

# LA LLUITA CONTRA ELS SUPERBACTERIS

Una guerra a contrarellotge



**Isabel Jurado Meléndez**

Institut Antoni de Martí i Franquès  
Departament de Biologia i Geologia  
Tutora: M<sup>a</sup> Dolors Botanch Cabiscol  
Curs 2020-2021

## **AGRAÏMENTS**

En primer lloc, vull agrair a la meva família i als meus amics per estar sempre al meu costat incondicionalment.

També vull agrair a la meva tutora del treball, Maria Dolors Botanch Cabiscol, per guiar-me i acompanyar-me al llarg del projecte.

I, finalment, vull donar un especial agraïment a la doctora Maria Reyes per oferir-me la possibilitat de fer la part pràctica als laboratoris de l'Hospital Joan XXIII i al doctor Frederic Gómez Bertomeu per la seva gran ajuda i per encarregar-se de la meva supervisió durant el meu pas pels laboratoris.

*"Within one linear centimeter of your lower colon there lives and works more bacteria (about 100 billion) than all humans who have ever been born. Yet many people continue to assert that it is we who are in charge of the world."*

**Neil deGrasse Tyson**

**Abstract:**

Antibiotic's resistance is a real threat. We fight it every single day and it seems that, by now, it is winning us the game. The aim of my assignment is to check if the bacteria found in daily injuries have developed any resistance, if among Tarragona's population there is an ignorance about this problem and if there is a bad use of antibiotics where the age influences so that teenagers make a worse use of them. Then, throughout research about bacteria, antibiotics and the possible solutions to this problem together with the development of susceptibility antimicrobial tests and a survey, I have reached a series of conclusions. Firstly, bacteria in daily injuries have developed resistances. And secondly, there is a lot of ignorance about this problem and a huge bad use of antibiotics, a fact in which age has influence but it is actually adults who perform the worst use of them.

**Keywords:** *bacteria, antibiotic, mutations, resistance and susceptibility antimicrobial test.*

**Resum:**

La resistència als antibiòtics és una amenaça real. Llitem contra ella dia a dia i sembla que, de moment, ens està guanyant la partida. L'objectiu del treball és comprovar si els bacteris que es troben en ferides quotidianes han desenvolupat alguna resistència, si entre la població de Tarragona hi ha desconeixença sobre el tema i si hi ha una mala utilització dels antibiòtics on l'edat influeix de manera que els adolescents fan un pitjor ús. Llavors, mitjançant una recerca i un estudi sobre bacteris, antibiòtics i possibles solucions al problema juntament amb el desenvolupament d'antibiogrames i una enquesta, he arribat a una sèrie de conclusions. En primer lloc els bacteris de ferides quotidianes sí que han desenvolupat resistències. I, en segon lloc, hi ha molta desconeixença sobre el tema i una mala utilització dels antibiòtics en la nostra població, fet en el qual l'edat influeix, però són els adults, i no els adolescents, els que realitzen un pitjor ús.

**Paraules clau:** *bacteris, antibiòtics, mutacions, resistència i antibiograma.*

## Índex:

1. Introducció.....	1
2. Bacteris.....	3
2.1. Tipus.....	5
2.2. Microbioma humà i sistema immunitari.....	7
2.3. Mètodes d'identificació.....	8
3. Antibiòtics.....	10
3.1. Història.....	11
3.2. Tipus.....	13
3.3. Funcionament.....	15
3.4. Antibiograma.....	17
4. Resistència dels bacteris als antibiòtics.....	19
4.1. Mutacions.....	20
4.2. Mecanismes de resistència.....	22
4.3. Intercanvi d'informació genètica.....	23
5. Estudi de la resistència als antibiòtics de soques bacterianes aïllades de ferides.....	24
5.1. Sembra.....	24
5.2. Identificació.....	26
5.3. Antibiograma disc-difusió.....	28
5.4. Antibiograma microdilució.....	30
5.5. Resultats i anàlisi.....	31
6. Ús dels antibiòtics: estudi social.....	39
6.1. Resultats i anàlisi.....	39
7. Conclusions.....	47
8. Bibliografia i Webgrafia.....	50

# 1. INTRODUCCIÓ

Avui en dia i amb més freqüència, en general, les persones fan un mal ús dels antibiòtics com, per exemple, prendre'ls quan la malaltia no és ocasionada per un bacteri (un cas molt comú és per refredats, que provenen d'agents infecciosos virals), deixar el tractament abans de temps o continuar prenent-ho tot i no ser necessari, com si fos algun antiinflamatori (com, per exemple, l'ibuprofè), tot això està creant cada vegada més bacteris resistents als antibiòtics, essent aquest uns dels problemes en els que s'enfronta la sanitat avui en dia.

He decidit triar aquest treball perquè estic realment interessada en la microbiologia i les malalties, de fet, m'agradaria estudiar alguna cosa que n'estigués relacionada. A més, m'agrada molt l'estudi de la tendència que adquirirà la salut humana i els agents infecciosos que l'afecten, com són els bacteris. La seva resistència als antibiòtics implica que d'aquí a uns anys els antibiòtics no seran suficients per acabar amb ells, la qual cosa significa que la salut humana es trobarà en perill per un factor que, avui en dia, no donem importància, ja que és fàcil de curar. Finalment, també trobo molt interessant informar-me sobre la genètica dels bacteris i com són capaços d'adquirir aquesta immunitat a les medicines.

Els meus objectius són:

- Aïllar i identificar els bacteris que és troben en les ferides quotidianes.
- Determinar si aquests bacteris presenten soques resistents als antibiòtics.
- Determinar si la població fa un bon ús dels antibiòtics.
- I mitjançant la informació adquirida, poder conscienciar el màxim de gent possible en fer un bon ús dels antibiòtics,

Dit això, tinc quatre hipòtesis principals a comprovar:

- Potser els bacteris que es troben en ferides quotidianes encara no han desenvolupat cap resistència.
- Potser entre la població de Tarragona hi ha una desconeixença generalitzada sobre la resistència als antibiòtics.
- Potser en la població de Tarragona hi ha, majoritàriament, una mala utilització dels antibiòtics.
- Potser l'edat influeix en la mala utilització dels antibiòtics, els joves (entre 15 i 18 anys) fan un pitjor ús d'ells.

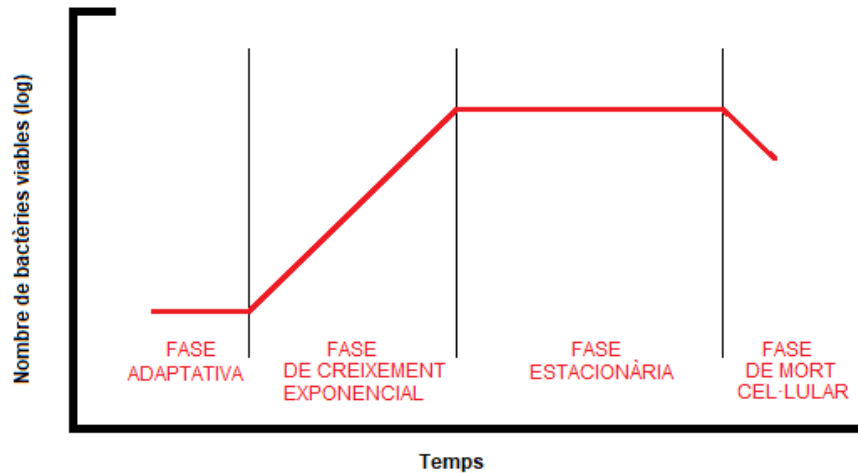
La metodologia emprada ha estat, en primer lloc una recerca teòrica extreta de llibres sobre microbiologia i articles de revistes científiques, universitats i hospital, i en webs d'institucions i organitzacions com l'OMS, la Generalitat de Catalunya i *el Gobierno de España*. Posteriorment un estudi pràctic fet als laboratoris de l'hospital Juan XXIII de Tarragona on realitzaré la identificació dels principals bacteris que podem trobar a diferents ferides o infeccions que acudeixen a l'hospital, i estudiaré la resistència de les soques trobades a les ferides i infeccions davant dels antibiòtics més utilitzats; això ho faré amb la tècnica dels antibiogrames, disc-difusió i microdilució (CIM). Per determinar si la població fa un bon ús dels antibiòtics faré una enquesta a la població de Tarragona i estudiaré els resultats tenint en compte l'edat dels enquestat, ja que considero molt important que les noves generacions siguin conscients d'aquest problema.

## 2. BACTERIS

Els bacteris estan per tot arreu. Des del nostre primer dia fins a l'últim tot el que veiem i toquem estarà recobert de bacteris. Però no som capaços de veure'ls a ull nu perquè mesuren entre 0,5 i 5  $\mu\text{m}$ . A més, els bacteris són molt simples, es tracten d'éssers vius procariotes (no tenen la informació genètica emmagatzemada dins d'un embolcall nuclear), unicel·lulars i asexuals, es reproduïen a través d'un procés anomenat bipartició o fissió binària en el qual es duplica la informació genètica i es divideix el citoplasma creant dues cèl·lules filles idèntiques a la mare on no s'ha donat cap intercanvi genètic entre dos progenitors. De fet, són tan simples que només "pensen" en una cosa: sobreviure. Per fer-ho, reaccionen a estímuls físics i químics i intenten adaptar-se i sobreviure a ells, de manera que es puguin reproduir i continuïn amb la seva espècie, com porten fent des que existeix vida a la Terra. Són els éssers vius amb major capacitat d'adaptació als medis més hostils i extrems al nostre planeta.

La reproducció bacteriana és enorme, en unes 24 hores, partint d'un sol bacteri, es poden arribar a obtenir 281.474.976.710.656, una xifra impossible d'imaginar. Però com tot, en la pràctica no es compleix al cent per cent, ja que hi ha canvis en les condicions que fan que no es pugui arribar a aconseguir aquesta gran xifra. Això produeix que els bacteris experimentin fases en el seu creixement i que la corba no sigui tan gran. Les fases per les quals passen són la d'adaptació, on els bacteris maduren i s'adapten al medi individualment sense reproduir-se; després arriba la fase de creixement exponencial, on es reproduïen i, finalment, la fase estacionària on els bacteris deixen de reproduir-se a causa de la manca de nutrients i l'acumulació de productes tòxics, produint consegüentment una mort cel·lular.





**Figura 1:** Cicle vital dels bacteris en fases

**Font:** *La resistencia a los antibióticos. La amenaza de las superbacterias* (2016). Jesús Oteo Iglesias.

La majoria de bacteris no es troben en la natura de forma individual sinó que es troben en colònies, grups ben organitzats i ben adherits a gairebé totes les superfícies que recorren el nostre planeta, anomenades biocapes o biopel·lícules, on els bacteris queden units entre si a través d'una massa anomenada matriu. Les biocapes poden estar formades per un sol tipus de bacteri o, també, per bacteris de diverses espècies. La formació de biocapes, a més, implica que la resistència als antibiòtics i al sistema immunitari es multipliqui i això és deu al *quòrum*. En microbiologia, el quòrum és el punt on els bacteris es comencen a comunicar, és el nombre de bacteris necessaris perquè aquests comencin a prendre decisions i fer certes coses, com augmentar la seva virulència, cosa que de forma individual no farien. Aquesta comunicació es denomina *quòrum sensing* i està sent molt estudiada, ja que és un dels factors claus per entendre la resistència als antibiòtics.

## 2.1. Tipus

Existeixen diferents tipus de classificacions per als bacteris:

En relació amb l'ésser humà, ens trobem amb dos tipus de bacteris, els beneficiosos i els patògens. Els primers els trobem per tota la nostra superfície i tracte digestiu, de fet, els científics calculen que tenim uns deu bacteris per cada cèl·lula nostra. En la pell ens protegeixen indirectament d'adquirir altres éssers infecciosos, ja que si algun nou microorganisme s'adhereix a nosaltres, els bacteris que hi viuen lluitaran per la manca de recursos i acabaran amb ells. I també protegeixen el nostre tracte digestiu, a més, duen a terme funcions nutricionals com l'afavoriment de síntesis d'algunes vitamines, ajudar a fer que el nostre colon absorbeixi calci i ferro, que hi hagi un bon moviment intestinal i, en definitiva, que fem una bona digestió dels aliments. Els patògens, en canvi, són aquells bacteris que ataquen el nostre cos provocant-hi malalties infeccioses de tota mena: respiratòries, urinàries, cutànies, etcètera.

En relació amb la seva forma trobem quatre tipus de bacteris: els cocs (figura 3), els bacils (figura 4) , els espirils (figura 5) i els vibrions (figura 6). Els cocs presenten una forma gairebé esfèrica i s'ajunten en colònies homogènies; tenen una mida d'entre 0,8 i 1,0  $\mu\text{m}$  i n'existeixen diferents tipus: diplococs, tètades, sarcines, estreptococs i estafilococs. Els bacils tenen forma de bastons, tant allargats i prims com petits i gruixuts, i, per tant, són bastant heterogenis; de la mateixa manera que els cocs, presenten diferents tipus: diplobacils, estreptobacils, en palissada i en formes filamentoses. Els espirils presenten curvatures, normalment en forma d'hèlix i presenten dos subgrups que són els espirils i les espiroquetes. Finalment, els vibrions presenten forma de coma i solen ser bastant curts, en tenir una curvatura poden ser considerats com un altre subgrup dels espirils.



**Figura 2:** Cocs

**Font:** iStock by Getting Images.



**Figura 3:** Bacils

**Font:** Deposit photos.



**Figura 4:** Espirils

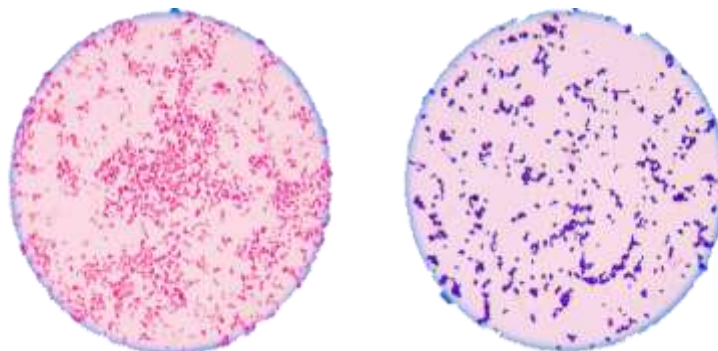
**Font:** *Tipos de bacterias.* Ecología Verde. Laura Fernández Roldán. (2020).



**Figura 5:** Vibrions

**Font:** *Especies de bacterias Vibrio que causan vibriosis.* CDC. (2019).

En relació amb les característiques estructurals de la paret bacteriana trobem dos tipus de bacteris: els grampositius i els gramnegatius. Es diferencien perquè les gramnegatives estan constituïdes per una capa fina de peptidoglicans i una membrana cel·lular externa, mentre que les grampositives posseeixen una paret cel·lular més gruixuda de peptidoglicans i sense membrana cel·lular externa. Per determinar quin bacteri és de cada tipus s'utilitza el mètode de Tinció Gram<sup>1</sup>, inventada per Hans Christian Gram en 1884. A través de la tinció, les grampositives quedaran tenyides de morat i les gramnegatives de rosa.



**Figura 6:** Cultiu de bacteris gramnegatius (esquerra) i grampositius (dreta) **Font:** Foto de archivo - *Tinción de Gram, también llamado método de Gram, es un método de diferenciar especies bacterianas en dos grandes grupos (Gram-positivas y Gram-negativas).* Chirawan Somsanuk. Banco de Imágenes 123RF.

<sup>1</sup> Tinció diferencial. S'aplica un colorant violeta i iode per tenyir les cèl·lules, després alcohol i acetona per deshidratar la paret bacteriana i destruir-la en el cas de les gramnegatives provocant que s'escapi el colorant i després s'afegeix la safranina, un colorant rosa que tenyirà als bacteris que no portin l'altre colorant, és a dir, els gramnegatius.

## 2.2. Microbioma humà i sistema immunitari

El microbioma humà, per definició, engloba el conjunt de bacteris juntament amb el seu material genètic (el conjunt dels bacteris per si sols que habiten en el nostre cos es tracta de la microbiota), el qual juga un paper essencial en la nostra vida. Durant tot l'embaràs, el fetus es manté estèril i és en el moment del part, just quan toca les parets vaginals de la mare, quan els bacteris comencen a adherir-se al seu cos. En els següents minuts, el nadó comença a respirar i, en fer-ho, nous bacteris entren al seu interior; els següents dies, en prendre la llet materna segueix adquirint-hi bacteris que colonitzen al seu interior. De fet, molts dels bacteris adquirits les primeres sis setmanes es quedaran en l'organisme la resta de la seva vida.

El sistema immunitari és el mecanisme de defensa del nostre cos. S'encarrega de protegir-nos d'agents externs i, a més, compta amb cèl·lules de memòria per si en algun altre moment ens torna a atacar el mateix organisme patògen, el puguin eliminar fàcilment. A l'inici de la nostra vida, el nostre sistema immunitari és molt dèbil i són els bacteris els que ens ajuden a enfortir-lo, ja que es crea una relació de simbiosi entre l'organisme i els bacteris, la qual cosa ens garanteix una protecció d'altres microorganismes patògens i un desenvolupament del sistema immunitari. Al final de la nostra vida, però, després d'anys de lluita contra diferents atacs a l'organisme, es torna més dèbil i no respon tan ràpidament, a això se li anomena immunosenescència.

Per tant, al llarg de la nostra vida ens protegem gràcies al nostre microbioma i sistema immunitari. Tots dos treballen junts per garantir-nos la millor qualitat de vida possible i podem treure la conclusió que una raó de pes per a què estem vius avui en dia és gràcies als nostres bacteris. Per això, el concepte associat als bacteris que tenen la majoria de persones és erroni, ja que no tots ells són dolentes per nosaltres.

## 2.3. Mètodes d'identificació

### Mètodes fenotípics

Són mètodes tradicionals, convencionals. Es basen en les característiques "observables" dels bacteris, com ara la morfologia, el desenvolupament i les propietats metabòliques i bioquímiques.

La identificació és aproximada però no definitiva, ja que dins d'un cep bacterià d'una mateixa espècie es poden trobar diferents característiques fenotípiques.

### Mètodes moleculars

La manca de concordança en les característiques fenotípiques provoca que es passin a identificar les característiques genotípiques. Per identificar la família, amb menys del 95% de similitud del genoma del bacteri analitzat amb el genoma base de la seva família, ja és suficient. Pel gènere entre el 95-100%. I, per determinar l'espècie cal, mínim, més del 98,5% de similitud.

Normalment, s'observen els gens descrits a continuació del RNA<sub>r</sub> 16S<sup>2</sup>. El problema d'aquest mètode és que en els bacteris hi ha un fort intercanvi genètic, a causa de l'intercanvi entre els plasmidis, que pot donar lloc a cromosomes mixts o moltes homologies.

### Mètodes basats en la proteoquímica

Consisteix en l'estudi i caracterització del proteoma<sup>3</sup>. Es tracten de mètodes molt precisos i molt utilitzats en els laboratoris dels hospitals arreu del món.

---

<sup>2</sup> Tipus de RNA que la seva sedimentació es dona en 16 Svedberg ( $1S = 10^{-13}$  segons).

<sup>3</sup> Conjunt de proteïnes expressades per un genoma.

Un dels més utilitzats és l'espectrometria de masses *MALDI-TOF*, descobert pel japonès Koitchi Tanaka l'any 1987. Aquest mètode consisteix a analitzar la composició d'elements químics a través de mesurar els ions derivats de molècules, separant-los en funció de la seva relació entre la massa i la càrrega.

Cada compost té un espectre de masses específic anomenat *petjada química*. Per tant, cada espècie té el seu específic gràfic basat en el seu perfil de proteïnes. És un mètode ràpid i eficaç, però, molt específic; per tant, si no es compleixen els requisits i es fa un mal procés no dona bons resultats. Igualment, s'ha demostrat la seva eficàcia i està sent molt utilitzat actualment.

### 3. ANTIBIÒTICS

Quan ni el nostre sistema immunitari ni els nostres bacteris poden acabar amb cert microorganisme, llavors hem d'acudir a l'ajuda externa. Concretament, si ens trobem davant d'un bacteri és quan entren en joc els famosos antibiòtics.

Els antibiòtics són substàncies que es poden produir tant a través d'un ésser viu com fabricades de manera sintètica als laboratoris i són els que s'encarreguen d'aturar un creixement bacterià específic i acabar amb ell. Cal recalcar que només actuen sobre els bacteris i no fan cap efecte sobre altres microorganismes patògens com són els virus o els protozous, entre d'altres. A més, contenen una propietat clau per al seu bon funcionament, i aquesta és l'anomenada toxicitat selectiva. Consisteix en el fet que la substància és més tòxica cap als organismes invasors, els patògens, que cap als hostes, com poden ser animals o persones. Això fa que la seva eficàcia sigui major i s'aconsegueixi només acabar amb l'organisme invasor.

Els antibiòtics són la base de la medicina moderna i, sense el seu bon funcionament, no podríem fer front a bacteris mortals, però tampoc a trasplantaments d'òrgans o realitzar operacions quirúrgiques; per tant, tenen molta més importància que simplement frenar unes angines, per exemple. El mal ús que hem donat als antibiòtics al llarg dels anys ha implicat l'aparició de bacteris resistents, un problema considerat per l'OMS com una de les majors amenaces per a la futura salut humana, només noranta anys després d'haver sigut descoberta la penicil·lina (1928). A més, institucions com el *Ministerio de Salud, Servicios Sociales e Igualdad, Comunidades Autónomas*, ECDC o CDC consideren el problema com una prioritat sanitària a resoldre i estan bastant enfocats en ella.

### 3.1. Història:

#### Canvi de pensament

s. XVI

Theophrastus Phillipus Aureolus Bombastus von Hohenheim, també conegut com a Paracelso, va ser un alquimista que va reduir l'explicació del funcionament dels organismes a reaccions químiques i físiques i va canviar la manera de pensar cap a la medicina. Va determinar uns mètodes per a l'extracció dels principis actius (substàncies per les quals es produeix l'efecte farmacològic) de les preinscripcions afirmant que l'efectivitat no la donava el seu conjunt sinó que, dins de la preinscripció, cada substància específica tenia una funció específica. També va introduir el concepte de *dosís*, el qual és clau per administrar la quantitat exacta d'un medicament perquè sigui eficaç però no tòxic.

#### Teoria microbiana de la malaltia

s. XIX

Aquesta teoria sorgeix a partir de la necessitat de refusar la teoria de la generació espontània. El primer a intentar-ho va ser Redi, però, el definitiu va ser Louis Pasteur amb uns experiments que el van portar a les conclusions encertades de què l'aparició d'organismes sobre matèria en descomposició es donava a processos biològics en els quals interactuaven fongs, llevats i bacteris que hi havia a l'aire i aquests descomponen la matèria. Llavors va afirmar que un procés similar era el que portava a les malalties contagioses i infeccioses. Això va donar lloc al pensament i afirmació de què hi ha éssers vius que són capaços de produir substàncies que inactiven i maten altres éssers vius amb els quals conviuen.



## Primers antibiòtics

s. XX

E. de Freudenreich va descobrir el primer producte que funcionava com a antibacterià d'origen natural a causa de les seves investigacions sobre el pigment pirocianasa alliberat pel *Bacillus pirocyanus*. Més tard, R. Emmerich i O. Loew van demostrar que el pigment inhibia i destruïa el creixement bacterià; però va sorgir un gran problema: produïa efectes tòxics, i es va deixar d'utilitzar. A partir d'aquí, gran part de la comunitat científica es va posar a buscar la "bala màgica", un antibiòtic que fos capaç d'eliminar bacteris patògens sense fer mal l'organisme.

## Fleming

s. XX

En 1928, Alexander Fleming va trobar la buscada bala màgica, la penicil·lina. De fet, ho va fer per accident, ja que ell estava estudiant el germen *Staphylococcus aureus*, el qual causa infeccions greus; i quan va tornar al seu laboratori, després d'estar uns dies sense anar-hi, es va trobar amb la sorpresa de què en una de les plaques d'agar s'havia produït la lisis del germen a causa del creixement d'un fong al costat, el fong *Penicillium chrysogenum*.

## Ús d'antibiòtics en humans

s. XX

En 1939, René Dubos va aconseguir la tirotricina a partir de l'aïllament de bacteris de sòl *Bacillus brevis*. La tirotricina va ser el primer antibiòtic utilitzat per a curar malalties humanes; l'únic problema era la seva alta toxicitat i, per això, només s'utilitzava de manera tòpica, és a dir, aplicant-la en la pell, mai ingerint-la. A partir d'aquí es va començar a generalitzar l'ús d'antibiòtics, sobretot cap a la dècada dels cinquanta.

## 3.2. Tipus

Actualment, se'n coneixen uns cent tipus d'antibiòtics a la naturalesa i, a partir d'aquests, s'han creat sintèticament uns altres a partir de la seva modificació; el problema és que molts dels antibiòtics tenen les funcions repetides, és a dir, que ataquen a un mateix bacteri. Dins d'aquests antibiòtics s'han creat diferents famílies que es classifiquen per la seva eficàcia davant d'un tipus o un altre de bacteri, la seva activitat, la seva composició química o els seus mecanismes. Els antibiòtics més utilitzats, perquè són els més eficaços avui en dia, són els que pertanyen a les següents famílies:

### **$\beta$ -lactàmics:**

Aquest tipus constitueix la família més nombrosa de bactericides i, també, la més utilitzada a la pràctica en l'àmbit clínic. Actuen de manera lenta, ja que presenten escassa toxicitat, però posseeixen un marge terapèutic bastant ampli. La seva eficàcia es deu al fet que inhibeixen l'última etapa de la síntesi de la paret cel·lular bacteriana.

Pertanyen a aquesta família antibiòtics com la penicil·lina, la qual segueix tractant un nombre bastant gran d'infeccions clàssiques. Les cefalosporines, les quals s'administren per prevenir infeccions durant les intervencions quirúrgiques i a les infeccions comunitàries greus. Les carbapenemes, les quals duen a terme la seva funció sobre infeccions mixtes provocades per bacteris multirresistents. O les betalactamasas, les quals asseguren que l'ús de les penicil·lines sobre infeccions greus serà eficaç.

### **Fluoroquinolones**

Aquesta família d'antibiòtics actua inhibint la DNA-girasa en organismes gramnegatius, la qual s'encarrega de reduir la tensió dels filaments de DNA que es produeix pel sobre enrotllament d'aquestes durant la replicació del DNA; i inhibint la topoisomerasa IV en organismes grampositius, la qual actua

de la mateixa manera que la DNA-girasa. D'aquesta manera, per tant, no es podrà dur a terme la replicació del DNA.

S'utilitzen àmpliament en l'àmbit clínic, sobretot quan es tracta de tractar infeccions bacterianes respiratòries o urinàries. Es divideixen en varies generacions, ja que el primer tipus que va sortir (cap a l'any 1960) s'ha modificat sintèticament per millorar la seva capacitat d'inhibició. Alguns dels antibiòtics que pertanyen a aquest grup són: àcid nalidíxic i àcid pipemídic (primera generació), ciprofloxacina, ofloxacina i norfloxacina (segona generació), levofloxacina i sparfloxacina (tercera generació) i moxifloxacina i gatifloxacina (quarta generació).

### **Macròlids**

El seu mecanisme d'acció consisteix a unir-se a diferents bases del centre peptidiltransferasa de l'RNA, el qual s'encarrega de la formació dels enllaços peptídics entre els aminoàcids durant la traducció de l'RNA missatger i, per tant, durant la síntesi de proteïnes. Són eficaços contra la majoria d'organismes grampositius i microorganismes de creixement intracel·lular.

La seva tolerància en persones és bona i gairebé no dona efectes secundaris. Principalment, es destinen al tractament de malalties infeccioses respiratòries d'intensitat lleu o moderada. Alguns exemples d'antibiòtics pertanyents a aquest grup són: claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina, fidaxomicina, o azitromicina, entre d'altres.

### **Aminoglicòsids**

Cal destacar que aquest grup d'antibiòtics no era gaire utilitzat a causa de la seva alta toxicitat, però amb l'aparició de bacteris gramnegatius multiresistents s'ha hagut de recórrer a aquesta família d'antibiòtics. Per la seguretat de la persona, s'administren en monodosis i, d'aquesta manera, se n'han reduït els efectes tòxics considerablement.

Actuen sobre els bacteris inhibint el seu creixement, ja que ataquen els seus ribosomes i fan que aquests produeixin proteïnes anòmales. Alguns exemples són: amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, plazomicina, estreptomycinina i tobramicina.

### **3.3. Funcionament**

Els antibiòtics que coneixem són capaços d'actuar o bé sobre els bacteris grampositius o bé sobre els gramnegatius (explicades anteriorment) i tan sols uns pocs sobre les dues. Per realitzar la seva funció, les molècules que formen els antibiòtics s'han d'unir a les molècules presents en el bacteri per destruir-les, bloquejar-les o desactivar-les. Per tant, funcionen de diferents maneres, però tenint en comú que afecten estructures o processos vitals per a elles. Actuen inhibint la paret bacteriana (com els  $\beta$ -lactàmics, mencionats anteriorment), alteren la formació de proteïnes (els macròlids i els aminoglicòsids) i interferint en el metabolisme dels àcids nucleics (com les fluoroquinolones), a part d'això, alguns també actuen inhibint la síntesi de factors metabòlics dels bacteris.

Si els antibiòtics inhibeixen la paret bacteriana, estan aconseguint que el bacteri acabi explotant, literalment. Això es deu al fet que la paret actua, en part, regulant la pressió osmòtica de la cèl·lula, llavors si aquesta desapareix la cèl·lula queda exposada a una diferència molt gran de concentracions, entre la del medi i la interna, i això provoca que la pressió osmòtica no estigui regulada i, posteriorment, es produeixi una lisi de la cèl·lula.

Si els antibiòtics actuen alterant la formació de proteïnes, ataquen als ribosomes i interfereixen en diferents passos de la lectura del RNAm i la traducció de proteïnes, provocant que el bacteri es quedi sense estructura i sense reaccions metabòliques necessàries per a la seva supervivència. El problema d'aquests antibiòtics és que la formació de proteïnes és la mateixa en tots els éssers vius, per tant, podrien interferir també en la traducció humana i comportar-nos seriosos problemes, per això és molt important la

toxicitat selectiva, assegurant que l'antibiòtic només atacarà als ribosomes dels bacteris sense afectar sistemes homòlegs humans.

Els antibiòtics que actuen interferint en el metabolisme dels àcids nucleics, el que realment estan fent és bloquejar els enzims que s'encarreguen de desenrotllar el DNA quan s'ha de transcriure a RNAm, per tant, si no es pot desenrotllar, no podrà ser transcrit i, a l'hora, les proteïnes no podran ser traduïdes i ens trobaríem en el mateix problema que abans, els bacteris es queden sense estructura ni processos metabòlics necessaris per a ells. En aquests tipus d'antibiòtics, la toxicitat selectiva també és molt important.

La clau del seu funcionament es basa en tres condicions. La primera és que, en l'àmbit químic, els bacteris comptin amb la "diana" on s'ha d'adherir l'antibiòtic, és a dir, els bacteris han de ser les correctes per a cada antibiòtic i això es determina mitjançant cultius i estudis, els quals s'han de donar en el menor temps possible; si els cultius no són possibles o no es pot determinar el bacteri causant de la infecció, s'administren antibiòtics empírics que són vàlids tant per bacteris grampositius com negatius. La segona condició és que l'antibiòtic ha d'arribar a la "diana" en suficient quantitat i de manera regular, és a dir, la concentració en sang de l'antibiòtic ha de ser contínua durant el temps que sigui necessari per posar fi a la infecció. I, finalment, la tercera consisteix en el fet que l'antibiòtic arribi al seu destí sense ser modificat o inactivat des del moment en què entra al cos de l'individu fins que arriba a les colònies bacterianes.

Per aconseguir una bona administració s'han d'estudiar tots els paràmetres claus per obtenir el millor efecte possible. Això es determina en funció del tipus d'infecció, d'antibiòtic i de les característiques de la persona (edat, pes, patologies, etc.); a més, cal designar com s'administra l'antibiòtic, ja que pot ser per via digestiva, tòpica, intramuscular, intravenosa, etc. Tots aquests aspectes a tenir en compte es duen a terme per la farmacocinètica.

### 3.4. Antibiograma

Cada soca i cada colònia bacteriana és diferent. Per molt que un cas concret d'un gènere de bacteris sigui resistent a un antibiòtic no implica que tota la resta de colònies d'aquest gènere ho sigui. Per tant, dins de l'àmbit clínic, per saber quins antibiòtics es poden subministrar a cada soca bacteriana concreta es realitza un antibiograma, que és la prova microbiològica que determina la susceptibilitat als antibiòtics. És un mètode ràpid, senzill, sense risc biològic, reproduïble en altres laboratoris i barat. En l'àmbit clínic s'utilitzen més comunament els següents tipus:

**Antibiograma disc-difusió:** consisteix a col·locar uns 5-6 disquets de diferents antibiòtics sobre una placa de medi agar Müller-Hinton <sup>4</sup> ple d'una mostra de bacteri diluïda, després s'incuba durant 18h en una estufa i s'observen els resultats.



**Figura 7:** Antibiograma disc-difusió

**Font:** pròpia

Cada espècie bacteriana requereix un tipus d'antibiòtic i metodologia, és per això que per dur a terme els antibiogrames, tant la metodologia com l'anàlisi dels resultats es fa seguint les indicacions específiques per cada espècie que

es poden trobar a la web: [https://eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://eucast.org/clinical_breakpoints/). El problema és que és un mètode qualitatiu i no indica la concentració exacta d'antibiòtic que inhibeix el creixement bacterià.

**Antibiograma microdilució:** en aquest cas l'antibiograma es tracta d'una placa amb petits pous que contenen diferents concentracions d'antibiòtic, normalment es va doblant la concentració que es mesura en µg/ml. A cada

---

<sup>4</sup> Medi format per extracte de carn, caseïna, midó i agar dissolts en un 1L d'aigua en un pH ajustat al voltant de 7,3.

pou s'afegeix una solució de bacteri diluït i s'esperen 18h a què creixin o no els bacteris.

De la mateixa manera que en l'antibiograma de disc-difusió, la metodologia específica per cada gènere de bacteris es troba a la web: [https://eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://eucast.org/clinical_breakpoints/). La diferència és que, en aquest cas, els resultats els analitza una màquina i, per tant, l'informe és automàtic.

A més, aquest tipus d'antibiograma sí que és quantitatiu, ja que dóna la concentració exacta de cada antibiòtic per la qual s'inhibeix el creixement bacterià, el problema és que és menys econòmic, ja que s'han de comprar les plaques amb antibiòtics ja preparades.



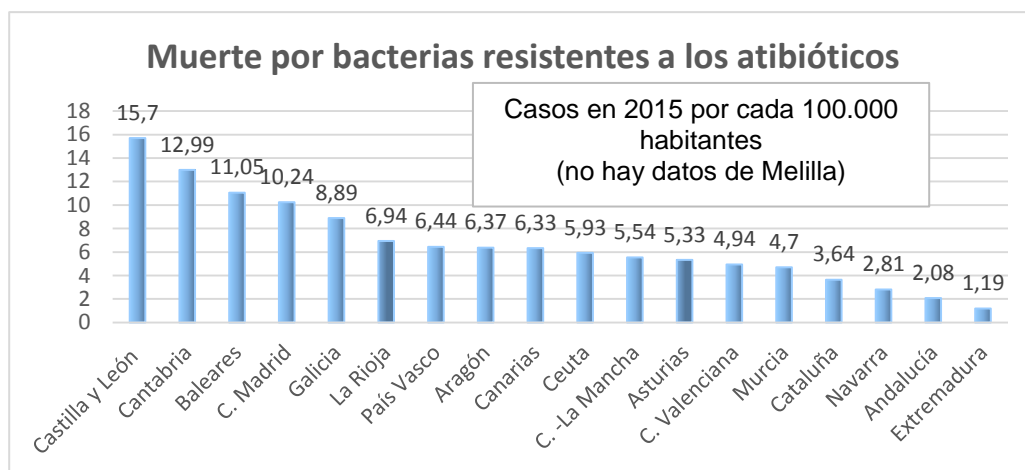
**Figura 8:** microdilució

**Font:** pròpia

## 4. RESISTÈNCIA DELS BACTERIS ALS ANTIBIÒTICS

Des del descobriment de la penicil·lina han passat uns 95 anys, 95 anys on hem estat utilitzant les 24 hores del dia, els 365 dies de l'any més de 100 tipus d'antibiòtics en tots els hospitals arreu del món, en totes les cases particulars i en tots els llocs on són necessaris. Això ha fet que els bacteris hagin après a conviure amb aquests antibiòtics i que la selecció natural hagi afectat en ells provocant que, en comptes d'haver aconseguit eliminar els bacteris patògens, el que hem fet ha sigut fer-los més forts. Això ha passat perquè en destruir tots els bacteris sensibles, els que han sobreviscut, els resistents, s'han reproduït massivament, provocant un greu problema.

Els bacteris només tenen una cosa en ment, sobreviure; no tenen mecanismes per a poder fer accions complexes, només es limiten a adquirir nutrients i reproduir-se, a fer el màxim possible per continuar vivint. Els antibiòtics provoquen un estrès en ells, ja que els estan matant, estan interferint en l'única acció que ells duen a terme, per tant, faran tot el possible per evitar-ho i, aquest estrès els ajuda a treure el pitjor possible d'ells. Per tant, com més antibiòtics prenem, estem seleccionant més quantitat de bacteris resistents. De fet, aquí en Espanya, es comencen a notar els efectes, com bé mostra aquest gràfic:



**Figura 9:** Morts per bacteris resistents als antibiòtics en Espanya al 2015.

**Font:** INE, Ministerio de Sanidad. Gobierno de España.



Han mort prop de 12.000 persones entre 2011 i 2015 a causa d'això. La mitja calculada és de 2.400 persones (2015) i es calcula que fins aquell moment havien incrementat les morts per resistència a antibiòtics un 38%, o sigui que avui en dia les xifres deuen ser molt més altes. Parlant de la Unió Europea, la resistència als antibiòtics suposa un 10% de les morts totals, per tant, unes 25.000 persones mortes a l'any segons les dades que proporciona l'Agència Europea de Seguretat Alimentària i el Centre Europeu per la Prevenció i Control de Malalties.

Xifres bastant alarmants, les quals ens anticipen un futur bastant preocupant on ens trobarem que la majoria dels antibiòtics no funcionaran i malalties que, fins avui en dia, són fàcilment curables, no ho seran i això implicarà un endarreriment en el model de sanitat al qual estem acostumats.

#### **4.1. Mutacions**

En la teoria, hem vist com actuen els antibiòtics quan es troben davant d'una infecció produïda per un bacteri, en la pràctica, però, les coses no passen de la mateixa manera. Això és a causa de les resistències que adquireixen els bacteris les quals són provocades per les mutacions que afecten els llocs on l'antibiòtic ataca, inhibint el seu procés.

Però, realment, que són les mutacions genètiques? Doncs bé, són alteracions completament atzaroses del material genètic. Normalment són negatives per l'individu i positives per a l'espècie, ja que donen variabilitat genètica i això provoca que si es dona un canvi de circumstàncies en el medi, la posterior adaptació és molt més fàcil per alguns individus, provocant la seva supervivència i, així, la de l'espècie. Per tant, gràcies a elles i als processos de selecció natural, les espècies evolucionen i garanteixen la seva continuïtat.

Hi ha diferents tipus de mutacions i es poden classificar de diferents maneres. Segons el seu origen poden ser naturals o induïdes; segons les cèl·lules a les quals afecten poden ser somàtiques o germinals; segons la seva expressió poden ser dominants o recessives; i, finalment, segons els seus efectes poden ser neutres, beneficioses, letals, patològiques o tetralògiques<sup>5</sup>. Però la classificació que realment interessa és la que es basa en el nivell d'informació genètica a la qual afecta. En aquest cas poden ser gèniques, també anomenades puntuals, que són aquelles que afecten la seqüència de nucleòtids d'un gen. Poden ser cromosòmiques, les quals alteren la seqüència de gens provocant canvis en el cromosoma. I, finalment, poden ser genòmiques, les quals alteren el nombre de cromosomes del genoma d'un individu. Per tot això, les cèl·lules tenen diferents mecanismes de correcció que actuen sempre revisant i corregint el material genètic per intentar evitar qualsevol tipus d'alteració, però això és gairebé impossible, ja que cada cop que una cèl·lula es divideix es produeix la duplicació del DNA i també la transcripció d'RNA i la traducció de proteïnes, això són milers de milions de filaments de DNA i RNA per revisar, per tant, és fàcil no aconseguir la perfecció absoluta en tots els processos i és en aquell moment on entren en joc les mutacions.

En el cas dels bacteris, cada cop que es reproduïxen han de duplicar més de quatre milions de bases nitrogenades, les quals formen el seu DNA, un cent per cent de precisió, per tant, és impossible. Si un bacteri té una mutació, en poques hores s'hauran obtingut 1.000 milions de bacteris que comptin amb aquesta mutació.

---

<sup>5</sup> Tipus de mutació que causa malformacions en l'individu que les pateix

## 4.2. Mecanismes de resistència

Els bacteris ja compten amb mecanismes de defensa davant dels antibiòtics, si, a més, dóna la casualitat de què les mutacions es donen en aquells mateixos llocs, els mecanismes seran molt més potents i efectius i passaran a ser anomenats mecanismes de resistència, ja que anul·laran l'efectivitat dels antibiòtics en els individus que les posseeixin.

Si una mutació es dóna en els gens que es tradueixen a les proteïnes que formen les "dianes" on s'han d'adherir les molècules dels antibiòtics per acabar amb els bacteris, aquests no els reconeixeran, ja que la seva estructura haurà canviat, i perdran tota la seva efectivitat. A més, es poden donar mutacions en altres llocs de la cèl·lula, com és en les bombes d'aflux<sup>6</sup> o en els porus de la membrana plasmàtica. En el cas de la bomba d'aflux, si es dóna una mutació que augmenti la seva activitat serà capaç d'expulsar l'antibiòtic amb més rapidesa i efectivitat, provocant que a aquest no tingui temps a atacar la cèl·lula. Si la mutació es dóna en la membrana plasmàtica provocant que perdi permeabilitat, els porus seran molt més petits i impediran el pas de moltes substàncies, impedint que l'antibiòtic passi a l'interior de la cèl·lula. També ens trobem amb mutacions puntuals que afecten els ribosomes, fent que canviïn de forma de manera que l'antibiòtic, tot i ser dins de la cèl·lula, no pugui reconèixer els ribosomes ni interferir en la seva funció. Finalment, també ens trobem amb uns enzims amb els quals compten els bacteris, que són els encarregats de destruir els antibiòtics abans que accedeixin a la cèl·lula, aquests enzims s'anomenen beta-lactamases i són un tipus d'enzims hidrolítics; si una mutació actua sobre elles i les fa més potents, seran capaços de destruir major quantitat d'antibiòtics.

---

<sup>6</sup> Sistema de bombeig de substàncies des de l'interior cap a l'exterior del bacteri. Pot servir per expulsar l'antibiòtic.

### 4.3. Intercanvi d'informació genètica

Els bacteris tenen la capacitat de traspasar-se els gens o grups de gens entre uns i altres. No és com en la resta d'éssers vius, on el traspàs d'informació genètica es dona en vertical, sinó que també pot haver-hi traspàs entre bacteris que es troben a prop els uns dels altres, intercanvi horitzontal. i això és deu a què el DNA travessa molt fàcilment les capes que recobreixen la majoria de bacteris.

Els bacteris poden cedir les molècules de DNA del seu cromosoma circular bacterià a altres bacteris del voltant gràcies als *plasmidis*. Els plasmidis són molècules circulars de DNA extracromosòmiques que es repliquen i transmeten independentment del cromosoma bacterià. Són capaços de sortir i entrar en diferents bacteris i, inclús, adherir-se al cromosoma bacterià i quedar-se per molt de temps en un altre bacteri, provocant que si aquesta es divideix, traspassi també la informació que conté el plasmidi a la seva descendència. Els plasmidis porten molts gens d'adaptació al medi i són els que, majoritàriament, s'encarreguen d'ajudar als bacteris a sobreviure en medis extrems. Per traspasar-ne un plasmidi, el bacteri transmissor fabrica una estructura en forma de tub que arriba fins al bacteri receptor i li transfereix el plasmidi, el qual va de citoplasma en citoplasma. Una curiositat és que no es poden traspasar plasmidis a bacteris que ja hi ha un plasmidi incompatible amb el qual s'ha de transferir. Al llarg d'aquests 95 anys en què hi ha hagut presència d'antibiòtics, els plasmidis han evolucionat molt. En utilitzar els antibiòtics hem aconseguit seleccionar els plasmidis que contenen gens de resistència als antibiòtics i així exponencialment, fins que, ara, els plasmidis estan gairebé plens de gens amb mecanismes de resistència als antibiòtics i, a més, com he explicat abans, aquests han acabat passant d'un bacteri a un altre.

## 5. ESTUDI DE LA RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS DE SOQUES BACTERIANES AÏLLADES DE FERIDES

Per tal de provar la primera hipòtesi del meu treball: “Pot ser en cap soca bacteriana que es troba en ferides quotidianes encara no s’ha desenvolupat cap resistència” he reproduït el procés complet que es duu a terme en els laboratoris clínics de Joan XXIII amb l’ajuda i la supervisió del doctor Frederic Gómez Bertomeu. S’ha realitzat:

- Una sembra i identificació de les soques que trobem en quatre casos reals de pacients amb infeccions bacterianes. Els casos són: **abscés a la bufeta, úlcera a la cama, úlcera al braç i infecció sanguínia.**
- Un estudi de la resistència a determinats antibiòtics que presenten els bacteris aïllats d’aquestes mostres.

S’han establert com a variables:

- Variable dependent: L’aparició o no de resistències
- Variable independent: Les diferents soques bacterianes

### 5.1. Sembra

#### Material

- Mostres
- Plaques petri (medi agar sang)<sup>7</sup>
- Nanses estèrils
- Estufa

---

<sup>7</sup> Medis de cultiu fets amb agar i sang de mamífers (generalment d’ovella, conill, cavall o humà) a una concentració del 5 al 10%.

## Procediment

Per la sembra arriben les quatre mostres de quatre pacients diferents que possiblement podrien ser infeccions bacterianes. Les tres primeres arriben amb escovilló<sup>8</sup>, la primera prové d'un pacient amb un abscess a la bufeta, la segona d'una úlcera a la cama, la tercera d'una úlcera al braç i l'última arriba en forma d'hemocultiu<sup>9</sup>, per possible infecció sanguínia. Totes les mostres és manipulen dins d'una campana que crea un corrent d'aire vertical, provocant que si els bacteris generen un aerosol no puguin ser aspirats per la persona que està manipulant les mostres.

El primer que s'ha de fer és sembrar els possibles bacteris. Per això, es necessiten plaques petri riques en nutrients i amb condicions favorables perquè el bacteri creixi; en el meu cas vam utilitzar plaques agar sang.

Per una banda, a les sembres de bacteris que provenen d'escovillons, el que es fa és fer una descàrrega en zig-zag a un costat de la placa i, després, aquesta descàrrega es va repartint en menys quantitat al voltant de la placa mitjançant la tècnica d'esgotament per poder observar-hi millor els possibles bacteris que creixin. Per altra banda, a la mostra que provenia d'un hemocultiu, se li extreu una petita part amb una xeringa i es descarrega una gota en la placa, s'esperen uns minuts a què s'absorbeixi i, després, amb la mateixa tècnica d'esgotament, es reparteix.

Un cop fet això es porten les plaques a una estufa a una temperatura de 37°C (més o menys la temperatura corporal) per a què, si hi ha bacteris, es sentin més confortables i creixin més ràpidament. Un cop fet això ens vam esperar 24 hores per observar els resultats.

---

<sup>8</sup> Raspall petit que serveix per la recollida i el transport de mostres biològiques en un medi aquós  
<sup>9</sup>Eina per diagnosticar la presència de bacteris en la sang.

## 5.2. Identificació

### Material

- Espectròmetre de masses (MALDITOF)
- Mostres
- Placa
- Matriu
- Pipeta

### Procediment

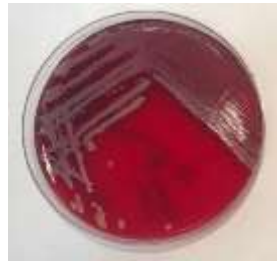
Al cap de 24 hores vam treure els bacteris de l'estufa i vam poder observar els següents resultats:



**Figura 10:** Mostra 1  
**Font:** pròpia



**Figura 11:** Mostra 2  
**Font:** pròpia



**Figura 12:** Mostra 3  
**Font:** pròpia

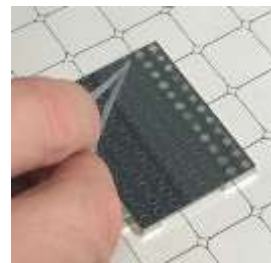


**Figura 13:** Mostra 4  
**Font:** pròpia

Com es veu, han crescut soques bacterianes en totes les plaques. Per tant, el següent pas a fer abans de sotmetre els bacteris a un antibiograma és identificar-los, ja que cadascun té uns antibiòtics específics que hi funcionen millor.

Per identificar-los s'utilitza l'aparell MALDITOF, que es tracta d'un espectròmetre de masses.

Primer, en una placa metàl·lica dividida en petits pous es posa una petita mostra d'una colònia del bacteri, cada mostra en un pou diferent. Després es fixa amb un àcid molt tòxic que s'anomena matriu, es deixa



**Figura 14:** placa

**Font:** pròpia

assecar durant uns minuts i s'introdueix a la màquina.

Aquesta crea un vuit i comença a analitzar els diferents

bacteris. Mentrestant, va comparant cada espectre amb la base de dades fins a trobar el que més se li assembla i donar el resultat final.

Si el resultat es troba entre 0.00 i 1.69 significa que la comparació no és exacta i que, per tant, el resultat pot ser no és encertat i es veu de color vermell. Si es troba entre 1.70 i 1.99 la identificació és de baixa confiança i caldria repetir-lo, surt en color groc. I si és troba entre 2.00 i 3.00 és completament fiable, i surt en color verd.

## Resultats

Els resultats de la identificació són els següents:

Nom de la mostra	Organisme (millor candidat)	Puntuació
Abscés a la bufeta	<i>Staphylococcus aureus</i>	2.32
Úlcera a la cama	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.26
Úlcera al braç	<i>Staphylococcus aureus</i>	2.38
Infecció sanguínia	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.06

**Figura 15:** Resultats de la identificació. **Font:** pròpia

Els *Staphylococcus aureus* són cocs grampositius i les *Pseudomonas aeruginosa* són bacils gramnegatius. Tots dos tipus de bacteris són molt comuns en infeccions humanes i part del dia a dia de l'hospital.



## 5.3. Estudi de la resistència mitjançant antibiogrames

### 5.3.1. Antibiograma disc-difusió

#### Material

- Tubs amb sèrum fisiològic (0,85g NaCl en 100ml d'aigua destil·lada)
- Escovillons i nanses estèrils
- Medi de cultiu agar Müller-Hinton
- Discs d'antibiòtics
- Estufa
- Mostra de bacteris

#### Procediment

Un cop realitzada la identificació dels bacteris, es procedeix a realitzar l'antibiograma, en primer lloc, el de disc-difusió.

El primer a fer és la preparació de l'inòcul. Per fer-ho s'agafa una petita mostra d'una de les colònies de bacteris amb una nansa estèril i s'introdueix en un tub d'assaig amb sèrum fisiològic. Després, mitjançant el turbidímetre, es calcula la terbolesa de l'aigua, la qual ha de coincidir amb el McFarland 0,5<sup>10</sup>. Si hi ha poca terbolesa, s'afegeix més quantitat de bacteris, en canvi, si n'hi ha molta, s'afegeix sèrum fins a tenir la mesura exacta.



**Figura 16:** turbidímetre

**Font:** pròpia

---

<sup>10</sup> Patró que indica que la terbolesa de l'inòcul correspon a  $1,5 \cdot 10^8$  cèl·lules bacterianes/ml. Pertany al grau més baix de l'Escala McFarland, la qual indica les referències per ajustar les diferents terboleses de dissolucions específiques.

El següent a fer és la inoculació de la placa. Per fer-ho és mulla un escovilló estèril en la dilució preparada anteriorment i es retira l'excés passant l'escovilló per les parets del tub. Després, la dilució s'expandeix per tota la placa petri lliscant l'escovilló tres vegades i girant 60° la placa entre els tres inòculs. Finalment, es deixa assecar durant 3 minuts abans de col·locar els disquets d'antibiòtics.

A continuació es col·loquen els disquets amb una màquina dispensadora i es deixa incubar en una estufa (37°C) durant unes 18 hores.

S'utilitzen els següents antibiòtics:

En el cas dels <i>Staphylococcus aureus</i>		
Símbol	Antibiòtic	Quantitat
CIP 5	Ciprofloxacina	5µg
LIN 10	Linezolida	10µg
ERY 15	Eritromicina	15µg
CMN 2	Clindamicina	2µg
GMN 10	Gentamicina	10µg
SXT 25	Trimetoprima + Sulfametoxazol	1,25µg + 23,75µg
PUM 200	Mupirocina	200µg
TET 30	Tetraciclina	30µg
TMN 10	Tobramicina	10µg
FOX 30	Cefoxitina	30µg

**Figura 17:** Antibiòtics disc-difusió *Staphylococcus aureus* **Font:** pròpia

En el cas de les <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Símbol	Antibiòtic	Quantitat
CIP 5	Ciprofloxacina	5µg
GMN 10	Gentamicina	10µg
AKN 30	Amicacina	30µg
PTZ 36	Piperacilina + Tazobactam	30µg + 6µg
SXT 25	Trimetoprima + Sulfametoxazol	1,25µg + 23,75µg
IPM 10	Imipenen	10µg
COL 10	Colistina	10µg
TMN 10	Tobramicina	10µg
CAZ 30	Ceftazidima	30µg
TIC 75	Ticracilina	75µg

**Figura 18:** Antibiòtics disc-difusió *Pseudomonas aeruginosa*. **Font:** pròpia

### 5.3.2. Antibiograma microdilució (CIM)

#### Material

- Tubs d'assaig amb sèrum fisiològic (0,85g NaCl en 100ml d'aigua destil·lada)
- Nansa estèril
- Placa preparada amb pous i antibiòtics
- Mostra de bacteris
- Medi agar sang
- Turbidímetre

#### Procediment

En primer lloc es fa la preparació de l'inòcul, igual que abans. Amb una nansa estèril s'agafa una petita quantitat de les colònies, s'introdueix en el tub d'assaig amb sèrum fisiològic i s'ajusta al McFarland 0,5.

Un cop fet això, es posa la dilució en un recipient i amb una màquina que agafa la quantitat exacta de dilució per pou, s'introdueix la mostra a la placa amb els pous d'antibiòtics. Després es porta a l'estufa i s'esperen 18h als resultats.

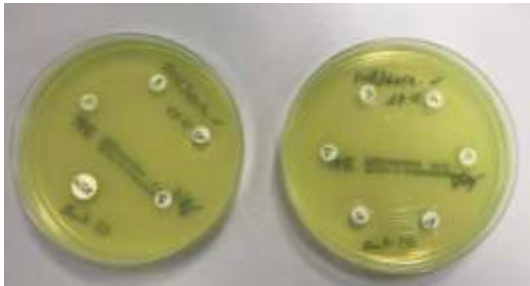
## 5.4. Resultats i anàlisi

En el cas del disc-difusió, els resultats són els següents:



**Figura 19:** Disc-difusió mostra 1

**Font:** pròpia



**Figura 20:** Disc-difusió mostra 2

**Font:** pròpia



**Figura 21:** Disc-difusió mostra 4

**Font:** pròpia



**Figura 22:** Disc-difusió mostra 3

**Font:** pròpia

A partir d'aquí es generen els següents informes:

### INFORME 1: Abscés a la bufeta (*Staphylococcus aureus*)

Antibiòtic	Diàmetre	Interpretació
Ciprofloxacina	<1	R
Linezolida	>21	S
Eritromicina	>21	S
Clindamicina	>22	S
Gentamicina	>18	S
Trimetoprima + Sulfametoxazol	>17	S
Mupirocina	>20	S
Tetraciclina	>22	S
Tobramicina	>18	S
Cefoxitina	>22	S

Figura 23: Informe mostra 1(disc-difusió). Font: pròpia

### INFORME 2: Úlcera a la cama (*Pseudomonas aeruginosa*)

Antibiòtic	Diàmetre	Interpretació
Ciprofloxacina	<1	R
Gentamicina	-	Comprovar amb CIM
Amicacina	<3	R
Piperacilina + Tazobactam	<1	R
Trimetoprima + Sulfametoxazol	-	Comprovar amb CIM
Imipenen	<1	R
Colistina	-	Comprovar amb CIM
Tobramicina	<5	R
Ceftazidima	<1	R
Ticracilina	<18	R

Figura 24: Informe mostra 2(disc-difusió). Font: pròpia

**INFORME 3: Úlcera al braç (*Staphylococcus aureus*)**

<b>Antibiòtic</b>	<b>Diàmetre</b>	<b>Interpretació</b>
Ciprofloxacina	<50	S
Linezolida	<21	S
Eritromicina	<21	S
Clindamicina	<22	S
Gentamicina	<18	S
Trimetoprima + Sulfametoxazol	<17	S
Mupirocina	<20	S
Tetraciclina	<22	S
Tobramicina	<18	S
Cefoxitina	>22	R

**Figura 25:** Informe mostra 3(disc-difusió). **Font:** pròpia

**INFORME 4: Infecció sanguínia (*Pseudomonas aeruginosa*)**

<b>Antibiòtic</b>	<b>Diàmetre</b>	<b>Interpretació</b>
Ciprofloxacina	>26	R
Gentamicina	-	Comprovar amb CMI
Amicacina	15	I
Piperacilina + Tazobactam	>50	S
Trimetoprima + Sulfametoxazol	-	Comprovar amb CIM
Imipenen	>50	S
Colistina	-	Comprovar amb CIM
Tobramicina	>18	S
Ceftazidima	<17	R
Ticracilina	<18	R

**Figura 26:** Informe mostra 4(disc-difusió). **Font:** pròpia

En el cas de la microdilució, els resultats són aquests:



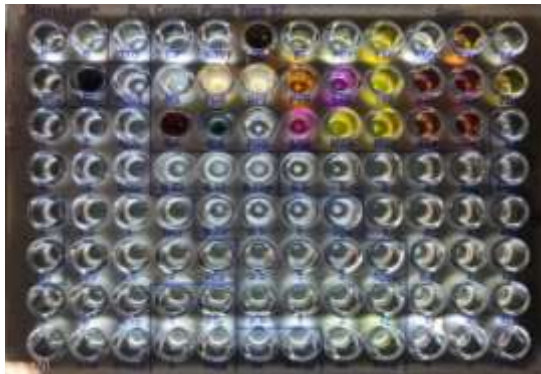
**Figura 27:** Microdilució mostra 1

**Font:** pròpia



**Figura 28:** Microdilució mostra 2

**Font:** pròpia



**Figura 29:** Microdilució mostra 3

**Font:** pròpia



**Figura 30:** Microdilució mostra 4

**Font:** pròpia

A partir d'aquí, es determina l'informe següent, que és el que li arriba al metge, on es mostra els antibiòtics que es poden subministrar a cada pacient i la quantitat exacta d'aquest.

La relació entre el diàmetre i la interpretació no té res a veure, ja que per cada tipus d'antibiòtic i depenent de l'espècie es considera eficaç o no, per tant, la interpretació està feta a partir de les dades proporcionades a la web:

[https://rucats.org/clinical\\_breakpoints/](https://rucats.org/clinical_breakpoints/)

### INFORME 1: Abscés a la bufeta (*Staphylococcus aureus*)

Antimicrobià	CIM	Interpretació
Penicil·lina	>0.25	R
Amox/a clav	<=4/2	R
Oxacilina	>2	R
Gentamicina	<=1	S
Tobramicina	<=1	S
Amicacina	<=8	S
Vancomicina	1	S
Teicoplanina	<=1	S
Daptomicina	<=0.5	S
Nitrofurantoïna	<=0.32	S
Ciprofloxacina	>2	R
Levofloxacina	>4	R
Eritromicina	<=0.5	S
Clindamicina	<=0.25	S
Tetraciclina	<=1	S
Linezolida	<=1	S
Trimet/sulfa	<=1/19	S
Rifampicina	<=0.5	S
Fosfomicina	<=32	S
Mupirocina	<=4	S

#### Llegenda

S: Sensible; R:resistent; I: Intermig

Figura 31: Informe mostra 1(microdilució)

Font: pròpia



## INFORME 2: Úlcera a la cama (*Pseudomonas aeruginosa*)

Antimicrobià	CIM	Interpretació
Ticracilina	>32	R
Pip/Tazo	>64	R
Ceftazidima	>32	R
Cefepima	>16	R
Aztreonam	4	S
Imipenen	>8	R
Meropenem	>8	R
Gentamicina	>8	R
Tobramicina	>8	R
Amicacina	32	R
Ciprofloxacina	>2	R
Levofloxacina	>4	R
Minociclina	>8	R
Fosfomicina	32	S
Colistina	$\leq 2$	S

**Figura 32:** Informe mostra 2  
(microdilució)

### INFORME 3: Úlcera al braç (*Staphylococcus aureus*)

Antimicrobià	CIM	Interpretació
Penicil·lina	>0.25	R
Amox/A Clav	<=4/2	S
Oxacilina	>2	S
Gentamicina	<=1	S
Tobramicina	<=1	S
Amicacina	<=8	S
Vancomicina	1	S
Teicoplanina	<=1	S
Daptomicina	<=0.5	S
Nitrofurantoïna	<=0.32	S
Ciprofloxacina	>2	R
Levofloxacina	>4	R
Eritromicina	<=0.5	S
Clindamicina	<=0.25	S
Tetraciclina	<=1	S
Linezolida	<=1	S
Trimet/Sulfa	<=1/19	S
Rifampicina	<=0.5	S
Fosfomicina	<=32	S
Mupirocina	<=4	S

Figura 33: Informe mostra 3 . microdilució)

Font: pròpia

#### INFORME 4: Infecció sanguínia (*Pseudomonas aeruginosa*)

Antimicrobià	CIM	Interpretació
Ticracilina	32	R
Pip/Tazo	<=8	S
Ceftazidima	2	S
Cefepima	4	S
Aztreonam	8	S
Imipenen	2	S
Meropenem	<=1	S
Gentamicina	4	S
Tobramicina	<=2	S
Amicacina	16	I
Ciprofloxacina	1	R
Levofloxacina	<=1	S
Minociclina	>8	R
Fosfomicina	64	S
olistina	<=2	S

Figura 34: Informe mostra 4 (microdilució). Font: pròpia

	Abscés bufeta <i>Staphylococcus aureus</i>	Úlcera cama <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Úlcera braç <i>Staphylococcus aureus</i>	Infecció sang <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Disc-difusió	1R	7R	1R	3R
Microdilució	5R	12R	3R	3R

Com es pot veure en els informes, totes quatre soques bacterianes han adquirit resistència a algun antibiòtic, essent la ulcera de la cama on s'han trobat més soques resistents.

## 6. ÚS DELS ANTIBIÒTICS: ESTUDI SOCIAL

La segona part de la meva part pràctica consisteix en un estudi social sobre una part de la població de Tarragona. Per fer aquest estudi he realitzat una enquesta via *on-line* que han respost 284 persones de Tarragona. La primera part de l'enquesta, que consta de 6 preguntes, està dividida en un estudi entre franges d'edat (joves i adults) i la segona és un estudi global sense tenir en compte les edats.

### 6.1. Resultats i anàlisi

- **Edat:**

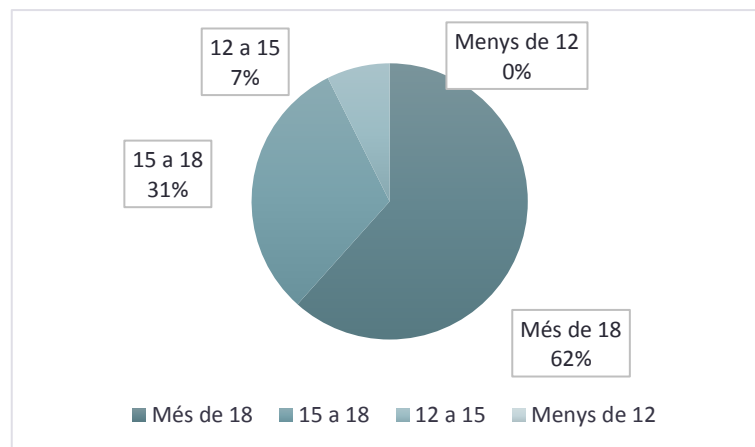


Figura 35: Gràfic pregunta 1. Font: pròpia

- **Qui t'administra els antibiòtics?**

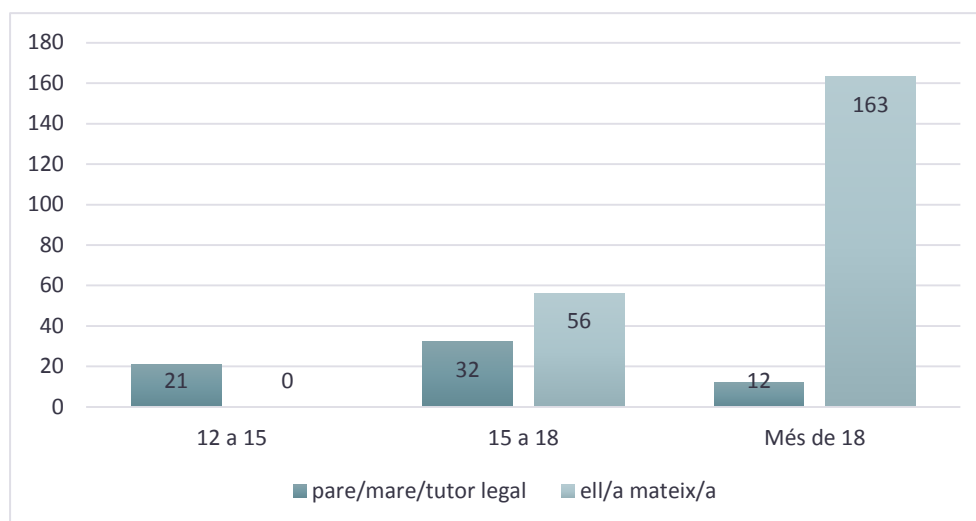
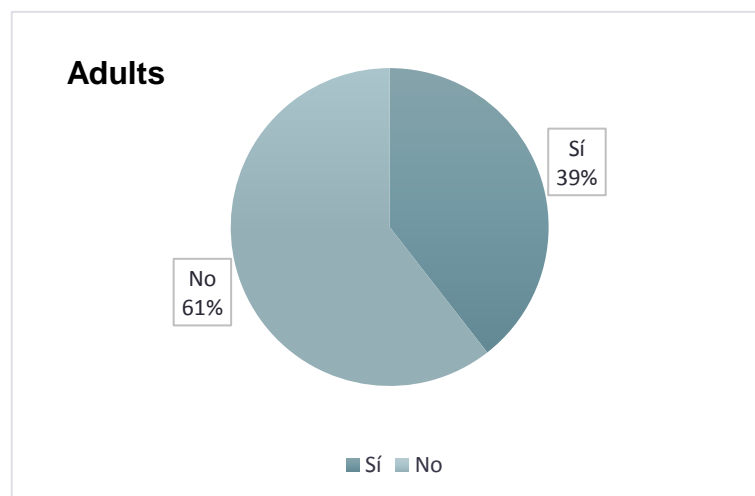


Figura 36: Gràfic pregunta 2. Font: pròpia

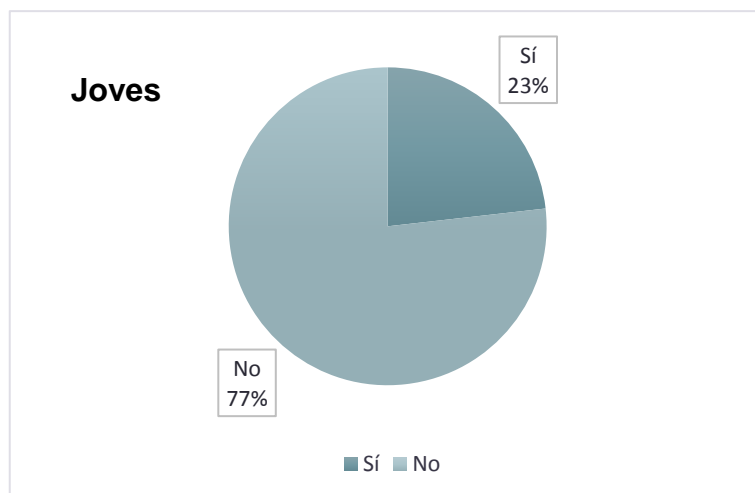
A partir d'aquests dos gràfics he pogut crear els dos grups dividits per edats dels que parlava abans. Els nens de 12-15 anys han indicat en l'enquesta que els hi administren els antibiòtics els seus pares o tutors legals, per tant, el tractament queda a càrrec d'un adult. Entre els 15 i 18, hi ha 32 que també els hi administren els antibiòtics els seus pares i hi ha 56 que ho fan ells mateixos. I, finalment, en els més grans de 18, independentment de si se'ls administren ells mateixos o els seus pares, el tractament està en mans d'un adult.

Per tant, un grup estarà format pels joves que es tracten a si mateixos (56) i un altre els adults que es tracten a si mateixos o als seus fills (228).

- **Algun cop has pres antibiòtics sense que t'ho receptés el metge?**

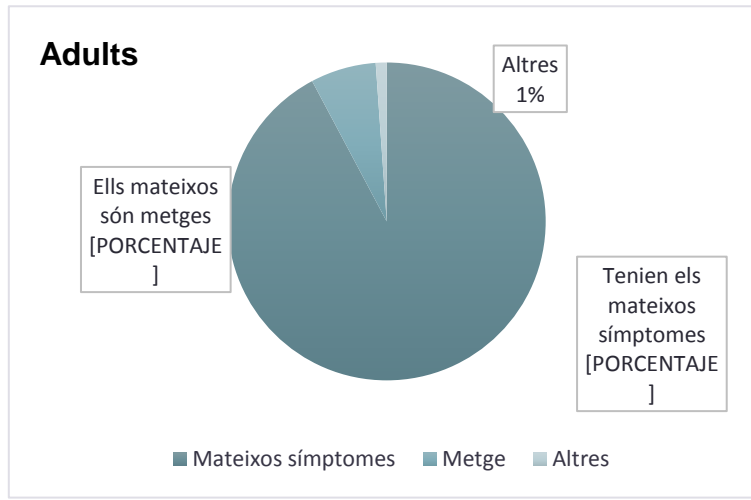


**Figura 37:** Gràfic adults pregunta 3. **Font:** pròpia

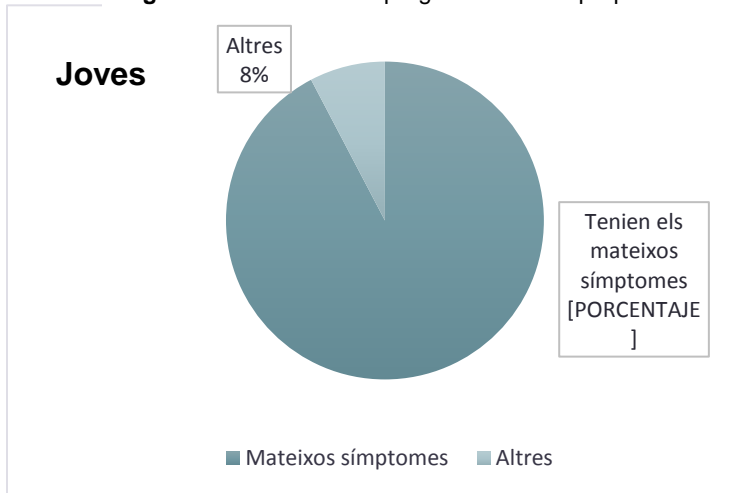


**Figura 38:** Gràfic joves pregunta 3. **Font:** pròpia

- **Sí la resposta anterior és sí, per què ho has fet?**



**Figura 39:** Gràfic adults pregunta 4. **Font:** pròpia



**Figura 40:** Gràfic joves pregunta 4. **Font:** pròpia

Amb les dues respostes anteriors es pot veure com hi ha un percentatge de joves més gran que pren antibiòtics sense anar al metge. Dins de tots dos grups d'edat es compleix que el 92% diu que tenien els mateixos símptomes que altres vegades, això em sembla un error molt greu, ja que s'han de fer proves sempre perquè els símptomes són molt ambigus i es pot tractar de qualsevol agent patogen.

A més, dins dels adults, un 7% són metges. En aquests casos he de confiar en què ho fan amb les proves pertinents ja que, molts cops, els metges recepten antibiòtics sense assegurar-se que la malaltia està provocada per un bacteri, per tant, si es tracta d'això dóna igual si es tracta d'un metge o no, ja que l'error l'estan cometent igualment.

Algunes de les respostes que he agrupat en "Altres" especificaven que, per exemple s'havien vist obligats a prendre antibiòtics perquè es trobaven en un país asiàtic i no volien/podien acudir al metge o que algun cop havien pres antibiòtics sense recepta mèdica abans de saber les conseqüències que això comporta.

- **Quan et trobes millor deixes de prendre't l'antibiòtic encara que no s'hagi acabat el tractament?**

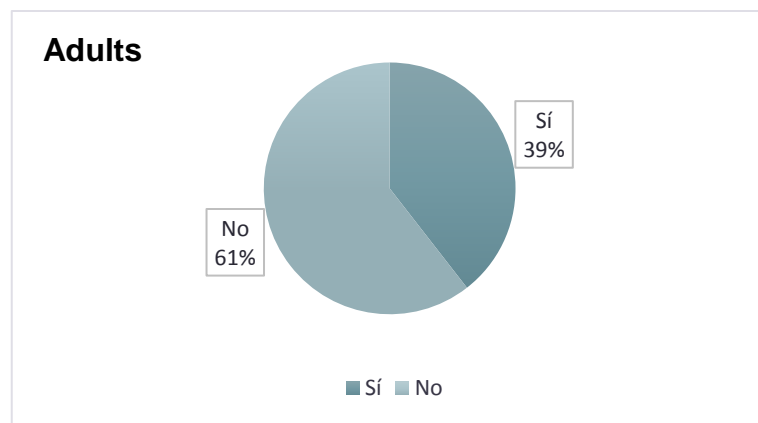


Figura 41: Gràfic adults pregunta 5. Font: pròpia

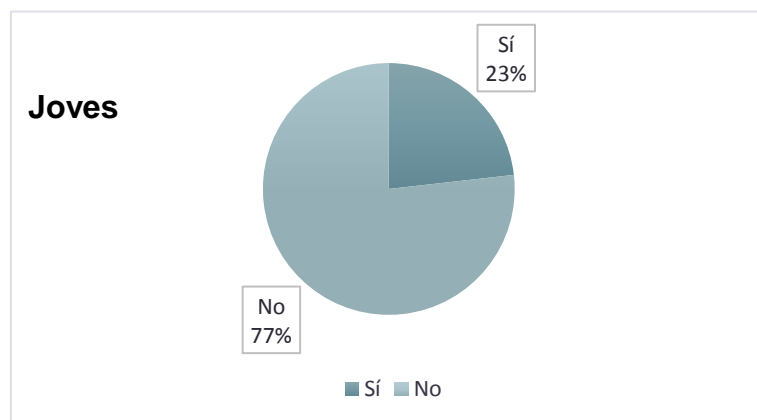
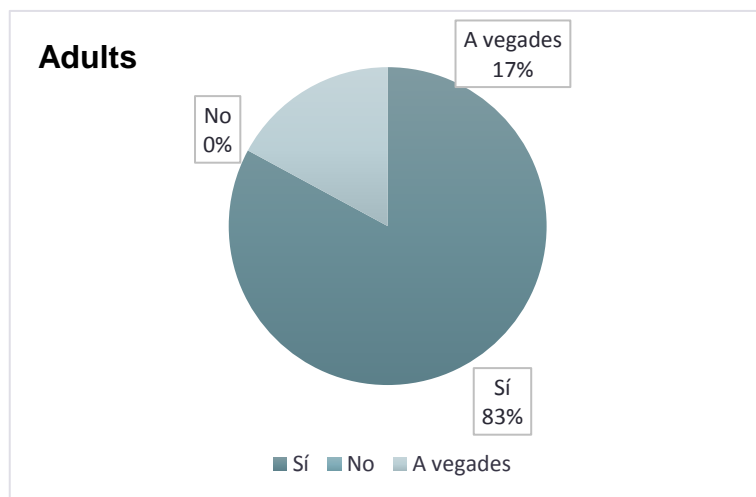


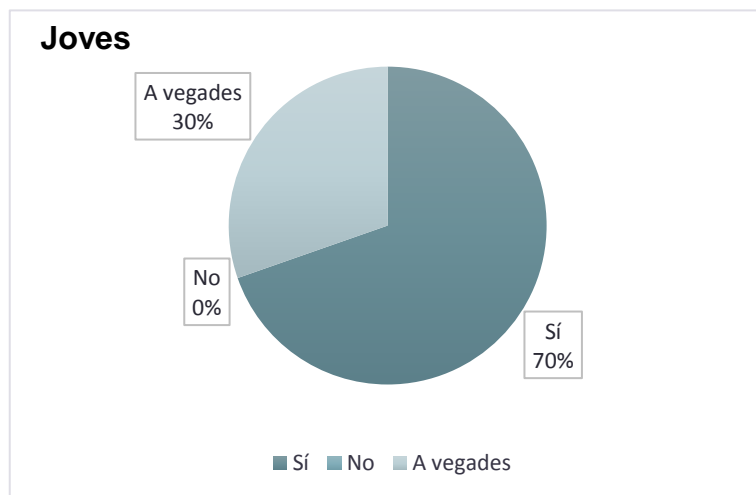
Figura 42: Gràfic joves pregunta 5. Font: pròpia

Com es pot veure, en aquest cas hi ha un percentatge més gran d'adults que no acaba el tractament. Molta gent es pensa que quan es troba millor l'antibiòtic ja ha fet efecte i ja es pot tallar amb el tractament, però això és un greu error perquè, en aturar-se una quantitat de dosi específica d'antibiòtic en sang, potser queden uns pocs bacteris que, al cap d'uns dies, proliferaran i la infecció tornarà, pot ser fins i tot més forta, ja que els bacteris que hauran quedat seran aquells resistents a l'antibiòtic.

- **Compleixes amb els horaris establerts pel metge?**



**Figura 43:** Gràfic adults pregunta 6. **Font:** pròpia

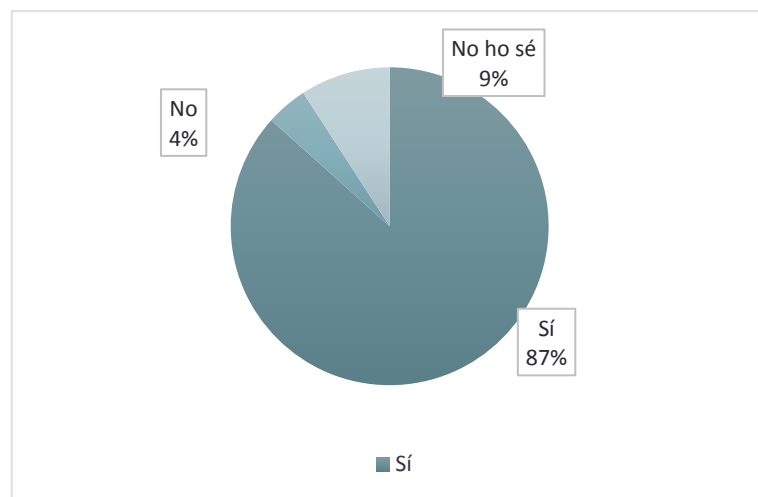


**Figura 44:** Gràfic joves pregunta 6. **Font:** pròpia



Finalment, es pot veure com hi ha més percentatge d'adults complint els horaris i respectant els temps marcats pel metge. Això pot ser degut al fet que els joves no posen la suficient atenció en les hores, els hi costa seguir horaris marcats, és per això, que considero que en aquest aspecte haurien de ser controlats per adults, ja que per acabar amb un bacteri es necessiten dosis uniformes i una concentració continua d'antibiòtic en l'organisme, sinó, un altre cop s'estan seleccionant els bacteris resistents.

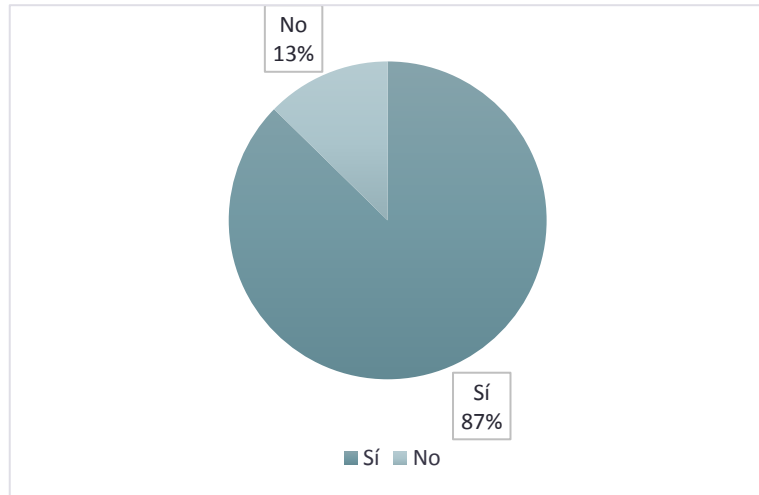
- **Creus que fas un bon ús dels antibiòtics:**



**Figura 45:** Gràfic pregunta 7. **Font:** pròpia

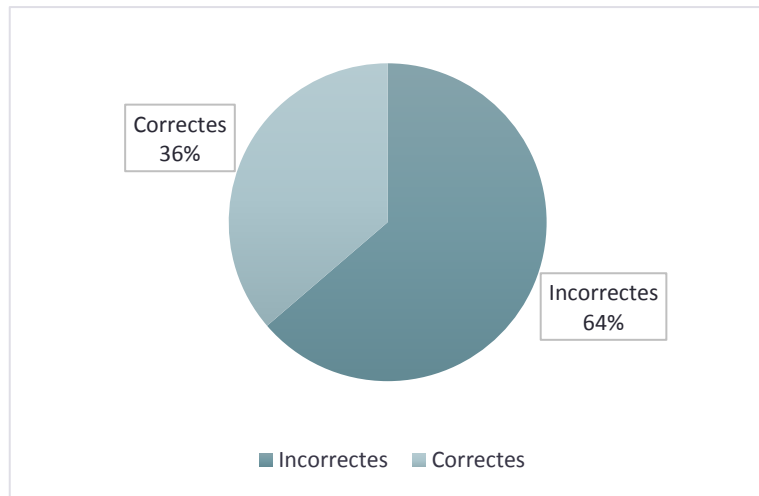
Com es pot veure en el gràfic, un 87% de les persones que han participat en l'enquesta creuen que fan un bon ús dels antibiòtics però, prèviament, he pogut comprovar que això no és cert ja que, de manera general, adults i joves han pres antibiòtics sense consultar-ho amb el metge, s'han saltat els horaris i han tallat amb el tractament abans de temps. Per tant, haurien de reconsiderar la seva resposta i adonar-se d'aquelles coses que fan malament a l'hora de prendre un antibiòtic.

- **Creus que pot ser perjudicial fer un mal ús dels antibiòtics?**



**Figura 46:** Gràfic pregunta 8. **Font:** pròpia

- **Si la resposta anterior és sí, per què?**



**Figura 47:** Gràfic pregunta 9. **Font:** pròpia

En aquesta pregunta, al ser d'escriure, hi ha infinitat de respostes, però només 90 d'elles són encertades. Dins del meu criteri, he considerat correctes aquelles que feien referència a què l'abús dels antibiòtics comporta l'aparició de resistències cap a ell i incorrectes aquelles que no parlaven d'aquest efecte. Dins de les incorrectes predomina la resposta que fer un mal

ús dels antibiòtics comporta debilitat al sistema immunitari i efectes secundaris nocius per l'organisme. Això és incorrecte, ja que els antibiòtics ataquen només als bacteris. Sí que és veritat que poden destruir part de la nostra flora bacteriana, però després es recupera, per tant, no ens causen cap agreujament en la salut.

A partir de les últimes preguntes de l'enquesta, puc extreure que les persones no estan realment informades, a banda de que la majoria de la gent creu que fa un bon ús dels antibiòtics quan realment no, 248 persones diuen que fer un mal ús dels antibiòtics és dolent, però només 90 saben el perquè, és a dir, un 36% de la gent. Una xifra, per mi, preocupant, ja que és un tema del que tothom hauria d'haver sentit a parlar i hauria de conèixer a la perfecció per tal de no cometre cap error i agreujar el problema.

## 7. CONCLUSIONS

Al principi del treball es vam plantejar quatre hipòtesis i, després de gairebé un any investigant podem arribar a les següents conclusions:

En primer lloc, rebutjar la primera hipòtesi: “Potser els bacteris que es troben en ferides quotidianes encara no han desenvolupat cap resistència”, ja que mitjançant les diferents anàlisis d’identificació i els antibiogrames de disc-difusió i de microdilució (CIM) de cada soca bacteriana de les quatre mostres de ferides: abscess a la bufeta, úlcera a la cama, úlcera al braç i infecció sanguínia, s’ha trobat al menys alguna soca resistent a antibiòtics. A les mostres de l’abscess a la bufeta i úlcera al braç les principals soques trobades eren de *Staphylococcus aureus*. Les soques provinents d’abscess a la bufeta ha presentat presenten resistència a 5 antibiòtics, mentre que la d’úlcera al braç presenta resistència a 3 antibiòtics. A les mostres de úlcera a la cama i infecció sanguínia les principals soques trobades eren de *Pseudomonas aeruginosa*. Les soques provinents de l’úlcera a la cama ha presentat presenten resistència a 12 antibiòtics, mentre que la d’ infecció sanguínia ha presenta resistència a 3 antibiòtics. Tot hi que el major nombre de soques resistents que s’han trobat a l’úlcera de la cama, no podem establir una diferència entre el tipus de ferida i la quantitat de soques diferents ja que l’espècie bacteriana és diferents

En segon lloc, la hipòtesi: “Potser a la població hi ha una desconeixença generalitzada sobre la resistència als antibiòtics” es pot afirmar que no és del tot certa ja que només el 31% del total tenen informació sobre el tema.

En tercer lloc la hipòtesi “Potser en la població de Tarragona hi ha, majoritàriament, una mala utilització dels antibiòtics” és certa ja que mitjançant l’anàlisi de les enquestes es pot veure com no es fa un ús adequat dels antibiòtics. Un 39% d’adults (més de 18 anys) ha pres alguna vegada antibiòtics sense recepta mèdica i un 23% de joves (entre 15 i 18 anys que

prenen medicaments per sí mateix). També un 39% d'adults deixa de prendre medicaments quan és troba bé encara que no hagin acabat el tractament i un 23% entre els joves que prenen medicaments per sí mateix. Respecte que si compleixen amb l'horari establert pel metge, aquí els resultats són similars i es respecta bastant els horaris, 83% els adults i 70% els joves.

I finalment, respecte a la quarta: "Potser l'edat influeix en la mala utilització dels antibiòtics", podem veure que la diferència és mínima, tot i que entre els adults la mala utilització dels antibiòtics és més elevada que entre els joves.

Aquests resultats són significatius perquè un mal ús d'antibiòtics és una de les causes principals de l'aparició de la resistència bacteriana a aquests antibiòtics. Que el percentatge de joves sigui lleugerament menor pot ser degut a que els joves prenguin menys antibiòtics per tenir millor salut que les persones d'edat avançada. Que els adults fan un pitjor ús dels antibiòtics, és preocupant perquè són els encarregats, no només de subministrar-se els antibiòtics a si mateixos, sinó que també de subministrar-los als seus fills. Tot hi així és important que les noves generacions prenguin consciència del problema.

Amb aquesta enquesta també crec que s'ha contribuït a informar un petit percentatge de la població de Tarragona, ja que al final de l'enquesta s'afegia un petit paràgraf sobre la importància de fer un ús adequat dels antibiòtics.

*"La resistència als antibiòtics és una amenaça real i actual. A l'abusar d'un antibiòtic o fer-ne un mal ús, interrompent el tractament o no administrant les dosis a les hores corresponents, estem afavorint a l'aparició de resistències en els bacteris que comportaran que, en un futur, no tinguem cap antibiòtic vàlid i qualsevol infecció bacteriana comporti un greu risc per la salut. És de vital importància començar a conscienciar-nos de què cal consumir adequadament els antibiòtics per intentar frenar la catàstrofe que se'ns acosta".*

El dilema que se'ns presenta és que per una banda es sap el necessari i imprescindible que és un bon antibiòtic, de fet, ens salven la vida contínuament. Però, per l'altra banda hem de fer un consum moderat i correcte però, per no crear més bacteris resistents.

També cal buscar altres alternatives a l'ús d'antibiòtics, de manera que en disminuir el seu ús potser aturem aquesta carrera a la creació de resistència bacteriana. Des de l'OMS s'ha desenvolupat un pla mundial per acabar amb el problema, insisteixen que els treballadors de la salut no han de receptar ni dispensar antibiòtics sense comprovar que la malaltia prové d'un bacteri i a menys que sigui realment necessari. També demanen que els usuaris de l'atenció sanitària només prengui antibiòtics si han sigut receptats per un professional sanitari qualificat i que no aturin el tractament abans de temps per molt bé que es trobi el pacient. A més es fa una crida als agricultors i treballadors del sector agrícola per tal que els antibiòtics administrats als animals només es donin sota supervisió veterinària. També es demana a les instàncies governamentals una millora en la vigilància d'infeccions resistents, regular l'ús adequat de medicaments de qualitat i informar els ciutadans sobre el perill que comporta un ús excessiu d'antibiòtics. I, finalment, a la indústria farmacèutica es volen accelerar i intensificar els esforços per desenvolupar tant nous antibiòtics com noves alternatives. Entre aquestes altres alternatives que s'estan estudiant tenim: pèptids antimicrobians, pèptids<sup>12</sup> capaços de destruir bacteris presents en animals, plantes i fongs. Teràpies en fags. Bacteris depredadors, com per exemple *Bdellovibrio bacteriovorus*, és tracta d'un bacteri que ataca a altres adherint-se a la seva membrana exterior, emergeix filaments, es reproduïx i fa que el bacteri hoste exploti, alliberant els milers de rèpliques del bacteri invasor. Modificant bacteris amb tècniques d'enginyeria genètica per evitar la resistència als antibiòtics

## 8. BIBLIOGRAFIA WEBGRAFIA

- Oteo Iglesias, Jesús. (2016): *La resistencia a los antibióticos. La amenaza de las superbacterias*. Madrid: Editorial Catarata. ISBN: 978-84-9097-214-4.
- Pimienta-Rodríguez, Elsa T. (2013): *Tratamiento con bacteriófagos como una alternativa antimicrobiana potencial*. Revista CENIC Ciencias Biológicas, Vol. 44, No. 2, 2013. Ciudad de la Habana: Editorial CENIC. ISBN: 0253-5688.
- Projecte: "Saber fer": *Biologia 1r Batxillerat*. Barcelona: Editorial Grup Promotor Santillana. ISBN: 978-84-9047-672-7.
- Ramos Vivas, José. (2019): *Superbacterias*. Córdoba: Guadalmazán, editorial Almuzara. ISBN: 978-84-17547-06-6.
- Apella, María C. & Araujo, Paula Z. (2005). *Microbiología de agua. Conceptos básicos*. Plataforma Solar de Almería.  
[https://www.psa.es/es/projects/solarsafewater/documents/libro/02\\_Capitulo\\_02.pdf](https://www.psa.es/es/projects/solarsafewater/documents/libro/02_Capitulo_02.pdf)  
[consulta: 16-07-2020]
- Ateka, O., Cobos-Trigueros, N., Pitart, C. & Vila, J. (2009). *Macrólidos y cetólidos*. Revista *Enfermedades infecciosas y Microbiología Química*, Elsevier. Science Direct.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X09003401> [consulta: 15-07-2020]
- Belloso, Waldo H. (2010). *Reseña histórica: Historia de los antibióticos*. Hospital Italiano de Buenos Aires.  
[https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias\\_attachs/47/documentos/7482\\_102-111-belloso.pdf](https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/7482_102-111-belloso.pdf) [consulta: 26-06-2020]
- Berlanga, M. & Guerrero, R. (2006). *La "inmortalidad" procariótica y la tenacidad de la vida*. Departament de Microbiologia, Universitat de Barcelona.  
[http://crinoidea.semicrobiologia.org/pdf/actualidad/SEM32\\_16.pdf](http://crinoidea.semicrobiologia.org/pdf/actualidad/SEM32_16.pdf) [consulta: 16-07-2020]
- Biller, Steven J., Chisholm, Sallie W., Roggensack, Sara E., Schubotz, F., Summons, Roger E. & Thompson, Anne W. *Bacterial Vesicles in Marine Ecosystems*. Revista Science. <https://science.sciencemag.org/content/343/6167/183.full> [consulta: 8-11-2020]
- Bou, G., Fernández-Olmos, A., García, C., Sáez-Nieto, Juan A. & Valdezate, S. (2011). *Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología*, Revista

*Enfermedades Infecciosas y Microbiología Química*, Elsevier. Science Direct.

<https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-metodos-identificacion-bacteriana-el-laboratorio-S0213005X11001571> [consulta 12-10-2020]

- Castrillón Rivera, Laura E., Padilla Desgarenes, C. & Palma Ramos, A. (2007). *Péptidos antimicrobianos: antibióticos naturales de la piel*. *Dermatología Rev Mex* Vol. 51, No. 2, marzo-abril, 2007. Research Gate.  
[https://www.researchgate.net/profile/Laura\\_Castrillon5/publication/228781849\\_Peptidos\\_antimicrobianos\\_antibioticos\\_naturales\\_de\\_la\\_piel/links/55099d170cf2d7a2812d8ae3/Peptidos-antimicrobianos-antibioticos-naturales-de-la-piel.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Laura_Castrillon5/publication/228781849_Peptidos_antimicrobianos_antibioticos_naturales_de_la_piel/links/55099d170cf2d7a2812d8ae3/Peptidos-antimicrobianos-antibioticos-naturales-de-la-piel.pdf) [consulta: 8-11-2020]
- Cerón González, G., Colín-Castro, Claudia A., Franco-Cendeja, R., Hernández-Durán, M., López-Jácome, Luis E. & Ortega-Peña, S. (2014). *Las tinciones básicas en el laboratorio de microbiología*. *Revista de Investigación en Discapacidad*, Vol. 3, No. 1.  
[https://www.medigraphic.com/pdfs/invdisc/ir-2014/ir141b.pdf?fbclid=IwAR3z9\\_ljzoGBF2taww\\_xeAuX2t1CkNP71GcChg-iew\\_43tDohre\\_o7mAlnM](https://www.medigraphic.com/pdfs/invdisc/ir-2014/ir141b.pdf?fbclid=IwAR3z9_ljzoGBF2taww_xeAuX2t1CkNP71GcChg-iew_43tDohre_o7mAlnM) [consulta: 20-7-2020]
- Cordero, E., Molina, J., Pachón, J. & Palomino, J. (2009). *Aminoglucósidos y poliximinas*, *Revista Enfermedades infecciosas y Microbiología Química*, Elsevier. Science Direct.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X09000986> [consulta: 15-07-2020]
- Guidol, F. & Marín, M. (2003). *Antibióticos betalactámicos*, *Revista Enfermedades infecciosas y Microbiología Química*, Elsevier. Science Direct.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X03728730> [consulta: 15-07-2020]
- Kuno-Vargas, A. & Vargas-Flores, T. (2014). *Morfología bacteriana*. *Revista de Actualización clínica*, 49(2), 2594-2598. Metabase.  
[http://metabase.uaem.mx/bitstream/handle/123456789/1466/280\\_2.pdf?sequence=1](http://metabase.uaem.mx/bitstream/handle/123456789/1466/280_2.pdf?sequence=1) [consulta: 20-7-2020]
- Leyva, E. & Leyva, S. (2008). *Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades*



medicinales. Sociedad Química de México.

[https://www.researchgate.net/profile/Socorro\\_Leyva/publication/268004257\\_Fluoroquinolonas\\_Mecanismos\\_de\\_accion\\_y\\_resistencia\\_estructura\\_sintesis\\_y\\_reacciones\\_fisicoquimicas\\_importantes\\_para\\_propiedades\\_medicinales/links/555f4e7c08ae8c0cab30afa9/Fluoroquinolonas-Mecanismos-de-accion-y-resistencia-estructura-sintesis-y-reacciones-fisicoquimicas-importantes-para-propiedades-medicinales.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Socorro_Leyva/publication/268004257_Fluoroquinolonas_Mecanismos_de_accion_y_resistencia_estructura_sintesis_y_reacciones_fisicoquimicas_importantes_para_propiedades_medicinales/links/555f4e7c08ae8c0cab30afa9/Fluoroquinolonas-Mecanismos-de-accion-y-resistencia-estructura-sintesis-y-reacciones-fisicoquimicas-importantes-para-propiedades-medicinales.pdf) [consulta: 15-07-2020]

- Martínez, Virginia. (2013). *Catabolismo de los polihidroxicanoatos en la bacteria depredadora "Bdellovibrio Bacteriovorus": aplicaciones biotecnológicas y diseño de nuevos sistemas para la extracción de bioplástico en cultivos bacterianos*. CSIC - Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB), Universidad Complutense de Madrid. <https://digital.csic.es/handle/10261/143723> [consulta: 8-11-2020]
- Morán, Alberto. (2018). *Antibióticos*. Dciencia. <https://www.dciencia.es/antibioticos/> [consulta: 22-06-2020]
- Mota, M. & Pérez, M. (2008). *Temas de bacteriología y Virología Médica, Cap. 2: Morfología y Estructura bacteriana*. Instituto de Higiene – UdelaR. <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/MorfologiayEstructuraBacteriana.pdf> [consulta: 16-07-2020]
- Serrano-Pérez, Juan José. (2011). *De Paracelso a la medicina moderna: donde la química y la física van de la mano*. Real Sociedad Española de Química. <file:///C:/Users/HP/Downloads/Dialnet-DeParacelsoALaMedicinaModerna-3794139.pdf> [consulta: 26-06-2020]
- World Health Organization & Sprenger, M. (2017). *¿Cómo detener la resistencia a los antibióticos? Siga los consejos de la OMS*. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/mediacentre/commentaries/stop-antibiotic-resistance/es/> [consulta: 8-11-2020]