

# RESISTÈNCIA MICROBIANA ALS ANTIBIÒTICS

Francesc Gudiol<sup>a</sup>

En el transcurs de només mig segle, els antibiòtics han aconseguit canviar les perspectives de la humanitat pel que fa a les malalties infeccioses. En el món industrialitzat, l'ús d'aquests fàrmacs, juntament amb els programes de vacunació i les millores en l'habitatge, la higiene i l'estat nutricional de les persones, ha originat una gran disminució de la incidència, la morbiditat i la mortalitat ocasionades per moltes infeccions.

En els països en vies de desenvolupament, els seus efectes s'han deixat notar molt menys, ateses les importants deficiències sanitàries existents i la gran importància dels factors socials i econòmics en la lluita contra les malalties.

Al nostre medi, en un període d'eufòria excessiva, entre els anys 70 i 80, es va arribar a suggerir que la lluita contra les malalties infeccioses estava pràcticament guanyada, ja que hom disposava d'antibiòtics capaços de "matar-ho tot". No cal dir que aquesta predicció va resultar ésser del tot falsa, ja que des d'aleshores han aparegut un gran nombre de malalties produïdes per agents infecciosos nous, ha augmentat la incidència de malalties infeccioses clàssiques que es consideraven quasi controlades i molts patògens causants d'infeccions freqüents s'han tornat resistents als antibiòtics.

Ara, al tombant del nou mil·lenni, es parla abastament de les malalties infeccioses emergents i reemergents, de les causes del seu augment (tabla I), dels seus agents etiològics (taula II) i del seu impacte futur. Una de les causes que expliquen el seu augment, a banda d'un seguit de factors econòmics, demogràfics i socials i d'altres relacionats amb l'estat immunitari de les persones, és justament la resistència antibiòtica. Tanmateix, dins dels agents causants de "noves" infeccions, hi trobem també organismes clàssics, però que presenten la peculiaritat d'haver-se fet resistents a diversos antimicrobians. Per tant, la resistència microbiana als antibiòtics es percep ara com un important problema de salut pública arreu del món, que és causa de preocupació i debat tant a nivell científic com a nivell polític i social.

## Naturalesa i causes de la resistència

Els bacteris han evolucionat durant molts milions d'anys en el nostre món i es troben abastament disseminats per tota la matèria biològica, de la qual són una part substancial, inclo-

**TAULA I**  
Causes de l'augment de les infeccions

Creixement de la població
Canvis climàtics i ambientals
Pobresa, malnutrició
Migració forçada
Conflictes armats
Facilitat per viatjar
Conductes socials de risc
Medicina més agressiva
Us excessiu d'antibiòtics

**TAULA II**  
Agents causals d'infeccions emergents i reemergents

Microorganismes nous
Microorganismes "sapròfits"
Microorganismes antics que han ressorgit de nou
Microorganismes associats a malalties "no infeccioses"
Microorganismes resistents als antibiòtics

**TAULA III**  
Mecanismes de resistència microbiana als antibiòtics

Producció d'enzims inactivants
Disminució de la permeabilitat
Sistemes d'expulsió activa
Canvis en la proteïna diana

ent-hi el cos humà. Moltes espècies són sapròfites i viuen a la nostra pell i les mucoses; eventualment poden comportar-se com a oportunistes, envair els nostres teixits i causar-nos una infecció, igual que fan alguns bacteris patògens que ens arriben de l'exterior. Per a l'home, aquest fet és molt important perquè el pot fer emmalaltir i mori, però per als bacteris probablement sigui trivial o anecdòtic. Fins al descobriment dels antibiòtics, substàncies capaces de difondre's pels teixits i matar als bacteris invasors, no disposàvem de cap recurs extern eficaç per a combatre aquestes infeccions. La utilització de la penicil·lina, primer, i d'altres famílies d'antimicrobians posteriorment, va suposar un canvi radical en la lluita contra moltes infeccions. El problema és que els bacteris, en qüestió de pocs anys, han aconseguit posar en marxa mecanismes per a contrarestar l'efecte d'un bon nombre d'antibiòtics: és a dir, s'han fet resistents (taula III).

Els organismes resistents elaboren unes proteïnes que, per diferents mecanismes, anul·len l'acció d'un o diversos antibiòtics. Cada una d'aquestes proteïnes s'expressa en un gen, anomenat gen de resistència, que no era present (ó evident) en el seu ancestre. Segons l'experiència de Hugues i els seus col·laboradors, publicada a "Nature" l'any 1983, els bacteris aïllats de pacients en l'anomenada era preantibiòtica pràctica-

<sup>a</sup>Servei de Malalties Infeccioses. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

ment no tenien cap gen de resistència. Aquests gens, dels quals s'hi han descrit ja més d'un centenar, han anat apareixent amb l'ús dels antibiòtics; alguns de forma ràpida (resistència dels estafilococs a la penicil·lina) i d'altres molt més lentament (resistència del pneumococ a la penicil·lina). No es coneix amb precisió per què o com sorgeixen aquests gens, però sí que l'ús dels antibiòtics es relaciona amb la seva aparició. Malgrat l'observació de Hugues, es pensa que la majoria estaven presents en la natura abans de l'ús clínic dels antibiòtics i que la pressió selectiva exercida per aquests ha determinat la seva selecció (emergència) i la posterior disseminació de la resistència. Respecte de l'emergència, pot ser que alguns gens hagin estat transferits d'espècies estranyes i que hagin aparegut en el cromosoma bacterià o en els plàsmids, o bé que determinats bacteris hagin hagut d'esperar mutacions necessàries per a produir alteracions de gens propis. Els bacteris porten el gen de resistència en els cromosomes, en els plàsmids (loops d'ADN que poden transferir la resistència d'una espècie a una altra), i en els transposons (segments d'ADN que poden transferir la resistència entre plàsmids). Determinats gens de resistència, un cop apareguts, es troben a diferents llocs geogràfics ben aviat. La biologia molecular ha permès evidenciar la disseminació intraspècies i interespècies, fins i tot a llocs ben distants, a través de clons i de plàsmids.

Atesa la relació entre organismes i antibiòtics, l'aparició de resistència és un fenomen biològic inevitable, conseqüència d'un procés de selecció natural. Sota els efectes de l'antibiòtic, les poblacions més sensibles moren, mentre que les mutants més resistents sobreviuen i poden multiplicar-se i transmetre la resistència als seus descendents o a altres espècies bacterianes. Aquest fenomen, però, es veu molt afavorit per l'ús abusiu i incorrecte dels antibiòtics en la profilaxi i tractament de les infeccions humanes, així com en l'agricultura i la ramaderia. L'ús inadequat es veu potenciat per la manca d'educació sanitària, la publicitat mal orientada i, en ocasions, el màrqueting fraudulent. L'administració de fàrmacs poc actius, de dosis subòptimes o de tractaments massa curts, freqüents sobre tot als països pobres, determina en gran mesura la selecció de mutants resistents. És obvi que les deficiències sanitàries, les guerres, les migracions massives i la degradació del medi ambient, entre d'altres desgràcies, han d'afavorir la quantitat de malalties infeccioses tractades precàriament i el desenvolupament de resistències.

### Rellevància de la resistència

L'aparició de la resistència antibiòtica com a fenomen global i progressiu, més enllà de l'existència de soques especials o casos esporàdics, té conseqüències importants. La més rellevant és que complica el tractament d'un bon nombre d'infeccions, contra les quals ja no es poden utilitzar els antibiòtics

**TAULA IV**  
**Resistència microbiana als antibiòtics: problemes més rellevants**

<b>Àmbit comunitari</b>
Pneumococs resistents a beta-lactàmics i macrolíds
Meningococs resistents a la penicil·lina
Gonococs resistents a la penicil·lina
Enterobacteris resistents a les quinolones
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> multiresistent
<i>Plasmodium falciparum</i> resistent a la cloroquina
<b>Àmbit hospitalari</b>
Estafilococs resistents a la meticil·lina
Enterococs resistents als glicopèptids
Enterobacteris productors de beta-lactamases d'espectre ampliat
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistent
<i>Acinetobacter baumannii</i> multiresistent

considerats d'elecció per la seva eficàcia i seguretat, fet que obliga el metge a provar noves combinacions o fàrmacs de segona línia. En alguns casos això pot comportar un augment de la morbiditat i la mortalitat de la malaltia (per exemple, infeccions nosocomials per bacils gram negatius), o afavorir-ne la progressió (per exemple, infecció epidèmica per estafilococs resistents a la meticil·lina) o contribuir a l'augment de la seva prevalença (per exemple, infecció tuberculosa); en moltes ocasions aquestes conseqüències es presenten de forma combinada. En d'altres casos, la resistència no sembla que tingui efectes aparents sobre el pronòstic, perquè hi ha la possibilitat d'emprar tractaments alternatius molt eficaços, sempre però a un cost superior. Una altra conseqüència és que, amb més o menys fonament, influeix i condiona els hàbits de prescripció dels metges, quasi sempre en la direcció d'escollir els antibiòtics més nous i d'espectre més ampli. En el moment actual, la resistència afecta un ventall ampli i divers d'organismes causants d'infeccions de gran rellevància, tant a la comunitat com als hospitals (taula IV).

Dins dels aspectes positius derivats d'aquest fenomen, s'ha de destacar la influència que ha tingut en els avenços aconseguits en el coneixement de l'epidemiologia i els mecanismes moleculars de la resistència i l'estímul que ha comportat per a la investigació de nous antibiòtics. En aquest sentit, cal dir que el descobriment i la comercialització d'un nou antibiòtic és un procés molt lent i car i que, de fet, no ha aparegut cap família nova d'antibacterians, amb un mecanisme d'acció diferent des de fa més de trenta anys. Pràcticament totes les novetats, fora del camp dels antivírics, han consistit en modificacions d'antibiòtics ja coneguts, per tal d'augmentar la seva potència, ampliar-ne l'espectre o millorar-ne les propietats farmacocinètiques. Ara mateix sembla que els bacteris han corregut més i millor que nosaltres: ja hi ha organismes patògens que són resistents a tots els antibiòtics coneguts, mentre que les perspectives de disposar-ne de nous no són gaire clares. Els més pessimistes s'atreveixen a dibuixar un futur sense antibiòtics, on les malalties infeccioses probablement tornarien a tenir un paper protagonista, decisiu en la qualitat i les expectatives de vida de la població, com potser alguns dels nostres avis o besavis encara recordin.

## Accions

Malgrat que ja fa anys que es parla del greu problema de salut que comporta l'augment progressiu de la resistència microbiana als antibiòtics i de la quantitat de literatura científica sobre el tema, no sembla que s'hagi arribat a un punt d'inflexió. Contràriament, el problema és cada cop més profund i complex: hi ha un ús excessiu d'antibiòtics en els països industrialitzats, mentre que en els països en vies de desenvolupament hi ha una subutilització d'antibiòtics eficients a les dosis adequades, a causa de la pobresa i a la falta de seguiment i control.

Recentment, l'Organització Mundial de la Salut, mitjançant el seu informe de l'any 2000, s'ha fet ressò del problema, després de recollir l'opinió dels seus experts i d'informes tècnics de comitès governamentals i de diverses societats científiques. El propòsit és el desenvolupar una estratègia a nivell mundial per a contenir la resistència, construint aliances entre els ens que més hi tenen a veure: governs, organitzacions internacionals, organitzacions no governamentals, indústria farmacèutica, sectors sanitaris públics i privats. Els components d'aquesta estratègia es podrien resumir en els punts següents:

1. Seguir les recomanacions publicades per la OMS en matèria de prevenció i control, sobre tot pel que fa a les vacunacions, a l'atenció integrada de les malalties prevalents a la infància (AIEPI) i les malalties de transmissió sexual.
2. Potenciar els sistemes integrats de vigilància de la resistència microbiana.
3. Posar en marxa programes d'educació del personal sanitari i dels consumidors sobre l'ús dels medicaments.
4. Impulsar una publicitat i uns sistemes de promoció adequats i responsables, actuant d'acord amb les companyies farmacèutiques.
5. Potenciar programes específics de contenció de la resistència a nivell hospitalari i ambulatori.
6. Elaborar polítiques integrades d'ús racional d'antibiòtics des de la comunitat a l'hospital.
7. Reduir l'administració d'antibiòtics al bestiar.
8. Impulsar la investigació de nous antibiòtics i vacunes.
9. Ampliar la disponibilitat de medicaments essencials.
10. Assegurar l'accés de les persones sense recursos econòmics als antimicrobians més eficaços.

De l'aplicació eficaç d'aquest "decàleg" depèn en gran mesura l'evolució futura de la resistència microbiana als antibiòtics. Probablement s'ha arribat ja a una situació suficientment complexa perquè sigui difícil recuperar l'activitat de molts antibiòtics clàssics enfront de diversos agents infecciosos; no obstant, això, des del gran nombre de coneixements adquirits recentment sobre la naturalesa, els mecanismes i les causes de la resistència i assumint l'enorme importància del problema, hem de pensar que encara és possible aturar-ne el progressió.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Alastair JJ Wood, Howard S Gold, Robert C. Moellering. Antimicrobial-Drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335: 1445-1451.
2. Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med* 1997; 337: 491-492.
3. Cohen MJ. Epidemiology of drug resistance: implications for a postantimicrobial era. *Science* 1992; 257: 1050-1055.
4. O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Supl. 1): S2-S8.
5. Finch RG. Antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 125-128.
6. Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 459-465.
7. Gro Harlem Grundtland. Overcoming antimicrobial resistance. World health organization report on infectious diseases 2000. [www.who.int/infectious-disease-report/2000/intro.htm](http://www.who.int/infectious-disease-report/2000/intro.htm).

## EVOLUCIÓ DE LA RESISTÈNCIA ALS ANTIPIÒTICS

Encara que a la dècada dels setanta es va suggerir que la lluita contra les malalties infeccioses estava pràcticament guanyada, el canvi de segle ens ha portat l'aparició de les malalties produïdes per agents nous, l'augment de la incidència de malalties infeccioses que es consideraven gairebé controlades (malalties emergents i reemergents) i l'aparició de patògens resistents als antibiòtics.

La resistència microbiana als antibiòtics es presenta com un important problema de salut pública a tot el món. Els bacteris, en qüestió de pocs anys, han posat en marxa mecanismes per a contrarestar l'efecte d'un gran nombre d'antibiòtics: la producció d'enzims inactivants, la disminució de la permeabilitat, els sistemes d'expulsió activa o els canvis en la proteïna diària. L'aparició de resistència és un fenomen biològic inevitable, conseqüència d'un procés de selecció natural i aquest fenomen es veu afavorit per l'ús incorrecte dels antibiòtics en la profilaxi i en el tractament de les infeccions humanes, en l'agricultura i en la ramaderia.

La conseqüència més important d'aquest problema és que dificulta el tractament d'un bon nombre d'infeccions; en alguns casos, això comporta un augment de la morbiditat i la mortalitat de la malaltia (infeccions nosocomials per gramnegatius), n'afavoreix la progressió per estafilococs resistents a la meticil·lina o l'augment de la prevalença (infecció tuberculosa).

L'Organització Mundial de la Salut, en el seu informe de l'any 2000, proposa desenvolupar una estratègia a nivell mundial per a contenir el problema de la resistència als antimicrobians.

## EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIPIÓTICOS

Aunque en la dècada de los setenta se sugirió que la lucha contra las enfermedades infecciosas estaba pràcticamente

ganada, el cambio de siglo ha traído consigo la aparición de enfermedades producidas por agentes nuevos, el aumento de la incidencia de enfermedades infecciosas que se consideraban casi controladas (enfermedades emergentes y reemergentes) y la aparición de patógenos resistentes a los antibiòticos.

La resistencia microbiana a los antibiòticos se presenta como un importante problema de salud pública en todo el mundo. Las bacterias, en cuestión de pocos años, han puesto en marcha mecanismos para contrarrestar el efecto de gran número de antibiòticos: producción de enzimas inactivantes, disminución de la permeabilidad, sistemas de expulsión activa o cambios en la proteína diana. La aparición de resistencias es un fenómeno biológico inevitable, consecuencia de un proceso de selección natural y este fenómeno se ve favorecido por el uso abusivo e incorrecto de los antibiòticos en la profilaxis y tratamiento de las infecciones humanas, en la agricultura y en la ganadería.

La consecuencia más importante de este problemas que dificulta el tratamiento de un buen número de infecciones; en algunos casos, ello comporta un aumento de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad (infecciones nosocomiales por gramnegativos), favorece su progresión por estafilococos resistentes a la meticilina) o el aumento de su prevalencia (infección tuberculosa).

La Organización Mundial de la Salud, en su informe del año 2000, propone desarrollar una estrategia a nivel mundial para contener el problema de la resistencia a los antimicrobianos.

## DEVELOPMENT OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

In the 1970s it was suggested that the fight against infectious diseases had practically been won. However, the change of century has brought with it the appearance of infectious disease produced by new agents, an increase in the incidence of infectious diseases believed to be almost under control (emerging and re-emerging diseases) and the appearance of antibiotic-pathogens.

Microbial antibiotic resistance is a significant public health problem throughout the world. In just a few years, bacteria have developed mechanisms to counteract the effects of many antibiotics, such as the production of deactivating enzymes, reduction in permeability, active expulsion systems or changes in the target protein. The appearance of resistance is an inevitable biological phenomenon resulting from a process of natural selection and is encouraged by the excessive and inappropriate use of antibiotic in the prophylaxis and treatment of human infections, as well as in agriculture and stockbreeding.

The most serious consequence of antibiotic resistance is that it hampers the treatment of a large number of infections; in some cases, this increases the morbidity and mortality of the disease (Gram-negative nosocomial infections), encourages their progression (methicillin-resistant staphylococci) or increases their prevalence (tuberculous infection).

The World Health Organization's Report 2000 proposes the development of a worldwide strategy to contain the problem of antimicrobial resistance.

# INFECCIONS NOSOCOMIALS EN EL NOU MIL·LENI

M. Sabrià Leal<sup>1</sup>

En els països desenvolupats el concepte de qualitat assistencial va adquirint cada vegada un protagonisme més gran. La societat exigeix una medicina moderna, d'acord amb el seu desenvolupament econòmic i, al mateix temps, exempta de complicacions. Aquest nivell d'exigència, absolutament lògic, ensopega, malgrat tot, amb una realitat també incontrovertible. L'evolució de la medicina, en tots els seus vessants, ha condicionat una longevitat superior i una exposició més important a tecnologies més agressives per a la població malalta. En els hospitals aquest fet és molt evident. L'edat mitjana de la població que hi atenen és cada vegada més gran, augmenta el nombre de malalts sotmesos a tractaments immunosupressors i tenir-ne cura requereix l'ús de tècniques agressives que comporten riscos importants per a la salut. Així doncs, el que d'una banda es bó -prolonguem la vida dels malalts- es converteix en un problema quan valorem aquests fets.

Les infeccions adquirides en l'hospital s'engloben dins d'aquest marc problemàtic conseqüent a la medicina d'aquests dies. Conegudes des de fa anys, adquireixen en l'última dècada un protagonisme més gran perquè, a més d'haver estat i continuar estant allí, es busquen ara amb un interès més gran, es quantifiquen i s'intenten prevenir. Estem tot i així encara a les antípodes del que el nou mil·lenni oferirà a aquest tipus de problema. Malgrat tot la lluita de tots els que ens dediquem a aquesta problemàtica consisteix a intentar convertir el que actualment constitueix un malson (*nightmare*) en una situació que fregui l'idil·lic (nirvana). Gens fàcil.

La infecció nosocomial sorgeix a conseqüència de la interacció del pacient amb el medi hospitalari. Els nous tractaments per al càncer, l'ampliació dels programes de transplantament, tant en quantitat com en inclusió de nous òrgans de transplantament, el desenvolupament de noves formes de teràpia, com ara la teràpia gènica, estan millorant la supervivència dels nostres malalts, però al mateix temps generen un tipus de població més immunodeprimida i molt especialment susceptible a les agressions externes de tipus infeccioses. Aquestes agressions poden classificar-se en directes i ambientals.

Dins de les agressions directes assenyalarem el sondatge urinari, els procediments quirúrgics, la ventilació mecànica, la inserció de catèters endovenosos i l'antibioticoteràpia. Existeix

**TAULA I**  
Infeccions nosocomials vehiculades per l'aire\*

Virus de la influència i la parainfluença
Virus respiratori sincicial
Virus varicella-zòster
<i>Acinetobacter anitratus</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Aspergillus</i> sp.

\*En el segle II d.C. Galè va indicar que, quan molts individus contreen una malaltia i es morien al mateix temps, era precís considerar l'aire que respirem.

actualment àmplia documentació sobre aquest tipus d'infeccions i s'estan assenyalant pautes tendents a disminuir-ne la incidència en la majoria de centres hospitalaris.

Dins de les agressions ambientals, menys estudiades, hi ha aquelles vehiculades per l'aire i l'aigua, en relació amb els sistemes de ventilació i de distribució de l'aigua sanitària, respectivament.

A la taula I s'assenyalen els principals microorganismes relacionats amb infeccions nosocomials de transmissió aèria. *Mycobacterium tuberculosis* és el màxim exponent d'aquest grup. La cadena epidemiològica i els mecanismes de prevenció de la tuberculosi nosocomial són ben coneguts i adaptats a tots els hospitals del nostre entorn. La irrupció de la SIDA ha incrementat la conscienciació per aquesta malaltia en l'àmbit intrahospitalari per la descripció de brots causats per microorganismes multiresistents. Tot i així, no deixa de ser un vell conegut amb el qual sabem enfrontar-nos malgrat que ens canviï la fesomia.

No passa el mateix amb l'*Aspergillus*. Conegut des del 1759 en el regne vegetal, apreciada la seva capacitat de multiplicar-se en els animals el 1842 i descrit com a responsable de quadres d'hipersensibilitat o micetomes pulmonars des de l'any 1897, no ha estat fins molt recentment que s'ha constatat la seva capacitat per a causar infeccions invasives i moltes vegades mortals. Aquesta major agressivitat de l'*Aspergillus* coincideix amb la introducció dels corticoides sistèmics, amb l'observació de neutropènies profundes i sostingudes en el marc de quimioteràpies agressives i amb el desenvolupament dels transplantaments. L'impacte mediàtic d'aquestes infeccions ha estat espectacular en els últims anys en el nostre país i això ha impulsat que l'administració i molts hospitals es planegin actuacions preventives més eficaces en front d'aquestes infeccions. Tot i així, moltes són les preguntes que encara cal respondre per a enfrontarnos amb eficàcia a aquest pro-

<sup>1</sup>Unitat de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona.