



La pandèmia silenciosa i la resistència a antibacterians dels nostres temps.

Montserrat Llagostera Casas¹
montserrat.llagostera@uab.cat

Susana Campoy Sánchez¹
susana.campoy@uab.cat

Jordi Barbé García¹
jordi.barbe@uab.cat

¹ Departament de Genètica i de Microbiologia, UAB.

Citar com: Llagostera, M., Barbé, J. i Campoy, S., (2024). La pandèmia silenciosa i la resistència a antibacterians dels nostres temps. *Ciències: Revista del professorat de primària i secundària*, (49), 73 - 79. <https://doi.org/10.5565/rev/ciencies.524>

Resum. L'emergència de resistències als antibacterians, utilitzats massivament pel tractament de malalties infeccioses degudes a patògens bacterians, ha anat augmentant i s'ha estès per tot el nostre planeta des de que aquests fàrmacs varen ser usats en medicina humana en els anys 40 del segle passat. Des de llavors i fins ara, s'ha produït un ús inadequat i indiscriminat, tant en medicina humana com en veterinària, benestar animal i en la indústria agroalimentària, arribant a detectar-se en el medi. L'elevat nombre de resistències que han acumulat alguns dels patògens bacterians en els seus genomes té com a conseqüència que avui en dia aquests patògens siguin els principals responsables del que s'ha anomenat la pandèmia silenciosa. En aquesta revisió es tracta sobre quina és la situació actual, quins són els mecanismes de resistència a antibacterians, els seus orígens i com aquestes resistències han arribat als actuals patògens bacterians. També es fa èmfasi en les accions sota el concepte "Una Sola Salut" i en l'enfocament multilateral que s'està duent a terme. Finalment s'aborda com la ciutadania i els centres educatius poden contribuir a lluitar contra la pandèmia silenciosa.

Paraules clau. Bacteris, resistència antimicrobiana, pandèmia silenciosa, mecanismes de resistència.

The silent pandemic and the antibacterial resistance of our times.

Abstract. Since the massive use of antibacterial drugs in human medicine to treat infectious diseases caused by bacterial pathogens began in the 1940s, the emergence and spread of resistance to these drugs has steadily increased, becoming a global concern. Since then, the inappropriate and indiscriminate use of these drugs in human medicine, veterinary medicine, animal welfare and the agri-food industry has exacerbated the problem, and they have also reached the environment. The accumulation of a significant number of resistance genes in the genomes of certain pathogens has given rise to what is now called the "silent pandemic", for which these pathogens are largely responsible. This review explores the current situation, the mechanisms underlying antibacterial resistance, its origins and the pathways through which current bacterial pathogens have acquired these resistances. In addition, the actions being carried out within the framework of the "One Health" approach are also highlighted, emphasizing the importance of a multilateral strategy to address this crisis. Finally, it examines how citizens and primary and secondary schools can actively contribute to combating the silent pandemic.

Keywords. Bacteria, antimicrobial resistance, silent pandemic, resistance mechanisms.

INTRODUCCIÓ

El tractament amb antibiòtics per combatre les malalties infeccioses provocades per patògens bacterians, que es va iniciar a la Medicina l'any 1943 amb la penicil·lina, va significar un punt d'inflexió en la mortalitat de les poblacions humanes i animals, i en l'augment de l'esperança de vida humana respecte a l'època pre-antibiòtica. Aquesta pràctica clínica va ser tant exitosa que no se li va donar la importància que caldria a l'emergència de bacteris patògens resistents als antibiòtics i/o als antibacterians d'origen semisintètic i sintètic. De fet, com es pot veure en la Figura 1, es van aïllar soques bacterianes resistents a aquests fàrmacs en el mateix any, al cap d'un cert temps o fins i tot abans, del seu ús terapèutic (Ventola, 2015). De fet, el mateix Alexandre Fleming, descobridor de les penicil·lines l'any 1928, ja va advertir d'aquest perill en el discurs que va pronunciar l'any 1945 en rebre el premi Nobel de Fisiologia o Medicina, juntament amb Howard Florey i Ernst Boris Chain pels seus treballs en el descobriment de la penicil·lina i el seu efecte curatiu en diverses malalties infeccioses.

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) va llançar un Pla d'Acció Global sobre resistència als antimicrobians (RAM) el 2015, arrel de l'informe presentat per Jim O'Neill (O'Neill, 2014), a requeriment del primer ministre del Regne Unit. En aquest informe s'estimava que el nombre de morts

causats per infeccions produïdes per RAM seria de 10 milions de persones a tot el món l'any 2050, si no es trobaven estratègies per combatre-les (Figura 2). A més, al 2017, l'OMS va publicar una llista sobre els patògens bacterians més preocupants pel que fa a aquestes resistències, classificant-los en tres nivells de prioritat: crítica, alta i mitjana. Recentment aquesta llista ha estat actualitzada (Figura 3) (World Health Organization, 2024). Tot i que les agències nacionals i internacionals van iniciar programes per lluitar contra els bacteris amb RAM, l'estimació més recent indica que el nombre de morts al 2019 és superior a la feta en l'informe abans esmentat, indicant que el panorama previst en l'horitzó del 2050 ha empitjorat (Murray *et al.*, 2022).

En els laboratoris de Microbiologia Clínica, tant humana com veterinària, la situació actual és que s'aïllen contínuament patògens bacterians resistents a varis, a quasi tots o a tots els antibacterians d'ús clínic. Aquests bacteris s'anomenen, respectivament, MDR (*multidrug-resistant*), XDR (*extensively drug-resistant*) i PDR (*pandrug-resistant*). En un món globalitzat com l'actual, es considera que la RAM és una pandèmia silenciosa que es va estenent per tot el planeta i que si no es combat, en un futur no massa llunyà, el seu impacte serà molt més greu que el de malalties que ara estan al capdavant de la nostra preocupació.

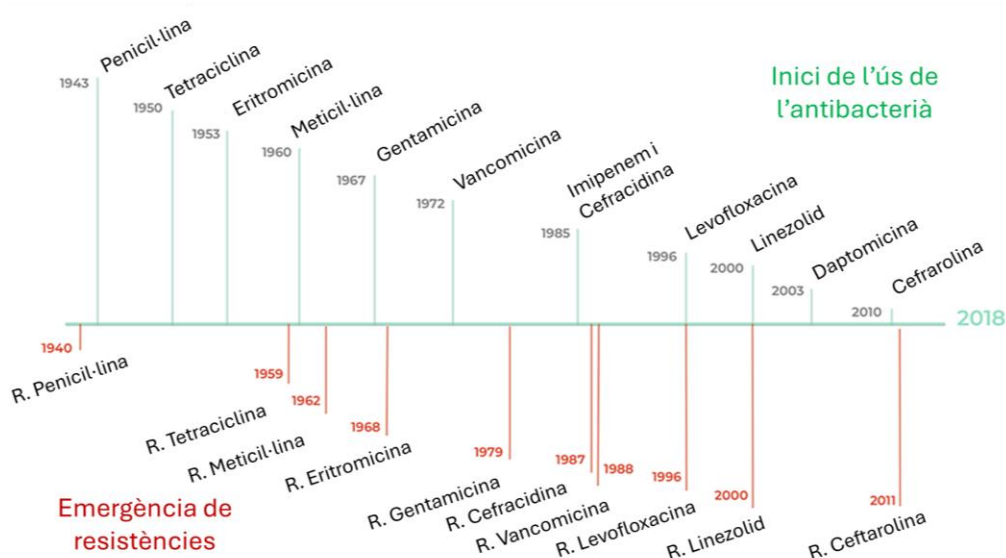


Figura 1. Any d'introducció de diferents antimicrobians en clínica humana i any de detecció per primera vegada de soques bacterianes resistents als antimicrobians (dades obtingudes de Ventola (2015))

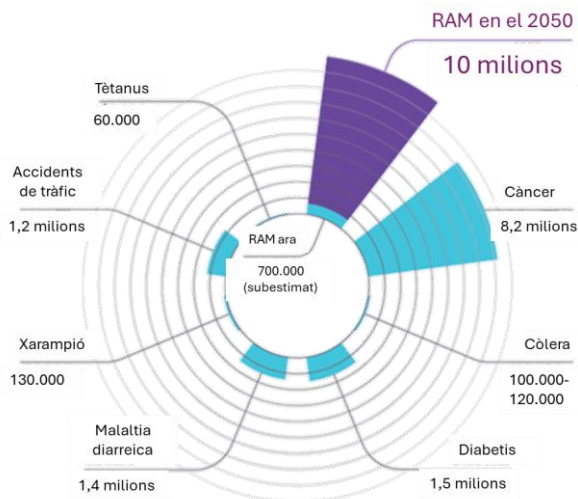


Figura 2. Mortalitat estimada deguda a bacteris patògens amb RAM a l'any 20250 en comparació amb altres causes principals de mortalitat (O'Neil, 2014).

CRÍTICA	ALTA	MITJANA
<p>Enterobacteriales Resistents a carbapenema</p> <p>Enterobacteriales Resistents a cefalosporines de tercera generació</p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i> Resistent a carbapenema</p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> Resistent a rifampicina</p>	<p><i>Salmonella typhi</i> Resistent a fluoroquinolones</p> <p><i>Shigella</i> spp. Resistent a fluoroquinolones</p> <p><i>Enterococcus faecium</i> Resistent a vancomicina</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> Resistent a carbapenema</p> <p><i>Salmonella</i> no tifoidea Resistent a fluoroquinolones</p> <p><i>Neisseria gonorrhoea</i> Resistent a cefalosporines de tercera generació i a fluoroquinolones</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> Resistent a meticil·lina</p>	<p>Estreptococs del grup A Resistents a macròlids</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> Resistent a macròlids</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> Resistent a ampicil·lina</p> <p>Estreptococs del grup B Resistents a penicil·lina</p>

Figura 3. Llista de patògens prioritaris per a la recerca i el desenvolupament de nous antibacterians segons l'organització mundial de la salut (WHO, 2024).

QUÈ ÉS LA RESISTÈNCIA ANTIMICROBIANA?

Per entendre bé què és la RAM, cal tenir clar que els bacteris resistents a antibacterians tenen en el seu genoma gens que codifiquem aquesta RAM. I què codifiquen exactament? Al llarg dels anys s'han descrit els diferents mecanismes de resistència que es comenten tot seguit i que actuen sobre un o diversos antimicrobians:

- **Mutacions en la diana d'acció de l'antibacterià.** El bacteri resistent presenta mutacions en el lloc

d'acció de l'antibacterià, de manera que és insensible al fàrmac.

- **Impermeabilitat a l'antibacterià.** El fàrmac no pot arribar a la seva diana per canvis en la permeabilitat del bacteri resistent originats per mutacions.
- **Expulsió activa de l'antibacterià.** El fàrmac és expulsat a l'exterior del bacteri resistent mitjançant transportadors de la paret bacteriana (anomenats bombes d'eflux o d'expulsió) i, per tant, mai arribarà a estar a una concentració intracel·lular suficient per fer el seu efecte.
- **Inactivació de l'antibacterià.** El bacteri resistent sintetitza un enzim capaç de modificar el fàrmac i d'inactivar-lo.
- **Modificació metabòlica.** El bacteri resistent presenta una via metabòlica alternativa a la que conté la diana del fàrmac, evitant-ne així el seu efecte.

És important considerar que els gens que codifiquen les RAM poden estar localitzats físicament en el cromosoma bacterià o també en molècules de DNA extracromosòmiques, anomenades plasmidis. Aquests gens es transmeten per transferència vertical a les cèl·lules filles durant la divisió cel·lular però, a més a més, també es poden transmetre a altres bacteris de diferent llinatge de la mateixa espècie i fins i tot d'altres espècies per transferència horitzontal. Els mecanismes genètics implicats en aquest darrer procés són els següents (Figura 4) (Brito, 2021):

- **Transformació bacteriana:** Es produeix una adquisició activa de DNA lliure en el medi que conté gens de RAM
- **Transducció:** La incorporació de gens de RAM des d'una cèl·lula donadora a una altra de receptora es fa a través de virus bacterians (també anomenats bacteriòfags).
- **Conjugació bacteriana:** Els gens de RAM presents en plasmidis mòbils es transfereixen des de la cèl·lula donadora a la receptora a través d'un contacte directe entre les envoltges de les dues cèl·lules.
- **Internalització de vesícules.** El DNA que conté els gens de RAM arriben a la cèl·lula receptora a través de la internalització de vesícules de

membrana externa generades pel bacteri donador.

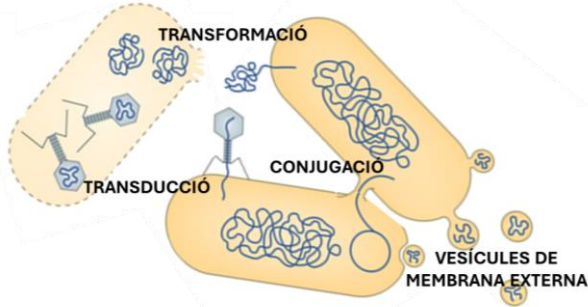


Figura 4. Mecanismes genètics implicats en l'adquisició de gens de resistència a antibacterians per transferència horitzontal (Brito, 2021).

Un cop revisats els mecanismes de resistència i com aquests poden adquirir-se, la pregunta que sorgeix és: com s'ha originat la RAM? És a dir, quin és l'origen dels gens de resistència que contenen els patògens bacterians causants de la pandèmia silenciosa? Per respondre a aquesta pregunta cal considerar que els bacteris són uns dels principals productors d'antibiòtics del planeta. Aquestes molècules els hi confereixen avantatges, com per exemple, ser més competitius que altres microorganismes per colonitzar un determinat microambient. Per tant, els bacteris productors que codifiquen en el seu genoma les vies de biosíntesi d'antibiòtics també han de codificar els mecanismes de resistència per sobreviure davant de l'antibiòtic que ells mateixos produeixen. De fet, des de fa temps s'ha demostrat que els gens de RAM que contenen els patògens bacterians provenen de bacteris productors d'antibiòtics (Aminov i Mackie, 2007; Sengupta et al., 2013). Fins i tot, més recentment s'ha demostrat que els gens de RAM front a antibacterians sintètics, com les sulfamides i el trimetoprim, estaven presents en els genomes de certs bacteris abans que aquests compostos foren sintetitzats químicament (Sánchez-Osuna, et al., 2019, 2020), especulant-se que es van originar per mutació de gens bacterians amb funcions biològiques diferents a la de resistència a antimicrobians. En els dos casos, els gens de RAM s'haurien mobilitzat des dels bacteris que els contenien als actuals patògens a través de múltiples processos de transferència horitzontal i haurien estat seleccionats per l'ús massiu dels fàrmacs front als quals causen resistència per processos de selecció natural.

QUINA RECERCA S'ESTÀ FENT?

L'abast d'aquesta pandèmia silenciosa fa que calgui una aproximació global ja que els patògens bacterians amb RAM infecten humans i animals, però també plantes, i a més poden estar en els aliments i en el medi ambient. Per això, la recerca s'està abordant des del concepte "Una Sola Salut" (*One Health* en anglès) i amb una estratègia multilateral. El concepte "Una Sola Salut" significa que la lluita contra la RAM ha de ser integral i a nivell planetari. També implica que, en un primer nivell, cal regular l'ús d'antibacterians en salut humana, benestar animal, agricultura, indústria agroalimentària i medi ambient.

L'estratègia multilateral actual se centra principalment en:

- Vigilància de la RAM a escala planetària per seguir la seva evolució en els diferents països del món. Això és un repte pels països que no tenen un sistema sanitari ben estructurat i fort, però és imprescindible avançar tant com es pugui en aquesta vigilància per poder tenir estimacions molt més robustes sobre cap a on anirà aquesta pandèmia silenciosa en els propers anys. La vigilància de la RAM posa especial atenció a l'evolució de les resistències en aquells patògens identificats per la OMS com a prioritaris (Figura 3) atès que són potencialment letals i cal evitar que augmenti el nombre d'aïllats *Pan Drug Resistant* (PDR), resistents a tots els antibacterians d'ús clínic dels que es disposa actualment. Aquesta vigilància inclou no tan sols identificar els aïllats bacterians amb RAM i comunicar-ho a les autoritats sanitàries estatals i mundials, si no també prendre mesures adients en tot el sistema sanitari contra l'emergència i disseminació d'aquests patògens en centres hospitalaris, clíniques i centres d'atenció primària i comunitària.
- Promoure i afavorir la recerca d'estratègies alternatives o complementàries a l'ús d'antibacterians, permetent tractaments combinats. En aquests enfocaments es troba la recerca sobre les aplicacions dels bacteriòfags, tant pel tractament de les malalties infeccioses en clínica humana, veterinària, agricultura i benestar

animal, com en la indústria agroalimentària per vetllar millor per la seguretat alimentària. Per altra banda, la immunoteràpia també té un paper rellevant (en combinació o no amb antibacterians) en teràpia humana de malalties causades per patògens bacterians.

- També s'està promovent la recerca per trobar nous antibacterians que puguin ser especialment útils contra les infeccions degudes als patògens prioritari amb RAM (Figura 3). Malgrat els esforços, un recent informe de l'OMS, indica que dels 32 antibacterians que es troben en diferents fases d'estudi (desenvolupament, assaigs preclínic i clínic) 12 són innovadors i d'aquests només 4 són potencialment actius contra patògens amb RAM de prioritat crítica (OMS, 2024).
- El reposicionament de fàrmacs amb activitat antibacteriana és una línia de recerca de gran interès actualment. L'estratègia consisteix en trobar noves molècules que actuïn sobre mecanismes de resistència existents, resensibilitzant els bacteris resistents i permetent amb una teràpia combinada que els antibacterians en desús recuperin la seva eficàcia com a antibacterians. Aquesta línia també inclou el reposicionament de fàrmacs que tenen altres aplicacions en clínica, diferent de l'antibacteriana, però pels que es descobreix que tenen aquesta activitat i per tant poden ser útils en la situació actual.

De tota manera, i pel que s'ha comentat en l'apartat anterior, és clar que els gens de resistència a antibacterians existeixen des d'abans que s'hagueren usat antibacterians pel tractament de malalties infeccioses. Per això, és esperable que en aquesta lluita contra els patògens bacterians, la introducció de noves mesures provoqui que tard o d'hora emergeixin patògens bacterians resistents a la mesura aplicada. És necessari doncs aprendre la lliçó i potenciar també la recerca en mesures preventives (com les vacunes) per poder lluitar molt millor contra la RAM.

QUÈ POT FER LA POBLACIÓ GENERAL?

Una qüestió clau en la lluita contra patògens bacterians és tenir clar que aquests conviuen, des de fa milers i milers d'anys, amb els seus hostes i, per tant, hoste i patògen han evolucionat plegats. És fonamental que la ciutadania conegui què són els bacteris, on viuen, què fan en el nostre planeta, perquè són útils i perquè alguns (de fet pocs) són patògens. Només així es podrà posar en context adequadament què són els antibacterians, com actuen i què és la resistència als antibacterians. Per tant, és imprescindible potenciar la formació de la ciutadania perquè aprengui a conviure amb els bacteris i pugui seguir praxis adequades com ara:

- No automedicar-se amb antibacterians malgrat que estiguin disponibles a casa de tractaments anteriors o es puguin aconseguir. Cal consultar al personal sanitari competent i seguir les seves indicacions sobre la necessitat o no d'usar antibacterians.
- Seguir les pautes i dosificació prescrits per a qualsevol fàrmac i, en particular, pels antibacterians. Això significa prendre la dosi adequada en els temps indicats i durant els dies prescrits.
- Fer cas del refranyer que ens diu "val més prevenir que curar". Aplicat a les malalties infeccioses, la saviesa popular parla de la bondat de les vacunes com a eines per prevenir aquestes malalties, ja que van dirigides contra els patògens bacterians tant si són resistents com si no. Malauradament, només hi ha vacunes enfront a unes poques infeccions bacterianes, mentre que es disposa de moltes més enfront malalties infeccioses virals. Això és degut a una manca d'investigació en vacunes per prevenir infeccions bacterianes, atès que durant moltes dècades la recerca ha estat molt més dirigida a trobar i desenvolupar fàrmacs antibacterians. En qualsevol cas, hi ha algunes vacunes per prevenir malalties infeccioses bacterianes en infants i també per adults, com contra la tuberculosi, el pneumococ o *Haemophilus influenzae* tipus B.

COM PODEM TREBALLAR LA RESISTÈNCIA ANTIMICROBIANA A L'AULA?

Des de les aules cal formar als alumnes amb un bon coneixement dels microbis, i en particular dels bacteris pel que fa referència a la temàtica que ens ocupa. Això és important perquè formen part de la nostra vida quotidiana. Així, molts d'ells estan en el nostre cos (són la nostra microbiota), altres ens subministren un munt de productes i també de serveis, i uns pocs d'ells ens poden causar malalties. A més a més, cal reforçar tot aquest coneixement amb projectes monogràfics al context català com els que seguidament es comenten:

El projecte Micromón forma part del node España-Portugal MicroMundo (Gil Serna *et al.*, 2014), dins del projecte Tiny Earth [1] d'abast mundial i enllaça totalment amb la problemàtica d'aquest article, ja que neix com a resposta a la resistència antibacteriana. Des de 2017, el grup de recerca de Microbiologia Molecular de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) es va comprometre amb aquesta lluita, organitzant anualment aquest projecte, a través del Institut de Ciències de l'Educació de la UAB i la col·laboració del CESIRE de la Generalitat de Catalunya, per donar a conèixer la problemàtica de la RAM als centres de secundària i batxillerat del seu entorn. Es tracta d'un projecte internacional de recerca ciutadana i d'aprenentatge i servei, en el que els alumnes dels centres educatius duen a terme una recerca real, buscant microbis productors de nous antibacterians front a bacteris molt similars als patògens identificats com a prioritaris (Llagostera *et al.*, 2019). La direcció d'aquesta recerca la realitzen estudiants de la UAB, sota la tutoria de professorat de Microbiologia de la UAB que any darrera any hi col·labora. Fins a la setena edició, han participat en MicroMón un total de 61 centres de secundària i batxillerat, 1.502 alumnes de 4t d'ESO i 1r de batxillerat, 199 estudiants de la UAB i 22 professors de Microbiologia de la UAB. L'esforç de tots ells ha donat lloc a l'aïllament de 14.000 bacteris, dels quals 308 són potencialment productors d'antibiòtics.

El projecte Multipliers [2] és un altre recurs que es pot fer servir per a abordar aquesta problemàtica a l'aula. Aquest projecte ha finalitzat al novembre del

2024 i ha treballat la ciència a l'aula en comunitats científiques obertes que tenien la mirada posada en els principals reptes socio-científics als que ens enfrontem com a societat (contaminació de l'aire, pèrdua de biodiversitat, vacunes...). La resistència antimicrobiana ha estat un dels reptes seleccionats per a treballar-ho a l'aula des de la Universitat de Xipre i des de la Universitat Autònoma de Barcelona. Concretament, el Departament de Didàctica de la Matemàtica i les Ciències Experimentals de la UAB ha liderat el projecte a nivell estatal però ha comptat amb l'assessorament del Grup de Microbiologia Molecular de la UAB i de docents en exercici per a l'elaboració i publicació en obert d'un material per treballar la temàtica a les aules de 3r i 4t de secundària [3]. La proposta també ha estat adaptada a 1r de Batxillerat.

Per últim, trobem el projecte Resistència Bacteriana: L'amença Fantasma [4]. Aquest projecte va ser desenvolupat al 2018 dins del projecte EscoLab per l'Escola Vedurna Gràcia amb l'assessorament d'ISGlobal i el CESIRE. El material didàctic està enfocat a l'alumnat de 4t d'ESO i Batxillerat i aprofundeix en aspectes com els mecanismes dels antibiòtics per limitar el creixement bacterià. La proposta també inclou la visita a un laboratori professional i la comunicació dels resultats de la recerca per part de l'alumnat en format de pòster científic.

NOTES

[1] Web del projecte Tiny earth:

<https://tinyearth.wisc.edu/>

[2] Web del projecte Multipliers:

<https://multipliers-project.org/ca/>

[3] Enllaç per a consultar el material:

<https://multipliers-project.org/antimicrobial-resistance-toolkit/>

[4] Enllaç per a consultar el material:

<https://stemarium.gestioeducativa.gencat.cat/pg/lds/resource/1010/>

BIBLIOGRAFIA.

- Aminov, R.I. i Mackie, R.I. (2007). Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiology Letters*, 271, 147-161.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00757.x>.
- Brito, I.L. (2021). Examining horizontal gene transfer in microbial communities. *Nature Reviews Microbiology*, 19(7), 442-453.
<https://doi.org/10.1038/s41579-021-00534-7>.
- Gil, J., et al. (2024). Integrating diverse educational levels in off-campus research to raise antibiotic resistance awareness in the community: the MicroMundo experience in Spain and Portugal. *Federation of European Microbiological Societies (FEMS)*. En premsa.
- Llagostera, M., Campoy, S. i Lope, S. (2019). L'experiència del projecte MicroMón a Catalunya, un cas de ciència ciutadana. *Ciències: Revista del professorat de ciències de primària i secundària*, (38), 44-51.
<https://doi.org/10.5565/rev/ciencies.408>
- Murray, C. J. L. et al. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399, 629–655.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- O'Neill, J. (2014). Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the Health and wealth of nations. HM Government
https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
- Organización Mundial de la Salud (2024, 14 de juny). La OMS publica un informe sobre el estado de desarrollo de antibacterianos. [comunicat de premsa]
<https://www.who.int/es/news/item/14-06-2024-who-releases-report-on-state-of-development-of-antibacterials>
- Sánchez-Osuna, M., Cortés, P., Barbé, J. i Erill, I. (2019). Origin of the mobile di-hydro-pterolate synthase gene determining sulfonamide resistance in clinical isolates. *Frontiers in Microbiology*, 9, 3332
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03332>
- Sánchez-Osuna, M., Cortés, P., Llagostera, M., Barbé, J. i Erill, I. (2020). Exploration into the origins of di-hydrofolate reductase genes and the emergence of clinical resistance to trimethoprim. *Microbial Genomics*, 6(11), 1 - 13.
<https://doi.org/10.1099/mgen.0.000440>
- Sengupta, S., Chattopadhyay, M.K. i Grossart, H.P. (2013). The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Frontiers in Microbiology*, 4, 1 – 13.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00047>.
- Ventola, C.L. (2015). The antibiotic crisis. Part 1.: Causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277-283.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4378521/>
- World Health Organization (2024). WHO bacterial priority pathogen list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.