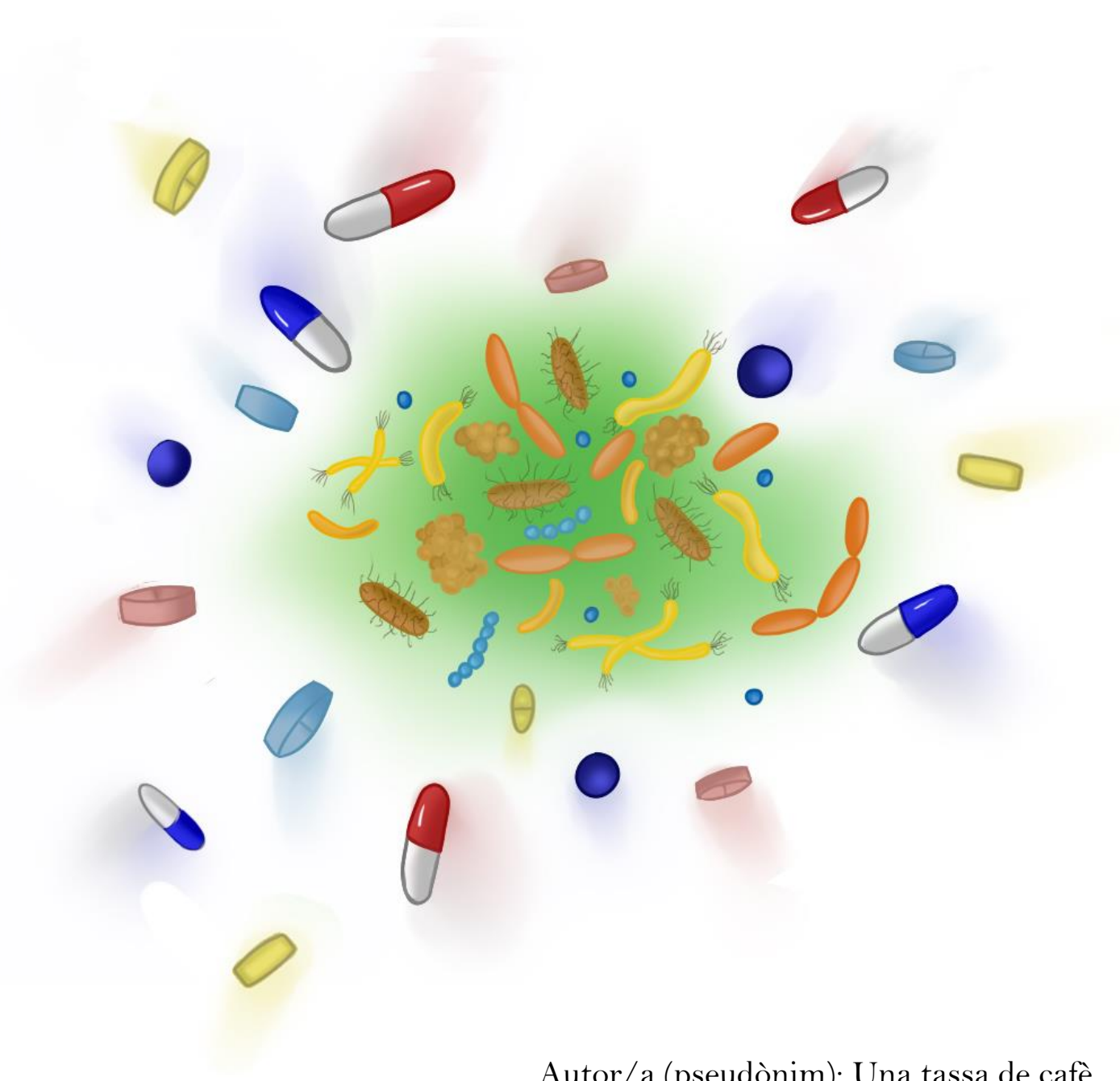


# RESISTÈNCIA BACTERIANA

## A TRAVÉS DE LA PENICIL·LINA



Autor/a (pseudònim): Una tassa de cafè

Curs: 2020-2021

# Abstract

Penicillin does its function when, after ingesting them, it binds to the PBPs (Penicillin-binding proteins), proteins that constitute the peptidoglycan from the cell wall of the bacteria, and prevents their proper functioning. The malformation of the cell wall leads to the lysis of the Gram positive bacteria or to a fragile envelope of the Gram negative bacteria. In order to survive this antibiotic, the bacteria created resistance with the enzyme beta-lactamase, which binds with penicillin to prevent its effectiveness.

Our response has been to beta-lactamase inhibitors, which avoid the effect of the beta-lactamase by binding to it too, but the resistance keeps acting by presenting various mutations, so these inhibitors are currently becoming useless.

Resistance to antibiotics is a problem that, due to an excessive consumption and a misuse of these drugs, even by a minority of the population (in the case of Catalonia), according to the survey I've done, it is speeding up and therefore leaving us with fewer resources to fight resistant bacteria. Fewer and fewer antibiotics are functional.

In Spain, the PRAN and the PROA are proposing measures to ensure the correct use of the drugs and to extend their life, moreover, some investigations such as bacteriophage viruses or NAMs are also looking for solutions to try to remedy the problem that is being generated with antibiotics.

# Resumen

La penicilina hace su función el momento en que, después de ingerirlas, se une a las PBP (Penicillin-binding proteins), unas proteínas que constituyen el peptidoglicano de la pared celular de las bacterias, y evita su buen funcionamiento, pues la malformación de la pared da paso a la lisis de la bacteria Gram positiva o a una frágil envoltura de la Gram negativa. Con tal de sobrevivir a este antibiótico, las bacterias crearon resistencia con la enzima betalactamasa, que se junta con la penicilina para evitar su eficacia.

Nuestra respuesta han sido los inhibidores de betalactamasa que evita el efecto de la betalactamasa uniéndose también a ella, pero la resistencia sigue actuando presentando diversas mutaciones, por lo que estos inhibidores actualmente se están volviendo inútiles.

La resistencia a los antibióticos es un problema que, a causa del consumo en exceso y del mal uso de estos medicamentos aunque sea por parte de una minoría de la población (en el caso de Cataluña) según la encuesta hecha en mi parte práctica, se está acelerando y por lo tanto, nos está dejando con menos recursos para combatir las bacterias resistentes. Cada vez menos antibióticos son funcionales.

En España, el PRAN y la PROA están proponiendo medidas para asegurar el uso correcto de estos y alargar así su vida, además, algunas investigaciones como en virus bacteriófagos o en NAMs también están buscando soluciones para intentar remediar tal problema que se está generando con los antibióticos.

# Índex

1. Agraïments.....	3
2. Introducció.....	4
3. Metodologia.....	6
4. Marc Teòric.....	7
4.1. Antibiòtics.....	8
4.1.1. El primer suport antibacterià.....	8
4.1.1.1. Gènere <i>Penicillium</i> .....	9
4.1.1.2. Del fong a la penicil·lina G.....	9
4.1.2. Evolució de la medicina.....	10
4.1.3. Classificació antibiòtica.....	11
4.1.4. On actuen?.....	12
4.2. Bacteris.....	13
4.2.1. Micoplasmes.....	14
4.2.2. Gram positius.....	14
4.2.2.1. <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	15
4.2.3. Gram negatius.....	15
4.2.3.1. <i>Escherichia coli</i> .....	16
4.3. Actuació de les penicil·lines.....	16
4.4. Resistència bacteriana a les penicil·lines.....	18
4.4.1. Mètodes de transmissió horitzontal.....	18
4.4.2. Betalactamases.....	19
4.4.3. Contraatac: Inhibidors de betalactamasa.....	20
4.5. Estem salvats amb la penicil·lina?.....	21
4.5.1. Factors que estimulen els superbacteris.....	22
4.5.2. Conseqüències de la propagació de superbacteris.....	24
4.5.2.1. Infeccions secundàries.....	24
4.6. Com pot acabar en una pandèmia?.....	26
4.7. Solucions a la situació antimicrobiana.....	26
4.7.1. Virus bacteriòfags.....	28
4.7.2. Nucleic Acid Mimics (NAMs).....	29

5. Part pràctica.....	31
5.1. Enquesta de la resistència bacteriana.....	32
5.1.1. Resultats.....	32
5.2. Cultiu de bacteris.....	36
5.2.1. Hipòtesi.....	36
5.2.2. Material.....	37
5.2.3. Procediment experimental.....	37
5.2.4. Resultats.....	41
6. Conclusions.....	46
7. Fonts d'informació.....	48
7.1. Figures.....	52

# 1. Agraïments

Abans de començar, vull agrair per igual a certes persones que han fet possible aquest treball de recerca.

Primer de tot al meu tutor Juan Carlos per recolzar la meva idea i ajudar-me a desenvolupar-la des del principi, també per aportar informació al meu cos teòric i per guiar-me a l'hora de fer la meva part pràctica al laboratori.

També vull agrair tant a Elena Gobartt com a Montserrat Nácher Vázquez per fer que el meu treball sigui més consistent amb el contingut que m'han aportat i que podeu apreciar al llarg de la lectura.

A més, a totes aquelles persones que han contestat l'enquesta per a poder extreure conclusions sobre l'ús dels antibiòtics.

I per últim a una gran amiga meva, Leïa Solà Fernández, que ha pogut passar l'idea de portada que tenia del meu cap a un full, fent així la meravellosa obra que heu vist a la primera pàgina.

## 2. Introducció

Aquest treball tracta de la resistència bacteriana, però es centra en un antibiòtic en concret: la penicil·lina. Es veurà com fa la seva funció i com, després de les primeres aparicions de característiques resistents, es va anar modificant per a poder ser eficaç. La resistència bacteriana, però, acaba mostrant les mateixes conseqüències tant en penicil·lines com en altres antibiòtics, és en aquest punt on podrem generalitzar i explicar tots els problemes, tant científics com socials, que ens porta.

Després d'un temps reflexionant-hi sobre el possible tema d'aquest treball, vaig acabar decantant-me per la resistència antibiòtica; em semblava molt interessant i a més hi havia molta matèria de la que parlar ja que ocupa diversos camps d'estudi, tant científics com socials. A més, penso que és un tema important perquè la seva investigació és necessària per a poder evitar greus problemes en la societat i per avançar en la ciència. Així que aquests van ser els motius pels quals podeu veure el títol de Resistència bacteriana a través de la penicil·lina a la portada.

El treball no m'ha mostrat gaires limitacions, una d'elles podria ser el fet de que encara s'estiguin investigant formes de frenar aquesta resistència, ja que no he pogut acabar de detallar aquestes possibles solucions, però realment, com és un aspecte que no puc controlar, no m'ha suposat cap problema. I una altra seria el no poder fer la part pràctica al laboratori de l'institut fins a setembre vist que va estar tancat tot l'estiu per la situació actual en la que estem vivint, doncs se'm va mesclar i acumular una mica aquesta pràctica amb les classes.

Els objectius de la recerca són:

Conèixer com la penicil·lina fa la seva funció i els canvis químics que s'ha fet per tractar de ser efectiva en tot tipus de bacteris. També, saber si actualment es possible que cap bacteri sigui resistent a les penicil·lines i, en el cas de que no ho sigui, què factors implicarien que un bacteri resistent passés a provocar una pandèmia.

Per tant, les preguntes que voldria contestar al acabar el TR són: De quina manera ha evolucionat la penicil·lina per combatre la resistència antibiòtica dels bacteris? És possible que cap bacteri sigui resistent a les penicil·lines? Com faria un bacteri per provocar una pandèmia?

La meva hipòtesi és la següent:

Sobre l'evolució de la penicil·lina, plantejo que només ha canviat el grup radical que acompanya a l'estructura principal del compost. Tot i això, els canvis fets no crec que impliquin una solució completa al problema de la resistència dels bacteris, ja que no paren de dividir-se i de mutar.

Per aquesta alta capacitat de mutació dels bacteris, penso que ens pot portar a una pandèmia fàcilment i que a més es pot descontrolar pel mateix motiu en qualsevol moment.

He utilitzat tot tipus de fonts d'informació (articles, llibres digitals i en físic, bases de dades...) per a poder completar el treball, doncs no m'he centrat en un sol document. A més, a l'hora de definir algunes solucions que s'han fet o que s'estan fent per remeiar el problema de la resistència bacteriana he parlat només d'Espanya i, en una de les parts pràctiques, en la que he fet una enquesta, n'he extret conclusions de Catalunya. Com es veurà, l'altra part pràctica que he fet al laboratori de l'institut m'ha servit per comprovar si la resistència afectava a certs antibiòtics testats.



### 3. Metodologia

En aquest treball he utilitzat en tot moment fonts d'informació fiables que es poden trobar a la bibliografia, des de bases de dades amb informació de tot tipus, passant per llibres, tant en físic com digitals, fins a articles científics que treballaven temes concrets. A més, mitjançant un parell d'entrevistes que he fet he pogut ampliar més el material amb un contingut bastant interessant.

Per assegurar-me de que la informació era correcta, la buscava i contrastava en diferents pàgines webs (si era possible) i, si coincidia el contingut, començava a redactar allò que necessitava pel TR. Gairebé vaig estar així des de que ja tenia el tema del TR, fent com a mínim dues hores diàries (quan era possible), excepte a l'estiu que vaig haver de deixar-ho un temps per temes personals i també per vacances.

L'única dificultat amb la que m'he trobat ha sigut a l'hora de fer la part pràctica al laboratori ja que, com l'institut estava tancat, fins al setembre no vaig poder començar a fer-la, doncs tenia menys temps per a poder recollir els resultats al treball de recerca. Tanmateix, la incertesa de no saber si podria fer-la o no per la situació actual amb el COVID-19, em va portar a fer-ne un pla B durant l'estiu per assegurar-me de comptar amb una part pràctica, que és una enquesta sobre l'ús d'antibiòtics.

# **4. MARC TEÒRIC**

## 4.1. Antibiòtics

Els antibiòtics són fàrmacs o substàncies químiques produïdes per un ésser viu com en el cas de la penicil·lina, de forma semi-sintètica com en el de l'amoxicil·lina o de forma sintètica com en de les sulfamides. S'utilitzen avui en dia per ajudar al sistema immunitari d'un individu a matar (antibiòtic bactericida o citotòxic) o a impedir la reproducció (antibiòtic bacteriostàtic o citostàtic) (Wikipedia, 2020) d'aquells bacteris presents a l'organisme i es poden prendre per via oral (més emprat als antibiòtics actuals) o injectant-nos-el, depenent de quin antibiòtic es tracti.

Així, els també anomenats antibacterians, poden salvar vides al combatre contra les infeccions que provoquen només aquests microorganismes i no d'altres amb estructures diferents.

### 4.1.1. El primer suport antibacterià

Durant molt de temps s'han anat utilitzant diversos mètodes per parar les malalties provocades pels bacteris, doncs abans de que apareguin els antibiòtics, que fins avui dia han pogut evitar un alt nombre de morts, ja trobàvem als 2.500 anys a.C. que Xina va fer ús de la floridura de la soja pel tractament de furóncols<sup>1</sup> i carboncles<sup>2</sup>, entre altres infeccions cutànies, i que Egipte va emprar la mirra<sup>3</sup> pel tractament de ferides, tot i que fins l'ús que li va donar Aule Corneli Cels (25 a.C. – 50 d.C. (Wikipedia, 2020)) no es va saber que també funcionava pel tractament d'infeccions.

El problema de tots aquests mètodes antibacterians que s'han utilitzat fins abans del segle XX, és que tot i que siguin efectius, són també perjudicials a causa de la seva toxicitat, per això la majoria d'ells es van haver de deixar d'emprar.

Va ser el descobriment de les característiques antibacterianes d'una substància natural que secretava el fong *Penicillium notatum*, en mans del metge escocès Alexander Fleming al 1928, el que més endavant va donar pas al descobriment del primer antibiòtic. Amb l'ajut del bioquímic Ernst Boris Chain i el farmacòleg Howard Walter Florey (Guillermo, 2003), es va poder desenvolupar un fàrmac segur i molt conegut amb el primer nom de penicil·lina.

---

<sup>1</sup> Els furóncols són infeccions provocades majoritàriament pel bacteri *Staphylococcus aureus* (MedlinePlus, 2020).

<sup>2</sup> Els carboncles són infeccions provocades pel *Bacillus anthracis* (Mayo Clinic, 2017).

<sup>3</sup> La mirra és una substància que s'obté de l'escorça dels arbres.

#### 4.1.1.1. Gènere *Penicillium*

Avui en dia, el fong *Penicillium notatum* és reemplaçat en l'àmbit de la medicina pel *Penicillium chrysogenicum* perquè aquest fong té un millor rendiment. Tot i això, ambdós són del gènere *Penicillium* que és el gènere més abundant, és més, es troba proliferant a la superfície de la fruita (Fig. 1), el pa i la carn, entre altres aliments comuns (EcuRed, 2019).



Figura 1. Mandarina contaminada de *Penicillium* (Infobae, 2017)

Sabent això, si mirem cap a enrere es té evidència de que Fleming no va ser el primer en contemplar l'acció d'aquest tipus de fongs. De fet, van haver diferents investigadors que van percebre la seva eficàcia, però va ser, realment, el metge francès Ernest Duchesne el primer que va arribar a una conclusió estable observant com, el fong *Penicillium glaucum*, comptava amb unes propietats curatives suficients per curar conills de la febre tifoide<sup>4</sup>. Ho va aconseguir 32 anys abans del mateix descobriment d'Alexander Fleming, però no va ser tan reconegut científicament com ell fins al 1950 (Wikipedia, 2020).

De totes formes, Duchesne no sabia que era portador d'una substància antibacteriana (Wikipedia, 2019), cosa que no es va saber fins que, ara sí, el més reconegut com el descobridor de la penicil·lina no va començar la seva investigació.

#### 4.1.1.2. Del fong a la penicil·lina G

Com s'ha dit, el científic escocès (Fig. 2) es va topiar amb la resposta contra les infeccions bacterianes per mera casualitat al 1928. Es va anar de vacances oblidant-se d'una placa de cultiu bacterià i, al tornar, es va topiar amb l'aparició d'un fong contaminant que va créixer accidentalment.

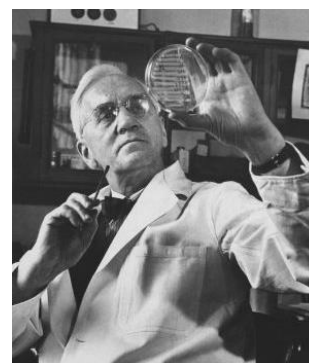


Figura 2. Alexander Fleming (El País, 2014)

Estudiant les mutacions en cultius de bacteris estafilococs<sup>5</sup> va observar que les colònies que envoltaven el fong havien mort a

<sup>4</sup> La febre tifoide és una malaltia produïda pel bacteri *Salmonella typhi* (MedlinePlus, 2020).

<sup>5</sup> Els bacteris estafilococs són un tipus de bacteris de forma esfèrica que adopten una configuració d'un raïm de raïms (Jaime Guillermo, 2016)

causa d'una substància secretada pel contaminant, la qual, el 7 de març de 1929 serà ja anomenada com a penicil·lina (Josep, 2019). Fent cultius purs d'aquest fong va poder identificar-lo com el *Penicillium notatum*, però no va poder extreure la seva penicil·lina purificada. Conseqüentment, Fleming va decidir fer públic el seu descobriment, però malauradament no va ser reconegut per la comunitat científica (Wikipedia, 2020).

La substància activa del *Penicillium notatum* va haver d'esperar fins al 1939 a que els científics Chain i Florey (Fig. 4) desenvolupin el seu mètode de purificació durant la Segona Guerra Mundial, compartint així el Premi Nobel de Medicina tots tres (Fleming, Chain i Florey) al 1945.



Figura 3. Ernst B. Chain i Howard W. Florey (CanalBiblos, 2016)

Una mica abans, al 1941, la producció de penicil·lina es va començar a industrialitzar gràcies a que un investigador i bioquímic anglès, Norman Heatley, va ser contractat pel grup dels guanyadors del Premi Nobel (EcuRed, 2020) i va aconseguir millorar la seva producció en massa, donant així un gran avantatge als Aliats de la guerra present (Wikipedia, 2020).

Per finalitzar i fer un aclariment del títol d'aquest apartat, avui en dia el nom del primer antibiòtic no es reconeix com penicil·lina, tal com es va fer en els primers anys després del seu descobriment, sinó amb el de benzilpenicil·lina o penicil·lina G.

La penicil·lina ha passat a ser el tipus de fàrmacs que comparteixen un mateix nucli o compost químic anomenat àcid 6-aminopenicil·lànic a la seva estructura química (Fig. 4) (Quimicafacil, 2019).

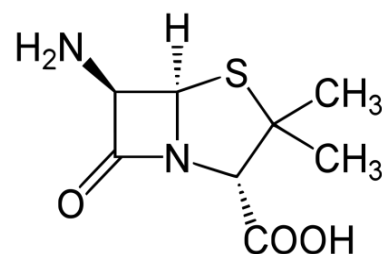


Figura 4. Àcid 6-aminopenicil·lànic (Wikipedia, 2019)

#### 4.1.2. Evolució de la medicina

El descobriment de la primera penicil·lina va incitar la modificació de molècules per a poder ampliar l'espectre d'acció i per millorar les qualitats farmacològiques com l'absorció oral, la vida mitjana, una millor distribució, etc. (Guillermo, 2003).

Gràcies a que Dorothy Hodgkin va aïllar l'estructura química de la benzilpenicil·lina al 1945 utilitzant cristal·lografia de raigs X, es va poder començar a sintetitzar penicil·lines G; i ja al 1957, amb la producció sintètica de la penicil·lina V (que permet una absorció oral), es va poder establir uns fonaments pel desenvolupament i síntesi de nous antibiòtics de penicil·lina (mitjançant la variació en la variable R (Fig. 5)) (RCSBProteinDataBank, 2019) i de cefalosporines, ambdós antibiòtics betalactàmics (amb un anell betalactàmic a l'estructura química (en vermell a la Fig. 5)) i actualment dels més utilitzats. Per altra banda, les sulfamides, un tipus important d'antibiòtics sintètics que va conviure amb la penicil·lina G, també van permetre millores presentant una millor eficàcia i menys toxicitat en les pròximes generacions (Wikipedia, 2020).

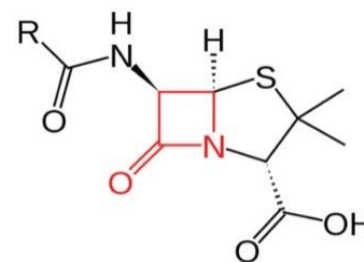
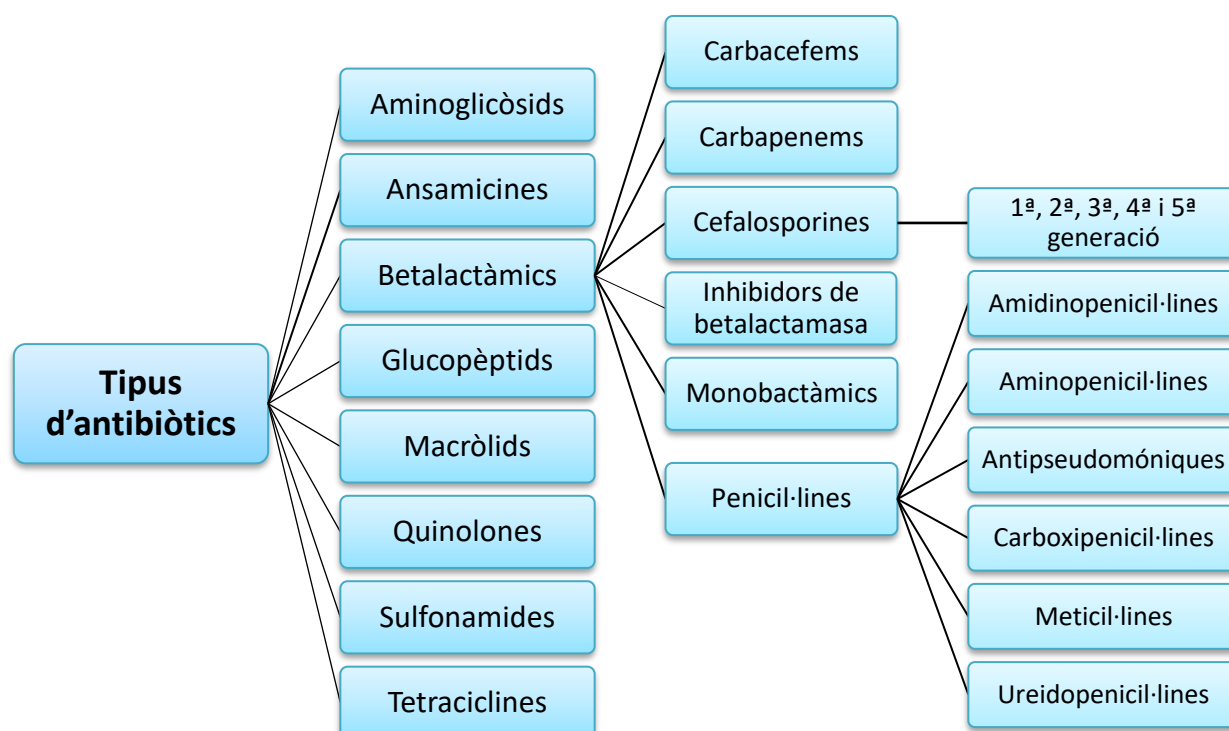


Figura 5. Estructura química de les penicil·lines (Ximin, 2013)

### 4.1.3. Classificació antibiòtica

Aquests són els antibiòtics més importants diferenciats per la seva estructura química (Wikipedia, 2020):



## 4.1.4. On actuen?

Cada antibiòtic també es pot diferenciar pel tipus d'actuació que duu a terme, tot depèn del lloc on fa la seva funció antibacteriana (de manera generalitzada, ja que cada antibiòtic actua, per exemple, en una proteïna concreta). Hi trobem els següents tipus:

- Inhibició de la replicació de DNA o de RNA: L'antibiòtic danya el DNA o RNA que s'està sintetitzant provocant la mort de la cèl·lula (com les quinolones (en DNA) de la Figura 6).
- Inhibició de la síntesi de la paret cel·lular bacteriana: Les proteïnes que renoven i mantenen la paret cel·lular bacteriana deixen de fer-ho quan l'antibiòtic s'uneix a elles, provocant la lisi i la mort del bacteri (com els antibiòtics betalactàmics (Fig. 6) (penicil·lines, cefalosporines...)).
- Inhibició de la síntesi de proteïnes: El fàrmac es dirigeix a la subunitat petita o a la gran del ribosoma (depenent de l'antibiòtic) i causa una incorrecta incorporació d'aminoàcids a l'hora de sintetitzar proteïnes. D'aquesta manera, com es sintetitzen proteïnes diferents i errònies, els bacteris van perdent la seva funcionalitat fins a morir (com els aminoglicòsids (Fig. 6), els macròlids o les tetraciclines) (Michael, Daniel i James, 2010).

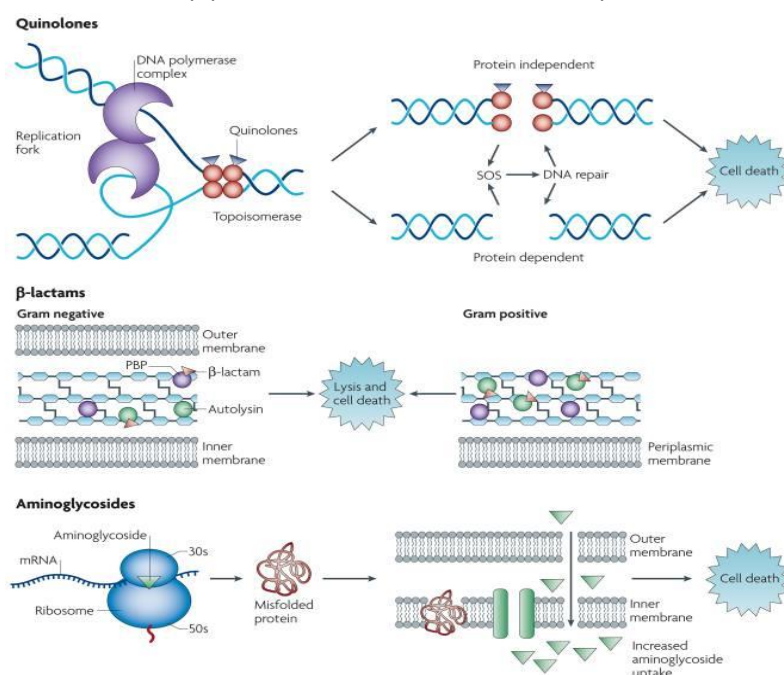


Figura 6. Mètodes d'actuació en diferents antibiòtics (Michael, Daniel i James, 2010)<sup>6</sup>

<sup>6</sup> Quinolones: S'ajunten a les topoisomerases, uns enzims que estableixen el DNA mentre es duplica, provocant la ruptura de les dues cadenes de DNA formades i la mort cel·lular.

Betalactàmics: Tant en bacteris gram negatius com gram positius (termes explicats més endavant), s'uneixen a les proteïnes PBP de la paret cel·lular per provocar la lisi i la mort del bacteri.

Aminoglicòsids: Actua en la subunitat petita (30s) del ribosoma fent que es sintetitzin proteïnes errònies, en aquest cas mal plegades. Això provoca una mala formació de la envoltura cel·lular, una major absorció de l'antibiòtic i la seva mort.

No entrarem molt a fons en l'explicació dels diferents mètodes d'actuació perquè en aquest treball ens enfocarem en els antibiòtics betalactàmics, sobretot els de tipus penicil·lines, així doncs s'explicarà essencialment la inhibició de la síntesi de la paret cel·lular bacteriana.

## 4.2. Bacteris

Els bacteris són un tipus de paràsits formats per una cèl·lula procariota que es distingeix de les eucariotes principalment per la falta de nucli. Tot i mesurar entre 1 i 2  $\mu\text{m}$  de longitud, ocupen gran part de la biomassa terrestre per la capacitat que tenen d'adaptar-se a qualsevol hàbitat i pel seu ràpid ritme de reproducció (majoritàriament de menys de 20 min).

Compten amb una membrana plasmàtica (pot formar mesosomes al replegar-se) constituïda per una bicapa lipídica amb proteïnes que controlen el transport de molècules a l'interior i a l'exterior de la cèl·lula i que catalitzen diverses reaccions. Gran part dels organismes tractats contenen també una paret cel·lular rígida formada per polisacàrids que els protegeixen mitjançant l'osmosi i, a més,

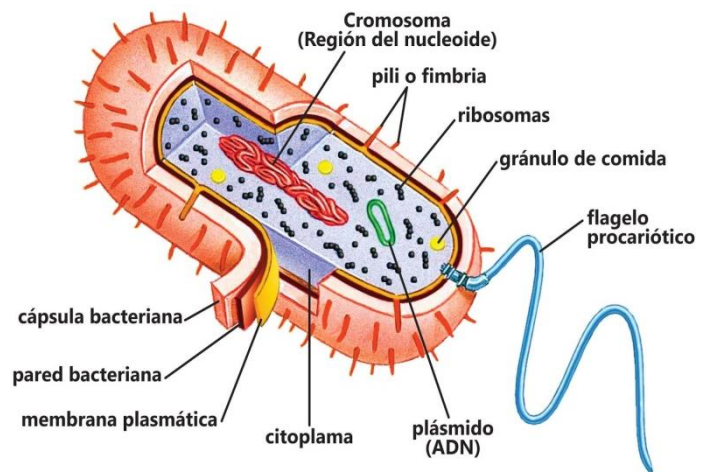


Figura 7. Parts d'un bacteri (Biología, 2020)

alguns bacteris tenen un altre embolcall anomenat càpsula, feta també de polisacàrids, que els aporta més protecció contra organismes superiors.

Al seu interior, al citoplasma, trobem una fibra de DNA més o menys condensada a una regió anomenada nucleoide, diversos plasmidis (molècules de DNA), enzims, diferents RNAs i milers de ribosomes. Per altra banda, a l'exterior de l'embolcall, molts microorganismes compten amb flagels o cilis, fent capaç el seu desplaçament i, en el cas dels cilis, d'atraure aliments al realitzar turbulències i també amb pèls o fímbrics sexuals, que serveixen per fer-ne la conjugació, un mètode de transmissió horitzontal de gens que s'explicarà a l'apartat 4.4. *Resistència bacteriana a les penicil·lines* (Biologia 1 Batxillerat, 2016) (les parts d'un bacteri anomenades són a la figura 7).



Majoritàriament es classifiquen per la seva forma esfèrica (coccs), cilíndrica (bacils, com el de la figura 7) o enrotllada helicoidalment (espirils) (Donald i Judith, 1992), però com treballarem antibiòtics com les penicil·lines, els classificarem per les propietats de la paret cel·lular.

### 4.2.1. Micoplasmes

Es caracteritzen per ser d'aquella petita part dels microorganismes que no tenen una paret cel·lular bacteriana, per això són molt més petits que la resta (0'12 µm de diàmetre). Compten amb molt poca quantitat de DNA, probablement s'aproxima a la mínima per especificar la maquinaria metabòlica essencial per a viure (Donald i Judith, 1992).



Figura 8. *Mycoplasma Genitalium* (Thomas, 2017)

Com no es componen per la diana de les penicil·lines, aquestes no hi poden actuar de cap manera en contra seva (Wikipedia, 2020). Tenim com a exemples les *M. Pneumoniae* o les *M. Genitalium* (Fig. 8) (Hector, 2010).

Els bacteris que sí compten amb una paret cel·lular es distingeixen mitjançant la tinció de Gram, un procés dissenyat al 1884 per Christian Gram en el que, quan s'aplica una solució de iode (lugol), es tenyeix o no de color blau o violeta depenent de la composició de la paret cel·lular bacteriana (Donald i Judith, 1992). Si es tenyeix es classificarà com Gram positiu, si no, com Gram negatiu.

### 4.2.2. Gram positius

Es tractarà de bacteris Gram positius si la paret cel·lular (de 250 Å) té fins a 20 capes de peptidoglicà ja que, com el propi nom diu, el polímer està format per pèptids i polisacàrids i aquesta última biomolècula es capaç d'agafar el lugol i de tenyir-se.

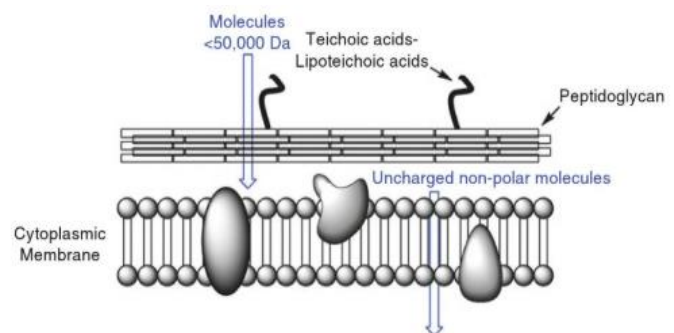


Figura 9. Embolcall cel·lular de bacteris Gram Positiu (Thomas i Michael, 2011)

Concretament, el peptidoglicà està format per àcid N-acetilmuràmic (NAM) alternat amb N-Acetilglucosamina (NAG) i per oligopèptids encreuats i units covalentment (Donald i Judith, 1992), a més, es manté gràcies a uns enzims transglicosilases i transpeptidases (Michael, Daniel i James, 2010), com les PBP (entre d'altres), que ho sintetitzen constantment (La Hiperactina, 2018).

Envolta a la membrana plasmàtica i és la base de la paret cel·lular d'aquests tipus de microbis (Fig. 9), doncs els proporciona més resistència i els protegeix d'una ruptura osmòtica (Wikipedia, 2020).

Trobem com a exemple els gèneres *Staphylococcus* (com el *S. Aureus*) o *Bacillus* (com el *B.anthraxis*) (Hector, 2010).

#### 4.2.2.1. *Staphylococcus epidermidis*

El bacteri *Staphylococcus epidermidis* és un dels dos microorganismes que utilitzaré per fer cultius a la meua part pràctica. És un Gram positiu que forma part de la microbiota normal de la pell i de les mucoses humanes (Wikipedia, 2020) (també s'ha trobat en diferents llocs com a la carn, a l'arena o a la pols) però que també pot causar infeccions en presència de pell esquincada (Mohammed, Naiyf, Jamal, Shine, Ahmed i Sami, 2018).

### 4.2.3. Gram negatiu

En aquest cas, un bacteri serà Gram negatiu si conté poca quantitat de peptidoglicà a la seva paret cel·lular (de 30 Å (Donald i Judith, 1992)), fent que la solució de iode no sigui quasi absorbida pel polímer.

L'estructura de la paret cel·lular d'aquests microorganismes es compon per dos capes estructuralment diferents: una fina capa de peptidoglicà que està tocant la membrana plasmàtica, i una altra que està en contacte amb el medi exterior.

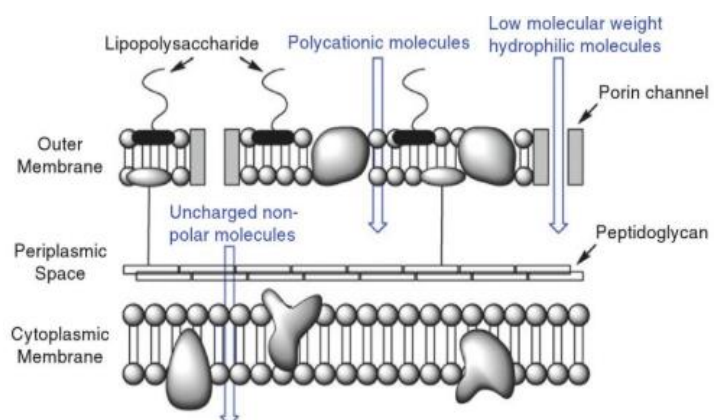


Figura 10. Embolcall cel·lular de bacteris Gram negatiu (Thomas i Michael, 2011)

Aquesta última és una membrana lipídica que presenta porines, uns enzims que confereixen permeabilitat al bacteri permetent el pas a molècules hidrofíliques de diferents mesures i càrregues (Wikipedia, 2020). Entre les dues membranes, plasmàtica i externa, n'hi ha també un espai periplasmàtic amb diferents enzims (Fig. 10).

Els gèneres d'*Escherichia* (com la *E. Coli*) o *Pseudomonas* (com la *P. Aeruginosa*) són uns exemples de Gram negatiu (Hector, 2010).

#### 4.2.3.1. *Escherichia coli*

L'*Escherichia coli* és l'altre tipus de bacteris amb els que faré un cultiu a la meua part pràctica. És un Gram negatiu força comú que forma part de la nostra microbiota del tracte gastrointestinal i de la d'altres animals homeoterm<sup>7</sup>. Tot i ser essencial pel funcionament del procés digestiu algunes mutacions han fet que provoqui infeccions intestinals o urinàries entre d'altres (Wikipedia, 2020).

### 4.3. Actuació de les penicil·lines

Les penicil·lines i gairebé tots els antibiòtics betalactàmics actuen de la mateixa manera, s'uneixen a uns enzims que hem anomenat abans com PBP (Penicillin-Binding Proteins) per evitar que segueixin catalitzant les reaccions que conformaran el peptidoglicà de la paret cel·lular. És per aquest motiu que no ataquen a les cèl·lules eucariotes del nostre cos, doncs no tenen paret cel·lular i molt menys peptidoglicà. Anirem per parts:

Les PBP són proteïnes DD-transpeptidases que s'encarreguen de catalitzar els enllaços peptídics de la cadena d'aminoàcids al final del procés de síntesi del peptidoglicà. Quan arriben als extrems de les cadenes i es troben amb el dipèptid D-alanil-D-alanina, l'enzim hi treu un d'aquests aminoàcids d'alanina a cadascun dels màxims per a que es puguin unir (Wikipedia, 2020).

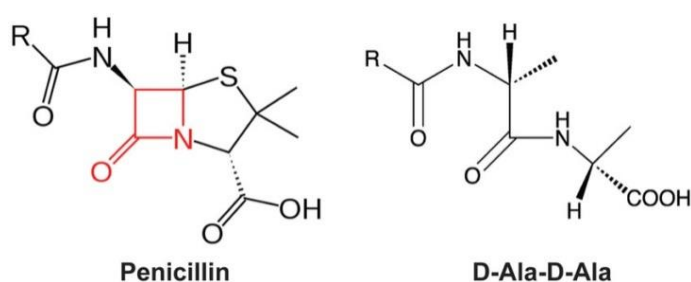


Figura 11. Semblança entre la penicil·lina i el dipèptid D-alanyl-D-alanine (Ximin, 2013)

<sup>7</sup> Un ésser viu homeoterm és aquell que manté la seva temperatura corporal entre uns límits independentment de la temperatura ambiental.

És en aquest moment on entra la penicil·lina. L'anell betalactàmic del fàrmac és casualment un anàleg del dipèptid d'alanina (Fig. 11) (per això aquest mecanisme d'acció és quasi el mateix per a qualsevol altre antibiòtic betalactàmic), fent així que, quan es subministra i arriba a on està el peptidoglicà, en el cas dels bacteris Gram negatius després de passar per les porines de la membrana lipídica exterior, les PBP es confonen i en comptes d'unir-se al D-alanil-D-alanina, s'uneixen a les molècules de penicil·lina.

Aquesta unió succeeix amb el trencament de l'enllaç amida de l'anell betalactàmic i es fa mitjançant un enllaç èster (covalent) (Donald i Judith, 1992) entre el grup carbonil de la betalactama i el grup alcohol (no el del grup carboxil o àcid) de la serina 36 (Fig. 12), que es troba al centre actiu de les PBP (Jeremy, Lubert i John, 2007).

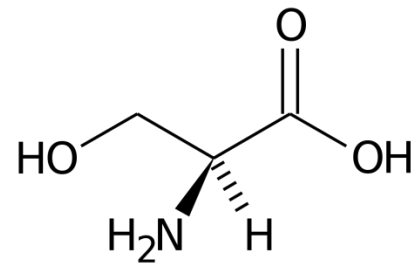


Figura 12. Aminoàcid serina (Wikipedia, 2020)

Es representa la nova molècula de penicilil-serina a la figura 13.

A aquesta reacció l'H del grup alcohol que reacciona (de la Ser) passa a enllaçar-se amb el nitrogen de l'anell tiazolidínic (estructura pentagonal) de la penicil·lina. Per altra banda, per canviar el medi a bàsic i fer possible aquesta nova molècula de penicilil-serina, el OH del grup carboxílic de l'antibiòtic també perd el seu hidrogen.

A l'unir-se la penicil·lina amb el centre actiu de les PBP ambdues queden inactivades (la penicil·lina és un antibiòtic bactericida), és a dir, que deixen de fer la seva funció. Això fa que la paret cel·lular deixi de sintetitzar-se, deixant al bacteri amb menys protecció i sense resistència osmòtica i provocant així la lisi dels Gram positius i una major sensibilitat per la pressió osmòtica als Gram negatius (no perden tota la seva paret cel·lular), doncs també moriran si es troben a un medi que no sigui hipertònic (Donald i Judith, 1992).

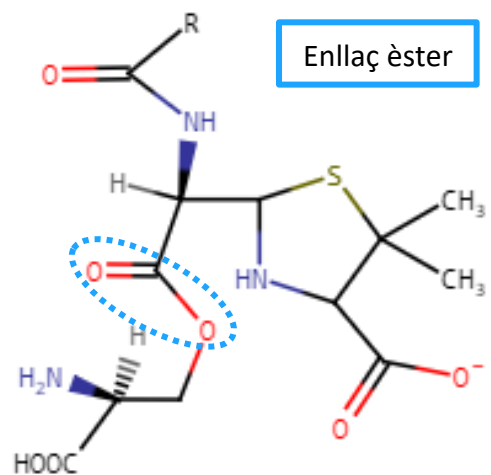


Figura 13. Molècula de penicilil-serina (Fisher scientific, 2020)

Però això no va anar tan bé com prometia. A aquest últim tipus de microorganismes, van començar a aparèixer uns enzims anomenats penicil·linases capaços de reaccionar amb la penicil·lina abans de que aquesta ho faci amb les PBP, inhibint així l'acció de l'antibiòtic. Aquest problema passarà a ser el major responsable de la resistència bacteriana cap als antibiòtics, un altre motiu (i el més important) per seguir amb l'evolució de la medicina de la que s'ha parlat anteriorment. Al següent apartat s'explica que és aquesta resistència bacteriana.

## 4.4. Resistència bacteriana a les penicil·lines

Generalment, la resistència bacteriana o antibiòtica consisteix en un bacteri que ha passat de ser víctima d'un antibiòtic a sobreviure a les condicions que aquest imposa per una mutació a l'atzar. Per selecció natural, aquests superbacteris seran gairebé els únics supervivents ja que, a l'aplicar l'antimicrobià, moriran molts altres microorganismes excepte aquests, tenint així més espai per expandir-se i desenvolupar grans colònies de bacteris multiresistents, tal i com es veu a la figura 14 (La Hiperactina, 2018).

Es complica més aquest conflicte entre bacteris i antibiòtics amb el fet de que quan el bacteri adquireix els gens d'aquesta mutació, no només comença a transmetre'ls a la seva descendència amb els cromosomes, sinó que també a altres bacteris mitjançant els mètodes de transmissió horitzontal.



Figura 14. Selecció natural (Wikipedia, 2020)

### 4.4.1. Mètodes de transmissió horitzontal

- Transducció: procés on un virus bacteriòfag fa d'agent transmissor i transfereix el material genètic d'anteriors bacteris que ha infectat al que està infectant en el moment, representat a la figura 15.

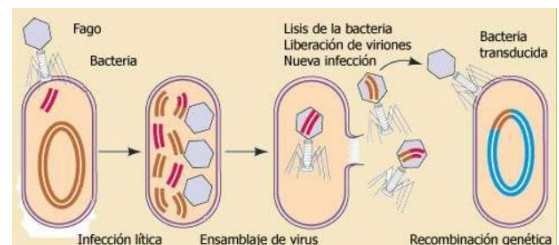


Figura 15. Procés de transducció (Mdfarfan, 2012)

- **Conjugació:** intercanvi genètic de plasmidis d'un bacteri a un altre a través dels pèls o fimbries sexuals, n'hi ha un exemple a la figura 16.

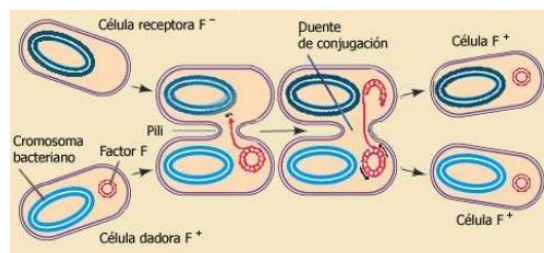


Figura 16. Procés de conjugació (Mdfarfan, 2012)

- **Transformació:** absorció de gens que es troben al medi per part d'un altre bacteri (normalment per la seva mort), veieu la figura 17 (Biologia 1 Batxillerat, 2016).

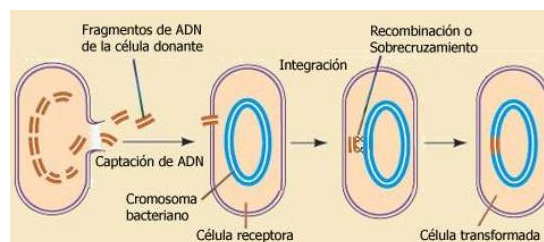


Figura 17. Procés de transformació (Mdfarfan, 2012)

## 4.4.2. Betalactamases

La resistència antibiòtica ja estava present abans de l'aparició de penicil·linases, sumant un altre motiu, a part dels mencionats a l'apartat 4.1.2. *Evolució de la medicina*, per desenvolupar noves penicil·lines semi-sintètiques (i nous antibiòtics). Va ser, però, el descobriment d'aquest l'enzim a voltants de 1940 per part del mateix grup que va introduir la penicil·lina (La Hiperactina, 2018), el que va començar el desconcert amb l'ús d'antibacterians ja que, no només significava la inactivitat d'un dels fàrmacs més emprats (la penicil·lina), sinó que més endavant es van adonar que també inactivava certs antibiòtics betalactàmics, passant a anomenar-se betalactamases.

Les betalactamases, per tant, són enzims que es troben a l'espai periplasmàtic de la paret cel·lular de gairebé tots els bacteris Gram negatius. Inhibeixen completament l'acció de penicil·lines i altres antibiòtics betalactàmics abans de que aquests arribin al peptidoglicà, i ho fan a partir d'una reacció d'hidròlisi al lloc actiu dels fàrmacs anomenats, és a dir, a l'anell betalactàmic. Aplicant una molècula d'aigua a la penicil·lina es forma un enllaç èster amb el grup carbonil de la betalactama i es trenca l'enllaç amida que formava l'anell, convertint-se en àcid penicil·linoic (Fig. 18) (Donald i Judith, 1992).

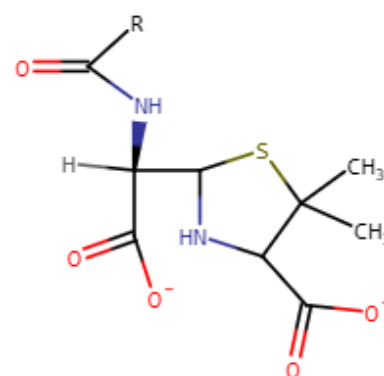


Figura 18. Molècula d'àcid penicil·linoic (Fisher scientific, 2020)

Principalment les betalactamases només es trobaven a alguns bacteris (com l'*Escherichia coli* o el *Staphylococcus aureus*) i afectaven a pocs antibiòtics (com les penicil·lines o algunes cefalosporines), però per l'acció de la selecció natural i de la resistència bacteriana, es van estendre noves mutacions (per exemple les betalactamases d'espectre estès (BLEE)<sup>8</sup>) (Wikipedia, 2020) que van permetre a molts més bacteris Gram negatius mostrar resistència davant diversos tipus de medicaments amb betalactames.

### 4.4.3. Contraatac: Inhibidors de betalactamasa

A partir dels anys 60, quan es va descriure la betalactamasa TEM-1 (la primera que es va detectar en *Escherichia Coli* i la més freqüent), la necessitat de buscar-ne solucions per la importància dels fàrmacs betalactàmics va portar nous compostos, els inhibidors de betalactamasa (Jorge, Rafael, Felipe, Beatriz i Ferran, 2011). S'han de subministrar necessàriament en conjunt amb un antibiòtic betalactàmic i com el propi nom indica, el que fan és inhibir l'acció de betalactamases.

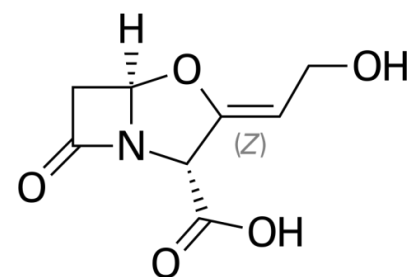


Figura 19. Àcid clavulànic (Wikipedia, 2020)

Els que s'utilitzen en clínica són l'àcid clavulànic (Fig. 19), el tazobactam i el sulbactam (Wikipedia, 2020). Tots tres composts tenen en comú que compten amb un anell betalactàmic, que s'utilitzen amb penicil·lines i que també són antibiòtics bactericides.

El seu mètode d'acció consisteix en anar al lloc actiu de les betalactamases, concretament a una serina, i unir-se exactament de la mateixa manera que fa la penicil·lina amb les PBP (Fig. 20), inactivant-se mútuament.

És, d'aquesta forma, i també amb el desenvolupament de nous medicaments entre 1940 i 1980 (TED-Ed, 2020), com s'ha anat podent remeiar els problemes de resistència bacteriana davant antibiòtics betalactàmics com la penicil·lina, però, s'acaba aquí el problema?

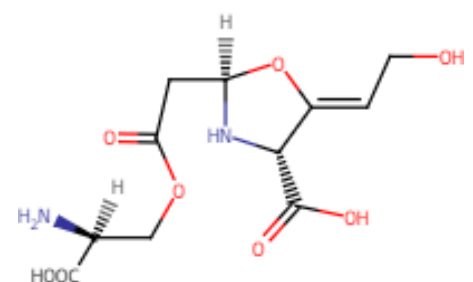


Figura 20. Molècula d'àcid clavulànic-serina (Fisher scientific, 2020)

<sup>8</sup> Els bacteris amb betalactamases de espectre estès (BLEE) es caracteritzen per mostrar resistència a tot tipus de penicil·lines i cefalosporines (Antonio i Rafael).

## 4.5. Estem salvats amb la penicil·lina?

Els inhibidors de betalactamasa han aportat un gran benefici per a que la penicil·lina es pugui seguir utilitzant contra certes infeccions com la pneumònia o la gonorrea (ADN40, 2017) però, tot i això, cada vegada són menys eficaços.

La resistència antibiòtica segueix actuant, des de que s'han comercialitzat els inhibidors ja han començat a aparèixer noves betalactamases en diversos bacteris que no permeten als fàrmacs aconseguir la seva inactivació, com les denominades betalactamases IRT (*inhibitor resistant TEM mutant*) o també algunes OXA (oxacilinasas), que tenen un fenotip molt similar a les anteriors (Jorge, Rafael, Felipe, Beatriz i Ferran, 2011).

Com es d'esperar, les mutacions que porten a noves betalactamases no són les úniques que permeten al bacteri mostrar resistència, altres canvis com una disminució en la quantitat de porines a la paret bacteriana o una modificació en l'estructura de les PBP i dels enzims anteriors, també poden afectar a la utilitat de la penicil·lina i d'altres antibiòtics betalactàmics davant bacteris Gram negatius i Gram positius (Daza, 1998).

Sabent el que està passant amb la penicil·lina i amb els inhibidors de betalactamases, significa això que tot i els nous compostos que es sintetitzen, els bacteris sempre trobaran una forma de sobreviure? Desgraciadament, vol dir exactament això. Tots els nous compostos antibacterians es comprometen a un desenvolupament d'una resistència en el moment d'emprar-los. En el cas dels inhibidors, han permès un ús de les penicil·lines més llarg, però no han assegurat una solució permanent a les malalties bacterianes que permet curar.

Així doncs, responent al títol de l'apartat, la penicil·lina no és capaç de salvar-nos per sempre, com s'ha dit pot anar evolucionant però no ens aportarà una solució definitiva. Però és que no és capaç ni la penicil·lina ni cap altre antibiòtic, la resistència bacteriana sempre acabarà presentant un nou gen per a que els bacteris puguin sobreviure en les condicions que imposen els fàrmacs.



Aquest problema de resistència antimicrobiana, tal i com es veurà al següent subapartat, es magnifica en el moment en que fem un ús indiscriminat dels fàrmacs (i per tant, en excés), ja que com el ritme de producció d'antibiòtics és lent i costós (doncs es triga entre 11'5 i 16 anys en



Figura 21. Procés d'elaboració de fàrmacs (Elena, 2020)

comercialitzar-ne un (Fig. 21) i actualment el desenvolupament costa al voltant dels 2.425 milions d'euros), finalment passarà que cada vegada hi hauran més infeccions que difícilment podran ser tractades o que directament seran mortals (Sojib, Muhammed, Rachel, Varshil, Kazi, Naznin, 2017).

#### 4.5.1. Factors que estimulen els superbacteris

Abans de tot, cal destacar que la resistència als antibiòtics apareix de forma natural, ja que com s'ha dit anteriorment, succeeix per una mutació a l'atzar d'un bacteri; el que s'exposarà seran casos d'accions humanes que l'acceleren (OMS, 2018). Aquest procés d'acceleració es deu a que s'està forçant l'actuació de la selecció natural, provocada pel consum en excés i inapropiat dels antibiòtics (ho empitjora més si s'utilitzen antibiòtics d'ampli espectre perquè són dels més emprats i a sobre la resistència podrà afectar a diferents fàrmacs).

El consum en excés d'un antibiòtic fa que a l'hora el bacteri presenti més mutacions, és a dir, que sigui més probable de que aquest es torni resistent a l'antibiòtic utilitzat, però a més, si l'ús és inapropiat pot passar el que es veu a la figura 22, que tota la flora normal desaparegui i que sigui reemplaçada per colònies de bacteris resistents al fàrmac mal emprat.

Fer un ús adequat també contribueix al problema de resistència ja que suma a la gran quantitat d'antibiòtics que es consumeixen (només a Espanya el consum mig és de 33'16 dosis diàries d'antibiòtics per persona i per cada 1.000 habitants (Belén, 2017)), però òbviament la primera opció és evitar els casos d'ús descontrolat i indiscriminat com en l'agricultura i en l'automedicació ja que a sobre són contraproductius.

Gran part dels 20-30 bilions d'animals del món viuen en condicions de vida i higiene pèssimes i en comptes de millorar aquest aspecte, se lis donen antibiòtics per a prevenir malalties i com a promotors de creixement (fer-ne aquest ús té els mateixos desavantatges que els que es veuen a la imatge 22). En el cas d'EEUU, el 80% d'antibiòtics que es compren s'utilitzen sense control en aquest sector proporcionant una millor qualitat de carn però a la vegada, més superbacteris que podran propagar-se mitjançant la cadena alimentaria (La Hiperactina, 2018) (Kurzgesagt, 2016).

Sobre l'automedicació, l'obsessió per l'ús d'antimicrobians per a qualsevol malestar que patim (tot i que provingui d'un organisme diferent al bacteri) o l'ús insuficient respecte al tractament que prescriu l'expert, són exemples que es segueixen veient avui en dia i que, com veiem a la figura 22, no només contribueix a l'aparició de microorganismes resistents sinó que a sobre pot empitjorar la salut d'aquell que s'automedica.

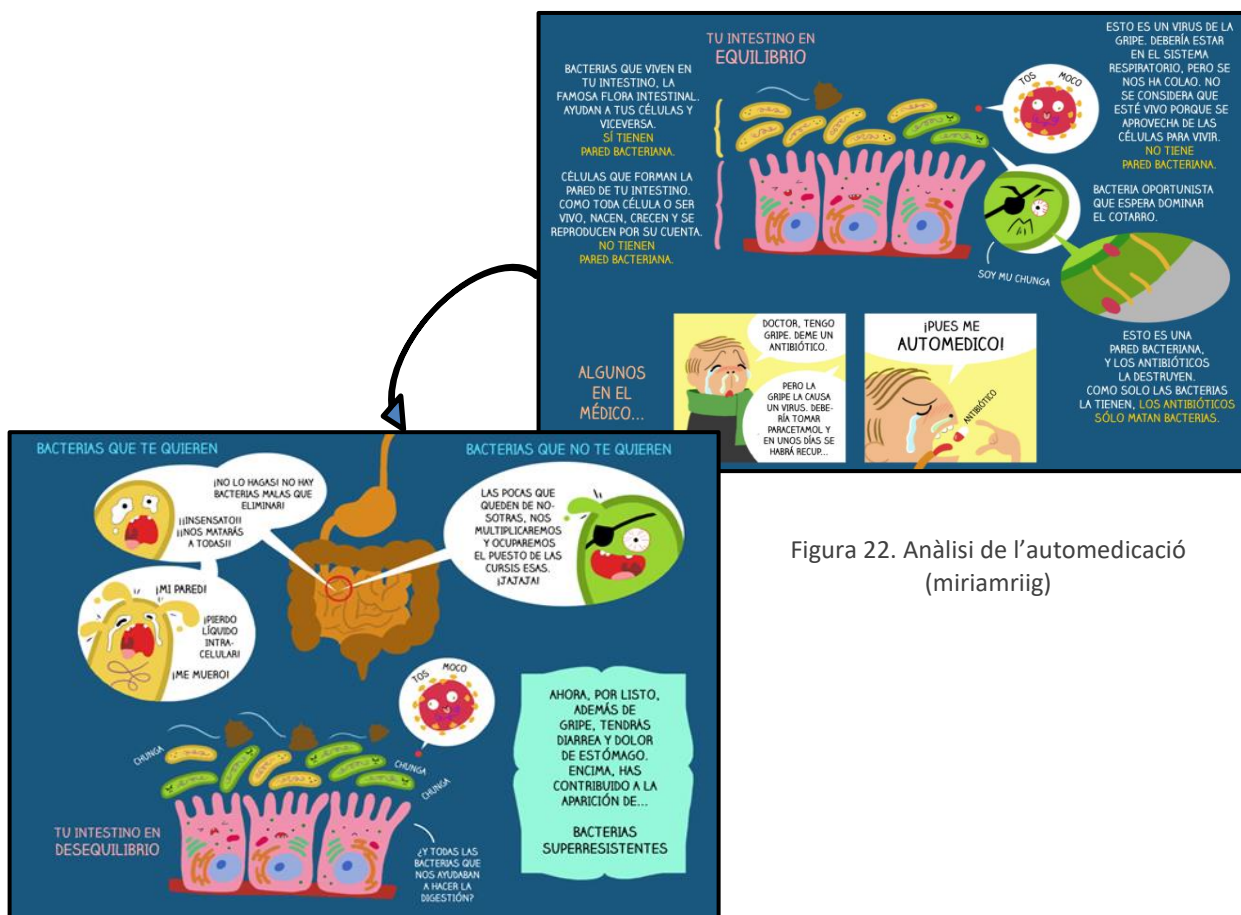


Figura 22. Anàlisi de l'automedicació (miriamriig)

## 4.5.2. Conseqüències de la propagació de superbacteris

El fet de que n'hi hagin cada vegada més bacteris resistents fa que alhora tinguem menys recursos per diagnosticar les malalties infeccioses que provoquen (tenint en compte el que s'ha comentat abans sobre el procés per a desenvolupar un fàrmac).

Tan greu és tota aquesta situació que aproximadament més de 700.000 pacients moren cada any en tot el món per la inactivitat d'antibiòtics respecte a aquests microorganismes, una xifra que, si no hi fem res al respecte, seguirà pujant conforme vagin passant els anys fins a tornar a l'inici, és a

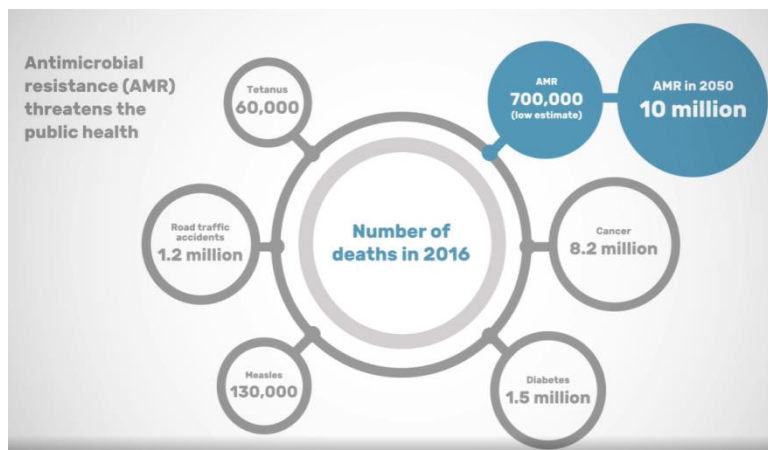


Figura 23. Comparació del nombre de morts (DelNAM, 2020)

dir, una era en aquest cas post-antibiòtica on, com s'ha dit anteriorment, la majoria d'infeccions seran mortals (s'estima que al 2050 arribaríem als 10 milions de víctimes mortals de bacteris multirresistents), podeu veure una comparació a la figura 23 (La Hiperactina, 2019).

Segons la Organització Mundial de la Salut (OMS), la disminució de la inversió privada i la falta de desenvolupament de nous antibiòtics, estan debilitant els esforços per combatre superbacteris i les seves infeccions. A més, dos nous informes també de la OMS posen de manifest que només 50 antibiòtics estan en desenvolupament, igualment aporten pocs beneficis respecte als tractaments existents i pocs d'ells estan concebuts específicament per lluitar contra bacteris que representen una amenaça més (sobre tot els Gram negatius) (Elena, 2020).

### 4.5.2.1. Infeccions secundàries

Les superinfeccions bacterianes també es poden donar com a infeccions secundàries. Degut a la situació actual amb el COVID-19 s'ha tornat a fer èmfasi en aquest succés que sembla ser l'altre culpable del 50% de víctimes del virus (junt amb els fongs).

Segons els experts les superinfeccions normalment coincideixen amb altres infeccions virals com la grip (de fet les altes taxes de mortalitat de pandèmies de grip passades han sigut causades principalment per infeccions bacterianes secundàries); però és que actualment la meitat dels pacients amb COVID, que tenen estàncies prolongades en la UCI,



Figura 24. Pacient amb ventilador (Jorge, 2020)

estan desenvolupant fàcilment infeccions bacterianes resistentes als antimicrobians per la seva vulnerabilitat davant l'ús de ventiladors (Fig. 24) o de certs tractaments emprats (com els esteroides o el fàrmac immunosupressor tocilizumab).

Segons el Dr. Matthew Grant, l'abundància de superbacteris en l'UCI fa que, sovint, en una estància d'una setmana es reemplaci part de la flora normal del nostre cos per bacteris resistentes.

El sistema immunològic dels pacients més malaltissos amb COVID-19 produeix una tempesta de citocines (reacció exagerada) que causa una inflamació generalitzada en el cos. El desgast del sistema immunològic fa que sigui menys efectiu davant una infecció secundària i, quan s'hi dona, podria empitjorar aquesta tempesta i provocar una major inflamació. El nostre cos no pot matar un patògen sense matar cèl·lules pròpies i sanes i una resposta aclaparadora pot matar-ne massa i causar greus danys als teixits.

Tal i com s'ha dit al principi de l'apartat, les superinfeccions no existeixen només amb el COVID-19 ja que s'hi donen majoritàriament en estàncies a l'UCI, però gràcies a això ha sortit a la llum un altre conflicte sobre els superbacteris que també és important de tractar (Julia, 2020).

## 4.6. Com pot acabar en una pandèmia bacteriana?

La resistència emergent als antibiòtics i la manca de nous fàrmacs per al tractament d'infeccions causades per superbacteris generen per sí mateixos un gran problema. Però, podrien derivar a una pandèmia bacteriana?

Abans de tot, per si n'hi ha cap dubte, una pandèmia és una malaltia que s'ha estès gairebé per tot el món i que afecta a quasi tots els individus.

Avui en dia n'hi ha bastants bacteris multirresistents que són capaços de provocar malalties amb elevada prevalença, per exemple, l'OMS n'adverteix concretament del *Pseudomonas aeruginosa*, dels *Enterobacteriaceae* o del *Haemophilus influenzae* (resistent a l'ampicil·lina (tipus d'aminopenicil·lina)) entre altres 9 tipus més de bacteris (OMS, 2017).

En el cas de que en qualsevol d'aquests bacteris que anomena l'OMS hi succeeixi una mutació de fàcil contagi i altra que deixés poca immunitat a les persones, al igual que ha passat actualment amb el SARS-CoV-2 (causant de la malaltia del COVID-19), gran part de la població hi seria vulnerable i passaria a provocar una pandèmia (Elena, 2020).

Per tant, com el bacteri que provoca la pandèmia ha de ser multirresistent, cap antibiòtic podria parar aquesta situació. L'única forma de poder fer-ho (o millor dit, de reduir-ne la probabilitat) és tractant de rebaixar en un principi el nombre de superbacteris, actuant en contra de la resistència antibiòtica. La ja anomenada Elena Gobartt, gerent d'operacions clíniques a l'empresa de Boehringer-Ingelheim, ha aportat informació al treball per poder explicar certs factors que s'han fet o que es podrien dur a terme per tractar de parar tal problema, veieu el següent apartat.

## 4.7. Solucions a la situació antimicrobiana

Una de les primeres posades en marxa la trobem al pla director d'Acció sobre Resistències Antimicrobianes (2011-2016) que va publicar el Parlament Europeu. Va incitar conseqüentment a establir plans nacionals en 13 països, entre ells Espanya, que va aprovar al 2014 el seu Pla Nacional enfront de la Resistència als Antibiòtics (PRAN).

El PRAN ha permès una millor vigilància dels antibiòtics dispensats, independentment si són de recepta privada o de recepta oficial del SNS (Sistema Nacional de Salut) i lo mateix va fer el

Ministeri de Sanitat, Consum i Benestar Social a l'aprovar al 2015 la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris. Així, juntament amb els representants de les comunitats autònomes, el control de la despesa farmacèutica a Espanya (incloent els antibiòtics) ha passat a ser total.

El segon Pla d'Acció sobre Resistència als Antibiòtics de la UE publicat al 2017, va proposar reduir l'aparició i propagació de resistència als fàrmacs i incrementar la investigació i disponibilitat de nous antibiòtics. Arran d'això, el nou PRAN 2019-2021 donarà continuïtat als treballs desenvolupats a la primera estratègia espanyola sobre resistència.

Fruit de les accions derivades del PRAN, el consum total d'antibiòtics s'ha reduït un 7'2% entre 2015 i 2018 (tot i que Espanya segueix entre els països que més antibiòtics consumeixen d'Europa). A més, actualment s'està treballant la implementació de Programes d'Optimització d'Ús dels Antibiòtics (PROA) tant en hospitals com en Atenció Primària, doncs el 72% dels hospitals espanyols desenvolupa alguna iniciativa per poder optimitzar-los però, de totes formes, les dades confirmen que el mal ús d'aquests fàrmacs continua sent una realitat.

Segons Gobartt, un factor que s'hauria de controlar per a que els casos d'automedicació disminueixin és la professionalitat del farmacèutic. Només ha de vendre antibiòtics si el pacient presenta una recepta vàlida prescrita per un professional sanitari certificat on s'indiqui el medicament i les seves indicacions (els antibiòtics són els fàrmacs que més es compren sense recepta en un 36% dels cassos, tot i que en alguns països adquirir-los així no sigui legal), en el cas de que persisteixin els símptomes després de seguir correctament el tractament, s'hauria de derivar al metge. Així mateix, també ha d'informar en quins casos mai s'hauria de prendre un antibiòtic, els riscos que portaria fer lo contrari i les mesures de prevenció de diverses infeccions (mitjançant campanyes o fullets informatius dispensables en les pròpies farmàcies).

Totes les mesures que s'han fet mostren una millora considerable respecte a l'allargament del procés de resistència antibiòtica. Però com els antibiòtics són limitats, per a la comunitat científica s'està tornant més important buscar-ne nous mecanismes d'acció antimicrobiana com els següents:

### 4.7.1. Virus bacteriòfags

Els virus bacteriòfags o fags (Fig. 25) són un altre tractament contra les malalties bacterianes que ja es va investigar fins i tot abans del descobriment de la penicil·lina (l'anomenada fagoteràpia ja s'utilitzava al 1919), però que, amb la aparició d'aquesta última, la línia d'investigació es va abandonar en diversos països (excepte a Rússia, Geòrgia i Polònia).

La mida d'aquests virus oscil·la entre els 20 i 200 nm, només infecten a cèl·lules procariotes i estan constituïts per una càpsida proteica que cobreix el seu material genètic (DNA o RNA), una beina (el cos) i per cames de fibres proteiques (Wikipedia, 2020) (La Hiperactina, 2019).

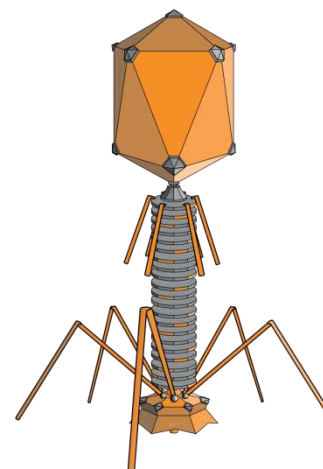


Figura 25. Virus bacteriòfag (Wikipedia, 2020)

El mètode que utilitzen per infectar bacteris és el cicle lític, representat a la figura 26. El virus, (amb els gens desitjats per a provocar la mort d'un bacteri determinat) mitjançant la seva unió als receptors de membrana de la cèl·lula, infectarà al bacteri i s'aprofitarà del seu mecanisme de replicació per fer moltes còpies del material genètic injectat. D'aquesta forma podrà generar nous virus o virions, i tot seguit incitarà a la cèl·lula a fer la lisi (per això s'anomena cicle lític) per a poder expandir-se.

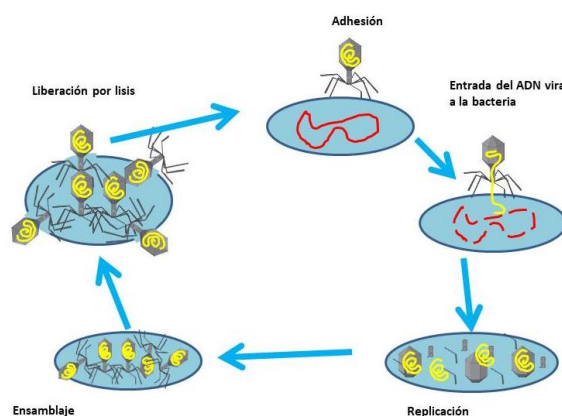


Figura 26. Cicle lític (El Saló, 2017)

Encara que actualment les companyies farmacèutiques no mostren cap interès en el seu desenvolupament (a causa les barreres per aconseguir la seva aprovació), els investigadors l'han reprès per a tractar d'implementar-lo en el control de la contaminació i sobretot per infeccions bacterianes.

Si ho comparem amb la teràpia antibiòtica, té molts avantatges:

Per començar, el nombre de bacteriòfags creix exponencialment permetent així una major eficàcia, doncs un sol fag permet destruir un bacteri determinat, per altra banda els antibiòtics requereixen nombroses molècules que a sobre, com es van destruint, el fàrmac va perdent el seu efecte.

A més, mentre que els antibiòtics tenen sempre el mateix principi actiu i poden generar al·lèrgies o infeccions secundàries (entre altres efectes adversos), els virus poden mutar i combatre la resistència que poden generar els bacteris cap a ells sense mostrar cap efecte secundari.

L'alta especificitat del virus bacteriòfag també té un aspecte avantatjós, ja que limita el tractament al bacteri causant de la infecció sense afectar a la microbiota normal del nostre cos.

I per últim, a diferència de qualsevol altre fàrmac, un nou fag es pot produir mitjançant un procediment relativament ràpid (a escala laboratori es poden completar en termes de mesos) i econòmic (Elena, 2020).

L'únic desavantatge que comporta és que, al ser un virus, el nostre propi sistema immune els podria eliminar al reconèixer-lo com un agent patògen abans de que arribés al bacteri diana.

#### **4.7.2. Nucleic Acid Mimics (NAMs)**

En aquest apartat m'ha ajudat Montserrat Nácher Vázquez, una doctora en biologia que treballa actualment en LEPABE (una unitat d'investigació de Porto, Portugal), al Departament d'Enginyeria Química, a la Facultat d'Enginyeria de la Universitat de Porto. Un equip paral·lel al seu treballa sobre resistència antibiòtica amb un projecte anomenat DelNAM que presenta les molècules de les que parlarem a continuació: els NAMs.

Els NAMs, tal i com indica el nom, són molècules que imiten als àcids nucleics. Quan un NAM entra dins de la cèl·lula fa el mateix que una sonda de DNA tradicional<sup>9</sup>, és a dir, s'uneix en aquest cas al seu RNA complementari mitjançant un procés anomenat hibridació per a bloquejar l'expressió del gen d'interès (ja pot ser un que necessiti el microorganisme per a viure (funció antibacteriana) o un que el confereixi resistència antibiòtica (funció com a coadjuvant antibiòtic).

---

<sup>9</sup> Una sonda és una seqüència de DNA o RNA de cadena simple que s'empra per a poder trobar la seva seqüència complementària (Wikipedia, 2020).



Aquest mecanisme d'acció és molt avantatjós ja que es poden dissenyar NAMs específics per a un gen en concret i, en el cas de que el bacteri mostri resistència, es poden redissenyar fàcilment, doncs mostra una font interminable d'antimicrobians. A més, al contrari que els DNA i els RNA, els NAMs són resistents a la degradació i presenten una gran afinitat cap als objectius bacterians (tal i com passa amb els fags).

Tot i que encara no s'ha utilitzat aquest mètode antibacterià més que per a assajos en laboratoris, es sap que es triga aproximadament un mes en tenir varies sondes preparades amb un preu d'uns 1000 euros per a poder treballar en investigacions. Si els NAMs es comercialitzen, el seu preu i el temps de síntesi es reduiran molt, d'aquesta forma, ens podem fer una idea però no es pot comparar amb un producte com els antibiòtics.

El fet de que encara estigui en fase d'investigació fa que no es pugui saber si mostra cap efecte secundari o no, igualment, les sondes de DNA no solen mostrar-ne cap.

Tot i que sembli prometedor, al igual que amb els virus bacteriòfags, també mostren un problema i és que no poden passar a través de la membrana ni de la paret bacteriana ni tampoc per algunes barreres del nostre propi cos com la mucosa intestinal. Per aquest motiu actualment s'estan investigant, gràcies al projecte europeu que s'ha anomenat abans, DeINAM, mètodes per a poder transportar aquestes molècules i per a combatre la resistència antibiòtica, doncs els vehicles que les condueixin dins el microorganisme han de tenir una forma i una mida característiques (DeINAM, 2020). Per tant, els NAMs són les molècules efectores, ja que actuen directament contra el bacteri, i per l'altra banda tindriem les molècules transportadores (s'estan fent assajos amb nanopartícules, liposomes, fags i amb aquests, estudis de toxicitat) que són les que faran que els NAMs accedeixin a l'interior de la cèl·lula (Montserrat, 2020).

Llavors, tenim per una banda els fags i per l'altra els NAMs, ambdós mètodes antimicrobians que semblen donar una solució al conflicte de la resistència antibiòtica. Però quin és el problema? Doncs que encara no estan comercialitzats, estan en fase d'investigació i s'ha d'esperar un cert temps fins que puguem extreure profit almenys d'un d'ells. Per aquest mateix motiu, tampoc podem comparar entre ells quin seria el més útil o eficaç, és per això que es podria dir que anem una mica a cegues. Mentrestant però, s'han de seguir fent i complint els remeis que s'han exposat en aquest apartat (*4.7. Solucions a la situació antimicrobiana*) per tal d'allargar al màxim la vida dels antibiòtics, o com a mínim fins que puguem comptar amb un dels mètodes esmentats.

# **5. PART PRÀCTICA**

## 5.1. Enquesta de la resistència bacteriana

Aquesta part pràctica l'he fet per valorar si l'ús que fan els habitants de Catalunya és responsable i si estan informats o no de la funció dels antibiòtics (crec que és important saber que un antibiòtic no s'ha de prendre per a combatre infeccions no bacterianes o no parasitàries). A més, veig interessant saber si els farmacèutics, que són els que tenen contacte directe amb els ciutadans, informen i fan una venda també responsable dels medicaments.

### 5.1.1. Resultats

Segons les 219 respostes que he obtingut en l'enquesta, totes excepte una persona, han pres almenys un antibiòtic. Tenint en compte això i l'edat de tots els enquestats (veieu la figura 27), analitzem les preguntes següents:

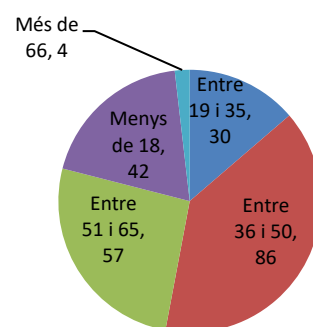


Figura 27. Gràfic de l'edat dels enquestats

### 1. Saps contra quines infeccions actuen els antibiòtics?

Aquesta és una pregunta on podies escollir múltiples opcions i l'objectiu és saber si la població sap per a què serveix l'antibiòtic, doncs aquelles persones que s'automediquen, tot i que no ho haurien de fer, si saben que no serveixen per certs microorganismes no acabaran fent un mal ús del tot.

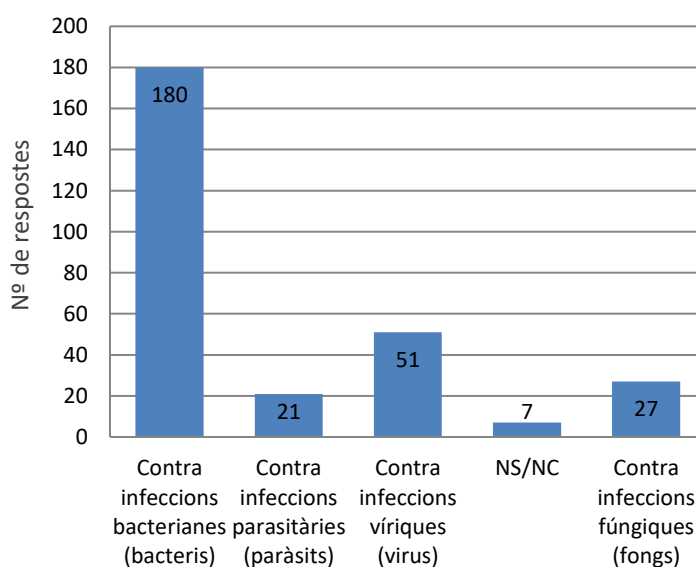


Figura 28. Gràfic: Saps contra quines infeccions actuen els antibiòtics?

Com veiem al gràfic de la figura 28, la majoria de les respostes han sigut encertades, doncs el 82'2% d'aquestes han anat per a "Contra infeccions bacterianes (bacteris)". Aquesta dada és molt interessant ja que podem veure que aproximadament 8 de cada 10 persones són conscients del que estan fent a l'hora de medicar-se.

Per altra banda, tot i que només un 9'6% han vist que també poden fer efecte contra paràsits (ja que dins d'aquest grup d'organismes trobem certs tipus de bacteris (entre altres éssers)), crec que és més preocupant que gairebé un quart de la població pensi que són eficaços contra els virus, doncs les infeccions víriques són bastant usuals (per exemple la grip), i si decideixen automedicar-se amb un antibiòtic, un alt nombre de persones acabaran perjudicant més la seva salut per la mateixa causa.

## **2. Has seguit sempre explícitament el tractament de la metgessa o del metge?**

Originalment, 180 persones sí que han seguit el tractament del metge en front a 38 que no ho van fer (i una persona que mai ha pres un antibiòtic), però, fixant-nos en les respostes de la següent pregunta, realment n'hi ha més persones que no l'han complit sempre.

Com veiem a la figura 29, són en veritat el 73'97% dels enquestats els que sí que l'han seguit sempre. Que el 26'03% de persones no ho hagin fet és bastant preocupant ja que és una xifra alta de casos i seria molt important reduir-ho.

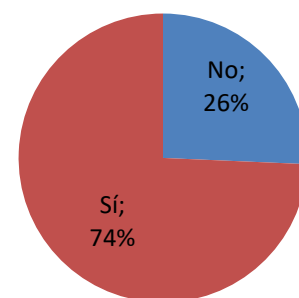


Figura 29. Gràfic de persones que han seguit sempre el tractament mèdic

## **3. Si no has seguit sempre el tractament, per quin motiu ho has fet?**

De les 57 persones que han contestat, 40 ho van fer perquè ja no presentaven cap símptoma, altres 10 perquè es van automedicar directament, 4 perquè encara patien els símptomes i les altres tres, una per prevenció, altra perquè ho va veure innecessari i l'última perquè no li va anar bé.

S'hauria de destacar que per la nostra pròpia salut, s'ha de seguir sempre explícitament el tractament donat per l'expert. L'últim cas és justificable que la persona deixi el tractament, ja que seguir-ho empitjoraria més el seu estat, però la resta de respostes no ho són.

Respecte al cas més abundant, tot i que ja no presentis cap símptoma, no vol dir que la colònia del bacteri diana hagi desaparegut per complet; deixar de prendre els antibiòtics per decisió pròpia pot costar-te l'aparició de bacteris resistents tal i com s'explica a l'apartat 4.4. *Resistència bacteriana a les penicil·lines*, doncs afavorim que aquests mutin ja que coneixen les condicions a les que se'ls imposen.

#### 4. Has comprat sempre un antibiòtic mitjançant una recepta oficial d'un metge certificat?

Tal i com indica el gràfic de la figura 30, la majoria de persones (76%) han obtingut un antibiòtic amb recepta, però el 21% no ha fet el mateix i, al igual que la pregunta 2, aquesta dada també és bastant preocupant perquè això dona pas a l'automedicació. El farmacèutic no ha de permetre la seva venda sense una recepta oficial.

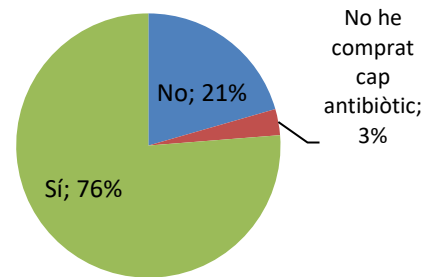


Figura 30. Gràfic sobre si els enquestats han comprat sempre un antibiòtic amb recepta oficial del metge

No hi ha una franja d'edat on s'incloguin la majoria dels que han respost que no, així, el fet de que fa uns anys es poguessin comprar antibiòtics sense recepta no afecta gairebé als resultats.

#### 5. Si ho vas comprar sense recepta, per quin motiu ho vas fer?

Amb aquesta pregunta he pogut concloure que quasi totes les persones que no van comprar amb una recepta es van automedicar, doncs d'un total de 37 persones, 3 van comprar-ho mitjançant una recomanació del metge i les altres 34 es van diagnosticar pel seu propi compte. Trobem 5 casos en els que ho van fer perquè era una malaltia recurrent, 4 perquè per temes concrets no ho van poder fer i les altres 25 perquè directament van decidir que un antibiòtic els ajudaria a combatre infeccions bacterianes, infeccions víriques i mals de cap, dolors a la gola, als queixals...

Com ja s'ha dit, l'automedicació no hauria de ser una opció per a resoldre certs problemes de salut, ni per aquelles persones que sense experimentar uns símptomes semblants prèviament van diagnosticar-se soles (ja que, tot i que encertem que sigui una infecció bacteriana, cada colònia de bacteris és un món diferent) ni per aquelles que ho van fer amb experiència d'uns mateixos símptomes previs (una simple mutació pot fer

que el bacteri passi a ser resistent i per tant que estiguem utilitzant un antibiòtic inservible).

## 6. Vas tenir cap problema a l'hora de comprar-lo (sense recepta) per part de la farmacèutica o del farmacèutic?

De les persones que van comprar-ne sense recepta, al 65'08% lis van vendre l'antibiòtic sense cap problema, al 31'75%, tot i que al final si que lis van donar, van tenir certes complicacions i el 3'17% diu que tot depèn del farmacèutic que li ven. Tot i això, cal destacar que del 65'08%, n'hi ha algunes persones que han concretat que això no és actual, que només els podies comprar lliurement fa uns anys enrere, quan la recepta encara no era obligatòria a la compra d'antibiòtics.

## 7. Creus que actualment és més difícil d'aconseguir un antibiòtic sense recepta?

La majoria dels enquestats veuen que sí és més difícil d'aconseguir-ne sense recepta, doncs així podem verificar el que es menciona a l'apartat 4.7. *Solucions a la situació antimicrobiana*, que explica que s'ha fet una major vigilància sobre els antibiòtics per a controlar que la gent pren un quan és indicat i no per decisió pròpia. Només el 9'6% pensen lo contrari (veieu la figura 31).

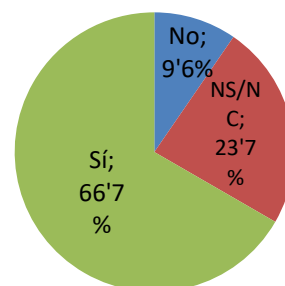


Figura 31. Gràfic: és més difícil d'aconseguir actualment un antibiòtic sense recepta?

## 8. El/la farmacèutic/a t'ha conscienciat algun cop de la responsabilitat que s'ha de tenir amb l'ús dels antibiòtics?

Tot i que més de la meitat de les persones sí que han sigut conscienciades (veieu el gràfic de la figura 32), que un 46% de persones no se l'hi ha advertit sobre la importància d'un ús responsable és una dada bastant important ja que, com s'ha dit prèviament, el farmacèutic és la persona que té contacte directe amb els ciutadans i s'hauria d'encarregar de comunicar la responsabilitat consumir aquest tipus de medicaments.

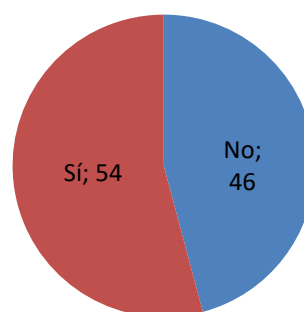


Figura 32. Gràfic: t'ha conscienciat algun cop el farmacèutic de la responsabilitat amb l'ús d'antibiòtics?

## 5.2. Cultiu de bacteris

En aquesta altra part he fet un antibiograma mitjançant un cultiu del bacteri Gram positiu *Staphylococcus epidermidis* i del Gram negatiu *Escherichia coli* (bacteris bastant comuns) per comprovar si realment els antibiòtics amoxicil·lina (amb àcid clavulànic)<sup>10</sup> i ampil·lina (amb sulbactam)<sup>11</sup>, que són dos tipus de penicil·lines d'ampli espectre, són cada vegada menys útils o si segueixen sent servibles. En principi, segons els diferents prospectes, tant l'ampil·lina com l'amoxicil·lina haurien de fer efecte davant ambdós tipus de bacteris.

He decidit comprovar la utilitat d'aquestes dues penicil·lines perquè, com s'ha mencionat a l'apartat 4.5.1. *Factors que estimulen els superbacteris*, els antibiòtics d'ampli espectre són els més utilitzats i importants, fent que sigui molt més fàcil que un bacteri es torni resistent a aquests (actualment l'antibiòtic més utilitzat és l'amoxicil·lina, l'ampil·lina ja no s'utilitza tant però es va emprar molt extensament des de 1961 (Wikipedia, 2019)).

A més, amb el cultiu bacterià podria arribar també a una conclusió sobre si els Gram negatius són més probables de mostrar resistència (pel fet de que poden presentar betalactamases) que els Gram positius.

Per altra banda, també he aprofitat per a veure si els antibiòtics caducats poden actuar o no contra bacteris. He pogut comprovar-ho amb amoxicil·lina caducada de diferents dates de caducitat.

### 5.2.1. Hipòtesi

Penso que, tal i com mostren els prospectes, l'amoxicil·lina i l'ampil·lina (no caducats) faran almenys un efecte intermig davant els dos tipus de bacteris, doncs semblen ser sensibles en la seva presència, però que, per altra banda, cap dels antibiòtics caducats faran efecte, com a molt pot ser el que està caducat d'aquest mateix any perquè és menys probable de que hagi perdut tota la seva eficàcia (del 7-2020).

---

<sup>10</sup> L'amoxicil·lina serveix per tractar infeccions bacterianes com la pneumònia, la bronquitis (infeccions de les vies respiratòries) o també infeccions de l'oïda, del nas, de la gola, del tracte urinari i de la pell (MedlinePlus, 2020).

<sup>11</sup> L'ampil·lina s'empra per a infeccions com la meningitis o infeccions de la gola, del nas, dels pulmons, dels òrgans reproductius i del tracte urinari i gastrointestinal (MedlinePlus, 2020).

Al segon cop que he intentat fer la pràctica, amb més quantitat d'antibiòtic, segueixo establint la mateixa hipòtesi per les mateixes raons.

## 5.2.2. Material

- Amoxicil·lina amb àcid clavulànic
- Amoxicil·lina amb àcid clavulànic caducada (càpsules caducades del 2020, 2019 i 2018)
- Ampicil·lina amb sulbactam
- Bacteris *Scherichia coli* i *Staphylococcus epidermidis*
- 1 Espàtula de Drigalski
- 22 Plaques de petri amb el medi preparat
- 1 Encenedor
- 1 retolador permanent
- 2 Tubs d'assaig (amb els bacteris en medi líquid)
- 1 Gradeta
- Aigua destil·lada
- 2 Xeringues
- 1 Bata
- Guants de nitril
- 2 Vasos de precipitats de 50 ml aprox.
- 3 Vasos de precipitats de 300 ml aprox.
- 1 Vareta de vidre
- Unes pinces
- 1 Morter
- 1 Espàtula
- 1 Comptagotes
- 1 Perforadora
- Paper de rotllo
- Paper de filtre
- 1 Forn
- Vidre de rellotge
- 1 Bàscula

## 5.2.3. Procediment experimental

En el meu cas el medi ja estava preparat en plaques de petri, de forma que he començat directament amb la inoculació dels bacteris dels tubs a les plaques. Cal netejar el material abans de fer-ne ús.

1. Des del primer moment els tubs d'assaig amb els bacteris han d'estar tapats i s'han de deixar en la gradeta dins de la nevera. També s'han de posar les plaques de petri cap avall i s'ha d'identificar el material que s'utilitzarà amb un retolador (posant-hi el nom del bacteri corresponent); en tubs d'assaig escrivim a prop de la boca i en plaques de petri en la perifèria de la base.



2. Com dividiré 14 plaques de petri en dues seccions (cada placa tindrà un mateix tipus de bacteris però amb els dos antibiòtics, un a cada costat), amb el retolador farem una línia que separi les plaques en dues meitats i identificarem cada meitat amb l'antibiòtic corresponent. A les 2 del grup control les deixarem senceres en una placa i a les altres 6, on posarem els antibiòtics caducats, les dividirem en 3 parts (una part per les caducades del 2020, altra per les del 2019 i l'altra per les del 2018) (Fig. 33). Com veieu, he fet diverses plaques amb els mateixos bacteris i antibiòtics per a tenir-ne rèpliques. A la figura 27 es veu també que en un dels casos he hagut de separar la placa de forma diferent perquè va créixer un altre microorganisme.

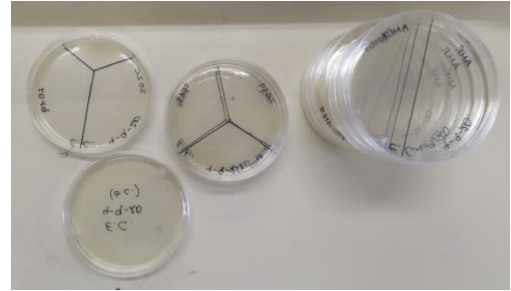


Figura 33. Identificació i divisió de les plaques

3. Amb la bata i els guants de nitril posats, agitem el tub d'assaig per homogeneïtzar el cultiu amb el que començarem a treballar, traiem el tap i aboquem a un vas de precipitats de 50 ml aproximadament part d'aquest cultiu (d'aquesta forma podrem conservar la puresa al tub). En un altre vas de precipitats d'uns 300 ml hi afegim una mica d'aigua destil·lada.



Figura 34. Flamegem l'espàtula de Digralski per tenir condicions asèptiques

4. És molt important flamejar una mica la xeringa (només la punta de la part metàl·lica) amb l'encenedor i fer el mateix amb l'espàtula de Digralski per a tenir unes condicions asèptiques (Fig. 34).

5. Preparem totes les plaques traient-les les tapes (Fig. 35) i seguidament, amb la xeringa, agafem part del cultiu del vas de precipitats i hi afeguem unes quatre gotes a cada secció de les plaques corresponents.



Figura 35. Preparem les plaques per a posar l'inòcul

6. Una vegada fet això, passarem per sobre l'espàtula de Digralski per a estendre els bacteris per tota la secció, sense sortir-nos de les línies que la forma i amb delicadesa, sense fer-ne força. Cada vegada que acabem amb una part, ficarem l'espàtula dins del vas de precipitats d'uns 300 ml amb aigua destil·lada i l'assecarem amb paper de rotllo per continuar amb la següent secció. Conforme anem acabant d'estendre els bacteris en les plaques, les anem tapant.
7. Quan hem acabat amb el primer bacteri, començarem a fer el mateix des de el 3r apartat amb l'altre cultiu. Hem de netejar el material (vas de precipitats de 300 ml i espàtula de Digralski) i assecar-lo, agafar una xeringa nova i uns guants de nitril nous.
8. Ara que tenim tots els cultius preparats, sense treure'ns els guants ni la bata, els ficarem al forn a 30°C amb les mateixes variables controlades (Tª de 30°C, humitat, sense llum solar...) i els deixarem com a mínim durant un dia (en el meu cas els he deixat tres dies).
9. Després de deixar als cultius créixer els hi posarem un petit cercle de paper mullat amb una dissolució de cada antibiòtic. Llavors, traiem els bacteris del forn i seguidament omplim un vas de precipitats de 300 ml amb aigua destil·lada (l'omplim amb uns 100-250 ml), amb la aforadora fem diversos forats al paper de filtre per a poder utilitzar els trossets d'aquest i agafem el morter per a triturar una o dues pastilles d'un mateix antibiòtic (ha d'haver 1 g de l'antibiòtic) fins a fer-ne pols (Fig. 36), sempre amb uns nous guants de nitril i la bata posada.
10. Si ja sabem que tot el pols suma un total d'1 g d'antibiòtic, el posarem directament a un altre vas de precipitats de 300 ml i anirem agregant aigua destil·lada amb el comptagotes i remenant amb una vareta de vidre fins a formar una dissolució. Si no es sap, agafarem el vidre de rellotge, el col·locarem a una bàscula i anirem posant poc a poc l'antibiòtic en pols amb una espàtula fins a arribar a 1 g. En el meu cas, amb l'amoxicil·lina i l'ampicil·lina no caducats he ficat 40 ml d'aigua i amb l'amoxicil·lina caducada del 2020, 60 ml, amb la del 2019, 70 ml i amb la del 2018, 80 ml.



Figura 36. Convertim les pastilles d'antibiòtic en pols

11. Conforme anem fent les dissolucions, mesclant el pols d'antibiòtic amb l'aigua destil·lada i barrejant-ho tot amb la vareta de vidre (Fig. 37), agafem amb les pinces els trossets de paper de filtre, mullem aquí els paperets i agafem les plaques de petri una a una per a posar-ne un trosset a les seccions corresponents (Fig. 38).



Figura 37. Fem dissolucions amb el pols d'antibiòtic i l'aigua destil·lada

12. Cada vegada que acabem amb un tipus d'antibiòtic, netejarem el material utilitzat amb aigua i sabó per evitar que es mesclin els antibiòtics (el morter, el vas de precipitats de 300 ml que utilitzem per a la dissolució, la vareta de vidre, l'espàtula i, les pinces), ens canviarem els guants per uns nous i tornarem a fer tot el procés des de l'apartat 9 (si n'hi ha bastant aigua destil·lada al vas de precipitats no caldrà ficar-ne més i si n'hi ha suficients trossets de paper de filtre tampoc haurem de fer-ne més).

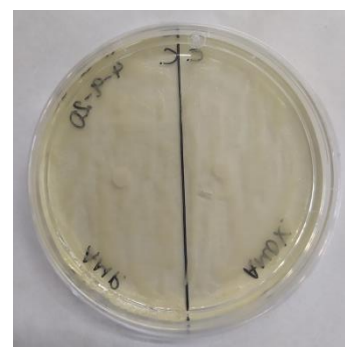


Figura 38. Posem els discs mullats a la dissolució

13. Una vegada hem posat ja tots els paperets en cada una de les seccions de les plaques de petri, les deixarem totes fores del forn com a mínim 3-5 dies per a que facin efecte i una altra vegada amb les mateixes variables controlades ( $T^a$  ambient, amb humitat i amb llum solar).

14. Com després de 8 dies no mostrava efecte cap de les dissolucions d'antibiòtics, he tornat a posar discs mullats amb una solució d'antibiòtics amb menys quantitat d'aigua destil·lada i al costat dels discs del primer intent. Així, repetirem tots els passos del punt 9 al 13 però canviant la quantitat de dissolvent: ara hi posarem amb tots els antibiòtics 16 ml d'aigua destil·lada, independentment de si estan caducats o no (excepte amb l'amoxicil·lina no caducada, que en el meu cas com ja no tenia 1 g, sinó 625 mg, li he hagut de posar 10 ml).

(Miguel Ángel i Cristina) (Área Microbiología Universidad de Salamanca, 2016)

## 5.2.4. Resultats

Aquells discs que mostrin un halo ampli seran els més efectius davant els microorganismes tractats que els que el tinguin més tancat.

Ambdós tipus de bacteris han format colònies a totes les plaques de petri al 3r dia i, a partir de llavors no s'han desenvolupat més. A banda d'això, han crescut altres microorganismes (majoritàriament fongs) tant abans com després de preparar els cultius, conforme anaven passant els dies, anaven apareixent de nous i estenent-se més per la placa.

### 5.2.4.1. 1r assaig experimental

Després de deixar els antibiòtics actuar des del 08/09/2020 fins al 28/09/2020 cap d'ells ha fet efecte en cap dels dos tipus de bacteris emprats. Aquests han sigut els resultats obtinguts:

**14/09/2020**

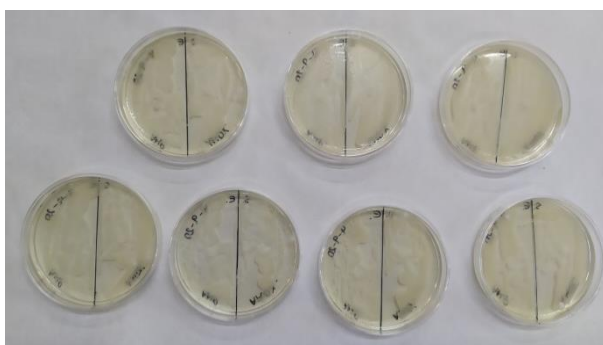


Figura 39. Resultats de *S. epidermidis* amb amoxicil·lina (zona dreta de la placa) i ampil·lina (zona Esquerra de la placa) no caducades

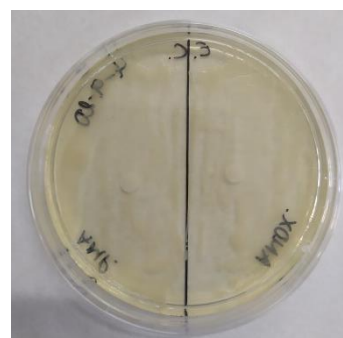


Figura 40. Resultats d'una placa d'*E. coli* amb amoxicil·lina i ampil·lina no caducades



Figura 41. Plaques de grup control



Figura 42. Resultats d'una placa d'*E. coli* amb amoxicil·lina caducada del 2020 i 2019 (el microorganisme que va aparèixer abans de fer el cultiu ha crescut més i ha passat la zona marcada)

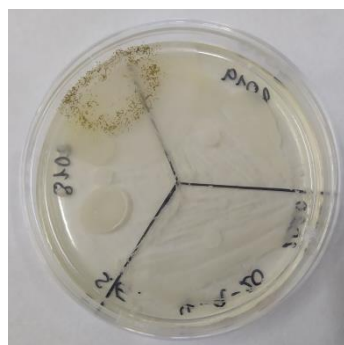


Figura 43. Resultats d'*E. coli* amb amoxicil·lina caducada del 2020, 2019 i 2018 (ha crescut un microorganisme apart)

#### 5.2.4.2. 2n assaig experimental

En aquest segon assaig vaig posar els discs mullats amb la dissolució d'antibiòtic al costat dels que vaig posar al primer intent (al costat on està el nom del bacteri en les plaques dividides en dos i, en les de tres, al costat dret del primer disc).

Els vaig col·locar el 16/09/2020 fins al 28/09/2020 i, per tal d'intentar que aquesta vegada sí que mostrin efecte, vaig fer una dissolució amb menys quantitat d'aigua destil·lada (tal i com he dit a l'apartat 5.2.3. *Procediment experimental*), però igualment, amb el pas dels dies s'ha vist que tampoc ha canviat els resultats, doncs els paperets seguien sense fer cap efecte.

El que sí va passar és que cada vegada apareixien més microorganismes per les plaques, alguns dels quals creixien fins i tot al disc. Aquestes són les fotos mostrant els resultats tant del primer com del segon assaig experimental:

**22/09/2020**

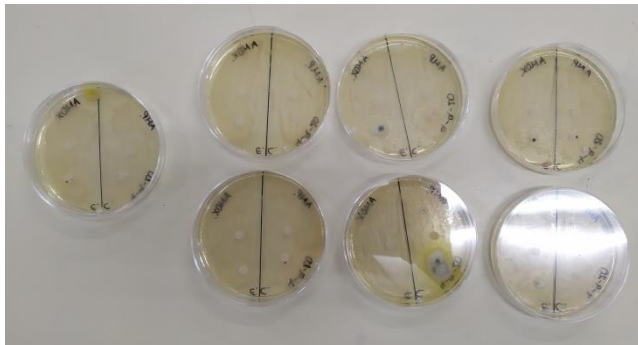


Figura 44. Resultats en *E. coli* d'amoxicil·lina i ampil·lina no caducades. No ha fet cap efecte en cap disc però sí que han sortit més microorganismes

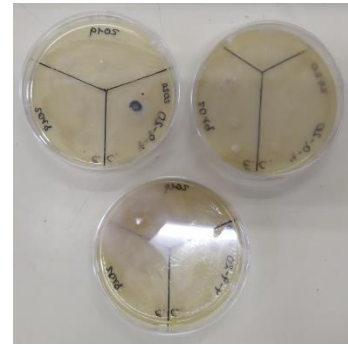


Figura 45. Resultats d'*E. coli* amb amoxicil·lina caducada del 2020, 2019 i 2018 (excepte la de la cantonada dreta d'adalt). No ha fet efecte cap disc i han crescut més els microorganismes, també hi ha de nous

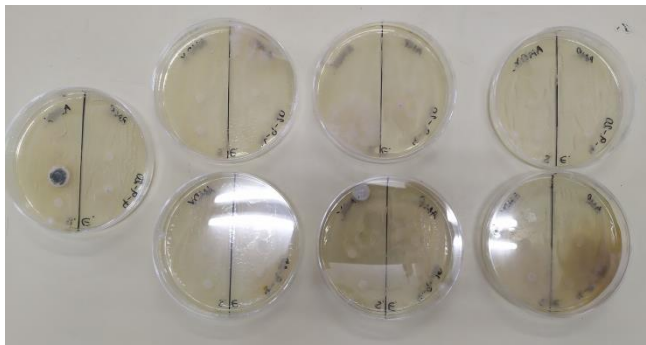


Figura 46. Resultats en *S. epidermidis* d'amoxicil·lina i ampil·lina no caducades. Tampoc han fet efecte i han crescut nous microorganismes

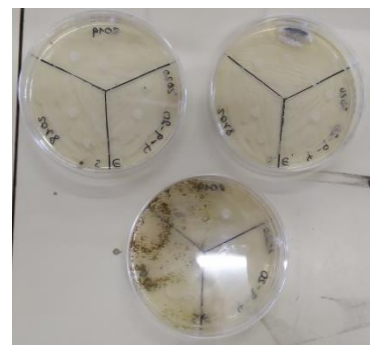


Figura 47. Resultats en *S. epidermidis* d'amoxicil·lina caducada del 2020, 2019, 2018. Cap disc ha fet efecte i han crescut nous microorganismes i els que ja estaven s'han estès més

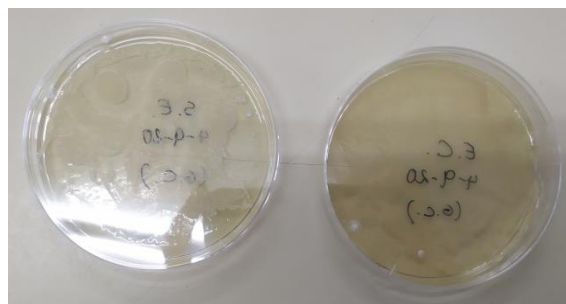


Figura 48. Plaques de grup control

**28/09/2020**

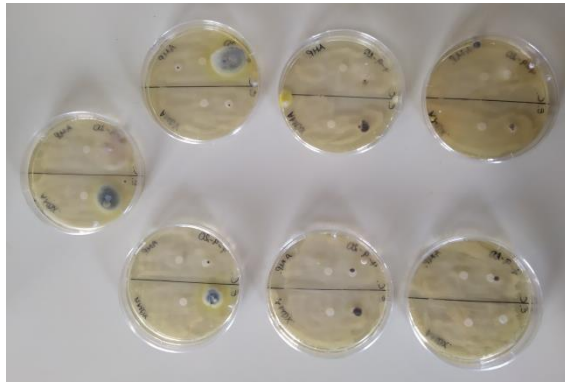


Figura 49. Resultats en *E. coli* d'amoxicil·lina i ampil·lina no caducades. No ha fet efecte cap disc i segueixen desenvolupant-se els microorganismes

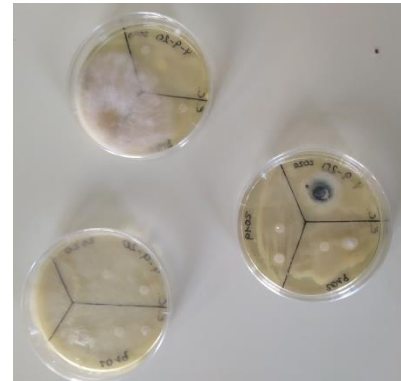


Figura 50. Resultats en *E. coli* d'amoxicil·lina caducada del 2020, 2019 i 2018 (excepte la de la cantonada esquerra d'avall). No fa efecte cap paperet i continuen creixent microorganismes

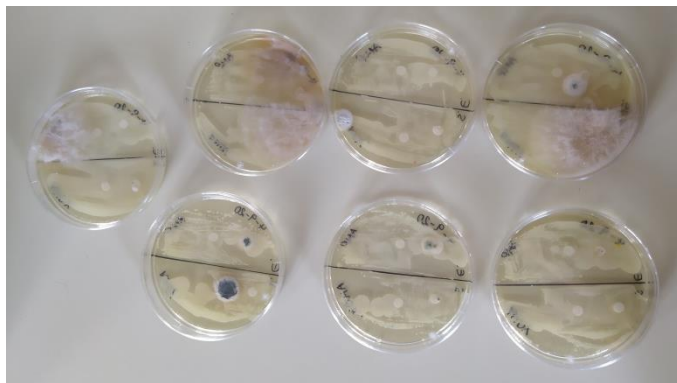


Figura 51. Resultats en *S. epidermidis* amb amoxicil·lina i ampil·lina no caducades. Cap disc ha fet efecte, també segueixen creixent els microorganismes

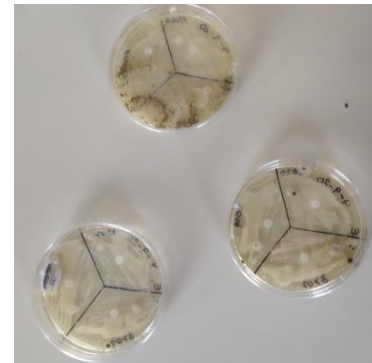


Figura 52. Resultats en *S. epidermidis* amb amoxicil·lina caducada del 2020, 2019 i 2018. No ha fet efecte cap disc i continuen desenvolupant-se els microorganismes

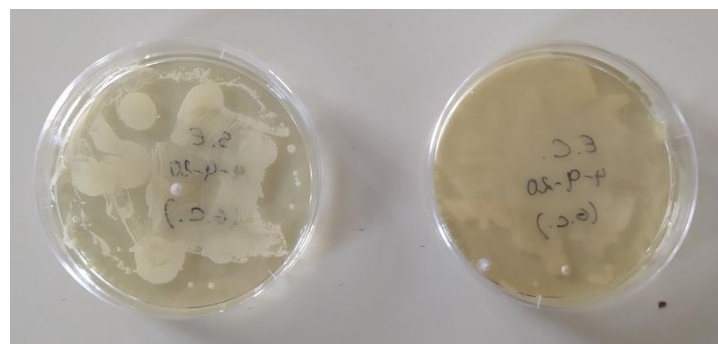


Figura 53. Plaques de grup control. A la placa de *S. epidermidis* ha aparegut un microorganisme nou

Amb aquests resultats, i tal i com he avançat als darrers subapartats, veiem que cap dels antibiòtics han fet efecte i això pot haver sigut per diversos factors:

A banda de que pot ser realment aquests bacteris siguin resistents als antibiòtics testats, cap la possibilitat de que sí hagués fet efecte però amb una temperatura elevada (posant-los al forn) o amb més concentració d'antibiòtic a l'hora de fer la dissolució. També, un altre possible factor, pot haver sigut el fet de que les plaques estaven a prop de les finestres, ja que com han començat les classes i per tant, anava gent al laboratori, m'ha impedit controlar en tot moment si les obrien o les deixaven tancades o si baixaven o no les persianes, variant així les condicions ambientals i la quantitat de llum.

Els antibiòtics caducats poden no haver fet efecte per això mateix, perquè ja l'han perdut estant caducats. Però tampoc podem saber si no han fet la seva funció per això o pels altres factors mencionats a l'anterior paràgraf, ja que no tenim amb què comparar-ho (en el cas de que l'amoxicil·lina no caducada hagués format un halo, sabríem que, si les amoxicil·lines caducades no haguessin fet efecte, no seria res més que per estar caducades).

Respecte al fet de que n'hi hagin crescut tants microorganismes després de 20 dies, crec que ha tingut a veure que els bacteris s'hagin col·locat al costat de les finestres perquè ha permès que poguessin entrar i contaminar les plaques amb facilitat, doncs el seu creixement va incrementar-se els últims dies, quan ja estàvem començant les classes.

La majoria d'aquests microorganismes semblen ser fongs i, curiosament, en el segon assaig experimental van començar a desenvolupar-se en alguns cassos a on estava el propi disc.



## 6. Conclusions

Per acabar, he de concloure si les meves hipòtesis plantejades al principi del treball són certes o no i perquè i també sobre les meves parts pràctiques.

A la hipòtesi de la primera pregunta (De quina manera ha evolucionat la penicil·lina per combatre la resistència antibiòtica dels bacteris? ) comento que “només ha canviat el grup radical que acompanya a l'estructura principal del compost”, si l'analitzem podem dir que part del que vaig proposar és cert perquè sí que es varia el grup radical, però realment el que es va fer per a combatre la resistència a la penicil·lina va ser afegir amb aquesta els inhibidors de betalactamasa, el grup radical varia per a donar pas a noves penicil·lines.

A la segona pregunta (És possible que cap bacteri sigui resistent a les penicil·lines?) tenim “els canvis fets no crec que impliquin una solució completa al problema de la resistència dels bacteris ja que no paren de dividir-se i de mutar”, una afirmació que és veritable; és impossible que cap bacteri sigui resistent a les penicil·lines (ni a cap altre antibiòtic) perquè mostra mutacions constants i per atzar una d'aquestes pot portar-li gens resistents.

Per últim, proposo el següent a la tercera pregunta (Com faria un bacteri per provocar una pandèmia?): “Per aquesta alta capacitat de mutació dels bacteris, penso que ens pot portar a una pandèmia fàcilment”. Aquesta hipòtesi no és falsa, perquè realment una pandèmia és més probable de que succeeixi amb una alta capacitat de mutació, però no vaig concretar la resposta. Perquè hagi una pandèmia bacteriana ha d'haver en un principi un bacteri ja resistent que presenti mutacions que li permeti tenir un fàcil contagi i que deixi poca immunitat a les persones.

Respecte a les parts pràctiques, amb l'enquesta he pogut veure que tot i que algunes respostes són una mica preocupants, gran part de la població està mínimament informada i en fa un ús responsable dels antibiòtics, així que sembla ser que les mesures que s'han anat fent també han sigut útils per a controlar la venda d'antibiòtics. Tot i això, aquesta minoria dels enquestats accelera igualment el problema de la resistència bacteriana i s'hauria de reduir encara més aquests casos d'ús incorrecte si volem que la vida dels antibiòtics sigui més llarga. Per part dels farmacèutics però, faria falta que hagués més contacte amb els ciutadans ja que sobretot amb l'última pregunta es veu que no acaba d'exercir un bon paper.

Amb la pràctica al laboratori, però, no he pogut concloure gairebé res. Cap dels antibiòtics ha fet efecte i, tot i que pot haver sigut per resistència bacteriana (o per caducitat en el cas dels antibiòtics caducats utilitzats), també ha pogut ser per altres factors com la quantitat d'antibiòtic en la solució o les condicions ambientals (temperatura, humitat, quantitat de llum...).

Malgrat això últim, el treball en sí m'ha aportat molta informació interessant i útil per a entendre més aquest problema de resistència tan crucial per a la nostra societat. També per aprendre a fer enquestes i extreure'n conclusions sobre les respostes i el comportament de les persones, però, el més important, és que m'ha servit per conèixer el món de la investigació científica de primera mà i gràcies al contacte amb investigadors en actiu.

## 7. Fonts d'informació

- A. Kohanski, M.; J. Dwyer, D.; J. Collins, J. Nat. Rev. Microbiol. [Online] 2010, 8, 1. Disponible en: NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896384/> (accés 29/05/2020)
- Áci. Clav. [Online] 2019. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido\\_clavul%C3%A1nico](https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_clavul%C3%A1nico) (accés 14/06/2020)
- Acuña, G. Rev. Chil. Infectol. [Online] 2003, 20, 1. Disponible en: Scielo. [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182003020100001](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100001) (accés 13/05/2020)
- Alex. Flem. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Alexander\\_Fleming](https://es.wikipedia.org/wiki/Alexander_Fleming) (accés 10/05/2020)
- Alexander, H. Gra. Pos. Neg. [Online] 2010. Disponible en: SlideShare. <https://es.slideshare.net/Prymer/gram-positivos-y-negativos> (accés 25/05/2020)
- Amo. [Online] 2020. Disponible en: MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a685001-es.html#:~:text=La%20amoxicilina%20se%20usa%20para,medicamentos%20para%20eliminar%20el%20H.> (22/09/2020)
- Amp. [Online] 2020. Disponible en: MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a685002-es.html#:~:text=La%20ampicilina%20se%20usa%20para,tracto%20urinario%20y%20tracto%20gastrointestinal.> (22/09/2020)
- Amp. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. <https://es.wikipedia.org/wiki/Ampicilina#:~:text=La%20ampicilina%20es%20un%20antibi%C3%B3tico,bacterianas%20desde%20el%20a%C3%B1o%201961.> (accés 15/09/2020)
- Anex. Clas. Antib. [Online] 2019. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Clases\\_de\\_antibi%C3%B3ticos](https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Clases_de_antibi%C3%B3ticos) (accés 22/05/2020)
- Antib [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. <https://es.wikipedia.org/wiki/Antibi%C3%B3tico> (accés 21/04/2020)
- Antib. Betal. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Antibi%C3%B3tico\\_betalact%C3%A1mico](https://es.wikipedia.org/wiki/Antibi%C3%B3tico_betalact%C3%A1mico) (accés 22/05/2020)

- Área Microbiología Universidad de Salamanca. Técnicas básicas de Microbiología: Cómo hacer un antibiograma. <https://www.youtube.com/watch?v=8rRkpJYkSo> (accés 22/07/2020)
- Aulo Corn. Cels. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Aulo\\_Cornelio\\_Celso](https://es.wikipedia.org/wiki/Aulo_Cornelio_Celso) (accés 30/04/2020)
- Bact. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Bacteri%C3%B3fago#Terapia\\_f%C3%A1gica](https://es.wikipedia.org/wiki/Bacteri%C3%B3fago#Terapia_f%C3%A1gica) (accés 23/06/2020)
- Berg M., J.; Tymoczko L., J., Stryer, L. *Bioquímica* [Online]; Reverté: New York, 2007. [https://books.google.es/books?id=HRr4MNH2YsC&pg=PA234&lpg=PA234&dq=penicilil-serina&source=bl&ots=LVyEF8Coav&sig=ACfU3U1EO75neR6WpwmJeF3Pog5E--nMKQ&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwiUgKHq\\_OXpAhWJ8eAKHSWIAz4Q6AEwAHoECAwQAQ#v=onepage&q&f=false](https://books.google.es/books?id=HRr4MNH2YsC&pg=PA234&lpg=PA234&dq=penicilil-serina&source=bl&ots=LVyEF8Coav&sig=ACfU3U1EO75neR6WpwmJeF3Pog5E--nMKQ&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwiUgKHq_OXpAhWJ8eAKHSWIAz4Q6AEwAHoECAwQAQ#v=onepage&q&f=false) (accés 03/06/2020)
- Betal. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. <https://es.wikipedia.org/wiki/Betalactamasa#Historia> (accés 22/05/2020)
- Betal. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Beta-lactamase> (14/06/2020)
- Bin Zaman, S.; Awlad Hussain, M.; Nye, R.; Mehte, V.; Taib Mamun, K.; Hossain, N. Rev. Ant. Res. Alar. Ring. [Online] 2017, 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28852600/> (accés 20/06/2020)
- Biología 1 Batxillerat; Santillana Grup Promotor: Barcelona, 2016.
- Calvo, J.; Cantón, R.; Fernández Cuenca, F.; Mirelis, B.; Navarro, F. Det. Fen. Mec. Res. Gram. [Online] 2011, 2. Disponible en: Seimc. <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia38.pdf> (accés 18/06/2020)
- Carb. [Online] 2017. Disponible en: Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/anthrax/symptoms-causes/syc-20356203> (accés 08/05/2020)
- Caviedes, M. A.; Sánchez-Porro, C. Tècniques de treball en microbiologia. <https://sites.google.com/a/xtec.cat/microcat/tecnicas-de-treball-en-microbiologia> (accés 22/07/2020)
- Comp. Sem. Áci. 6-ami. [Online] 2019. Disponible en: Quimicafacil.net. <https://quimicafacil.net/compuesto-de-la-semana/6-apa/> (accés 17/05/2020)

- Crespo, B. Esp. Seg. Cons. Ant. Ate. Prim. [Online] 2017. Disponible en: Redacción médica. <https://www.redaccionmedica.com/secciones/medicina-familiar-y-comunitaria/espana-segundo-consumidor-de-antibioticos-por-atencion-primaria-en-la-ue-3345> (acceso 20/06/2020)
- DD-tra. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/DD-transpeptidase> (acceso 31/05/2020)
- DelNAM. <https://delnam.fe.up.pt/project/> (acceso 05/09/2020)
- Ern. Duch. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Ernest\\_Duchesne](https://es.wikipedia.org/wiki/Ernest_Duchesne) (acceso 07/05/2020)
- Esch. Col. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Escherichia\\_coli](https://es.wikipedia.org/wiki/Escherichia_coli) (acceso 27/07/2020)
- Federació Valenciana de Divulgació Científica. Virus contra Superbacterias – Sandra Ortonobes | OGMIOS 2019. <https://www.youtube.com/watch?v=KYafhiozDSI&list=WL&index=14&t=0s> (acceso 23/06/2020)
- Fieb. Tifo. [Online] 2020. Disponible en: MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001332.htm> (acceso 08/05/2020)
- Forún. [Online] 2020. Disponible en: MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001474.htm> (acceso 08/05/2020)
- G. Eladli, M.; S. Alharbi, N.; M. Khaled, J.; Kadaikunnan, S.; S. Alobaidi, A.; A. Alyahya, S. Ant-res. Stap. Epi. Iso. Pat. Heal. Stu. Comp. Ant-res. Nact. Iso. Past. Mil. [Online] 2018. Disponible en: Science Direct. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X18301190> (acceso 31/07/2020)
- Gavalda, J. Alex. Flem. Penic. [Online] 2019. Disponible en: Historia National Geographic. [https://historia.nationalgeographic.com.es/a/alexander-fleming-padre-penicilina\\_14562/1](https://historia.nationalgeographic.com.es/a/alexander-fleming-padre-penicilina_14562/1) (acceso 10/05/2020)
- González G., J. G. Staph. [Online] 2016. Disponible en: SlideShare. <https://es.slideshare.net/JaimeGuillermoGonzle/staphylococcus-62489341> (acceso 15/05/2020)
- Howa. Wal. Flo. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Howard\\_Walter\\_Florey](https://es.wikipedia.org/wiki/Howard_Walter_Florey) (acceso 10/05/2020)
- Inf. Pen. [Online] 2017. Disponible en: ADN40. <https://www.adn40.mx/noticia/salud/notas/2017-09-15-07-01/que-infecciones-cura-la-penicilina#:~:text=Aunque%20han%20pasado%20m%C3%A1s%20de,la%20gonorrea%20o%20la%20s%C3%ADfilis.> (acceso 16/06/2020)

- Inh. Bet. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Inhibidores\\_de\\_betalactamasas](https://es.wikipedia.org/wiki/Inhibidores_de_betalactamasas) (14/06/2020)
- Kurzgesagt – In a Nutshell. The Antibiotic Apocalypse Explained. <https://www.youtube.com/watch?v=xZbcwi7SfZE&list=WL&index=19&t=0s> (acceso 13/07/2020)
- La Hiperactina. Fagoterapia: ¿alternativa a los antibióticos? | La Hiperactina <https://www.youtube.com/watch?v=Dr8CYUjW5-c&list=WL&index=9> (acceso 21/05/2020)
- La Hiperactina. Resistencia a los antibióticos: ¿Qué está pasando? | La Hiperactina <https://www.youtube.com/watch?v=rBtz2CU6TE8&list=WL&index=7> (acceso 25/05/2020)
- List. Bac. Nec. Urg. Nue. Ant. [Online] 2017. Disponible en: Organización Mundial de la Salud (OMS). <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (acceso 22/06/2020)
- Myco. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. <https://es.wikipedia.org/wiki/Mycoplasma> (24/05/2020)
- Nor. Heat. [Online] 2019. Disponible en: EcuRed. [https://www.ecured.cu/Norman\\_Heatley](https://www.ecured.cu/Norman_Heatley) (acceso 13/05/2020)
- Oliver, A.; Cantón, R. Enter. Prod. Bet. Plasm. Espec. Ext. [Online]. 1. Disponible en: Seimc. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Blees.pdf> (acceso 16/06/2020)
- Penic. [Online] 2019. Disponible en: EcuRed. <https://www.ecured.cu/Penicillium> (acceso 08/05/2020)
- Penic. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. <https://es.wikipedia.org/wiki/Penicilina> (acceso 04/06/2020)
- Pept. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. <https://es.wikipedia.org/wiki/Peptidoglucano> (acceso 25/05/2020)
- Pérez R. M., D. Res. Bact. Anti. Imp. Tom. Dec. Prac. Diar. [Online] 1998, 22, 3. Disponible en: MSCBS (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social). <https://www.msbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf> (acceso 18/06/2020)
- Por. Prot. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://en.wikipedia.org/wiki/Porin\\_\(protein\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Porin_(protein)) (acceso 05/06/2020)
- RCSBProteinDataBank. Penicilina y Resistencia a los antibióticos. <https://www.youtube.com/watch?v=m0V6DRJBBGY&feature=youtu.be> (acceso 06/07/2020)

- Resis. Antib. [Online] 2018. Disponible en: OMS (Organización Mundial de la Salud). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos> (acceso 20/05/2020)
- Ries, J. Dru. Res. Bac. Hid. Dan. Peo. COV. [Online] 2020. Disponible en: healthline. <https://www.healthline.com/health-news/drug-resistant-bacteria-can-be-hidden-danger-for-people-with-covid-19> (acceso 14/08/2020)
- Son. Mol. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Sonda\\_molecular](https://es.wikipedia.org/wiki/Sonda_molecular) (21/09/2020)
- Stap. Epi. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus\\_epidermidis](https://es.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_epidermidis) (acceso 27/07/2020)
- Sulf. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. <https://es.wikipedia.org/wiki/Sulfamida> (acceso 17/05/2020)
- TED-Ed. How can we solve the antibiotic resistance crisis? – Gerry Wright. <https://www.youtube.com/watch?v=ZvhFeGEDFC8&list=WL&index=20&t=0s> (acceso 13/07/2020)
- Voet D.; Voet J. G. Bioquímica; Omega:Barcelona, 1992.

## 7.1. Figures

- Figura 1. Moho alim. Ries. Ing. [Online] 2017. Disponible en: Infobae. <https://www.infobae.com/tendencias/nutriglam/2017/06/28/moho-en-los-alimentos-cuales-son-los-verdaderos-riesgos-de-ingerirlo/> (acceso 23/05/2020)
- Figura 2. De Benito, E. Flem. Ten. Raz. [Online] 2014. Disponible en: El País. [https://elpais.com/elpais/2014/04/30/planeta\\_futuro/1398877429\\_460108.html](https://elpais.com/elpais/2014/04/30/planeta_futuro/1398877429_460108.html) (acceso 23/05/2020)
- Figura 3. Alex. Flem. Ern. Bor. Cha. How. Walt. Flo. Nob. Med. [Online] 2016. Disponible en: CanalBiblos <https://canalbiblos.blogspot.com/2016/10/sir-alexander-fleming-ernst-boris-chain.html> (acceso 23/05/2020)
- Figura 4. Áci. 6-ami. [Online] 2019. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido\\_6-aminopenicil%C3%A1nico](https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_6-aminopenicil%C3%A1nico) (acceso 23/05/2020)
- Figura 5. J. Dougherty, T.; J. Pucci, M. *Antibiotic Discovery and Development* [Online]; Springer: New York, 2011. <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=E6Dv5XsXU->

[IC&oi=fnd&pg=PR5&dq=antibiotic+history+development&ots=DXwRJ4pWLi&sig=VcWbBQ4z45Nj4-eMfDnVnakqJgk#v=onepage&q&f=false](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896384/) (accés 28/05/2020)

- Figura 6. A. Kohanski, M.; J. Dwyer, D.; J. Collins, J. *Nat. Rev. Microbiol.* [Online] 2010, 8, 1. Disponible en: NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896384/> (accés 22/05/2020)
- Figura 7. Alfaro G. F. *Biol.* [Online] 2020. Disponible en: Blogspot. <http://biopre.blogspot.com/p/bacterias.html> (accés 24/05/2020)
- Figura 8. Deerinck, T. *Myc. Gen. Chal. Diag. Treat.* [Online] 2017. Disponible en: Infectious Disease Advisor. <https://www.infectiousdiseaseadvisor.com/home/topics/sexually-transmitted-diseases/mycoplasma-genitalium-challenges-in-diagnosis-and-treatment/> (accés 25/05/2020)
- Figura 9. J. Dougherty, T.; J. Pucci, M. *Antibiotic Discovery and Development* [Online]; Springer: New York, 2011. <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=E6Dv5XsXU-IC&oi=fnd&pg=PR5&dq=antibiotic+history+development&ots=DXwRJ4pWLi&sig=VcWbBQ4z45Nj4-eMfDnVnakqJgk#v=onepage&q&f=false> (accés 28/05/2020)
- Figura 10. J. Dougherty, T.; J. Pucci, M. *Antibiotic Discovery and Development* [Online]; Springer: New York, 2011. <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=E6Dv5XsXU-IC&oi=fnd&pg=PR5&dq=antibiotic+history+development&ots=DXwRJ4pWLi&sig=VcWbBQ4z45Nj4-eMfDnVnakqJgk#v=onepage&q&f=false> (accés 28/05/2020)
- Figura 11. Zeng, X. *Bet. Ind. Cell wall met. Gram. Bac.* [Online] 2013. Disponible en: ResearchGate. [https://www.researchgate.net/figure/The-mimicry-of-beta-lactam-antibiotics-to-D-alanyl-D-alanine-D-Ala-D-Ala-The\\_fig2\\_262043691](https://www.researchgate.net/figure/The-mimicry-of-beta-lactam-antibiotics-to-D-alanyl-D-alanine-D-Ala-D-Ala-The_fig2_262043691) (accés 31/05/2020)
- Figura 12. Ser. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. <https://es.wikipedia.org/wiki/Serina> (accés 03/06/2020)
- Figura 13. Búsqueda de estructuras químicas. <https://www.fishersci.es/es/es/search/chemical/substructure.html> (accés 03/06/2020)
- Figura 14. Resis. Antib. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Resistencia\\_a\\_antibi%C3%B3ticos](https://es.wikipedia.org/wiki/Resistencia_a_antibi%C3%B3ticos) (accés 22/05/2020)
- Figura 15. Mdfarfan *Trans. Hori. Info. Gene.* [Online] 2012. Disponible en: SlideShare. <https://es.slideshare.net/mdfarfan/transferencia-horizontal-de-informacin-genica> (accés 11/06/2020)



- Figura 16. Mdfarfan Trans. Hori. Info. Gene. [Online] 2012. Disponible en: SlideShare. <https://es.slideshare.net/mdfarfan/transferencia-horizontal-de-informacin-gentica> (acceso 11/06/2020)
- Figura 17. Mdfarfan Trans. Hori. Info. Gene. [Online] 2012. Disponible en: SlideShare. <https://es.slideshare.net/mdfarfan/transferencia-horizontal-de-informacin-gentica> (acceso 11/06/2020)
- Figura 18. Búsqueda de estructuras químicas. <https://www.fishersci.es/es/es/search/chemical/substructure.html> (acceso 14/06/2020)
- Figura 19. Inhi. Beta. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia [https://es.wikipedia.org/wiki/Inhibidores\\_de\\_betalactamasas](https://es.wikipedia.org/wiki/Inhibidores_de_betalactamasas) (acceso 14/06/2020)
- Figura 20. Búsqueda de estructuras químicas. <https://www.fishersci.es/es/es/search/chemical/substructure.html> (acceso 18/06/2020)
- Figura 21. Gobartt, E. [Online] 2020. Disponible en: Farma industria <https://www.farmaindustria.es/web/> (acceso 21/06/2020)
- Figura 22. Miriamriig Doctor, recéteme un antibiótico. <http://miriamriig.com/portfolio/doctor-receteme-un-antibiotico> (acceso 19/05/2020)
- Figura 23. DelNAM. <https://delnam.fe.up.pt/project/> (acceso 05/09/2020)
- Figura 24. G. García, J. Imp. 3D Evi. Col. Rec. San. Cor. [Online] 2020. Disponible en: El País. <https://elpais.com/tecnologia/2020-03-20/impresion-3d-para-evitar-el-colapso-de-los-recursos-sanitarios-por-el-coronavirus.html> (acceso 29/08/2020)
- Figura 25. Bact. [Online] 2020. Disponible en: Wikipedia. [https://es.wikipedia.org/wiki/Bacteri%C3%B3fago#Terapia\\_f%C3%A1gica](https://es.wikipedia.org/wiki/Bacteri%C3%B3fago#Terapia_f%C3%A1gica) (acceso 23/06/2020)
- Figura 26. Cic. Lit. [Online] 2017. Disponible en: Blogspot. <https://notasdel salon.blogspot.com/2017/09/ciclo-litico.html> (acceso 23/06/2020)