

Diseminación de enterobacterias portadoras de *mcr-1* en agua residual en España

Jose F. Delgado-Blas y Bruno González-Zorn

Unidad de Resistencia Antibióticos. Dpto de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, y Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria (VISAVET), Universidad Complutense de Madrid

Se presenta aquí un resumen del artículo "Spread of *mcr-1*-carrying *Enterobacteriaceae* in sewage water from Spain". que ha sido galardonado con el premio PRAN 2017 en la categoría de mejor publicación científica sobre la resistencia a los antibióticos

El objetivo principal de este estudio fue determinar la presencia y diseminación del gen *mcr-1* en bacterias de la familia Enterobacteriaceae obtenidas de muestras de aguas residuales de plantas de tratamiento y de ríos localizados en el área de Barcelona.

El gen *mcr-1* fue descrito a finales del año 2015 en China por Liu *et al.*, siendo el primer mecanismo transferible de resistencia a colistina. La colistina es un antibiótico perteneciente al grupo de las polimixinas descubierto en 1949 que ha sido ampliamente empleado en medicina veterinaria desde entonces, mientras que su uso se restringió en medicina humana debido principalmente a su elevada nefrotoxicidad en administración sistémica. Sin embargo, con la diseminación y aumento de las infecciones causadas por bacterias extremadamente resistentes, la colistina se ha convertido en muchos casos en la única alternativa terapéutica en el hombre, por lo que ha alcanzado la categoría de antibiótico de importancia crítica en los últimos años.

Tras la primera identificación de *mcr-1*, este gen de resistencia ha sido ampliamente descrito en bacterias de la familia Enterobacteriaceae procedentes de muestras humanas y animales, tanto de animales de producción y compañía como de productos de origen animal, debido al gran riesgo que supone su elevada diseminación y su asociación con clones bacterianos de alto riesgo y otros mecanismos de resistencia frente a antibióticos de importancia clínica.

Las muestras empleadas en el estudio fueron obtenidas de julio a noviembre del año 2013 de dos ríos (Cardener y Llobregat), tanto de aguas como de sedimentos de los mismos, y de dos plantas de tratamiento de aguas residuales localizadas en el Baix Llobregat (El Prat y Gavá), en distintos puntos y fechas de recolección (Figura 1). De estas muestras se obtuvieron finalmente 105 Enterobacterias procedentes de los ríos y 90 procedentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales.

IMPLICACIÓN Y SINERGIAS DE LOS DIFERENTES SECTORES QUE HUBIERAN PARTICIPADO

La consecución del proyecto realizado ha sido posible gracias a la colaboración con el grupo de investigación de la Dra. María Teresa

Muniesa del Departamento de Microbiología de la Universitat de Barcelona, el cual ha sido responsable de la recogida de muestras de los ríos y plantas de tratamiento de aguas residuales. También, gracias a la colaboración de los responsables de las plantas de tratamiento de aguas residuales de El Prat y Gavá, localizadas en la región del Baix Llobregat.

La continuidad del proyecto ha sido posible gracias a la sinergia de distintos grupos multidisciplinares entre los que se encuentran el grupo del Dr. Fernando de la Cruz del Departamento de Biología Molecular de la Universidad de Cantabria y la Unidad de Bioinformática del Instituto de Salud Carlos III dirigido por la Dra. Isabel Cuesta de la Plaza.

Por lo tanto, el presente proyecto se encuentra conformado por expertos en distintas áreas en centros de reconocido prestigio.

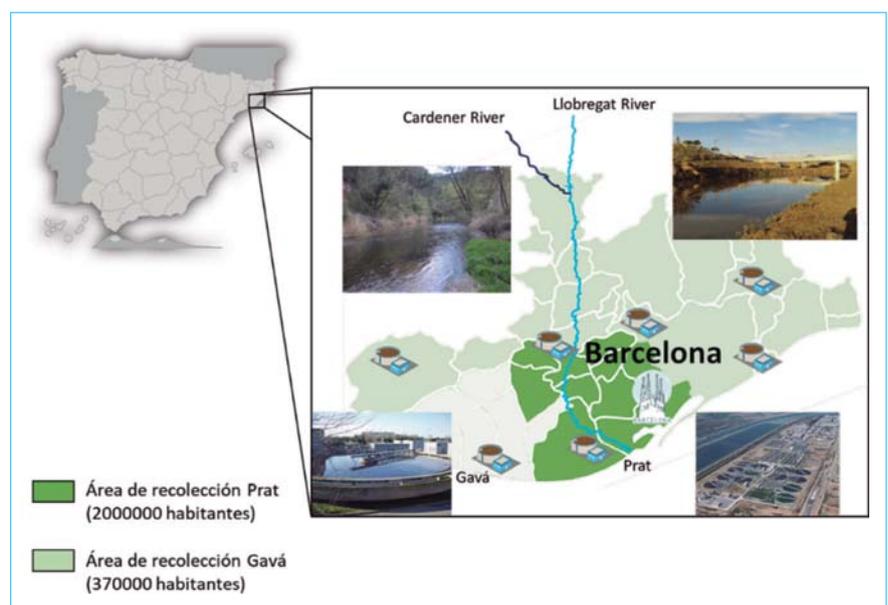


Figura 1. Mapa del área metropolitana de Barcelona donde se muestra la localización de las siete plantas de tratamiento de aguas residuales y los dos ríos. Cada planta de tratamiento recolecta agua de un área específica.

La presencia de este gen en aguas residuales constituye un gran riesgo de diseminación del mismo a aguas naturales, ya que los procesos de tratamiento de aguas no eliminan por completo la carga bacteriana de los efluentes. Esto podría suponer la colonización de otros nichos por bacterias portadoras de este gen, la diseminación del mismo a otras bacterias con capacidad patógena y la posibilidad de asociación de *mcr-1* a nuevas plataformas genéticas que aumenten su transferencia.

Por todo ello, los resultados de este estudio suponen un gran avance en el conocimiento de la dinámica de diseminación de este importante mecanismo de resistencia a colistina en el ambiente. La monitorización y el estudio de la diseminación de *mcr-1* es esencial para determinar los puntos críticos y los elementos implicados y desarrollar medidas que frenen el avance de este peligroso gen para la Salud Pública.

Desde la publicación del artículo científico que presentamos, hemos continuado avanzando en el estudio de las bacterias portadoras de *mcr-1* obtenidas de las plantas de tratamiento de las aguas residuales. Los aislados han sido secuenciados por Illumina y Minlon. Los resultados han sido presentados en 2017 y 2018 en el European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Actualmente, seguimos trabajando en el estudio de las secuencias de estos aislados para conocer en profundidad todos los elementos implicados en el éxito de la asociación genes-plásmidos-clones bacterianos que ha favorecido la diseminación de los mismos.

Además, estamos comenzando, en colaboración con los grupos de investigación mencionados anteriormente, un proyecto en el que pretendemos realizar un muestreo aún

mayor e incluyendo muestras de las aguas tras el proceso realizado en las plantas de tratamiento. De esta forma, queremos determinar la proporción de bacterias portadoras del gen *mcr-1* que proceden de aguas residuales y alcanzan corrientes naturales, las cuales suponen un gran riesgo. También, pretendemos realizar un muestreo poblacional representativo de las áreas de las que recolectan aguas estas plantas de tratamiento, con el fin de determinar el posible origen de estos clones bacterianos exitosos resistentes a colistina.

Asimismo, con las muestras de aguas residuales obtenidas de las plantas de tratamiento, queremos probar diferentes técnicas y procesos de tratamiento de aguas para evaluar cuáles de estas son más eficientes en la eliminación de bacterias portadoras de genes de resistencia como *mcr-1* y disminuir al máximo su eliminación al medio y a las corrientes naturales.

EL PLANTEAMIENTO INNOVADOR Y ORIGINAL

El ambiente y, más concretamente, las aguas tienen un importante papel en la diseminación de la resistencia a antibióticos, ya que actúan como reservorio de múltiples genes de resistencia en los que tienen lugar fenómenos de adquisición, transmisión y evolución. En el caso de las aguas residuales, al estar conformadas por los efluentes de numerosos individuos de diferentes orígenes e influenciadas por diversos factores, constituyen un punto crítico en el que diferentes elementos de elevado riesgo (genes de resistencia frente a antibióticos de importancia crítica, plásmidos con una alta frecuencia de transferencia y clones bacterianos hiperepidémicos) confluyen y pueden

asociarse, generando un gran problema en Salud Pública. **Este es el primer estudio que sugiere que la población humana sana puede representar un reservorio de *mcr-1*.** En el último Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (Madrid, 21-24 de Abril de 2018), varios grupos han corroborado este mismo hecho en otros países.

La gran mayoría de estudios realizados en el campo de la resistencia a antibióticos se centran en la caracterización de aislados de origen humano y animal. Sin embargo, hoy en día sabemos que el ambiente constituye un componente de gran importancia en el ciclo de diseminación de genes de resistencia a antibióticos. Además, el estudio del componente ambiental no sólo está formado por nichos naturales, sino también por aquellos nichos influenciados por la actividad antropogénica en los que la actividad humana genera una serie de factores que influyen en los fenómenos de diseminación de la resistencia a antibióticos.

Por todo ello, el artículo científico presentado y el proyecto del que deriva están basados en un planteamiento innovador y enmarcado en el concepto "ONE HEALTH", ya que incluye el estudio de aislados de origen ambiental, tanto de muestras naturales como de muestras de plantas de tratamiento de aguas. Esto dota de gran relevancia al artículo publicado, ya que profundiza en el conocimiento de la diseminación del gen *mcr-1* en un ámbito poco estudiado y de gran importancia en Salud Pública.

Referencia al artículo original: "Spread of *mcr-1*-carrying *Enterobacteriaceae* in sewage water from Spain" *J Antimicrob Chemother.* 2017, 72:1050-1053 doi: 10.1093/jac/dkw533.