

Enfoque Una Salud: estudios ambientales de la resistencia a los antimicrobianos

Iniciativas en Argentina



OPS



Ministerio de Salud
Argentina

Enfoque Una Salud: estudios ambientales de la resistencia a los antimicrobianos

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es considerada por la OMS como una de las 10 principales amenazas globales contra la salud pública, por lo que es urgente multiplicar los esfuerzos para enfrentar esta problemática (1). Hoy en día está claro que la RAM impacta en los ámbitos humano, animal y ambiental, por lo que se trata de un problema complejo y multifactorial. Como tal, requiere de respuestas articuladas que exceden largamente al sector de la salud humana. El concepto denominado “Una Salud” promovido por la OMS, reconoce que la salud humana, animal y el ambiente en el que estas coexisten son interdependientes, por lo que la RAM debe abordarse desde una perspectiva global que integre a múltiples sectores y disciplinas (2).

El uso de agentes antibacterianos en diferentes actividades (medicina humana y veterinaria, agricultura y acuicultura, entre otras) como así también la liberación al medio ambiente de antibióticos, efluentes cloacales, desechos industriales, metales pesados y desinfectantes, entre otros factores antropogénicos, crean condiciones favorables para la selección de la RAM en el ambiente (3,4). Existe una preocupación creciente respecto de la presencia de microorganismos resistentes, genes de resistencia y residuos de antimicrobianos en el ambiente, especialmente en el medio acuático, así como respecto del importante rol del ambiente como reservorio y medio de diseminación de la RAM. Se ha constatado científicamente a nivel global que el ambiente es el principal reservorio de bacterias con resistencia adquirida y de genes que codifican mecanismos de resistencia (5). En este marco, la dimensión ambiental de la RAM adquiere gran importancia, a tal punto que ha sido catalogada como el primero de los seis problemas ambientales emergentes por el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (6).

En la región de América Latina y el Caribe, la gestión deficitaria de efluentes cloacales e industriales de grandes centros urbanos y el uso masivo de antibióticos tanto en entornos clínicos como en producción animal y agrícola intensiva, son factores a tener en cuenta respecto de la dimensión ambiental de la RAM. Adicionalmente, deben considerarse los ámbitos de la agricultura familiar campesina, ya que en dicha región esta actividad representa cerca del 81% de las explotaciones agrícolas, proveyendo entre un 27%-67% del total de la producción de alimentos (7) y entre un 57%-77% del empleo agrícola (8). Cabe mencionar que esta actividad incluye la cría de animales a pequeña escala y la consecuente contaminación de origen fecal. Todo este contexto contribuye a generar ambientes muy propicios para la diseminación de RAM. Sin embargo, es mucho lo que se desconoce aún respecto de las rutas de transmisión de RAM a través del ambiente, particularmente en países de ingresos bajos y medianos (8), incluyendo Argentina. Comprender y gestionar el rol del ambiente en el desarrollo y la propagación de la RAM es una tarea emergente y de importancia fundamental para combatirla con éxito en todo el mundo. No obstante, el estudio de la RAM ambiental ha recibido menos atención, recursos y progreso que los sectores de salud humana, vegetal y animal. Las dimensiones ambientales de la RAM presentan interrelaciones cíclicas, complejidades y múltiples causalidades, enfatizando la necesidad del enfoque “Una Salud” para su abordaje (9).

En Argentina, la Comisión Nacional para el Control de la Resistencia Antimicrobiana (CoNaCRA) fue creada en 2015 mediante una resolución conjunta del Ministerio de Salud y el Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca, con el objetivo de trabajar, monitorear y fortalecer las acciones

para controlar el avance de la RAM desde una perspectiva de Una Salud. Sus ejes de trabajo son, entre otros, la vigilancia de la resistencia en salud humana, animal y producción agroalimentaria, como así también el uso responsable de los antimicrobianos en todas esas áreas.

Estudios de la RAM ambiental en Argentina

Existen antibióticos empleados como de último recurso en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes en humanos. La vancomicina, los carbapenemes, la colistina, la fosfomicina y la tigeciclina son considerados como pertenecientes a este grupo de última línea de tratamiento. La emergencia de la resistencia a estos antibióticos es consecuencia de la acción antropogénica en diversos ámbitos, y su diseminación muchas veces se ve facilitada por la liberación de contaminantes directamente al ambiente, por lo que el estudio desde una perspectiva Una Salud es de vital importancia.

En Argentina, el enfoque Una Salud en el estudio de la RAM ambiental es aún incipiente y está liderado por varios grupos de investigadores de diferentes puntos del país, que se han interesado en el tema y realizan su labor principalmente en universidades y centros de investigación del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MinCyT) y de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) perteneciente al Ministerio de Salud.

En el área de **Bacteriología del Instituto de Medicina Regional de la Universidad Nacional del Nordeste**, el grupo de investigación dirigido por el **Dr. Luis Antonio Merino** detectó la presencia de Enterobacteriales resistentes a colistina (mediada por el gen *mcr-1*), fosfomicina y tigeciclina en diferentes ambientes acuáticos de Chaco y en chacras de producción porcina en dicha provincia y en Corrientes. Además, este grupo está llevando adelante proyectos para la detección simultánea de antimicrobianos y de resistencia antibiótica en efluentes cloacales como estrategia para la vigilancia de la RAM.

En la **Cátedra de Bacteriología de la Facultad de Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional de Tucumán**, el grupo de investigación dirigido por la **Dra. María Angela Jure** está desarrollando proyectos para estudiar la RAM en ambiente y alimentos, en colaboración con la Secretaría de Ganadería, la Dirección de Bromatología y otras instituciones provinciales. Recientemente han iniciado estudios en aguas ambientales para obtener evidencias sobre el rol de los acuíferos receptores de residuos de la actividad humana en la transmisión y diseminación de mecanismos de RAM de importancia clínica. Estos estudios se llevan a cabo sobre muestras de aguas superficiales de la cuenca del río Salí-Dulce, donde los primeros resultados indican la presencia de Enterobacteriales con resistencia a fluoroquinolonas, y resistencia enzimática a los β -lactámicos, coincidentes con los detectados en el ámbito de la salud humana.

A través de una colaboración interprovincial e internacional se están realizando estudios tendientes a comprender la genómica poblacional y la evolución de la RAM en ecosistemas acuáticos antropogénicos y naturales a través del estudio de efluentes cloacales hospitalarios y de aguas superficiales y sedimento de aguas dulces de las ciudades de Buenos Aires y Santa Fe. Estos estudios se llevan a cabo tanto en el **Instituto Nacional de Limnología de la ciudad de Santa Fe (CONICET-UNL)**, como en el **Laboratorio de Resistencia Bacteriana del Instituto de Investigaciones en Bacteriología y Virología Molecular de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires**. El equipo se encuentra bajo la dirección del **Dr. José A. Di Conza**, y está constituido por la Lic. María Josefina González, Dra. Bárbara Ghiglione, Dra.

Florencia Rojas Molina y Bioq. Stella Gonzalez, en colaboración con la Dra. Milena Dropa del **Laboratorio de Microbiología Ambiental e Resistência a Antimicrobianos de la Facultad de Salud Pública de la Universidad de San Pablo, Brasil**. Los estudios en muestras obtenidas de cámaras cloacales hospitalarias de la Ciudad de Buenos Aires detectaron alta prevalencia de *Enterobacterales* resistentes a β -lactámicos, incluyendo carbapenemes, mediante mecanismos enzimáticos altamente diseminados, y a colistina. Los aislamientos bacterianos ambientales mostraron alta similitud en su perfil de sensibilidad a los recuperados en unidades de internación hospitalarias. También se están realizando estudios de evaluación de la calidad bacteriológica, perfil y mecanismos de resistencia en aislamientos de *Escherichia coli* recuperados de muestras de agua y sedimentos de ecosistemas acuáticos vinculados a las ciudades de Santa Fe, Santo Tomé y Rincón. Los sitios muestreados, vinculados a fuentes de contaminación puntuales como aguas cloacales urbanas e industriales, presentaron una calidad bacteriológica comprometida, con concentraciones de bacterias significativamente mayores que el resto de los sitios, superando niveles guías de calidad de agua para contacto primario. La presencia de cepas resistentes pudo detectarse en casi todos los sitios muestreados, incluyendo la presencia de cepas resistentes a colistina en 13 de los 15 sitios muestreados. Recientemente se ha incluido el estudio de *Enterococcus* spp. con vistas al análisis de la resistencia a vancomicina.

El **Laboratorio de Microbiología Celular y Molecular del Departamento de Bioquímica Clínica/CIBICI-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba**, lleva adelante proyectos enfocados en estudiar la transmisión de bacterias de interés clínico a través de ríos y aguas residuales en ambientes urbanos, periurbanos y agrícola/ganaderos. El grupo de investigación liderado por la **Dra. Claudia Sola** encontró que los ríos que atraviesan esas áreas facilitarían la propagación de *Enterococcus* resistentes a vancomicina y de clones de alto riesgo de *Staphylococcus aureus* relacionados al hombre y al ganado, con y sin resistencia antimicrobiana. Otro grupo de investigación del mismo laboratorio, bajo la dirección del **Dr. H. Alex Saka**, en colaboración con investigadores de la **Universidad Católica de Córdoba**, demostró que los *Enterobacterales* resistentes a antibióticos β -lactámicos, incluyendo a los carbapenemes, están presentes en desbordes de aguas residuales de la ciudad de Córdoba y en el río Suquía luego de su paso por la ciudad de Córdoba. Se detectaron altos recuentos de bacterias coliformes fecales y *Enterobacterales* multirresistentes hasta al menos 10 km aguas abajo del sitio de vertido. Los mecanismos de resistencia encontrados son idénticos a los identificados en centros de salud, con un potencial genético de diseminarse entre bacterias de la microbiota natural del río, que podría entonces actuar como reservorio de dichos genes y contribuir a su diseminación.

El **Instituto Nacional de Epidemiología “Dr. Juan H. Jara” (INE)** perteneciente a la ANLIS, está llevando a cabo un estudio multicéntrico sobre monitoreo ambiental de la RAM en muestras de aguas residuales de Mar del Plata, Mendoza, Salta, Córdoba y Buenos Aires, que se inició en el mes de abril de 2023. El estudio tiene como objetivo efectuar el monitoreo de presencia de cepas de *E. coli* resistentes a antibióticos β -lactámicos, incluyendo las cefalosporinas de tercera generación y los carbapenemes, y de los mecanismos asociados a dichas resistencias. Su propósito es contribuir con la epidemiología de la RAM desde el marco de “Una Salud”, determinando su relación con el medio ambiente.

El estudio es coordinado por el INE y participan diversos centros de investigación del país y Estaciones Depuradoras de Agua Residuales (EDAR): Obras Sanitarias Sociedad del Estado, Municipalidad del partido General Pueyrredón; Instituto de Investigaciones para la Industria Química, CONICET; Universidad Nacional de Salta (Dra. Verónica Rajal); Laboratorio de

Gastroenteritis Virales y Sarampión; Instituto de Virología Dr. J. M. Vanella, Universidad Nacional de Córdoba (Dra. Gisela Masachessi); Instituto de Fisiología, IHEM-CONICET, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza (Dr. Israel A. Vega); Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica, CONICET, Universidad de Buenos Aires (Dra. Daniela Centrón); Agua y Saneamientos Argentinos S.A., CABA; EDAR Bajo Grande, Municipalidad de Córdoba; y Agua y Saneamiento Mendoza. El proyecto ha permitido detectar aislamientos de *E. coli* resistentes a antibióticos β -Lactámicos (cefalosporinas de tercera generación y carbapenemes) y de genes asociados a dichas resistencias en todas las áreas de estudio. Se observaron variaciones en los perfiles de resistencia tanto geográficas como temporales. Además, en ciertas áreas pudo determinarse la presencia de cepas dobles productoras de carbapenemasas. El estudio está aún en curso y está pautado un año de muestreo.

Consideraciones sobre las implicancias y perspectivas de los estudios de RAM ambiental en Argentina

Los primeros estudios de RAM ambiental realizados en Argentina tienen en común la detección de bacterias multirresistentes a los antibióticos en aguas residuales, efluentes cloacales y en ríos, sobre todo en grandes centros urbanos. Estos hallazgos enfatizan que la acción antropogénica ejerce influencia en la dimensión ambiental de la RAM y sostienen la importancia de promover investigaciones orientadas a identificar las vías que impulsan su diseminación en el ambiente. El estudio de los “puntos calientes” de RAM ambiental debería incluir el monitoreo de estaciones depuradoras de aguas residuales, desbordes de aguas residuales, efluentes cloacales e industriales, así como ríos y espejos de agua bajo influencia antropogénica. El uso de antibióticos para tratamiento, control y prevención de enfermedades en animales destinados a la producción de alimentos, así como el uso de estiércol como abono en agricultura, constituyen otro foco de estudio relevante en esta temática. El abordaje “Una Salud” en el marco de estas investigaciones es una herramienta esencial para generar conocimiento integrador respecto de la RAM en todas sus dimensiones, siendo esto a su vez fundamental para elaborar acciones concretas orientadas a mitigar esta problemática, cuyo impacto en salud humana no para de acrecentarse. Todos estos estudios darán sustento a los análisis de riesgo y la consecuente legislación sobre límites tolerables de presencia de antibióticos y RAM en el medio ambiente.

PUBLICACIONES y PRESENTACIONES A CONGRESOS

- Barcudi et al. Clones epidémicos y resistentes a los antibióticos de *Staphylococcus aureus* recuperados de alimentos listos para consumo (ALC) en Córdoba, Argentina. XIX Jornadas Argentinas de Microbiología, 6 y 7 de octubre de 2021, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.
- González et al. Presencia y variación espaciotemporal de linajes de *Staphylococcus aureus* epidémicos y/o con resistencia a los antimicrobianos en ríos de Argentina. Argentina. XX Jornadas Argentinas de Microbiología. Asociación Argentina de Microbiología, 2022, Mendoza, Argentina.
- González et al. Toxigenic *Staphylococcus aureus* lineage belonging to Sequence Type (CC)1 with ability to acquire antimicrobials resistance, as the main colonizer of Argentinean dairy cows. Congreso SAIB, 8-11 de Noviembre, 2022, Mendoza, Argentina.
- Ruiz et al. Amplia diseminación de bacterias entéricas multirresistentes a antibióticos de uso clínico en aguas residuales y el Río Suquia en la ciudad de Córdoba. II Congreso Científico Profesional de Bioquímica "Un punto de Encuentro y Proyección", 5 al 8 de Junio 5, 2019, Córdoba, Argentina.
- Bujedo et al. Diseminación de Enterobacterias con β -Lactamasas de Espectro Extendido en el Río Suquia y Aguas Residuales de Córdoba. XII Jornadas Infectológicas de Invierno 2021 y VI Jornadas de Control de Infecciones, organizadas por la Sociedad de Infectología de Córdoba, 12 y 13 de agosto de 2021, Córdoba, Argentina.
- Ruiz et al. Polución ambiental con bacterias portadoras de mecanismos de resistencia a los antibióticos de prioridad crítica y elevada en la ciudad Córdoba y el Río Suquia. Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Octubre 2021, Bs As, Argentina.
- Ruiz et al. Aguas residuales portadoras de bacterias multirresistentes a los antibióticos en Córdoba y su impacto en el Río Suquia". XIX Jornadas Argentinas de Microbiología, 06 y 07 de octubre de 2021, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.
- Lösch et al. Perfil de sensibilidad/resistencia frente a colistina, fosfomicina y tigeciclina en aislamientos de enterobacterias provenientes de fuentes de agua de la provincia del Chaco, Argentina. IV CAMAYA, 2018, Mar del Plata, Argentina.
- Balcaza et al. Resistencia a fosfomicina, tigeciclina y colistina en enterobacterias provenientes de ambientes acuáticos en Chaco, Argentina. Revista de Ciencia y Tecnología. Facultad de Ciencias exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. RECyT / Año 22 / Nº 34 / 2020.
- Pellegrini et al. Prevalencia de *Escherichiacoli* resistente a colistina mediada por *mcr-1* en granjas porcinas de Chaco, Argentina. XIX Jornadas Argentinas de Microbiología, 6 y 7 de octubre, 2021, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.
- Pellegrini et al. Primera secuenciación de genoma completo de un aislamiento de *Escherichiacoli* portador del gen *mcr-1* en el nordeste argentino. XX Jornadas Argentinas de Microbiología, 7 y 8 de septiembre, 2022, Mendoza, Argentina.
- Pellegrini et al. Detección del gen *mcr-1* en Enterobacterales resistentes a colistina en la producción porcina de Corrientes, Argentina. XXII Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), 15 al 17 de septiembre del 2022, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Ghiglione et al. 2021 Characterization of emerging pathogens carrying *bla_{KPC-2}* gene in IncP-6 plasmids isolated from urban sewage in Argentina. Front Cell Infect Microbiol. 11:722536. doi: 10.3389/fcimb.2021.722536.
- Gonzalez et al. 2023 Bacteriological quality and resistance profile of *Escherichia Coli* in aquatic ecosystem surrounding Santa Fe city, Argentina. ASM Microbe, June 2023, Texas, American State.
- Gonzalez et al. 2023 Calidad bacteriológica y Resistencia a Antimicrobianos de *Escherichiacoli* en ecosistemas acuáticos circundantes a la ciudad de Santa Fe. IV Congreso Iberoamericano de Limnología y X Congreso Argentino de Limnología, Agosto 2023, Buenos Aires, Argentina.

REFERENCIAS GENERALES

1. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
2. https://www.onehealthcommission.org/en/why_one_health/what_is_one_health/
3. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Levy S.B., Marshall B. 12, s.l. : Nat Med. , 2004, Vol. 10.
4. Co-Selection of Resistance to Antibiotics, Biocides and Heavy Metals, and Its Relevance to Foodborne Pathogens. Wales A.D., Davies R.H. 4, s.l. :Antibiotics (Basilea), 2015, Vol. 13.
5. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, Frenkel J, Cornistein W, Corral G, Nacinovich F. s.l.: RevPanam Salud Publica. , 2017, Vol. 41.
6. Frontiers 2017 Emerging Issues of Environmental Concern, United Nations Environment Programme (UNEP). Nairobi: s.n., 2017.
7. Antimicrobial Resistance in Rural Settings in Latin America: A Scoping Review with a One Health Lens. Medina-Pizzali, M.L., Hartinger, S.M., Salmon-Mulanovich G., Larson, A., Riveros, M., Mäusezahl, D. 9837, s.l. : Int. J. Environ. Res. PublicHealth, 2021, Vol. 18.
8. Blog del IICA. [En línea] Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura, 6 de Marzo de 2021. <https://blog.iica.int/blog/estrategia-sanitaria-dirigida-hacia-agricultura-familiar-en-america-latina-caribe>.
9. Environmental Dimensions of Antimicrobial Resistance: Summary for Policymakers. (UNEP), United Nations Environment Programme. 2022.

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud