

S'agafaran les targetes corresponents (per a cada tipus de patogen) i introduir el tub de transferència als tubs d'assaig que pertocuen. Cada targeta té una funció concreta: en la fotografia inferior esquerra del recull d'imatges, el primer tub de la parella té la d'identificació de bacteris, i el segon tub la de sensibilitats.

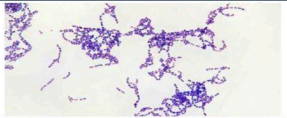
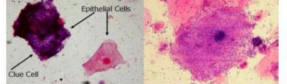

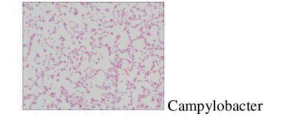
GRAM	TARJA IDENTIFICACIÓ	PROBA COMPLEMENTÀRIA	MICROORGANISME	ATB VITEK	
	GP	Catalasa -	STREPTOCOCS/ ENTEROCOCS	AST-P589	
		Catalasa +	STAPHILOCOCS	AST-P666	
	Ref.21342 (MCF ≈1)	Catalasa - Oxidasa - Identificació GP	Gardnerella vaginalis	NO	
	GN	Oxidasa -	ENTEROBACTERIS (altres cultius)	AST-P425 (AST-N243)	
			CULTIU ORINA	AST-P426 (AST-N388)	
	NH	Ref. 21343 (MCF ≈3)	Cat+ ox+ hipurat+	Campylobacter (coma gram -)	Eritromicina
			Catalasa+ oxidasa+	Neisseria (diplococ gram -)	Manual
			Catalasa+ oxidasa+	Haemophilus (cobacil gram -, creix. PVX)	Manual

FIG 38. Quadre de procediment de les targetes Vitek del laboratori de l'hospital de la Seu d'Urgell.
Depenent del tipus de bacteri s'utilitzarà una targeta o una altra.

Finalment, només caldrà inserir el conjunt a la màquina i interpretar els resultats per donar l'antibiòtic que més s'adeqüi a la mostra.



FIG 39. Recull d'imatges del procediment per a preparar mostres a la Vitek 2 compact del laboratori de l'hospital de la Seu d'Urgell.

4. PROCEDIMENT

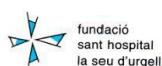
A continuació s'explicaran els diferents processos per tal de prescriure l'antibiòtic més adient pel pacient, des que es fa el cultiu fins l'informe i es selecciona un tractament.

4.1. CULTIU DE LA PLACA DE PETRI I ANTIBIOGRAMA

Tal com segueix el protocol, el pacient havia de passar per una anàlisi de la nafra. Per tal de fer-ho, se li va fer un frotis (tècnica que consisteix a fregar un escovilló sobre la zona a analitzar) per després traspasar els bacteris a unes plaques de Petri amb un medi de cultiu i veure quin tipus de patògen tenia, ja que d'aquesta manera es veurien les sensibilitats del bacteri i se li podria subministrar un antibiòtic útil pel seu estat.

Quan es cultiva la placa, cal que el medi creixi en unes condicions òptimes (similars a les del nostre organisme). Per això s'introdueix a una estufa o incubador, el qual es manté a uns 37 °C (temperatura corporal), i a més, com s'ha dit anteriorment, els bacteris cultivats es nodreixen del medi de la placa. Es fa una revisió de la mostra a les 24 hores d'incubació i una altra passades les 48 hores.

Per fer el cultiu de la nafra del pacient es van utilitzar les plaques de petri esmentades anteriorment en l'apartat corresponent, i després del cultiu es va valorar (combinant els resultats de les diferents plaques) el possible tipus de patògen.



Servei de Laboratori

MEDIS DE CULTIU MICROBIOLOGIA

TIPUS DE MOSTRA	GRAM	MITJANS DE CULTIU	INCUBACIÓ
URINOCULTIU	NO	BI-PLACA CPS/COLUMBIA CNA (CPS3/CNA) O BI-PLACA MC.CONKEY (MCK)/AS COLUMBIA CNA O PLACA MC.CONKEY (MCK) i PLACA AS COLUMBIA (COS) (Partir les plaques)	35°C / 24h
COPROCUITIU	NO	SS, CHAPMAN (MAS2), MC.CONKEY (MCK), CAMPYLOBACTER (CASA) i SELENITE	CAMPYLOBACTER: CO2 Microaeròfil (Verd) 42°C/48h RESTA: 35°C/48h SELENITE: 12-18h pase a SS i 35°C/24h
EX.VAGINAL (Normal)	SI	AS COLUMBIA (COS), CHOCOLATA(PVX), T.M. (VCA3), MC.CONKEY (MCK), CANDIDA ID (CAN2) i TRICOMONAS Nota: Si embarçades protocol AGALACTIAE (Vaginal)	AS COLUMBIA (COS), CHOCOLATA(PVX) i TM (VCA3): CO2 (Blau) 35°C/48h RESTA: 35°C/48h
EX.VAGINAL (St.agalactiae)	NO	GRANADA (GBS) i TODD HEWIT	GRANADA (GBS): CO2 (Blau) 35°C/48h TODD HEWIT: 24h pase a GRANADA (GBS)
EX.RECTAL (St.agalactiae)	NO	GRANADA (GBS) i TODD HEWIT	GRANADA (GBS): CO2 (Blau) 35°C/48h TODD HEWIT: 24h pase a GRANADA (GBS)
EX.URETRAL	SI	AS COLUMBIA (COS), CHOCOLATA(PVX), T.M. (VCA3), MC.CONKEY (MCK), CANDIDA ID (CAN2) i TRICHOMONAS	AS COLUMBIA (COS), CHOCHO, TM (VCA3): CO2 (Blau) 35°C/48h RESTA: 35°C/48h
EX.PERITONEAL	SI	AS COLUMBIA (COS), MC.CONKEY (MCK), CHAPMAN (MAS2), SG, BI-PLACA SCHAEGLER SCHAEGLER KV i TIOGLICOLAT	A.SANG: CO2 (Blau) 35°C/48h BI-PLACA SCHA./SCHA.KV: Anaerobi (Vermell) 35°C/72h RESTA: 35°C/48h
EX.FARINGI (Normal)	NO	AS COLUMBIA (COS), CHOCOLATA(PVX), TM, MC.CONKEY (MCK), CHAPMAN (MAS2) i CANDIDA ID (CAN2)	AS COLUMBIA (COS), CHOCOLATA(PVX) i TM (VCA3): CO2 (Blau) 35°C/48h RESTA: 35°C/48h
EX.FARINGI (St.pyogenes)	NO	AS COLUMBIA (COS) i CHAPMAN (MAS2)	AS COLUMBIA (COS) CO2 (Blau) 35°C/48h CHAPMAN (MAS2): 35°C/48h
ESPUT	SI	Únicament graus 4 i 5 de MW (mirar esquema microscopi) Pretractament amb SPUTASOL AS COLUMBIA (COS), CHOCOLATA(PVX), MC.CONKEY (MCK), CHAPMAN (MAS2) i CANDIDA ID (CAN2)	AS COLUMBIA (COS) i CHOCOLATA(PVX): CO2 (Blau) 35°C/48h RESTA: 35°C/48h
OTIC	SI	AS COLUMBIA (COS), CHOCOLATA(PVX), MC.CONKEY (MCK), CHAPMAN (MAS2) i SG	AS COLUMBIA (COS) i CHOCOLATA (PVX): CO2 (Blau)/ 35°C, 48h RESTA: 35°C/48h
CATÈTERS I SONDES	NO	AS COLUMBIA (COS)	AS COLUMBIA (COS): CO2 (Blau) / 35°C / 48h RESTA: 35°C/48h
EXSUDATS VARIS	SI	AS COLUMBIA (COS), CHOCOLATA(PVX), MC.CONKEY (MCK), CHAPMAN (MAS2) i TIOGLICOLAT Si Anaerobis: BI-PLACA SCHAEGLER SCHAEGLER KV	AS COLUMBIA (COS) i CHOCOLATA(PVX): CO2 (Blau)/35°C/48 h BI-PLACA SCHA./SCHA.KV: Anaerobi (Vermell) 35°C/72h RESTA: 35°C/48h
FRAGMENTS TEIXITS	NO	TIOGLICOLAT	35°C/48h
BIÒPSIA ANTRAL	NO	A.PYLORI (triturar la mostra en un morter estèril amb sorra)	CO2 (Blau) 35°C/5 DIES
HEMOCULTIU POSITIU	NO	Aerobi: AS COLUMBIA (COS), MC.CONKEY (MCK) I CHAPMAN (MAS2) Anaerobi: BI-PLACA SCHAEGLER/ SCHAEGLER KV	AS COLUMBIA (COS): CO2 (Blau) 35°C/48h BI-PLACA SCHA./SCHA. KV Anaerobi (Vermell) 35°C/72h RESTA: 35°C/48h
MICOLÒGIC (Cabells, unges,...)	NO	Sabouraud-Gentamicina (x 2)	35°C/15 DIES 22°C/15 DIES
MRSA	NO	AS COLUMBIA (COS), CHAPMAN (MAS2)	AS COLUMBIA (COS): CO2 (Blau) 35°C/24-48h RESTA: 35°C/24-48h

FIG 40. Quadre de procediments de microbiologia del laboratori de l'hospital de la Seu d'Urgell. En el cas a treballar, es va utilitzar tipus de mostra d'esput.

4.2. LECTURA DELS RESULTATS

Després d'aquest procés, cal llegir els resultats. Basant-se en la predominança de les colònies, es pot saber si la mostra és negativa de bacteris (placa buida), va estar

contaminada però és negativa (diferents tipus de bacteris), o bé si és positiva per a un microorganisme en concret (predominança d'una colònia). Una vegada se sap el tipus de microorganisme és causant de la infecció (bacteris grampositiu, gramnegatiu o fong), s'ha d'identificar mitjançant la Vitek 2, la qual realitza diferents proves bioquímiques per determinar-lo. En cas que les plaques donin negatives ja no caldria continuar amb el procediment i s'informaria el metge.

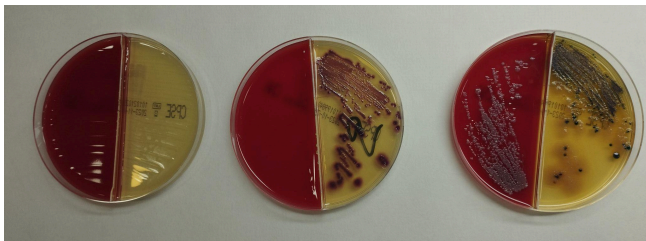


FIG 41. Tres tipus de resultat: negatiu, positiu i contaminat (d'esquerra a dreta).

El resultat de les plaques de Petri va mostrar que el pacient tenia una coïnfecció, és a dir, una infecció creada per dos o més bacteris a la vegada, en aquest cas per *Citrobacter freundii* i *Pseudomonas aeruginosa*, ambdós gramnegatius. És un cas diferent de l'habitual, ja que en les nafres acostumen a créixer bacteris grampositius com l'*Staphylococcus aureus*. Aquest fet en feia del cas un de més interessant.

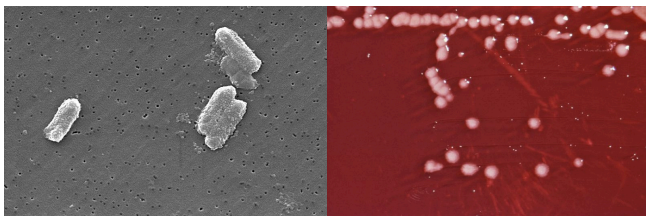


FIG 42. *Citrobacter freundii* i *Pseudomonas aeruginosa* respectivament.

L'antibiograma va donar males notícies, perquè resultava ser una infecció per bacteris multiresistents amb capacitat d'anul·lar els antibiòtics β -lactàmics, millor coneguts com a BLEA (betalactamases d'espectre ampli), i també amb carbapenemes, els quals donen resistència davant els antibiòtics carbapenems. Per tant, el tractament empíric que se li havia donat no estava tenint efectes sobre els patògens.

4.3. APLICACIÓ DELS ANTIBIÒTICS I INFORME

Depenent dels resultats de les proves bioquímiques i de l'antibiograma es poden veure les sensibilitats i resistències del bacteri.

Si ens basem en la figura 43, veiem que la infecció dels bacteris té una gran quantitat de resistències. No obstant, mesclant antibiòtics es pot aconseguir atacar els patògens. La

solució per a aquest cas va ser un tractament de Ceftazidima i Avibactam (cefalosporina i inhibidor de β -lactamases respectivament). L'informe diu que tant el *Citrobacter freundii* com el *Pseudomonas aeruginosa* són resistents a la Ceftazidima. Tanmateix, si apliquem també l'Avibactam, podem fer que els enzims bacterians β -lactamases no puguin actuar contra l'antibiòtic, i, per tant, el tractament sigui efectiu.

MICROBIOLOGIA					
CULTIUS VARIS				Copia de Laboratori	
CULTIU EXSUDAT NAFRA					
Mètode: Cultiu en medis específics					
Tipus de mostra :	Exsudat Nafra				
Mètode d'obtenció:					
Situació anatòmica:					
Cultiu n ^o :	55421				
Resultat Cultiu Bacteriològic:	Positiu				
<i>Citrobacter freundii</i>					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
		Citrobacter freundii		Pseudomonas aeruginosa	
Amikacina	4	S		2	S
Amoxi/Clavulànic (altre)	≥ 64	R			
Ampicil·lina	≥ 32	R			
Cefepime	≤ 0.12	R		16	R
Ceftazidima	≥ 64	R		16	R
Ceftriaxona	≥ 64	R			
Cefuroxima	≥ 64	R			
Ciprofloxacina	≥ 4	R		≥ 4	R
Ertapenem	1	R			
Fosfomicina	≤ 16	S			
Gentamicina	2	S		≤ 1	S
Meropenem	≤ 0.25	S		≥ 16	R
Piperac/Tazobactam	≥ 128	R		16	R
Trimetoprim/Sulfamet.	≤ 20	S			

Interpretació resultats antibiograma: S=Sensible; R=Resistent; I=Sensible amb exposició augmentada

Nova terminologia EUCAST 2020 per a la interpretació de l'antibiograma
Un aïllat amb sensibilitat (I) s'interpreta com a "SENSIBLE AMB EXPOSICIÓ AUGMENTADA" a l'agent antimicrobià en el lloc de l'infecció, sempre que s'ajusti la dosi o el mètode d'administració o perquè la concentració ha de ser fisiològicament alta en el lloc de l'infecció.

La Seu d'Urgell, dilluns, 4 / de setembre / 2023

FIG 43. Informe dels resultats de l'antibiograma, on s'expressen les sensibilitats (S) i resistències (R) del cultiu davant diferents antibiòtics.

A l'hora de decidir els antibiòtics, cal tenir en compte la situació del pacient i els efectes secundaris de cada un per a fer un tractament òptim (d'aquí la professionalitat dels hospitals). A més, s'ha de seguir un CMI (concentració mínima inhibidora) per tal de no produir efectes perjudicials, però sobretot per no desenvolupar resistències als tractaments que siguin efectius.

CONCLUSIONS

Per a concloure el treball cal dir que al no haver establert cap hipòtesi no es pot parlar d'haver-la comprovat certa o falsa. D'aquesta manera vull afirmar que el meu objectiu principal era veure per què els bacteris i altres microorganismes ens infecten i com ho fan, a l'igual de conèixer els mecanismes d'acció dels medicaments contra aquests, els antibiòtics.

En aquest sentit, s'ha complert el meu objectiu, i a més he pogut veure la dinàmica de treball al laboratori de l'hospital del meu municipi natal, la Fundació Sant Hospital de la Seu d'Urgell. Allà he vist com des que un pacient arriba amb una infecció fins que se li aplica el tractament més adequat per a ell. Penso que és important donar a conèixer una feina tan important i tan poc coneguda, ja que sense fer els cultius i, posteriorment, l'antibiograma, el metge no podria veure quin tipus d'infecció té i el tractament podria no ser efectiu (i provocar més resistències al pacient).

Pel que fa al coneixement adquirit després de fer aquest treball de recerca puc concloure que:

- Els bacteris són cèl·lules molt senzilles (procariotes) però a la vegada tenen capacitats molt diverses, per la qual cosa les fa microorganismes especialment destacables. Són molt diferents de les cèl·lules eucariotes com les del nostre organisme, i a més es podria dir que són més autònomes perquè són organismes unicel·lulars.
- Els diferents mètodes d'infecció dels bacteris proporcionen aquesta especial capacitat de transmetre els gens de resistència antibiòtica, que a causa de la ràpida velocitat de reproducció creen comunitats multiresistents.
- Les defenses del nostre organisme actuen com a un primer antibiòtic, aquella primera prova a la qual un bacteri ha d'enfrontar-se si vol trobar un lloc per quedar-s'hi. Si ho aconsegueix cal que recorrem a una ajuda defensiva, els antibiòtics.
- Pel que fa als antibiòtics, se'n pot extreure la idea que per molts tipus que hi hagi i molts mecanismes tinguin per afectar els bacteris, aquests últims sempre

podran mutar i adquirir una resistència. A més a més, cada vegada apareixen menys antibiòtics (vegeu figura 26), per la qual cosa el problema dels bacteris resistents als antibiòtics empitjora d'una manera exponencial.

- El problema de les resistències bacterianes als antibiòtics ja és present (moren 1,5 milions de persones anualment) i sembla ser inevitable que empitjori de moment. No obstant, es poden aplicar prevencions com ha fet l'hospital Arnau de Vilanova per tal d'alentir l'aparició de superbacteris (vegeu annex I).

M'agradaria concloure el treball amb una cita del mateix descobridor dels antibiòtics, Alexander Fleing, qui va predir el perill de les resistències bacterianes durant el seu discurs d'agraïment del Premi Nobel l'any 1945:

“Existeix el perill de que un home ignorant pugui fàcilment aplicar-se una dosi insuficient d'antibiòtic, i, a l'exposar els microbis a una quantitat no letal del medicament, els fagi resistents”.

Alexander Fleming

FONTES DOCUMENTALS

- ANÒNIM. 7: *Genética microbiana*. LibreTextsEspañol, (n.d.).
<[https://espanol.libretexts.org/Biologia/Microbiolog%C3%ADa/Libro%3A_Microbiolog%C3%ADa_\(Sin_l%C3%ADmites\)/7%3A_Gen%C3%A9tica_Microbiana](https://espanol.libretexts.org/Biologia/Microbiolog%C3%ADa/Libro%3A_Microbiolog%C3%ADa_(Sin_l%C3%ADmites)/7%3A_Gen%C3%A9tica_Microbiana)>
[23/7/2023]
- ANÒNIM. *Bacteria*. Wikipedia, la enciclopedia libre, 30 octubre 2023.
<<https://es.wikipedia.org/wiki/Bacteria>> [13/7/2023]
- ANÒNIM. *Células procariotas*. Biología y Geología 4º ESO, (n.d.).
<https://biologia-geologia.com/BG4/131_celula_procariota.html> [27/7/2023]
- ANÒNIM. *Fimbrias bacterianas*. DeCS, 9 juliol 2013.
<https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=31968&filter=ths_exact_term&q=FIMBRIAS+BACTERIANAS> [21/7/2023]
- ANÒNIM. *Introduction to Bacteria*. Let's Talk Science, 5 desembre 2019.
<<https://letstalkscience.ca/educational-resources/backgrounders/introduction-bacteria>>
[21/7/2023]
- ANÒNIM. *La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos*. Ginebra. OMS, 27 febrer 2017.
<<https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>> [31/8/2023]
- ANÒNIM. *Osteomielitis*. MedlinePlus, 3 octubre 2022.
<<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000437.htm>> [1/10/2023]
- ANÒNIM. *Tema 1. Estructura de las bacterias patógenas*. PDF, (n.d.).
<<https://ocw.ehu.eus/file.php/134/tecnicasmol/tema1pdf.pdf>> [23/7/2023]
- ANÒNIM. *Tema 4. Patogenia bacteriana*. Universidad del País Vasco, (n.d.).
<<https://ocw.ehu.eus/file.php/134/tecnicasmol/tema-4-patogenia-bacteriana.pdf>>
[2/8/2023]
- ANÒNIM. *Transducción bacteriana*. Profesores Gama, Youtube, 29 agost 2013.
<<https://www.youtube.com/watch?v=F7ymemQcSns>> [26/7/2023]
- BERTRAN, P. *Los diferentes tipos de bacterias (y sus características)*. MédicoPlus, (n.d.). <<https://medicoplus.com/medicina-general/tipos-de-bacterias>> [29/7/2023]

- CALVO, J; MARTÍNEZ, L. *Mecanismos de acción de los antimicrobianos*. Santander. Vol. 27, núm. 1. Elsevier, gener 2009. <<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-mecanismos-accion-antimicrobianos-S0213005X08000177>> [12/8/2023]
- CENTRÓN, D. *Antibióticos*. Buenos Aires. Laboratorio de Investigaciones de mecanismos de Resistencia a Antibióticos, (n.d.). <<https://www.fmed.uba.ar/sites/default/files/2020-02/C9%20Clase%209%20Antibi%C3%B3ticos%201-Centr%C3%B3n%202020.pdf>> [6/9/2023]
- CUÉ, M; MOREJÓN, M. *Antibacterianos de acción sistémica. Parte I. Antibióticos betalactámicos*. SciELO, 1998. <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251998000400008> [13/8/2023]
- DR. BUENO. *El origen de los antibióticos. Descubrimiento de la penicilina por Fleming*. Medicina Clara, Youtube, 11 febrer 2021. <<https://www.youtube.com/watch?v=8WShMRGTwSE>> [6/8/2023]
- GENÉ, M. Lluïsa. *Els microorganismes I*. PDF, (n.d.). <<https://blocs.xtec.cat/marialluisa/files/2013/07/microorganismes-I.pdf>> [24/7/2023]
- M. BUSH, Larry. *Introducción a las bacterias*. Manual MSD, agost 2022. <<https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/infecciones/infecciones-bacterianas-introducci%C3%B3n/introducci%C3%B3n-a-las-bacterias>> [13/7/2023]
- ORTONOBES, S. *Así funciona tu SISTEMA INMUNITARIO: ¿Cómo actúan las DEFENSAS?* La Hiperactina, Youtube, 13 desembre 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=NHOiq_wZOOQ> [9/9/2023]
- OTEO, J. *La resistencia a los antibióticos: la amenaza de las superbacterias*. Madrid. Instituto de Salud Carlos III, 2016. <<http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=22/01/2019-5fc7498ca>> [6/8/2023]
- S. RAISMAN, Jorge. *La Pared bacteriana*. Hipertextos del Área de la Biología, setembre 2005. <<http://www.biologia.edu.ar/bacterias/micro4.htm>> [24/7/2023]
- TREVIÑO, N; MOLINA, N. *Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia bacteriana*. UNLP, 2022. <http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/136280/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [15/8/2023]

I. ANNEX I: PROA LLEIDA

En aquest annex es presenten dades sobre l'evolució de resistències bacterianes. El Doctor Alfredo Jover, cap de la unitat d'infeccions de l'hospital Universitari Arnau de Vilanova i responsable del programa PROA Lleida, em va cedir una entrevista per a veure de què tractava aquest i com han influït en les estadístiques catalanes.

El Programa de Racionalització i Optimització de l'ús d'Antibiòtics busca millorar l'eficàcia de l'ús d'antibiòtics i preservar l'ambient microbiològic, evitant així el desenvolupament de resistències no només en l'àmbit humà, però també en l'animal, mediambiental i agrícola (One Health). L'Arnau de Vilanova compta amb aquest programa des del 2012, i han aconseguit ser avui en dia l'hospital amb menys prescripcions antibiòtiques de Catalunya gràcies a la gran selectivitat pels tractaments (intenten evitar l'ús dels antibiòtics per reduir la pressió sobre els bacteris, per així fer que aquests no desenvolupin mètodes per defensar-se). Cada vegada més, utilitzen tècniques de diagnòstic ràpid per a decidir si és necessària la prescripció d'antibiòtic al pacient, ja que la majoria d'infeccions respiratòries són provocades per virus i no per bacteris.

Darrere d'aquest treball es troben molts especialistes i molts àmbits diferents de la sanitat. Per tal d'estudiar les sensibilitats i resistències dels bacteris de Lleida, el PROA pren com a referència quatre sectors de la salut humana: els hospitals, l'atenció primària (CAP), els centres geriàtrics i centres socio-sanitaris. En cadascuna d'aquestes àrees es troben referents, aquells que s'encarreguen de revisar les prescripcions i els resultats dels antibiòtics usats per tal de comunicar-ho (es fan informes anuals).

Amb tot això, el PROA elabora protocols territorials cada dos anys, els quals entren com a eina de formació per determinats professionals per a reduir les prescripcions innecessàries (s'estima que el 60% ho són). Per a veure més sobre aquests protocols i altres, es pot descarregar de manera gratuïta l'aplicació mòbil de ProAPP Lleida.

A continuació es figuren alguns gràfics que demostren la beneficència del PROA:

La resistencia a los antibióticos en el mundo

En el año 2019 murieron 1.270.000 pacientes por patógenos resistentes a los medicamentos

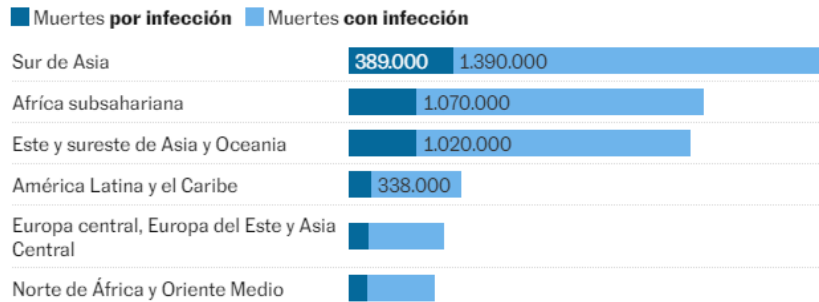


FIG 44. Gràfic sobre la resistència als antibiòtics en diferents àrees del món. Es representen les morts per infecció i les morts amb infecció.

Tots els indicadors inclouen només serveis i unitats de tractament amb prescripció electrònica via SILICON

Període: Any 2021

* Els percentatges són respecte als pacients amb antibiòtics.

Any	Hospital	Pacients Ingressats	Pacients amb Antibiòtics	Pacients amb Carbapenems*	Pacients amb Cefalosporines*	Pacients amb Quinolones*				
Any 2021	Hospital Arnau de Vilanova de Lleida	19.468	5.604	34%	269	4%	1.650	25%	653	10%
	Hospital de Bellvitge	27.027	9.956	37%	1.588	16%	3.112	31%	2.117	21%
	Hosp. Universitari Dr. Josep Trueta	17.873	7.945	44%	892	11%	3.167	40%	1.315	17%
	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol	24.425	10.163	42%	1.135	11%	3.981	39%	1.961	19%
	Hospital Joan XXIII	12.336	5.631	46%	303	5%	2.564	46%	939	17%
	Hospital Verge de la Creia	6.979	2.308	33%	137	6%	768	33%	313	14%
	Hospital Vall d'Hebron	39.827	19.387	49%	2.002	10%	6.491	33%	1.973	10%
	Hospital de Viladecans	6.122	3.243	53%	319	10%	1.590	49%	513	16%
TOTAL ICS		154.048	65.236	42%	6.645	10%	23.323	36%	9.784	15%

FIG 45. Comparació dels percentatges de pacients amb antibiòtics dels principals hospitals de l'ICS (Institut Català de la Salut). Com es pot observar, l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida té el menor percentatge.

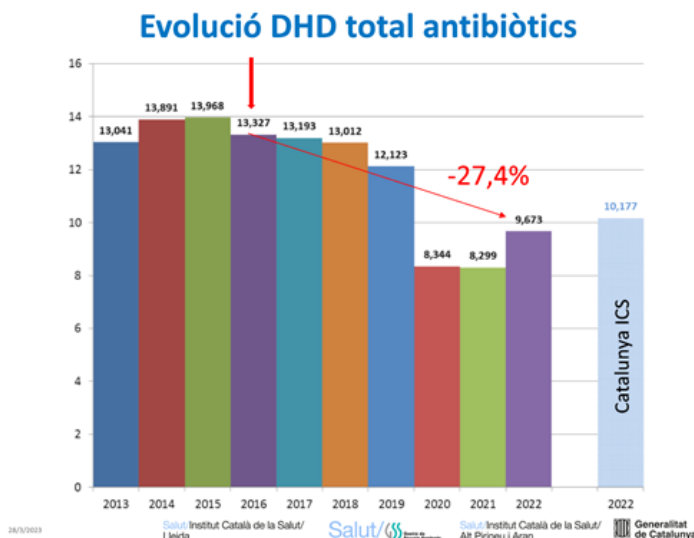


FIG 46. Gràfic on es veu representada la baixada de DHD (dosis per habitant per dia) de l'Atenció Primària de Lleida. En sis anys ha baixat un 27,4% respecte als pacients.

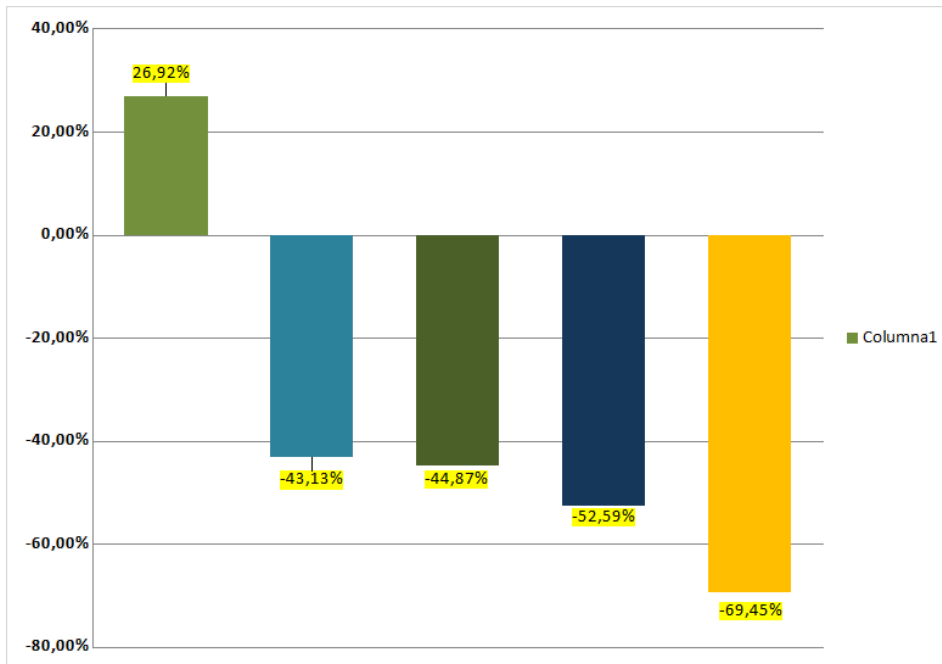


FIG 47. Percentatge (%) d'antibiòtics evitats entre els 4 àmbits (Hospitals, Atenció Primària, Residències i Unitats Sociosanitàries) entre el 2013-2022 en el total de la regió sanitària de Lleida. Els descendents són cefalosporines, macròlids, carbapenems y quinolones, i l'ascendent són penicilines.

	2016	2017	2018	2019	2020	2022	Catalunya 2022
K. pneumoniae PC	1,19 %	1,84 %	0,73 %	0,92 %	0,81 %	0,59 %	2,18 %
Bacterièmies Kp PC	2,17 %	2,86 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	3,90 %
E. cloacae PC	3,38 %	2,65 %	1,05 %	2,73 %	0,00 %	3,55 %	2,71 %
Bacterièmies E. cloacae PC	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	5,88 %	4,69 %
E. coli PC	0,00 %	0,00 %	0,06 %	0,00 %	0,00 %	0,05 %	0,12 %
Bacterièmies E. coli PC	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,33 %	0,00 %	0,00 %	0,21 %

FIG 48. Percentatge de bacteris amb resistències a Lleida (taula esquerra) i Catalunya (columna dreta).

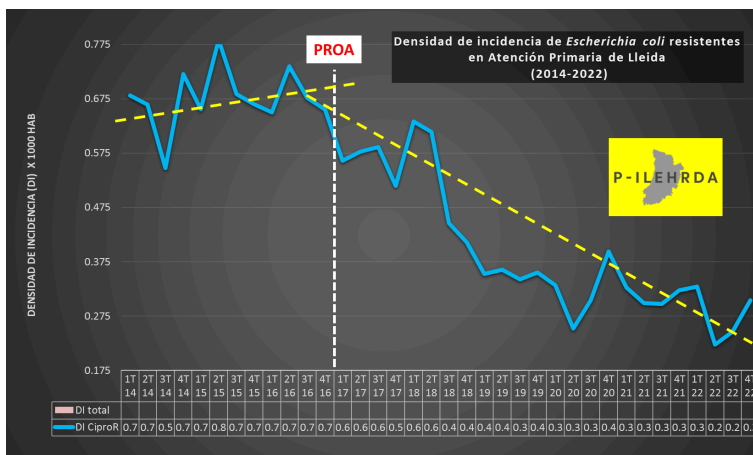


FIG 49. Densitat d'incidència d'Escherichia coli comunitària resistent a ciprofloxacina a Lleida (2014-2022).

II. ANNEX II: BANC D'IMATGES

En aquest annex es farà un banc d'imatges per tal d'identificar cada figura d'aquesta memòria amb la web o font de procedència.

FIG 1: Comparació de tamanys de cèl·lules i els seus components.
<https://www.tlgyqh.com/sites/default/files/styles/width_800px/public/2020-04/Relative_sizes_of_cells_and_components.png?itok=oYUIKrNX>

FIG 2: Aigües termals Grand Prismatic Spring al parc nacional de Yellowstone, on hi habiten bacteris termòfils per sobre dels 70° C.
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/0b/Aerial_image_of_Grand_Prismatic_Spring_%28view_from_the_south%29.jpg/1200px-Aerial_image_of_Grand_Prismatic_Spring_%28view_from_the_south%29.jpg>

FIG 3: Comparació entre la cèl·lula procariota (part superior) i eucariota (inferior).
<<https://rsscience.com/wp-content/uploads/2021/01/prokaryote-vs-eukaryote-1.jpg>>

FIG 4: Il·lustració d'una cèl·lula procariota.
<https://dr282zn36sxxg.cloudfront.net/datastreams/f-d%3Acf01f7edc94d80fd1c4d7c8c6985a2ff911b3e0053945b1042dff9d%2BIMAGE_TINY%2BIMAGE_TINY.1>

FIG 5: Imatge de dos bacteris connectats per un pili. El de l'esquerra té fimbries.
<https://bio.libretexts.org/@api/deki/files/11824/bacterial_conjugation_charles_brinton.png>

FIG 6: Diferents tipus de bacteris flagelats.
<https://img.freepik.com/vector-premium/disposicion-flagelos-bacterianos-diversas-formas-flagelacion-designaciones-correspondientes_108231-951.jpg?w=2000>

FIG 7: Bacteris presents en la microbiota i funcions principals d'aquesta respectivament.
<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/sites/default/files/styles/wide/public/2021-09/%5Binfography%5D%20Composition%20of%20the%20gut%20microbiota_sp.png?itok=f2sFmLqI>

FIG 8: Quadre classificador de bacteris segons la seva forma.
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/69/Bacterial_morphology_diagram.svg/1200px-Bacterial_morphology_diagram.svg.png>

FIG 9: Bacteris grampositius i gramnegatius (d'esquerra a dreta) vistos al microscopi amb tinció de Gram.

<<https://assets.technologynetworks.com/production/dynamic/images/content/323007/gram-positive-vs-gram-negative-323007-960x540.jpg?cb=12422297>>

FIG 10: Estructura de la paret bacteriana en gramnegatius i grampositius (d'esquerra a dreta). Captura de

<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcROyzSshFIMp3slwAC61m_aMJDxLYVDVvR_IM0Mbpciw-koQDWnrB9TkNwlADelaycKarms&usqp=CAU>

FIG 11: Imatge a microscopi electrònic d'una comunitat de bacteris que ha format un biofilm.

<<https://asm.org/getmedia/319070f3-e9f7-48ce-a087-945f819febda/Biofilms-and-AMR-Embed-2.jpg?width=450&height=306&ext=.jpg>>

FIG 12: Estructura de la part lipídica de la paret de bacteris gramnegatius, la qual queda per sobre de la capa de mureïna.

<<https://saberimas.umich.mx/images/stories/68/ARTICULO13B.gif>>

FIG 13: Representació gràfica dels diferents mètodes d'atac de les toxines bacterianes. Captura de

<<https://ocw.ehu.es/file.php/134/tecnicasmol/tema-4-patogenia-bacteriana.pdf>>

FIG 14: Taula on es mostra el creixement d'una població bacteriana en condicions ideals. Es pot veure com el creixement és exponencial. Captura de
<<http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=22/01/2019-5fc7498ca3>>

FIG 15: Representació gràfica del procés de conjugació entre dos bacteris.

<<https://cdn.kastatic.org/ka-perseus-images/bc230f019a3264a3763ac7074424bd3bebb9acaa.png>>

FIG 16: Representació gràfica del procés de transformació bacteriana.

<<https://s3-us-west-2.amazonaws.com/courses-images/wp-content/uploads/sites/1950/2017/05/31183951/fig2.gif>>

FIG 17: Representació gràfica del procés de transducció bacteriana.

<<https://static.wikia.nocookie.net/enseamos-para-que-aprendan/images/8/84/D.jpg/revision/latest?cb=20170313093544&path-prefix=es>>

FIG 18: Resum gràfic de totes les barreres del nostre organisme.

<http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/imagenescap_8/BARRERAS.JPG>

FIG 19: Representació gràfica del procés d'inflamació i els seus símptomes.
<https://ced.enallt.unam.mx/enallterm/sites/default/files/webform/wizard_fichatraductologica/1486/inflammation.jpg>

FIG 20: Esquema del procés que duu a terme una cèl·lula fagocítica per arribar a presentar antígens de cossos invasors.
<https://bio.libretexts.org/@api/deki/files/8935/OSC_Microbio_18_02_APC.jpg>

FIG 21: Estructura de una immunoglobulina, molècula que serveix com a identificador cel·lular.
<https://www.msmanuals.com/-/media/manual/professional/images/i/m/m/imm_b_cell_receptor_es.gif?thn=0&sc_lang=es>

FIG 22: Una xilografia de l'any 1689 que mostra diferents mètodes per combatre la sífilis, inclosa la fumigació amb mercuri.
<https://www.ancient-origins.es/sites/default/files/woodcut_0.jpg>

FIG 23: Alexander Fleming al seu laboratori.
<<https://www.biografiasyvidas.com/biografia/f/fotos/fleming.jpg>>

FIG 24: Alexander Fleming visita Barcelona, on una dona li regala un ram de flors perquè el nou antibiòtic va salvar la vida de la seva filla, la qual va patir de pneumònia.
<https://www.lavanguardia.com/files/content_image_mobile_filter/uploads/2020/03/09/5fa9064ab1e4b.jpeg>

FIG 25: Alexander Fleming rebent el Premi Nobel de Medicina l'any 1945.
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/37/Nobelpristagare_Fleming_Midi.jpg/220px-Nobelpristagare_Fleming_Midi.jpg>

FIG 26: Gràfic que representa els antibiòtics descoberts des de l'any 1940 fins al 2000. Com es pot veure, la corba decreix en els últims anys, i és degut a la baixa capacitat de trobar nous antibiòtics pels bacteris ja resistents a la resta, a part del gran cost econòmic.
<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSlet8shoWfRvhNOSQo1wroAJh9D8-k6BmLw_hWZyMSqyymZMCq-Czir-e8TNCqI4GSnns&usqp=CAU>

FIG 27: Quadre classificador d'antibiòtics.
<<https://multimedia.elsevier.es/PublicationsMultimediaV1/item/multimedia/X0213932414516605:3v28n05-90351660fig1.jpg?idApp=UINPBA00004N>>

FIG 28: Mecanismes d'acció dels antibiòtics. Captura de
<<https://med-cmc.com/wp-content/uploads/2020/04/fig1-3.jpg>>

FIG 29: Mecanismes de resistència dels bacteris. Captura de
<<https://pulsonewsblog.files.wordpress.com/2021/07/fig2-1-2.jpg?w=600>>

FIG 30: Llista de bacteris més perillosos ordenats per ordre d'importància d'I+D.
Captura de
<<https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>>

FIG 31: Radiografia d'una osteomielitis subaguda, on l'os està desgastat.
<<https://osteomuscular.com/INFECCIONES/IMAGENES/infecceimagen38.png>>

FIG 32: Placa de Petri amb medi COS.
<<https://www.labmedibac.com.ec/wp-content/uploads/2018/11/agar-sangre-de-cordero.jpg>>

FIG 33: Placa de Petri amb medi PVX.
<<https://www.labmedibac.com.ec/wp-content/uploads/2018/11/agar-chocolate.jpg>>

FIG 34: Placa de Petri amb medi MCK.
<https://static.praxisdienst.com/out/pictures/generated/product/1/1500_1500_100/140142_macconke_agar_1.jpg>

FIG 35: Placa de Petri amb medi MSA2.
<<https://www.labmedibac.com.ec/wp-content/uploads/2018/11/manitol-salado.jpg>>

FIG 36: Placa de Petri amb medi cromogènic.
<https://www.chromagar.com/wp-content/uploads/2021/11/DSC_1011-600x600.png>

FIG 37: Antibiograma Disc-placa.
<https://2.bp.blogspot.com/-fkiWDAYCGOU/VHUHRUODu3I/AAAAAAAAAAdg/0_n_c7x9EG74/s1600/x.jpg>

FIG 38: Quadre de procediment de les targetes Vitek del laboratori de l'hospital de la Seu d'Urgell. Depenent del tipus de bacteri s'utilitzarà una targeta o una altra. *Imatge aportada pel laboratori de la Fundació Sant Hospital de la Seu d'Urgell.*

FIG 39: Recull d'imatges del procediment per a preparar mostres a la Vitek 2 compact del laboratori de l'hospital de la Seu d'Urgell. *Imatge feta per la meva persona.*

FIG 40: Quadre de procediments de microbiologia del laboratori de l'hospital de la Seu d'Urgell. En el cas a treballar, es va utilitzar tipus de mostra d'esput. *Imatge aportada pel laboratori de la Fundació Sant Hospital de la Seu d'Urgell.*

FIG 41: Tres tipus de resultat: negatiu, positiu i contaminat (d'esquerra a dreta). *Imatge feta per la meva persona.*

FIG 42: *Citrobacter freundii* i *Pseudomonas aeruginosa* respectivament. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/52/Citrobacter_frendii.jpg i https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/85/Pseudomonas_aeruginosa_01.jpg respectivament.

FIG 43: Informe dels resultats de l'antibiograma, on s'expressen les sensibilitats (S) i resistències (R) del cultiu davant diferents antibiòtics. *Imatges aportades pel laboratori de la Fundació Sant Hospital de la Seu d'Urgell.*

FIG 44, 45, 46, 47, 48, 49: Per ordre: (44) Gràfic sobre la resistència als antibiòtics en diferents àrees del món. Es representen les morts per infecció i les morts amb infecció. (45) Comparació dels percentatges de pacients amb antibiòtics dels principals hospitals de l'ICS (Institut Català de la Salut). Com es pot observar, l'Hospital Arnau de Vilanova de Lleida té el menor percentatge. (46) Gràfic on es veu representada la baixada de DHD (dosis per habitant per dia) de l'Atenció Primària de Lleida. En sis anys ha baixat un 27,4% respecte als pacients. (47) Percentatge (%) d'antibiòtics evitats entre els 4 àmbits (Hospitals, Atenció Primària, Residències i Unitats Sociosanitàries) entre el 2013-2022 en el total de la regió sanitària de Lleida. Els descendents són cefalosporines, macròlids, carbapenems y quinolones, i l'ascendent són penicilines. (48) Percentatge de bacteris amb resistències a Lleida (taula esquerra) i Catalunya (columna dreta). (49) Densitat d'incidència d'*Escherichia coli* comunitària resistents a ciprofloxacina a Lleida (2014-2022). Imatges extretes de: JOVER, A. *Iniciativas desde la perspectiva OneHealth. Base de datos. "Proyecto P-ILEHRDA"*. Gerencia Territorial ICS Lleida, Alt Pirineo y Arán, (n.d.).

