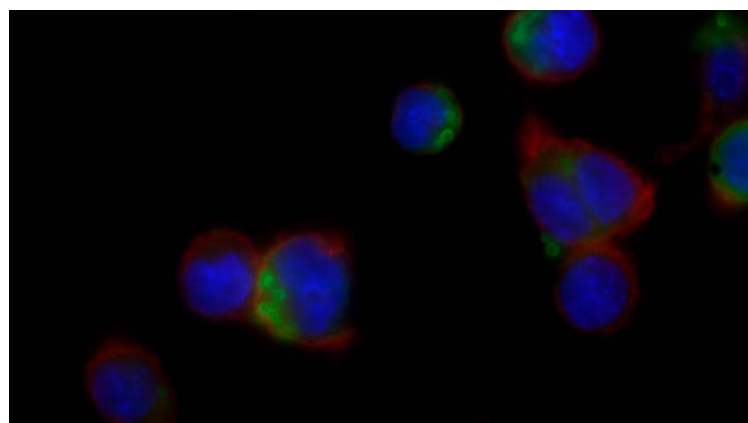


08/05/2019

Infeccions respiratòries, usos adequats d'antibiòtics i noves eines diagnòstiques i terapèutiques



Actualment, les malalties respiratòries que inclouen infeccions agudes, com pneumònies i bronquitis i també infeccions cròniques, en pacients amb malalties de base com la malaltia pulmonar obstructiva crònica o l'asma, representen un dels problemes més greus de la salut pública per la seva alta mortalitat i morbiditat. En el present article, les Dres. Cristina Prat i Alicia Lacoma, des del servei de Microbiologia i el grup de recerca associat a l'Hospital i Institut de Recerca Germans Trias i Pujol – UAB, ens expliquen la relació entre les infeccions respiratòries i un ús excessiu d'antibiòtics i la subsegüent necessitat tant de desenvolupar nous mètodes diagnòstics menys agressius i més dirigits a pulmó com la importància d'estudiar dels efectes dels fàrmacs convencionals i factors externs influents pel disseny òptim de noves eines terapèutiques. Ens ho mostren en l'estudi del cas concret de la interacció entre l'hostatger i el microorganisme *Staphylococcus aureus* al tracte respiratori.

Estafilococ intracel·lular.

Les infeccions respiratòries agudes i cròniques són una de les causes més freqüents de

malaltia al nostre medi, les quals poden arribar a ser molt greus i fins i tot mortals. Els símptomes poden ser similars quan són d'origen víric, bacterià, o bé causades per resposta inflamatòria no infecciosa... Per tant, segons el seu origen, hauran de ser tractades de diferent manera. Tanmateix, moltes vegades es tracten infeccions respiratòries d'origen no bacterià amb antibiòtics (els antibiòtics només són efectius contra els bacteris) i per tant, es realitza un tractament amb antibiòtics innecessari, ja sigui per automedicació, a nivell ambulatori en pacients hospitalitzats, generant així l'aparició de resistències als antibiòtics per un ús excessiu. Aquest fet ha provocat una alerta mundial ja que es considera que les resistències als antibiòtics podrien provocar més morts que el càncer en un futur proper.

Les causes fonamentals d'aquest ús innecessari són la dificultat a l'hora de distingir entre infeccions víriques i infeccions bacterianes i també que els bacteris de la flora normal (microbiota) s'adaptin molt bé al nostre sistema respiratori. De fet, es pot veure que els símptomes i els resultats de les radiografies i anàlisis de pacients amb malalties pulmonars cròniques, pacients amb dèficits immunitaris, així com pacients sotmesos a respiració artificial o amb cànules de traqueostomia en unitats de cures intensives o bé en centres de rehabilitació, poden estar alterats per causes diferents de la pròpia infecció.

Les principals conseqüències dels tractaments antibiòtics, quan no són els adequats o fins i tot són innecessaris, són el **desenvolupament de resistències per part dels bacteris** i l'aparició d'altres microorganismes que substitueixen la flora bacteriana normal i que poden donar lloc a patologies més greus o que el pacient hagi d'estar aïllat per evitar contagis. És per això, que cal **desenvolupar nous mètodes diagnòstics més adequats, explorar noves estratègies terapèutiques menys lesives** per l'alteració de l'equilibri amb la flora bacteriana normal i molt més dirigides al pulmó, amb menys efectes secundaris. D'altra banda, també es important estudiar la influència de factors externs com el **tabac o la contaminació ambiental** en el desenvolupament i l'evolució de les infeccions respiratòries.

En aquest sentit, una de les línies de recerca del nostre grup, a l'Institut de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP), s'ha centrat en aspectes de la interacció hostatger-microorganisme centrant-nos en el paper de *Staphylococcus aureus* al tracte respiratori. *S.aureus* és un bacteri clàssicament considerat extracel·lular, causant d'infeccions piògenes. Si més no, té la capacitat de desenvolupar metàstasis sèptiques a diferents localitzacions a partir de bacterièmia, així com de persistir malgrat instaurar tractament antibiòtic ajustat a antibiograma. S'hipotetitza que aquesta capacitat podria estar relacionada amb la localització intracel·lular del bacteri a les cèl·lules de l'hostatger, protegint-lo del sistema immunitari i de l'acció de determinats fàrmacs.

Disposem d'una col·lecció de soques de *S.aureus* clínicament associades a persistència en pacients sotmesos a ventilació mecànica tant des del punt de vista de recollida de paràmetres clínics com de caracterització genotípica i fenotípica dels diferents aïllats mitjançant diferents assajos. Hem avaluat la capacitat de persistència i replicació intracel·lular mitjançant un model d'infecció amb macròfags alveolars i estem estudiant l'activitat de fàrmacs convencionals i de nova descripció a nivell intracel·lular. Les principals troballes dels nostres estudis són 1) *S.aureus* és capaç de persistir en el tracte respiratori inferior malgrat tractament antibiòtic ajustat sense que influeixi negativament en l'evolució clínica; 2) En un model experimental amb macròfags alveolars hem demostrat la capacitat de *S.aureus* per persistir intercel·lularment; 3) La implicació de determinats sistemes de regulació gènica a nivell bacterià juguen un paper important en termes de colonització/infecció i 4) L'ús de fàrmacs encapsulats dirigits a cèl·lules infectades permet afavorir el contacte amb el patògen a nivell intracel·lular, i per tant incrementar-ne la seva eficàcia.

Arran d'això, els principals **reptes de la nostra recerca** són:

- **Desenvolupar mètodes diagnòstics més adequats i noves eines terapèutiques** per tal de millorar l'elecció del tractament.
- **Contribuir en la formació dels professionals en termes de disposar de la informació rellevant a l'hora de prescriure un tractament antibiòtic**, treballant des de la Microbiologia Clínica conjuntament amb Pediatria, Urgències, Pneumologia, Cures Intensives i Medicina Preventiva.
- **Aconseguir una major conscienciació social** implicant els ciutadans en la recerca biomèdica i augmentant-ne així el seu coneixement crític.

Finançament:

Treballs finançats pels projectes PI13/01418 i PI 17/01139, integrats al Plan Nacional de I+D+I i cofinançat per ISCIII-Subdirección General de Evaluación i el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)", Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR 054/2011), CIBERES y CIBER-BBN (Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Respiratorias y CIBER Biboingeniería, biomateriales y Nanomedicina). C.Prat ha estat premiada pel Programa Germans Trias Sapiens- Fundació Catalunya la Pedrera i per European Respiratory Society - ERS Short-Term Research Fellowship 2018 (STRTF201810-00467).

Alicia Lacoma, Cristina Prat Aymerich

Servei de Microbiologia de l'Hospital i Institut de Recerca Germans Trias i Pujol
Universitat Autònoma de Barcelona

CIBER Enfermedades Respiratorias

cprat.germanstrias@gencat.cat

Referències

- Lacoma A, Gomes-Fernandes M, Mesalles E, Arméstar F, Prat C. (2019). **Persistent Isolation of *Staphylococcus aureus* in Mechanically-ventilated Patients: Impact of Host-Pathogen Factors on Outcome.** *Arch Bronconeumol*, 55(3):158-160. DOI: [10.1016/j.arbres.2018.05.010](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.05.010).
- Lacoma A, García E, Muriel B, Garcia-Olivé I, Mendoza G, Usón L, Andreu V, Sebastián V, Dominguez J, Prat C, Arruebo M. (2018). **Evaluation of a novel drug delivery system: cloxacillin-loaded PLGA nanoparticles against *Staphylococcus aureus*.** *28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Abstract number P2185.
- Lacoma A, Cano V, Moranta D, Regueiro V, Domínguez-Villanueva D, Laabei M, González-Nicolau M, Ausina V, Prat C, Bengoechea JA. (2017). **Investigating intracellular persistence of *Staphylococcus aureus* within a murine alveolar macrophage cell line.** *Virulence*, 8(8):1761-1775. DOI: [10.1080/21505594.2017.1361089](https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1361089).
- Gomes-Fernandes M, Laabei M, Pagan N, Hidalgo J, Molinos S, Villar Hernandez R, Domínguez-Villanueva D, Jenkins ATA, Lacoma A, Prat C. (2017). **Accessory**

gene regulator (Agr) functionality in *Staphylococcus aureus* derived from lower respiratory tract infections. *PLoS One*, 12(4):e0175552. DOI: [10.1371/journal.pone.0175552](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175552).

- Prat C, Lacom A. (2016). **Bacteria in the respiratory tract-how to treat? Or do not treat?**. *Int J Infect Dis*, 51:113-122. DOI: [10.1016/j.ijid.2016.09.005](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.09.005).

[View low-bandwidth version](#)