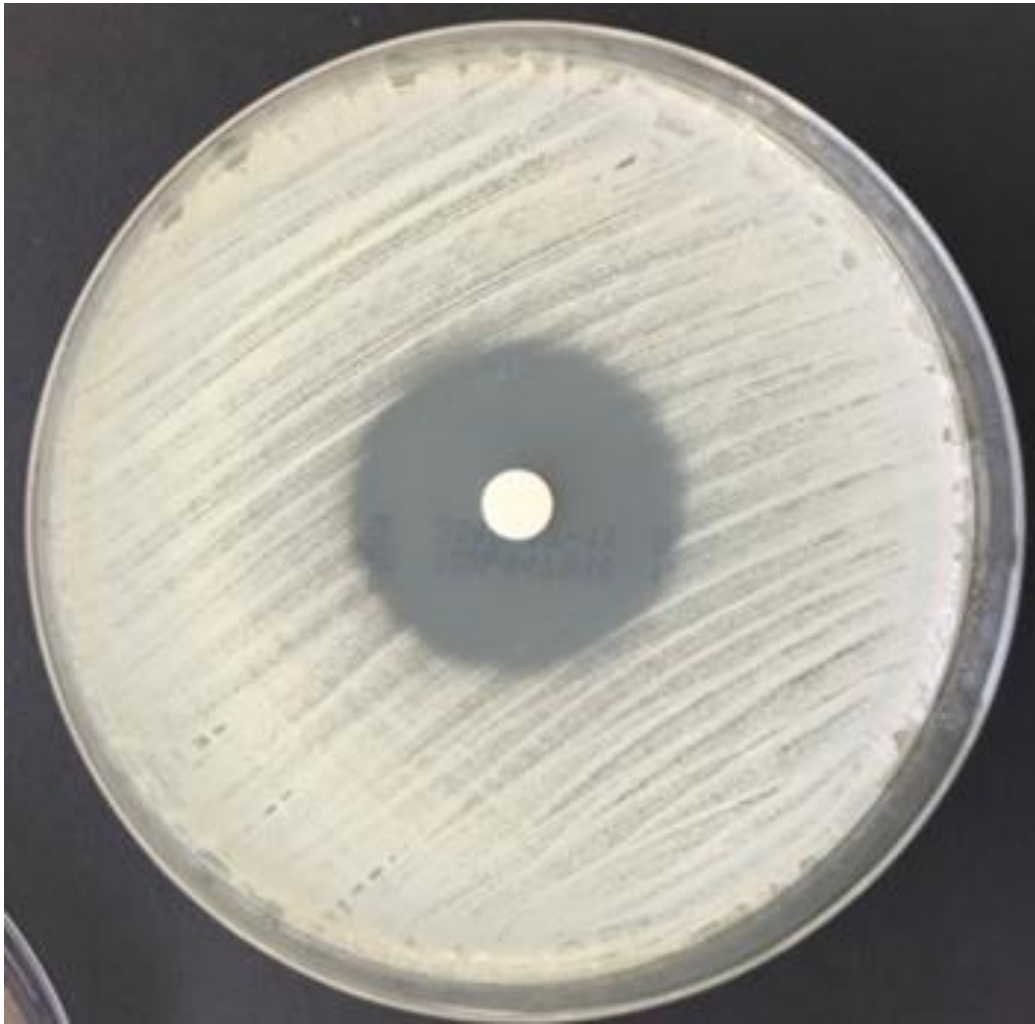


ANTIBIÒTICS: UNA MORT ANUNCIADA?

Estudi sobre l'efecte bactericida de l'all, del romaní i de la farigola



Rita Andreu Sans
Curs 2018-2019
Tutora: Ana Robledo
Institut Jaume Huguet

Agraïments

Voldria donar les gràcies a totes aquelles persones que m'han ajudat en aquest treball:

A la meva tutora, que va escoltar totes les meves propostes, em va animar a tirar-les endavant i em va facilitar l'accés al laboratori de l'Institut.

A Antonieta Andreu, la meva tieta, doctora en Microbiologia de l'Hospital de la Vall d'Hebron, que em va ensenyar a fer antibiogrames, em va subministrar la major part del material necessari per a dur-los a terme, les diferents soques dels bacteris i els antibiogrames hospitalaris de les diferents soques. A més, em va ajudar a valorar els resultats de la meva part pràctica. També em va facilitar els correus dels professionals als quals vaig adreçar les preguntes finals de la part teòrica.

A la Sra. Annabel Valledor Fernández, al Dr. Guillem Prats Pastor i al Dr. Carles Pigrau Serrallach per haver tingut l'amabilitat de dedicar temps a respondre les meves preguntes.

A la meva mare, perquè durant l'estiu no em va deixar tranquil·la fins que no vaig tenir el treball molt avançat.

Llista d'abreviacions

| | |
|-----------------|---|
| ACSA | Agència Catalana de Seguretat Alimentària |
| AEMPS | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios |
| CCAA | Comunitats Autònomes |
| CNM | Centre Nacional de Microbiologia |
| CE | Comissió Europea |
| EARS-Net | The European Antimicrobial Resistance Surveillance-Network/Xarxa Europea de Vigilància de les Resistències Antimicrobianes |
| ECDC | European Centre for Disease Preventions and Control/ Centre Europeu per a la Prevenció i el Control de les Malalties |
| EFSA | European Food Safety Authority |
| EMA | European Medicines Agency |
| OMS | Organització Mundial de la Salut |
| PRAN | Plan nacional estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos |
| RA | Resistència als antibiòtics |
| RAM | Resistència als antimicrobians |
| SNMC | Sistema de Notificació Microbiològica de Catalunya |
| THG | Transferència Horitzontal de Gens |
| UE | Unió Europea |

Resum

Aquest treball té dues parts: la primera, teòrica, recull informació sobre els bacteris, sobre els antibiòtics i, sobretot, sobre la resistència als antibiòtics: les causes, l'abast del problema i com les autoritats sanitàries des de l'OMS, passant per la UE, l'Estat espanyol i Catalunya se n'ocupen. També recull les opinions d'alguns experts sobre com s'encara el tema, sobre les perspectives de futur i sobre les línies d'investigació existents.

A la part pràctica, l'objectiu va ser aprendre a fer antibiogrames de l'all, de la farigola i del romaní enfront de tres soques diferents de dos bacteris, *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*, per així poder estudiar l'efectivitat bactericida d'aquestes tres substàncies vegetals. S'arriba a la conclusió que l'all té efectes bactericides potents enfront de l'*Staphylococcus aureus* i molt discrets enfront de l'*Escherichia coli*, la farigola mostra efectes bactericides considerables enfront dels dos bacteris i el romaní no té efectes bactericides. Per tant, cal considerar amb prudència, si no hi ha estudis, les afirmacions que consideren algunes substàncies, generalment d'origen vegetal, "antibiòtics naturals".

Paraules clau: resistència als antibiòtics (RA), antibiòtic, antibiograma, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, all, romaní, farigola.

Resumen

Este trabajo tiene dos partes: la primera, teórica, recoge información sobre las bacterias, sobre los antibióticos y, sobre todo, sobre la resistencia a los antibióticos: las causas, el alcance del problema y cómo las autoridades sanitarias desde la OMS, pasando por la UE, el Estado español y Cataluña se ocupan del tema. También recoge las opiniones de algunos expertos sobre cómo se está abordando la cuestión, sobre las perspectivas de futuro y sobre las líneas de investigación existentes.

En la parte práctica, el objetivo fue aprender a hacer antibiogramas del ajo, del tomillo y del romero frente a tres cepas diferentes de dos bacterias, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, para así poder estudiar la efectividad bactericida de estas tres sustancias vegetales. La conclusión es que el ajo tiene efectos bactericidas potentes frente al *Staphylococcus aureus* y muy discretos frente a la *Escherichia coli*, el tomillo muestra efectos bactericidas considerables frente a las dos bacterias y el romero no tiene efectos bactericidas. Por lo tanto, hay que considerar con prudencia, si no hay estudios, las afirmaciones que consideran algunas sustancias, generalmente de origen vegetal, "antibióticos naturales".

Palabras clave: resistencia a los antibióticos (RA), antibiótico, antibiograma, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, ajo, romero, tomillo.

Abstract

This work has two parts: in the first, theoretical, it collects information on bacteria, on antibiotics and, above all, on resistance to antibiotics: the causes, the extent of the problem and how the health authorities from OMS, going through the EU, the Spanish State and Catalonia are taking care of it. It also summarizes the opinions of some

experts on how to deal with the topic, the future perspectives and the existing lines of research.

In the practical part, the objective was to learn to make antibiograms of garlic, thyme and rosemary against three different strains of two bacteria, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, in order to study the bactericidal effectiveness of these three vegetable substances. It comes to the conclusion that garlic has powerful bactericidal effects against *Staphylococcus aureus* and very discrete against *Escherichia coli*, thyme shows considerable bactericidal effects against both bacteria and rosemary has no bactericidal effects. Therefore, it is necessary to consider prudently, if there are no studies, the claims that some substances, usually of vegetable origin, can be considered "natural antibiotics."

Keywords: antibiotic resistance (RA), antibiotic, antibiogram, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, garlic, rosemary, thyme.

ÍNDIX

| | | |
|------|--|----|
| 1 | Introducció | 9 |
| 2 | Els bacteris | 10 |
| 3 | Els antibiòtics | 12 |
| 3.1 | Què és un antibiòtic? | 12 |
| 3.2 | Tipus d'antibiòtics | 13 |
| 3.3 | Mecanisme d'acció dels antibiòtics..... | 14 |
| 4 | La resistència bacteriana | 14 |
| 4.1 | Tipus de resistència | 15 |
| 4.2 | Mecanismes de resistència..... | 16 |
| 5 | La RA: un problema global de salut pública..... | 17 |
| 5.1 | Abast del problema | 17 |
| 5.2 | Principals causes de la RA | 19 |
| 5.3 | Com es propaga la RA | 19 |
| 5.4 | Què es pot fer per reduir la resistència als antibiòtics?..... | 20 |
| 5.5 | L'OMS en acció..... | 22 |
| 5.6 | La UE en acció..... | 25 |
| 5.7 | Els Estats en acció: Espanya | 28 |
| 5.8 | El paper de les Comunitats Autònomes: Catalunya | 32 |
| 5.9 | Balanç, recull de línies d'investigació i dubtes..... | 33 |
| 5.10 | El punt de vista d'alguns experts | 37 |
| 6 | Part pràctica | 43 |
| 6.1 | Objectius | 43 |
| 6.2 | Material..... | 43 |
| 6.3 | Procediment | 49 |
| 6.4 | Conclusions..... | 61 |
| 7 | Referències bibliogràfiques..... | 63 |
| 8 | Annexos | 65 |

1 INTRODUCCIÓ

Aquest treball consta de dues parts: una teòrica i una pràctica. La primera idea que vaig tenir sobre el tema del meu treball té a veure amb la part pràctica: buscant possibles temes per Internet del que a mi m'interessa, temes relacionats amb la biologia, vaig trobar-me exemples d'antibiogrames i em va agradar la idea d'aprendre a fer-ne. Com que una tieta meva afirma que sempre que té alguna infecció d'orina o algun refredat es cura amb infusions, sopes de farigola i augmentant el consum d'all, vaig decidir que intentaria avaluar les propietats bactericides d'algunes substàncies vegetals que tenen fama de ser "antibiòtics naturals", l'all, la farigola i el romaní. Tinc la sort de comptar amb una altra tieta, metgessa i doctora en microbiologia, que em va subministrar el material necessari per fer els antibiogrames i els bacteris amb què he treballat. A més, em va prendre a l'Hospital de la Vall d'Hebron i em va ensenyar a fer antibiogrames amb l'objectiu que jo pogués fer els meus al laboratori de l'Institut.

Així, l'objectiu de la part pràctica del meu treball va quedar concretat a aprendre a fer antibiogrames de l'all, la farigola i el romaní enfront de tres soques diferents de dos bacteris, *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*, per així poder estudiar l'efectivitat bactericida d'aquestes tres substàncies vegetals.

Quan vaig començar a busca informació sobre els antibiòtics per a la part teòrica del treball, el que més em va cridar l'atenció va ser el problema de la resistència als antibiòtics. Va coincidir amb l'ingrés a un hospital de la filla d'un amic dels meus pares per culpa d'una infecció al ronyó causada per un bacteri multiresistent. Tot i tractar-se d'una noia jove i sana, en algun moment es va témer per la seva vida. Així que vaig decidir que volia saber més sobre aquesta qüestió, al voltant de la qual gira la part teòrica del meu treball, i sobre com se n'ocupen les autoritats públiques.

El meu treball comença amb una breu introducció sobre els bacteris i la seva classificació. Després, m'ocupo també breument dels antibiòtics, de com actuen i de quins tipus d'antibiòtics hi ha. En tercer lloc, parlo de la resistència bacteriana, dels tipus i mecanismes de resistència i, després, encaro el problema de salut pública que representa la resistència als antibiòtics (RA): què fan les autoritats sanitàries des de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) fins a les Comunitats Autònomes (CCAA) com ara Catalunya. També recullo totes les línies d'investigació sobre RA que he trobat i les respostes als dubtes que se'm van generar per part de professionals que toquen aquest camp.

A continuació, explico els objectius que m'he proposat a la part pràctica, el material utilitzat, els procediments que he seguit en les tres sèries d'antibiogrames que vaig realitzar i les conclusions a les quals vaig arribar.

2 ELS BACTERIS¹

Els bacteris són éssers unicel·lulars procariotes que formen el regne de les Moneres.

Els bacteris el classifiquen a partir de diferents criteris:

Segons el lloc on viuen:

- Arqueobacteris: són bacteris molt antics que viuen en llocs inhòspits com ara llacs d'aigua salada, fonts a alta temperatura o a les profunditats dels oceans.
- Eubacteris: inclou la majoria de bacteris. Viuen en tots els ambients, al sol, a l'aigua, a l'aire o a l'interior dels animals. Alguns són beneficiosos i altres poden provocar malalties tant en plantes com en animals.

Segons la forma:

- Bacil: forma de bastó
- Coc: forma esfèrica.
 - Diplococs: formen parelles.
 - Estreptococs: formen cadenes.
 - Estafilococs: formen raïms.
 - Sarcines: formen associacions tridimensionals regulars.
- Espiril: forma de bastó cargolat.
- Vibrió: forma de coma ortogràfica.

Estructura bacteriana

L'estructura interna dels bacteris es molt més simple que la de les cèl·lules eucariotes, però en canvi l'estructura superficial és més complexa. Els components estructurals més importants són:

- La càpsula bacteriana és una capa rígida de diferents polisacàrids que envolta la paret bacteriana i que només presenten alguns bacteris. Quan la seva composició absorbeix aigua, s'anomena capa mucosa. La càpsula serveix com a coberta protectora resistent a la fagocitosi i també intervé en els processos d'intercanvi d'aigua, ions i substàncies nutritives.
- La paret bacteriana és una coberta rígida que dona forma a les cèl·lules bacterianes. Presenta una capa de mureïna, és permeable a sals minerals i molècules orgàniques petites. La diferent composició de la paret bacteriana fa que els bacteris reaccionin de manera diferent quan es tracten amb la tinció de Gram:
 - Bacteris grampositius (gram+): es tenyeixen de blau.

¹Elaborat a partir de Belsa et al.; Naturalsom. *Un bloc de ciències naturals per a la secundària*, i Baradad.

- Bacteris gramnegatius (gram-): es tenyeixen de rosa.
- La membrana plasmàtica és la coberta que envolta el citoplasma. Està constituïda per una membrana d'estructura i composició idèntica a la de les cèl·lules eucariotes, excepte per l'absència de colesterol. Les funcions són delimitar el bacteri i regular el pas de substàncies nutritives. A més, conté nombrosos sistemes enzimàtics que intervenen a:
 - Dirigir la replicació del DNA bacterià, gràcies al DNA-polimerasa.
 - Fer la respiració bacteriana, gràcies als ATP-sintetases.
 - Realitzar la fotosíntesi en els bacteris fotosintètics.
 - Assimilar nitrogen en forma de NO_2^- , NO_3^- i N_2 , gràcies a l'enzim nitrogenasa.
- Els ribosomes són partícules globulars d'uns 200a de diàmetre que es troben en gran nombre (5.000-20.000) lliures en el citoplasma o formant llargues cadenes anomenades poliribosomes. Els ribosomes bacterians fan la síntesi de proteïnes.
- Les inclusions són grànuls de substàncies de reserva energètica que el bacteri sintetitza en moments d'abundància.
- Alguns bacteris poden presentar orgànuls cel·lulars: els mesosomes, cromatòfors, citomembranes i tilacoïdes. També hi ha orgànuls diminuts delimitats per parets proteïques com els clorosomes, vacúoles de gas, carboxisomes i megnetosomes.
- El cromosoma dels bacteris està constituït per una doble cadena circular de DNA, condensada en una regió del citoplasma (nucleoïde). El cromosoma bacterià porta associat proteïnes i RNA. A més a més, està altament enrotllat i unit a proteïnes de la membrana plasmàtica. Els bacteris també poden contenir plàmidis (DNA circular).
- Els flagels són prolongacions fines que s'utilitzen pel moviment cel·lular. N'hi poden haver un o diversos al mateix bacteri. Segons el nombre i la situació dels flagels en el cos bacterià, distingim:
 - Monòtrics: un flagel.
 - Amfítrics: diversos flagels en un sol pol.
 - Lofòtrics: flagels en ambdós pols.
 - Perítrics: flagels que envolten el bacteri.
 - Àrtics: sense flagels.
- Els pilis o fimbries són estructures allargades i buides que els bacteris fan servir per adherir-se a diferents superfícies. Només es troben en els bacteris gram-. Estan constituïts per molècules d'una proteïna anomenada pilina. Hi ha els pilis de conjunció i els pilis d'unió.

3 ELS ANTIBIÒTICS

3.1 QUÈ ÉS UN ANTIBIÒTIC?²

Els microorganismes sintetitzen una gran quantitat de petites molècules. Una part d'aquestes són el que coneixem com a antibiòtics. Un antibiòtic és, doncs, una molècula generada per un microorganisme i que, en grans quantitats, té efectes nocius sobre altres microorganismes. Així, doncs, els antibiòtics no són un invent humà. Es diu que els antibiòtics són produïts des de fa més de 500 milions d'anys, des del període Cambrià i l'aparició de peixos vertebrats. No obstant això, hem aconseguit crear substàncies microbicides sintètiques, i, de fet, la majoria dels antimicrobians que s'utilitzen avui en dia són sintètics o modificacions d'antibiòtics naturals.

L'aparició d'aquests fàrmacs comença el 1928 amb el descobriment de la penicil·lina, un dels grans descobriments mèdics del segle XX. Alexander Fleming va trobar floridura en una de les seves plaques de Petri; després va comprovar que al voltant d'on creixia el florit, tots els bacteris havien estat destruïts. La floridura bactericida va ser la primera forma de penicil·lina.

El principal propòsit d'un antibiòtic és la comunicació. Els microorganismes produeixen un arsenal de molècules, en part per lluitar entre si, però sobretot per comunicar-se. En quantitats per sota de les que conduirien a la mort del microbi, els antibiòtics activen senyals en el microorganisme diana, com si s'estiguessin comunicant.

Mai s'ha estudiat en profunditat la funció natural dels antibiòtics i potser el seu coneixement ens ajudaria a entendre millor la resistència als antibiòtics (RA). Des que coneixem els antibiòtics, també ens hem oblidat dels altres productes naturals que generen els microorganismes. Coneixem només alguns exemples ecològics de les funcions dels antibiòtics, per exemple, formigues que porten un bacteri productor d'antibiòtic a la seva cutícula, que restringeix el creixement d'un fong que podria parasitar la formiga.

² Basat en Parunella i en URV.

3.2 TIPUS D'ANTIBIÒTICS

Els antibiòtics es distingeixen entre ells per:

- segons com s'han obtingut,
- el seu espectre antimicrobià,
- el tipus d'activitat antiinfecciosa.

Segons com s'han obtingut:

- Antibiòtics biològics: obtinguts pel cultiu d'un microorganisme. Alguns bacteris i fongs produeixen aquesta substància i després l'envien a fora de la cèl·lula.
- Antibiòtics sintètics: obtinguts al laboratori. Es fabriquen molècules que tinguin un efecte similar a les biològiques.
- Antibiòtics naturals: obtinguts de plantes o animals que s'utilitzen en la medicina alternativa i que actuen un cop presos com un antibiòtic.

L'espectre d'un antibiòtic és el conjunt d'agents patògens que poden ser afectats per les concentracions de l'antibiòtic a les quals es pot arribar sense produir toxicitat. Segons això, els antibiòtics poden ser:

- D'espectre limitat: actius solament sobre bacteris grampositius o sobre bacteris gramnegatius.
- D'ampli espectre: actuen tant sobre grampositius com gramnegatius.

Segons el tipus d'activitat antiinfecciosa:

- Bacteriostàtics: inhibeixen el creixement bacterià, però no maten el microorganisme. Quan se suspèn l'administració, pot recuperar-se i tornar-se a multiplicar. Per eliminar totalment l'agent, es necessita la participació de les defenses de l'individu tractat. Exemple: tetraciclins, cloramfenicol.
- Bactericides: produeixen la mort dels agents infecciosos.
 - Hi ha bactericides que només actuen en fase de creixement bacterià, com els β -lactàmics (penicil·lines i cefalosporines).
 - Hi ha bactericides que actuen tant en fase de creixement com de repòs, com les quinolones.

3.3 MECANISME D'ACCIÓ DELS ANTIBIÒTICS

- 1) Inhibició de la síntesi de la paret cel·lular: aquestes substàncies el que fan és impedir la síntesi d'elements principals per la paret cel·lular dels bacteris. La paret es construeix dèbil i acaba degradant-se i això provoca la mort del bacteri. Exemples: fosfomicina, glucopeptids i β -lactàmics (penicil·lines, cefalosporines, cefamicines, monobactams i carbapenems).
- 2) Desorganització de la membrana plasmàtica, de manera que s'altera la seva permeabilitat, permetent l'entrada de líquids, que conduirà a la desintegració cel·lular. Exemple: polimixines i daptomicina.
- 3) Inhibició de la síntesi de proteïnes: aquests antibiòtics el que fan és interferir en els ribosomes unint-se a proteïnes ribosòmiques i també a alguns ARN ribosòmics impedit que es llegeixin els aminoàcids i es produeixin les proteïnes necessàries per sobreviure. Exemples: aminoglucòsids, macròlids, lincosamides, nitrofurans, tetraciclins i sulfonamides.
- 4) Interferència en la síntesi i/o metabolisme dels àcids nucleics: antibiòtics que inhibeixen la replicació de l'ADN i s'uneixen a ell de forma irreversible. Solen ser molt tòxics. Exemples: rifampicina i quinolones.
- 5) Bloqueig de la síntesi d'àcid fòlic (necessari per a la multiplicació del microorganisme): sulfamides i trimetoprim.

Els dos primers mecanismes d'acció tindrien un efecte bactericida, mentre que els altres donarien un efecte bacteriostàtic.

4 LA RESISTÈNCIA BACTERIANA³

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix la resistència als antimicrobians (RAM) (o farmacoresistència o bioresistència) com el fet que els microorganismes (bacteris, fongs, virus o paràsits) experimentin canvis que causin que els medicaments utilitzats per combatre les infeccions deixin de ser eficaços. Inclou, doncs, la resistència a antivirals, fungicides, antibacterians i antiparasitaris.

³Extret de Parunella, de Tafur; de Villegas i de URV.

Els organismes resistents a la majoria d'antimicrobians es coneixen com multiresistents. Així doncs, són els microorganismes els que es fan resistents i no les persones o els animals. Les persones poden entrar en contacte amb els microorganismes resistents de diverses maneres: per contagi entre persones, a través dels aliments, a través de superfícies on estan presents els bacteris, etc.

La RAM és, doncs, un terme general que abasta les resistències als fàrmacs utilitzats per tractar infeccions causades per microorganismes diversos: paràsits (com el que causa el paludisme o malària), virus (com el VIH), o fongs (com la càndida).

La resistència als antibiòtics (RA), que és en la qual em centro, té lloc en bacteris que es modifiquen en resposta a l'ús dels antibiòtics prescrits per tractar les infeccions que provoquen (pneumònia, infeccions de vies urinàries, infeccions sanguínies, etc.). A cops, RAM i RA s'utilitzen amb poca precisió per parlar de RA, que em fa la impressió que és l'aspecte de la RAM que més preocupa (podeu consultar l'annex 1, com a resum de què és la RA i de com s'hi arriba).

La RA ja es troba a la natura. A la naturalesa hi ha microorganismes que fabriquen antibiòtics per competir amb els microorganismes del seu entorn. Per tant, hi ha bacteris que s'han tornat resistents, capaços de sobreviure a aquestes substàncies. Els mateixos bacteris productors d'antibiòtics han de ser resistents a les substàncies que produeixen, o s'estarien suïcidant.

És probable que molts dels gens que confereixen resistència als antibiòtics tinguin el paper de protegir de qualsevol adversitat, però el mecanisme serveix per protegir de fàrmacs.

Tot i que, de forma natural, els microorganismes desenvolupen una resistència natural, tant l'ús excessiu com el mal ús dels antibiòtics produeixen i acceleren la selecció i propagació de microorganismes resistents. Contra l'evolució no s'hi pot fer res: la resistència apareixerà tard o d'hora, però caldria que anés més a poc a poc i donés temps a buscar alternatives. Per ara, els bacteris van per davant dels humans.

4.1 TIPUS DE RESISTÈNCIA

- Resistència primària o natural: la que tenen els bacteris contra els compostos que ells mateixos generen.
- Resistència adquirida: és la capacitat d'un microorganisme de resistir un antibiòtic al qual anteriorment era sensible. Llavors, els tractaments

habituals es tornen ineficaços, les infeccions persisteixen i es poden transmetre a altres persones.

És deguda a la modificació del material genètic del bacteri ja sigui per mutació cromosòmica seguida de selecció de mutants resistents o per transferència horitzontal de gens (THG), la més típica.

La THG, el mecanisme alternatiu dels bacteris per aconseguir la variabilitat genètica que aporta la reproducció sexual que ells no tenen, comporta un intercanvi d'ADN: un sol bacteri pot transmetre un gen de resistència a molts altres, sense importar si són de la mateixa espècie. El mecanisme més freqüent és la transducció: implica plasmidis i bacteriòfags. Els plasmidis són petites molècules d'ADN circular que es repliquen i transmeten de forma independent de l'ADN cromosòmic del microbi. Si s'integren en l'ADN cromosòmic del bacteri passen a rebre el nom d'episomes. No solen contenir informació essencial, però sí que atorguen avantatges als microorganismes com ara la resistència als efectes d'un antibiòtic. Els bacteriòfags, virus que infecten exclusivament bacteris, fan de transmissors de plasmidis de bacteri a bacteri.

4.2 MECANISMES DE RESISTÈNCIA

- Disminució de la permeabilitat de la membrana: els bacteris generen canvis en la bicapa lipídica i això altera la permeabilitat de la membrana que dificulta la penetració de substàncies hidròfiles. Aquestes substàncies hidròfiles, com els antibiòtics, necessiten utilitzar les porines (proteïnes que regulen l'entrada d'elements). Els canvis en la conformació de les porines poden impedir l'accés de l'antibiòtic dins del bacteri.
- Expressió de bombes d'eliminació activa: consisteixen en bombes d'efluxió que actuen expulsant l'antibiòtic cap a l'exterior i així eviten que arribi al seu lloc d'acció.
- Alteracions per part del bacteri del seu punt diana: els bacteris poden alterar el lloc on l'antibiòtic s'uneix al bacteri per exercir el seu efecte bactericida, cosa que provoca la disminució de la seva activitat.
- Inactivació de l'antibiòtic per enzims: els bacteris sintetitzen enzims que hidrolitzen l'antimicrobià, destruint la seva acció antibacteriana, sense tenir possibilitat d'actuar sobre el microorganisme.

5 LA RA: UN PROBLEMA GLOBAL DE SALUT PÚBLICA

5.1 ABAST DEL PROBLEMA⁴

La bioresistència és una problemàtica de salut global que està mostrant un creixement exponencial. A mitjà termini, es pot convertir en un dels temes més importants a tot el món. Suposa una amenaça cada cop més gran per a la salut pública mundial i és un problema que requereix la implicació conjunta de govern i ciutadania. Hi ha qui diu que podria assemblar-se al canvi climàtic: un problema que afecta tothom i que ha esdevingut important a escala global. A més, afecta humans i animals en la mateixa mesura. Per això el lema de la campanya de l'OMS sobre aquest problema és *One health*.

L'OMS considera que l'estratègia ha de ser la de posar el problema de la resistència dels bacteris en l'agenda prioritària de la societat: és necessari que les persones prenguin consciència i coneguin la magnitud de la problemàtica i les mesures que es poden prendre per minimitzar-la. Cal pensar que s'estima que el 50% dels antibiòtics que es consumeixen no s'utilitzen correctament.

La RA és una amenaça que afecta múltiples sectors: la salut humana, el medi ambient i les produccions agroalimentàries.

Actualment, moren a Europa 25.000 persones cada any per culpa de bacteris multiresistents⁵. Si no s'actua, s'estima que cap a l'any 2050 es produiran anualment a la Unió Europea (UE) 392.000 morts i 10 milions a escala mundial⁶ per aquesta causa. Comparativament, cada any, 8,5 milions de persones moren per càncer al món. Es tracta, doncs, d'una problemàtica menys coneguda que pot provocar més morts que una de les malalties que més preocupa les persones (vegeu l'annex 2 per projeccions sobre víctimes de la bioresistència).

El cost econòmic de la RA és molt elevat: 1.500 milions d'euros anuals en pèrdues de productivitat i cost extra en salut a causa de l'increment de mortalitat i les malalties prolongades.

La qüestió de la propagació de bacteris altament resistents, en particular als antibiòtics d' "últim recurs", com els carbapenems i la colistina, constitueix un problema de salut pública i una amenaça per a la seguretat dels pacients i per

⁴ Extret de l'Agència Catalana de Seguretat Alimentària i de Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades.

⁵La xifra l'hem agafada del documental *La fi dels antibiòtics* (vegeu la bibliografia).

⁶Aquestes estimacions es basen en RAM i no només en RA.

a les economies europees i globals. El Fòrum Econòmic Mundial l'ha batejat com un "desastre potencial" per a la salut humana i l'economia global.

Les infeccions poden resultar letals; l'eficàcia de les intervencions mèdiques, com les de tractament del càncer o transplantament d'òrgans, queda compromesa. Les infeccions estan associades a altes tasses de mortalitat que oscil·len entre el 20% i el 44%. Els pacients infectats amb bacteris resistents als antibiòtics són més propensos a desenvolupar complicacions i tripliquen la possibilitat de morir per infeccions.

Algunes malalties ja no poden ser tractades amb els antibiòtics tradicionals:

- El bacteri *Klebsiella pneumoniae* (un bacteri intestinal comú) causa infeccions com la pneumònia o les infeccions dels nounats i dels pacients ingressats en unitats de cures intensives. A causa de la resistència d'aquest bacteri, en alguns països els antibiòtics ja no són eficaços en més de la meitat dels malats amb infeccions per *K. pneumoniae*.
- Almenys deu països han confirmat casos on ha fracassat el tractament de la gonorrea amb els antibiòtics disponibles.

Això planteja problemes greus de funcionament dels sistemes sanitaris i costos econòmics elevats per a la societat. Els hospitals d'Europa i Amèrica del Nord gasten entre 10.000 i 40.000 euros de mitjana per tractar cada pacient infectat per bacteris resistents. S'estima que l'economia europea podria tenir una reducció del PIB entre l'1% i el 4,5% el 2050 si no s'inverteix la tendència actual.

Només mesures concertades a nivell mundial com la millora de la prevenció i el control de les infeccions en hospitals i altres establiments sanitaris, així com un ús més prudent dels antibiòtics, poden oferir una solució a llarg termini.

A més, és urgent frenar la propagació d'aquests bacteris perquè no s'estan desenvolupant nous antibiòtics.

Cal tenir present que el consum mundial d'antibiòtics va augmentar un 65% entre el 2000 i el 2015 en països amb ingressos baixos i mitjans que tenen millor accés als medicaments⁷. Ara bé, si aquest accés es fa adoptant els errors que han comès altres països, cal preveure un augment de la RA.

Stuart Levy, una autoritat mundial sobre ús d'antibiòtics, parla al seu llibre, *The Antibiotic Paradox*, de la paradoxa dels antibiòtics: la paradoxa que aquests

⁷"El consum mundial d'antibiòtics es dispara i agreuja la seva resistència". *La Vanguardia*: 29-30 de març de 2018, pàgina 26.

fàrmacs que han fet la vida dels humans millor i més llarga durant el segle XX, també han reforçat els nostres bacteris enemics i els han fet més poderosos.

5.2 PRINCIPALS CAUSES DE LA RA

- L'excés de prescripció d'antibiòtics.
- Els pacients que no acaben o no segueixen correctament el tractament prescrit i s'automediquen.
- Hàbits inadequats d'higiene.
- L'ús excessiu d'antibiòtics en la producció agropecuària. Cal pensar que la ramaderia mundial consumeix el 80% dels antibiòtics del món⁸.
- La propagació en espais de concurrència de malalts (hospitals i clíniques).

En els ambients en què s'utilitzen molts tipus d'antibiòtics és on es concentren la majoria dels bacteris resistents (hospitals i granges), ja que són el brou de cultiu perfecte perquè apareguin les resistències. A la indústria ramadera, per exemple, no s'utilitza un sol antibiòtic sinó molts i diversos. Els bacteris que creixen en aquest entorn estan evolutivament programats per resistir una combinació de fins a quatre o cinc antibiòtics. Si per algun error, aquests bacteris salten de la granja a un ambient humà, poden començar a sorgir els problemes.

Podeu consultar l'annex 3, una infografia resum de les causes de la bioresistència.

5.3 COM ES PROPAGA LA RA

- En ramaderia i producció agropecuària:

Els animals i el peix d'aqüicultura poden rebre tractament antibiòtic i, per tant, poden arribar a ser portadors de bacteris resistents si se'n fa un ús indegut. Com que es tenen molts animals junts per produir molta carn, es donen antibiòtics de manera preventiva i en excés. A més, es va observar que els animals creixien més quan els subministraven antibiòtics i això en massificà un ús inadequat.

⁸Extret de *La fi dels antibiòtics*.

Els vegetals també poden contaminar-se amb bacteris resistents procedents de l'adob animal fet servir com a fertilitzant.

Els microorganismes resistents es poden propagar des de les explotacions agropecuàries a través del medi, els estris, les persones i els aliments. De fet, arriben a la fauna salvatge des de les granges i els residus hospitalaris.

- En la comunitat:

Conductes com l'automedicació, la prescripció excessiva o inadequada d'antibiòtics o el fet de no acabar el tractament prescrit acceleren l'aparició i propagació de microorganismes resistents.

Les persones poden transmetre a altres persones els bacteris resistents directament o a través del contacte amb superfícies, aliments que manipulen on aquests bacteris estan presents, etc. Per això és important mantenir hàbits correctes d'higiene i de manipulació dels aliments.

- En hospitals:

Quan els bacteris multiresistents s'introdueixen en hospitals és molt difícil erradicar-los i posen en perill l'eficàcia de la cirurgia moderna i dels tractaments actuals dels càncers. Els bacteris més perillosos del món tenen un origen hospitalari. S'instal·len en aparells, tubs, dispositius, etc. El documental *La fi dels antibiòtics* (vegeu la bibliografia) incideix especialment en aquesta problemàtica: pacients que entren als hospitals per una malaltia o altra i que acaben morint a causa d'una infecció per bacteris resistents; episodis de brots epidèmics que resulten dramàticament difícils d'erradicar (cal, per exemple, canviar cortines, aixetes, maneres d'obrir les portes, etc.). Es calcula que un de cada dotze ingressats en un hospital tindrà una infecció.

A l'annex 4 es resumeix la propagació de la RA.

5.4 QUÈ ES POT FER PER REDUIR LA RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS?

- Mesures que podem prendre les persones individualment (podeu veure'n una infografia a l'annex 5):
 - Utilitzar antibiòtics només quan un professional de la salut en els recepti. No oblidem que els antibiòtics no serveixen per tractar un virus.
 - Acabar sempre el tractament prescrit (en temps i dosi).
 - No automedicar-nos mai.
 - Prevenir infeccions rentant-nos les mans amb freqüència, extremant la higiene en el contacte amb malalts i mantenint les vacunes al dia.

- Mantenir uns bons hàbits higiènics en el nostre entorn i en la manipulació d'aliments.
- Mesures que pot prendre el sector agropecuari:
 - Garantir que els antibiòtics administrats als animals només es facin servir per controlar o tractar malalties infeccioses i sota supervisió veterinària.
 - Respectar les bones pràctiques per a l'ús responsable d'antibiòtics.
 - Vacunar els animals per reduir la necessitat d'antibiòtics i desenvolupar alternatives a l'ús d'antibiòtics en les plantes.
 - Promoure i aplicar bones pràctiques en totes les etapes de la producció i elaboració dels aliments d'origen animal i vegetal.
 - Adoptar sistemes sostenibles que incloguin millor higiene, bioseguretat i menys estrès als animals.
- Mesures que poden prendre els organismes públics (com a resum, l'annex 6):
 - Desenvolupar un pla d'acció efectiu per fer front a la resistència dels microorganismes als antibiòtics.
 - Millorar la vigilància de les infeccions resistents als antibiòtics.
 - Enfortir les mesures de prevenció i control d'infeccions.
 - Regular i promoure l'ús adequat dels medicaments.
 - Garantir que la informació sobre l'impacte i l'evolució de la resistència als antibiòtics estigui a l'abast.
- Mesures que poden prendre els professionals sanitaris:
 - Prescriure antibiòtics només si és necessari.
 - Comprovar la sensibilitat als bacteris abans de prescriure un tractament antibiòtic.
 - Informar sobre els riscos relatius a un mal ús dels antibiòtics.
 - Potenciar procediments d'higiene i estratègies de vacunació apropiades.
 - Estar al dia de les recomanacions en l'ús d'antibiòtics.
 - L'Hospital Clínic de Barcelona investiga maneres de diagnosticar amb rapidesa el tractament antibiòtic adequat i no perdre temps assajant-ne d'altres, ja que aquest temps perdut obre les portes a contagis per bacteris resistents⁹.

⁹Vegeu *La fi dels antibiòtics*.

5.5 L'OMS EN ACCIÓ¹⁰

L'èmfasi de l'OMS en el problema de la RAM es va accentuar a partir de l'informe *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014*, que va posar de manifest que la RAM és un fenomen global. El Pla d'Acció Mundial que va sorgir de la 68a Assemblea Mundial de la Salut de maig de 2015 va fixar cinc objectius bàsics:

- Millorar la consciència i la comprensió sobre la RAM.
- Reforçar els coneixements amb vigilància i investigació.
- Reduir la incidència de les infeccions.
- Utilitzar de forma òptima els agents antimicrobians.
- Preparar arguments econòmics a favor d'una inversió sostenible que tingui en compte les necessitats de tots els països i augmentar la inversió en nous medicaments, mitjans de diagnòstic, vacunes i altres intervencions.

L'objectiu final que es busca és el de garantir durant el màxim temps possible la continuïtat del tractament i prevenció de les malalties infeccioses amb medicaments eficaços i segurs, de qualitat garantida, utilitzats responsablement i accessibles a totes les persones que els necessitin.

Es va demanar a tots els països que fessin plans nacionals per assolir els objectius del pla d'acció mundial. En aquests moments, només els han fet 79 països i n'hi ha 49 que els estan fent.

L'anàlisi del problema per part de l'OMS es basa en deu punts:

1. L'OMS considera que es tracta d'un problema mundial, que amb el creixement del comerç mundial i els viatges internacionals els microorganismes resistents poden propagar-se ràpidament arreu del món.
2. La farmacoresistència és un fenomen evolutiu natural: quan els microorganismes s'exposen a un antimicrobià, els més sensibles moren i queden els resistents que poden transmetre la resistència a la descendència.
3. Una de les causes de la farmacoresistència és l'ús inadequat dels medicaments: l'ús excessiu, l'ús insuficient i l'ús inapropiat.
4. Cal la col·laboració dels metges, farmacèutics, indústria farmacèutica, públic i pacients, a més dels poders polítics.

¹⁰A partir de la pàgina web de l'OMS: La resistència als antimicrobians (vegeu la bibliografia).

5. La feblesa dels sistemes de garantia de qualitat dels medicaments, cosa que afecta la majoria de medicaments, pot fer que els medicaments siguin de baixa qualitat i els pacients quedin exposats a concentracions subòptimes d'antimicrobians, condició que afavoreix la farmacoresistència. En alguns països, la falta d'accés als antimicrobians força els pacients a tractaments incomplets o a buscar alternatives, com els medicaments de qualitat subestàndard.

6. La ramaderia utilitza dosis subterapèutiques d'antibiòtics per fomentar el creixement o prevenir malalties i això pot portar a l'aparició de microorganismes resistents quan es transmeten a l'ésser humà. L'OMS considera que no s'haurien d'utilitzar antibiòtics només per fer créixer més ràpid els animals, però valora que la seva força davant dels requeriments del mercat capitalista és insignificant.

7. Les deficiències en la prevenció i control de les infeccions pot afavorir infeccions farmacoresistents. Els pacients hospitalitzats són un dels principals reservoris de microorganismes resistents i poden ser font d'infecció per a d'altres.

8. La feblesa dels sistemes de vigilància contribueix a la propagació de la farmacoresistència. Hi ha poques xarxes ben establertes que recullin i comuniquin periòdicament dades rellevants sobre farmacoresistència. Alguns països no tenen laboratoris per identificar la resistència. Això dificulta la detecció i l'adopció de mesures.

9. No hi ha nous instruments per lluitar contra la farmacoresistència: antibiòtics, antiparasitaris i antivírics estan perdent l'efecte i les inversions en nous antimicrobians són insuficients. També són insuficients les investigacions sobre noves proves diagnòstiques per detectar microorganismes resistents i noves vacunes per prevenir i controlar infeccions.

10. L'OMS alerta que, si no canvia la tendència, les armes per lluitar contra els microorganismes resistents s'exhauriran aviat.

Des de 2015, l'OMS organitza la Setmana Mundial de Conscienciació sobre l'Ús dels Antibiòtics la setmana del 18 de novembre.

El 2017, l'OMS va divulgar la seva primera llista de patògens prioritars resistents als antibiòtics¹¹. Inclou les dotze famílies de bacteris més perillosos per a la salut humana. La intenció era promoure la investigació de nous antibiòtics i els responsables de l'OMS instaven els governs a comprometre's a

¹¹A partir de "Aquestes són les 12 famílies de bacteris que amenacen la humanitat" a *El Periódico*, 28 de febrer de 2017. <<https://www.elperiodico.cat/ca/societat/20170228/oms-publica-llista-bacteris-resistents-antibiotics-amenacen-salut-humans-5865253>> [Consulta: juliol de 2018]

fons amb la investigació, alhora que afirmaven que si tot es deixava al mercat, els nous antibiòtics no estarien a punt a temps.

Els criteris per incloure patògens a la llista van ser:

- El grau de letalitat de les infeccions que provoquen.
- El fet que el tractament requereixi o no una hospitalització llarga.
- La freqüència amb què presenten resistència als antibiòtics existents quan infecten les persones de les comunitats.
- La facilitat amb què es transmeten entre animals, d'animals a persones i entre persones.
- Si les infeccions que provoquen es poden prevenir o no (amb higiene, per exemple.).
- Quantes opcions terapèutiques queden.
- Si s'estan investigant i desenvolupant nous antibiòtics per tractar les infeccions que causen.

La llista es divideix en tres categories:

- El grup de prioritat crítica inclou bacteris multiresistents, especialment perillosos en hospitals, residències d'avis, etc. Han adquirit resistència als carbapenems i les cefalosporines de tercera generació (els millors antibiòtics disponibles per tractar bacteris multiresistents).
 - *Acinetobacter baumannii*, resistent als carbapenems.
 - *Pseudomonas aeruginosa*, resistent als carbapenems.
 - *Enterobacteriaceae*, resistents als carbapenems, productors d'ESBL.
- Prioritat alta: farmacoresistents en augment. Provoquen malalties comunes com la gonorrea o intoxicacions com la salmonel·la. Preocupen els bacteris gramnegatius, resistents a múltiples antibiòtics: tenen la capacitat innata de trobar noves formes de resistir els tractaments i poden transmetre material genètic que permet a altres bacteris fer-se farmacoresistents.
 - *Enterococcus faecium*, resistent a la vancomicina.
 - *Staphylococcus aureus*, resistent a la meticil·lina, amb sensibilitat intermèdia i resistència a la vancomicina.
 - *Helicobacter pylori*, resistent a la claritromicina.
 - *Campylobacter spp.*, resistent a les fluoroquinolones.
 - *Salmonella spp.*, resistent a les fluoroquinolones.
 - *Neisseria gonorrhoeae*, resistent a la cefalosporina, resistent a les fluoroquinolones.
- Prioritat mitjana:
 - *Streptococcus pneumoniae*, sense sensibilitat a la penicil·lina.
 - *Haemophilus influenzae*, resistent a l'ampicil·lina.
 - *Shigella spp.*, resistent a les fluoroquinolones.

5.6 LA UE EN ACCIÓ¹²

L'European Centre for Disease Preventions and Control (ECDC) té per funció reforçar les defenses d'Europa contra les malalties infeccioses. Va ser creat el 2005, amb seu a Estocolm i està dirigit per Andrea Ammon.

L'ECDC identifica i avalua els riscos de malalties transmissibles i dona informació sobre aquests riscos. La gestió dels riscos i el control de les malalties és responsabilitat dels Estats.

Els principals àmbits de treball del programa de l'ECDC en la lluita contra la resistència als antimicrobians inclou: vigilància, intel·ligència epidemiològica, orientacions basades en dades científiques, revisions sistemàtiques, formació i suport als estats membres.

L'ECDC va declarar el Dia Europeu per a l'Ús Prudent dels Antibiòtics, associat a la Setmana Mundial de Conscienciació sobre l'Ús dels Antibiòtics, el 18 de novembre, amb l'objectiu de sensibilitzar sobre l'amenaça de la resistència als antibiòtics i fomentar-ne un consum responsable.

L'ECDC, a través de la informació recollida per la Xarxa Europea de Vigilància de les Resistències Antimicrobianes (EARS-Net: The European Antimicrobial Resistance Surveillance-Network), elabora un informe anual en què s'analitza la sensibilitat antimicrobiana de les principals soques que causen malaltia invasora, en el qual participen 30 països de la UE. La situació de les resistències antimicrobianes a Europa mostra grans variacions respecte al microorganisme, a l'antibiòtic i a la regió geogràfica d'estudi.

Les dades recollides per l'ECDC es poden consultar¹³ amb facilitat: ofereix xifres dels nivells de resistència, des de rar (<0,1%) a extremadament alt (>70%), per a humans i diferents tipus d'animals, per les diferents zones de la UE (nord, sud, est i oest) i per països, de diferents antimicrobians, sobre *Salmonella spp.*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella infantis*, *Salmonella kentucky*, *Camylobacter jejuni* i *Escherichia coli*.

El que preocupa molt és que hi hagi hagut brots de bacteris resistents als carbapenems en diferents estats membres. Els bacteris productors de carbapenemases són resistents als carbapenems perquè produeixen l'enzim carbapenemasa. La colistina és l'antibiòtic elegit quan els carbapenems no fan efecte. El seu consum s'ha duplicat a Europa entre 2010 i 2014 (compareu les

¹²Extret de la pàgina web de l'ECDC, vegeu la bibliografia.

¹³ Vegeu https://www.efsa.europa.eu/en/interactive_pages/AMR_Report_2016 [Consulta: juliol 2018]

figures 1 i 2 que deixen clar l'augment en quatre anys de la resistència als carbapenems) però també s'està propagant la resistència a la colistina.

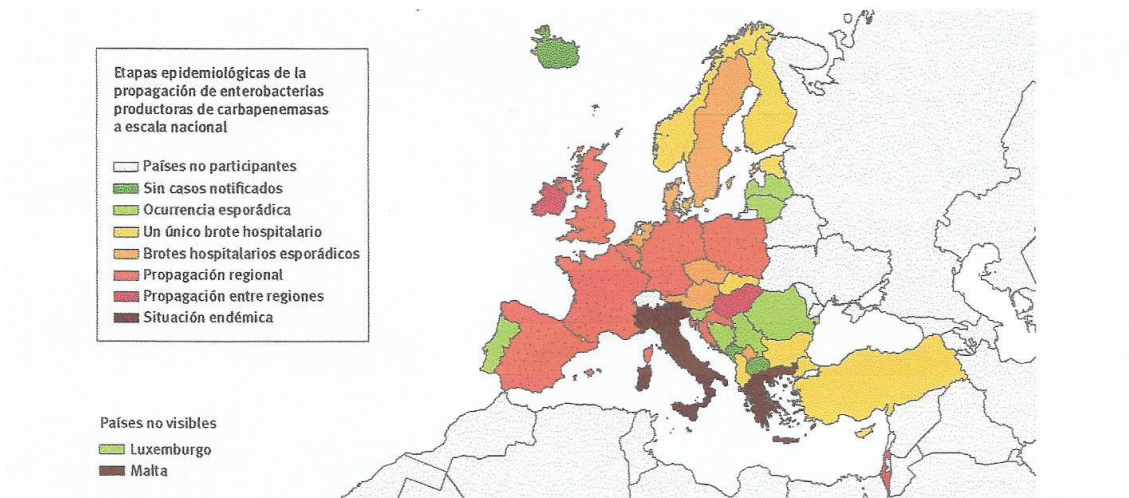


Figura 1: Presència d'enterobacteris productores de carbapenemases en 38 països europeus, segons una escala epidemiològica que n'indica el nivell de propagació a nivell nacional, 2013. Font: Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades. Los antibióticos de último recurso no resultan eficaces: opciones para hacer frente a esta amenaza urgente para los pacientes y los sistemas sanitarios. Estocolmo: ECDC, 2016.

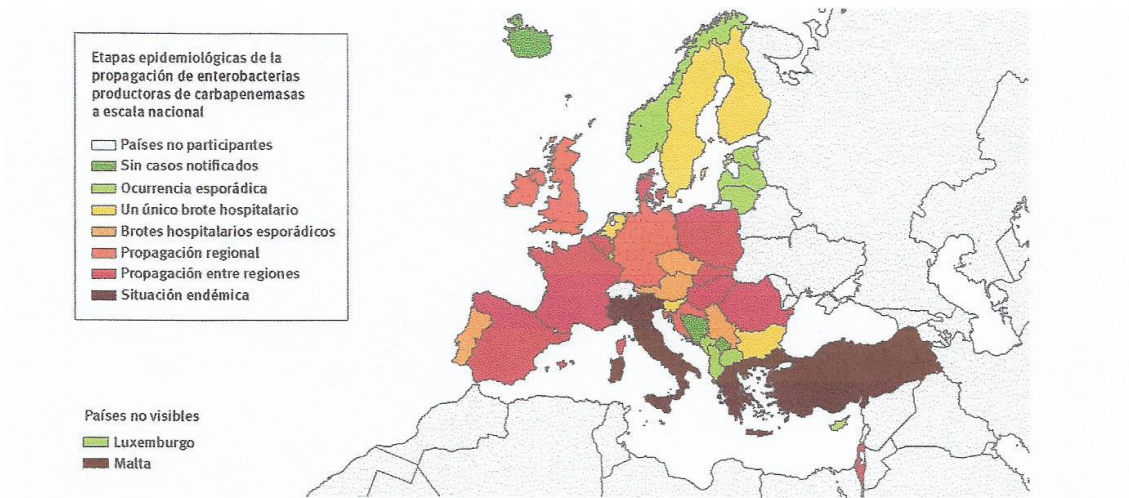


Figura 2: Presència d'enterobacteris productores de carbapenemases en 38 països europeus, segons una escala epidemiològica que n'indica el nivell de propagació a nivell nacional, 2015. Font: Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades. Los antibióticos de último recurso no resultan eficaces: opciones para hacer frente a esta amenaza urgente para los pacientes y los sistemas sanitarios. Estocolmo: ECDC, 2016.

Per això la UE recomana que els hospitals tinguin una proporció adequada de professions especialitzades en control d'infeccions, que s'examinin els pacients de risc després d'admetre'ls en hospitals, que s'aïllin els pacients infectats i que es tingui present que la higiene de mans és la mesura més important per evitar la transmissió de bacteris en hospitals i el seu cost és l'1% de la despesa que

representa l'atenció a pacients amb infeccions relacionades amb l'atenció sanitària.

El darrer informe anual publicat per l'ECDC i l'European Food Safety Authority (EFSA), el febrer de 2018, es basa en dades de 2016, *The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016*¹⁴ i conclou que els bacteris dels humans i els animals continuen mostrant resistència. L'informe destaca alguns aspectes emergents i confirma la resistència antimicrobiana com una de les majors amenaces per a la salut pública, principalment per la reducció de l'efectivitat de les opcions de tractament.

Els trets més destacats de l'informe són¹⁵:

Animals i aliments

- La resistència als antibiòtics carbapenems es va detectar a molt baix nivell en aus de corral i en carn de pollastre en dos estats membres (en quinze soques d'*E.coli*). Els carbapenems s'utilitzen per tractar infeccions greus en humans i no estan autoritzats per al seu ús en animals.
- Es va informar que dues soques de *Staphylococcus aureus resistents* a meticil·lina, associades a la ramaderia i trobades en porcs, eren resistents a linezolid. Linezolid és un dels antimicrobians d'últim recurs per al tractament d'infeccions causades per MRSA altament resistent.
- La resistència clínica combinada als antimicrobians críticament importants es va observar en nivells baixos a molt baixos en *Salmonella* (0,2%), *Campylobacter* (1%) i *E. coli* (1%) en aus de corral.
- La resistència a la colistina es va observar a nivells baixos (2%) en *Salmonella* i *E. Coli* en aus de corral.
- La prevalença d'*E. coli* productor de beta lactamasa a les aus de corral varia de manera notable entre els Estats membres, des de nivells baixos (menys del 10%) fins a nivells extremadament alts (més del 70%). Els bacteris que produeixen enzims betalactamases mostren resistència als antibiòtics β -lactàmics (una classe d'antibiòtics d'ampli espectre que inclou derivats de penicil·lina, cefalosporines i carbapenems). Aquesta és la primera vegada que es va observar la presència d' *E. coli* beta-lactamasa d'espectre estès (ESBL) en aus de corral i carn d'aviram.

Els éssers humans

- Una de cada quatre infeccions en humans produïdes per *Salmonella spp.*, són causades per soques que mostren resistència a tres o més antimicrobians, comunament utilitzats en la medicina humana i animal. La proporció és significativament més gran en *S. kentucky* i *S. infantis* (76,3 i 39,4%, respectivament).

¹⁴Podeu consultar-lo sencer al web de l'European Food Safety Authority (vegeu la bibliografia).

¹⁵El resum ha estat extret de l'Agència Catalana de Seguretat Alimentària (vegeu la bibliografia).

- Per primera vegada, s'ha descrit una soca de *S. Kentucky* productora de ESBL i, amb alta resistència a ciprofloxacina, a quatre països. Aquests bacteris no són possibles de tractar amb antibiòtics críticament importants.
- Els bacteris *Campylobacter*, que causen la malaltia alimentària més comuna a la UE, mostren una alta resistència als antibiòtics àmpliament utilitzats (el 54.6% de *C. jejuni* i el 63.8% de *C. Coli* són resistents a ciprofloxacina i, el 42.8% de *C. jejuni* i el 64.8% de *C. coli* són resistents a tetracina). Els nivells de resistència van augmentar en dos dels tres antibiòtics analitzats (ciprofloxacina i tetraciclina), però la resistència combinada als antimicrobians críticament importants és estable i baixa en general (0,6% en *C. jejuni* i 8,0% en *C. coli*). Tanmateix, en alguns països, almenys una de cada tres infeccions per *C. coli* eren resistents a antibiòtics importants, deixant molt poques opcions de tractament per a infeccions severes.

En definitiva, els aspectes més greus serien la resistència a carbapenems i linezolid en aus de corral i porcs, ja que aquests antibiòtics s'utilitzen en humans per tractar infeccions greus.

Per això, Mike Catchpole, cap científic de l'ECDC, conclouïa: "No millora la situació si es continuen detectant bacteris multiresistents. Cal investigar els orígens i evitar la propagació de soques altament resistents com la *Salmonella kentucky*."¹⁶

5.7 ELS ESTATS EN ACCIÓ: ESPANYA

- Les accions estatals: Espanya

A partir del *Pla Estratègic i d'Acció per Reduir el Risc de Selecció i Disseminació de les Resistències als Antimicrobians* establert per la Comissió Europea (CE), l'ECDC, l'EFSA i l'European Medicines Agency (EMA), de l'any 2013, que indicava les accions vitals que havien de dur a terme els estats membres en un període de cinc anys, l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el *Plan nacional estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos*¹⁷(PRAN).

¹⁶ Consulteu <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/noticias/efsa-y-ecdc-confirman-que-la-resistencia-en-bacterias-zoonoticas-sigue-siendo-elevada-en> [Consulta: juliol 2018]

¹⁷ Es pot consultar a <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf> [Consulta: juliol 2018]

El PRAN es va aprovar el 2014 pel Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud i per la Conferencia Intersectorial de Agricultura com a resposta a les sol·licituds de la CE. Té una vigència de cinc anys (2014-2018).

A través del PRAN, les autoritats espanyoles es comprometen a recollir i analitzar dades sobre resistència als antimicrobians desenvolupada per agents zoonòtics presents en aliments i animals i a enviar-les anualment a la UE en els formularis establerts per la UE. La UE estableix un sistema rotatiu de recollida de soques i d'antibiogrames i les quantitats que se n'han d'enviar.

El PRAN té un enfocament conjunt, de sanitat humana i animal, i té sis línies estratègiques:

- Vigilar el consum i de la resistència als antibiòtics.
- Controlar les resistències bacterianes.
- Identificar i impulsar mesures alternatives i complementàries de prevenció i tractament.
- Definir les prioritats en matèria d'investigació.
- Formar i informar als professionals sanitaris.
- Comunicar i sensibilitzar la població en conjunt i els subgrups de població.

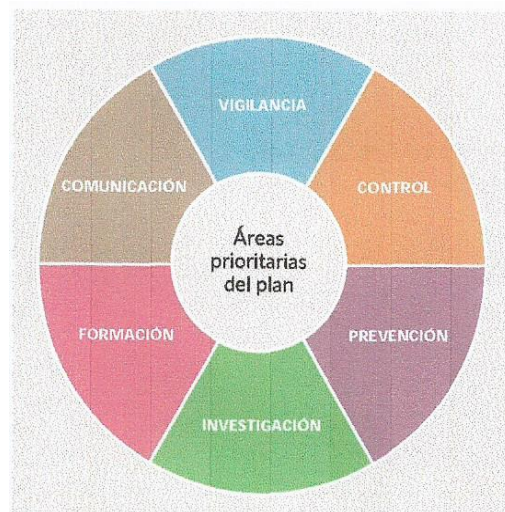


Figura 3: Àrees prioritàries del PRAN.

Font: Agència Espanyola de Medicamentos y Productos Sanitarios. Planestratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibiòtics. Madrid: AEMPS, 2014.

Formen part del PRAN totes les Comunitats Autònomes (CCAA), sis ministeris (Sanitat, Agricultura, Economia, Educació, Interior i Defensa), més de 70 societats científiques, organitzacions col·legials, associacions professionals, universitats i més de 230 col·laboradors experts. Fa funcions de coordinació el

Centre Nacional de Microbiologia (CNM), que elabora anualment un informe amb dades de 39 hospitals.

El PRAN analitza les peculiaritats de la situació espanyola en el moment de la seva redacció:

- S'estima que un dia qualsevol el 30% dels pacients ingressats en hospitals europeus rep almenys un antibiòtic. A Espanya, la xifra és del 46%. Té la cinquena posició a Europa en consum d'antibiòtics a nivell hospitalari.

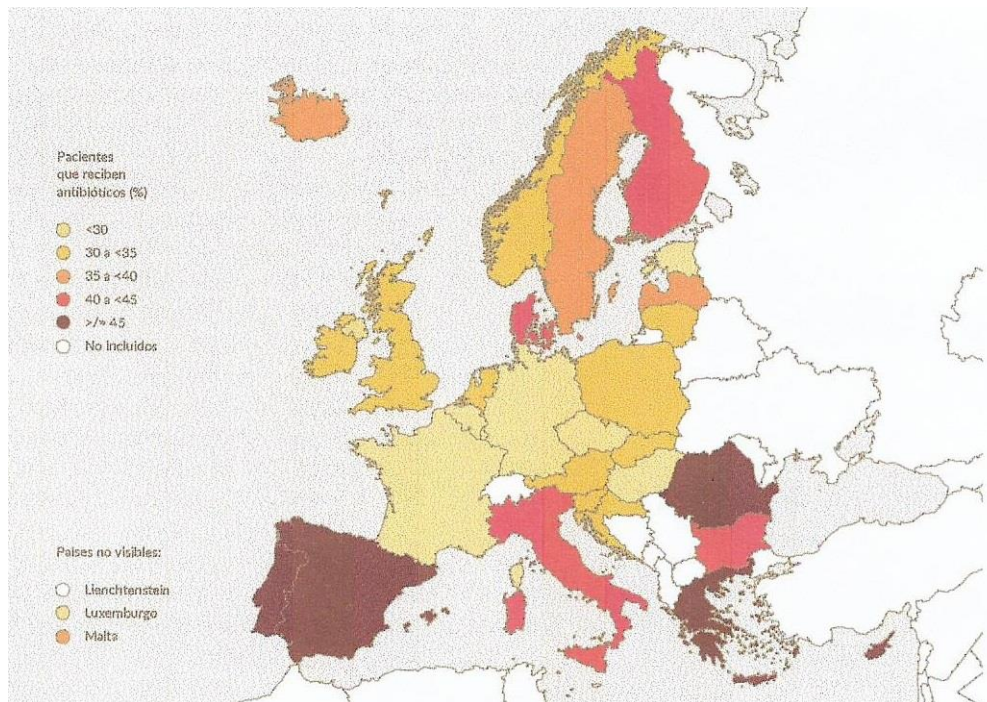


Figura 4: Prevalença de l'ús dels antibiòtics (% de pacients que van rebre almenys un antibiòtic) en els hospitals europeus segons països.

Font: Agència Espanyola de Medicamentos y Productos Sanitarios. Planestratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibiòtics. Madrid: AEMPS, 2014.

- L'ús dels antibiòtics sembla excessiu i inadequat, tant en atenció primària com en atenció hospitalària, en un 50% dels casos¹⁸.
- En salut animal, l'any 2011 les dades de consum d'antibiòtics ens situaven en tercer lloc de la UE.

¹⁸Cal tenir present que segons l'Eurobaròmetre especial sobre RA, de 2016 (vegeu bibliografia), a més de ser un dels països que més antibiòtics consumia, era alarmant el grau de desconeixement sobre els antibiòtics: el 48% dels espanyols creia que s'utilitzaven en quadres virals, el mateix percentatge creia que mataven virus, el 45% creia que eren eficaços contra refredats i grip i només un 5% sabia que l'ús innecessari els convertia en ineficaços.

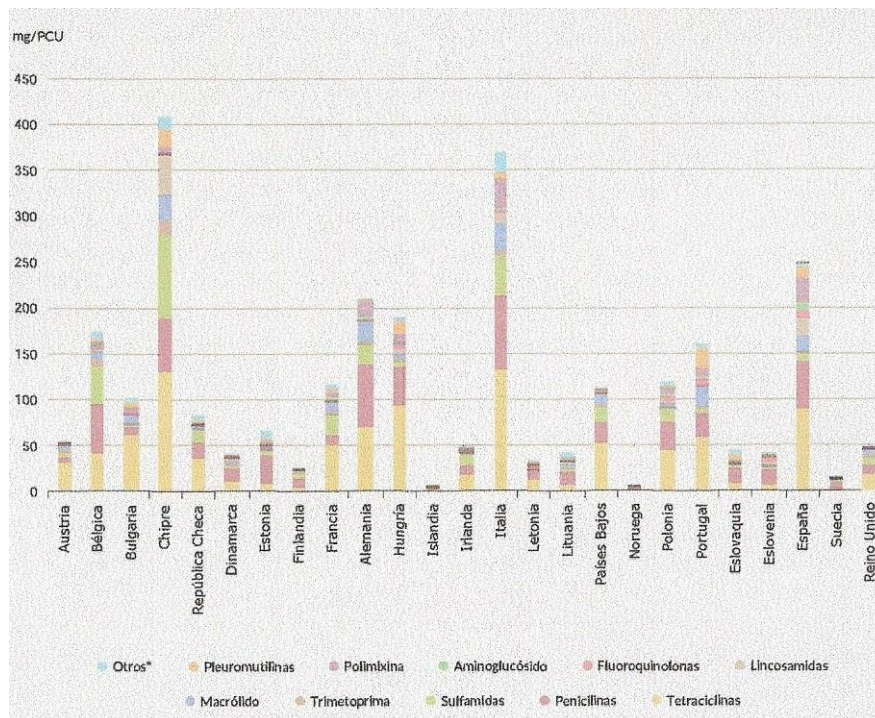


Figura 5: Vendes de diferents classes d'antibiòtics per a ús en espècies productores d'aliments, inclosos els cavalls, en mg/PCU, per països, el 2011.

Font: Agència Espanyola de Medicamentos y Productos Sanitarios. Planestratègic y de acci3n para reducir el riesgo de selecci3n y diseminaci3n de la resistencia a los antibi3ticos. Madrid: AEMPS, 2014.

- A finals del segle XX el principal problema era causat pels bacteris grampositius, *Staphylococcus aureus* (resistent a la meticil·lina) a nivell hospitalari i *Streptococcus pneumoniae* (resistent a penicil·lines i macròlids) a nivell comunitari. S'hi ha afegit els *Enterococcus spp.* (resistents a glucopèptids) i els bacteris gramnegatius capaços d'acumular resistències a tots o quasi tots els antibiòtics disponibles, especialment els Enterobacteris *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*.
- La resistència a cefalosporines de tercera generaci3n és un problema amb *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*.
- La major amenaça és la disseminaci3n d'enterobacteris productors de carbapenemases (enzims capaços d'inactivar els carbapenems, l'últim graó en el tractament de moltes de les infeccions bacterianes).
- El 2008 més del 30% de les soques causants d'infeccions en hospitals eren ja multiresistents (MDR, resistència a almenys tres famílies d'antibiòtics). Un 10% ja presentava perfil d'XDR (Extensively Drug Resistant, només són susceptibles a una família o dues d'antibiòtics).
- Del 2000 al 2010, les soques *A. baumannii* resistents a carbapenems han passat del 40% al 80%. A més, el 94% d'aquestes soques són MDR; el 86%, XDR, i el 2%, PDR (panresistents, resistents a tots els antibiòtics disponibles).

Malgrat tot, a la pàgina web del PRAN¹⁹, algunes notícies apunten que les autoritats almenys intenten fer la seva feina:

- El consum total d'antibiòtics en salut humana va baixar un 4,34% entre 2016 i 2017: un 4,78 en atenció primària i un 2,74% en hospitals.
- El 2 de gener de 2019 entrarà en vigor un decret que estableix la transmissió electrònica de les dades de les prescripcions veterinàries d'antibiòtics i pinsos medicamentosos.

5.8 EL PAPER DE LES COMUNITATS AUTÒNOMES: CATALUNYA²⁰

A Catalunya, segons la Generalitat, s'estan impulsant totes les línies de treball de les estratègies internacionals en la matèria: la vigilància, la comunicació, el control, la formació, la prevenció i la investigació, juntament amb sistemes d'enllaç entre institucions (consulteu l'annex 6, com a resum de la funció de les administracions públiques en la lluita contra la RA).

- Impuls de la coordinació institucional a través de la Comissió de Coordinació de l'Estratègia de Lluita contra les Resistències als Antibiòtics a Catalunya.
- Comunicació i promoció de bones pràctiques per assolir els objectius de reducció de l'ús d'antibiòtics tant en salut humana com animal.
- Control d'ús d'antibiòtics en l'àmbit mèdic i veterinari.
- Vigilància de resistències i impuls de l'ús correcte d'antibiòtics:
 - Vigilància de la resistència als antimicrobians
 - Identificació, confirmació i comunicació dels microorganismes que han originat la malaltia i els seus perfils de sensibilitat antibiòtica;
 - Detecció de les soques resistents que són importants per a la salut pública;
 - Anàlisi de tendències en el temps i l'espai;
 - Fonamentació de les decisions terapèutiques;
 - Avaluació de l'impacte de les intervencions.
- Impuls de la millora d'higiene i bioseguretat a les explotacions ramaderes.
- Vigilància i control del benestar animal per tal de reduir l'estrès com a factor de predisposició de malalties infeccioses.
- Impuls i suport a la investigació d'alternatives terapèutiques als antibiòtics.

¹⁹<http://www.resistenciaantibioticos.es/es/noticias> [Consulta: juliol 2018].

²⁰A partir d'ACSA (2015) (2017).

- Formació de tots els sectors implicats (ramaders, veterinaris, assessors tècnics, empreses, associacions, inspectors i administració) sobre l'ús prudent d'antibiòtics.

El Decret 203/2015, de 15 de setembre, creà la Xarxa de Vigilància Epidemiològica de Catalunya i regulà el sistema de notificació de malalties de declaració obligatòria i brots epidèmics, establí el Sistema de Notificació Microbiològica de Catalunya (SNMC) com un dels sistemes de notificació de malalties de declaració obligatòria amb la nova llista de malalties de declaració i els microorganismes objecte d'estudi de la sensibilitat antibiòtica.

L'SNMC és un sistema bàsic d'informació sanitària que forma part de la Xarxa de Vigilància Epidemiològica i que està constituït pel conjunt dels laboratoris de microbiologia dels centres sanitaris hospitalaris i extrahospitalaris, de caràcter públic i privat de Catalunya (vegeu la llista de laboratoris que participen a l'SNMC a l'annex 7). En aquest sistema es recullen les declaracions periòdiques sobre els microorganismes causants de malalties infeccioses agudes i les notificacions de resistències antimicrobianes de determinats microorganismes rellevants en l'àmbit de la salut pública.

L'objectiu de l'SNMC és vigilar i monitorar les tendències dels microorganismes i de les resistències antimicrobianes (vegeu la llista dels microorganismes en els quals es realitza la vigilància a l'annex 8), estudiar els canvis en el patró epidemiològic de malalties infeccioses i proporcionar informació a la Xarxa de Vigilància Epidemiològica i als programes de vigilància específics de salut pública de cara a actuar en el control de les malalties transmissibles²¹.

5.9 BALANÇ, RECALL DE LÍNIES D'INVESTIGACIÓ I DUBTES

Em sembla evident que les autoritats sanitàries de tots els nivells comparteixen el mateix punt de vista sobre les causes del problema i sobre què es pot i s'ha de fer a nivell individual, agropecuari, hospitalari, etc.

Les infografies que difon l'OMS, amb poques variacions, són les que ens trobem en les CCAA; les recomanacions de l'OMS són les de la UE, l'Estat espanyol i les autoritats sanitàries catalanes, etc.

És a dir, ningú qüestiona que el mal ús i l'abús que s'ha fet dels antibiòtics és una de les causes de la RA, que cal allargar la vida dels antibiòtics de què

²¹Podeu consultar més informació sobre el protocol d'actuació a: Agència de Salut Pública de Catalunya (2015).

disposem, que cal disposar de xarxes de recollida d'informació sobre la RA, que cal educar i sensibilitzar la població, etc., però, al meu entendre, hi ha un aspecte, el de la investigació per trobar alternatives que ja ho diu l'OMS que és prioritari, però que no sembla que s'hagi encarat amb suficient voluntat, almenys pel que es veu obertament.

No hi ha un incentiu econòmic perquè les farmacèutiques investiguin en nous antibiòtics, perquè el tractament sol ser de durada curta i a les farmacèutiques els resulta més rendible invertir en malalties cròniques. Tot i que els beneficis dels antibiòtics són d'uns 40.000 milions de dòlars, aquesta xifra és molt petita en comparació amb els beneficis astronòmics que provenen de la venda de productes per a altres tipus de malalties. Aquesta xifra és similar a la que correspon a la venda d'un únic producte farmacològic contra el càncer i cal pensar que hi ha molts càncers i de molts tipus. A més a més, quan es troba un nou tipus d'antibiòtic, els metges tenen tendència a guardar-lo per a situacions extremes i això en congela el consum i dissuadeix les farmacèutiques de dedicar-hi recursos²².

Per això, una de les iniciatives que ha posat en marxa l'OMS ha estat oferir una quantitat variable de milions d'euros al laboratori que desenvolupi un nou antibiòtic o, almenys, una innovació que permeti avançar en la bona direcció. Se li paga una compensació econòmica d'acord amb el risc²³.

Des del meu punt de vista, un dels aspectes que fa més necessària la investigació en nous antibiòtics, o alternatives als antibiòtics, té a veure amb el que he recollit a la segona part: els bacteris acabaran sent resistents als antibiòtics existents encara que mai haguéssim fet un mal ús d'aquests medicaments.

Pel que fa a la recerca, a través de la premsa he sabut de diferents línies d'investigació:

- El projecte Small World Initiative, impulsat per la Universitat de Yale, pretén aconseguir el major nombre de microorganismes susceptibles d'esdevenir futurs antibiòtics. Han implicat estudiants de tot el món i a Catalunya hi participen 55 estudiants de grau²⁴.
- L'investigador Daniel López, del Centre Nacional de Biotecnologia, investiga com aconseguir que els bacteris es tornin sensibles un altre cop als antibiòtics d'ús rutinari. És a dir, busca aconseguir que els vells antibiòtics continuïn sent vàlids. L'estratègia passa per aconseguir que

²²Així ho assenyala Joan Gavalrà, infectòleg de la Vall d'Hebron, al documental *La fi dels antibiòtics*.

²³Teguayco Pinto. "Les farmacèutiques no investiguen en nous antibiòtics, els surt més rendible invertir en mals crònics" (Entrevista a Elena Villanueva). *El diari de la sanitat*, 12 de maig de 2017. <<http://diarisanitat.cat/farmacautiques-no-investiguen-nous-antibiotics-surt-mes-rendible-invertir-mals-cronics/>>

²⁴Virtudes Pérez. "A la recerca d'antibiòtics". *El Punt Avui*, 124 de maig de 2018, pàg. 25.

les proteïnes que confereixen resistència als bacteris deixin de funcionar. Treballa, fonamentalment, amb l'*Staphylococcus aureus*, molt present als hospitals. Cal pensar que el 35% dels pacients hospitalitzats s'infecten per bacteris resistents als antibiòtics, dels quals un 20% moren per la infecció. A Espanya suposa unes 35.000 morts l'any, 30 vegades més que per accidents de trànsit²⁵.

- Un estudi de l'equip d'investigadors de l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), impulsat per la Fundació "la Caixa", ha descobert com reacciona i s'adapta el bacteri *Pseudomonas aeruginosa* en condicions estressants, com quan és atacat per un antibiòtic. Es tracta d'un mecanisme molecular que podria explicar com els bacteris resisteixen els antibiòtics²⁶.
- Els sistemes de vigilància estan fent grans progressos. Als EE.UU., el Sistema Nacional de Vigilància de la Resistència als Antimicrobians (NARMS, en anglès) està utilitzant la tecnologia de seqüenciació de genomes sencers (WGS, en anglès). Rastregen carns de venda a la menuda, casos clínics, etc. Això els permet saber que el gen de resistència a la colistina és quasi inexistent als EE.UU.²⁷.
- Científics del Massachusetts Institute of Technology (MIT) estan utilitzant nanopartícules per lluitar contra bacteris resistents gramnegatius, en una tècnica similar a les estratègies utilitzades per transportar fàrmacs als teixits cancerosos. Es tracta de combinar pèptids antimicrobials amb pèptids que ajuden a transportar el fàrmac a través de les membranes del bacteri, empaquetats en nanopartícules de silicona²⁸.
- Una nova aplicació de la tècnica CRISPR podria representar un gran avanç en la lluita contra bacteris resistents. Es tractaria d'enviar un fals missatge al bacteri que el portés a fer talls letals al seu propi DNA. El missatge entraria al cos d'una persona quan aquesta ingerís un probiòtic. Aquesta tècnica seria una alternativa als antibiòtics i al fet que, de manera natural, els bacteris s'hi tornin resistents. A més, es tracta

²⁵Teguayco Pinto. "Hem aconseguit que els bacteris resistents es tornin de nou sensibles als antibiòtics". (Entrevista a Daniel López). *El diari de la sanitat*, 21 de novembre de 2017. <<http://diarisanitat.cat/hem-aconseguit-que-bacteris-resistents-tornin-nou-sensibles-als-antibiotics/>>

Les xifres són molt més altes que les que hem trobat en altres bandes.

²⁶"Un mecanismo molecular podria explicar com els bacteris resisteixen els antibiòtics". IBEC, 20 de desembre de 2017. <<http://www.ibecbarcelona.eu/ca/a-molecular-mechanism-could-explain-how-bacteria-resist-antibiotics/>>

²⁷"FDA: tecnologia avançada per aclarar la resistència als antibiòtics" (15 de setembre de 2016)

<<https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ConsumerUpdatesEnEspanol/ucm521596.htm>
[Consulta: juliol 2018]>

²⁸Sarah Faulkner. "MIT researchers fight drug-resistant bacteria with nanoparticles". *Drug Delivery Business News*, 13 de juliol de 2017. <<https://www.drugdeliverybusiness.com/mit-researchers-fight-drug-resistant-bacteria-nanoparticles/>>

d'una tècnica molt específica: només mata un tipus de gèrmens, mentre que els antibiòtics maten bacteris bons i dolents. Algunes empreses ja s'han mostrat interessades en el desenvolupament comercial d'aquesta tècnica. Els científics s'han centrat en el *Clostridium difficile*²⁹.

- S'assaja la utilització de virus assassins de bacteris, els bacteriòfags, amb pacients en perill de mort per infeccions bacterianes. Aquests virus són dels organismes més comuns al planeta. En aquests moments, es tarda un mínim de vuit hores a trobar quin bacteriòfag funcionarà bé contra un tipus de bacteris. Algunes empreses estan mirant d'automatitzar el procés a través de les tècniques de seqüenciació de l'ADN i amb l'ajuda de la Intel·ligència Artificial³⁰.
- Un equip d'investigadors de l'Hospital de la Vall d'Hebron s'ocupa dels bacteris que s'instal·len als aparells de les UCIs dels hospitals i de la biopel·lícula que formen per no deixar entrar els antibiòtics³¹.
- ABAC Therapeutics, del Grup Ferrer, és l'única empresa privada d'Espanya, situada a Esplugues del Llobregat, que investiga en nous antibiòtics. Segueix l'estratègia de dedicar-se a fer un antibiòtic per a un sol bacteri³².
- El grup de recerca liderat per Annabel Valledor Fernández, investigadora i professora de la UB, ha descobert que en estimular el receptor nuclear LXR dels macròfags, s'activen una sèrie de mecanismes que limiten la infecció bacteriana, perquè disminueix la molècula NAD de l'interior cel·lular i aleshores el bacteri no pot modificar l'interior del macròfag per evitar ser digerit i utilitzar el macròfag per replicar-se i viatjar per tot el cos³³.
- Malgrat tot el que hem dit, algun nou tipus d'antibiòtic es descobreix: el G0775 inhibeix un enzim dels bacteris que li permet accedir a dins de la membrana externa. És eficaç contra bacteris resistents i ha estat descobert per la companyia Genetech³⁴.

²⁹Emilly Mullin. "Edible CRISPR Could Replace Antibiotic". *MIT Technology Review*, 17 d'abril de 2017. <<https://www.technologyreview.com/s/604126/edible-crispr-could-replace-antibiotics/>>

³⁰Emilly Mullin. "Faced with failing antibiotics, scientists are using killer viruses to fight superbugs". *MIT Technology Review*, 29 de gener de 2018. <<https://www.technologyreview.com/s/610066/faced-with-failing-antibiotics-scientists-are-using-killer-viruses-to-fight-superbugs/>>

³¹Segons el documental *La fi dels antibiòtics*.

³²Segons el documental *La fi dels antibiòtics*.

³³Extret de Parunella (vegeu bibliografia).

³⁴"Trobat un nou tipus d'antibiòtic contra bacteris resistents". *La Vanguardia*, 16 de setembre de 2018. (pàgina 46).

Com que no tinc capacitat d'avaluar aquestes línies d'investigació i també m'havia estranyat que les autoritats parlessin tant del mal ús dels antibiòtics quan em sembla que aquests medicaments sempre han tingut els dies comptats tant si se'n fa mal ús com si no, vaig pensar que m'ajudaria poder plantejar aquests dubtes a professionals que investiguin sobre la RA o s'hi hagin d'enfrontar.

5.10 EL PUNT DE VISTA D'ALGUNS EXPERTS

Les quatre preguntes següents són les que vaig plantejar a diferents professionals:

1. D'acord amb l'OMS, només 79 països han fet plans nacionals per lluitar contra la Resistència als Antibiòtics (RA) i 49 més declaren que els estan fent, dels més de 200 estats que hi ha al món; a més, molts països no tenen laboratoris per identificar la RA o tenen un sistema de vigilància feble o unes xarxes febles de recollida de dades o fan anar medicaments de qualitat subestàndard... Si es tracta d'un problema global, no vol dir tot això que la batalla ja està perduda, que en algun lloc del món hi haurà bacteris resistents a qualsevol antibiòtic que es propagaran a la resta del món?
2. Si els bacteris, per evolució natural, acaben tornant-se resistents a tots els antibiòtics fins i tot si se'n fa un bon ús, era inevitable acabar enfrontats amb el problema de la RA? Com és que l'OMS, la UE, l'Estat espanyol i el govern català remarquen sobretot la necessitat de no fer-ne un mal ús, dels antibiòtics, quan tot i així tenen els dies comptats?
3. Quina línia d'investigació creieu que s'hauria de potenciar tenint present els dos problemes anteriors?
4. Quina és la vostra opinió sobre aquest greu problema.

Sra. Annabel Valledor Fernández

És doctora i llicenciada en Biologia, ha fet un màster en Immunologia i és professora d'aquesta matèria a la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona. Fa 23 anys que investiga i actualment està esbrinant les diferents funcions d'una família de molècules en la qual trobem el receptor nuclear LXR.

La doctora Annabel Valledor Fernández va tenir l'amabilitat de respondre'ns per telèfon les preguntes.

Respostes:

1. Perduda, no. Segurament, hi anem una mica tard. Perduda, no, perquè cal fer-ho. Hi ha països del món en què hi ha clares resistències i altres en què encara no. És important que la resistència no es faci a tot arreu. Cal operar no només a nivell del consum dels antibiòtics per part dels humans sinó també sobre l'administració d'antibiòtics a la ramaderia i a la piscicultura. El problema ja no és tant la prescripció d'antibiòtics en humans només quan sigui necessari sinó que cal actuar sobre la ramaderia i piscicultura on s'utilitzen per tenir uns rendiments més alts. Potser fem tard contra algunes espècies de bacteris que ja han desenvolupat resistència però n'hi ha d'altres que encara no l'han desenvolupat i és clar que cal actuar.
2. Jo no vull que només se'n confongui pel que està penjat *on line*. Jo vull dir que el bacteri desenvolupa els mecanismes de resistència de forma natural. El fet d'estar utilitzant antibiòtics potencia la resistència del bacteri. Ara bé, si en fem bon ús, que un bacteri desenvolupi resistència pot trigar molts anys. El problema és que ho hem accelerat moltíssim. Ho tenim a sobre quan no tocava. Tampoc fa tants anys que utilitzem antibiòtics. Hem arribat a la resistència massa ràpid. Clar que el bacteri tendirà a fer una resistència de forma natural, però és que amb el mal ús dels antibiòtics hem accelerat el procés.
3. Hi ha diverses línies que s'han de posar en pràctica alhora. Per descomptat, identificar nous antimicrobians que poden ser de tipus antibiòtic o molècules amb alguna propietat diferent, però també treballar a nivell del que es diu la teràpia dirigida des de l'hoste. Et poso un exemple, amb el càncer fins ara s'ha estat seguint el camí equivalent a l'antibiòtic, la utilització de la quimioteràpia, un conjunt de molècules dirigides a matar la cèl·lula tumoral. Estem fent el mateix: molècules dirigides a matar el bacteri. En canvi, ara el que s'està veient és que les millors teràpies de curació contra el càncer requeriran un doble tractament: un tractament dirigit contra les cèl·lules tumorals però sobretot un tractament que augmenti la capacitat defensiva dels sistema immunitari de l'hoste, que és el que s'està fent amb la immunoteràpia. Amb els bacteris, el mateix: si tu poses a funcionar el sistema immunitari de l'individu junt amb algun tractament contra el microorganisme és possible que aquest tipus de línia de tractament sigui més efectiva que només la utilització d'un antibiòtic. Però això només són especulacions.
4. És un problema molt greu, perquè fins ara hem viscut uns anys que, almenys al món occidental, la mort per infeccions en persones sanes era molt baixa. Tenim un munt de malalties infeccioses que es curen amb antimicrobians i per culpa de la resistència es calcula que el 2050 hi haurà més morts per infeccions que per càncer al món. O sigui, que estarem fent un pas enrere i ens plantarem en èpoques prèvies a la

utilització dels antibiòtics. És el que es coneix com l'era postantibiòtica, l'era de després que els antibiòtics deixin de funcionar. La part bona és que ara tenim vacunes per a alguns organismes que abans eren letals, però això afecta a un rang petit de microorganismes. Per cert, la vacunació és un altre exemple de teràpia dirigida cap a l'hoste: no ataquen el microorganisme, dones a l'hoste eines.

En conjunt, soc una mica pessimista no tant perquè no puguem adoptar lleis o fer un bon ús individual dels antibiòtics, sinó per tota la indústria que no podem controlar. A més, les administracions públiques tampoc estan invertint tot el que haurien de fer en aquest problema. Encara no tenim prou consciència ni individual ni a nivell de les administracions públiques. La Marató recapta més quan es tracta de càncer o malalties cardiovasculars que infeccioses.

Dr. Carles Pigrau Serrallach

Cap clínic del Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital Vall d'Hebron i Professor Titular de la Universitat Autònoma de Barcelona. És un reconegut expert en antibiòtics.

El Dr. Carles Pigrau va tenir l'amabilitat de respondre'm per correu electrònic.

Respostes:

1. Personalment, crec que no hem de ser tan pessimistes, ja que s'ha fet la primera tasca per no fer-ne un mal ús, que es conscienciar la gent i els polítics del problema. Això s'ha traduït en campanyes que s'han fet a la televisió i que, per tant, ja tenen de per si un cost; és a dir, hem invertit diners en aquest tema.

Un altre aspecte positiu és que s'han conscienciat els farmacèutics. Abans anaves a la farmàcia i sense prescripció et donaven qualsevol antibiòtic i ara és molt difícil que te l'administrin.

Tercer aspecte, nosaltres, els que ens dediquem a les malalties infeccioses estem dia a dia conscienciant els nostres companys d'escurçar els dies de tractament innecessari i que administrin l'antibiòtic d'un espectre al màxim reduït possible. Per això, és fonamental disposar de cultius i de l'antibiograma; els facultatius estan cada vegada més conscienciats de la seva importància i els microbiòlegs han avançat molt en el diagnòstic ràpid, per exemple amb les tècniques de PCR

Quart, a molts hospitals es disposen de protocols d'actuació davant de les malalties infeccioses i gràcies a societats científiques com ara SEIMC, que és nacional, o IDSA, que és estrangera, i d'altres, els professionals disposen de suficient informació per aplicar el tractament empíric més adient.

Cinquena, els veterinaris també administren molts antibiòtics als animals que després generen resistències que es passen a l'ésser humà. Això és el primer pas perquè no administrin antibiòtics que són d'ús en l'ésser humà.

Sisè, quan vàrem començar a treballar amb la Dra. Andreu sobre el tema de las infeccions urinàries, la taxa de resistències d'*E.coli* al cotrimoxazol,

un antibiòtic que popularment es coneix com a Septrin, van arribar al 50%, el que va fer que es deixés d'utilitzar molt i, en els darrers anys, ha baixat al 35%; és a dir, és possible que un antibiòtic que es deixi d'utilitzar recuperi la seva utilitat.

Per últim, en un món tan capitalista com el nostre, si no es disposa de fàrmacs per tractar una determinada malaltia, el laboratori que introdueix un nou medicament puja els preus i la inversió comença a ésser rendible i la resta de companyies inverteixen més en aquella patologia i això fa que es progressi més ràpidament en el desenvolupament de nous fàrmacs; això està començant a passar en el cas dels antibiòtics. Després d'uns anys d'aturada en la introducció de nous antibiòtics, en els darrers dos anys s'han introduït quatre nous antibiòtics enfront de microorganismes multiresistents. Per últim, en els hospitals hi ha una elevada conscienciació sobre la necessitat d'aïllar els malalts amb microorganismes multiresistents i això evita la transmissió del microbi a altres malalts i, per tant, la difusió de la problemàtica.

2. Com he comentat la conscienciació i difusió es molt important i s'hauria d'estendre més i més.
3. Totes les línies:
 - a. Conscienciació del problema.
 - b. Formació dels professionals sanitaris en l'ús dels antibiòtics i aïllament dels malalts.
 - c. Conscienciació i formació dels veterinaris, dels farmacèutics i de la població general.
 - d. Investigació en nous antibiòtics: els governs tenen la possibilitat d'actuar de dues formes: aportació econòmica en aquest camp o bé allargant el temps de les patents, que ara són de deu anys, perquè la inversió sigui recuperable.
4. Com veus, la meua opinió no és tan catastrofista si actuem a tots els nivells, però "ens hem de posar les piles". Aquest treball és un pas més en la conscienciació de tota la població sobre no fer un mal ús dels antibiòtics.

Dr. Guillem Prats Pastor

Prof. Dr. Guillem Prats Pastor, catedràtic emèrit de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona. Ex-cap del Servei de Microbiologia de l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

El Dr. Guillem Prats ha tingut l'amabilitat de respondre'ns per correu electrònic.

1. L'existència de bacteris resistents es prèvia a la utilització dels antibiòtics pels humans. Els antibiòtics són produïts naturalment per molts microbis i, per tant, altres microbis s'han tornat resistents per sobreviure; això, quan el propi microbi productor no té un sistema de resistència per sobreviure al

seu propi antibiòtic. Per això, com dius, les resistències sempre han existit i existiran a la natura.

Els gens que codifiquen molts factors de resistència no només són transmesos pels bacteris a la descendència (diríem, als fills) sinó que poden ésser transmesos de forma horitzontal a altres bacteris (com si diguéssim als germans, cosins...). Això facilita enormement la difusió de les resistències.

La humanitat el que fa és que a l'utilitzar-los en gran quantitat facilita la selecció de les soques que són resistents i el comerç internacional a gran escala facilita la difusió de microbis, especialment els que es troben als aliments.

La utilització quantitativa i qualitativa dels antibiòtics és enorme. No només en medicina i veterinària per guarir malalties infeccioses, sinó també en els animals per estimular el creixement; en aquest cas, es donen dosis subterapèutiques que encara faciliten més la selecció de soques resistents. També s'utilitzen en agricultura per al tractaments d'arbres fruiters i altres vegetals.

La persistència i probablement progressiva difusió de soques resistents -lamentablement- està "garantida".

Un altre cosa és que prenguem un actitud passiva davant d'aquest o d'altres problemes. Si en la nostra consciència (de coneixement, no moral) perdem l'esperança, ja hem perdut la batalla abans de començar. Això no treu que un "pessimisme realista" no sigui quelcom que ens ajudi a limitar els esforços, els riscos i els sacrificis quan aquests són dolorosos i d'improbable rendiment.

2. El bon ús es fonamental per dues raons. Primer perquè bon ús vol dir no donar o utilitzar antibiòtics quan fan més mal que bé (per exemple, donar antibiòtics als animals per engreix, perquè els bacteris resistents pesen a la carn que consumim, etc.); en segon lloc, bon ús vol dir donar a un malat l'antibiòtic indicat (i no d'altre) en la dosi i temps adequats i no donar-lo quan no és necessari. Per això, encara que es generin resistències, és obvi que cal administrar amb cura i molt bé els antibiòtics quan són necessaris.
3. La més evident és la recerca per trobar nous antibiòtics. Com que els antibiòtics bloquegen funcions vitals de les cèl·lules o virus, abans cal investigar amb detall les funcions fisiològiques vitals de bacteris, fongs, virus i paràsits sobre les quals es podria actuar. Un altre mètode seria buscar inhibidors dels mecanismes de resistència com els que existeixen per als antibiòtics betalactàmics. El futur no està mai escrit.
4. Crec que la puc resumir en els següents punts:
 - No utilitzar els antibiòtics si no són necessaris o causen més perjudici que benefici.
 - Quan són necessaris per la salut humana o animal utilitzar-los bé.
 - Fer un control de les resistències a les distintes àrees geogràfiques mundials.
 - Prendre mesures per limitar la difusió del bacteris resistents, però sense demanar sacrificis humans i econòmics que no estiguin justificats pels resultats.

- Investigar nous antibiòtics.
- Erradicar els microbis patògens primaris (només es pot aconseguir amb els microbis que tenen reservori exclusivament humà).
- Pensar en les vacunes quan sigui oportú.

Comentari de les respostes:

1. En la resposta a la primera pregunta observo una oscil·lació entre un punt de vista optimista que posa l'accent en allò que s'ha avançat (en la conscienciació dels metges, dels farmacèutics, dels protocols d'actuació dels hospitals, de la pràctica dels veterinaris i de la consciència de la població en general), a més d'indicar que algun cas de multiresistència es pot revertir i un punt de vista més pessimista o realista que dona per fet un augment progressiu de soques resistents però indicant que no ens podem tornar passius davant del problema. Entremig, hi hauria la posició d'intentar evitar que la situació actual empitjorés: que no augmentin els bacteris amb resistències i que no es propaguin.
2. La resposta a aquesta pregunta és força uniforme: en un cas s'admet que els antibiòtics sempre han tingut els dies comptats però el mal ús ho ha accelerat i hem anat massa ràpid en el procés de convertir-los en ineficaços; en tots tres casos, es remarca la necessitat de fer-ne un bon ús per no accelerar el procés.
3. Les respostes mostren diversitat d'opinions sobre quina pot ser la millor línia d'investigació: anar cap a tractaments que posin en acció el sistema immunitari de l'hoste, investigar amb detall els bacteris sobre els quals es vol actuar, buscar inhibidors dels mecanismes de resistència dels bacteris o seguir totes les línies d'investigació.
4. La visió del problema dels experts es mou entre el pessimisme (la indústria és difícil de controlar, hi ha poca conscienciació, l'administració pública no actua adequadament i ens encaminem cap a l'escenari que l'OMS preveu per al 2050), l'optimisme (cada cop estem més conscienciats i actuem millor) i la proposta de les línies d'actuació que s'haurien de seguir (bon ús dels antibiòtics, control geogràfic de les resistències, evitar la difusió de les resistències, investigar...).

Després d'haver revisat les respostes, tampoc no puc dir quina de les línies d'investigació promet més, ja que els professionals consultats n'assenyalen més d'una. Sobre el fet que les autoritats sanitàries a tots els nivells posin l'accent en el bon ús dels antibiòtics, veig que aquesta manera d'actuar també és recolzada pels consultats, tot i que pensin que els antibiòtics estaven destinats a perdre eficàcia.

6 PART PRÀCTICA

6.1 OBJECTIUS

- Aprendre a fer antibiogrames.
- Estudiar l'activitat bactericida dels anomenats "antibiòtics naturals", en concret, de tres productes d'origen vegetal, all, farigola i romaní, els quals s'atribueixen propietats bactericides. L'efectivitat d'aquests tres productes s'estudiarà tant en forma concentrada com diluïda enfront de tres soques diferents de dos bacteris: *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*.
- Comparar l'activitat bactericida d'aquestes substàncies naturals amb l'activitat bactericida dels antibiòtics.

6.2 MATERIAL

- Instruments i equip:
 - Guants: guants de làtex que serveixen per protegir el manipulador dels bacteris amb els que treballa.
 - Pinceres: pinceres metàl·liques per col·locar els discs impregnats a les plaques.
 - Vas de precipitats: per fer les dissolucions.
 - Pipeta: per mesurar les quantitats de les substàncies de les dissolucions.
 - Permanent: retolador utilitzat per marcar les plaques sembrades.
 - Paper de plata: per deixar-hi els discs un cop impregnats perquè s'eixuguin durant 24 hores.
 - Regle: per mesurar l'halo.
 - Pot de vidre: per ficar-hi el lleixiu.
 - Sèrum fisiològic: per fer la suspensió.
 - Etanol (absolut): per diluir els olis essencials.
 - Lleixiu: per desinfectar tot el que havia estat en contacte amb els bacteris.
 - Escovillons: varetes de fusta amb una espècie de cotó esterilitzat a l'extrem que s'utilitzen per inocular els bacteris a les plaques de Mueller Hinton.
 - Discs: discs estèrils d'1/4" per impregnar de les substàncies naturals estudiades.
 - Plaques de Mueller Hinton: és un medi de cultiu microbiològic utilitzat habitualment per realitzar proves de susceptibilitat als antibiòtics.
 - Bata: per no tacar-me i per no contaminar-me amb l'experiment.

- Material viu:
 - *Staphylococcus aureus*, en plaques en medi agar sang³⁵.
 - És un coc que prolifera en forma de raïm i és grampositiu. És un dels grans bacteris patògens humans, present en moltes infeccions tant adquirides als hospitals com a la comunitat. Recentment, algunes soques s'han tornat multiresistents als antibiòtics, entre elles destaquen els MARSA (*Staphylococcus aureus* resistents a la meticil·lina).

Es troba a la flora humana de persones sanes, a la pell i les mucoses, sobretot les nasals. Es causa freqüent d'infeccions a la pell. Si entra al corrent sanguini o als teixits interns pot causar una gran varietat d'infeccions serioses. Generalment es transmet per contacte directe³⁶.

Per a aquest estudi s'han utilitzat tres soques diferents de *Staphylococcus aureus* que es diferencien entre d'altres propietats per la seva diferent sensibilitat o resistència a diferents antibiòtics³⁷. Així, la soca 1 de l'*Staphylococcus aureus* és resistent a eritromicina i clindamicina; la soca 2 a penicil·lina, cloxacil·lina, eritromicina i ciprofloxacina essent, per tant, una soca MARSA i la soca 3 a penicil·lina, cloxacil·lina, eritromicina i ciprofloxacina, essent també una soca MARSA..



Foto 1: Placa de la soca 1 de *Staphylococcus aureus* en medi agar sang.

³⁵És una combinació d'agar base (substància gelatinosa provinent d'algues) amb sang d'animals, generalment ovins.

³⁶A partir d'NCBI <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441868/>> [Consulta. juliol 2018]

³⁷Vegeu l'annex 9 per a la informació sobre la resistència a diferents tipus d'antibiòtics de cada soca dels dos bacteris.



Foto 2: Placa de la soca 2 de *Staphylococcus aureus* en medi agar sang.



Foto 3: Placa de la soca 3 de *Staphylococcus aureus* en medi agar sang.

- *Escherichia coli*, en plaques en medi agar MacConkey³⁸.
 - És un bacil gramnegatiu. Viu a la part més baixa dels intestins dels animals de sang calenta i és necessari per a la correcta digestió dels aliments. Es transmet per consum de carns mal cuites, vegetals poc rentats o per aigua contaminada per residus fecals.

Es un dels agents patògens que amb més freqüència causa infeccions en l'home.

La varietat O157:H7 pot provocar diarrea hemorràgica i, a vegades, insuficiència renal o, fins i tot, la mort³⁹.

Algunes soques s'han tornat multiresistents als antibiòtics, entre ells destaquen les BLEE (soques productores de B lactamases d'espectre ampliat).

³⁸És un medi de cultiu selectiu dissenyat per a la proliferació de bacteris gramnegatiu.

³⁹"¿Qué és la bacteria E.Coli?". *Muy interesante*.

<<https://www.muyinteresante.es/curiosidades/preguntas-respuestas/ique-es-la-bacteria-ecoli>>

[Consulta. juliol 2018]

Per a aquest estudi s'han utilitzat tres soques diferents d'*Escherichia coli* que es diferencien entre d'altres propietats per la seva diferent sensibilitat o resistència a diferents antibiòtics⁴⁰. Així, la soca 1 de l'*Escherichia coli* és resistent a ampicil·lina i ciprofloxacina; la soca 2, a ampicil·lina, amoxicil·lina-ac.clavulànic, piperacil·lina-tazobactam, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima i cotrimoxazoli és, per tant, una soca productora de BLEE i la soca 3 és resistent a ampicil·lina, amoxicil·lina-ac.clavulànic, piperacil·lina-tazobactam, ertapenem, gentamicina, ciprofloxiacina i cotrimoxazoli és, per tant, una soca molt resistent productora de carbapenemasa.

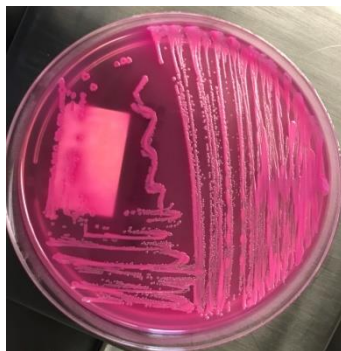


Foto 4: Placa de la soca 1 de l'Escherichia coli en medi agar MacConkey.

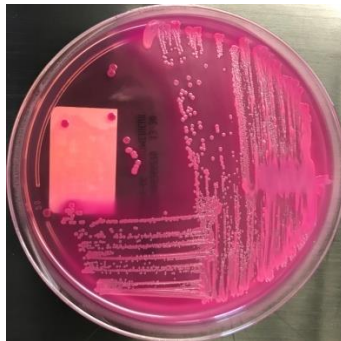


Foto 5: Placa de la soca 2 de l'Escherichia coli en medi agar MacConkey.

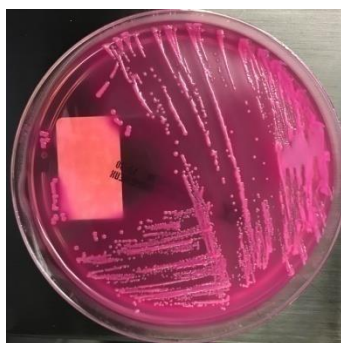


Foto 6: Placa de la soca 3 de l'Escherichia coli en medi agar MacConkey.

⁴⁰Vegeu l'annex 9 per a la informació sobre la resistència a diferents tipus d'antibiòtics de cada soca dels dos bacteris.

- Substàncies bactericides que volem estudiar, de les quals hem agafat olis essencials purs que comercialitzen diferents empreses⁴¹:

- Oli essencial d'all:

- L'all destaca per la seva riquesa en minerals: principalment potassi, fòsfor, magnesi, zinc i iode. I en el contingut vitamínic: vitamines del grup B (sobretot la B1, B3 i B6), totes elles molt importants per al bon funcionament del sistema nerviós. I també en vitamines antioxidants com la C i la E.

Les propietats saludables de l'all estan associades al seu contingut en principis actius rics en sofre (al·licina, entre d'altres): l'al·licina només es forma quan triturarem o tallem l'all molt fi perquè llavors entren en contacte dues substàncies (l'enzim al·liinasa i el substrat al·liina), que es troben separades per una membrana que trenquem en matxucar l'all. Els principis actius tampoc es formen quan cuinem l'all perquè en destruïm una de les substàncies (l'enzim al·liinasa).

S'han atribuït a l'all múltiples efectes beneficiosos –i fins i tot medicinals– sobre l'organisme, sempre que es consumeixi cru ja que actuaria com a antibiòtic, antimicòtic i antivíric, perquè seria capaç d'eliminar bacteris, fongs, virus i paràsits. També es considera un antihistamínic (antial·lèrgic), ja que el seu principi actiu, l'al·licina, té un efecte depressor de la reacció al·lèrgica associada a la psoriasi. També se'l considera anticoagulant, antitrombòtic i hipotensor: l'al·licina té com a principal compost el sulfur d'hidrogen, que facilita la distensió de les membranes cel·lulars vasculars, de manera que redueix la pressió sanguínia i afavoreix la circulació. A més, sembla tenir una acció fluïdificant de la sang. A més, l'all podria reduir els nivells de colesterol: l'acció reguladora de l'all sobre el fetge sembla que aconsegueix reduir els nivells de colesterol totals. Pot prevenir determinats càncers: la ingesta continuada d'all al llarg del temps podria prevenir l'aparició de determinats tipus de càncer, perquè actua bloquejant la formació d'una substància (la nitrosamina) i també inhibeix l'acció del bacteri *Helicobacter pylori*, que està associat a una incidència més alta d'úlcers gastroduodenal i càncer de còlon⁴².

- Oli essencial de romaní:

- S'atribueixen al romaní nombroses propietats medicinals: Usat internament té efectes estimulants i tònic. Té un efecte recuperador de les dolences respiratòries, ajuda a recuperar les

⁴¹Farigola: Aceite esencial puro 100% de Sol Natural.

Romaní: Esencia natural de romeo de Santiveri.

All: Ail 100% pure et naturelle de LCA.

⁴²Extret de Montse Reus. "L'all". <<https://etselquemenges.cat/rebost/lall>> [Consulta: juliol 2018]

afeccions del fetge i de l'aparell digestiu. Després dels àpats, en tisana, ajuda a digerir i és diürètic. És tonificant en estats d'esgotament. Té una acció antireumàtica pel seu contingut en cineol. Rebaixa els dolors de la menstruació i és una de les plantes amb més propietats antioxidants, ja que conté més de trenta compostos amb aquestes propietats, entre ells el timol, l'àcid rosmarínic o el carvacrol.

Usa't externament resulta molt útil com a relaxant muscular, per activar la circulació de les extremitats, per tractar malalties com l'alopecí, prevenir la calvície i afavorir el naixement del cabell. És cicatritzant.

L'oli essencial de romaní es considera també un potent bactericida, antivíric i antioxidant⁴³.

- Oli essencial de farigola:
 - La farigola té fama de “curar-ho tot”, gràcies a les propietats del *Thymol* com a bactericida i fungicida.

Usada internament, és una planta digestiva i que estimula la gana; combat el mal de cap; ajuda a expulsar gasos; té propietats expectorants i és útil en casos de malalties respiratòries com ara bronquitis, asma, sinusitis, laringitis, faringitis i amigdalitis; també combat paràsits i cucs intestinals, en tisana o lavativa; també és útil en infeccions de l'aparell urinari com ara cistitis, uretritis, vaginitis i prostatitis; també s'ha utilitzat per tractar la diarrea, l'enuresi i l'halitosi.

Usada externament, ajuda a combatre i tractar infeccions de la boca com ara herpes, aftes, etc.; ajuda al creixement del cabell; evita l'alopecí; cuida i manté sanes les dents i genives; ajuda a tancar i sanar ferides, combat ferides infectades i ajuda a sanar la pell danyada per fongs.

A més, les seves fulles són riques en vitamina B1, vitamina C, manganès, tanins, saponines i triterpenoides. I és un bon repel·lent de mosquits⁴⁴.

⁴³Elaborat a partir de: Ester Estela. “Les vint-i-cinc herbes remeieres més freqüents: quines propietats tenen?”. *VilaWeb*. <https://www.vilaweb.cat/noticies/les-25-herbes-remeieres-mes-freqüents-i-les-seves-propietats-medicinals/>[Consulta: juliol 2018]

i “Propietats medicinals del romaní” <https://www.botanical-online.com/romani.html>[Consulta: juliol 2018]

⁴⁴Elaborat a partir de <http://www.sanum.cat/la-farigola-i-les-seves-propietats/>

i “Propietats medicinals de la farigola” <<https://www.botanical-online.com/medicinalstimocatala.htm>> [Consulta: juliol 2018]



Foto 7: Els tres olis essencials en la seva presentació comercial.

6.3 PROCEDIMENT

1a sèrie d'antibiogrames

Dia 1:

- Vaig engegar l'estufa 24 hores abans de fer-la servir i la vaig ficar a 35 graus, la temperatura ideal perquè els bacteris creixin.
- Vaig impregnar 36 discs amb les tres substàncies a estudiar:
 - La meitat els vaig impregnar amb l'oli essencial en la seva presentació comercial: són els concentrats.
 - L'altra meitat els vaig impregnar amb unes dissolucions que havia fet anteriorment, tres dilucions del 25% (una per cada oli): vaig ficar 3ml d'etanol (absolut) i 1ml d'oli.
 - En total, vaig impregnar 6 discs d'all concentrat, 6 d'all diluït, 6 de romaní concentrat, 6 de romaní diluït, 6 de farigola concentrada i 6 de farigola diluïda. Els vaig deixar 24 hores perquè s'assequessin bé.



Foto 8: discs impregnats.

Dia 2:

- Vaig sembrar 6 plaques d'agar Mueller Hinton: 3 plaques amb les tres soques diferents del bacteri *Escherichia coli* i 3 plaques amb les tres soques diferents del bacteri *Staphylococcus aureus*.

- A partir de les 3 plaques d'agar sang amb els 3 *Staphylococcus aureus* i de les 3 plaques d'agar McConkey amb els 3 *Escherichia coli* amb un escovilló, vaig agafar dues o tres colònies de cada placa per evitar una variant atípica. Seguidament, vaig posar l'escovilló a dins d'un tub amb una solució salina per crear una suspensió. Vaig remenar l'escovilló per obtenir una turbiditat homogènia, el vaig treure, vaig tapar el tub i el vaig tornar a remenar. S'ha d'arribar a una densitat de 0,5 McFarland. Per comprovar que hi hem arribat es compara amb un estàndard de turbiditat de 0,5 McFarland. Per això, s'agafa un paper en blanc i es fa una línia negra al mig, seguidament s'agafa l'estàndard i la suspensió i es compara la turbiditat. Ha de coincidir; si no coincideix, es torna a agafar bacteri amb l'escovilló, es remena un altre cop i es torna a comparar. Un cop tenim la suspensió feta, agafem un escovilló nou i el suquem dos o tres cops dins. Tot seguit, agafem una placa de medi Mueller Hinton i la sembrem amb l'escovilló. Per sembrar, s'ha de fer d'una manera específica (foto 9).

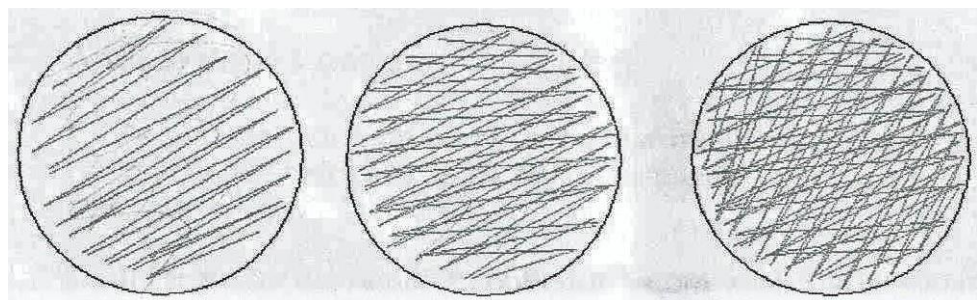


Foto 9: passos a seguir quan es sembra.



Foto 10: estàndard de turbiditat de 0,5 McFarland.



Foto 11: fent una suspensió.

- Un cop sembrades les 6 plaques, vaig adherir els discs impregnats anteriorment, amb unes pinces. Vaig col·locar els discs sempre en un mateix ordre per després poder identificar la substància. Vaig marcar quin era el disc amb all concentrat amb una fletxa apuntant a l'all diluït, després de l'all diluït venia el romaní concentrat seguit del romaní diluït i, finalment, la farigola concentrada seguida de la farigola diluïda. Vaig afegir-hi un disc control, que era un disc verge sense cap substància.
 - Un cop sembrades i amb els discos posats, vaig ficar-les a l'estufa durant 24 hores.



Foto 12: en aquesta placa es poden observar les línies del sembrat. Els discs externs corresponen a les tres substàncies bactericides concentrades i diluïdes. El disc intern correspon al control. La fletxa indicava la direcció de l'all concentrat a l'all diluït.



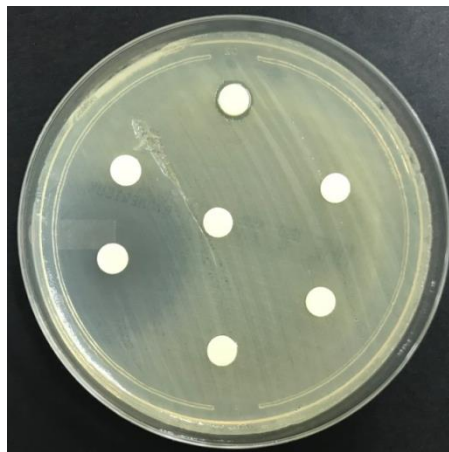
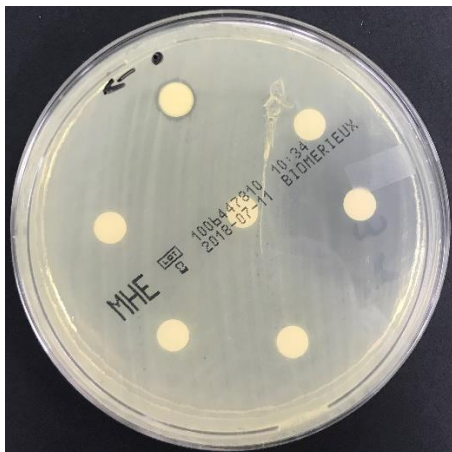
Foto 13: adherint els discos a la placa.

Dia 3:

- Vaig treure les 6 plaques de l'estufa:

A les taules es mostren els diàmetres dels halos d'inhibició obtinguts per cada substància estudiada. Els bacteris estan ordenats pels diferents tipus de resistència a antibiòtics⁴⁵. Els guionets indiquen l'absència d'halo, per tant, l'absència de poder bactericida.

| | Halo d'inhibició en mm | | | | | | |
|-------------------------|------------------------|------------|--------|---------------|----------|------------------|---------|
| <i>Escherichia coli</i> | All | All diluït | Romaní | Romaní diluït | Farigola | Farigola diluïda | Control |
| Soca 1 | 8mm ⁴⁶ | - | - | - | 22mm | - | - |
| Soca 2 | 9mm | - | - | - | 20mm | 10mm | - |
| Soca 3 | 8mm | - | - | - | 17mm | 10mm | - |



Fotos 14 i 15: antibiograma de la soca 1 de l'*Escherichia coli*; s'hi poden observar els halos de l'all i la farigola.

⁴⁵Consulteu l'annex 9 per veure la resistència als antibiòtics de cada soca dels bacteris.

⁴⁶La mesura correspon al diàmetre de l'halo.

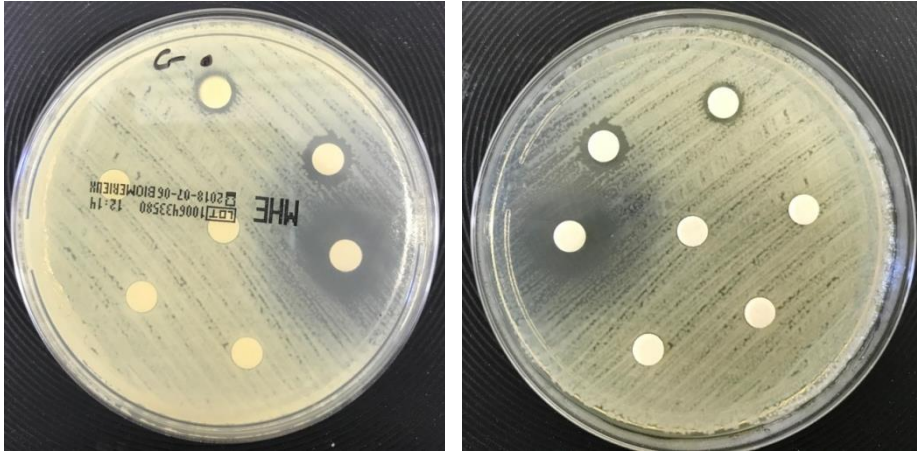


Foto 16 i 17: antibiograma de la soca 2 de l'Escherichia coli; s'hi poden observar els halos de l'all, la farigola i la farigola diluïda.

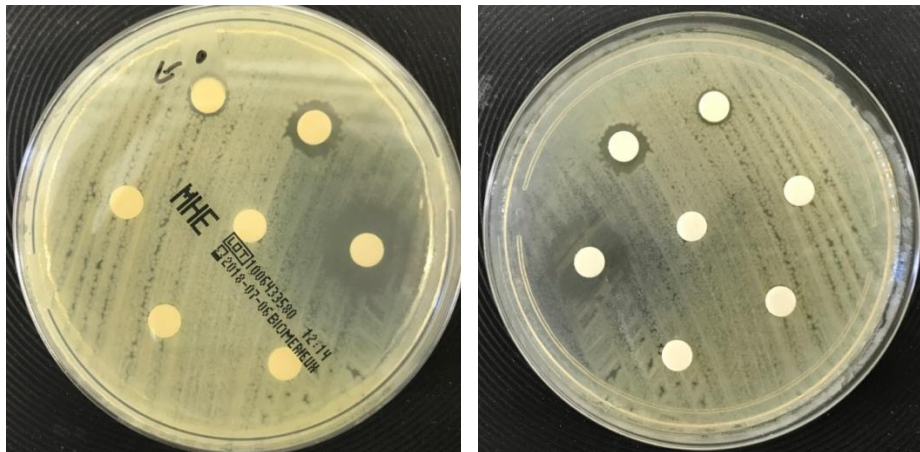


Foto 18 i 19: antibiograma de la soca 3 de l'Escherichia coli; s'hi poden observar els halos de l'all, la farigola i la farigola diluïda.

| | Halo d'inhibició en mm | | | | | | |
|------------------------------|------------------------|------------|--------|---------------|----------|------------------|---------|
| | All | All diluït | Romaní | Romaní diluït | Farigola | Farigola diluïda | Control |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | | | | | | |
| Soca 1 | ? | ? | ? | ? | ? | ? | - |
| Soca 2 | ? | ? | ? | ? | ? | ? | - |
| Soca 3 | ? | ? | 8mm | - | ? | ? | - |

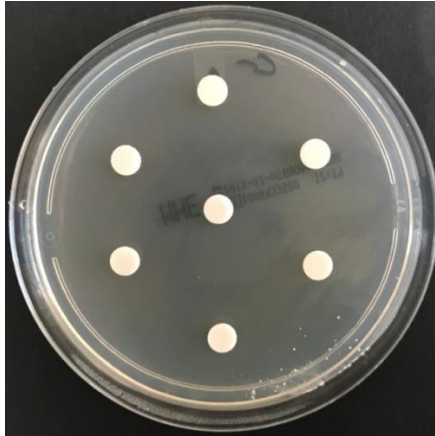


Foto 20: antibiograma de la soca 1 de l'*Staphylococcus aureus*; no s'hi observa cap halo. Tampoc s'observa creixement del bacteri a la placa.

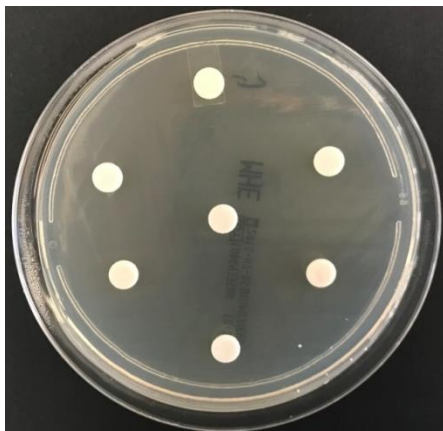


Foto 21: antibiograma de la soca 2 de l'*Staphylococcus aureus*; no s'hi observa cap halo.



Foto 22: antibiograma de la soca 3 de l'*Staphylococcus aureus*; s'hi pot observar l'halo del romani.

Els interrogants indiquen que no vaig poder observar quines eren les substàncies que van fer halos o no. Com que a la tercera placa hi havia creixement del bacteri, vaig deduir que no era un problema d'inhibició del propi medi Mueller Hinton, sinó que una o més de les substàncies presentava un poder inhibitori tan gran que s'estenia a quasi tota la placa i no deixava veure el possible efecte inhibitori de les altres substàncies. Per

aquest motiu, vaig decidir fer una rèplica de les plaques de l'*Staphylococcus aureus* per assegurar-me que els resultats no eren deguts a l'atzar.

2a sèrie d'antibiogrames

Dia 1:

- Vaig tornar a sembrar les 3 soques de l'*Staphylococcus aureus* en plaques d'agar Mueller Hinton i a col·locar-hi els mateixos discs en el mateix ordre.
- Les vaig posar a l'estufa a 35 graus durant 24 hores.

Dia 2:

- Vaig treure les 3 plaques de l'estufa i vaig anotar els resultats:

| <i>Staphylococcus aureus</i> . Rèplica. | Halo d'inhibició en mm | | | | | | |
|---|------------------------|------------|--------|---------------|----------|------------------|---------|
| | All | All diluït | Romaní | Romaní diluït | Farigola | Farigola diluïda | Control |
| Soca 1 | ? | ? | 10mm | - | ? | ? | - |
| Soca 2 | ? | ? | ? | ? | ? | ? | - |
| Soca 3 | ? | ? | - | - | ? | ? | - |

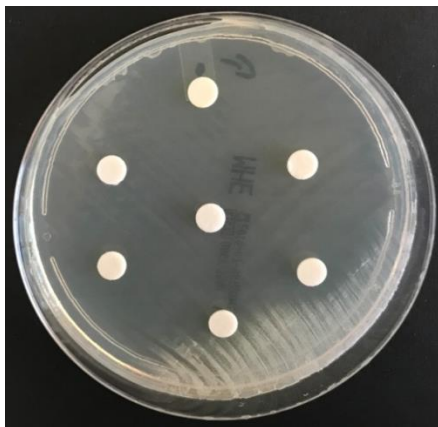


Foto 23: antibiograma de la rèplica de la soca 1 de l'*Staphylococcus aureus*; s'hi pot observar l'halo del romaní.



Foto 24: antibiograma de la rèplica de la soca 2 de *Staphylococcus aureus*; no s'hi observa cap halo.

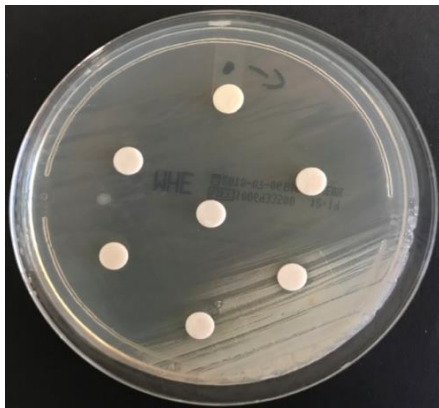


Foto 25: antibiograma de la rèplica de la soca 3 de *Staphylococcus aureus*; no s'hi observa cap halo, però sí creixement del bacteri.

- Els resultats són pràcticament iguals que en l'experiment anterior. Hi ha una petita diferència en la placa de la soca 1 ja que la primera placa no mostra creixement del bacteri, en canvi a la rèplica de la soca 1 sí que es pot observar el creixement del bacteri.
- Per tant, vaig arribar a la conclusió que els resultats de la primera sembra de *Staphylococcus aureus* no eren deguts a un error meu, sinó que la repetició dels resultats indicava que alguna o més d'una de les substàncies tenia un fort efecte bactericida.
- Vaig decidir que agafaria la soca 2 de *Staphylococcus aureus* perquè és l'única en què no s'observava cap halo mesurable en els dos antibiogrames fets i la sembraria en 6 plaques d'agar Mueller Hinton. En cada una de les plaques només hi posaria un disc impregnat d'una substància bactericida (all, all diluït, romaní, romaní diluït, farigola i farigola diluïda) per tal d'esbrinar quina o quines de les substàncies bactericides tenia un efecte tan potent.
- Per donar més validesa als resultats, també vaig decidir sembrar tres plaques amb les tres soques de *Staphylococcus aureus*, només amb el disc control, per veure si no hi havia efectes inhibitoris del propi medi enfront de *Staphylococcus aureus*.

3a sèrie d'antibiogrames:**Dia 1:**

- Vaig sembrar 3 plaques de Mueller Hinton cada una amb una soca diferent de l'*Staphylococcus aureus* i vaig posar-hi només al mig els discs control.
- Vaig sembrar 6 plaques de Mueller Hinton amb la soca número 2 de l'*Staphylococcus aureus* en les quals només vaig col·locar un disc al mig impregnat de cada una de les substàncies naturals en estudi.
- Les vaig posar a l'estufa a 35 graus durant 24 hores.

Dia 2:

- Les mesures de l'halo d'inhibició de les 6 plaques de la soca 2 de l'*Staphylococcus aureus* amb les substàncies en estudi van ser:

| Halo d'inhibició en mm | |
|---|-----------------------|
| Soca 2 de l' <i>Staphylococcus aureus</i> | |
| All | +80mm (tota la placa) |
| All diluït | 15mm |
| Romaní | - |
| Romaní diluït | - |
| Farigola | 30mm |
| Farigola diluïda | - |

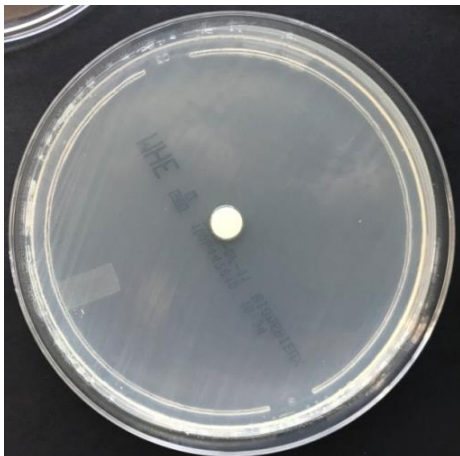
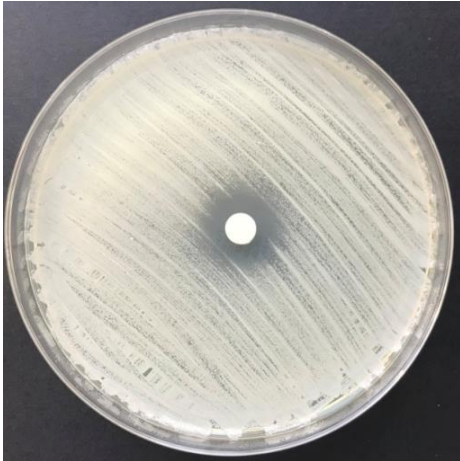
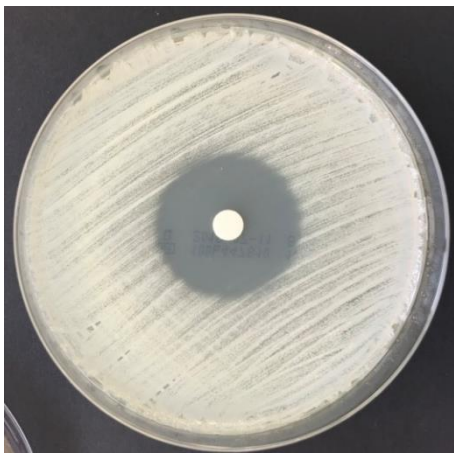


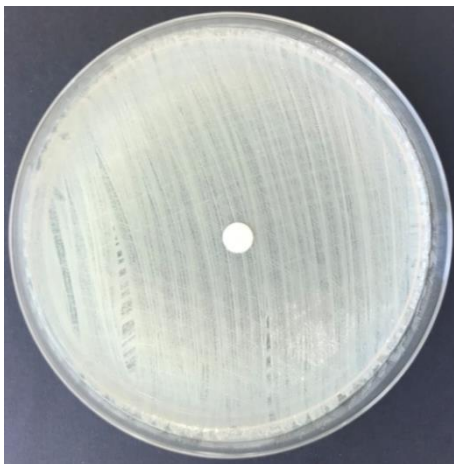
Foto 26: antibiograma de la soca 2 de l'*Staphylococcus aureus* només amb el disc impregnat d'all concentrat; l'halo ha ocupat tota la placa.



*Foto 27: antibiograma de la soca 2 de l'*Staphylococcus aureus* només amb el disc impregnat d'all diluït; s'hi pot observar l'halo.*



*Foto 28: antibiograma de la soca 2 de l'*Staphylococcus aureus* només amb el disc impregnat de farigola concentrada; s'hi pot observar l'halo.*



*Foto 29: antibiograma de la soca 2 de l'*Staphylococcus aureus* només amb el disc impregnat de farigola diluïda; no s'hi observa cap halo.*

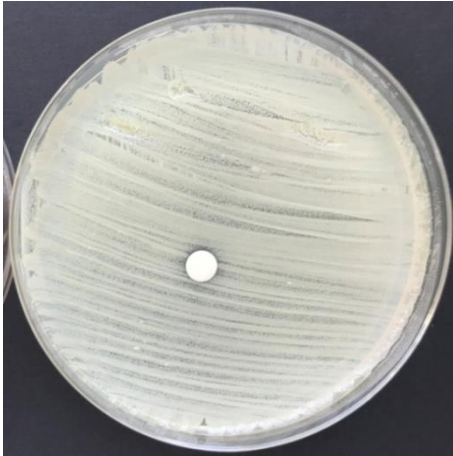


Foto 30: antibiograma de la soca 2 de l'*Staphylococcus aureus* només amb el disc impregnat de romaní concentrat; no s'hi observa cap halo.

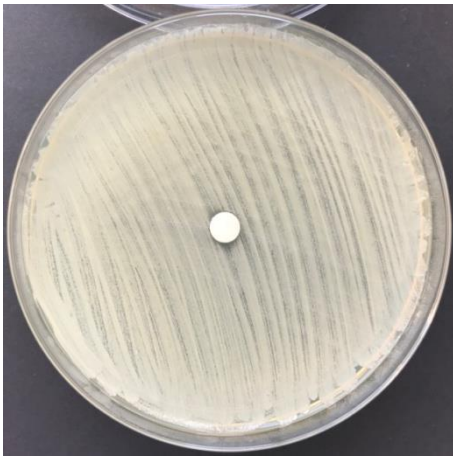


Foto 31: antibiograma de la soca 2 de l'*Staphylococcus aureus* només amb el disc impregnat de romaní diluït; no s'hi observa cap halo.

- Les mesures de l'halo d'inhibició en les 3 plaques de les soques 1,2 i 3 de l'*Staphylococcus aureus* amb el disc control van ser:

| Halo d'inhibició en mm | |
|------------------------------|---------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Control |
| Soca 1 | - |
| Soca 2 | - |
| Soca 3 | - |

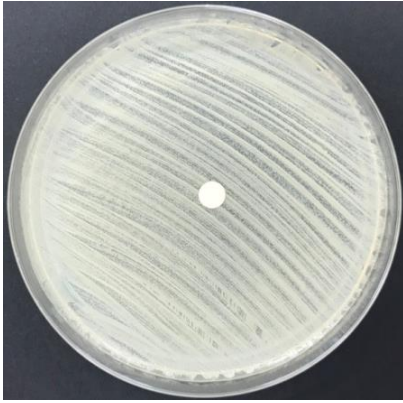


Foto 32: soca 1 de l'Staphylococcus aureus amb disc control; absència d'halo.

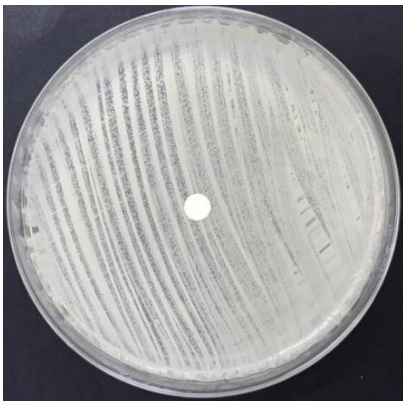


Foto 33: soca 2 de l'Staphylococcus aureus amb disc control; absència d'halo.

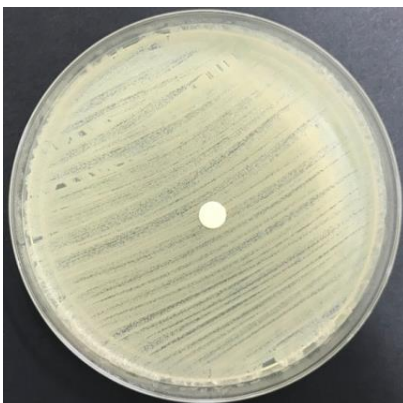


Foto 34: soca 3 de l'Staphylococcus aureus amb disc control; absència d'halo.

6.4 CONCLUSIONS

Aquest és el resum dels efectes bactericides de les tres substàncies amb què he treballat:

All:

- **Concentrat:** mostra efectes bactericides, si bé discrets, enfront de les tres soques de l'*Escherichia coli* (halos de 8mm i 9mm).
Mostra efectes bactericides molt potents amb la soca 2 (i crec que es pot afirmar que enfront de les altres dues també) de l'*Staphylococcus aureus* (halo de +80mm, tota la placa).
- **Diluït:** no mostra efectes bactericides enfront de l'*Escherichia coli*.
Mostra efectes bactericides considerables enfront de la soca 2 de l'*Staphylococcus aureus* (halo de 15mm).
- En definitiva, l'all sembla tenir efectes bactericides que no es poden menysprear, perquè fins i tot els mostra en forma diluïda enfront de l'*Staphylococcus aureus*, però no enfront de l'*Escherichia coli*.

Farigola:

- **Concentrada:** mostra efectes bactericides considerables enfront de les tres soques de l'*Escherichia coli* (halos de 22mm, 20mm i 17mm).
Mostra efectes bactericides rellevants enfront de la soca 2 de l'*Staphylococcus aureus* (halo de 30mm).
- **Diluïda:** mostra efectes bactericides discrets enfront de les tres soques de l'*Escherichia coli* (halos de 10mm).
No mostra efectes bactericides enfront de la soca 2 de l'*Staphylococcus aureus*.
- Sembla que es pot considerar que la farigola concentrada té efectes bactericides sobre els dos bacteris, mentre la diluïda té efectes menyspreables.

Romani:

- **Concentrat:** no mostra efectes bactericides enfront de l'*Escherichia coli*.
Mostra efectes bactericides vacil·lants enfront de l'*Staphylococcus aureus*: una vegada enfront de la soca 1 (halo 10mm) i una altra enfront de la soca 3 (halo 8mm).
- **Diluït:** no mostra efectes bactericides enfront de l'*Escherichia coli*.
No mostra efectes bactericides enfront de l'*Staphylococcus aureus*.
- De les tres substàncies, és la que presenta menys efecte bactericida tant concentrada com diluïda: cap efecte bactericida amb l'*Escherichia coli* i dubtós amb l'*Staphylococcus aureus*.

En conclusió, l'all té efectes bactericides potents enfront de l'*Staphylococcus aureus* i molt discrets enfront de l'*Escherichia coli*. La farigola mostra efectes

bactericides considerables enfront dels dos bacteris i el romaní no té efectes bactericides.

D'altra banda, al comparar els diàmetres dels halos d'inhibició obtinguts amb les substàncies naturals estudiades amb els obtinguts amb els dels antibiòtics, es pot afirmar que, almenys en experiments *in vitro*, enfront de l'*Escherichia coli*, l'all concentrat té menys poder bactericida que molts dels antibiòtics als quals les tres soques són sensibles i que la farigola concentrada és tan bactericida com aquests antibiòtics.

Així mateix, en l'*Staphylococcus aureus*, comparant els diàmetres dels halos d'inhibició de les substàncies naturals amb els dels antibiòtics, es pot afirmar que, almenys en experiments *in vitro*, l'all concentrat és molt més bactericida que qualsevol dels antibiòtics citats, mentre que la farigola concentrada mostra efectes bactericides similars als de molts antibiòtics.

Cal remarcar, però, que el fet que aquestes substàncies exhibeixin *in vitro* un poder bactericida important no vol dir en absolut que funcionarien a la pràctica clínica. Per demostrar que també funcionen a la pràctica s'haurien de sotmetre a estudis de farmacocinètica i farmacodinàmica per estudiar les vies d'administració, d'eliminació, les dosis, etc., així com a estudis per determinar la seva toxicitat a les dosis terapèutiques. De fet, moltes molècules que es demostren bactericides, posteriorment no passen aquest controls.

Un altra resultat important observat en aquest estudi és que aquestes substàncies exerceixen un poder bactericida molt similar enfront de les 3 soques de l'*Escherichia coli*, mentre que els antibiòtics es comporten de manera molt diferent en cada una de les soques. El mateix fenomen s'observa amb l'*Staphylococcus aureus*. D'aquí pot deduir-se que les substàncies bactericides naturals actuen per mecanismes molt diferents als dels antibiòtics. Amb això, es podria formular la hipòtesi que consegüentment els mecanismes de resistència dels bacteris enfront d'aquestes substàncies haurien de ser diferents als dels antibiòtics i que potser als bacteris els seria molt més difícil fer-se resistents a aquestes substàncies.

En conclusió, quan sovint trobem afirmacions que consideren a moltes substàncies, generalment d'origen vegetal, "antibiòtics naturals", com ara, a part de les tres amb què he treballat, la mel, l'àloe, la llimona, la ceba, l'orenga, el gingebre, etc., cal considerar-les amb prudència, ja que tal com s'ha demostrat no totes les substàncies tenen el mateix potencial bactericida sinó que hi ha molta diferència entre elles; a més, i tal com també s'ha demostrat en aquest estudi, ja que el poder bactericida depèn molt de la concentració de la substància, perquè una mateixa substància exerceix un poder bactericida diferent enfront de diferents bacteris i també, tal com s'ha dit, perquè farien falta estudis per determinar exactament a quines dosis exercirien aquest potencial bactericida i si aquestes dosis serien o no assumibles pel cos humà.

7 REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

Agència Catalana de Seguretat Alimentària. *Informe de la Unió Europea sobre la resistència antimicrobiana 2016.* (28/02/2018)

<<http://acsa.gencat.cat/ca/detall/noticia/Informe-de-la-Unio-Europea-sobre-la-resistencia-antimicrobiana-2016>> [Consulta: juliol 2018]

Agència Catalana de Seguretat Alimentària. *La bioresistència o resistència als antimicrobians.* Barcelona: ACSA, 2017.

<http://acsa.gencat.cat/web/.content/Documents/eines_i_recursos/1439-ACSA-DOSSIER_Bioresistencies_VF-27oct-JP.pdf> [Consulta: juliol 2018]

Agència de Salut Pública de Catalunya. *Protocol de vigilància de les resistències antimicrobianes a Catalunya.* Barcelona: ASPC,

2015.<https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2601/vigilancia_de_les_resistencies_antimicrobianes_catalunya_2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>[Consulta : juliol 2018]

Agència Espanyola de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Planestratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos.*Madrid: AEMPS, 2014.

<<https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>> [Consulta: juliol 2018]

Baradad, Oriol. <<https://www.slideshare.net/oribara/biologia-2n-batxillerat-ud16-els-microorganismes>> [Consulta: novembre 2018].

Belsa, Magda; et al. *Biología. Sèrie observa.* Barcelona: Santillana. Grup Promotor, 2016

Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades. *Los antibióticos de último recurso no resultan eficaces: opciones para hacer frente a esta amenaza urgente para los pacientes y los sistemas sanitarios.* Estocolmo: ECDC, 2016.

<<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/es/publicacions/Publicacions/antibiotic-resistance-policy-briefing.pdf>>[Consulta: juliol 2018]

Curtis, Helena i Barnes, N. Sue. *Biología.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2001.

Estela, Ester. “Les vint-i-cinc herbes remeieres més freqüents: quines propietats tenen?”. *VilaWeb.* <<https://www.vilaweb.cat/noticies/les-25-herbes-remeieres-mes-freqüents-i-les-seves-propietats-medicinals/>> [Consulta: juliol 2018]

European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance* (pàgina web)

<<https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance>>[Consulta: juliol 2018]

European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. *The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016.* EFSA, 2018

<<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5182>> [Consulta: juliol 2018]

European Union. *Antimicrobial Resistance. Special Eurobarometer 445.* Abril 2016
<https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/eb445_amr_generalreport_en.pdf>
[Consulta: juliol 2018]

Naturalsom. *Un bloc de ciències naturals per a la secundària*<<http://blocs.xtec.cat/naturalsom/>> [Consulta: novembre 2018]

Organització Mundial de la Salut. *La resistència als antimicrobians* (pàgina web):
<<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/es/>>[Consulta: juliol 2018]

Parunella, Isabel. “Els bacteris contraataquen” (Entrevista a Annabel Valledor Fernández). *Biologia on-line. Revista de divulgació de la Facultat de Biologia de la UB.* Vol. 6, núm. 7 (2017) <http://revistes.ub.edu/index.php/b_on/article/view/19515/21864>
[Consulta: juliol 2018]

Propietats medicinals del romaní<<https://www.botanical-online.com/romani.html>>
[Consulta: juliol 2018]

Propietats medicinals de la farigola<<https://www.botanical-online.com/medicinalstimocatala.htm>> [Consulta: juliol 2018]

PRAN. *Plan Nacional Resistencia Antibióticos* (pàgina web).
<<http://www.resistenciaantibioticos.es/es>> [Consulta: juliol 2018]

Regàs, Jordi; Segarra, Sara. *La fi dels antibiòtics*(documental). 30 minuts (7/01/2018), TV3.<<http://www.ccma.cat/tv3/alacarta/30-minuts/la-fi-dels-antibiotics/video/5712853/>>

Reus, Montse. “L'all”. <<https://etselquemenges.cat/rebot/lall>> [Consulta: juliol 2018]

Tafur, José David; Torres, Julián Inglés; Villegas, María Virginia. “Mecanismos de resistència a los antibióticos en bacterias Gram negativas”. Centro Internacional de Investigaciones Médicas, volum 12, núm. 3, setembre de 2008.
<<http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v12n3/v12n3a07.pdf>> [Consulta: novembre 2018]

Universitat Rovira i Virgili (URV).<<http://www.sre.urv.es/formacio/fmcs/Farmacologia/temari/t16/recursos/tema16.pdf>> [Consulta: setembre 2018]

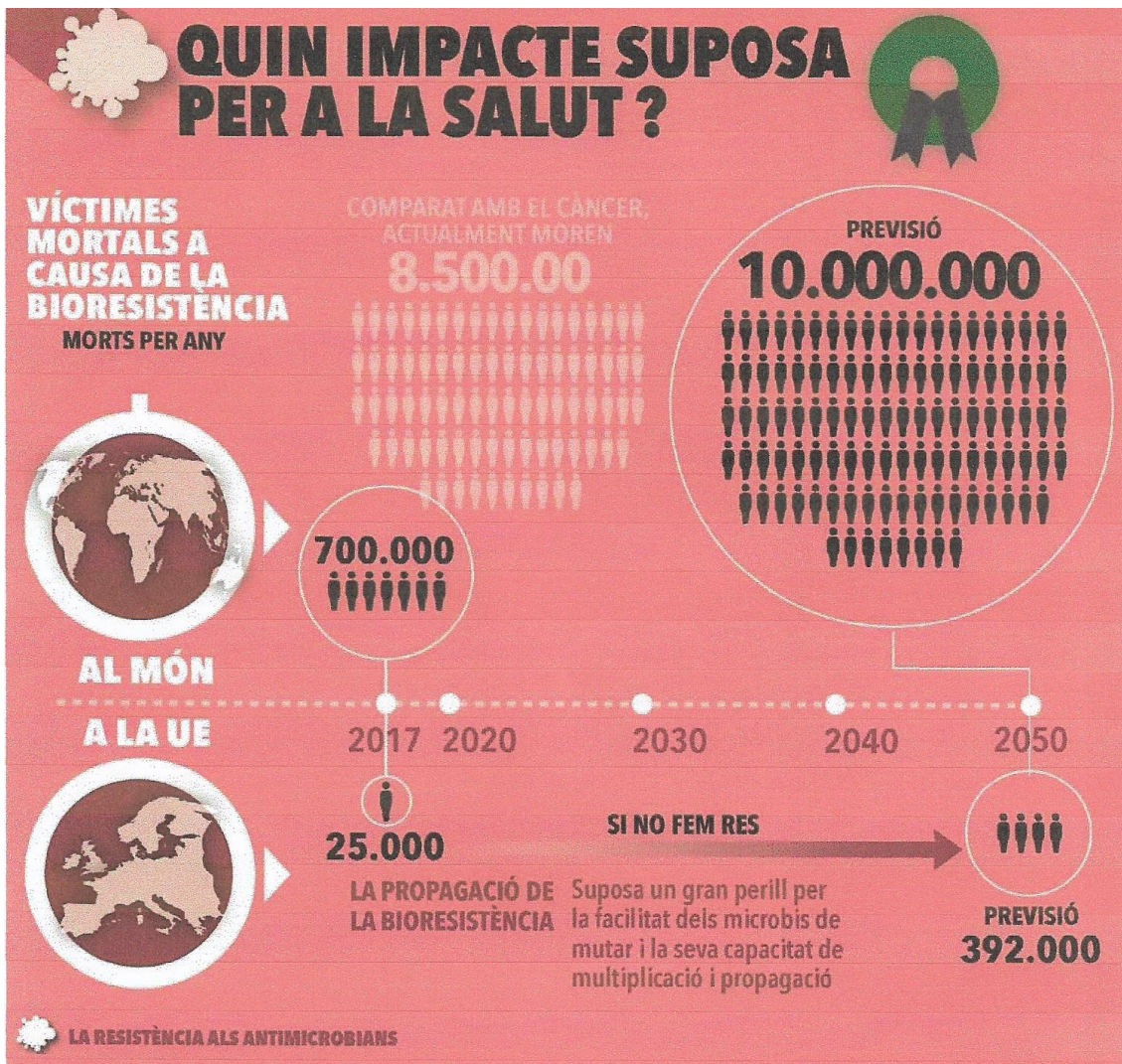
8 ANNEXOS

ANNEX 1



Font: Agència Catalana de Seguretat Alimentària. La bioresistència o resistència als antimicrobians. Barcelona: ACSA, 2017.

ANNEX 2



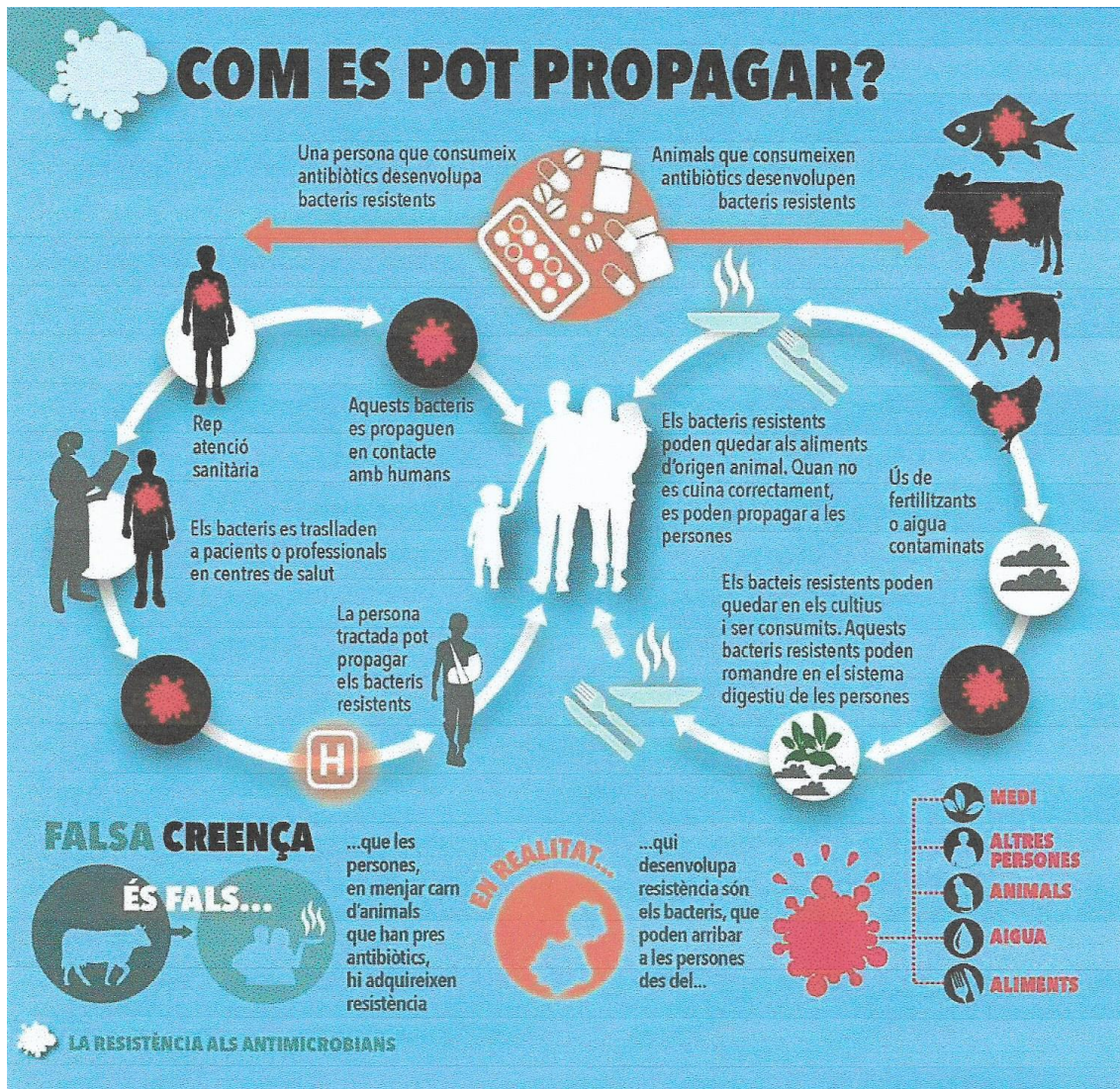
Font: Agència Catalana de Seguretat Alimentària. La bioresistència o resistència als antimicrobians. Barcelona: ACSA, 2017.

ANNEX 3



Font: Agència Catalana de Seguretat Alimentària. La bioresistència o resistència als antimicrobians. Barcelona: ACSA, 2017.

ANNEX 4



Font: Agència Catalana de Seguretat Alimentària. La bioresistència o resistència als antimicrobians. Barcelona: ACSA, 2017.

ANNEX 5



Font: Agència Catalana de Seguretat Alimentària. La bioresistència o resistència als antimicrobians. Barcelona: ACSA, 2017.

ANNEX 6



Font: Agència Catalana de Seguretat Alimentària. La bioresistència o resistència als antimicrobians. Barcelona: ACSA, 2017.

ANNEX 7

Laboratoris i centres que participen a l'SNMC

| Laboratoris i centres que participen al Sistema de notificació microbiològica de Catalunya 2017 |
|---|
| CAP Doctor Robert-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol -E0800089 |
| CAP Drassanes-E08000441 |
| CAP Just Oliveras-E08003379 |
| Catlab-Centre Analítiques Terrassa, AIE-E08800230 |
| Centre Hospitalari. Manresa-Fundació Althaia-H08000995 |
| Clínica Terres de l'Ebre-H43001967 |
| Consorci del Laboratori Intercomarcal de L'Alt Pen-CLI-E08032500 |
| Fundació Hospital de l'Esperit Sant-H08001212 |
| Fundació Hospital Sant Joan de Déu. Martorell-H08001043 |
| Hospital Casa de la Maternitat-Hospital Clínic-H08000610 |
| Hospital Clínic i Provincial de Barcelona-H08000307 |
| Hospital Comarcal de Blanes-H17002551 |
| Hospital Comarcal de Sant Bernabé-H08000836 |
| Hospital Comarcal de Vilafranca del Penedès-CLI-H08001325 |
| Hospital Comarcal Móra d'Ebre-H43002128 |
| Hospital Comarcal Sant Jaume de Calella-H08000850 |
| Hospital d'Amposta-H43002858 |
| Hospital de Cerdanya / Hôpital de Cerdagne-H17996462 |
| Hospital de Figueres-H17001438 |
| Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-H08000089 |
| Hospital de l'Esperança-LRC-H08000321 |
| Hospital de Mataró-H08002897 |
| Hospital de Palamós-H17001580 |
| Hospital de Sabadell-H08002103 |
| Hospital de Sant Celoni-LRC-H08001170 |
| Hospital de Sant Jaume d'Olot-H17001565 |
| Hospital de Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat-H08000875 |
| Hospital de Sant Joan de Déu. Manresa-Fundació Althaia-H08002280 |
| Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi-CLI-H08858656 |
| Hospital de Sant Pau i Santa Tecla-H43001893 |
| Hospital de Terrassa-H08002086 |
| Hospital de Viladecans-H08002142 |
| Hospital del Mar-LRC-H08000240 |
| Hospital del Vendrell-H43655381 |
| Hospital d'Igualada-H08634977 |
| Hospital Dos de Maig-CLI-H08000314 |
| Hospital General de Catalunya-H08002061 |
| Hospital General de Granollers-H08000890 |
| Hospital General de L'Hospitalet-CLI-H08000917 |
| Hospital General de Vic-H08002135 |
| Hospital General del Parc Sanitari Sant Joan de Déu-H08001149 |

| |
|--|
| Hospital Municipal de Badalona-H08000032 |
| Hospital Residència Sant Camil - Consorci Sanitari-CLI-H08001195 |
| Hospital Santa Maria-H25001685 |
| Hospital Universitari de Bellvitge-H08000924 |
| Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta-H17001484 |
| Hospital Universitari de Lleida Arnau de Vilanova-H25001621 |
| Hospital Universitari de Sant Joan de Reus-H43001830 |
| Hospital Universitari General de la Vall d'Hebron-H08000794 |
| Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Bad-H08002022 |
| Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona-H43001903 |
| Hospital Universitari Mútua de Terrassa-H08002713 |
| Hospital Verge de la Cinta de Tortosa-H43001974 |
| Laboratori de referència de Catalunya - E08044350 |
| SYNLAB Diagnòsticos Globales-E08024700 |

Font: Agència de Salut Pública de Catalunya. Laboratoris i centres que participen al Sistema de Notificació Microbiològica. ASPC, 2017

http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documentos/arxius/labs_notif_microb.pdf

[Consulta: juliol 2018]

ANNEX 8

Llista de microorganismes objecte d'estudi de les resistències antimicrobianes⁴⁷

1. *Acinetobacter baumannii*
2. *Campylobacter jejuni*
3. *Enterococcus faecium* / *Enterococcus faecalis*
4. *Escherichia coli*
5. *Klebsiella pneumoniae*
6. *Mycobacterium tuberculosis complex*
7. *Neisseria gonorrhoeae*
8. *Neisseria meningitidis*
9. *Pseudomonas aeruginosa*
10. *Salmonella* (espècies)
11. *Staphylococcus aureus*
12. *Staphylococcus aureus* resistent a meticil·lina (MRSA)
13. *Streptococcus agalactiae*
14. *Streptococcus pneumoniae*
15. *Streptococcus pyogenes*

⁴⁷Font: Agència de Salut Pública de Catalunya. *Protocol de vigilància de les resistències antimicrobianes a Catalunya* (Annex 1)
<https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2601/vigilancia_de_les_resistencies_antimicrobianes_catalunya_2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>[Consulta: juliol 2018]

ANNEX 9

Aquests antibiogrames m'han estat subministrats pels laboratoris clínics de l'Hospital de la Vall d'Hebron.

Staphylococcus aureus soca 1:

Laboratoris Clínics Vall d'Hebron

Pacient: XXXXXXXXXX Número: **100841392**

1728498

Copia de Laboratori

| Cultiu aerobi | Flora orofaríngea amb presència de | |
|-----------------------------|---|--|
| Finalitzat: Si | Bastants colònies <i>Klebsiella oxytoca</i> | Bastants colònies <i>Staphylococcus aureus</i> |
| | | Betalactamasa negatiu |
| | Klebsiella oxytoca | Staphylococcus aureus |
| | | µg/ml Sensibilitat |
| Penicil·lina | | S |
| Cloxacil·lina | | S |
| Ampicil·lina | R | |
| Amoxicil·lina-ac.clavulànic | S | |
| Piperacil·lina-tazobactam | S | |
| Cefuroxima | S | |
| Cefoxitina | S | |
| Cefotaxima | S | |
| Ceftriaxona | S | |
| Ceftazidima | S | |
| Cefepima | S | |
| Imipenem | S | |
| Ertapenem | S | |
| Eritromicina | | R |
| Clindamicina | | R |
| Rifampicina | | S |
| Vancomicina | | S |
| Teicoplanina | | S |
| Gentamicina | S | S |
| Amikacina | S | |
| Ciprofloxacina | S | S |
| Cotrimoxazole | S | S |
| Ac. Fusídic | S | S |
| Mupirocina | | S |

Resultats revisats i validats per: **Martin Gomez, Maria_Teresa, Salmeron Menendez, Paula**

Incidències de mostra revisades i validades per: **Facultatiu responsable de l'àrea preanalítica**

Barcelona, dijous, 7 / de juny / 2018

Pàgina 2/2



Staphylococcus aureus soca 2:

Laboratoris Clínics Vall d'Hebron

Pacient: XXXXXXXXXX Número: **131012941**

172 6818

Copia de Laboratori. Tipus d'informe: Preliminar

Cultiu aerobi **Flora orofaríngia amb presència de**

Finalitzat: **Sí**

>1.000.000 UFC/mL ***Pseudomonas aeruginosa***
 >1.000.000 UFC/mL ***Branhamella catarrhalis***
 Escasses colònies ***Staphylococcus aureus***

Betalactamasa positiu
Soca resistent a meticil·lina.

| | Pseudomonas aeruginosa | | Staphylococcus aureus | |
|---------------------------|------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | µg/ml | Sensibilitat | µg/ml | Sensibilitat |
| Penicil·lina | | | | R |
| Cloxacil·lina | | | | R |
| Piperacil·lina-tazobactam | S | | | |
| Ceftazidima | S | | | |
| Cefepima | S | | | |
| Aztreonam | S | | | |
| Imipenem | S | | | |
| Meropenem | S | | | |
| Eritromicina | | | | R |
| Clindamicina | | | | R |
| Rifampicina | | | | S |
| Vancomicina | | | | S |
| Teicoplanina | | | | S |
| Linezolid | | | | S |
| Gentamicina | S | | | S |
| Tobramicina | S | | | |
| Amikacina | S | | | |
| Ciprofloxacina | S | | | R |
| Cotrimoxazole | | | | S |
| Ac. Fusídic | | | | S |
| Colistina | S | | | |
| Mupirocina | | | | S |

ESTUDI MICOLÒGIC

Cultiu de fongs **PEND**
 Finalitzat: **No**

Resultats revisats i validats per: Martín Gomez, Maria_Teresa

Incidències de mostra revisades i validades per: Facultatiu responsable de l'àrea preanalítica

Barcelona, dijous, 7 / de juny / 2018

Pàgina 2/2



Staphylococcus aureus soca 3:

Laboratoris Clínic Vall d'Hebron

Pacient: XXXXXXXXXX Número: **110646658**
1728581

Copia de Laboratori. Tipus d'informe: Preliminar

Cultiu aerobi **Flora orofaríngia amb presència de**

Finalitzat: **Si**

Bastants colònies ***Pseudomonas aeruginosa***
 Bastants colònies ***Staphylococcus aureus*** Soca resistent a meticil·lina.
 >1.000.000 UFC/mL ***Morganella morganii***

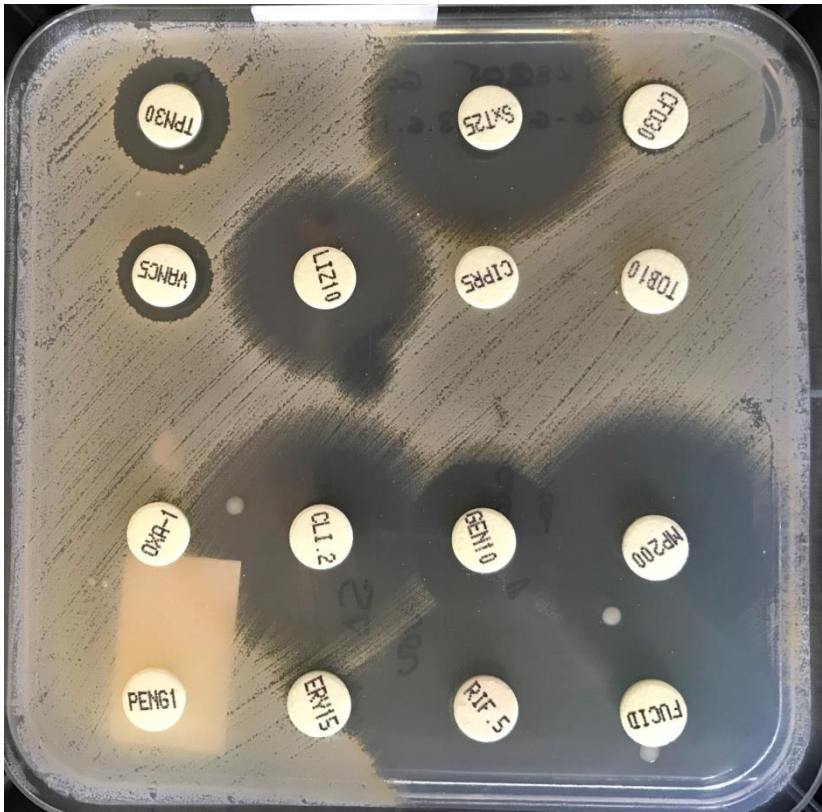
| | Pseudomonas aeruginosa | Staphylococcus aureus µg/ml Sensibilitat | Morganella morganii |
|-----------------------------|------------------------|---|---------------------|
| Penicil·lina | | R | |
| Cloxacil·lina | | R | |
| Ampicil·lina | | | R |
| Amoxicil·lina-ac.clavulànic | | | R |
| Piperacil·lina-tazobactam | S | | S |
| Cefuroxima | | | R |
| Cefoxitina | | | R |
| Cefotaxima | | | S |
| Ceftriaxona | | | S |
| Ceftazidima | S | | S |
| Cefepima | S | | S |
| Aztreonam | S | | |
| Imipenem | S | | S |
| Meropenem | S | | |
| Ertapenem | | | S |
| Eritromicina | | R | |
| Clindamicina | | S | |
| Rifampicina | | S | |
| Vancomicina | | S | |
| Teicoplanina | | S | |
| Linezolid | | S | |
| Gentamicina | S | S | S |
| Tobramicina | S | | |
| Amikacina | S | | S |
| Ciprofloxacina | S | R | S |
| Cotrimoxazole | | S | S |
| Ac. Fusídic | | S | |
| Colistina | S | | |
| Mupirocina | | S | |

ESTUDI MICOLÒGIC



Cultiu de fongs **PEND**
 Finalitzat: **No**

Resultats revisats i validats per: Trejo Zahinos, Jesus Maria, Martin Gomez, Maria_Teresa

Pàgina 2/3



Escherichia coli soca 1:

| | | |
|---|--|--|
|  | Laboratoris Clínics Vall d'Hebron |  110647125 |
|---|--|--|

| | |
|---|-------------------------------------|
| Pacient: XXXXXXXXXX | Petició: 110647125 |
| Nascut el: 24/10/1941 Sexe: M | Sol·licitant: PRIO RUATG,ALBA |
| NHC: 12042032 | Centre: HUVH GENERAL |
| T.Sanitària: PERA0411024009 | Servei: MEDICINA D'URGÈNCIES |
| Núm Seg Soc: 080134272577 | Data recepció: 04/06/18 13:35:16 |
| Numero Host: 0048802278 | Data emisió: 07/06/18 14:26:21 |
| | Data tancament: |

Copia de Laboratori. Tipus d'informe: Preliminar

MICROBIOLOGIA

Mostra: Espot

ESTUDI BACTERIOLÒGIC

Examen microscòpic (tinció de Gram) i cultiu:

Qualitat de la mostra segons criteri de Murray i Washington **Grau 5: > 25 leucòcits PMN/camp, < 10 cèl de vies altes**

Microorganismes **Flora polimicrobiana. Escassos**

Cultiu aerobi **Positiu**
Finalitzat: **Sí**

>10.000.000 UFC/mL **Escherichia coli**

| | Escherichia coli µg/ml Sensibilitat | |
|-----------------------------|---|--|
| Ampicil·lina | R | |
| Amoxicil·lina-ac.clavulànic | S | |
| Piperacil·lina-tazobactam | S | |
| Cefuroxima | S | |
| Cefoxitina | S | |
| Cefotaxima | S | |
| Ceftriaxona | S | |
| Ceftazidima | S | |
| Cefepima | S | |
| Imipenem | S | |
| Ertapenem | S | |
| Gentamicina | S | |
| Amikacina | S | |
| Ciprofloxacina | R | |
| Cotrimoxazole | S | |

ESTUDI MICOLOGIC

Pàgina 1/2



Escherichia coli soca 2:

Laboratoris Clínics Vall d'Hebron

Pacient: XXXXXXXXXX Número: **110647262**

Copia de Laboratori. Tipus d'informe: Preliminar

Cultiu mostra n°3:

Cultiu aerobi **Positiu**
Finalitzat: **No**

Abundants colònies ***Escherichia coli*** amb producció d'una
betalactamasa d'espectre estès

| | Escherichia coli | |
|------------------------------|------------------|--------------|
| | µg/ml | Sensibilitat |
| Ampicil·lina | R | |
| Amoxicil·lina-ac. clavulànic | R | |
| Piperacil·lina-tazobactam | R | |
| Cefuroxima | R | |
| Cefoxitina | S | |
| Cefotaxima | R | |
| Ceftriaxona | R | |
| Ceftazidima | R | |
| Cefepima | R | |
| Imipenem | S | |
| Ertapenem | S | |
| Gentamicina | S | |
| Amikacina | S | |
| Ciprofloxacina | S | |
| Cotrimoxazole | R | |

Cultiu anaerobi **PEND**
Finalitzat: **No**

Cultiu mostra n°4:

Cultiu aerobi **Positiu**
Finalitzat: **No**

Bastants colònies ***Escherichia coli***
Escasses colònies ***Staphylococcus aureus***

Cultiu anaerobi **PEND**
Finalitzat: **No**

Cultiu mostra n°5:

Pàgina 2/3



Escherichia coli soca 3:

Laboratoris Clínic Vall d'Hebron

Pacient: ~~XXXXXXXXXXXX~~

Número: 110647209

Copia de Laboratori

Detecció de portadors:**Bacils Gram negatiu multiresistents**
Finalitzat: **Si****Positiu***Escherichia coli**Enterobacter cloacae**Klebsiella pneumoniae*Carbapenemasa de tipus OXA,
amb hiperproducció de la seva AmpC cromosòmica amb producció d'una betalactamasa d'espectre estès

| | Escherichia coli | | Enterobacter cloacae | | Klebsiella pneumoniae | |
|-----------------------------|------------------|--------------|----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | µg/ml | Sensibilitat | µg/ml | Sensibilitat | µg/ml | Sensibilitat |
| Ampicil·lina | | R | | R | | R |
| Amoxicil·lina-ac.clavulànic | | R | | R | | R |
| Piperacil·lina-tazobactam | | R | | R | | R |
| Cefuroxíma | | S | | R | | R |
| Cefoxítina | | S | | R | | S |
| Cefotaxíma | 1 | S | | R | | R |
| Ceftriaxona | | S | | R | | R |
| Ceftazidíma | 0,5 | S | | R | | R |
| Cefepíma | 0,75 | S | | R | | R |
| Imipenem | 0,5 | S | | | | S |
| Meropenem | 2 | S | | | | |
| Ertapenem | 6 | R | 1,5 | R | | S |
| Gentamicina | | R | | S | | S |
| Amikacina | | S | | S | | S |
| Ciprofloxacina | | R | | S | | R |
| Cotrimoxazole | | R | | S | | R |
| Fosfomicina | | S | | | | |

Resultats revisats i validats per: Viñado Perez, Maria Belen

Estudi molecular de resistències

Detecció de carbapenemasa tipus OXA per PCR

Soca productora de carbapenemasa tipus OXA-48
Aquest resultat correspon a l'aïllament de *E. coli*

Resultats revisats i validats per: Gonzalez Lopez, Juan_Jose

Incidències de mostra revisades i validades per: Facultatiu responsable de l'àrea preanalítica

Barcelona, dilluns, 13 / d'agost / 2018

