

Volumen 10
Número 14
ISSN 2344 9144



Bitácora digital

Revista electrónica de la Facultad de Ciencias Químicas - UNC

— Año 2023



DESAFÍOS PARA LA SALUD Y EL AMBIENTE

Resistencia antimicrobiana
y descarte de medicamentos
y otros productos químicos.

Comite Editorial

Autoridades

Facultad de Ciencias Químicas - UNC

Decano

Dr. Marcelo Mariscal

Vicedecana

Dra. Silvia Correa

Editor Responsable:

Dra. Eva Virginia Acosta Rodríguez
Secretaria de Ciencia y Tecnología
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba
Contacto: secyt@quimicas.unc.edu.ar

Área Química Básica:

Dra. Verónica Brunetti
Departamento de Fisicoquímica (FCQ)
Dr. Maximiliano Burgos
Departamento de Fisicoquímica (FCQ)
Dra. Mariana A. Fernández
Departamento de Química Orgánica (FCQ)

Área Ciencias Biomédicas:

Dra. Gladys Granero.
Departamento de Ciencias Farmacéuticas (FCQ)

Dra. Virginia Rivero

Departamento de Bioquímica Clínica (FCQ)

Dr. Mario Guido

Departamento de Química Biológica
"Ranwel Caputto" (FCQ)

Dra. Mariela Pérez

Departamento de Farmacología "Otto Orsingher" (FCQ)

Subcomité de asesoramiento, edición y carga digital

Mag. Gabriela Weller

Prosecretaria de Comunicación (FCQ).

Lic. Javier Lanza

Biblioteca Dr. Aníbal A Sanguinetti
Responsable RDU (FCQ)

Lic. María Cristina Villagra (FCQ)

Lic. Ana Laura Peirone (FCQ)

Laura Gómez (FCQ)

Revista Bitácora Digital

Temática de Número

Desafíos para la salud y el ambiente.

Resistencia antimicrobiana y descarte de medicamentos y otros productos químicos

Volumen 10 Número 14

ISSN 23449144

Edición Anual digital 2023

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

República Argentina

Datos de Contacto

Dirección

Av. Medina Allende N°1998,

Córdoba. Argentina

Teléfono: 0351 535-3850

Correo Electrónico

bitacoradigital@quimicas.unc.edu.ar

Web: www.fcq.unc.edu.ar

Índice

@ Editorial

Desafíos para la salud y el ambiente.
Resistencia antimicrobiana y descarte de
medicamentos y otros productos químicos.

Pág. 5

@ Artículos

Estrategía para la optimización del uso de
Antimicrobianos en un hospital público de
La Rioja, Argentina

Pág. 7

Nocardia Cyriacigeorgica, importancia en la
identificación a nivel de especie

Pág. 19

Endocarditis infecciosa de válvula aórtica
prótesis por *Pseudomonas Stutzeri*

Pág. 24

Campaña de recolección de medicamentos
vencidos o para descartar en la FCQ - UNC

Pág. 28

Productos naturales en la búsqueda de
compuestos antimicrobianos: estrategias
actuales

Pág. 38

Análisis de compuestos carbonílicos en
Córdoba: impacto en la calidad del aire

Pág. 63

@ Divulga

Estrategias nanotecnológicas contra la
resistencia antimicrobiana en salud y
ambiente

Pág. 73

El impacto de la Universidad en la comunidad.
Promoción del uso racional de medicamentos
y gestión de residuos farmacéuticos

Pág. 81

Economía circular: desafíos y oportunidades
para la química.

Pág. 87

Antibióticos
¿contaminantes de preocupación emergente
en Córdoba?

Pág. 91

@ Profesionales

Importancia de la mirada centralizada en
laboratorios de gestión pública y el papel
de la Red Bioquímica y Provincial

Pág. 99

@ Opina

Epidemiología molecular de bacterias con
resistencia a los antimicrobianos en un
contexto "One Health"

Pág. 100

¿Estamos en riesgo de una era
post-antibiótica?

Pág. 106

Nueva reglamentación sobre muestras gratis de medicamentos antimicrobianos

Pág. 108

Posgrado

Infección del tracto genital masculino por Chlamydia trachomatis. Estudio de la epidemiología local, respuesta inflamatoria inducida y sus consecuencias sobre la fertilidad masculina

Pág. 110

Ingeniería de vectores plasmídicos para bacterias ácidos lácticas

Pág. 111

Desarrollo de sistemas portadores con agentes fotosensibilizadores con potencial acción antibacteriana

Pág. 112

Desarrollo de sistemas de expresión y purificación de proteínas recombinantes de interés industrial

Pág. 113

Obtención de polímeros asociativos con propiedades óptimas para ser usados en la recuperación mejorada de petróleo. Desarrollo de sistemas de expresión y purificación de proteínas recombinantes de interés industrial

Pág. 114

Desarrollo de nuevas formulaciones del fungicida thiram en nanovesículas

Pág. 115

Revista Bitácora Digital

Es una revista digital de edición anual de las Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba, en la República Argentina.

Los conceptos y opiniones de los artículos son de exclusiva responsabilidad de sus autores y no comprometen los lineamientos de la presente revista.

El Comité Editorial agradece los artículos enviados voluntariamente y se reserva la decisión de su publicación en la revista. Se autoriza la reproducción de los artículos citando la fuente y los créditos de los autores; se agradece el envío de la publicación en la cual se realice la reproducción.

Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento - NoComercial - 4.0 Internacional.

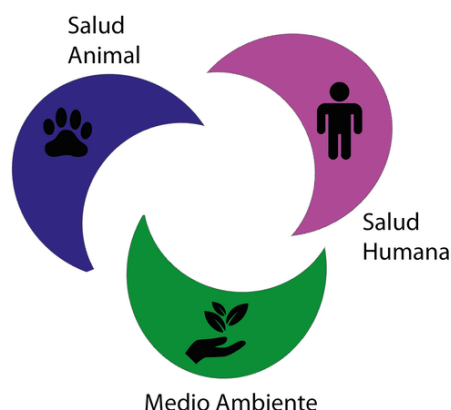


Editorial

Desafíos para la salud y el ambiente Resistencia Antimicrobiana y descarte de medicamentos y otros productos químicos

En la actualidad, el estilo de vida moderno y el crecimiento demográfico mundial, impulsados por el desarrollo de nuevas tecnologías, han mejorado la calidad de vida, pero también han generado desafíos importantes. La demanda de energía, el agotamiento de recursos ambientales, el cambio climático y las alteraciones en los ecosistemas son aspectos críticos, magnificados por eventos recientes como la pandemia por COVID, que nos instan a reflexionar sobre la intersección entre la salud y el ambiente en nuestro entorno.

En este contexto, enfrentamos desafíos apremiantes y en aumento, especialmente derivados de la resistencia antimicrobiana. Esta amenaza, con la proyección de intensificarse en las próximas décadas, compromete la eficacia en la prevención y tratamiento de infecciones por virus, bacterias, hongos y parásitos. Este problema surge por la exposición inapropiada a drogas antimicrobianas, ya sea por mal uso, automedicación o eliminación incorrecta. Simultáneamente, el inadecuado descarte de medicamentos y productos químicos en el medio ambiente conlleva riesgos significativos, generando contaminación local en agua, suelos, aire, flora y fauna.



Es innegable que la humanidad ha desempeñado un papel clave en la emergencia de estos problemas. No obstante, también poseemos las capacidades y el compromiso necesarios para hallar soluciones. La Organización Mundial de la Salud, en colaboración con otras organizaciones internacionales y nacionales, propone la adopción de la estrategia de Una Salud (One Health), la cual aboga por el desarrollo de enfoques integrados para gestionar de manera sostenible la salud humana y del ecosistema. Para avanzar en este sentido, es fundamental contar con evidencia científica que respalde la formulación de planes de acción con este objetivo.

Basándonos en nuestra tradición científica y académica, desde la Facultad de Ciencias Químicas asumimos el compromiso de investigar y obtener evidencia de calidad en áreas relacionadas con la salud y el ambiente. Con un enfoque interdisciplinario, recopilamos

y analizamos datos que respaldan el diseño de estrategias de mitigación y reparación. Además, participamos activamente en la búsqueda de enfoques innovadores para abordar estos desafíos. En este contexto, reafirmamos nuestro interés institucional de avanzar en la interacción con diversos actores para articular acciones concretas en beneficio de la sociedad. Asumimos el compromiso de colaborar a través de la educación pública y la ciencia, contribuyendo con el sector gubernamental y socioproductivo en la formulación de políticas y la transferencia de conocimientos.

En este número de Bitácora Digital, abordamos los "Desafíos para la Salud y el Ambiente - Resistencia Antimicrobiana y Descarte de Medicamentos y Otros Productos Químicos". Presentamos una colección destacada que incluye artículos de opinión, divulgación y trabajos científicos. Se exploran metodologías para enfrentar la resistencia microbiana, se analizan políticas públicas y se comparten estrategias de intervención territorial. Destacamos la participación de estudiantes de la especialización en Bacteriología y se presentan investigaciones sobre contaminantes en nuestra ciudad.

Además, inauguramos la sección "Bitácor@Profesional", dedicada a información, proyectos e innovaciones de egresados vinculados a las áreas de conocimiento de la Facultad de Ciencias Químicas. En este número inaugural, se presenta la estrategia de centralización de laboratorios de gestión pública y el papel de Red Bioquímica Provincial.

Les invitamos a leer estos artículos, reflexionar y sumarse a las acciones en pos de un futuro más sostenible.

Dra. Eva Acosta Rodríguez

*Secretaria de Ciencia y Tecnología
Facultad de Ciencias Químicas - UNC
Córdoba - Argentina*

Estrategia para la optimización del uso de antimicrobianos en un hospital público de La Rioja, Argentina

Strategy for optimizing the use of antimicrobials in a public hospital in La Rioja, Argentina

Autores: NIETO, Daiana M¹; VEGA, Elena M²; YAÑEZ, Rodrigo A³

Filiación Institucional: ¹ Servicio de Farmacia, Hospital Regional Dr. Enrique Vera Barros. La Rioja- Argentina ² Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción. Chile. ³ Servicio de Infectología, Hospital Regional Dr. Enrique Vera Barros. La Rioja- Argentina

Fecha de Recepción: Octubre de 2023

Fecha de Aceptación: Noviembre de 2023

Contacto: jesticabrehm@hotmail.com

Resumen

Objetivos

Confeccionar una ficha de solicitud de antimicrobianos (ATM) de uso restringido para los de reserva según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Analizar el consumo antes (enero 2022-agosto2022) y después (septiembre 2022-abril 2023) de la implementación de la ficha.

Metodología

La ficha se elaboró en conjunto con el Servicio de Infectología, tomando como referencias las de otras instituciones. La utilización de ATM se analizó según la metodología de OMS calculando las DDD/100 camas-día. Los datos de consumo se extrajeron del programa informático del Servicio de Farmacia. Se registraron, además, el número de fichas solicitadas.

Resultados

Se elaboró una ficha de solicitud a completar tanto por Infectología como por Farmacia. Luego de la prescripción de un ATM restringido, una vez completa la ficha, esta era autorizada y firmada si el Infectólogo consideraba apropiada la prescripción. La utilización de ATM antes y después de la implementación del formulario fue de 32,91 y 48,41 DDD/100 camas-día respectivamente. Tigeciclina fue el fármaco más usado en

ambos períodos mientras que, luego de la implementación de la estrategia, aumentó el uso de fosfomicina y anfotericina. Según las fichas recibidas, se requirieron 121 ATM restringidos y el servicio que más solicitó fue la Unidad de Cuidados Intensivos.

Conclusiones

En el presente trabajo se logró diseñar una ficha de solicitud de ATM como estrategia restrictiva. En ambos períodos, el ATM más utilizado fue tigeciclina. Sin embargo, llama la atención el aumento en el uso de fosfomicina luego de la medida implementada.

Palabras Claves

Programas de Optimización del Uso de los Antimicrobianos, Antimicrobianos, Utilización de medicamentos, Ficha de solicitud

Abstract

Objectives

To design a request form for antimicrobials (ATM) of restricted use, according to the classification of the World Health Organization (WHO).

Analyze consumption before (January 2022-August 2022) and after (September 2022-April 2023) the implementation of the request form.

Methodology

The form was prepared in conjunction with the Infectious Diseases Service, using those from other institutions as references. The use of ATM was analyzed according to WHO methodology by calculating the DDD/100 bed-days. Consumption data were extracted from the Pharmacy Service's computer program. The number of forms collected was also recorded.

Results

The request form was prepared to be completed by both infectious diseases and pharmacy services. After the prescription of a restricted ATM, once the form was completed, it was authorized and signed if the Infectious disease fellow considered the prescription appropriate. ATM utilization before and after the implementation of the formulary was 32.91 and 48.41 DDD/100 bed-days, respectively. Tigecycline was the most used drug in both periods, while the use of fosfomycin and amphotericin increased after the implementation of the strategy. According to the files received, 121 restricted ATMs were requested, and the Intensive Care Unit was the one who asked it most.

Conclusions

It was possible to design a request form as a restrictive strategy for the use of restricted ATMs. In both periods, tigecycline was the most used ATM. However, the increase in the use of fosfomycin after the implementation of the measure is striking.

Keywords

Antimicrobial Stewardship, Antimicrobial Agents, Drug Utilization, Request Form.

Introducción

El descubrimiento de la penicilina en 1929 por Fleming generó una revolución en la medicina para el tratamiento de las patologías infecciosas y en el año 1941 se emplea por primera vez el término antibiótico¹.

Desde muy temprano en la era antibiótica, los antimicrobianos se utilizaron indiscriminadamente en distintos productos de venta libre como fue el caso de la penicilina, comercializada desde comprimidos para dolor de garganta hasta ungüentos nasales y cremas cosméticas; todo en respuesta al clamor de la gente por su droga milagrosa. Este uso descontrolado favoreció el desarrollo de resistencia creciente contra la penicilina².

Entre 1930 y 1960 se llamó la “época dorada” y se descubrieron los primeros antibióticos tales como: las cefalosporinas, penicilinas, aminoglucósidos y quinolonas. También se descubrieron en la mayoría de los que existen en la actualidad.¹

En la actualidad existe una amplia variedad de familias y grupos de antimicrobianos de interés clínico. Los mecanismos por los que los compuestos con actividad antibacteriana inhiben el crecimiento o causan la muerte de las bacterias son muy variados, y dependen de las dianas afectadas³.

Los antibióticos pueden salvar vidas, pero si se usan de manera inadecuada producen efectos negativos tales como aumento de efectos adversos, aumento en los costos de los sistemas de salud y aumento de la posibilidad de selección de bacterias resistentes a estos fármacos.

En la actualidad existen pocos antibióticos nuevos y la mayoría tienen mecanismos de acción comparables con los ya existentes, por lo cual es probable que también exista resistencia bacteriana a ellos.

La resistencia a antimicrobianos (RAM) “Es la capacidad que tienen algunos microorganismos (como virus, bacterias, hongos y parásitos) de sufrir cambios para que los mismos no tengan efecto sobre ellos”⁴. La RAM además de no permitir un tratamiento adecuado de las infecciones también dificulta el tratamiento de otras enfermedades tales como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer, cirugías, entre otras.

Entre las causas de RAM se encuentran: la indicación de antibióticos en infecciones que no lo requieren, la falta de pruebas para diagnóstico y la presión del paciente o de familiares que desconocen la utilidad del mismo.

La RAM representa una amenaza creciente para la salud humana en términos de mortalidad atribuible y costos. Se estima que para el 2050, 10 millones de personas morirán por año debido a esta causa, una cifra mucho más elevada que otras enfermedades infectocontagiosas (como sarampión y cólera) y crónicas (como diabetes)⁵.

Son distintos los factores que impulsan la RAM, como el uso inadecuado de antimicrobianos en medicina humana, medicina veterinaria y agricultura⁵.

Por todo lo mencionado es que surgen los Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA), los cuales tienen por objetivo cambiar y dirigir el uso de antimicrobianos en las instituciones de salud.

Para ello se han utilizado varias estrategias individuales, como se exponen en la Figura 1. En su concepto fundamental, el PROA se enfoca, entre otros, en el uso apropiado de antibióticos para ofrecer los mejores resultados clínicos, menores riesgos de efectos adversos, promover el costo-efectividad de la terapia, y reducir o estabilizar los niveles de resistencia bacteriana. La reducción de la selección de bacterias resistentes durante o al final del tratamiento, está asociada con resultados clínicos adversos y mayores costos, por lo que se ha convertido recientemente en una meta de gran importancia para cualquier PROA⁶.

Figura 1.
Estrategias para el Uso Apropiado de Antibióticos*

Estrategia	Procedimiento	Personal	Ventajas	Desventajas
Educación guías	Creación de guías para el uso de antimicrobianos. Educación inicial individual o grupal de clínicos, seguida de educación continua.	Comité de antimicrobianos para la generación de guías. Educadores (médicos, farmacéutico clínico).	Puede cambiar patrones de comportamiento. Evita pérdidas en la autonomía de quien prescribe.	La educación pasiva y/o incidental, sin continuidad, probablemente no sea suficientemente efectiva.
Formularios/ Restricción	Restringir la entrega de antimicrobianos seleccionados sólo para indicaciones aprobadas.	Comité de antimicrobianos para la generación de guías. Personal de aprobación (médico, infectólogo, farmacéutico clínico).	Control más directo sobre el uso de antimicrobianos. Oportunidades para educación individual.	Menor aceptación de los prescriptores. Percepción de "pérdida de autonomía" en quienes prescriben. Se requiere disponibilidad de tiempo completo para consulta.
Revisión y retroalimentación	Revisión diaria de antimicrobianos seleccionados para evaluar idoneidad. Contactar a quienes prescriben y recomendar terapia alternativa.	Comité de antimicrobianos para la generación de guías. Personal de revisión (generalmente farmacéutico clínico).	Mayor aceptación y aprovechamiento por parte de efectores. Evita pérdida de autonomía de quienes prescriben. Oportunidades para educación individual.	La adherencia a las recomendaciones es voluntaria.
Asistencia computarizada	Uso de tecnologías de la información para implementar las estrategias previas. Sistemas expertos proveen recomendaciones específicas para cada paciente en el sitio de atención (entrada de órdenes).	Comité de antimicrobianos para crear lineamientos en sistemas computarizados. Personal para aprobación o revisión (médicos, farmacéuticos) Programadores de sistemas.	Provee datos específicos por paciente, cuyo impacto es probablemente mayor (servicio asistencial). Facilita otras estrategias.	Requiere una inversión significativa de tiempo y recursos para implementar sistemas sofisticados.

*Adaptado de: MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Oct; 18(4):638-56.

AWaRe

En el año 2017, la OMS lanzó una herramienta creada por el Comité de Expertos en Selección y Uso de Medicamentos Esenciales, que clasifica los antimicrobianos en tres grupos: acceso (*Access*), vigilancia (*Watch*) y reserva (*Reserve*).

Los del grupo acceso son los que deben estar disponibles en todo momento en el sistema de atención médica y se utilizan para infecciones comunes porque tienen un espectro reducido; los de vigilancia son los que deben tener indicaciones específicas y limitadas; y los del grupo reserva son el último recurso cuando todos los demás han fallado, son monitoreados de cerca y priorizados como objetivos de los programas de gestión para garantizar su efectividad continua⁷. Esta lista se actualiza cada 2 años.

Antimicrobianos de uso restringido

En base a la clasificación AWaRe de la OMS, en el marco de este trabajo se denomina ATM restringido a aquellos que son de “reserva” en el hospital y se agregó anfotericina, ganciclovir y voriconazol que no se encuentran en el listado. Estos antimicrobianos son el último recurso en el nosocomio y son utilizados sólo en indicaciones específicas para patologías graves producidas por microorganismos con susceptibilidad conocida o cuando todos los antibióticos de los del grupo de acceso y vigilancia hayan fracasado.

En la provincia de La Rioja, en el Hospital Regional Dr. Enrique Vera Barros, se constituye en el mes de julio de 2022 el Comité de infecciones, el cual lo conforman Infectólogos, enfermeras de control de infecciones, bacteriólogos y farmacéuticos, con el objetivo de implementar medidas de prevención y restrictivas para combatir las infecciones asociadas al Cuidado de la Salud (IACS). Además, dentro de sus objetivos se encuentra la vigilancia del uso de antimicrobianos. Es por ello que la elaboración de un programa de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario mejoraría los resultados clínicos y también reduciría el costo económico. Este trabajo propone los primeros pasos para iniciar con el PROA.

Objetivos

Confeccionar una ficha de solicitud de antimicrobiano de uso restringido para los de reserva según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Analizar el consumo antes (enero 2022-agosto2022) y después (septiembre 2022-abril 2023) de la implementación de la ficha.

Materiales y Métodos

En la primera etapa de este trabajo, se clasificaron los antimicrobianos (ATM) según AWaRe (*Access, Watch, Reserve*).

Luego se confeccionó una ficha de solicitud de aquellos que son del grupo “reserva”. La misma fue elaborada en conjunto con el Servicio de Infectología, tomando como referencias otras Instituciones como el Hospital Posadas y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)⁸.

Se propuso que esta solicitud sea autorizada por el infectólogo y que se lleve un seguimiento desde el servicio de farmacia y por el comité de infecciones.

Posteriormente, se realizó un estudio de utilización, descriptivo y comparativo sobre el consumo de los ATM, antes y después de utilizar la ficha propuesta.

Se estudió los períodos de enero 2022 hasta agosto 2022 y septiembre 2022 hasta abril 2023. Para ello se utilizó como parámetro de medida la unidad Dosis Diaria Definida (DDD)/100 camas día. La fórmula empleada fue:

$$\text{N}^\circ \text{DDD} = \frac{\text{N}^\circ \text{ unidades dispensadas} * \text{cantidad de principio activo}}{\text{DDD}}$$

$$\text{DDD}/100 \text{ camas día} = \frac{\text{N}^\circ \text{DDD} * 100}{\text{O} * \text{N} * \text{T}}$$

Dónde:

DDD: dosis diaria definida del principio activo usado en un adulto en su indicación principal.

N° DDD: Número de dosis diaria definida del principio activo usado en un adulto en su indicación principal.

O: Índice ocupacional

N: Número de camas

T: Días

Las DDD se obtuvieron del sitio Web WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*⁹ y se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1.

Valores de Dosis Diaria Definida de los antimicrobianos analizados según el ATC/DDD index.

CODIGO ATC	PRINCIPIO ACTIVO	VA	DDD (g)
J02AA01	Anfotericina B liposomal	P	0.035
J01DD52	Ceftazidima+avibactam	P	6
J01XB01	Colistin	P	3
J01XX09	Daptomicina	P	0.28
J01XX01	Fosfomicina	P	8
J05AB06	Ganciclovir	P	0,5
J01XX08	Linezolid	P	1.2
J01AA12	Tigeciclina	P	0.1
J02AC03	Voriconazol	P	0.4
VA: vía de administración		P: parenteral	

El lugar de realización del estudio fue en el Hospital Regional Dr. Enrique Vera Barros de la Provincia de La Rioja, un hospital de nivel III con 203 camas distribuidas en 7 sectores de internación de diversa complejidad (Terapia Intensiva, Unidad Coronaria, Cirugía, Clínica Médica, Traumatología, Neurocirugía y Guardia Central).

Se utilizó como fuente de información, los datos de consumo obtenidos del Software Gestión Hospitalaria del servicio de farmacia. Los datos de ocupación de cama fueron suministrados por el servicio de Estadística de la Institución.

Resultados

El proceso propuesto e implementado iniciaba cuando el médico tratante indicaba a un paciente el uso de uno o más ATM restringido. Luego presentaba la ficha en el servicio de Farmacia o en el servicio de Infectología, la cual era autorizada y firmada si el infectólogo la consideraba correcta.

Esta ficha fue elaborada en conjunto con Infectología e incluye todos los datos del paciente, el servicio, la patología infecciosa, el germen, el antimicrobiano con su dosis de carga y mantenimiento y la duración estimada del tratamiento. Esta ficha se presenta en la Figura 2 el anverso y en la Figura 3 el reverso a completar por Farmacia.

SERVICIO DE FARMACIA Y ECONOMATO

SOLICITUD ANTIMICROBIANO DE USO RESTRINGIDO

Anfotericina B liposomal	Nombre y apellido: _____
Colistina-avibactam	DNI: _____
Colistin	Diagnostico principal: _____
Daptomicina	Obra social y N° afiliado: _____
Fosfomicina	Servicio: _____
Garoscloriv	Fecha: ___/___/___
Linezolid	
Tigeciclina	
Voriconazol	

MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN

Tratamiento	Foco			Paciente														
	Una oreja	Otra oreja	Tratamiento específico	Alte	Amox	Amoxcl	Amoxcl	Amoxcl	Amoxcl	Amoxcl	Amoxcl	Amoxcl	Amoxcl	Amoxcl	Amoxcl	Amoxcl	Amoxcl	
Sospecha																		
<i>Acinetobacter D. multidrogrante</i>																		
<i>Klebsiella Productora Carbapenemasas</i>																		
<i>Enterococo spo</i>																		
<i>Microorganismos BLEE</i>																		
<i>Staphylococcus Mecánico Resistente</i>																		
<i>Serratia</i>																		
<i>Pseudomona</i>																		
Otros (especificar)																		

JUSTIFICACIÓN

Medicamento: _____	Medicamento: _____
Posología: inicio _____ mg/Kg/día c/ _____ hs.	Posología: inicio _____ mg/Kg/día c/ _____ hs.
Mantenimiento _____ mg/Kg/día c/ _____ hs.	Mantenimiento _____ mg/Kg/día c/ _____ hs.
Peso del paciente: _____ Kg.	Peso del paciente: _____ Kg.
Duración prevista del tratamiento: _____ día/s	Duración prevista del tratamiento: _____ día/s

Tratamiento previo: _____

.....
Infectólogo
.....
Médico prescriptor

Figura 2.
Ficha de solicitud de antimicrobiano de uso restringido (anverso)

A COMPLETAR POR FARMACIA

Fecha	Cant. Dispensada	Periodo cubierto	N° vale	Observaciones

Figura 3.
Ficha de solicitud de antimicrobiano de uso restringido (reverso)

En la Tablas 2 y 3, se muestran las DDD/100 camas-día antes de la implementación de la ficha de solicitud y el después de la implementación, respectivamente.

Antes de la implementación se puede observar que la DDD/100 más alta para estos antimicrobianos fue la del mes de febrero con una DDD/100 de 6,90 y la más baja fue en el mes de enero siendo 2,52.

El antimicrobiano anfotericina B liposomal solo fue utilizada en el mes de junio con una DDD/100 de 1,72.

Ganciclovir y voriconazol no fueron solicitados en el periodo de enero a agosto 2022. Después de la implementación se recolectaron 121 fichas de los servicios de Terapia Intensiva, Clínica Médica, Unidad Coronaria, Cirugía y Traumatología, siendo la Terapia Intensiva el servicio que más formularios presentó con el 65% del total. (Tabla 4), (Gráfico 2).

Los tres antimicrobianos más prescritos luego de la medida restrictiva fueron en primer lugar colistin, luego fosfomicina y finalmente tigeciclina, cabe recordar que todos en la presentación parenteral (Tabla 5).

Después de la implementación de la ficha se puede observar que la mayoría de las DDD aumentaron, a excepción de tigeciclina cuyo uso disminuyó en todos los meses excepto en el mes de febrero. Se identificaron también antimicrobianos que ya no estaban en uso en la Institución, tal como fosfomicina, que fue prescripto en otras oportunidades.

El ganciclovir tuvo una DDD de 0,20 y el voriconazol no fue prescripto en ninguna oportunidad.

En los meses de estudio se encontraron 8 gémenes los cuales fueron confirmados desde el servicio de bacteriología, así como la sensibilidad de cada uno de ellos. Los mismos fueron: *Acinetobacter b. multirresistente*, *Klebsiella productora carbapenemasas*, *Enterococo spp*, microorganismos BLEE, *Staphylococcus metilino resistente*, *Serratia*, *Pseudomonas* y otros.

También, se obtuvo como resultado y coincidió con la situación epidemiológica de la Institución que en el mes de enero hubo un brote de bacterias extensamente resistentes por lo cual se reportaron 28 fichas de solicitud por los antimicrobianos ceftazidima+avibactam, colistin, fosfomicina y tigeciclina.

Tabla 2.

Consumo de antimicrobianos de reserva antes de la implementación de una ficha durante el periodo enero 2022- agosto 2022

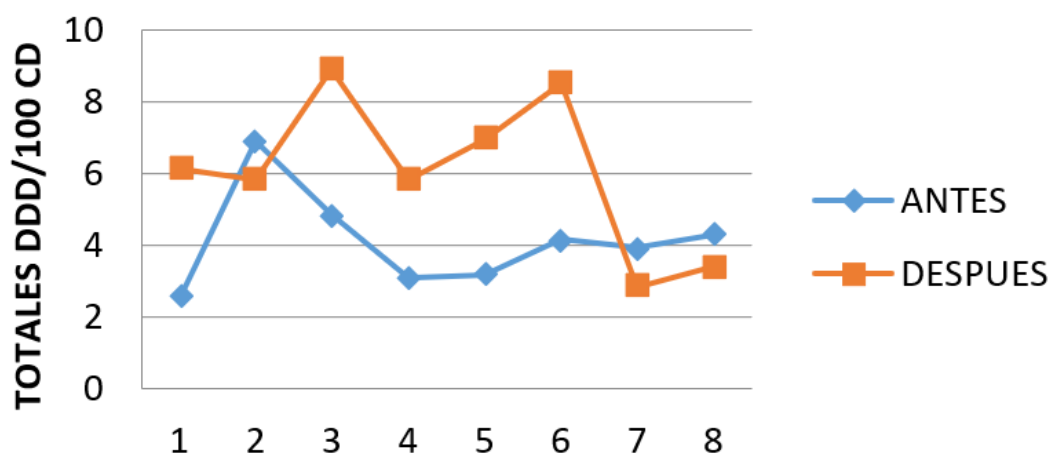
	ENE	FEB	MARZ	ABRIL	MAY	JUN	JUL	AGOS	Total por ATM
DDD/100 cd									
Anfotericina B liposomal						1,72			1,72
Ceftazidima+avibactam		0,05	0,63	0,89	0,35				1,92
Colistin	0,30	0,34	0,23	0,22	0,27	0,32	0,40	0,40	2,48
Daptomicina		1,14						0,23	1,37
Fosfomicina						0,60		0,39	0,99
Ganciclovir									0,00
Linezolid	0,24	1,76	0,84					0,21	3,06
Tigeciclina	1,99	3,60	3,15	2,00	2,54	1,52	3,55	3,05	21,39
Voriconazol									0,00
TOTAL	2,52	6,90	4,84	3,11	3,16	4,16	3,95	4,28	32,91

Tabla 3.

Consumo de antimicrobianos de reserva después de la implementación de una ficha durante el periodo sep 2022 – abril 2023

	SEP	OCT	NOV	DIC	ene-23	feb-23	mar-23	abr-23	Total por ATM
DDD/100 cd									
Anfotericina B liposomal		2,62				5,50			8,12
Ceftazidima+avibactam	0,18		0,56			0,29			1,04
Colistin	3,00	0,07	0,05	0,20	0,46	0,19	0,22	0,46	4,66
Daptomicina	0,89			1,89	0,38				3,16
Fosfomicina	0,90	0,09	1,04	1,20	3,25	2,50	1,97	1,60	12,55
Ganciclovir			0,20						0,20
Linezolid	0,20	0,43	0,50		0,16		0,13	1,03	2,43
Tigeciclina	0,97	2,63	6,57	2,53	2,70	0,04	0,51	0,31	16,25
Voriconazol									0,00
TOTAL	6,14	5,84	8,92	5,82	6,95	8,53	2,83	3,40	48,42

La evolución de la utilización de los ATM antes y después de la implementación de las fichas de solicitud se compara en el Gráfico 1.

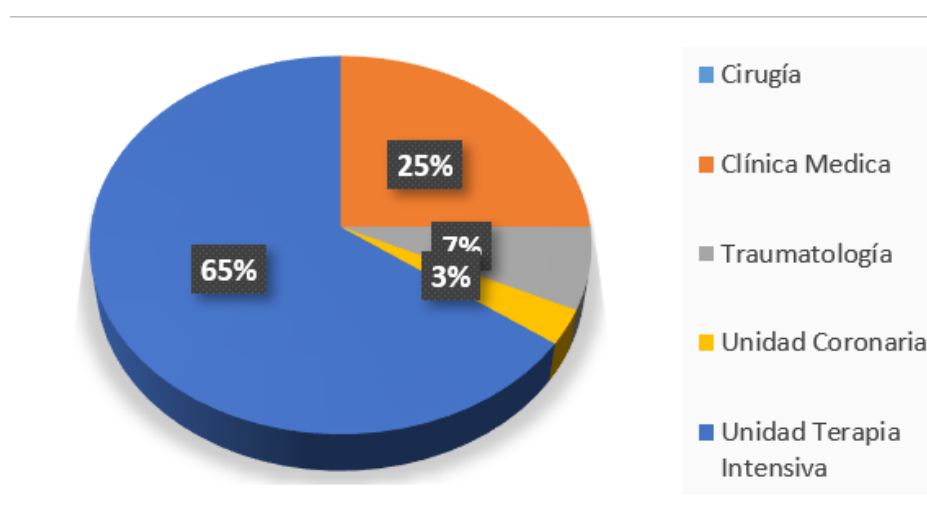
**Gráfico 1.**

Utilización de los antimicrobianos de uso restringido, según DDD 100 camas-día, antes y después de la implementación de la estrategia restrictiva

Tabla 4.

Cantidad de fichas por mes y por servicio desde septiembre 2022 al mes de abril 2023

	SEP-22	OCT-22	NOV-22	DIC-22	ENE-23	FEB-23	MAR-23	ABR-23	TOTAL
Cirugía									
Clínica Medica	6	1	5	5	2	5	4	3	31
Traumatología		2	1			2	1	2	8
Unidad Coronaria				2	1				3
Unidad Terapia Intensiva		2	6	14	25	6	10	16	79
TOTAL	6	5	12	21	28	13	15	21	121

**Gráfico 2.**

Distribución de la solicitud de fichas según servicio en el periodo septiembre 2022- abril 2023

Tabla 5.

Cantidad de fichas por mes y por antimicrobiano desde septiembre 2022 al mes de abril 2023

	sep-22	oct-22	nov-22	dic-22	ene-23	feb-23	mar-23	abr-23	TOTAL
Anfo B liposomal	3	1				1			5
Ceftazi+ avibactam			2	1	1				4
Colistin	2		3	10	12	5	8	12	52
Daptomicina				2					2
Fosfomicina	1		1	1	8	4	5	3	23
Ganciclovir			1					1	2
Linezolid		1	2	4			2	3	12
Tigeciclina		3	3	3	7	3		2	21
TOTAL	6	5	12	21	28	13	15	21	121

Discusión

El aumento de las bacterias multirresistentes a nivel institucional ha dado lugar a la incorporación de algunos antibióticos del grupo de “reserva” según la clasificación AWaRe. Estos son la última alternativa terapéutica para infecciones y presentan un alto potencial de resistencia bacteriana, por lo que su uso corresponde cuando las opciones anteriores hayan fracasado^{7 9}.

Es por esto que el uso de la clasificación AWaRe para los antimicrobianos de la Institución fue de utilidad para identificar aquellos medicamentos en los cuales enfocar las medidas restrictivas. La medida implementada fue la prescripción a través de una ficha de solicitud con la intervención del Servicio de Infectología y el posterior registro y seguimiento de los farmacéuticos.

Esta medida y la evaluación del consumo de ATM restringidos antes y después fue uno de los primeros acercamientos en el hospital a este tipo de estrategias.

Si bien el análisis no mostró una disminución del consumo como se esperaba, esto puede deberse a otros factores tales como la situación epidemiológica de ese periodo en estudio ya que durante los meses de enero y febrero 2023 ocurrió en brote de bacterias multirresistentes y el servicio más afectado fue la terapia Intensiva. (Gráfico 1)

Una de las limitaciones de este estudio fue el corto periodo de tiempo en que se midieron los datos, ya que en la mayor parte de la literatura mencionan que los resultados son observados a partir de dos o tres años de implementadas las intervenciones, pero los valores de DDD/100 camas-días fueron útiles para tener un reflejo del proceso y poder tener una base para posteriores estudios y poder compararse con otras Instituciones de igual envergadura.

Conclusiones

En el presente trabajo se logró diseñar una estrategia restrictiva respecto al uso de antimicrobianos restringidos y se analizó el consumo de antes y después de la implementación de la misma. En ambos períodos, el ATM más utilizado fue tigeciclina. Sin embargo, llama la atención el aumento en el uso de fosfomicina luego de la medida implementada.

Estas primeras medidas a nivel Institucional van a permitir optimizar el uso de antimicrobianos ya que se optimizan los tratamientos empíricos, se mejoran las combinaciones y se realiza una vigilancia, control y seguimiento por parte de un equipo multidisciplinario.

Finalmente, se piensa la realización de nuevos estudios y la implementación de otras herramientas que continúen midiendo los indicadores de este trabajo y se estime el impacto real de la intervención sobre el consumo de los ATM y las mejoras sobre el uso de estos.

Agradecimientos

Se agradece a la Dra. Virginia Aissa y a la Farm. Esp. María Laura Seguro docente de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) y directoras de mi Trabajo Final de la Especialización en Farmacia Hospitalaria. También a las autoridades del Hospital Dr. Enrique Vera Barros de la provincia de La Rioja, Director Ejecutivo Dr. Gabriel Goitea y Director Médico Dr. Salvador Soliveres.

Además, se agradece a la Infectóloga Dra. Nahir Reyes, a la Lic. Marinela Acosta, a la Jefa de Estadísticas Estela Maldonado, a las especialistas en microbiología Bioquímicas Romina Saavedra y Gisela V. Núñez y un agradecimiento especial a la Farm. Lourdes Dahbar, Farm. Nahuel Maresca y a todo el servicio de Farmacia.

Bibliografía

1. Vázquez Alba M. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Cirugía. Implantación de un programa de optimización del uso de antibióticos y análisis de su impacto en un servicio de cirugía general y digestiva. [Internet] Madrid. 2017. [Acceso agosto 2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/47141/1/T39804.pdf>
2. Blanco S, Guzmán Y, Gómez J, Vásquez N, Guerrero M. Universidad El Bosque Facultad de Medicina. Impacto de los programas de Optimización de Antibióticos en Latinoamérica. [Internet]. 2019. Bogotá. [Acceso agosto 2022]. Disponible en: https://repositorio.unbosque.edu.co/bitstream/handle/20.500.12495/6484/Aparicio_Blanco_Brandon_Steven_2020.pdf?sequence=6&isAllowed=y#:~:text=Conclusi%C3%B3n%3A%20La%20implementaci%C3%B3n%20de%20PROAs,se%20requiere%20de%20m%C3%A1s%20estudios.
3. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. Elsevier. 2009; Vol. 27 (1): 44-52. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X08000177>
4. Conicet, UBA, IMPAM. Resistencia antimicrobiana-estado actual de la República Argentina [Internet]. Argentina. [Acceso agosto 2022]. Disponible en: <https://impam.conicet.gov.ar/resistencia-antimicrobiana-estado-actual-de-la-republica-argentina/>
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Publicado 17 de noviembre de 2021 [revisado agosto 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
6. Bavestrello L, Ponce de León L, Esparza G, García Cañete P, Guzmán Blanco M, Levy Hara G, Quirós R, Villegas V, Zurita J. Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos (PROA) a nivel hospitalario [Internet]. Quito-Ecuador: Asociación Panamericana de Infectología (API); 2016. [Consultado agosto 2023]. Disponible en: file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/manual-PROA_2016.pdf
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación AWaRe de antibióticos para evaluación y seguimiento de uso, 2023. 26 de julio 2023. [Consultado agosto 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>
8. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Dispensación de medicamentos de especial control. Madrid. [Internet]. [Consultado 14 de septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap2612.pdf>
9. Centro colaborador de la Organización Mundial de Salud (OMS) para la metodología de Estadísticas de medicamentos. Índice ATC/DDD 2023 [Internet]. Noruega. 14 de diciembre 2009 [Consultada 8 de julio 2023]. Disponible: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
10. Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, Frenkel J, Comistein W et al. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. Rev Panam Salud Pública. 2017; 41:e88. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2017.v41/e88/es>
11. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Nueva Ley de Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana [Internet] Argentina. [10 de agosto 2022; acceso agosto 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/nueva-ley-de-prevencion-y-control-de-la-resistencia-antimicrobiana>
12. Quirós R, Vila Andrea, Manzur A, Calanni L, Decima M, Falco A et al. Relación entre desarrollo de los programas para la gestión del uso de antimicrobianos, apropiabilidad y consumo de antibióticos en hospitales de Argentina. Actualizaciones en Sida e Infectología. 2017; 25; 54-69. Disponible en: <https://revista.infectologia.info/index.php/revista/article/view/98/75>
13. Ministerio de Salud Argentina. Uso de antimicrobianos Situación, Acciones y Desafíos [Internet]. Argentina. [Actualizado 19 nov 2020; acceso agosto 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-01/20-11-2020-anexo-2-Co-NaCRA-RAM.pdf>
14. Barris Blundell, D. (n.d.). Estudios de utilización de medicamentos. Cuestión de recursos. Farmacia Profesional. Retrieved from <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-estudios-utilizacion-medicamentos-cuestion-recursos-10021983>
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2012 [Internet]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2012 [consulted: junio de 2023]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Para citación de este artículo: NIETO, Daiana M; VEGA, Elena M; YAÑEZ, Rodrigo A (2023) "Estrategia para la optimización del uso de antimicrobianos en un hospital público de La Rioja, Argentina", en Revista Bitácora Digital Volumen 10. N° 14 Pp. 7-18 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Nocardia Cyriacigeorgica, Importancia en la identificación a nivel de especie

Nocardia Cyriacigeorgica, Importance in identification at the species level

Autores: CÁCERES, Carolina A.; ALCAZAR, Gabriela; BOLEAS, Mariana, CALGARO, Ileana; PIEDRABUENA, Milagros; PRESTIFILIPPO, Ana ; VALENTI, María E.

Filiación Institucional: Laboratorio de Microbiología Clínica, Hospital San Martín. Paraná, Entre Ríos- Argentina.

Fecha de Recepción: Octubre de 2023

Fecha de Aceptación: Noviembre de 2023

Contacto: caceres_carolina_a@hotmail.com

Resumen

Se presenta un caso clínico de neumonía en paciente con cáncer de pulmón estadio IV cuyo agente etiológico es *Nocardia cyriacigeorgica*. El caso presentado resulta de interés dado que las sospechas clínicas principales fueron tuberculosis pulmonar y tumores metastásicos abscedados, surgiendo del laboratorio de microbiología la sospecha de dicho agente causal. Por otra parte, se discute la importancia de la identificación a nivel de especie y de la realización del perfil de susceptibilidad a antimicrobianos.

Palabras Claves

Nocardia cyriacigeorgica, neumonía, nocardiosis

Abstract

A clinical case of pneumonia is presented in a patient with stage IV lung cancer whose etiological agent is *Nocardia cyriacigeorgica*. The case presented is of interest given that the principal clinical suspicions were pulmonary tuberculosis and abscessed metastatic tumors, with a suspicion of such causal agent arising from the microbiology laboratory. Furthermore, the importance of identification speaking of species and achievement of susceptibility to antimicrobials profile is discussed.

Keywords

Nocardia cyriacigeorgica, pneumonia, nocardiosis

Introducción

La nocardiosis es una infección localizada o sistémica que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, siendo la localización pulmonar el sitio más frecuente. La transmisión proviene principalmente de la inhalación de esporas o mediante la inoculación directa en piel y mucosas. Afecta principalmente a individuos con infección por VIH en etapa SIDA, pacientes con neoplasias, sometidos a trasplante de órganos sólidos, con uso de corticoesteroides, y/o con problemas pulmonares estructurales (1)(2).

Hasta el momento se han identificado más de 50 especies de *Nocardia*, de las cuales, las especies patógenas importantes incluyen *N. brasiliensis*, *N. cyriaci-georgica*, *N. farcinica*, *N. pseudobrasiliensis*, *N. transvalensis* y *N. otitidiscaviarum*. La *Nocardia* es un microorganismo gram positivo, aeróbico estricto, catalasa positiva, sin motilidad y parcialmente acidorresistente. Es de crecimiento lento y en el entorno de cultivo y tejido a menudo forma filamentos que se convierten fácilmente en cocos y bacilos (3).

Presentación de caso clínico

Paciente masculino de 36 años de edad, tabaquista de jerarquía y consumidor de drogas ilícitas (cocaína). Antecedentes de adenocarcinoma pulmonar moderadamente diferenciado de patrón acinar (estadio IV) de reciente diagnóstico, con metástasis hepática y en sistema nervioso central en tratamiento con osimertinib. Consulta en guardia por cuadro de 7 días de evolución caracterizado por fiebre, disnea (sin utilización de músculos accesorios) y tos con expectoración mucopurulenta, presentando regular estado de salud. Al examen físico se constata hipoventilación, roncus bilaterales y rales crepitantes en base de pulmón izquierdo. Se decide su internación para la realización de estudios complementarios y tratamiento. Se interpreta inicialmente como neumonía adquirida en la comunidad, se toman 2 muestras de hemocultivos, muestra de esputo para cultivo bacteriológico para gérmenes comunes y para bacilos ácidos alcohol resistentes (BAAR), muestras para exámenes de laboratorio y se realiza una tomografía axial computada (TAC). Se instauro tratamiento antimicrobiano empírico con amoxicilina clavulánico y claritromicina. Se obtiene como resultados: 8000 glóbulos blancos/mm³ con 83% de neutrófilos, hematocrito de 40.3 %, hemoglobina de 13.3 g/dL, proteína c reactiva de 89 mg/L y saturación de oxígeno 84% aire ambiente (muestra arterial).

Se realiza el estudio de infecciones para hepatitis B (AgsHB), hepatitis C, HIV y sífilis (VDRL) resultando negativas. En la TAC se evidencian múltiples imágenes hiperdensas bilaterales espiculadas, varias de ellas cavitadas (Figura 1) con lo cual se plantea el diagnóstico diferencial entre tumores abscedados versus neumonía necrotizante.

Los hemocultivos resultan negativos luego de 5 días de incubación en el sistema automatizado Bact Alert. La muestra de esputo se considera una muestra representativa observándose en la coloración de gram bacilos largos y ramificados gram variables entrecortados. En la coloración de Ziehl Neelsen no se observan bacilos ácido alcohol resistentes. Dada las características de las estructuras visualizadas en la coloración de Gram se decide la coloración de Kinyoun en la que se observan bacilos ácido alcohol resistentes de morfología compatible con *Nocardia* spp (Figura 2). La muestra de esputo fue cultivada en agar sangre ovina y agar chocolate en presencia de 5% de dióxido de carbono, desarrollando de manera significativa a las 72 hs una colonia blanca, seca y rugosa (Figura 3). Se replica para aislarla y observar mejor sus características culturales. La colonia es catalasa positiva, ureasa positiva y coloración de Kinyoun positiva variable y como particularidad no presenta el olor a humedad típico de este género.

Se realiza un informe preliminar identificando la cepa como bacilos gram positivos de morfología compatible con *Nocardia* spp. A partir de este hallazgo se decide suspender tratamiento empírico inicial y rotar a trimetoprima-sulfametoxazol y ceftriaxona con una evolución clínica y tomográfica del paciente favorable. Dado que no se cuentan con las pruebas bioquímicas para realizar la identificación de la cepa aislada se deriva al centro de referencia "Instituto AN-LIS MALBRAN", para que la misma sea estudiada por espectroscopia de masas MALDITOF. El resultado arroja una *Nocardia cyriacigeorgica*, sensible a trimetoprima-sulfametoxazol, minociclina y ceftriaxona (metodología ETEST – CLSI M62 Ed1 2018, M24 Ed3 2018). Con dicho resultado se confirma a *N. cyriacigeorgica* como agente etiológico de la neumonía y el paciente continua con el tratamiento establecido con el informe preliminar.

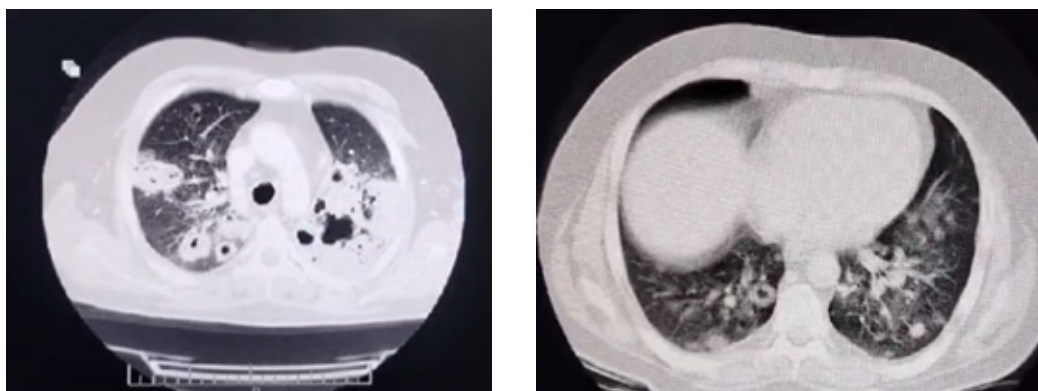


Figura 1.
En la TAC se evidencian múltiples imágenes hiperdensas bilaterales

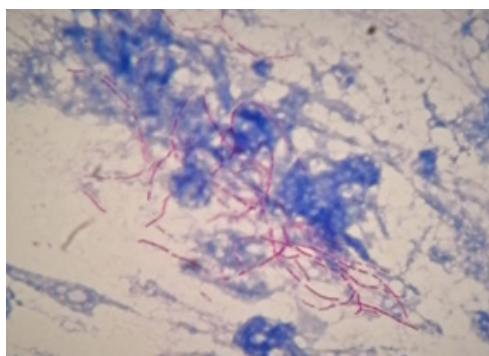


Figura 2.
Coloración de Kinyoun



Figura 3.
Colonia en agar sangre

Discusión y Conclusiones

El género *Nocardia* ha tenido una historia taxonómica conflictiva y confusa. Durante muchos años, *N. asteroides* fue implicada como la causa de numerosas infecciones humanas y se consideró que era la especie de *Nocardia* más comúnmente aislada. Sin embargo, en el transcurrir de los años, se observó que *N. asteroides* mostraba una amplia variabilidad en patrones de

susceptibilidad a los antimicrobianos, por lo que se clasificó a *N. asteroides* en seis grupos dependientes del patrón de susceptibilidad. Con el advenimiento de la biología molecular se logró dividir el grupo *N. asteroides* en *N. abscessus* (patrón de fármaco I), *Nocardia brevicatena/N. paucivorans* (patrón de fármaco II), complejo *Nocardia nova* (patrón de fármaco III), complejo *Nocardia transvalensis* (patrón de fármaco IV), *N. farcinica* (patrón de fármaco V) y *N. cyriacigeorgica* (patrón de fármaco VI). Debido a que estas especies pueden discriminarse mediante pruebas moleculares, el uso del término complejo *N. asteroides* no es válido. (4)

Según datos nacionales, la prevalencia de las diferentes especies de *Nocardia* es *N. brasiliensis* 22%, principalmente asociada a infecciones de piel y partes blandas. El resto de las especies se distribuyó: *N. cyriacigeorgica* 20% ; *N. farcinica* 19%; complejo *N. exalbida/gamkensis* 11% ; *N. abscessus* 9% ; *N. asiatica* 5% ; *N. beijingensis* 3% ; *N. otitidiscaviarum* 2% ; Complejo *N. transvalensis* 2% : El 7 % restante correspondió a *N. arthritidis* (2/192), *N. brevicatena* (2/192), complejo *N. nova* (2/192), *N. pseudobrasiliensis* (2/192), *N. africana* (1/192), *N. higoensis* (1/192), *N. niwae* (1/192), *N. puris* (1/192) y 3 aislamientos a los cuales no fue posible asignar especie (5).

Las vías respiratorias son la principal puerta de entrada de *Nocardia* spp.; como consecuencia, alrededor del 50 al 70 % de los pacientes con nocardiosis tienen afectación pulmonar. La nocardiosis pulmonar comúnmente afecta a pacientes con condiciones predisponentes como hemos mencionado, y la mayoría de los casos reportados incluyen pacientes con deficiencia de linfocitos (HIV, síndrome linfoproliferativo). En el caso presentado el paciente tiene 3 factores predisponentes para una nocardiosis pulmonar, el primero es el proceso neoplásico activo per se, en el que el sistema inmunológico está comprometido en la vigilancia tumoral. En segunda instancia el fenómeno obstructivo dado por el tumor y al que probablemente se suma un grado de obstrucción por ser fumador de jerarquía por más de 20 años. En último lugar, el uso de sustancias ilícitas de consumo inhalatorio, considerando que *Nocardia* ingresa a las vías respiratorias por inhalación y que ésta se encuentra ampliamente distribuida en el ambiente. Por lo mencionado, la nocardiosis pulmonar debe ser uno de los diagnósticos diferenciales en el caso clínico en estudio.

En el presente caso fue posible obtener la especie de *Nocardia* en cuestión, lo que es de suma importancia ya que las especies difieren en la susceptibilidad a los antimicrobianos y en la posibilidad de producir una nocardiosis diseminada. *N. cyriacigeorgica* es una especie relacionada particularmente con nocardiosis pulmonar capaz diseminarse e impactar en otros órganos, principalmente en cerebro y asociada a baja resistencia a fármacos. (4)

Destacamos la importancia de una fluida comunicación entre el grupo médico y el laboratorio de microbiología, actuando como un equipo interdisciplinario para lograr así una búsqueda direccionada del agente causal, como ocurrió en el caso presentado, lo cual llevó a un cambio de conducta terapéutica con una buena evolución clínica.

Es necesario informar al microbiólogo los antecedentes de inmunosupresión y comorbilidades del paciente para que se realicen coloraciones especiales y se aumente el tiempo de incubación de las muestras, logrando un mayor rédito en la recuperación de *Nocardia* spp. (6)

Como conclusión remarcamos que el laboratorio debe realizar el mayor de sus esfuerzos para identificar las cepas no habitualmente aisladas en la práctica clínica, logrando informar como mínimo a nivel de género ya que esto puede ocasionar un cambio radical del tratamiento. Sin embargo, destacamos que es importante continuar en la identificación a nivel de especie y de no disponer de las herramientas para realizarlo hay que recurrir a laboratorios de mayor complejidad. En el caso de *Nocardia* esto es particularmente necesario, ya que no solamente

marca la epidemiología local y en consecuencia el tratamiento empírico inicial para este género, sino también para el ajuste de tratamiento dada las diferencias de susceptibilidades entre especies. Como la bibliografía evidencia *N. brasiliensis* es susceptible a minociclina, amoxicilina-ácido clavulánico, carbenicilina y sulfametoxazol; resistente a kanamicina, cefamandol, ampicilina, ciprofloxacina y claritromicina (7), y si bien esta mayormente relacionada a infecciones de piel y partes blandas en nuestra institución la hemos aislado de muestras respiratorias en varias ocasiones. Por dicho motivo el tratamiento empírico del género en la institución debe contemplar la posibilidad de *N. brasiliensis* como agente causal de nocardiosis pulmonar pese a que la bibliografía demuestra que el agente etiológico principal es *N. cyriacigeorgica*.

Referencias

- (1). Nocardiosis pulmonar en pacientes con sospecha de tuberculosis: una revisión sistemática y metanálisis de estudios transversales. Susan Mansuri Mehrabadi, Mina Taraghian, Aliyar Pirouzi, Azad Khaledi, Alireza Neshani, y Somaye Rashki. Ethiop J Ciencias de la Salud 2020.
- (2) .Nocardiosis pulmonar en pacientes con EPOC: características y factores pronósticos. Laia García-Bellmunt, Oriol Sibila, Ingrid Solanes, Ferran Sanchez-Reus, Vicente Plaza. Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España y Servicio de Microbiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. Archivos de Bronconeumología 2012.
- (3) .Nocardiosis en Argentina. L Aguerre, R Armitano, L Cipolla, C, MF Rocca, G Dangiolo, M Prieto. Servicio Bacteriología Especial. INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina. Revista Actualizaciones en SIDA e Infectología (ASEI) 2017.
- (4) .Nocardiosis pulmonar y del sistema nervioso central: el alcoholismo como factor de inmunocompromiso. Adriana Isabel Márquez, Eduardo Mora, Andrés Felipe Bernal, Andrés Felipe Salazar, Diana Patricia Mora, Ledmar Jovanny Vargas. Biomédica 2023.
- (5). The Complexities of Nocardia Taxonomy and Identification. Patricia S. Conville, a Barbara A. Brown-Elliott, b Terry Smith y Adrian M. Zelazny cAutor correspondiente. J Clin Microbiol. Enero de 2018; 56(1): e01419-17.
- (6). Infección por Nocardia cyriacigeorgica en paciente con infección por VIH en etapa SIDA. Catalina Gutiérrez, Alejandra Céspedes, Paulette Legarraga, Pedro Morales, Leonardo Chanqueo. Servicio de Medicina Interna, Unidad de Infectología adultos, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile. Laboratorio Clínico Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile. Laboratorio Hospital Clínico Universidad Católica. Santiago, Chile. Revista chilena de Infectología 2020.
- (7). Características clínicas y de laboratorio de Nocardia spp. Basado en la taxonomía molecular actual. Barbara A. Brown-Elliott, Patricia S. Conville, y Richard J. Wallace, Jr. Clin Microbiol Rev. 2006 abril; 19(2): 259–282.

Para citación de este artículo: CÁCERES, Carolina A.; ALCAZAR, Gabriela; BOLEAS, Mariana. CALGARO, Ileana; PIEDRABUENA, Milagros; PRESTIFILIPPO, Ana; VALENTI, María E. (2023) "Nocardia cyriacigeorgica, Importancia en la identificación a nivel de especie", en Revista Bitácora Digital Volumen 10. N° 14 Pp. 19-23 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Endocarditis infecciosa de válvula aórtica prótesis por *Pseudomonas Stutzeri*

Infective endocarditis of prosthetic aortic valve due to *Pseudomonas Stutzeri*

Autores: BREHM, Jesica de los M; ALCAZAR, Gabriela; BOLEAS, Mariana; CALGARO, Ileana; PIEDRABUENA, Milagros; PRESTIFILIPPO, Ana; VALENTI, María E.

Filiación Institucional: Laboratorio de Microbiología Clínica, Hospital San Martín. Paraná, Entre Ríos- Argentina

Fecha de Recepción: Octubre de 2023

Fecha de Aceptación: Noviembre de 2023

Contacto: jescabrehm@hotmail.com

Resumen

Se presenta un caso clínico de endocarditis de válvula aórtica protésica por *Pseudomonas stutzeri*, bacilo Gram negativo con colonias fenotípicamente características, que se encuentra ampliamente distribuido en el medio ambiente y bajo ciertas circunstancias puede actuar como patógeno oportunista. Su aislamiento como agente causal de esta entidad clínica es poco frecuente y su tratamiento resulta efectivo debido a la amplia sensibilidad a antibióticos que presenta. Se sospecha como puerta de entrada para la infección de la válvula protésica, la intervención odontogénica previa sin realización de profilaxis antibiótica. Se destaca la importancia del hemocultivo como herramienta diagnóstica de esta patología.

Palabras Claves

Endocarditis, *Pseudomonas stutzeri*, vegetaciones.

Abstract

We present a clinical case of prosthetic aortic valve endocarditis caused by *Pseudomonas stutzeri*, a Gram-negative bacillus with phenotypically characteristic colonies, which is widely distributed in the environment and under certain circumstances can act as an opportunistic pathogen. Its isolation as a causal agent of this clinical entity is rare and its treatment is effective due to its wide sensitivity to antibiotics. Previous odontogenic intervention without antibiotic prophylaxis is suspected as a gateway for infection of the prosthetic valve. The importance of blood culture as a diagnostic tool for this pathology is highlighted.

Keywords

Endocarditis, *Pseudomonas stutzeri*, vegetations.

Introducción

La endocarditis es una inflamación del revestimiento interno de las válvulas cardíacas y endocardio, siendo una de las principales causas la infección producida por bacterias que se adhieren y desarrollan formando estructuras características llamadas vegetaciones (1). El crecimiento de los microorganismos y la respuesta inmune para resolver la infección ocasionan alteraciones en la función de la válvula sobre la que se asienta la endocarditis.

Las bacterias pertenecientes al género *Pseudomonas* causan infecciones considerables con alta tasa de morbilidad y mortalidad, especialmente en paciente inmunocomprometidos. *Pseudomonas aeruginosa* es la especie que produce la mayor cantidad de infecciones, mientras que las producidas por las otras especies de este género se reportan con menor frecuencia (2).

Pseudomonas stutzeri es un bacilo Gram negativo, no fermentador de glucosa, aerobio, oxidasa y catalasa positiva, distribuido ampliamente en el medio ambiente que se considera un patógeno oportunista en el humano. La mayoría de los pacientes responden exitosamente a los tratamientos debido a su bajo grado de virulencia y por su sensibilidad a los antimicrobianos (6).

Presentación del caso clínico

Paciente masculino, de 57 años de edad, hipertenso, obeso, con antecedente de reemplazo valvular aórtico, dos años atrás, mediante cirugía cardiovascular compleja denominada Bentall de bono. Consulta a su médico por fiebre persistente, refiere haberse sometido a una limpieza dental sin profilaxis antibiótica y comenzar con fiebre 48hs luego del procedimiento. Se le indica tratamiento con ceftriaxona, luego del cual el paciente continúa febril y en mal estado general. Se decide internación para realizarle estudios complementarios. Se extraen 3 muestras de hemocultivos, se realizan análisis clínicos, ecocardiograma con doppler y PET con contraste, y se comienza tratamiento empírico con ampicilina (3gr. cada 6 h.) más gentamicina (80mg. cada 8 h.) por sospecha de probable endocarditis.

Se obtiene como resultados: 9950 glóbulos blancos/mm³, hematocrito de 30.4% y proteína reactiva de 60 mg/L. En el eco doppler transesofágico no se evidencia la presencia de vegetaciones debido a la existencia de tejido entre el esófago y aurícula izquierda, mientras que en el eco doppler arterial de miembros inferiores se observa una imagen obstructiva compatible con lesión tromboembólica en arteria tibial posterior derecha distal. El PET-CT resulta positivo con hipermetabolismo en válvula y tubo proteico.

A las 48hs de incubación se positivizan 2 de las 3 muestras de hemocultivos en el sistema automatizado Bact Alert. En la coloración de Gram se observan bacilos Gram negativos que desarrollan en los medios de cultivos agar sangre, agar chocolate y agar cistina-lactosa deficiente en electrolitos (CLDE) a las 48hs de incubación en atmósfera enriquecida en dióxido de carbono al 5%. (Figura 1). Las colonias presentan aspecto seco, rígido y bordes elevados que se adhieren al medio de cultivo, con bordes irregulares imitando a un cráter haciendo que las colonias se unan entre sí (Figura 2). Se le realizan pruebas bioquímicas siendo no fermentador de glucosa, oxidasa, catalasa y movilidad positivas. Mediante sistema automatizado VITEK 2C, se identifica como *Pseudomonas stutzeri* sensible a los antibióticos imipenem, ceftazidima, cefepime, gentamicina y piperacilina-tazobactam.

A partir de este hallazgo se decide suspender tratamiento empírico y rotar a ceftazidima (1 g. cada 12 h.) con una evolución clínica del paciente favorable.



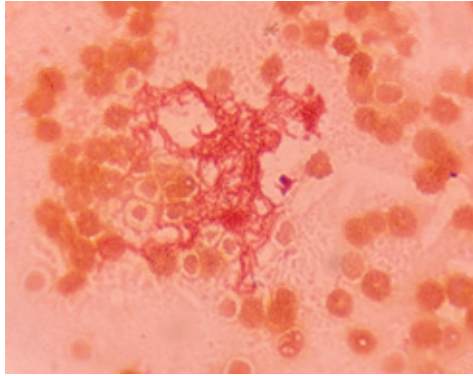


Figura 1.
Coloración de Gram,
bacilos Gram negativos

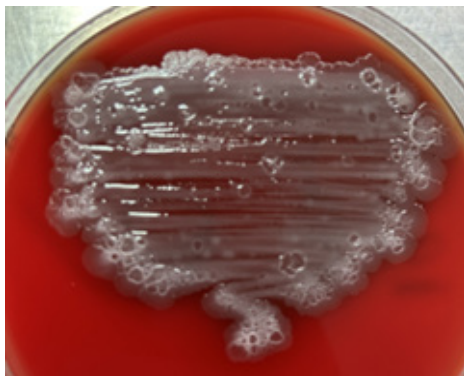


Figura 2.
Colonia en agar sangre.

Discusión y Conclusiones

La endocarditis a válvula protésica ocurre en 1% a 3% de los pacientes en el primer año después de una cirugía cardiovascular y se asocia a alta morbimortalidad (3). Aproximadamente el 10% de las endocarditis son producidas por bacilos Gram negativos, si bien es raro que *Pseudomonas aeruginosa* produzca endocarditis, es el patógeno con mayor frecuencia en este grupo. *Pseudomonas stutzeri*, con su baja virulencia y alta susceptibilidad a antibióticos no está mayormente relacionado a endocarditis de válvula protésica (3).

Pseudomonas stutzeri, fue descrita por primera vez por Burri y Stutzer (4), y está ampliamente distribuida en el medio ambiente. Cuando se aísla en muestras clínicas, suele ser considerado un colonizante o contaminante, aunque puede actuar como un patógeno oportunista. Se ha demostrado que puede causar diferentes patologías como neumonía, meningitis, infección ocular, bacteriemia, osteomielitis e infecciones articulares (2). La infecciones por *Pseudomonas stutzeri* se relacionan a diferentes factores de riesgo: inmunosupresión, cirugía previa, traumatismos, comorbilidades o infecciones cutáneas (4).

Esta bacteria crece sin complicaciones en la mayoría de los medios de cultivos utilizados no siendo un inconveniente su recuperación en el laboratorio. Lo inusual de las infecciones causadas por *Pseudomonas stutzeri* puede explicarse por la baja infectividad y patogenicidad de este microorganismo oportunista particularmente en pacientes inmunocompetentes (2).

En nuestro caso, el diagnóstico definitivo se realizó con hemocultivos positivos e informe de PET con contraste positivo en válvula protésica, no evidenciándose en el eco doppler transesofágico.

No hay evidencias que comparen la monoterapia con la terapia combinada para endocarditis

por *Pseudomonas aeruginosa*, debido a lo inusual de la afección. En tanto, para *Pseudomonas stutzeri* el tratamiento se basa en opiniones de expertos y estudios observacionales, por lo que el uso de ceftazidima es la terapia de elección (5).

La endocarditis por *Pseudomonas stutzeri* por lo general ocurren años después de la cirugía cardiovascular y los pacientes suelen tener una buena respuesta al tratamiento debido a su alta susceptibilidad a antibióticos.

Es importante destacar que los hemocultivos constituyen uno de los análisis de laboratorios más importantes para el diagnóstico de endocarditis (6). Su resultado contribuye en definir el agente etiológico y el tratamiento antibiótico adecuado, el cual debe ser precoz, intensivo y de larga durabilidad, para obtener una buena evolución clínica libre de complicaciones infecciosas locales y a distancia (7).

Referencias

- (1) <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/valvulopatias/endocarditis-infecciosa.html>
- (2) Marwan J., Feras A., Moammer A., Sarah A., Yasser E. Infective Endocarditis Caused by *Pseudomonas stutzeri*: A Case Report and Literature Review. *Infectious disease reports*. (2020) 12(3): 105-109.
- (3) Camacho L., Contreras-Rodríguez a., Aguilera-Arreola M. *Pseudomonas stutzeri*. *Revista chilena de infectología*. (2020) ISSN 0716-1018 vol.37 no.4
- (4) Lalucat J., Bennasar A., Bosch R., García-Valdés E., Palleroni N. Biology of *Pseudomonas stutzeri*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. (2006); 70(2): 510–547.
- (5) Zeina H., Michele M., Saeed El Z., Souha S. Elsevier. *Pseudomonas stutzeri* prosthetic valve endocarditis: A case report and review of the literature. (2019). 12: 434-437
- (6) Giletto, G., Verónica, Stella., Nicolas., Mariana., Adrian Alexis. Endocarditis infecciosa por *Pseudomonas stutzeri*: a propósito de un caso. (2022). SADI. 0670-P
- (7) Navarrete A., Tapia Gómez A., López-Gómez M., López-Ruz M. A., Jiménez A. A rare case of *Pseudomonas aeruginosa* endocarditis. *Review of the literatura*. Scielo. (2007). ISSN 0212-7199.

Para citación de este artículo: BREHM, Jesica de los M; ALCAZAR, Gabriela; BOLEAS, Mariana; CALGARO, Ileana; PIEDRABUENA, Milagros; PRESTIFILIPPO, Ana; VALENTI, María E. (2023) "Endocarditis infecciosa de válvula aórtica protésica por *Pseudomonas Stutzeri*", en *Revista Bitácora Digital* Volumen 10. N° 14 Pp.24-27 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Campaña de recolección de medicamentos vencidos o para descartar en la FCQ-UNC

Collection campaign of medicines expired or to be discarded at the FCQ-UNC

Autores: MIANA, Gisele E.; SUÁREZ, Marina E.; CAFFARATTI, Mariana; UEMA, Sonia A. N.

Filiación Institucional: Centro de Información de Medicamentos, CIME. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba - Argentina.

Fecha de Recepción: Octubre de 2023

Fecha de Aceptación: Noviembre de 2023

Contacto: cimecord@quimicas.unc.edu.ar

Resumen

En el marco de la “Jornada sobre el uso responsable de antibióticos”, organizada el 07/06/2023 por el Centro de Información de Medicamentos (CIME) de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, se llevó a cabo una campaña de recolección y descarte de medicamentos vencidos o en desuso. El objetivo de este trabajo es describir los principales resultados obtenidos en esta campaña a fin de proyectar futuras acciones.

Para la recolección de medicamentos vencidos se dispuso de un espacio en el hall de ingreso del Edificio Ciencias I de la FCQ de 10 a 18 h. El descarte se realizó con posterioridad a la jornada, una vez que se documentaron los medicamentos recibidos.

Se recolectaron 1324 unidades de productos para descartar, siendo el 97,2% (1313 unidades) medicamentos, con un 11,3% de unidades sin identificación. Durante la campaña, hubo una participación activa de la población universitaria y del público en general, mediante diferentes consultas y el intercambio de opiniones.

A partir de este contacto con estudiantes y público, se concluye que la principal preocupación es contar con un lugar fijo y permanente de recolección de medicamentos vencidos o en desuso. Incluso solicitaron información acerca de dónde desechar elementos punzocortantes y otros residuos patógenos. Se puso en evidencia la necesidad de involucrar a las autoridades municipales para recolectar y descartar medicamentos vencidos o en desuso. Implementar un punto de recolección requiere de al menos un/a farmacéutico/a responsable y establecer una logística institucional, con procedimientos claramente definidos.

Palabras clave

Medicamentos vencidos, residuos peligrosos, resistencia a antimicrobianos, contaminación ambiental, seguridad del paciente

Abstract

In the framework of the “Day on the responsible use of antibiotics”, organized on June 7th 2023 by the Medicines Information Center (CIME) of the Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, a campaign for collection and disposal of expired or discarded medications was carried out. The aim of this work is to describe the main results obtained in this campaign in order to project future actions.

For the collection of expired medications, a space was available in the entrance hall of the Edificio Ciencias I of the FCQ from 10 a.m. to 6 p.m. The process for discarding was carried out after the event, another day, once the medications received were documented.

One thousand three hundred and twenty-four units of products were collected to discard, 97.2% (1313 units) being medications, with 11.3% of units without identification. During the campaign, there was active participation from the university population and the general public, through different consultations and the exchange of opinions.

From this contact with students and the public, the main concern to have a fixed and permanent place to collect expired or unused medications is concluded. They even requested information about where to dispose of sharp items and other pathogenic waste. The need to involve municipal authorities to collect and discard expired or unused medications was evident. Implementing a collection point requires at least one responsible pharmacist and establishing institutional logistics, with clearly defined procedures.

Keywords

Expired medications, hazardous waste, antimicrobial resistance, environmental contamination, patient safety.

Introducción

La “Jornada sobre el uso responsable de antibióticos” se realizó el 7 de junio de 2023 en apoyo al “Día Nacional del Uso Responsable de Antibióticos” (21 de junio), con el objetivo de visibilizar y difundir las problemáticas en torno a la resistencia antimicrobiana y el descarte de medicamentos. Esta actividad de Extensión Universitaria de la FCQ-UNC, fue declarada de interés institucional por Res. HCD 378/2023 y estuvo fundamentada en la Ley de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos (Ley 27680) (1,2).

Para la Jornada, se programaron actividades de difusión, educativas y acciones tendientes a conseguir compromisos y apoyo a las políticas públicas, denominadas de abogacía (3). El acceso y la asistencia fueron libres. En el hall de ingreso del edificio de trabajos prácticos (Ed. Ciencias I) de la FCQ, se realizó la recepción de medicamentos vencidos o en desuso, junto a la jornada de discusión sobre uso responsable de antibióticos y resistencia antimicrobiana.

Según la Ley nacional 24051, son residuos peligrosos aquellos que pueden causar daño a seres vivos o contaminar el suelo, el agua, la atmósfera o el ambiente en general: materiales y/o elementos diversos contaminados con alguno o algunos de los residuos peligrosos identificados en el Anexo I o que presenten alguna o algunas de las características peligrosas enumeradas en el Anexo II de la Ley de Residuos Peligrosos (4). Por medio de la ley provincial 8973, Córdoba adhiere a la ley nacional (5). En esta categoría se encuentran los desechos de medicamentos y productos farmacéuticos para la salud humana y animal (corriente de desecho Y3). A su vez, se

consideran como residuos patológicos, es decir que pueden producir una enfermedad infecciosa en los seres vivos e implican una gestión diferenciada, entre otros: ampollas, jeringas, objetos cortantes o punzantes, materiales descartables y agentes quimioterápicos. Sin embargo, la Ley de residuos peligrosos no aplica a la basura de los domicilios, regida por otras normativas (4,5). En la ciudad de Córdoba, la Ordenanza N° 9612 define y clasifica los residuos domiciliarios como residuos convencionales, mientras que a los peligrosos y patógenos, los considera no convencionales. Esta Ordenanza se guía por la norma nacional (Ley 24051) para su clasificación y gestión. Los residuos domiciliarios, por ser residuos convencionales, se regulan por la Ordenanza N° 12648 (6).

La Ordenanza N° 12648 Marco Regulatorio para la Gestión Integral de Residuos Sólidos Urbanos de la Ciudad de Córdoba, se enmarca en la Ley nacional 25916 “Gestión de Residuos Domiciliarios”, excluyendo específicamente a los residuos peligrosos entre otros (7).

En definitiva, la problemática del descarte de medicamentos de uso domiciliario, vencidos o en desuso, es preocupante ya que son residuos peligrosos. Generalmente, se eliminan con los desechos domiciliarios comunes, pues la persona usuaria (paciente) no tiene un lugar para realizar un descarte apropiado.

En este artículo se describen los principales resultados obtenidos de la campaña de recolección de medicamentos vencidos o para desechar, realizada en el marco de la “Jornada sobre el uso responsable de antibióticos”, organizada por el CIME y la Secretaría de Extensión del FCQ-UNC en junio de 2023, con el fin de proyectar futuras acciones.

Se plantearon como objetivos específicos del trabajo de recolección de los medicamentos vencidos o en desuso:

- ✓ Procesar los productos recolectados durante la campaña para su registro y posterior descarte.
- ✓ Clasificar los medicamentos recibidos de pacientes o usuarios/as de la comunidad de ciencias químicas (estudiantes, docentes y no docentes) y público general, con el fin de analizar el consumo en esta población.
- ✓ Proponer estrategias para visibilizar la problemática del descarte de medicamentos como residuos peligrosos domiciliarios, actualmente no contemplados en las normativas locales.

Materiales y métodos

Se elaboró un listado de criterios simples de inclusión para los productos que se recibieron durante la campaña, el cual fue denominado “Instructivo para la recolección de medicamentos vencidos o en desuso”, que se detalla a continuación (8,9):

✓ Sí se aceptan:

- Medicamentos domiciliarios (bajo receta y venta libre)
- Comprimidos, cápsulas, jarabes, gotas, lociones, crema, ungüento, parches.
- Los comprimidos se reciben en su envase original o comprimidos sueltos.
- Los productos líquidos, como jarabe para la tos, deben permanecer cerrados en su envase original. La tapa debe estar bien apretada o sellada para evitar derrames.
- Se aceptan medicamentos veterinarios.

✓ **NO se aceptan:**

- Objetos punzantes: jeringas, lancetas, agujas, equipos de perfusión, autoinyectores de epinefrina (adrenalina)
- Drogas ilícitas
- Radiografías
- Termómetros de mercurio
- Agua oxigenada

Para la recolección de los medicamentos se armó un stand en el hall de ingreso del Edificio Ciencias I de la FCQ que estuvo atendido por un farmacéutico desde las 10 hasta las 18 h. Se contó con una mesa, cartelera para su identificación, folletería con información y banners impresos de la jornada.

Los medicamentos fueron acopiados en contenedores rígidos de material plástico, con tapa que permita un buen cierre, y de diferentes volúmenes de capacidad. Los mismos fueron provistos por el Área Centralizada de Actividades Prácticas (ACAP) de la FCQ.

Posterior a la jornada de la campaña, se llevó a cabo un registro manual inicial. A continuación, se agruparon los medicamentos en 3 categorías: formulaciones sólidas, líquidas y semisólidas. Para proceder al descarte de cada una de estas formulaciones, primero se sacaron de los envases secundarios y primarios para ser vertidos en los siguientes envases plásticos:

- envase de 1 L aproximadamente y boca ancha para formulaciones sólidas
- envase de 1 L para formulaciones líquidas
- envase de 500 mL para formulaciones semisólidas

Los envases secundarios y primarios fueron descartados por separado, cada uno en bolsa negra para residuos, de aproximadamente (45 x 65) cm. Se emplearon guantes de látex para protección del operario durante el proceso de acondicionamiento de los medicamentos para su descarte.

Al final, los medicamentos quedaron diferenciados en residuos sólidos, líquidos y semisólidos. Una vez procesados, fueron entregados al ACAP-FCQ (10), para su acondicionamiento y almacenamiento, hasta su recolección y disposición final por la empresa contratada por la UNC.

A partir del análisis cuali-cuantitativo de los datos registrados en una planilla de cálculo (Excel®) con todos los productos recibidos, se realizó una clasificación a cada material recibido. Los criterios aplicados fueron:

- Si es medicamento, cosmético u otro producto
- Vía de administración
- Código ATC (anatómico-terapéutico-químico por sus siglas en inglés) (11)
- Grupo Anatómico de la clasificación ATC
- Si es antimicrobiano o no

Los datos registrados de los medicamentos vencidos fueron los siguientes:

- Composición del medicamento: ingrediente farmacéutico activo (IFA), diferenciando medicamentos con un único IFA de aquellos que contienen el mismo IFA pero en combinación con otro/s IFA (12).
- Dosis: considerando a igual IFA pero dosis diferentes como registros distintos, por ejemplo enalapril de 5 mg y 10 mg.
- Forma farmacéutica: diferenciando si es comprimido, comprimido dispersable, cápsula, cápsula gástrica, cápsula entérica, etc. También se diferenciaron las formulaciones líquidas, se distinguieron soluciones de administración oral, tópica, entre otras (12).
- Unidades recibidas: en el caso de formulaciones sólidas como comprimidos, cápsulas, etc., se consideró cada uno como una unidad. En cambio, en polvos contenidos en envases multidosis,

como por ejemplo talcos, se contó el envase como una unidad. En el caso de de las formas farmacéuticas líquidas, semisólidas o en aerosol se registró la cantidad de envases, por ejemplo: soluciones orales, oftálmicas, ungüentos, etc. Como parte de la de la “Jornada sobre el uso responsable de antibióticos”, en el auditorio de la FCQ se complementó la campaña de recolección con una mesa redonda y un taller (Figura 1):

- ✓ Mesa redonda 2: Experiencias locales en gestión de medicamentos vencidos o en desuso (con 3 invitados).
- ✓ Taller de cierre: Gestión para descartar medicamentos como residuos peligrosos domiciliarios. Propuestas de acciones.

Entre las organizadoras de la Jornada, se analizaron las opiniones y el intercambio de ideas que surgieron tanto durante la campaña, en el hall de ingreso, como en el taller de cierre, en el auditorio.

Figura 1.

Flyers de difusión de la actividad



Resultados

Al finalizar la campaña de recolección de medicamentos vencidos o en desuso, se utilizaron 2 cajas con un volumen de 68 litros aproximadamente para la recepción de todos los medicamentos a descartar. Se recibieron un total de 1324 unidades de productos para descartar. El detalle se muestra en la Figura 2.

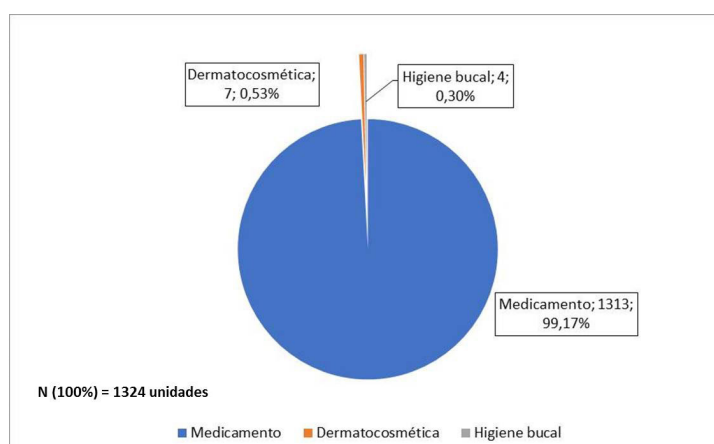


Figura 2.

Distribución de productos para descartar recibidos en cantidad de unidades

Entre los productos dermatocósméticos se encontraron aceite corporal, cremas hidratantes y protectores solares con color; mientras que el de higiene oral, fue para limpieza de prótesis.

Del total de 1313 unidades de medicamentos, se destacaron:

- 149 (11,3%) de unidades de formulaciones sólidas (comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas de gelatina, entre otros) sin identificación.
- 41 comprimidos de ranitidina.
- 29 jeringas prellenadas de enoxaparina.
- 5 unidades de comprimidos de alcanfor, materia prima codificada en Farmacopea Argentina VII Edición.
- 4 unidades de comprimidos de un producto de origen natural e industria italiana, con efecto terapéutico considerado producto sanitario por las autoridades sanitarias europeas.
- 2 comprimidos de un antiparasitario de uso veterinario.
- 1 unidad de un antineoplásico de uso tópico.
- 1 envase de aerosol para inhalar.

La Figura 3 presenta la distribución de los medicamentos según su vía de administración.

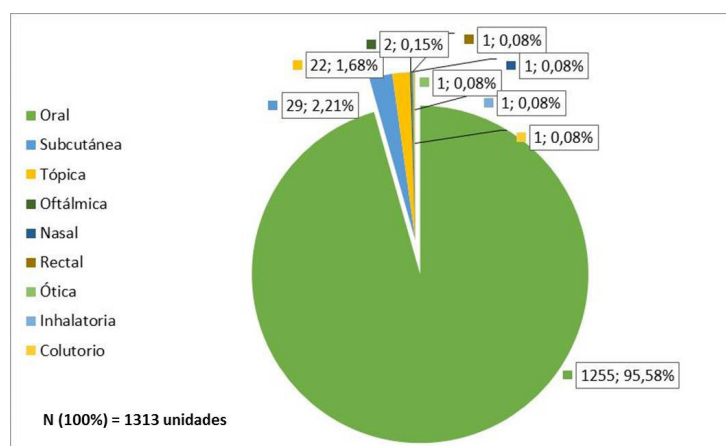


Figura 3.

Vías de administración de los medicamentos recolectados en cantidad de unidades

Los medicamentos identificados, 1164 unidades en total, se diferenciaron 111 especialidades medicinales con un total de 168 IFA:

- 83 con un único IFA
- 28 conformadas por 2 o más IFA

Se identificaron un total de 133 IFA, que fueron analizados en dos partes:

a) Considerando el sistema u órgano objetivo (grupo anatómico, GA) del código ATC (ver Tabla 1).
 b) Considerando si la dispensación es restringida, con receta archivada, se identificaron 213 unidades (16,2%):

- 83 unidades de antimicrobianos sistémicos
- 130 unidades de psicofármacos

Tabla 1.

Medicamentos procesados clasificados por grupo anatómico y cantidad de unidades

Grupo Anatómico (GA) Código ATC	Unidades (% de medic.; N=1313)	Según acción sobre GA (% de unidades del GA)
A: Tracto alimentario y metabolismo	344 (26,2%)	-Trastornos de secreción gástrica (40,1%) -Padecimiento intestinal, estreñimiento y antidiarreicos (39,0%) -Vitaminas y minerales (20,6%) -Preparados estomatológicos (0,3%)
B: Sangre y órganos hematopoyéticos	38 (2,9%)	-Antitrombóticos (76,3%) -Antianémicos (23,7%)
C: Sistema cardiovascular	199 (15,2%)	-Antihipertensivos (53,8%) -Preparados para el corazón (15,1%) -Diuréticos (12,1%) - Vasoprotectores (10,0%) -Modificadores de lípidos (9,0%)
D: Dermatológicos	11 (0,8%)	-Antifúngicos (36,4%) -Antibióticos (36,4%) -Antipruríticos, antisépticos y emolientes (27,2%)
G: Sistema genitourinario y hormonas sexuales	11 (0,8%)	-Agentes incontinencia urinaria (100%)
H: Preparados hormonales sistémicos	101 (7,7%)	-Corticoides para uso sistémico (63,4%) -Terapia tiroidea (36,6%)
J: Antiinfecciosos para uso sistémico	58 (4,4%)	-Antibacterianos uso sistémico (93,1%) -Antimicóticos uso sistémico (6,9%)
L: Antineoplásicos e inmunomoduladores	1 (0,1%)	-Antineoplásico (100%)
M: Sistema musculoesquelético	87 (6,6%)	- Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos o AINE (100%)
N: Sistema nervioso central	225 (17,1%)	-Psicolépticos, psicoanalépticos, antiepilépticos y analgésicos (77,8%) -Analgésicos y antipiréticos (22,2%)
P: Antiparasitarios, insecticidas y repelentes	2 (0,2%)	-Antiparasitario de uso veterinario (100%)
R: Sistema respiratorio	47 (3,6%)	-Antihistamínicos de usos sistémico (63,8%) -Preparados para garganta, nariz, tos y resfriados (34,1%) -Medicación para enfermedades obstructivas de las vías aéreas (2,1%)
S: Órganos de los sentidos	4 (0,3%)	-Oftalmológicos (50%) -Otológicos (50%)
<i>Sin identificar</i>	184 (14,0%)	<i>Sin identificación</i>
V: Varios	1 (0,1%)	-Productos no terapéuticos (100%)

En la Figura 4 se observan fotos con los medicamentos recibidos durante la Jornada (imagen de un contenedor a la izquierda y arriba), etapas del procesamiento, con separación de los envases secundarios (imagen a la izquierda y abajo, e imagen central) y, finalmente, los envases conteniendo lo procesado para su disposición final (imagen a la derecha, sobre un contenedor vacío) como residuos peligrosos sólidos, líquidos y semisólidos rotulados. Estos desechos corresponden a la corriente Y3 “desechos de medicamentos y productos farmacéuticos para la salud humana y animal”, Anexo I de la Ley de Residuos Peligrosos (Ley 24051) (4). Ver descripción general del procedimiento en “Materiales y métodos”.

A continuación, ACAP recibe y acondiciona los envases siguiendo los lineamientos de la Secretaría de Infraestructura, Seguridad y Planeamiento (SISP), para su retiro por la empresa contratada por la UNC, con transportistas y operadores autorizados para su traslado y disposición final (4-6).



Figura 4.

Medicamentos recibidos, procesados y envasados para su disposición final

Durante la campaña en el hall de ingreso, fue incesante la consulta de estudiantes y público con respecto a un punto fijo y permanente de recolección de medicamentos vencidos o en desuso. En el taller de cierre de la Jornada, se plantearon, entre otras reflexiones:

- Deben sostenerse las campañas informativas y educativas para promover la separación de los medicamentos vencidos o en desuso para su correcto descarte como residuos peligrosos.
- Cualquier iniciativa institucional de concientización y recolección de residuos peligrosos domiciliarios desde la FCQ, debe contemplar la financiación para la disposición final.
- Teniendo en cuenta que los residuos domiciliarios son de gestión de los gobiernos locales, se requiere de su compromiso y participación para sostener las acciones en el tiempo.
- Sería oportuno elaborar y presentar una iniciativa concreta en el Concejo Deliberante de la Ciudad de Córdoba para que se formule una Ordenanza que contemple la gestión de medicamentos vencidos o en desuso como residuos peligrosos domiciliarios.

Discusión y conclusiones

La población objetivo de este estudio se involucró de manera activa, ya que no encuentra un lugar para el desecho de residuos peligrosos (medicamentos vencidos) y solicitó conocer información acerca de dónde desechar elementos punzocortantes y si el stand de recepción iba a estar más tiempo en la facultad. Estas inquietudes, manifestadas por el público, denotan la

necesidad de ampliar la difusión y la duración de la campaña de recolección de medicamentos a descartar.

Durante la recolección, no se clasificaron ni separaron los productos, solo se aclaró al público el listado de aquello que no se aceptaba. El procesamiento de los productos recibidos fue posterior a la Jornada, iniciando con un registro general. La existencia de medicamentos vencidos o no aptos para su uso en los hogares plantea un riesgo para la salud de las personas usuarias y un problema de seguridad como pacientes. Si bien se constató que la mayoría de los medicamentos estaban vencidos, no se registró este dato durante su procesamiento para descarte. Además, también se recibieron productos sanitarios de otros países y de dermocosmética.

Se recibieron 1250 unidades de FF sólidas, de las cuales 149 unidades de comprimidos no tenían identificación. Esto se debió a que llegaron a la recolección sin el empaque primario ni secundario y sin ningún tipo de información acerca del/de los IFA, marca comercial, lote ni fecha de vencimiento. Para futuras campañas, debería difundirse que los medicamentos se entreguen con su envase original.

De los ítems recolectados, 110 eran medicamentos de uso humano vencidos o para descarte, también denominadas especialidades medicinales. Se halló que la mayor parte se corresponden con medicamentos utilizados para el “tracto alimentario y metabolismo” (código ATC: A) y para el “sistema nervioso central” (código ATC: N). Ver Tabla 1.

En el grupo anatómico A, se identificaron comprimidos de ranitidina, que fue retirada del mercado en 2020 por problemas de contaminación del IFA, por la Disposición 9209/2020 de ANMAT.

Entre los medicamentos recibidos se encontraron “antiinfecciosos para uso sistémico” (ver en Tabla 1, código ATC: J) en baja proporción. El total de unidades descartadas de medicamentos con acción antimicrobiana, incluyendo de uso tópico, oftálmico u ótico, además del uso sistémico fue 103 (7,8%). Además, al momento de procesar para el descarte, se observó la presencia de jeringas prellenadas de enoxaparina correspondientes a “sangre y órganos hematopoyéticos” (código ATC: B). Al ser objetos cortopunzantes, son residuos patógenos y se derivaron para su descarte por esa vía. Esta campaña de recolección, complementada con el taller de cierre, dejó a la vista la necesidad de tener un lugar concreto donde desechar medicamentos bajo la supervisión de un profesional que pueda brindarles información. La instancia de un punto de recolección requiere de al menos un/a farmacéutico/a responsable y establecer una logística institucional, con procedimientos claramente definidos.

Agradecimientos

A la Secretaría de Extensión, a la Prosecretaría de Comunicación Institucional y al Área Centralizada de Actividades Prácticas (ACAP), por el apoyo institucional para la concreción del evento. Al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Córdoba y a la Fundación PRESAC (Fundación para la Prevención y Educación en Salud Comunitaria) por la impresión de folletos, carteles y un banner sobre el uso responsable de antibióticos y la resistencia antimicrobiana o RAM.

A las Dras. Mariana Vallejo y Susana Nuñez Montoya por la colaboración en el stand y en la organización de la Jornada. A la Dra. Susana Nuñez Montoya por la lectura crítica del manuscrito.

Bibliografía

1. Ley de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos, Ley 27680, Honorable Congreso de la Nación, República Argentina (agosto 24, 2022). Disponible en <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/270118/20220824>
2. Miana G., Solá N., Uema S. Uso racional de antimicrobianos: prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos (RAM). Boletín CIME-FCQ-UNC [Internet]. (2023)(2):1-17. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicacion-del-cime-sobre-el-uso-racional-de-antimicrobianos/>
3. Organización Panamericana de la Salud. Manual de comunicación sobre el uso racional de antimicrobianos para la contención de la resistencia. Washington, D.C.:OPS; 2021.
4. Ley de residuos peligrosos, Ley 24051 Honorable Congreso de la Nación, República Argentina (enero 17, 1992) [acceso: septiembre 2023]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-24051-450/actualizacion>
5. Adhesión a la Ley nacional 24051 de residuos peligrosos, Ley 8973 Poder Legislativo, Provincia de Córdoba, República Argentina (mayo 24, 2002).
6. Residuos peligrosos, Marco Regulatorio para la Gestión Integral de Residuos Sólidos Urbanos de la Ciudad de Córdoba, Ordenanza Nº 9612 Concejo Deliberante de la Ciudad de Córdoba, República Argentina (febrero 28, 1997)
7. Residuos Domiciliarios, Marco Regulatorio para la Gestión Integral de Residuos Sólidos Urbanos de la Ciudad de Córdoba, Ordenanza Nº 12648 Concejo Deliberante de la Ciudad de Córdoba, República Argentina (abril 28, 2017).
8. Food and Drug Administration (FDA). Where and How to Dispose of Unused Medicines [Internet]. Silver Spring, MD (EE. UU.): FDA; abril 2021 [acceso: septiembre 2023] Disponible en <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/where-and-how-dispose-unused-medicines>
9. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Residuos peligrosos [Internet]. Buenos Aires: MJyDDHH, República Argentina [acceso: septiembre 2023]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/residuos-peligrosos#ley>
10. Área Centralizada de Actividades Prácticas (ACAP). Tratamiento de residuos [Internet]. Córdoba (Argentina): ACAP, FCQ-UNC [acceso: septiembre 2023]. Disponible en http://acap.fcq.unc.edu.ar/?page_id=34
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2023 [Internet]. [actualización: 23/01/2023; acceso: 07/09/2023]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
12. Comisión Permanente de la Farmacopea Argentina. Farmacopea Nacional Argentina, 7ma Edición [Internet]. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica- Ministerio de Salud; 2013. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacopea-argentina/libro>

Para citación de este artículo: MIANA, Gisele E.; SUÁREZ, Marina E.; CAFFARATTI, M.; UEMA, Sonia A. N. (2023) "Campaña de recolección de medicamentos vencidos o para descartar en la FCQ-UNC", en Revista Bitácora Digital Volumen 10. N° 14 Pp.28-37 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Productos naturales en la búsqueda de compuestos antimicrobianos: estrategias actuales

Natural products in the search for antimicrobial computers: current strategies

@ artículos

Autores: TIBALDI BOLLATI, María L.; RODRIGUEZ RISTAU, Eugenia; RECIO BALSELLS, Alejandro I; CONTESSI, Yamila S; CONDAT, Félix; NICOTRA, Viviana E.; CASERO, Carina N; GARCÍA, Manuela E.

Filiación Institucional: Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. IMBIV-CONICET. Córdoba - Argentina.

Fecha de Recepción: Octubre de 2023

Fecha de Aceptación: Noviembre de 2023

Contacto: casero@unc.edu.ar, manuelagarcia@unc.edu.ar

Resumen

La resistencia a los antimicrobianos es uno de los problemas de salud más graves a nivel mundial, ya que las terapias antibacterianas disponibles se están volviendo cada vez más inefectivas en el tratamiento de patologías infecciosas. En el escenario actual, no existe ningún agente terapéutico eficaz con el potencial de revertir la resistencia a los antimicrobianos, por lo que muchos laboratorios líderes (a nivel industrial y académico) están trabajando intensamente para descubrir nuevos agentes terapéuticos. En este sentido, los compuestos naturales de origen vegetal están relativamente poco estudiados en el contexto del desarrollo de fármacos antimicrobianos.

Los productos naturales han sido de gran interés en el proceso de descubrimiento de fármacos debido a su diversidad y complejidad estructural, novedad química y bioactividad. Es así que, a la fecha, se ha descrito el aislamiento de compuestos naturales provenientes de varios organismos, incluidos bacterias, hongos, invertebrados, especies marinas y plantas. Todos ellos han contribuido enormemente al desarrollo de fármacos contra diversas enfermedades humanas. Por citar algunos ejemplos, doxorubicina, bleomicinas, penicilinas, epotilonas, paclitaxel, camptotecina, las podofilotoxinas y los alcaloides de la vinca hoy son algunos de los principios activos más conocidos derivados de bacterias, hongos o plantas. Es por ello que en este artículo perspectiva, abordaremos la temática desde los diferentes enfoques que actualmente se utilizan para explorar el potencial terapéutico antimicrobiano de los metabolitos de origen vegetal o sus derivados.

Finalmente, luego del análisis de los bloques presentados, arribamos a la conclusión de la imperiosa necesidad de la investigación exhaustiva del potencial antimicrobiano de los metabolitos de las plantas. A su vez, estas estructuras privilegiadas biológicamente relevantes, pueden constituir nuevas entidades químicas con eficacia antimicrobiana mejorada mediante su derivatización o vehiculización. Otro punto importante por destacar es la necesidad de examinar el papel de estos compuestos junto con antibióticos usados actualmente en la práctica clínica para explorar posibles efectos sinérgicos.

Palabras clave

Productos naturales, actividad antimicrobiana, resistencia a fármacos, semisíntesis, vehiculización.

Abstract

Antimicrobial resistance is one of the most serious health problems worldwide, as many pathogens are rapidly developing resistance to the existing treatments. In the current scenario, there is no effective therapeutic agent with the potential to reverse antimicrobial resistance, so many leading laboratories (at industrial and academic level) are working intensively to discover new therapeutic agents. In this sense, natural compounds of plant origin are relatively less studied in the context of antimicrobial drug development.

Natural products have been of great interest in the drug discovery process due to their structural diversity and complexity, chemical novelty, and bioactivity. Thus, to date, the isolation of natural compounds from various organisms has been described, including bacteria, fungi, invertebrates, marine organism and plants. All of these have made significant contributions to the development of drugs for various human diseases. To cite some examples, doxorubicin, bleomycins, penicillins, epothilones, paclitaxel, camptothecin, podophyllotoxins and vinca alkaloids are today some of the best-known active ingredients derived from bacteria, fungi or plants. For all above, in this perspective article, we will address the topic from the different approaches that are currently used to explore the antimicrobial therapeutic potential of metabolites of plant origin or their derivatives.

Finally, after analyzing the sections presented, we arrive to the conclusion of the urgent need for exhaustive research into the antimicrobial potential of plant metabolites. Indeed, these privileged biologically relevant structures can constitute new chemical entities with improved antimicrobial efficacy through their derivatization or vehiculization. Another important point to highlight is the need to examine the role of these compounds together with antibiotics currently used in clinical practice in order to explore possible synergistic effects.

Keywords

Natural products, antimicrobial activity, drug resistance, semisynthesis, vehicle.

Abreviaturas (a)

¹ O ₂	Oxígeno singlete	CIM	Concentración Inhibitoria Mínima
ADMET	Absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad	CIN	Cinamaldehído
ADQCD	Amidoquelocardina	CtD	Complejidad a Diversidad
AgNPs	Nanopartículas de plata	CNTs	Nanotubos de carbono
ALE	Extracto acuoso de hojas de aloe	ECDC	Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades
BLEE	β-lactamasas de espectro extendido	EROS	Especies reactivas de oxígeno
BBR	Berberina	ESKAPE	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y especies de <i>Enterobacter</i>
CBM	Concentración Bactericida Mínima		
Chi	Quitosano		

Eu	Eugenol	O ₂	Oxígeno molecular
FC/FD	Farmacocinética/Farmacodinamia	O ₂ • ⁻	Anión superóxido
<i>FDA</i>	Administración de Alimentos y Medicamentos Estadounidense	OH•	Radical hidroxilo
FoR	Frecuencia de resistencia	OTC	Oxitetraciclina
FS	Fotosensibilizador	PCL	Poli(-caprolactona)
GN	Gram-negativo	<i>PKS</i>	Policétido sin tasa
GP	Gram-positivo	PN	Productos naturales
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno	<i>PLA</i>	Ácido poliláctico
HHC	Hidrato de hidracina	QCD	Quelocardina
HTS	Cribado de alto rendimiento	SAR	Relaciones estructural-actividad
<i>HZI</i>	Centro Helmholtz para la Investigación de Infecciones	SLN	Nanopartículas lipídicas sólidas
ITUc	Infecciones del tracto urinario complicadas	<i>SmChiB</i>	Quitinasa B de <i>Serratia marcescens</i>
MoR	Mecanismo de resistencia	RAM	Resistencia a antimicrobianos
<i>MRSA</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	TFD	Terapia fotodinámica
<i>NCEs</i>	Nuevas entidades químicas	TFDa	Terapia fotodinámica antimicrobiana
NE	Nanoemulsión		
NP	Nanopartículas		
OMS	Organización Mundial de la Salud		
Ofx	Ofloxacino		

(a) Las abreviaturas en cursiva corresponden a siglas en inglés

Consideraciones generales

Farmacorresistencia: Relevancia de la problemática

Una era post-antimicrobianos, en la que las infecciones comunes y las lesiones menores pueden matar, lejos de ser una fantasía apocalíptica, es más bien una posibilidad muy real para el siglo XXI, aunque parezca una frase sacada de un tabloide, es la perspectiva de la OMS sobre el problema de la resistencia a los antimicrobianos en las bacterias, tan grave que amenaza los logros de la medicina moderna.

La resistencia bacteriana a los antibióticos se define como la capacidad de las bacterias para sobrevivir en concentraciones de antibióticos que inhiben o matan a otras de la misma especie. La presión selectiva resultante del uso extensivo de antimicrobianos durante las últimas décadas ha provocado la aparición y la diseminación de genes de resistencia entre los microorganismos patógenos. Debido a que los "más aptos" sobreviven, las estrategias para sobrellevar la muerte inducida por los antibióticos se transmiten a la siguiente generación a través de la división celular, lo que garantiza la proliferación de las ventajas evolutivas. Además, los mecanismos de resistencia también se comparten entre las bacterias a través de la transferencia horizontal de genes.⁽¹⁾ Los principales mecanismos por los cuales las bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos incluyen cambios en el objetivo del fármaco, prevención de entrada a la célula, eliminación mediante bombas de eflujo o inactivación de fármacos, entre otros.⁽²⁾

La rápida evolución y diseminación de RAM en múltiples especies patógenas es un fenómeno natural que supera ampliamente la velocidad del descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos y constituye una grave amenaza para la salud pública a nivel global. En este sentido, la OMS prevé para los próximos años un desastre sanitario debido al aumento rápido y descontrolado de la resistencia al tratamiento con antibióticos y otros medicamentos que actualmente salvan vidas. De particular preocupación es la creciente resistencia de patógenos nosocomiales del grupo ESKAPE, causantes de morbilidad y mortalidad significativamente altas, principalmente en pacientes con infecciones críticas e inmunodeprimidos.⁽³⁾ En la actualidad, el fenómeno de resistencia a los antibióticos representa un problema sanitario, económico y social grave, y ha sido percibido y alertado por diversos organismos a nivel mundial, incluida la Comisión Europea, el ECDC y la OMS, entre otros, convirtiendo la problemática de RAM en un tema de prioridad en los últimos años. Esto se ve reflejado en importantes informes emitidos por dichas organizaciones en la última década.⁽⁴⁾ En este sentido, a nivel nacional, en agosto del año 2022 se sancionó la ley de Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana, que tiene como uno de los objetivos fundamentales el uso responsable de los antibióticos y regula cuestiones referidas al expendio y uso de estos medicamentos, tanto en salud humana como animal.⁽⁵⁾

En lo que respecta al proceso de descubrimiento, desarrollo y aprobación de nuevos antibióticos, desde 1970, solo se han comercializado tres nuevas clases de antibióticos. De hecho, a pesar del creciente número de NCE disponibles, la última nueva clase de antibiótico descubierta fue la daptomicina (1986), aprobada por la FDA en 2003.⁽⁶⁾

Debido a que las dos causas fundamentales de aparición de resistencia bacteriana se resumen en el sobre- y mal uso de los mismos, esta problemática debe abordarse a través de diferentes acciones,⁽⁷⁾ incluidas el estricto control mundial del uso de antibióticos, la investigación de nuevas dianas biológicas, el desarrollo de nuevas pruebas de diagnóstico para cepas resistentes, procesos de desarrollo y evaluación de fármacos más rápidos y adaptables para la producción de antibacterianos y la promoción de la investigación y desarrollo de nuevos compuestos con nuevos mecanismos de acción.^{(8) (9) (10)}

Rol de las especies vegetales medicinales y sus extractos en la medicina humana integral

Desde tiempos inmemoriales, las plantas medicinales y sus extractos han desempeñado un papel fundamental en una diversidad de tratamientos, incluyendo su uso como agentes antiinflamatorios, antidepresivos, estimulantes, sedantes y en la lucha contra enfermedades infecciosas.⁽¹¹⁾ En la actualidad numerosas poblaciones continúan empleando extractos de plantas para el tratamiento de enfermedades, siendo una parte integral de la medicina tradicional.

El sudeste asiático, el continente africano y los pueblos originarios de Latinoamérica poseen una rica tradición en el uso de plantas medicinales. En la Argentina, los pueblos mapuche y toba, entre otros, son los que más utilizan la medicina basada en plantas medicinales. Un ejemplo destacado es el Centro de Salud Intercultural Raguíñ Kien, inaugurado en la provincia de Neuquén en el año 2021, donde se combina la medicina tradicional mapuche y la biomedicina moderna.^{(12) (13)}

En la actualidad, la Farmacopea Argentina, reconoce un total de 29 preparaciones medicamentosas de origen vegetal, entre los que se incluyen ajo, eucalipto, ginkgo, ginseng, hipérico, valeriana y yerba mate entre otros. Estas plantas continúan siendo fuentes valiosas de agentes terapéuticos naturales y desempeñan un papel significativo en la salud y el bienestar de la población.⁽¹⁴⁾

La medicina tradicional aborda la salud de manera holística, ya que los extractos vegetales contienen numerosas moléculas que pueden interactuar con múltiples blancos biológicos. Por otro lado, la medicina moderna a menudo adopta un enfoque reduccionista, proponiendo la utilización de un compuesto que actúa sobre un solo blanco biológico relacionado con la enfermedad en cuestión.

Ambos enfoques presentan ventajas y desventajas, lo que destaca la importancia de una integración, balance y respeto mutuo entre la medicina tradicional y moderna. Un ejemplo de esta convergencia es el creciente interés en la medicina moderna por el enfoque polifarmacológico, donde se buscan tratamientos que utilicen dos o más fármacos con actividades sinérgicas. Esto ha demostrado ser especialmente útil en la lucha contra la generación de resistencia en enfermedades infecciosas, un desafío cada vez más apremiante.

En cuanto a las ventajas de la medicina tradicional basada en plantas, es importante destacar en general su coste reducido y la accesibilidad que ofrece a las regiones rurales, que a menudo se encuentran distantes de los centros de salud convencionales. Sin embargo, esta forma de medicina también enfrenta desafíos significativos, como la falta de estandarización del material vegetal o extracto, la posibilidad de adulteraciones y la falta de ensayos clínicos que respalden su eficacia y seguridad.⁽¹⁵⁾

Relevancia de los productos naturales como fuente de nuevos fármacos

Los (PN, o metabolitos especializados (compuestos puros aislados luego de un estudio fitoquímico exhaustivo) se han utilizado en la medicina tradicional a lo largo de la historia de la humanidad, por lo que son una fuente invaluable de inspiración en el diseño y desarrollo de medicamentos.⁽¹⁶⁾ Como prueba de ello, de las 1881 NCEs aprobadas para uso como fármacos por la FDA desde 1981 a 2019, los PN o sus derivados representan casi un 50% de los fármacos existentes en la actualidad.⁽¹⁷⁾ Al respecto, se destacan ejemplos ampliamente reconocidos como el fármaco anticancerígeno Taxol® de *Taxus brevifolia*, el fármaco antipalúdico artemisinina⁽¹⁸⁾ aislado de *Artemisia annua*, el analgésico narcótico morfina de *Papaver somniferum* y el antibiótico penicilina de *Penicillium* ssp. Hay muchos otros ejemplos en los que la Naturaleza se comporta como una fuente potencial de compuestos activos.⁽¹⁹⁾ Los PN poseen una clara ventaja de base estructural sobre la contraparte sintética, ya que son considerados estructuras privilegiadas.⁽²⁰⁾ Esto es resultado de la selección a lo largo de la evolución de las especies, que presupone una alta tridimensionalidad de las moléculas naturales junto a una amplia variedad de grupos funcionales en orientaciones espaciales únicas, lo que aumenta la posibilidad de interacciones específicas con ligandos biológicos.⁽²¹⁾ Sin embargo, si bien el éxito clínico de los compuestos candidatos a fármacos está directamente relacionado con estos aspectos, a veces la complejidad estructural de los PN, su toxicidad y farmacocinética desfavorable pueden limitar su potencial uso clínico. Estas desventajas que, en ciertas ocasiones, comprometen la acción terapéutica de los PN, ha motivado a los químicos orgánicos, medicinales y a la comunidad biológica a explorar diferentes estrategias de modificación estructural sobre estructuras líderes. Otra alternativa posible es el abordaje de nuevas estrategias de diseño y formulación para aumentar la selectividad, la acción terapéutica, mejorar propiedades fisicoquímicas y la farmacocinética de los congéneres obtenidos;⁽²²⁾ donde la nanovehiculización se muestra como una herramienta de gran utilidad por su enorme potencialidad y versatilidad. La obtención de sistemas en escala nanométrica se focaliza en el cumplimiento de metas específicas, con el fin de optimizar la *performance* biológica de los PN bioactivos.^{(23) (24)}

Respecto a la obtención de NCEs como posibles agentes terapéuticos, actualmente las plataformas de HTS constituyen una pieza fundamental para el descubrimiento de compuestos líderes.⁽²⁵⁾ Las familias de compuestos orgánicos construidas a partir de esta metodología resultan estructuralmente diferentes a los PN respecto a la complejidad del esqueleto hidrocarbonado (sistema anular), el porcentaje de carbonos con hibridización sp^3 , el contenido de heteroátomos y el número de estereocentros.⁽²⁶⁾ Sin embargo, aunque muchos objetivos biológicos puedan ser modulados por este tipo de compuestos,⁽²⁷⁾ esta estrategia conduce por lo general a moléculas relativamente planas y carentes de complejidad estereoquímica.

En este sentido, para tomar ventaja de las numerosas características estructurales y biológicas distintivas de los PN y aprovechando el poder de la química orgánica aplicada a la derivatización y formulación, los esfuerzos en esta área de investigación aplicada a la búsqueda de antimicrobianos de origen natural se conjugan sinérgicamente.

Objetivos

Por todo lo anteriormente expuesto, esta revisión tiene como objetivo ofrecer una descripción general de diferentes abordajes actuales en el uso de PN como antimicrobianos. Asimismo, revisaremos diversas estrategias para la generación de análogos de PN, citando ejemplos representativos de cada caso, como así también nuevos enfoques de nanovehiculización que pretenden mejorar las propiedades biológicas de los PN en terapia antimicrobiana. A la fecha, las siguientes estrategias constituyen los ejes de trabajo que abordamos de manera multidisciplinaria en nuestro grupo de investigación.



Figura 1: Principales estrategias de búsqueda y mejora de antimicrobianos de origen natural abordados en esta revisión.

A continuación, se desarrollarán las diferentes herramientas usadas como estrategias de búsqueda y de mejora de compuestos antimicrobianos. Para cada una de ellas se hará una presentación de cada abordaje y se elegirán ejemplos representativos que permitan visualizar los alcances de cada metodología.

A) Búsqueda de nuevas entidades químicas

A-1) Estrategias de aislamiento de compuestos bioactivos a partir de extractos vegetales

En la actualidad, la búsqueda de compuestos de origen natural se ha intensificado debido a la creciente preocupación por la aparición de cepas microbianas resistentes a los tratamientos convencionales. Como resultado, se han realizado numerosos avances focalizados en el descubrimiento de nuevos compuestos bioactivos que puedan hacer frente a esta problemática. Además, se ha ampliado la investigación hacia fuentes naturales poco estudiadas como las plantas terrestres no vasculares denominadas briofitas.⁽²⁸⁾

Por lo general, la selección de las especies vegetales a analizar se suele basar en varios criterios, como su uso en la medicina tradicional, la presencia de ciertas familias de compuestos, (ej. flavonoides, terpenos y alcaloides, etc.) o su distribución en regiones específicas.⁽²⁹⁾

La búsqueda de compuestos activos a través de la exploración fitoquímica de extractos vegetales se centra en dos enfoques principales, tradicional y bioguiado (Figura 2). En el enfoque de fitoquímica tradicional, se evalúa la actividad de cada metabolito obtenido luego de distintas etapas de purificación del extracto. Por otro lado, en los estudios fitoquímicos bioguiados o fraccionamientos biodirigidos, solamente se seleccionan aquellos extractos y/o fracciones que presentan actividad y se procede a su purificación hasta el aislamiento de los metabolitos puros responsables de la actividad biológica. Actualmente, los estudios de fitoquímica bioguiada son los más comunes debido a su mayor eficiencia en términos de tiempo y de recursos.⁽³⁰⁾ No obstante, como desventaja en estos enfoques, algunos metabolitos activos presentes en los extractos pueden pasar desapercibidos debido a efectos de sinergia, aditividad, antagonismo y/o variaciones en la concentración de cada metabolito en el extracto.^{(31) (32)}

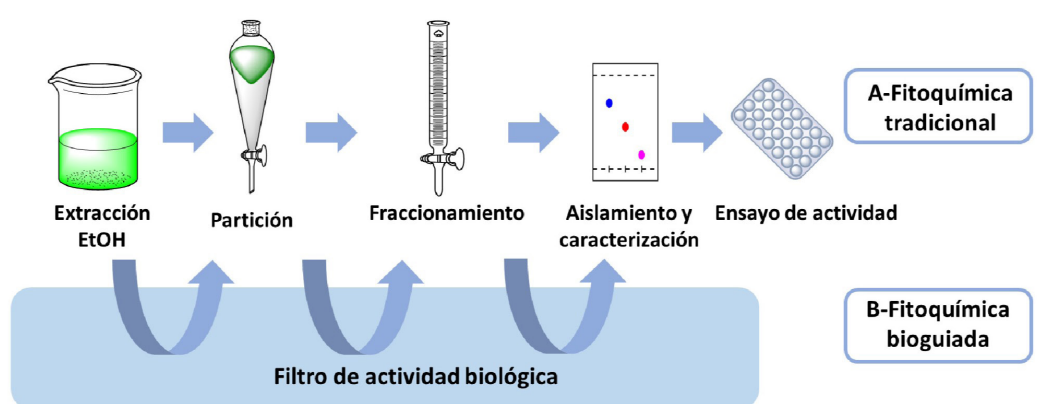


Figura 2: Enfoques de fitoquímica tradicional y de estudios bioguiados.

En la Figura 3, se muestran numerosos ejemplos de estudios bioguiados en los cuales se aislaron prometedores compuestos antibacterianos. En trabajos realizados por Dal Piaz y col. sobre la especie *Psiadia punctulata*, se identificaron flavonoides y terpenos con actividad frente a *S. aureus* y *Candida albicans*.⁽³³⁾ A su vez Donadio y col., determinaron que un diterpenoide, denominado ciadina, posee actividad sinérgica junto con el antiséptico clorhexidina.⁽³⁴⁾

Otro estudio llevado a cabo por Besbes Hlila y col. sobre *Scabiosa arenaria* Forssk, permitió aislar los metabolitos ácido oleanólico y 7-O-β-D-glucopiranosido de luteolina, los cuales demostraron actividad frente a cepas bacterianas GN, *E. coli* y *P. aeruginosa* y la especie fúngica *C. albicans*.⁽³⁵⁾ En otro trabajo desarrollado por Castro y col., se aislaron glucósidos de seco-norcicloartanos de las flores de *Cordia lutea* con actividad antimicrobiana y antiparasitaria.⁽³⁶⁾ A su vez El-Shiekh y col. mediante un estudio bioguiado sobre *Caralluma quadrangula* aislaron ruseliósidos con actividad anti-biofilm en MRSA siendo el ruseliósido C el de mayor actividad.⁽³⁷⁾

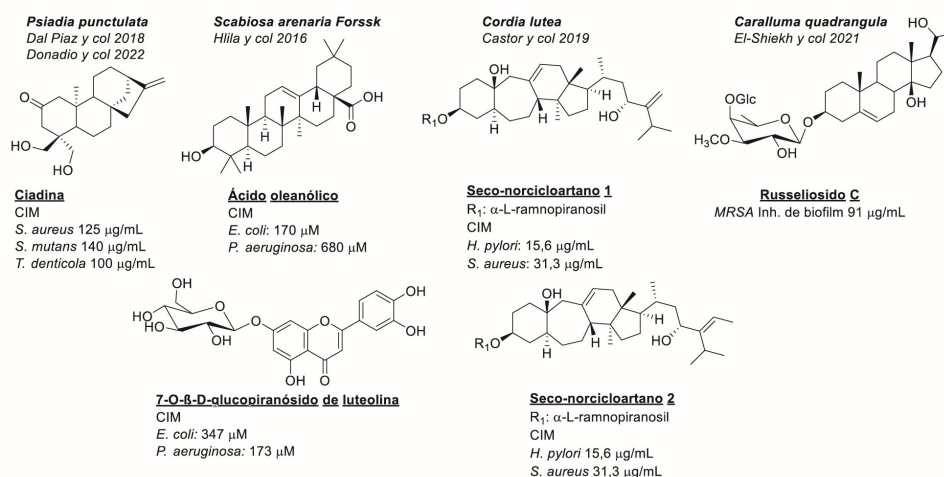


Figura 3: Compuestos con actividad antibacteriana aislados mediante estudios bioguiados de fuentes vegetales.

En la búsqueda de compuestos activos a partir de extractos vegetales, emerge de manera sobresaliente e ingeniosa una herramienta de búsqueda y detección; la autobiografía en capa delgada aplicada a ensayos fenotípicos o de inhibición enzimática.^{(38) (39)} Esta metodología consta de tres versiones, la autobiografía por contacto, directa y de inmersión. Un ejemplo exitoso, es el trabajo de Morel y col. en el cual se obtuvieron péptidos cíclicos del extracto metanólico de la corteza de *Condalia buxifolia* con actividad antibacteriana utilizando bioautografía directa.⁽⁴⁰⁾

Tabla 1. Ventajas y desventajas de las diferentes estrategias de búsqueda de productos naturales bioactivos

Método	Ventajas	Desventajas
Fitoquímica tradicional	*Determinación exhaustiva de actividad de cada metabolito aislado.	*Mayor tiempo y recursos necesarios
Fitoquímica bioguiada	*Aislamiento y estudio de actividad de metabolitos presentes en extractos o fracciones que ya han demostrado su actividad. * Detección de sinergias y/o efectos aditivos valiosos.	*Es posible no detectar metabolitos bioactivos debido a efectos de antagonismo o a la baja concentración en el extracto y/o en la fracción.
Autobiografía en capa delgada	*Practicidad en la determinación de actividad de los metabolitos presentes en la placa cromatográfica.	Hasta tanto no se aislen los metabolitos presentes en la fracción, se desconoce la concentración e identidad del/los metabolitos bioactivos. *Problemas de difusión entre la placa y el medio de cultivo bacteriano

A-2) Estrategias de búsqueda y modificación por bioingeniería

Actualmente, los métodos de obtención de antimicrobianos a nivel industrial, en términos generales, se basan en técnicas de fermentación partiendo de microorganismos. Esto resulta ventajoso respecto a la síntesis orgánica convencional; para ejemplificar, discutiremos diferentes estrategias de obtención del antibiótico tetraciclina y de un análogo estructural, quelocardina.

En 1945 se describió por primera vez el aislamiento de clortetraciclina de una muestra de suelo conteniendo un actinomiceto dorado (*Streptomyces aureofaciens*). A partir de 1948 se comenzó a producir en grandes tanques de fermentación comercializándose como Aureomicina®. La obtención de un metabolito bioactivo por fermentación puede dar altos rendimientos o no. Cuando la producción es ineficiente se avanza en su generación de manera sintética.

Así, luego de 50 años de la determinación estructural de la clortetraciclina, se planteó el desafío de su síntesis completa. Dicha síntesis se describe a continuación (Figura 4) para tomar dimensión del desafío que ello significó desde el punto de vista sintético, económico y ambiental. (41) Para su obtención, se parte del precursor D-glucosamina (1), que se convierte en un glucosilénido (2). El tratamiento posterior con borano, seguido de la oxidación estereoselectiva resulta en un alcohol, precursor de la olefina, que en un paso subsecuente formará la ciclohexanona (3). Una cicloadición [4+2] del producto deshidratado del paso anterior (4), permite arribar regio- y estereoselectivamente al biclo esperado (5). Para la construcción de los anillos restantes, es preciso generar una cetona α - β -insaturada, que luego de una reacción tándem tipo Michael-Dieckmann con la isobenzofuranona correspondiente, genera el compuesto tetracíclico esperado (6). Uno de los pasos más desafiantes de esta vía sintética es la introducción estereoselectiva del grupo hidroxilo en la posición C-12; esto se logró mediante la manipulación de los grupos protectores introducidos al inicio, capaces de generar un puente oxigenado adecuado, luego de varias reacciones de bromación y oxidación. Finalmente, la introducción de nitrógeno se lleva a cabo mediante la síntesis de un nitrilo (7), que luego será convertido en la amida final. Este compuesto es perhidroxidado fotoquímicamente y luego reducido, para dar el producto final (-)-tetraciclina. (42)

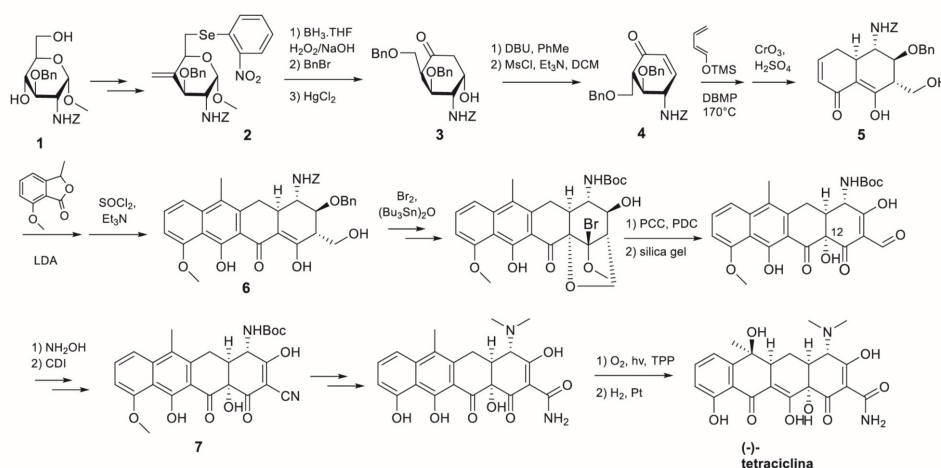


Figura 4: Síntesis de (-)-tetraciclina

Si bien la síntesis fue eficiente, (en términos del uso de catalizadores, rendimiento, solventes y sustancias contaminantes), dista de ser el método de elección para su obtención a gran escala, en el ámbito de la industria farmacéutica.

Por otra parte, y en el contexto actual de descubrimiento de antimicrobianos, el uso combinado de enfoques multidisciplinarios modernos que incluyen biología sintética, genómica, metagenómica, proteómica, transcriptómica, metabolómica y herramientas computacionales, está permitiendo avances en este campo de investigación reemergente.^{(43) (44)} Un ejemplo representativo lo constituye la reciente revalorización del PN QCD para generar una nueva estructura líder, la 2-carboxamido-2-desacetil-quelocardina (ADQCD), mediante ingeniería biosintética racional (Figura 5).

QCD es un miembro de las tetraciclinas atípicas, aislado por primera vez en los años 60, posee un amplio espectro de actividad antibacteriana y modo de acción desconocido.

Considerando la importancia del grupo carboxamido en la bioactividad de las tetraciclinas, los genes biosintéticos *OxyD* y *OxyP* de la *PKS* de OTC de *Streptomyces rimosus* se expresaron en *Amycolatopsis sulphurea*, productor de QCD. El análogo resultante, ADQCD, se produjo con alto rendimiento (400 mg L⁻¹) y exhibió actividad antibacteriana significativamente mejorada, incluso frente a los patógenos GN del grupo ESKAPE.⁽⁴⁵⁾ ADQCD ha sido generado en escala de multigramos por fermentación (cultivos discontinuos de ~100 L) en un procedimiento de rutina en el *HZI* con una pureza >95 %.

Debido a la falta de resistencia cruzada con antibióticos conocidos (actividad frente a patógenos con múltiples determinantes de resistencia a tetraciclinas), el buen rendimiento de producción y debido a que este análogo ha demostrado eficiencia de tratamiento en un pequeño estudio clínico de fase II, en la actualidad se encuentra en fase de optimización. Esto incluye enfoques adicionales de bioingeniería y química medicinal para un perfil extenso de SAR. Se realizaron estudios de ADMET, FC/FD, MoR, FoR, estudios de toxicidad y validación de la eficacia terapéutica para el tratamiento de ITUc causada por enterobacterias productoras de BLEE.⁽⁴⁶⁾

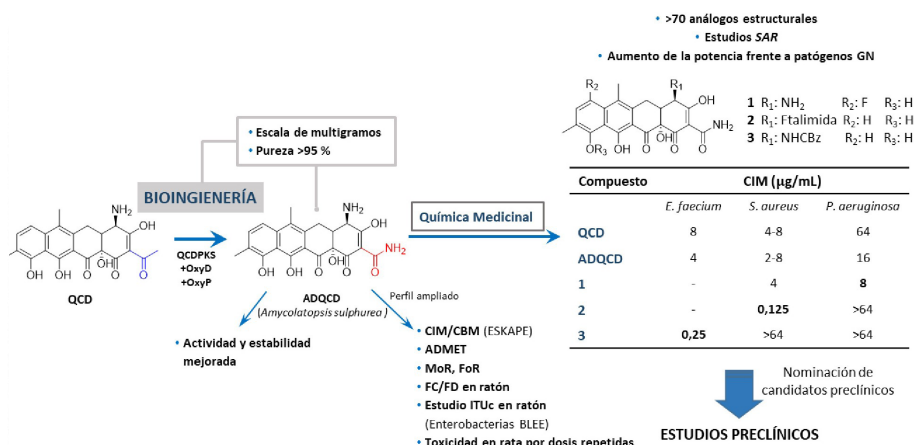


Figura 5: Bioingeniería de quelocardina en el desarrollo de análogos estructurales con propiedades biológicas mejoradas.

B) Complejidad y diversidad

B-1) Derivatización de compuestos puros

Debido a las altas tasas de deserción de compuestos líderes en el proceso de desarrollo de fármacos, en especial en el campo de los antibacterianos, es imprescindible la diversificación mediante generación de múltiples análogos estructurales.

Esto permite entre otras cosas, la caracterización exhaustiva de los mismos para comprender los requisitos químicos y fisicoquímicos basados en objetivos biológicos específicos, y respecto a todas las características que parecen relevantes para el uso terapéutico previsto. Estos datos son esenciales para mejorar consistentemente todos los parámetros requeridos como base para un avance continuo de las estructuras líderes hacia la selección de candidatos (pre)clínicos.

Se utilizan estudios de *SAR*, variando sistemáticamente un compuesto bioactivo, para identificar la naturaleza y disposición de los grupos funcionales esenciales dentro de una molécula para una determinada actividad o función biológica.

Si bien la modificación racional clásica de compuestos de origen natural ofrece la posibilidad de diversificación selectiva de enlaces C-H o C-heteroátomos en presencia de diferentes grupos funcionales, recientemente, se han realizado avances notables en estrategias sintéticas dentro de la química orgánica,⁽⁴⁷⁾ incluidos desarrollos en catalizadores selectivos de sitio, funcionalización de C-H de última generación, fotoquímica, electroquímica y biocatálisis, que han contribuido con la funcionalización directa de moléculas complejas.⁽⁴⁸⁾ Este abordaje selectivo brinda una gran oportunidad para la modificación rápida y tardía de diversos productos naturales.

Existe un amplio abanico de reportes bibliográficos referidos a la generación de derivados semisintéticos a partir de PN, provenientes tanto de especies vegetales como de bacterias, actinomyces y especies fúngicas. A continuación, citaremos algunos ejemplos representativos.

El metabolito de origen vegetal, BBR, es uno de los agentes naturales más interesantes y prometedores de la actualidad. Se trata de un alcaloide isoquinolínico con propiedades terapéuticas potenciales, baja toxicidad, incluso en dosis altas, y amplia gama de efectos farmacológicos relacionados con sus propiedades antioxidantes, anticancerígenas, antiinflamatorias, antibacterianas y antivirales. Teniendo en cuenta la versatilidad de su núcleo, diversos grupos de investigación han diseñado y sintetizado nuevos derivados con modificaciones estructurales principalmente en las posiciones C-2, C-3, C-8, C-9, C-10, C-12 y C-13 con el fin de modular sus propiedades farmacocinéticas y terapéuticas.⁽⁴⁹⁾ Estos estudios han permitido establecer que las sustituciones en diversas posiciones con grupos alquilo, arilo o heteroarilo desempeñaron un papel clave en el control de su capacidad para interactuar con varios objetivos biológicos clave o biomoléculas involucradas en diversas rutas bioquímicas, que amplían su espectro de actividad y convierten a la BBR en una molécula líder con elevado potencial de optimización en el desarrollo de nuevos fármacos. Por ejemplo, la sustitución con grupos heteroarilo como tiazolidinediona, imidazol y tiazol en la posición C-12 del núcleo de BBR, reveló una elevada efectividad de inhibición sobre el crecimiento de diversas especies bacterianas (GP y GN) y fúngicas (Figura 6). Análisis adicionales de la viabilidad celular realizados por Zhang,⁽⁵⁰⁾ Wen,⁽⁵¹⁾ Sun,⁽⁵²⁾ y Gao⁽⁵³⁾ y col. revelaron menor toxicidad de algunos derivados obtenidos respecto al metabolito de partida, BBR.

Olliek y col.⁽⁵⁴⁾ reportaron el diseño, la síntesis y la evaluación antimicrobiana de nuevos derivados de BBR (Figura 6) modificados en la posición C-13. La evaluación antimicrobiana reveló que algunos de los derivados sintetizados exhibieron una potente actividad antibacteriana frente a un panel de cepas GP, incluidas cepas resistentes a antibióticos (valores de CIM entre 3,12 y 6,25 μM), y se mostraron inactivos frente a las cepas GN ensayadas, excepto *Helicobacter pylori* y *Vibrio alginolyticus* (valores de CIM de 1,5 a 3,12 μM). Estos compuestos demostraron baja toxicidad sobre células humanas normales. Además, dichos autores realizaron estudios de mecanismo de acción y racionalizaron los resultados de los estudios biológicos mediante estudios de simulación y acoplamiento molecular.

La introducción de diferentes sustituyentes en la posición C-13 de la dihidroberberina ha demostrado ser beneficiosa para generar derivados de BBR que poseen actividad mejorada frente a diferentes cepas bacterianas. Demekhin y col.⁽⁵⁵⁾ sintetizaron derivados de dihidroberberina con el C-13 vinílico

sustituido (Figura 6) y evaluaron su actividad antibacteriana frente a *E. coli*, *Brucella abortus*, *Vibrio cholera* (GN) y *S. aureus* (GP).

Wang y col.⁽⁵⁶⁾ describieron la síntesis de derivados de BBR disustituidos en las posiciones C-9 y C-13, y la evaluación de la actividad antiestafilocócica de los compuestos obtenidos. Entre los derivados sintetizados, el compuesto 8 (Figura 6) exhibió un promisorio efecto de inhibición sobre el crecimiento de *S. aureus* (CIM= 0,78 µg/mL). Además, se observó menor citotoxicidad por parte de los compuestos obtenidos y una mejor selectividad respecto de las células de mamíferos en relación con BBR.

Basado en el modo de unión de BBR dentro de la estructura cristalina resuelta del complejo *SmChiB*-BBR, Chen y col. diseñaron y sintetizaron una serie de derivados, dentro de los cuales los análogos sustituidos en la posición O-9 (9, 10, 11, Figura 6) resultaron ser inhibidores competitivos de *SmChiB* y mostraron actividades inhibitoras más altas ($K_i = 0,15-2,36 \mu M$) en comparación con BBR.⁽⁵⁷⁾

Inspirándose en los reportes bibliográficos previos y para aumentar la biodisponibilidad del núcleo de BBR, Ling y col.⁽⁵⁸⁾ describieron el diseño, la síntesis de nuevos derivados sustituidos en C-9 (Figura 6) y evaluaron su potencial antimicrobiano. Además, los estudios de acoplamiento molecular revelaron que los compuestos muestran interacciones con la topoisomerasa de tipo II y, por lo tanto, inhiben la enzima y el crecimiento de diversas especies bacterianas.

Siguiendo con la sustitución de BBR en la posición C-9, Jeyakkumar y col.⁽⁵⁹⁾ diseñaron y sintetizaron nuevos derivados del híbrido berberina-benzimidazol (Figura 6) y los evaluaron como posibles agentes antimicrobianos dirigidos al ADN. La mayoría de los compuestos inhibieron el crecimiento de diversas cepas bacterianas tanto GP como GN, con valores de CIM relacionados con el patrón de halogenación (particularmente Cl) sobre el motivo benzimidazol.

Por otra parte, Jia y col.⁽⁶⁰⁾ llevaron a cabo el diseño y la síntesis del híbrido de baicalina (un metabolito vegetal perteneciente a la familia de los flavonoides) y BBR (Figura 6). Los resultados de estudios in vitro realizados frente a cepas bacterianas (*S. aureus*, *S. hemolyticus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Bacillus thuringiensis*, *S. paratyphi B*) y una cepa de *C. albicans*, revelaron que el híbrido mostró mejores efectos inhibitorios sobre el desarrollo de todas las cepas ensayadas.

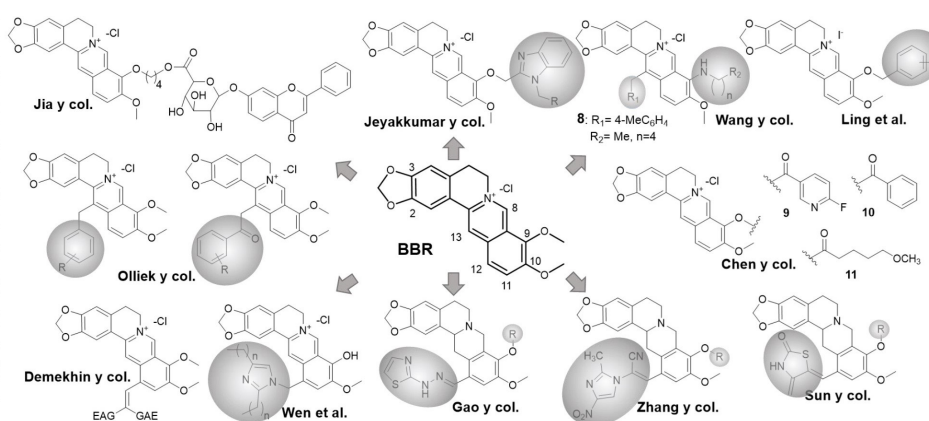


Figura 6: Derivados de berberina con promisoría actividad antimicrobiana.

A pesar de los amplios efectos beneficiosos de BBR, este compuesto presenta una biodisponibilidad escasa debido a su baja solubilidad, baja absorción y distribución en los tejidos, y rápida eliminación metabólica, lo que ha limitado su aplicación como fármaco potencial contra una amplia gama de

patologías. En la actualidad estos inconvenientes se abordan mediante el diseño y aplicación de sistemas de administración de fármacos, principalmente basados en polisacáridos naturales a nanoescala.⁽⁶¹⁾ Esta temática se abordará en una sección posterior.

En el contexto actual de necesidad de nuevos antibióticos con potencial para tratar infecciones bacterianas causadas por especies GN, los productos naturales peptídicos son candidatos prometedores para satisfacer esta necesidad. En este sentido, el lipopéptido catiónico battacina (octapeptina B5) fue aislado de suelo a partir de *Paenibacillus tianmuensis* y demostró poseer una potente actividad frente a bacterias GN resistentes a antibióticos (CIM frente *E. coli* = 2-4 μ M).⁽⁶²⁾ A diferencia de otros lipopéptidos catiónicos que alteran la membrana, como la polimixina B, battacina exhibe un perfil de nefrotoxicidad relativamente bajo. Estudios previos informaron la síntesis de battacina y análogos lipídicos, destacando la importancia del fragmento lipídico sobre la bioactividad. En particular, la potencia como antibiótico mejoró reemplazando el lípido 3-hidroxi-6-metiloctanoato con ácido 4-metilhexanoico y con la linealización de la estructura peptídica. Kihara y col.⁽⁶³⁾ confirmaron la importancia del lípido N-terminal, demostrando la tendencia de diferentes análogos de battacina “lipídica” a formar diversos estados de agregación según el lípido presente, llevando a diferencias en la actividad antibacteriana. Inspirados por este trabajo, el grupo de Brimble llevó a cabo un estudio SAR minucioso mediante la generación de una biblioteca de 12 análogos lineales con diferentes lípidos insertados mediante CLipPA S-lipidación (llevada a cabo utilizando SPPS con estrategia Fmoc) (Figura 7)⁽⁶⁴⁾. La actividad antimicrobiana de los análogos se evaluó frente a cepas GN (*E. coli*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter calcoaceticus*) y frente a una cepa GP de *S. aureus*. En general, los análogos que portaban cadenas lipídicas más largas mostraron una mayor actividad bactericida, con el análogo de cadena más larga (20, lípido decanoato) exhibiendo un valor de CIM de 8 μ M frente a *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Estos hallazgos fueron respaldados por simulaciones de dinámica molecular, que sugirieron que las cadenas alquílicas más largas fomentaban la inserción en la membrana. Además, se observó una correlación entre el valor de log D y la actividad bactericida, lo que respalda aún más la importancia de la hidrofobicidad para la actividad.

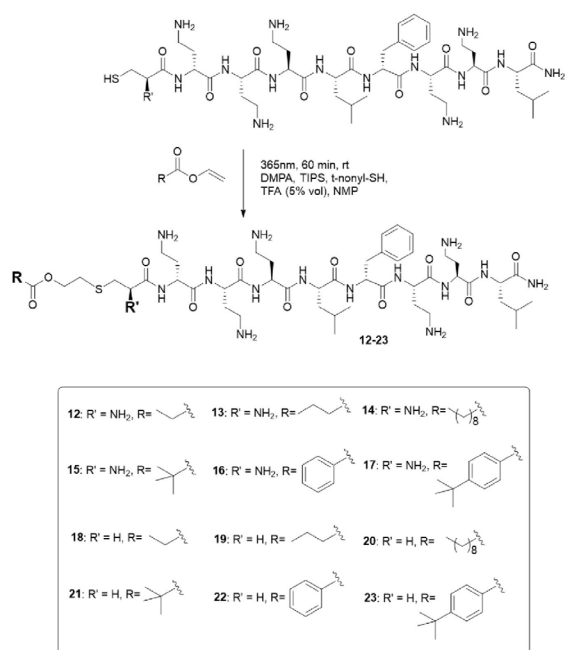


Figura 7: Esquema general de la estrategia de CLipPA para la síntesis de análogos de battacina.

B-2) Derivatización de extractos vegetales.

Otra estrategia abordada en la búsqueda de compuestos bioactivos consiste en la modificación química de extractos vegetales mediante la introducción de funcionalidades que rara vez son producidas por el metabolismo secundario⁽⁶⁵⁾ ⁽⁶⁶⁾ o la alteración del esqueleto base. De esta manera, la maquinaria biosintética de la naturaleza puede ser complementada para producir toda una gama de nuevos compuestos semisintéticos en un paso. Este abordaje implica la diversificación de extractos mediante reacciones químicas directamente sobre el extracto vegetal crudo, en contraste con el enfoque más convencional que implica llevar a cabo las reacciones sobre compuestos aislados puros.⁽⁶⁷⁾ Esta estrategia, que ha resultado exitosa en la generación de diversidad estructural en un paso de reacción, ha sido escasamente utilizada en la búsqueda de compuestos antibacterianos. Por ello, actualmente nuestro grupo de investigación aborda esta metodología con el objetivo de generar derivados nitrogenados a partir de extractos estratégicamente seleccionados, en la búsqueda de compuestos antimicrobianos, con especial interés frente a bacterias GN.

C) Derivatización de PN enfocada en la actividad frente cepas GN resistentes a antimicrobianos.

Reglas eNTRy

Ha pasado más de medio siglo desde que la *FDA* aprobó la última clase de antibióticos activos frente a las especies bacterianas GN más problemáticas, los patógenos ESKAPE,⁽⁶⁸⁾ ⁽⁶⁹⁾ causantes de la mayoría de las infecciones adquiridas en hospitales, que con frecuencia “escapan” de la acción de las terapias antibacterianas tradicionales.

El principal desafío con el desarrollo de antibióticos para tratar infecciones causadas por este tipo bacteriano, no radica en la interacción con el blanco biológico, sino más bien en la incapacidad de la mayoría de las moléculas pequeñas de atravesar las membranas GN, retenerse y acumularse dentro de la célula.⁽⁷⁰⁾ A pesar de contar con una gran cantidad de compuestos líderes, el conocimiento limitado de las propiedades fisicoquímicas necesarias para la acumulación de compuestos (o para evitar su flujo)⁽⁷¹⁾ en bacterias GN, ha obstaculizado un enfoque generalizado para desarrollar antibióticos frente a bacterias con estas características bioestructurales.⁽⁷²⁾ A pesar de los intensos esfuerzos en la derivatización y la síntesis de cientos de compuestos destinados a ampliar actividad frente a GN, se ha logrado poco o ningún progreso en la ampliación del espectro de actividad de muchos antibióticos, que siguen siendo efectivos únicamente frente a GP. En este contexto, dos premisas clave se complementan para abordar el problema de la resistencia a los antibióticos: desarrollar estructuras completamente nuevas o modificar estructuras de PN existentes para mejorar su eficacia y potenciar la actividad biológica.

Las estrategias más recientes proponen un método que posibilita obtener derivados activos frente a especies GN partiendo de compuestos que sólo son efectivos frente a GP, ampliando de esta manera su espectro de actividad antimicrobiana. Este objetivo se logra modificando las propiedades físicas y químicas mediante reacciones químicas simples de derivatización.

El grupo liderado por el Profesor Hergenrother ha delineado un conjunto de criterios fundamentales a tener en cuenta al seleccionar antibióticos candidatos, originalmente activos frente a GP, y convertirlos en versiones activas frente a bacterias GN mediante las “eNTRy-rules”.⁽⁷³⁾

En primer lugar, se observó que es esencial que los antibióticos candidatos posean una actividad relevante en cepas GN donde la permeabilidad de la membrana o el flujo de salida se han visto comprometidos. Además, deben poseer enlaces rotables y una estructura globular que se ajuste a las reglas de eNTRy. En casos en los que se disponga de una estructura cristalina de rayos X del complejo antibiótico-objetivo biológico, esta información resultará invaluable para determinar las áreas donde realizar modificaciones. Por último, la existencia de estudios SAR significativos puede simplificar enormemente el diseño de nuevos compuestos.⁽⁷⁴⁾

Para el desarrollo de esta regla se empleó una colección estructuralmente diversa de compuestos, que abarcaba tanto compuestos similares a fármacos (*drug-like*) como compuestos derivados o semejantes a PN. Estos compuestos fueron generados a través de la estrategia de *CtD* ⁽⁷⁵⁾ que permitió un análisis sencillo de *SAR*, un análisis exhaustivo de distintos descriptores físico-químicos, así como la medición de la acumulación y la actividad antibacteriana de estos compuestos frente a *E. coli*. ⁽⁷³⁾

La estrategia *CtD* se utiliza para introducir modificaciones estructurales en el esqueleto de carbono de los compuestos, con el fin de obtener derivados que contienen transformaciones en sus sistemas de anillos, generando una amplia variabilidad estructural en comparación con el compuesto original. El objetivo principal de estas alteraciones es obtener bibliotecas de derivados de productos naturales e identificar nuevos farmacóforos con actividades biológicas diferentes o incluso superiores a las del precursor natural. ⁽⁷⁶⁾

Estos principios establecen que es probable que las moléculas pequeñas se acumulen en *E. coli* si poseen Nitrógeno ionizable, baja Tridimensionalidad (medida a través de la globularidad) y sean Rígiditas, es decir, tienen una pequeña cantidad de enlaces rotables. ⁽⁷⁷⁾ Este hallazgo podría tener un impacto significativo en el descubrimiento y desarrollo de antibióticos dirigidos a bacterias GN que actualmente precisa de cierto dinamismo y automatización de búsqueda exploratoria. Para lograrlo, se utilizan compuestos que contienen aminas primarias, las cuales pueden convertirse en N-alquilguanidinos y piridinos, facilitando la absorción de compuestos en *E. coli*.

Utilizando este modelo, se logró ampliar el espectro de actividad para tres clases de antibióticos que involucran tres tipos diferentes de blancos biológicos. Los antibióticos originales presentaban una buena tridimensionalidad y flexibilidad. En primer lugar, se observó que el producto natural deoxinibomicina presentaba buena actividad como inhibidor de la ADN girasa en GP (*CIM S. aureus* = 0,06-1,00 µg/mL), pero no presentaba actividad frente a *E. coli* (*CIM* > 32 µg/mL). ⁽⁷⁴⁾

Además, cumplía con los requisitos necesarios para ser un blanco de conversión de GP a GN. Dado que este compuesto natural ya había sido objeto de estudios *SAR*, ⁽⁷⁸⁾ el grupo Hergenrother diseñó un derivado que contenía una expansión del anillo de cinco miembros a uno de seis miembros e incorporó una amina primaria. Este derivado demostró una buena acumulación en *E. coli* y buena actividad frente a los patógenos ESKAPE (*CIM E. coli* = 0,50 µg/mL). Sin embargo, no tuvo el mismo efecto inhibitorio sobre *P. aeruginosa*. ⁽⁷³⁾

En la búsqueda para implementar las reglas “eNTRY” se evaluaron antibióticos frente a GP aprobados por la *FDA* y compuestos líderes en la etapa preclínica de desarrollo. De este estudio, surgió el compuesto Debio-1452, un inhibidor de *FabI*, como un blanco potencial para la conversión, ya que cumplía con los criterios necesarios, excepto la ausencia de una amina primaria. Se realizaron varias modificaciones como la introducción de aminas primarias, y se observó que el compuesto Debio-1452-NH₃ mostró mayor actividad. La actividad frente a *E. coli* del compuesto original, que tenía una *CIM* > 32 µg/mL, se redujo significativamente a una *CIM* = 4 µg/mL en el derivado. Conservó su actividad frente a *S. aureus*, y además, presentó actividad inhibitoria sobre *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y frente a cepas multirresistentes. ⁽⁷⁹⁾

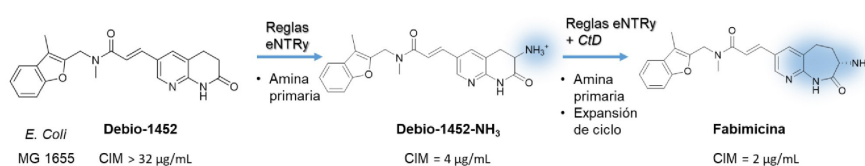


Figura 8: Resumen esquemático de la optimización de una estructura líder mediante estrategias de *CtD* y aplicación de reglas eNTRY.

No obstante, Debio-1452-NH3 demostró la necesidad de ampliar su ventana terapéutica, ya que su eficacia en modelos de infección murina con patógenos GN se alcanzaba a las dosis máximas toleradas. En busca de identificar la próxima generación de inhibidores de FabI con mayor potencia frente a patógenos GN y mejor tolerabilidad *in vivo*, se realizó una extensa campaña de estudios SAR utilizando la estructura cristalina de Debio-1452 en combinación con FabI. Fabimicina, el S(-)-derivado azepanona, se destacó por su actividad sobresaliente frente a *S. aureus* y, al mismo tiempo, mostró ser más potente que Debio-1452 y el derivado Debio-1452-NH3 frente a más de 200 aislados clínicos de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii*. Fabimicina no presentó actividad sobre bacterias comensales.⁽⁸⁰⁾

Por otra parte, se logró convertir Ribocil C, un inhibidor de riboswitch FMN identificado por Merck & Co mediante un proceso de cribado, en un derivado activo frente a GN, llamado Ribocil C-PA. Este nuevo derivado presentó alta acumulación y actividad antimicrobiana frente a cepas GN.⁽⁸¹⁾

En relación a la presencia de aminas primarias en los compuestos líderes, este grupo funcional representa un cambio significativo en la polaridad, al aumentar tanto el número de donores como aceptores de puente hidrógeno, lo que se traduce en un incremento en la solubilidad. No obstante, en ciertos contextos, estas aminas primarias pueden ser tóxicas. Otros grupos funcionales que contienen nitrógeno cargado positivamente, como los N-alquilguanidinos y piridinos, también pueden facilitar la absorción del compuesto por las bacterias GN.⁽⁸²⁾

En algunos casos, se observó que la gran deslocalización de la carga positiva del grupo nitrogenado y la ausencia de donores de puente hidrógeno, como ocurre con el grupo piridinio, no resultaba beneficioso para la acumulación. Curiosamente, los niveles de acumulación de los compuestos con guanidinos son similares a los compuestos con aminas primarias, a pesar de que el primer grupo nitrogenado introduce dos enlaces rotables adicionales en el compuesto. En los casos en los que la amina primaria no logra alcanzar el objetivo, los guanidinos fueron alternativas viables que demostraron un cambio de 8 veces o menos en la actividad frente a *E. coli*. Esto se evidenció en el caso de Debio-1452 y su respectivo derivado con guanidina, así como para zantrina y su correspondiente derivado guanidinio, el cual presentó una actividad equipotente comparado con la amina primaria.⁽⁷³⁾ Si bien las reglas eNTRY se descubrieron a partir de datos de acumulación de *E. coli*, la actividad antimicrobiana observada en otros patógenos GN ESKAPE sugiere cierta superposición en las propiedades fisicoquímicas necesarias para la acumulación de compuestos en estas bacterias problemáticas, que también presentan dificultades en la permeabilidad.

D) Productos naturales y nanomedicina

Uno de los logros más destacados en el campo de la medicina, el cual marca el inicio de una nueva era en el ámbito de los tratamientos médicos, es la introducción de la nanomedicina. Ésta se puede entender como la fusión de la nanotecnología y la nanociencia con el objetivo de prevenir y tratar diversas enfermedades. Este enfoque terapéutico implica el uso de partículas con un tamaño que oscila entre 10 a 100 nanómetros, lo que le otorga una extensa área superficial específica permitiendo una interacción altamente efectiva con células y tejidos de interés.⁽⁸³⁾ Estas formulaciones también admiten frecuentemente la funcionalización de su superficie, lo que otorga la capacidad de introducir cambios favorables al sistema. Además de lo mencionado, suelen reducir los efectos secundarios no deseados y mejorar la biodisponibilidad y la farmacocinética de los medicamentos.⁽⁸⁴⁾

Como se mencionó al principio de este artículo, los PN han demostrado históricamente ser beneficiosos en el tratamiento de diversas enfermedades. Por este motivo, no parece irracional considerar la posibilidad de vincularlos con la nanomedicina. Esta idea permitiría superar propiedades desfavorables, orientar tratamientos específicos, sinergizar actividades con otros compuestos, entre otras

aplicaciones potenciales.⁽⁸⁵⁾ Dentro de los distintos tipos de nanocarriers que pueden ser utilizados para la vehiculización de los PN podemos mencionar los de base lipídica (liposomas, emulsiones, NP lipídicas), los de base inorgánica (NP de oro, NP de plata, NP de óxido de hierro), los de base polimérica (polimerosomas, nanoesferas, micelas),⁽⁸⁶⁾ entre otros (ver Figura 9).

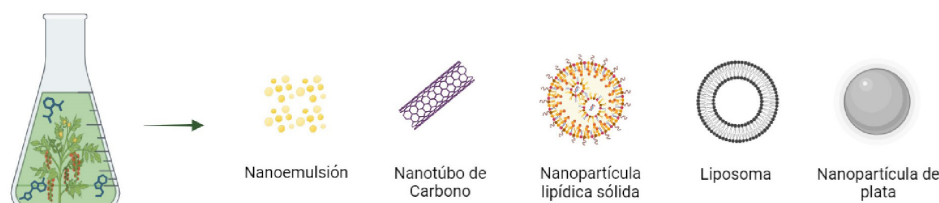


Figura 9: Nanovehículos vinculados a productos naturales descritos en los artículos científicos referidos en esta sección.

Se han logrado exitosos avances en la nanovehiculización de productos naturales en diversos campos. A continuación, se presentan algunos ejemplos de investigaciones recientes:

La especie vegetal *Trigonella foenum-graecum* L. conocida comúnmente como fenogreco y perteneciente a la familia Fabaceae, exhibe propiedades antimicrobianas relacionadas al aceite extraído de sus semillas. Abdulkhalik Mansuri y col.⁽⁸⁷⁾ llevaron a cabo la síntesis de una NE para vehiculizar este aceite con el propósito de mejorar su estabilidad, solubilidad y lograr una liberación sostenida, aumentando así su biodisponibilidad y potencia antimicrobiana. La formulación de la nanoemulsión incluyó aceite de fenogreco, agua y Tween 80 como surfactante. Para evaluar la actividad bactericida, se llevaron a cabo pruebas con varias cepas, incluyendo dos GP (*Bacillus subtilis* y *S. aureus*) y dos GN (*E. coli* y *P. aeruginosa*). Los resultados revelaron que la nanoemulsión tenía una CIM de 25 µg/mL para las bacterias GN y 250 µg/mL para las GP, lo que indicaba una potente actividad antibacteriana. Acompañando estos resultados, se realizó un ensayo de permeabilidad de membrana para evaluar el grado de daño inducido por la nanoemulsión, dado que estas tienden a fusionarse con la bicapa lipídica de las bacterias y desestabilizarla, lo que conduce a la lisis y muerte de los microorganismos. Como resultado se confirmó que la misma produce un incremento en la permeación de la membrana a una concentración de 25 µg/mL.

Además, se llevó a cabo un importante control adicional para evaluar el efecto citotóxico de la NE en células hepáticas humanas (WRL-68) en concentraciones que oscilaron entre 100 y 800 µg/mL. Estos estudios permitieron concluir que las mismas podrían ser utilizadas de manera segura en la preservación de alimentos, ya que no producen daño a las células del hígado.

Un ejemplo altamente práctico y siguiendo la idea de antimicrobianos para la conservación de alimentos mediante el uso de productos naturales, se encuentra el trabajo realizado por el equipo de Rui Cui y col.⁽⁸⁸⁾ En su investigación, desarrollaron un film de liberación controlada diseñado para ser utilizado en envases de alimentos, con propiedades antibacterianas. Este film se elaboró a partir de una combinación de PLA, PCL, CNTs y CIN, un compuesto de origen natural conocido por sus propiedades antimicrobianas. Para evaluar la eficacia antibacteriana del mismo, se realizaron pruebas in vitro utilizando cepas de *S. aureus* y *E. coli*. En particular, las películas PLA/CIN y PLA/CNTs/CIN demostraron una disminución sustancial en los valores de recuento bacteriano en comparación con las películas que no contenían CIN. Para *S. aureus*, las películas con CIN redujeron los valores en 6,51 y 5,65 log₁₀ CFU/mL, respectivamente. De manera similar, en el caso de *E. coli*, las películas con CIN

lograron reducir los valores en 4,05 y 3,07 log₁₀ CFU/mL. Estos resultados reflejan la eficacia del compuesto natural CIN como un agente antimicrobiano potente, y cabe destacar que las películas que contenían CNTs para vehiculizar el producto natural, también mostraron una mejora en la actividad antibacteriana. Este enfoque tiene un gran potencial en la industria de envases de alimentos, ya que podría contribuir significativamente a la conservación de alimentos y a la prevención de infecciones alimentarias.

Teniendo otra perspectiva de trabajo, Rodenak-Kladniew y col.⁽⁸⁹⁾ decidieron tomar un antibiótico sintético como el Ofx, el cual presenta baja solubilidad y una biodisponibilidad variable, y vehiculizarlo en *SLN*, junto a *Chi*, biopolímero catiónico con actividad antimicrobiana, y sumar Eu, producto natural que interfiere con la comunicación bacteriana por quórum, con el objetivo de obtener sinergia y mejorar los caracteres desfavorables. Las *SLN* fueron preparadas mediante la homogeneización ultrasónica, utilizando miristato de miristilo. La actividad antimicrobiana fue determinada por la medición de la CIM en *P. aeruginosa* ATCC 15442 y *S. aureus* ATCC 6538, sembrando 25 µL de las distintas preparaciones. Mientras que la CIM de Ofx libre sobre el crecimiento de *P. aeruginosa* fue de aproximadamente 1,73 µg/mL, la nanoestructuración con Eu y *Chi* (*SLN/Chi/Eu-Ofx*) dio lugar a valores de inhibición más altos, con una CIM tan baja como 0,29 µg/mL, es decir, 6 veces menor que la obtenida para el Ofx libre. Sobre *S. aureus* Ofx presentó una CIM de 0,31 µg/mL y *SLN/Chi/Eu-Ofx* 0,02 µg/mL, lo que significa una concentración 16 veces menor que la Ofx libre. Además, se realizó un estudio de citotoxicidad en células humanas (Wi-38). *SLN/Chi/Eu-Ofx* no presentó efectos tóxicos en el rango de 0,3 a 3,0 µg/mL sobre las células normales.

Es importante destacar que los productos naturales no solamente son utilizados con el objetivo de funcionalizar los nanovehículos, sino que también se pueden emplear en la biosíntesis de nanopartículas con el objetivo de reducir costos y ser respetuosos con el medioambiente, en comparación con otros métodos de obtención, ya sean químicos o físicos. Un ejemplo ilustrativo de esto son las AgNPs sintetizadas a partir de plantas medicinales, que tienen un potencial uso como agentes antibacterianos. Yongqiang Zhang y col.⁽⁹⁰⁾ optaron por formular AgNPs a partir de un ALE. Mientras que anteriormente se mencionó un ejemplo en el que el extracto de Aloe se encapsula en el interior de liposomas, en este estudio se propuso la síntesis directa de la nanopartícula deseada a partir del mismo extracto. Para obtener esta formulación, se partió de una mezcla de AgNO₃, ALE y solución de HHC. Se variaron las proporciones de todos los componentes para identificar cuál de ellas producía las nanopartículas de menor tamaño y mayor estabilidad. Se observó que el mejor rendimiento se alcanzaba con una concentración de AgNO₃ 1,0 mM, 10,0 mL de ALE y 1,0 mM de solución de HHC. El motivo detrás de la elección de algunos PN en estas reacciones radica en su contenido de compuestos fenólicos, terpenos y proteínas, los cuales contienen grupos amino y carboxílicos libres que interactúan con la superficie de las nanopartículas de plata, proporcionándoles estabilidad. Además, las proteínas evitan la aglomeración, formando una capa protectora alrededor de las mismas. Es ampliamente conocido que las AgNPs suelen mostrar actividad antimicrobiana per se, por este motivo se llevó a cabo un análisis de actividad antibacteriana mediante la medición de zonas de inhibición en cultivos de *E. coli* y *S. aureus*. Como resultado se observó que, efectivamente, presentaban una actividad antiproliferativa sobre ambas cepas generando un halo de inhibición de aproximadamente 8,0 mm en ambas.

E) Terapia Fotodinámica. Un nuevo enfoque para el tratamiento de patologías infecciosas

La medicina moderna está en constante evolución, y una de las innovaciones más recientes en el área es la TFD, un enfoque no invasivo que promete revolucionar la forma en que abordamos enfermedades crónicas y resistentes a los medicamentos. La TFD se estableció hace más de 100 años

en el campo de la microbiología; sin embargo, su aplicación se hizo más común en el campo de la oncología. El reciente aumento en el número de informes de bacterias que desarrollan fármaco-resistencia contra los antibióticos comercializados ha permitido que la TFD resurja con fuerza como una alternativa potencial para las terapias antimicrobianas convencionales, especialmente para el tratamiento de infecciones multirresistentes.

En referencia particular a la TFDa, su naturaleza multiobjetivo minimiza el riesgo de desarrollo de resistencia. Incluso después de 20 ciclos sucesivos de su aplicación con reducción parcial, seguidos de recrecimiento de cultivo, no se ha demostrado que produzca resistencia bacteriana. Además, su naturaleza de amplio espectro implica que el tratamiento puede iniciarse antes de que se hayan identificado los agentes infecciosos, lo que proporciona una ventaja sustancial sobre los antibióticos de uso convencional.⁽⁹¹⁾

Mecanismo implicado en la fotosensibilización: Esta técnica se basa en la interacción entre un compuesto FS, luz de una longitud de onda específica y el oxígeno. Este compuesto, ya sea aplicado localmente o administrado sistémicamente, idealmente se acumula de manera selectiva en células cancerosas, microbianas y/o tejidos patológicos estableciendo las bases para una terapia altamente dirigida. Cuando el FS absorbe luz de la longitud de onda adecuada, desencadena un proceso de activación y lleva, en una última instancia a la formación de un estado triplete excitado a través de un proceso conocido como "cruce entre sistemas". El estado triplete del FS transfiere su energía al interaccionar con el O₂, conduciendo a la formación de ¹O₂, mediante una reacción conocida como un "proceso fotoquímico de Tipo II". También puede ocurrir un "proceso fotoquímico de Tipo I" por el cual el FS en estado excitado sufre reacciones de transferencia de electrones que eventualmente forman EROS como el O₂•⁻, H₂O₂, OH• y ¹O₂ que, al interactuar con diferentes biomoléculas (proteínas, ácidos grasos insaturados, ácidos nucleicos, mono y polisacáridos), generan estrés oxidativo y citotoxicidad selectiva en las células donde se ha unido o ingresado la molécula de FS (en la figura 10, se representa el proceso de inactivación fotodinámica de células microbianas). De esta forma, se logra un alto nivel de selectividad, evitando efectos secundarios con la activación local del fármaco mediante luz. Este avance ha allanado el camino para aplicaciones terapéuticas destinadas a erradicar enfermedades desde su origen.⁽⁹²⁾

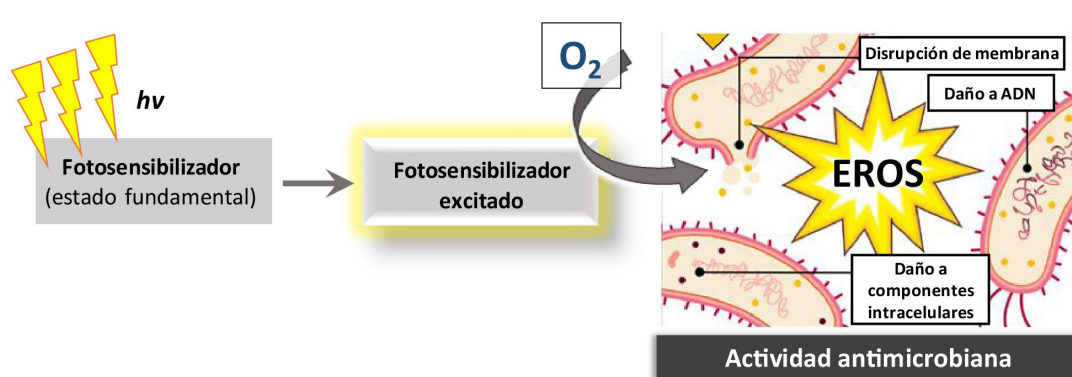


Figura 10: Representación esquemática del proceso de inactivación fotodinámica antimicrobiana.

Rol de los Productos Naturales como fotosensibilizadores: El uso terapéutico de la luz en medicina se remonta a los antiguos griegos y egipcios con el uso de la luz solar y extractos naturales seleccio-

nados para tratar trastornos específicos de la piel. En la medicina china, el extracto de *Ammi majus* L. que contiene los compuestos naturales psoralenos y furanocromonas se ha utilizado para tratar la psoriasis y el vitíligo. Las plantas utilizan la generación fotosensibilizada de EROS para protegerse contra el estrés abiótico y biótico. La importancia de los metabolitos naturales fototóxicos en la defensa de las plantas inspiró el uso de la luz solar y los FS naturales en la TFDa.

En su mayoría, los FS son moléculas orgánicas insaturadas y altamente conjugadas, lo que les confiere un alto coeficiente de absorción.⁽⁹³⁾ El campo de la TFD también ha encontrado inspiración en la naturaleza, particularmente en los metabolitos naturales. Muchos de estos compuestos funcionan como pigmentos fotoactivos, pero no todos poseen las propiedades requeridas para aplicaciones terapéuticas, es decir, no todos participan en la generación de EROS. Las principales clases de FS naturales presentes en plantas incluyen los curcuminoides, antraquinonas, perilenoquinonas, furanocumarinas, alcaloides, clorinas y flavinas (algunos ejemplos se presentan en la Figura 11). Esto amplía aún más el potencial terapéutico de las plantas en términos de compuestos FS antimicrobianos, aplicables también en la conservación de alimentos.⁽⁹⁴⁾

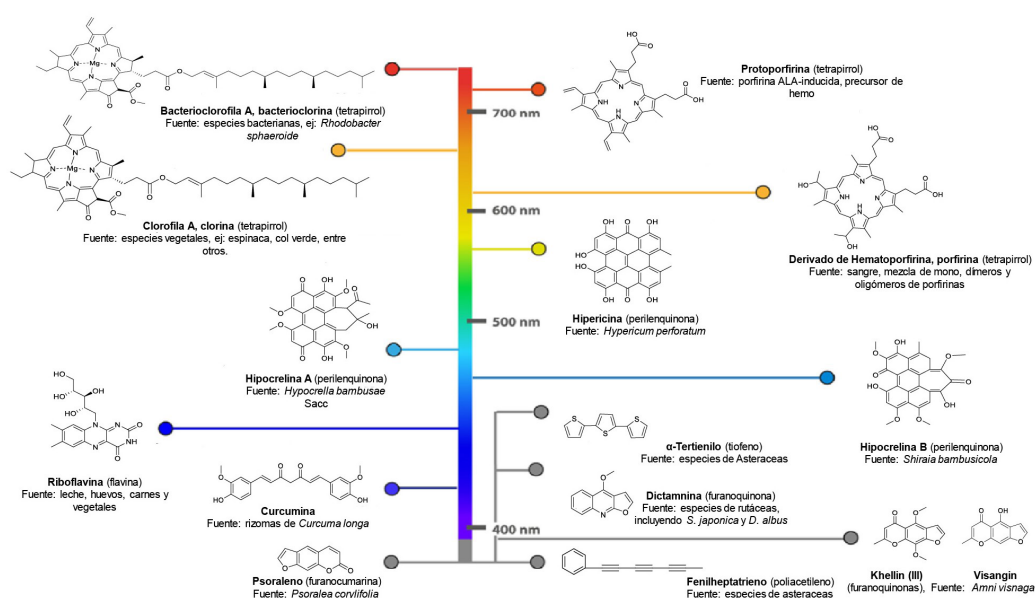


Figura 11: Ejemplos de FS naturales con aplicación terapéutica. La barra de colores indica el espectro de absorción de luz de UV a IR. Los compuestos se ubican según sus rangos de longitud de onda de máxima absorción.

TFD en el tratamiento de biofilms microbianos: Un aspecto importante de la TFD es que puede utilizarse para combatir la formación y provocar la disrupción de biofilms microbianos.⁽⁹³⁾ Un biofilm bacteriano es un consorcio estructurado de bacterias incrustadas en una matriz de polímero de producción propia que consta de polisacárido, proteína y ADN. Los biofilms bacterianos pueden causar infecciones crónicas debido a que muestran una mayor tolerancia a los antibióticos y productos químicos desinfectantes, además de resistir la fagocitosis y otros componentes del sistema de defensa del cuerpo. La prevención de la formación de biofilms mediante profilaxis o terapia antibiótica

temprana y agresiva, y su eliminación mediante terapia de supresión crónica representa una problemática en el uso de antibióticos comerciales dados sus valores más altos de CIM y CBM, lo que puede provocar toxicidad *in vivo*.⁽⁹⁵⁾ En este sentido, la TFD representa una alternativa prometedora para reducir la carga microbiana en infecciones crónicas. En la actualidad, el uso de la TFD para tratamientos de biofilms se ha expandido al tratamiento de caries dental, úlceras diabéticas, fibrosis quística, sinusitis crónica, infecciones asociadas a implantes, entre otros.

TFD y nanotecnología: La combinación de fotosensibilizadores con nanomateriales mejora la eficiencia y reduce los efectos secundarios de la TFD. Las nanopartículas permiten una terapia dirigida, aumentando la selectividad al enfocarse en receptores específicos.

La mayoría de los fotosensibilizadores son sustancias altamente hidrofóbicas que se agregan en un ambiente acuoso. El proceso de agregación reduce la eficiencia de la terapia fotodinámica. Los fotosensibilizadores deben permanecer en forma monomérica para ser fotoactivos. Mantener esta configuración es posible gracias a la conjugación de fotosensibilizadores con nanopartículas. El uso de nanopartículas poliméricas, por ejemplo, micelas, permite el suministro dirigido de más moléculas fotosensibilizadoras a la región afectada y evita la degradación del fotosensibilizador antes de llegar al objetivo. Además, el uso de polímeros permite la unión simultánea de más ligandos a las moléculas de FS, por ejemplo, sustancias de contraste o marcadores fluorescentes que permiten la exploración de imágenes clínicas. El aumento de las propiedades hidrófilas del fotosensibilizador da como resultado una mejor selectividad y una mayor eficacia de la terapia fotodinámica. Las sustancias inorgánicas se pueden utilizar para crear conjugados fotosensibles. Una forma prometedora de aumentar la selectividad de la TFD es utilizar nanopartículas de oro como sistema de administración de fármacos.^{(96) (97)}

Conclusiones

Desde la antigüedad, los PN han sido fuentes importantes de moléculas líderes para el desarrollo de fármacos. El uso de extractos de plantas y compuestos puros con propiedades antimicrobianas, sin duda puede tener gran importancia en los tratamientos terapéuticos actuales. Tal como hemos puntualizado, en los últimos años se han realizado numerosos estudios en diferentes grupos de investigación a nivel mundial para demostrar dicha eficacia. De hecho, numerosos extractos de plantas y sus metabolitos son antibióticos eficaces contra bacterias resistentes y no resistentes. El hecho de que se hayan explorado menos del 20% de las especies vegetales y que el número de metabolitos aislados de plantas supera los 100.000, fomenta la búsqueda de nuevos compuestos con propiedades antimicrobianas. Esta bioprospección es particularmente importante en el contexto de especies vegetales de la rica flora argentina, que han sido poco estudiadas.

Las estrategias que abordamos en nuestros trabajos de investigación (puntualizadas en esta revisión), ofrecen una alternativa a las metodologías clásicas de descubrimiento de antimicrobianos, permitiendo el acceso a un espacio químico inexplorado que, a su vez, ofrece la posibilidad de descubrir nuevos objetivos antimicrobianos. Un beneficio principal de estas estrategias es que se puede acceder a estas diversas bibliotecas de manera rápida, ya que se pueden realizar transformaciones en una serie diversa de sustratos que introducen una mayor complejidad química. Si bien todavía no se han empleado con éxito para desarrollar un antibiótico aprobado para uso en la práctica, estas estrategias ciertamente inspiran a los químicos a correr los límites de la química combinatoria y proporcionar estructuras más sólidas para investigar la actividad biológica y el mecanismo de acción de los compuestos obtenidos.

Otro punto importante a destacar es que la comprensión acabada de la relación entre la estructura de los

compuestos, los parámetros farmacocinéticos, la solubilidad y la actividad antimicrobiana, ha permitido a los químicos medicinales ajustar regularmente las características necesarias para la síntesis de derivados. Esto les permite, por ejemplo, adaptar o derivatizar estructuralmente a los compuestos para lograr su acumulación y actividad contra las bacterias GN. Además, se puede diseñar una estrategia de nanovehiculización a partir de la estructura del PN, que permita aumentar la selectividad y/o biodisponibilidad.

Respecto a la TFD, ésta se presenta como una innovación crucial en medicina, ofreciendo un tratamiento altamente selectivo para diversas enfermedades de manera efectiva. Los desafíos y oportunidades en la TFD son variados e impactantes. La selectividad lograda mediante fotosensibilizadores localizados, el desarrollo de compuestos anti-biopelículas y la combinación de terapias luminosas y nanotecnología son ejemplos de áreas en las que la investigación avanza. Su capacidad para atacar microorganismos patógenos de manera específica y su potencial para transformar el abordaje de infecciones crónicas y resistentes a medicamentos la convierten en una herramienta terapéutica excepcional. La combinación de luz y química, inspirada en la naturaleza, presentan un futuro prometedor para la medicina.

De esta manera, a lo largo de estas páginas se resume la importancia y urgencia del trabajo interdisciplinario abocado a la búsqueda de antimicrobianos para patógenos resistentes, lo cual debe ser tomado como un desafío crucial y prioritario por los distintos grupos de investigación del área.

Agradecimientos

Nuestras tareas de investigación son financiadas por CONICET [PIP 2015-2017], ANPCyT [PICT 2020-SERIE A-02162 y PICT 2020-SERIE A-03702], SeCyT-UNC (agencias argentinas) y ONR Global (Office of Naval Research, USA, [N62909-21-1-2052]). Los autores agradecen a CONICET y Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica, por las becas otorgadas para realizar sus tesis doctorales. Un especial agradecimiento a los Dres. Gloria Barboza y Franco Chiarini (IMBIV-CONICET), por la colaboración constante a lo largo de los años en la búsqueda e identificación de especies vegetales. Dedicamos este trabajo al Prof. Juan Carlos Oberti, con mucha gratitud por las enseñanzas impartidas como miembro fundador y formador del grupo de trabajo.

Bibliografía

1. Crofts TS, Gasparrini AJ, Dantas G. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistome. *Nat. Rev. Microbiol.* (2017) 15: 422-434.
2. Chis AA, Rus LL, Morgovan C, Arseniu AM, Frum A, Vonica-Tincu AL, y col. Microbial Resistance to Antibiotics and Effective Antibiotherapy. *Biomedicines.* (2022) 10 (1121): 1-38.
3. Zhen X, Lundborg CS, Sun X, Hu X, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: A systematic review. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* (2019) 8(137): 1-23.
4. O'Neill, J. The Review on Antimicrobial Resistance, *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations.* (2015) 1-22.
5. Ministerio de Salud Argentino. Nueva Ley de Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana, 10 de agosto de 2022. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/nueva-ley-de-prevencion-y-control-de-la-resistencia-antimicrobiana>, último acceso 29/9/2023.
6. Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int. J. Antimicrob. Agents.* (2019) 53: 371-382.
7. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 Atlanta, Georgia. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>
8. Annunziato G. Strategies to Overcome Antimicrobial Resistance (AMR) Making Use of Non-Essential Target Inhibitors: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* (2019) 20 (5844): 1-25.
9. Rossiter SE, Fletcher M.H, Wuest WM. Natural Products as Platforms to Overcome Antibiotic Resistance. *Chem. Rev.* (2017) 117: 12415-12474.
10. Jadimurthy R, Jagadish S, Nayak SC, Kumar S, Mohan CD, Rangappa KS. Phytochemicals as Invaluable Sources of Potent Antimicrobial Agents to Combat Antibiotic Resistance. *Life* (2023) 13 (948): 1-34.

11. Dias DA, Urban S, Roessner U. A Historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*. (2012) 2: 303-336.
12. Toledo C, Kutschker A. Plantas Medicinales en el Parque nacional los alerces, Chubut, Patagonia argentina. *Bol. Soc. Argent. Bot.* (2012) 47: 461-470.
13. Estomba D, Ladio A, Lozada M. Medicinal wild plant knowledge and gathering patterns in a Mapuche community from North-western Patagonia. *J. Ethnopharmacol.* (2006) 103: 109-119.
14. Farmacopea Argentina, 2013, 7ma edición, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación.
15. Yagüe E, Sun H, Hu Y. East Wind, West Wind: Toward the modernization of traditional Chinese medicine. *Front. Neurosci.* (2022) 16 (1057817): 1-17.
16. Li G, Lou H.X. Strategies to diversify natural products for drug discovery. *Med. Res. Rev.* (2018) 38: 1255-1294.
17. Newman DJ, Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J. Nat. Prod.* (2020) 83: 770-803.
18. Van Der Kooy F, Sullivan S.E. The complexity of medicinal plants: The traditional *Artemisia annua* formulation, current status and future perspectives. *J. Ethnopharmacol.* (2013) 150: 1-13.
19. Majhi S, Das D. Chemical derivatization of natural products: Semisynthesis and pharmacological aspects- A decade update. *Tetrahedron.* (2021) 78 (131801): 1-22.
20. Evans B.E., Rittle K.E., Bock M.G., Dipardo R.M., Freidinger R.M., Whitter W.L., y col. Artides Methods for Drug Discovery: Development of Potent, Selective, Orally Effective Cholecystokinin Antagonist. *J. Med. Chem.* (1988) 31: 2235-2246.
21. Lovering F, Bikker J., Humblet C. Escape from flatland: Increasing saturation as an approach to improving clinical success. *J. Med. Chem.* (2009) 52: 6752-6756.
22. Camp D, Garavelas A, Campitelli M. Analysis of Physicochemical Properties for Drugs of Natural Origin. *J Nat Prod.* (2015) 78(6):1370-1382.
23. Subramanian A.P, Jaganathan S.K, Manikandan A, Pandiaraj K.N, Gomathi N, Supriyanto E. Recent trends in nano-based drug delivery systems for efficient delivery of phytochemicals in chemotherapy. *RSC Adv.* (2016) 6: 48294-48314.
24. Cadoná F.C., Machado A.K, Bodenstern D, Rossoni C, Favarin F.R., Ourique A.F, editores. Natural product-based nanomedicine: Polymeric nanoparticles as delivery cargoes of food bioactives and nutraceuticals for anticancer purposes. En: *Advances and Avenues in the Development of Novel Carriers for Bioactives and Biological Agents.* Elsevier; 2020, p. 37-67.
25. Brown D.G, Boström J. Where Do Recent Small Molecule Clinical Development Candidates Come From? *J. Med. Chem.* (2018) 61(21): 9442-9468.
26. Hill RA, Sutherland A. Hot off the press. *Nat. Prod. Rep.* (2014) 31: 1671-1675.
27. Grivas P.D, Kiaris H, Papavassiliou A.G. Tackling transcription factors: Challenges in antitumor therapy. *Trends Mol. Med.* (2011) 17: 537-538.
28. Asakawa Y, Ludwiczuk A. Chemical Constituents of Bryophytes: Structures and Biological Activity. *J. Nat. Prod.* (2018) 81: 641-660.
29. Ríos J.L., Recio M.C. Medicinal plants and antimicrobial activity. *J. Ethnopharmacol.* (2005) 100: 80-84.
30. Gertsch J. Botanical drugs, synergy, and network pharmacology: Forth and back to intelligent mixtures. *Planta Med.* (2011) 77: 1086-1098.
31. Caesar L.K, Cech N.B. Synergy and antagonism in natural product extracts: When 1 + 1 does not equal 2. *Nat. Prod. Rep.* (2019) 36: 869-888.
32. Doern C.D. When does 2 plus 2 equal 5? A review of antimicrobial synergy testing. *J. Clin. Microbiol.* (2014) 52: 4124-4128.
33. Dal Piaz F, Bader A, Malafronte N, D'Ambola M, Petrone A.M, Porta A, y col. Phytochemistry of compounds isolated from the leaf-surface extract of *Psiadia punctulata* (DC.) Vatke growing in Saudi Arabia. *Phytochem.* (2018) 155: 191-202.
34. Donadio G, Chini M.G, Parisi V, Mensitieri F, Malafronte N, Bifulco G, y col. Diterpenoid Constituents of *Psiadia punctulata* and Evaluation of Their Antimicrobial Activity. *J. Nat. Prod.* (2022) 85(7):1667-1680.
35. Besbes Hlila M, Mosbah H, Majouli K, Ben Nejma A, Ben Jannet H, Mastouri M, y col. Antimicrobial Activity of *Scabiosa arenaria* Forssk. Extracts and Pure Compounds Using Bioguided Fractionation. *Chem Biodivers.* (2016) 1: 1262-1272.
36. Castro I, Fabre N, Bourgeade-Delmas S, Saffon N, Gandini C, Sauvain M, y col. Structural Characterization and Anti-infective Activity of 9,10-Seco-29-norcydoartane Glycosides Isolated from the Flowers of the Peruvian Medicinal Plant *Cordia lutea*. *J. Nat. Prod.* (2019) 82(12): 3233-3341.
37. El-Shiekh R.A, Hassan M, Hashem R.A, Abdel-Sattar E. Bioguided isolation of antibiofilm and antibacterial pregnane glycosides from *Caralluma quadrangula*: Disarming multidrug-resistant pathogens. *Antibiotics.* (2021) 10(7): 1-11.
38. Ramallo I.A, Salazar M.O, Furlan R.L. Enzymatic Bioautographic Methods. En: *Targeting Enzymes for Pharmaceutical Development. Methods in Molecular Biology.* Labrou N, Editor. Nueva York (Estados Unidos): Editorial Humana, 2020, vol 2089, p. 179-189.
39. Choma I.M, Grzelak E.M. Bioautography detection in thin-layer chromatography. *J. Chromatogr. A.* (2011) 1218: 2684-2691.
40. Morel A.F, Araujo C.A, Da Silva U.F, Hoelzel S.C, Zachiazachia R, Bastos N.R. Antibacterial cyclopeptide alkaloids from the bark of *Condalia buxifolia*. *Phytochem.* (2002) 61: 561-566.
41. Tatsuta K. Total synthesis of the big four antibiotics and related antibiotics. *J. Antibiot.* (2013) 66: 107-129.
42. Tatsuta K, Yoshimoto T, Gunji H, Okado Y, Takahashi M. The First Total Synthesis of Natural (-)-Tetracycline. *Chem. Lett.* (2000) 29: 646-647.
43. Van Der Hooff J.J., Mohimani H, Bauermeister A, Dorrestein P.C., Duncan K.R., Medema M.H. Linking genomics and metabolomics to chart specialized metabolic diversity. *Chem. Soc. Rev.* (2020) 49: 3297-3314.
44. Miethke M., Pieroni M., Weber T, Brönstrup M., Hammann P, Halby L, y col. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nat. Rev. Chem.* (2021) 5: 726-749.
45. Lukežič T, Lešnik U., Podgoršek A, Horvat J., Polak T., Šala M., y col. Identification of the chelocardin biosynthetic gene cluster from *Amycolatopsis sulphurea*: a platform for producing novel tetracycline antibiotics. *Microbiology* (2013) 159: 2524-2532.

46. Granddaudon C, Birudukota N.V.S., Elgaher W.A.M., Jumde R.P., Yahiaoui S., Arisetti N., y col. Semisynthesis and biological evaluation of amidochelocardin derivatives as broad-spectrum antibiotics. *Eur. J. Med. Chem.* (2020) 188 (112005): 1-11.
47. Galloway W.R., Sidro-Lobet A., Spring D.R. Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. *Nat. Comm.* (2010) 1: 1-13.
48. Burke M.D., Schreiber S.L. A Planning Strategy for Diversity-Oriented Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2004) 43: 46-58.
49. Kong, Y., Li, L., Zhao, L., Yu, P., Li, D. A patent review of berberine and its derivatives with various pharmacological activities (2016–2020). *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* (2022) 32(2): 211-223.
50. Zhang Y., Gu Y., Ren H., Wang S., Zhong H., Zhao X., y col. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTe study). *Nat. Commun.* (2020) 11(1): 1-12.
51. Chiou W.F., Yen M.H., Chen C.F. Mechanism of vasodilatory effect of berberine in rat mesenteric artery. *Eur. J. Pharmacol.* (1991) 201: 35-40.
52. Sun H., Ansari M.F., Battini N., Bheemanaboina R.R.Y., Zhou C.H. Novel potential artificial MRSA DNA intercalators: Synthesis and biological evaluation of berberine-derived thiazolidinediones. *Org. Chem. Front.* (2019) 6(3): 319-334.
53. Gao W.W., Gopala L., Bheemanaboina R.R.Y., Zhang G.B., Li S., Zhou C.H. Discovery of 2-aminothiazolyl berberine derivatives as effectively antibacterial agents toward clinically drug-resistant Gram-negative *Acinetobacter baumannii*. *Eur. J. Med. Chem.* (2018) 146: 15-37.
54. Oleik H., Yacoub T., Hoffer L., Gnansounou S.M., Benhaïem-Henry K., Nicoletti C., y col. Synthesis and evaluation of the antibacterial activities of 13-substituted berberine derivatives. *Antibiotics.* (2020) 9(7): 1-31.
55. Demekhin O.D., Zagrebaev A.D., Burov O.N., Kletskii M.E., Pavlovich N.V., Berezhnyak E.A., y col. The first 13-vinyl derivatives of berberine: synthesis and antimicrobial activity. *Chem. Heterocycl. Compd.* (2019) 55(11):1128-1130.
56. Wang J., Yang T., Chen H., Xu Y.N., Yu L.F., Liu T., y col. The synthesis and antistaphylococcal activity of 9, 13-disubstituted berberine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* (2017) 127: 424-433.
57. Chen L., Zhu L., Chen J., Chen W., Qian X., Yang Q. Crystal structure-guided design of berberine-based novel chitinase inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* (2020) 35(1):1937-1943.
58. Ling Y., Wu L.L., Qian L.I., Hu Q.M., Zhang S.Y., Kang L., y col. Novel berberine derivatives: Design, synthesis, antimicrobial effects, and molecular docking studies. *Chin. J. Nat. Med.* (2018) 16: 774-781.
59. Jeyakkumar P., Zhang L., Avula S.R., Zhou C.H. Design, synthesis and biological evaluation of berberine-benzimidazole hybrids as new type of potentially DNA-targeting antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* (2016) 122: 205-215.
60. Jia D., Dou Y., Li Z., Zhou X., Gao Y., Chen K., y col. Design, synthesis and evaluation of a baicalin and berberine hybrid compound as therapeutic agent for ulcerative colitis. *Bioorg. Med. Chem.* (2020) 28(20): 115697.
61. Khan S., Hussain A., Attar F., Bloukh S.H., Edis Z., Sharifi M., y col. A review of the berberine natural polysaccharide nanostructures as potential anticancer and antibacterial agents. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* (2022) 146: 112531.
62. Qian C-D, Wu X-C, Teng Y, Zhao W-P, Li O, Fang S-G, Huang Z-H, Gao H-C. Battacin (Octapeptin B5), a New Cyclic Lipopeptide Antibiotic from *Paenibacillus Tianmuensis* Active against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* (2012) 56: 1458-1465.
63. Kihara S., De Zoysa G. H., Shahlori R., Vadakkedath P. G., Ryan T. M., Mata, J. P., Sarojini, V., McGillivray, D. J. Solution Structure of Linear Battacin Lipopeptides – the Effect of Lengthening Fatty Acid Chain. *Soft Matter.* (2019) 15: 7501-7508.
64. Yim V., Kavianinia I., Knottenbelt M. K., Ferguson S. A., Cook G. M., Swift S., Chakraborty A., Allison J. R., Cameron A. J., Harris P. W. R., Brimble M. A. “Clip”ing on Lipids to Generate Antibacterial Lipopeptides. *Chem. Sci.* (2020) 11: 5759-5765.
65. Méndez L., Salazar M.O., Ramallo A.J., Furlan R.L. Brominated extracts as source of bioactive compounds. *ACS Comb Sci.* (2011) 13(2): 200-204.
66. López S.N., Ramallo A.I., Gonzalez Sierra M., Zaccino S.A., Furlan R.L. Chemically engineered extracts as an alternative source of bioactive natural product-like compounds. *PNAS* (2006) 104 (2): 441-444.
67. Ramallo A.I., Salazar M.O., García P., Furlan R.L. Chemical Diversification of Natural Product Extracts. En: *Studies in Natural Products Chemistry*. Atta-ur-Rahman F.R.S, editor. Ámsterdam, (Países Bajos): Editorial Elsevier BV; 2019, vol 60, p. 371-398.
68. Hoffman P.S. Antibacterial discovery: 21st century challenges. *Antibiotics.* (2020) 9(5): 1-10.
69. Rice L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *J. Infect. Dis.* (2008) 197: 1079-1081.
70. Zhao S., Adamiak J.W., Bonifay V., Mehla J., Zgurskaya H.I., Tan D.S. Defining new chemical space for drug penetration into Gram-negative bacteria. *Nat. Chem. Biol.* (2020) 16(12): 1293-1302.
71. Du D., Wang-Kan X., Neuberger A., van Veen H.W., Pos K.M., Pidcock L.J.V., y col. Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. *Nat. Rev. Microbiol.* (2018) 16: 523-539.
72. Andrews L.D., Kane T.R., Dozzo P., Haglund C.M., Hilderbrandt D.J., Linsell M.S., y col. Optimization and Mechanistic Characterization of Pyridopyrimidine Inhibitors of Bacterial Biotin Carboxylase. *J. Med. Chem.* (2019) 62(16):7489-7505.
73. Richter M.F., Drown B.S., Riley A.P., Garcia A., Shirai T., Svec R.L., y col. Predictive compound accumulation rules yield a broad-spectrum antibiotic. *Nature* (2017) 545(7654):299-304.
74. Muñoz K.A., Hergenrother P.J. Facilitating Compound Entry as a Means to Discover Antibiotics for Gram-Negative Bacteria. *Acc. Chem. Res.* (2021) 54(6): 1322-1333.
75. Morrison K.C., Hergenrother P.J. Natural products as starting points for the synthesis of complex and diverse compounds. *Nat. Prod. Rep.* (2014) 31(1): 6-14.

76. Motika S.E., Hergenrother P.J. Re-engineering natural products to engage new biological targets. *Nat. Prod. Rep.* (2020) 37(11): 1395-1403.
77. Richter M.F., Hergenrother P.J. The challenge of converting gram-positive-only compounds into broad-spectrum antibiotics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (2019) 1435: 18-38.
78. Parkinson E.I., Bair J.S., Nakamura B.A., Lee H.Y., Kuttab H.I., Southgate E.H., y col. Deoxybomycins inhibit mutant DNA gyrase and rescue mice infected with fluoroquinolone-resistant bacteria. *Nat. Commun.* (2015) 22, 6: 6947.
79. Parker E.N., Drown B.S., Geddes E.J., Lee H.Y., Ismail N., Lau G.W., y col. Implementation of permeation rules leads to a FabI inhibitor with activity against Gram-negative pathogens. *Nature Microbiology* (2020) 5: 67-75.
80. Parker E.N., Cain B.N., Hajian B., Ulrich R.J., Geddes E.J., Barkho S., y col. An Iterative Approach Guides Discovery of the FabI Inhibitor Fabimycin, a Late-Stage Antibiotic Candidate with In Vivo Efficacy against Drug-Resistant Gram-Negative Infections. *ACS Cent. Sci.* (2022) 8(8): 1145-1158.
81. Motika S.E., Ulrich R.J., Geddes E.J., Lee H.Y., Lau G.W., Hergenrother P.J. Gram-Negative Antibiotic Active through Inhibition of an Essential Riboswitch. *J. Am. Chem. Soc.* (2020) 142(24):10856-10862.
82. Perlmutter S.J., Geddes E.J., Drown B.S., Motika S.E., Lee M.R., Hergenrother P.J. Compound Uptake into *E. coli* Can Be Facilitated by N-Alkyl Guanidiniums and Pyridiniums. *ACS Infect. Dis.* (2021) 7(1):162-173.
83. Zhang C., Yan L., Wang X., Zhu S., Chen C., Gu Z., y col. Progress, challenges, and future of nanomedicine. *Nano Today* (2020) 35: 101008.
84. Min Y., Caster J.M., Eblan M.J., Wang A.Z. Clinical Translation of Nanomedicine. *Chem. Rev.* (2015) 115: 11147-11190.
85. Li Z., Zhao T., Li J., Yu Q., Feng Y., Xie Y., y col. Nanomedicine Based on Natural Products: Improving Clinical Application Potential. *J. Nanomat.* (2022) 2022: 3066613.
86. Chamundeswari M., Jeslin J., Verma M.L. Nanocarriers for drug delivery applications. *Environ. Chem. Lett.* (2019) 17: 849-865.
87. Mansuri A., Chaudhari R., Nasra S., Meghani N., Ranjan S., Kumar A. Development of food-grade antimicrobials of fenugreek oil nanoemulsion—bioactivity and toxicity analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res.* (2023) 30(10): 24907-24918.
88. Cui R., Jiang K., Yuan M., Cao J., Lin L., Tang Z., y col. Antimicrobial film based on polylactic acid and carbon nanotube for controlled cinnamaldehyde release. *J. Mater. Res. Technol.* (2020) 9(5):10130-10138.
89. Rodenak-Kladniew B., Scioli Montoto S., Sbaragini M.L., Di Ianni M., Ruiz M.E., Talevi A., y col. Hybrid Ofloxacin/eugenol co-loaded solid lipid nanoparticles with enhanced and targetable antimicrobial properties. *Int. J. Pharm.* (2019) 569: 118575.
90. Zhang Y., Cheng X., Zhang Y., Xue X., Fu Y. Biosynthesis of silver nanoparticles at room temperature using aqueous aloe leaf extract and antibacterial properties. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* (2013) 423: 63-68.
91. Sabino C. P., Wainwright M., Ribeiro M. S., Sellera F. P., Dos Anjos C., da Silva Baptista, M., Lincopan, N. Global priority multidrug-resistant pathogens do not resist photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* (2020) 208: 111893
92. Kwiatkowski S., Knap B., Przystupski D., Saczko J., Kdzierska E., Knap-Czop K., y col. Photodynamic therapy—mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed. Pharmacother.* (2018) 106: 1098-1107.
93. Warriar A., Mazumder N., Prabhu S., Satyamoorthy K., Murali T.S. Photodynamic therapy to control microbial biofilms. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* (2021) 33: 102090.
94. Hochma E., Yarmolinsky L., Khalfin B., Nisnevitch M., Ben-Shabat S., Nakonechny F. Antimicrobial Effect of Phytochemicals from Edible Plants. *Processes.* (2021) 9: 2089.
95. Roy R., Tiwari M., Donelli G., Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence.* (2018) 9: 522-554.
96. Hong E.J., Choi D.G., Shim M.S. Targeted and effective photodynamic therapy for cancer using functionalized nanomaterials. *Acta Pharm. Sin. B* (2016) 6: 297-307.
97. Xiao L., Gu L., Howell S.B., Sailor M.J. Porous silicon nanoparticle photosensitizers for singlet oxygen and their phototoxicity against cancer cells. *ACS Nano* (2011) 5(5): 3651-3659.

Para citación de este artículo: TIBALDI BOLLATI María L, RODRIGUEZ RISTAU, Eugenia, RECIO BALSELLS, Alejandro I., CONTESSI, Yamila S, CONDAT, Félix, NICOTRA, Viviana E, CASERO, Carina N, GARCÍA, Manuela E. (2023) "Productos naturales en la búsqueda de compuestos antimicrobianos: estrategias actuales" en Revista Bitácora Digital Volumen 10. N° 14 Pp 38-62 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Análisis de compuestos carbonílicos en Córdoba: impacto en la calidad del aire

Analysis of carbonyl compounds in Cordoba: impact on air quality

Autores: BAPTISTA, Andrea¹ ; VILLANUEVA, Florentina^{2 3}; FILIPPI, Iohanna⁴; CABAÑAS, Beatriz ^{2 5}; TERUEL, Mariano A^{1 *}

Filiación Institucional: ¹ Laboratorio Universitario de Química y Contaminación del Aire, LUQCA. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. INFIQC - CONICET. Córdoba- Argentina. ² Instituto de Investigación en Combustión y Contaminación Atmosférica, Universidad de Castilla. La Mancha- Spain. ³ Parque Científico y Tecnológico de Castilla. La Mancha- Spain. ⁴ Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. CIBICI- CONICET. Córdoba- Argentina. ⁵ Departamento de Química Física, Facultad de Ciencias y Tecnologías Químicas, Universidad de Castilla. La Mancha- Spain.

Fecha de Recepción: Octubre de 2023

Fecha de Aceptación: Noviembre de 2023

Contacto: mariano.teruel@unc.edu.ar

Resumen

Los compuestos orgánicos volátiles (COVs) carbonílicos pueden ser liberados al aire a partir de diversas fuentes, como lo son fuentes biogénicas como las plantas, y de fuentes antropogénicas como las relacionadas con la actividad del ser humano. La presencia de los compuestos carbonílicos en el aire urbano tiene un impacto negativo sobre la salud de los seres humanos y la biota. Además, la mayoría de estos compuestos son precursores de contaminantes atmosféricos secundarios como el ozono troposférico, el cual es el principal componente del smog fotoquímico.

En el presente trabajo se midieron las concentraciones de 11 compuestos carbonílicos en el microcentro de la ciudad de Córdoba, durante el período comprendido de abril a diciembre del 2021.

Los compuestos carbonílicos fueron medidos usando captadores comerciales pasivos Radiello®, los cuales fueron expuestos durante una semana y posteriormente analizados usando HPLC-PDA, las concentraciones se determinaron a partir de curvas de calibración. Se obtuvieron concentraciones promedio anuales en el intervalo de 11,75-29,59 µg/m³ en total, para todos los compuestos carbonílicos medidos. El formaldehído y

el acetaldehído fueron los más abundantes, representando aproximadamente el 40-57% del total de compuestos carbonílicos medidos, con concentraciones promedio anuales de $4,44 \pm 1,75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y $3,85 \pm 1,44 \mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivamente.

El compuesto carbonílico más abundante en el aire urbano de Córdoba es el formaldehído, donde en general los valores de concentración medidos se correlacionaron estadísticamente con las variables meteorológicas, revelando que para algunos compuestos carbonílicos existe una posible influencia de dichas variables sobre la concentración. Por otro lado, el estudio del posible origen en la emisión de dichos compuestos, demostró que las principales fuentes de los compuestos carbonílicos medidos son las de origen antropogénico. Además, se encontró que durante las temporadas de primavera y verano la concentración de compuestos carbonílicos es mayor, con el consecuente incremento en la producción de ozono troposférico.

Palabras claves

Compuestos carbonílicos, Córdoba, aire urbano, monitoreo pasivo.

Abstract

Carbonyl compounds could be emitted into urban air from biogenic sources such as plants, and from anthropogenic sources related to human activity. The presence of carbonyl compounds in urban air has a negative impact on the health of humans and biota. In addition, the majority of these compounds are precursors of secondary atmospheric pollutants such as tropospheric ozone, the main component of photochemical smog.

In the present work, 11 carbonyls were measured in the microcenter of the city of Córdoba, during the period from April to December 2021.

Carbonyl compounds were measured using passive commercial Radiello® samplers, which were exposed for one week and posteriorly analyzed using HPLC-PDA.

Annual average concentrations between 11.75 - $29.59 \mu\text{g}/\text{m}^3$ were obtained for all the carbonyls measured. Formaldehyde and acetaldehyde were the most abundant, representing approximately 40-57% of the total carbonyls measured, with mean annual concentrations of $4.44 \pm 1.75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ and $3.85 \pm 1.44 \mu\text{g}/\text{m}^3$, respectively. The measured concentration values were statistically correlated with meteorological variables, suggesting that for some carbonyls there is a possible influence of these variables on the concentration.

The study of possible emission sources showed that the main sources of the measured carbonyls are anthropogenic sources, related to vehicular traffic. In addition, it was found that during the spring and summer seasons the concentration of carbonyls increases, and this could result in an increase in the production of tropospheric ozone.

Keywords

Carbonyls compound, Córdoba, urban air, passive monitoring.

Introducción

Los compuestos carbonílicos, como cetonas y aldehídos, son emitidos a la atmósfera por fuentes biogénicas y por fuentes antropogénicas como la industria y los automóviles (1). Los aldehídos de estructura simple, como el formaldehído, se originan a partir de la degradación troposférica de otros compuestos orgánicos volátiles (1). Estos compuestos orgánicos carbonílicos son degradados por fotólisis y por oxidantes atmosféricos como radicales OH, Cl y NO₃, Las reacciones iniciadas por el radical OH constituyen el principal proceso de eliminación de estos compuestos en la atmósfera. La degradación iniciada por los radicales troposféricos y/o fotólisis de los compuestos carbonílicos se considera una fuente significativa de ozono troposférico, así como también son considerados productores de contaminantes secundarios, que pueden tener efectos negativos para la salud, como por ejemplo el nitrato de peroxiacetilo (PAN)(2)(3). El formaldehído es el aldehído más reactivo y es el principal productor de ozono troposférico en entornos urbanos (4). Los riesgos para la salud derivados de exposiciones prolongadas al formaldehído ya han sido estudiados y reportados (5)(6). El monitoreo urbano de compuestos carbonílicos abarca diferentes tipos de monitoreo, activo y/o pasivo, ambos destinados a cuantificar y caracterizar la presencia de estos compuestos en la atmósfera. El comportamiento espacio-temporal de los compuestos carbonílicos varía según el área de estudio. En este sentido, los niveles de los compuestos carbonílicos suelen verse influenciados por diversos factores como: las variables meteorológicas, la dinámica de población y posibles fuentes externas que también podrían afectar las mediciones. Por otro lado, diferentes trabajos muestran resultados de monitoreo de esta familia de compuestos utilizando cartuchos recubiertos con 2,4-DNPH (2,4-dinitrofenilhidrazina), este recubrimiento se ha empleado en monitoreos de tipo pasivo y activo, obteniéndose buenos resultados (7).

Actualmente, no se han informado estudios de monitoreo de compuestos carbonílicos en ambientes externos en Argentina. Mientras que, si se han informado determinaciones de compuestos carbonílicos para la ciudad de Salvador-Bahia, Brasil, durante un muestreo realizado para un período de 7 días (8). Entre los compuestos carbonílicos medidos se reportaron valores de promedios anuales de formaldehído en el rango de 2,80-4,35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para la temporada de lluvias y en el rango de 4,35-18,12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para la temporada seca, para el acetaldehído se informaron concentraciones en el rango de 1,19-1,81 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y 5,8-9,52 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para las temporadas de lluvia y seca, respectivamente. Los valores indicados muestran concentraciones mayores para la temporada seca donde la radiación y temperatura son mayores. Bajo estas condiciones de radiación y temperatura la producción de compuestos carbonílicos puede verse favorecida y esto explicaría la tendencia de los compuestos carbonílicos, donde las concentraciones más altas se obtienen durante el verano y concentraciones más bajas durante el invierno (9)(10). Dada la ausencia de información sobre la presencia de esta familia de compuestos en el aire urbano de la ciudad de Córdoba, en el presente trabajo se propone como objetivo, identificar y cuantificar los compuestos carbonílicos para las diferentes estaciones del año, además de correlacionar las concentraciones medidas con las variables meteorológicas como: radiación, temperatura, precipitación y dirección del viento. Además, se utilizaron herramientas estadísticas para correlacionar e identificar posibles fuentes.

Materiales y Métodos

Descripción del área de estudio

El muestreo pasivo usando captadores comerciales Radiello® se llevó a cabo en un punto del microcentro de la ciudad de Córdoba ((31.42 S 64.17 W), ubicado a 100 metros de la Av. Humberto Illia como se muestra en la Figura 1., donde esta avenida principal es concurrida diariamente por tráfico vehicular de diferentes líneas de transporte público. Los captadores comerciales fueron ubicados aproximadamente a 2 metros del suelo y a 2 metros de la calle principal. La exposición de los captadores se realizó durante una semana, después de la exposición, se recolectaron y se colocaron en un tubo de vidrio cerrado y se mantuvieron a 4 °C en la oscuridad para su conservación en el laboratorio hasta el análisis. El muestreo se realizó en los períodos de abril a diciembre de 2021, específicamente para las estaciones: otoño (12 de abril al 10 de mayo), invierno (19 de julio al 16 de agosto); primavera (28 de septiembre al 26 de octubre), mientras que, debido a la imposibilidad de muestrear durante el mes de enero se muestreó el período de verano desde el 16 de noviembre al 13 de diciembre, considerando que estas semanas las condiciones meteorológicas podrían ser representativas del verano. Se recolectaron y analizaron un total de 16 cartuchos durante todo el período, y 12 cartuchos sin exponer considerados como blancos.

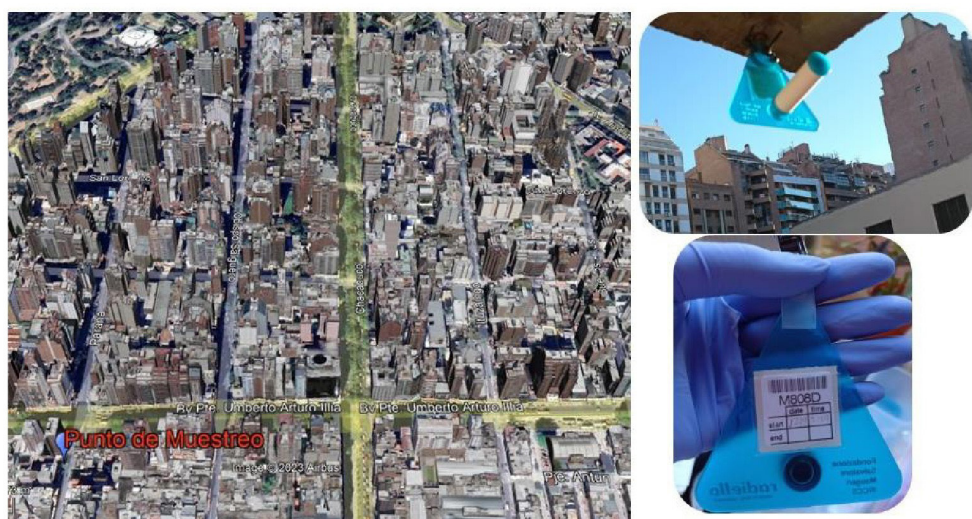


Figura 1.

Punto de muestreo en el microcentro ubicado a 100 metros de la avenida Pte. Humberto Arturo Illia, y vista de los captadores Radiello®

Análisis de los captadores Radiello®

Después de la exposición los captadores fueron extraídos, agregando 2 mL de acetonitrilo (Ultra Gradiente para HPLC $\geq 99.9\%$, J.T. BAKER®) al tubo de vidrio y se agitaron durante 30 minutos. La solución se filtró usando un filtro de politetrafluoroetileno (PTFE) de 0,45 μm . Las muestras se analizaron en un cromatógrafo HPLC Waters 2998 con un detector de arreglo de fotodiodo (PDA).

Controles de calidad

La cuantificación de los compuestos carbonílicos se realizó a partir de una curva de calibración de cinco concentraciones, en un intervalo de (0,05 a 5) $\mu\text{g}/\text{mL}$ preparados a partir

de una mezcla estándar de carbonílicos-DNPH (Supelco, EE.UU.). El estándar comercial de una concentración de 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, contenía 15 compuestos carbonílicos derivatizados en acetonitrilo, entre los cuales se tiene: formaldehído, acetaldehído, acetona, acroleína, propionaldehído, crotonaldehído, butiraldehído, benzaldehído, iso-valeraldehído, valeraldehído, o-tolualdehído, m-p-tolualdehído, hexaldehído y 2,5-dimetilbenzaldehído. Se obtuvo una tendencia lineal ($R^2 > 0,99$) entre la concentración y la respuesta del equipo para todos los COVs carbonílicos.

Para el control de calidad de los resultados se determinó el límite de detección, LOD, a partir de los blancos, para esto se analizaron cuatro blancos, incluidos los blancos de laboratorio y de campo. El LOD se calculó como ($3\sigma_{\text{blanco}}$), los valores calculados para los compuestos carbonílicos fueron (en $\mu\text{g}/\text{m}^3$): formaldehído 0,96, acetaldehído 1,10, acetona 0,36; acroleína 0,60, crotonaldehído 0,27; propionaldehído 0,22, benzaldehído 0,03; valeraldehído + iso-valeraldehído 0,29, hexaldehído 0,33, butiraldehído 0,50 y o-tolualdehído 0,30. Además de esto se determinó la precisión del método mediante el coeficiente de variación porcentual del análisis de varianza, donde todos los compuestos mostraron un valor inferior al 8%, lo que indica la reproducibilidad de los resultados.

Tratamiento estadístico de los resultados

Los valores de concentración obtenidos para todos los compuestos carbonílicos medidos se analizaron estadísticamente usando el software SPSS para Windows (versión 28.0.1) e Infostat versión 2020(11). La normalidad de los resultados obtenidos se verificó aplicando la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson para estudiar la relación entre las concentraciones de los compuestos carbonílicos y las variables meteorológicas. Además, se aplicó el análisis de ANOVA de una vía para estudiar diferencias entre las concentraciones estacionales, y se realizó la prueba de Tukey como prueba post hoc, con un valor de significancia de $p < 0,05$.

Cálculos del potencial de formación de ozono troposférico

Los compuestos carbonílicos en la atmósfera se degradan principalmente por la reacción con el radical OH y por procesos de fotooxidación (4). Las reacciones con este radical y los procesos de fotólisis conducen a la formación de ozono troposférico. Es posible estimar el potencial de ozono troposférico (PFO) a partir de la concentración registrada por estación (en $\mu\text{g}/\text{m}^3$) para cada compuesto carbonílico. El cálculo implica el uso del valor de la reactividad máxima incrementada (MIR)(12)(13) mediante la siguiente ecuación:

$$\text{OFP } (\mu\text{g}/\text{m}^3) = [\text{compuesto carbonílico}] \times \text{MIR} \quad (1)$$

Resultados

Se cuantificaron un total de 11 compuestos carbonílicos en la zona centro de la ciudad de Córdoba, siendo los compuestos muestreados: formaldehído, acetaldehído, acetona, acroleína, crotonaldehído, propionaldehído, benzaldehído, butiraldehído, iso-valeraldehído + valeraldehído, o-tolualdehído y hexaldehído. La Tabla 1 resume las concentraciones promedio medidas para todo el período de muestreo, o-tolualdehído y butiraldehído sólo se detectaron y cuantificaron durante el invierno, mientras que en las demás estaciones no se detectaron. Por otro lado, el 2,5-dimetilbenzaldehído estuvo por debajo del límite de detección durante todo el período de muestreo.

La Tabla 1 presenta los valores promedio anuales medidos para: formaldehído $4,44 \pm 1,75 \mu\text{g}/\text{m}^3$, acetaldehído $3,48 \pm 1,26 \mu\text{g}/\text{m}^3$, acetona $2,68 \pm 1,50 \mu\text{g}/\text{m}^3$; acroleína $1,94 \pm 1,19 \mu\text{g}/\text{m}^3$, crotonaldehído $1,23 \pm 0,71 \mu\text{g}/\text{m}^3$, propionaldehído $0,88 \pm 0,33 \mu\text{g}/\text{m}^3$; iso-valeraldehído+valeraldehído $0,64 \pm 0,42 \mu\text{g}/\text{m}^3$; benzaldehído $0,20 \pm 0,07 \mu\text{g}/\text{m}^3$, hexaldehído $0,46 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y benzaldehído $0,22 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Estos valores medidos se encuentran dentro del intervalo de valores reportados para algunas ciudades de América del Sur. En este sentido valores similares se han medido durante la temporada seca entre 2017-2018 en la ciudad de Río de Janeiro, Brasil (14), para el formaldehído $2,33 \mu\text{g}/\text{m}^3$, acetaldehído $5,48 \mu\text{g}/\text{m}^3$, benzaldehído $0,39 \mu\text{g}/\text{m}^3$, propionaldehído $0,83 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y butiraldehído $0,17 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Mientras que se ha informado una concentración promedio de acroleína de $1,45 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para la ciudad de Fortaleza, Brasil (15). Las variaciones estacionales fueron analizadas para cada compuesto muestreado y son mostradas en la Figura 2. Las concentraciones de COVs carbonílicos más altas se registraron durante la temporada de primavera $21,49 \pm 7,28 \mu\text{g}/\text{m}^3$, mientras que en verano se midió una concentración media de $15,94 \pm 2,93 \mu\text{g}/\text{m}^3$. En otoño, la concentración fue de $14,47 \pm 1,27 \mu\text{g}/\text{m}^3$, y un valor de concentración ligeramente más bajo se registró durante la temporada de invierno de $14,00 \pm 0,78 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Por otro lado, durante la temporada de primavera, se registró la mayor concentración promedio de formaldehído $5,95 \pm 2,11 \mu\text{g}/\text{m}^3$. El análisis estacional a partir del análisis estadístico, mostró diferencias significativas ($p < 0,05$) sólo para las concentraciones de formaldehído y crotonaldehído, a partir de los resultados de la prueba de varianza de una (ANOVA) de una vía. Para el formaldehído, estas diferencias se encontraron únicamente entre invierno y primavera, mientras que para el crotonaldehído se observaron variaciones entre primavera e invierno, primavera y otoño, así como también diferencias entre primavera y verano. Para el resto de los COVs carbonílicos, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$), lo que indica que las concentraciones son aproximadamente estables durante todo el año para el resto de los compuestos carbonílicos.

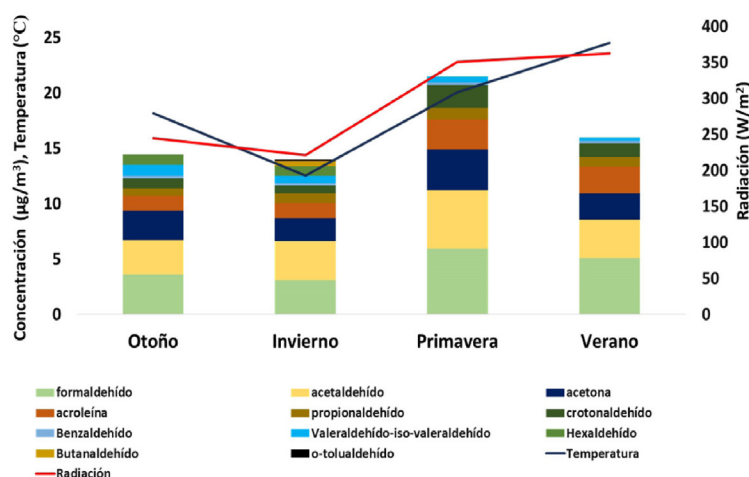


Figura 2.

Concentraciones promedio medidas para los compuestos carbonílicos ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) para las estaciones otoño, invierno, primavera y verano, extraída de (16): Los colores indican cada compuesto carbonílico medido, la línea roja y azul corresponden a radiación y temperatura, respectivamente.

Tabla 1.

Valores promedio para las concentraciones de compuestos carbonílicos registradas durante todo el período de muestreo en ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

Meses 2021	Formaldehído	Acetaldehído	Acetona	Acroleína	Propionaldehído	Crotonaldehído	Benzaldehído	Butiraldehído	Isovaleraldehído + valeraldehído	O-tolualdehído	Hexaldehído	Total COVs carbonílicos
Otoño												
Abril-Mayo												
12-19	4,78	1,26	2,93	1,50	1,11	0,91	0,28	ND	1,13	ND	2,43	16,33
19-26	3,30	2,99	1,60	2,62	0,49	0,83	0,16	-	1,74	-	ND	13,73
26-03	3,04	3,79	3,57	0,71	0,57	0,90	0,18	-	0,83	-	ND	13,59
03-10	3,39	4,41	2,39	0,65	0,50	0,98	0,19	-	0,34	-	1,39	14,24
Medias±SD	3,62±0,78	3,11±1,36	2,62±0,83	2,49±1,27	0,67±0,30	0,91±0,06	0,20±0,05	ND	1,01±0,59	ND	0,95±1,18	4,47±1,27
Fracción (%)	23	20	17	16	4	6	1	0	7	0	6	100
Invierno												
Jul-Agost												
19-26	4,66	2,55	0,75	1,32	0,94	0,13	0,28	1,91	0,48	ND	2,14	15,16
26-02	2,31	4,03	2,80	1,66	0,82	0,64	0,17	ND	0,71	0,55	ND	13,69
02-09	2,77	3,87	1,72	1,19	1,06	0,95	0,16	ND	0,68	ND	1,35	13,75
09-16	2,71	3,67	3,01	1,08	0,86	1,06	0,23	ND	0,80	ND	ND	13,42
Medias±SD	3,11±1,05	3,53±0,66	2,07±1,04	1,31±0,25	0,92±0,11	0,70±0,42	0,21±0,06	0,48±0,95	0,67±0,14	0,14±0,27	0,87±1,06	14,00±0,78
Fracción (%)	22	25	15	9	7	5	2	3	5	1	6	100
Primavera												
Sep-Oct												
28-05	4,60	4,91	4,10	1,30	0,76	1,41	0,15	ND	0,34	ND	ND	17,57
05-12	4,39	3,20	1,14	1,32	0,97	1,66	0,22	-	0,62	-	-	13,52
12-19	8,97	7,21	3,68	5,42	1,02	2,75	0,23	-	0,31	-	-	29,59
19-26	5,86	5,79	5,77	2,79	1,41	2,51	0,24	-	0,91	-	-	25,28
Medias±SD	5,95±2,11	5,28±1,68	3,68±1,91	2,77±1,87	1,04±0,27	2,08±0,64	0,21±0,04	ND	0,55±0,28	ND	ND	21,49±7,28
Fracción (%)	28	24	17	13	5	10	1	0	3	0	0	100
Verano												
Nov-Dic												
16-23	3,34	3,73	4,27	1,88	1,07	1,25	0,26	ND	0,60	ND	ND	16,40
23-30	4,28	3,69	3,79	3,29	0,81	1,86	0,17	-	0,67	-	-	18,56
29-06	6,19	4,77	1,18	1,93	1,46	1,50	ND	-	ND	-	-	17,03
06-13	6,52	1,74	0,25	2,42	0,24	0,29	0,29	-	ND	-	-	11,75
Medias±SD	5,08±1,52	3,48±1,26	2,37±1,96	2,38±0,65	0,90±0,51	1,23±0,67	0,18±0,13	ND	0,32±0,37	ND	ND	15,94±2,93
Fracción (%)	32	22	15	15	5	8	1	0	2	0	0	100
Annual n=16												
Medias±SD	4,44±1,75	3,85±1,44	2,68±1,50	1,94±1,19	0,88±0,33	1,23±0,71	0,20±0,07	-	0,64±0,42	-	-	16,48±4,72
Max	8,97	7,21	5,77	5,42	1,46	2,75	0,29	-	1,74	-	-	29,59
Min	2,71	1,26	0,25	0,65	0,24	0,13	0,15	-	0,31	-	-	11,75
Fracción (%)	27	23	16	12	6	8	1	0	4	0	0	100

Para estimar la influencia de fuentes antropogénicas o biogénicas sobre las concentraciones de compuestos carbonílicos en el aire, se han propuesto relaciones diagnósticas como el cociente de las concentraciones formaldehído/acetaldehído (C_1/C_2) (17)(18). La relación de (C_1/C_2) está basada en la fuente de emisión del formaldehído y el acetaldehído. Específicamente el formaldehído se ha relacionado con fuentes biogénicas, donde la degradación y/o fotólisis de compuestos orgánicos volátiles (COVs) de origen biogénico conlleva a la generación de este aldehído (19). Mientras que, el acetaldehído se relaciona con fuentes antropogénicas y biogénicas. Se han obtenido valores altos de la razón C_1/C_2 , aproximadamente 10, en áreas de monitoreo muy cercanas a bosques donde hay influencia de fuentes biogénicas (20)(21). Por otro lado, se han relacionado valores pequeños de la relación entre 1-2 con fuentes antropogénicas y áreas urbanas (20) (21). En la Figura 3 se muestran los valores obtenidos por semana para esta relación. A partir de esta figura es posible observar que, durante todo el período de muestreo, los valores fueron inferiores a 2, lo que sugiere una mayor contribución de fuentes antropogénicas. Por otro lado, en la primera semana de otoño y (3,79) y en la cuarta semana (3,75) de verano, se registraron valores superiores a 3. Por lo tanto, para estas semanas, el formaldehído proveniente de la fotooxidación de los compuestos orgánicos volátiles (COVs) de origen biogénico podría ser importante, especialmente durante la tercera semana de verano. En dicho período la radiación solar fue menor que en las semanas anteriores, lo que podría favorecer la baja tasa de fotólisis del formaldehído y dar lugar a valores altos de la relación observada. Además, la concentración de acetaldehído es más baja en estas semanas, lo que podría estar asociado al aumento de la humedad relativa (aproximadamente 72%) y la consiguiente pérdida de este compuesto carbonílico por deposición húmeda. Esto concuerda con el coeficiente de correlación de Pearson obtenido ($r = -0,56$, $p < 0,05$) entre la humedad relativa y el acetaldehído.

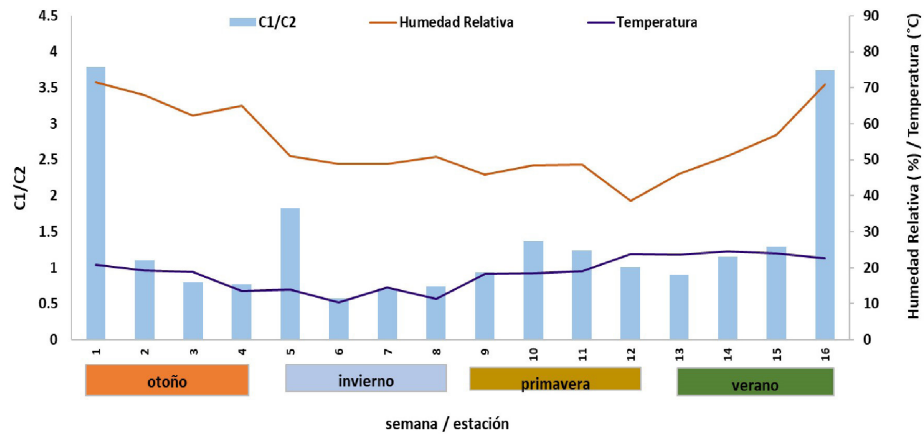


Figura 3.

Valores para la relación C_1/C_2 obtenidos durante todo el período de muestreo y valores de humedad relativa y temperatura.

Potencial de formación de ozono troposférico (OFP)

Los valores calculados del potencial de ozono troposférico (OFP) se resumen en la Figura 4 donde se listan para los principales compuestos carbonílicos medidos en cada estación. Durante las estaciones de primavera y verano se obtuvieron valores estacionales de OFP de 143 y 110 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$), respectivamente. Por otro lado, en otoño se determinó un valor ligeramente más alto $96,61 \mu\text{g}/\text{m}^3$ que en invierno $84 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Por lo tanto, se observa la influencia significativa de los procesos fotoquímicos que ocurren durante la primavera y el verano sobre el potencial de ozono troposférico para estos compuestos carbonílicos. Estos resultados muestran que el formaldehído, el acetaldehído, la acroleína y el crotonaldehído, son los carbonílicos más reactivos. El formaldehído y el acetaldehído representan entre el 60 % y el 70 % del total de los compuestos carbonílicos. Sin embargo, la acroleína y el crotonaldehído también contribuyen aproximadamente con un 29 % en todas las estaciones.

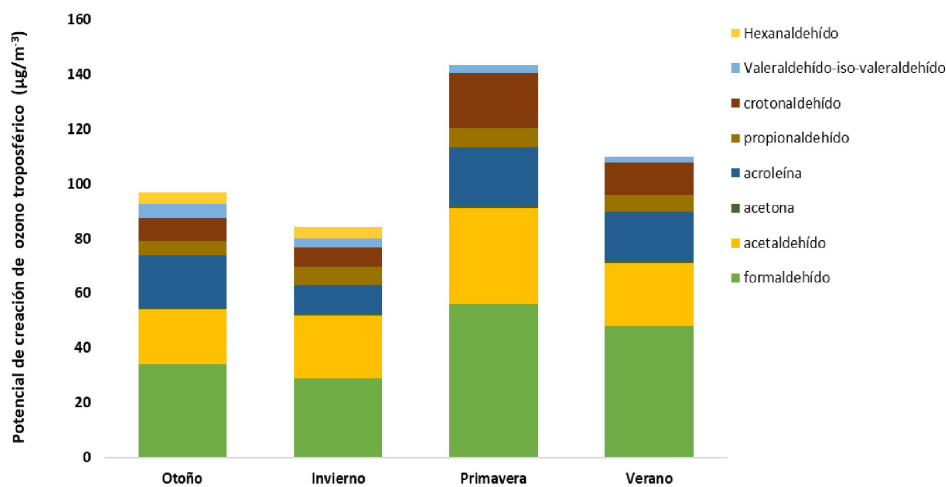


Figura 4.

Potencial de creación de ozono troposférico (OFP) en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ generado a partir de los compuestos carbonílicos medidos durante todo el período.

Discusión y Conclusiones

Las concentraciones de los compuestos carbonílicos medidas desde abril a diciembre del 2021, revelaron que el formaldehído es el carbonilo más abundante en el aire urbano de la ciudad de Córdoba, por lo que es necesario regular y controlar su emisión.

Dado que la presencia de los compuestos carbonílicos en el aire urbano está relacionada de forma directa con la formación de ozono troposférico, los resultados mostraron que durante la primavera y el verano son las estaciones donde la concentración de carbonílicos podría formar mayor cantidad de ozono troposférico. Así mismo, de todos los carbonílicos muestreados, el formaldehído fue el mayor productor potencial de ozono troposférico, lo que resalta aún más la importancia de regular este contaminante.

El análisis temporal mostró mayores concentraciones para los compuestos en la primavera, seguidas del verano. Por lo cual, es posible que las condiciones meteorológicas durante estas dos estaciones favorecieran la formación de dichos compuestos carbonílicos. Los valores de correlación de Pearson también confirmaron la influencia de las condiciones meteorológicas sobre las concentraciones de algunos de estos compuestos. En base a la cantidad de datos recolectados es posible concluir que algunos de los COVs carbonílicos monitoreados en este trabajo podrían seguir un patrón estacional. Sin embargo, es necesario continuar con el monitoreo en el aire de la ciudad, lo cual conducirá a una mejor caracterización de esta familia de compuestos. Asimismo, es importante profundizar y expandir los períodos de muestreo, incluyendo aquellos períodos donde ya es habitual los episodios de incendios forestales. Considerando que los incendios forestales podrían incidir sobre las concentraciones de compuestos carbonílicos en la ciudad.

Las principales fuentes de emisión de los compuestos carbonílicos durante el período muestreado son las fuentes antropogénicas, como el tráfico vehicular y la actividad industrial, mientras que, el aporte desde las fuentes biogénicas como las plantas fueron relevantes solo durante las semanas 1 de otoño y la semana 4 de verano.

Bibliografía

- (1)- Y.K. Seo, S.-O. Baek, Characterization of Carbonyl Compounds in the Ambient Air of an Industrial City in Korea, *Sensors*. 11 (2011) 949–963. <https://doi.org/10.3390/s110100949>.
- (2)- E. V. Fischer, D.J. Jacob, R.M. Yantosca, M.P. Sulprizio, D.B. Millet, J. Mao, F. Paulot, H.B. Singh, A. Roiger, L. Ries, R.W. Talbot, K. Dzepina, S. Pandey Deolal, Atmospheric peroxyacetyl nitrate (PAN): A global budget and source attribution, *Atmos Chem Phys*. 14 (2014) 2679–2698. <https://doi.org/10.5194/acp-14-2679-2014>.
- (3)- B.F.E. Blacet, J.G. Calvert, of the The Photolysis of the Aliphatic Aldehydes . concerning the primary processes proposed by, 272 (1951). <https://doi.org/10.1021/ja01146a048>.
- (4)- J. Calvert, A. Mellouki, J. Orlando, Mechanisms of Atmospheric Oxidation of the Oxygenates, 2011th ed., New York, 2011.
- (5)- V.L. Dellarco, A mutagenicity assessment of acetaldehyde, *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*. 195 (1988) 1–20. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(88\)90013-9](https://doi.org/10.1016/0165-1110(88)90013-9).
- (6)- G.D. Nielsen, S.T. Larsen, P. Wolkoff, Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment, *Arch Toxicol*. 91 (2017) 35–61. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1733-8>.
- (7)- F. Sandner, W. Dott, J. Hollender, Sensitive indoor air monitoring of formaldehyde and other carbonyl compounds using the 2, 4-dinitrophenylhydrazine method, 279 (2001) 275–279.
- (8)- F.O. Santana, V.P. Campos, I.F. Santos, L.P.S. Cruz, A.V.S. Brito, Seasonal quimiometric study of formaldehyde and acetaldehyde atmospheric levels and health risk assessment, in urban areas of Salvador-Bahia, Brazil, *Microchemical Journal*. 147 (2019) 524–531. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.03.069>.

- (9)- F. Villanueva, S. Lara, M. Amo-Salas, B. Cabañas, P. Martín, S. Salgado, Investigation of formaldehyde and other carbonyls in a small urban atmosphere using passive samplers. A comprehensive data analysis, *Microchemical Journal*. 167 (2021) 106270. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106270>.
- (10)- M. Possanzini, V. Di Palo, A. Cecinato, Sources and photodecomposition of formaldehyde and acetaldehyde in Rome ambient air, 36 (2002) 3195–3201.
- (11)- IBM software, IBM SPSS Statistics, (n.d.). <https://www.ibm.com/es-es/products/spss-statistics> (accessed August 15, 2023).
- (12)- A.L. Braga, B. Siciliano, G. Dantas, M. André, C.M. da Silva, G. Arbilla, Levels of Volatile Carbonyl Compounds in the Atlantic Rainforest, in the City of Rio de Janeiro, *Bull Environ Contam Toxicol*. 102 (2019) 757–762. <https://doi.org/10.1007/s00128-019-02615-z>.
doi.org/10.1016/j.atmosenv.2010.03.043.
- (13)- C.C. of R. Thomson Reuters Westlaw, Barclays California Code of Regulations, Maximum Incremental Reactivity, (2010).
- (14)- S.M. Corrêa, G. Arbilla, E.M. Martins, S.L. Quitério, C. de Souza Guimarães, L.V. Gatti, Five years of formaldehyde and acetaldehyde monitoring in the Rio de Janeiro downtown area – Brazil, *Atmos Environ*. 44 (2010) 2302–2308. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2010.03.043>.
- (15)- F.W. Sousa, R.M. Cavalcante, C.A. Rocha, R.F. Nascimento, A.G. Ferreira, Carbonyl compounds from urban activities and their associated cancer risks: The influence of seasonality on air quality (Fortaleza-Ce, Brazil), *Urban Clim*. 13 (2015) 110–121. <https://doi.org/10.1016/j.uclim.2015.03.004>.
- (16)- A. Baptista, F. Villanueva, I. Filippi, B. Cabañas, M.A. Teruel, Assessment of atmospheric levels of carbonyls in an urban environment of Argentina, *Chemosphere*. 342 (2023) 140168. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.140168>.
- (17)- X. Yang, G. Zhang, S. Hu, J. Wang, P. Zhang, X. Zhong, H. Song, Summertime carbonyl compounds in an urban area in the North China Plain: Identification of sources, key precursors and their contribution to O₃ formation, *Environmental Pollution*. 331 (2023) 121908. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121908>.
- (18)- P.B. Shepson, D.R. Hastie, H.I. Schiff, M. Polizzi, J.W. Bottenheim, K. Anlauf, G.I. Mackay, D.R. Karecki, Atmospheric concentrations and temporal variations of C₁–C₃ carbonyl compounds at two rural sites in central Ontario, *Atmospheric Environment. Part A. General Topics*. 25 (1991) 2001–2015. [https://doi.org/10.1016/0960-1686\(91\)90280-K](https://doi.org/10.1016/0960-1686(91)90280-K).
- (19)- J. Sun, Y. He, Y. Ning, Z. Xue, H. Wang, Y. Zhang, J. Ma, X. Chen, F. Chai, Pollution characteristics and sources of carbonyl compounds in a typical city of Fenwei Plain, Linfen, in summer, *Environmental Pollution*. 320 (2023) 120913. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120913>.
- (20)- Z. Jiang, B. Gosselin, V. Daële, A. Mellouki, Y. Mu, Seasonal, diurnal and nocturnal variations of carbonyl compounds in the semi-urban environment of Orléans, France, *Journal of Environmental Sciences*. 40 (2016) 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2015.11.016>.
- (21)- L.G. Anderson, Ethanol fuel use in Brazil: air quality impacts, *Energy Environ Sci*. 2 (2009) 1015. <https://doi.org/10.1039/b906057j>.

Para citación de este artículo: BAPTISTA, Andrea; VILLANUEVA, Florentin; FILIPPI, Iohanna; CABAÑAS, Beatriz; TERUEL, Mariano (2023) “Análisis de Compuestos Carbonílicos en Córdoba: impacto en la Calidad del Aire”, en Revista Bitácora Digital Volumen 10. N° 14 Pp.63-72 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Estrategias nanotecnológicas contra la resistencia antimicrobiana en salud y ambiente

Autores: BRAVI, Viviana Silvina; MÉNDEZ IZARES, Consuelo; MARTÍNEZ, Mariana Stefanía; SILVERO, María Jazmín; BECERRA, María Cecilia.

Filiación Institucional: Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica. UNITEFA-CONICET. Córdoba- Argentina.

Contacto: eviviana.bravi@unc.edu.ar

La resistencia a los antimicrobianos pone en peligro la eficacia de la prevención y el tratamiento de una serie cada vez mayor de infecciones. Frente a esta problemática, se están desarrollando diferentes estrategias como desinfectantes, geles y recubrimientos con nanopartículas a partir de síntesis verde, mediante procesos biotecnológicos respetando el medio ambiente y la salud.

Las enfermedades infecciosas han estado en el centro de la atención mundial desde el inicio de la última pandemia en el año 2020. En ese caso fue de origen viral, pero es de esperar que otros microorganismos produzcan situaciones de similar gravedad ¹.

La nanotecnología se destaca como una de las tecnologías más prometedoras del siglo XXI, ofreciendo avances e innovaciones disruptivas que tienen el potencial de brindar respuestas y soluciones inmediatas para beneficio de nuestra sociedad, el medio ambiente y el planeta. En este sentido, desde 2010, en la República Argentina, las nanociencias y la nanotecnología han ocupado un lugar central en las agendas de políticas públicas relacionadas con la ciencia y la tecnología ^{2 3}.

En respuesta a las necesidades impuestas por la pandemia de COVID-19, se llevaron a cabo diversos desarrollos basados en nanotecnología tanto en nuestro país como a nivel mundial. Algunos ejemplos notables incluyen la utilización de nanopartículas en kits de diagnóstico para la detección de virus SARS-Cov-2 ⁴, desarrollo de vacunas ⁵, elementos de protección personal⁶, entre otros.

Recientemente, se ha emitido una alerta sobre la creciente aceleración de la resistencia a antimicrobianos en gran parte atribuible al impacto negativo de la pandemia por COVID-19 en esta problemática ⁷. Además, se ha observado que las infecciones bacterianas secundarias desempeñan un papel crucial en las infecciones por COVID-19 ⁸. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud está intensificando sus advertencias acerca del aumento en la incidencia de las infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos, instando a todos los países a tomar medidas necesarias para controlarlas y prevenir su diseminación ⁹. Uno de los sectores más propicios para la transmisión de estos microorganismos resistentes a antibióticos es el hospitalario, lo que requiere la implementación urgente de medidas efectivas y factibles.

Asimismo, la transmisión comunitaria representa otro frente de batalla en la lucha contra un brote infeccioso.

Se destaca la creciente preocupación por la resistencia antimicrobiana, que es una amenaza global y las acciones que se están tomando a nivel nacional e internacional para abordar este problema de salud pública, que requiere esfuerzos coordinados en múltiples sectores para combatirla de manera efectiva. Por ejemplo, la emergencia y diseminación de Enterobacterias resistentes a carbapenemes, *Staphylococcus* resistente a meticilina¹⁰, bacilos Gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a múltiples antimicrobianos constituyen una problemática en nuestro país y a nivel mundial¹¹. El Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología¹², ha confirmado la emergencia y diseminación de Enterobacterias productoras de carbapenemasas con resistencia a todos los antimicrobianos disponibles en Argentina (pan-drogo resistencia). La Ley nacional 27.680 de Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana aborda este tema de salud pública desde diferentes disciplinas (medicina, veterinaria y medioambiente) con la participación de todos los sectores y actores involucrados¹³. El alarmante incremento de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos se ha convertido en una de las amenazas mundiales emergentes, razón por la cual bajo el concepto de “Una Salud”, la OMS, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Sanidad Animal (OIE), decidieron abordar esta problemática de manera conjunta¹⁴.

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en un desafío grave para la salud pública en todo el mundo, ya que limita la efectividad de los tratamientos médicos y aumenta el riesgo de infecciones graves y potencialmente mortales. Se pueden citar diversos reportes de resistencia en nuestro país, por ejemplo, el estudio realizado en otitis externa en animales demostró que para *Staphylococcus grupo intermedius* (SGI) se reportó un 29% de resistencia a clindamicina y a eritromicina y trimetoprima/sulfametoxazol, para *Pseudomonas aeruginosa* un 15% de resistencia a gentamicina y amikacina, para *Proteus spp.* se encontró resistencia a gentamicina y trimetoprima/sulfametoxazol en el orden del 16%¹⁵. Además, por primera vez, se detectaron cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a 30 antibióticos disponibles que afectaron a pacientes hospitalizados con infección urinaria que habían tenido un trasplante renal en un centro de salud de la ciudad de Buenos Aires (Argentina)¹⁶. *Klebsiella pneumoniae* es una especie dentro del género bacteriano *Klebsiella*, compuesto por bacterias Gram negativas de la familia *Enterobacteriaceae*, que desempeñan un importante papel como causa de las enfermedades infecciosas que aparecen ante la baja de defensas. Es una bacteria "pan-drogo resistente", lo que significa que es resistente a todas las drogas disponibles^{17 18}. La prescripción y el uso inadecuado de antibióticos, tanto en humanos como en animales, son factores que contribuyen a este problema.

De acuerdo a datos informados de resistencia crítica por la Red Whonet Argentina (datos parciales del año 2022), se reportó que *Staphylococcus aureus* presenta resistencia a meticilina del 34,6%, *A. baumannii* con 88% de resistencia a cefalosporinas de tercera generación y 89,3% de resistencia a carbapenemes y *Enterococcus faecium* con 72,5 % de resistencia a vancomicina, entre otros¹⁹.

Estos datos resaltan la importancia de la resistencia antimicrobiana como un problema de salud pública en Argentina y en todo el mundo. La resistencia a los antibióticos puede complicar significativamente el tratamiento de infecciones bacterianas, lo que hace que sea esencial promover el uso responsable de antibióticos y desarrollar estrategias para combatir la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos.

La mayoría de las cepas multirresistentes suelen aislarse inicialmente en entornos hospitalarios. En estos lugares, los pacientes están expuestos a dosis continuas de antibióticos y se

ven afectados por diversos factores que disminuyen rápidamente la eficacia terapéutica. Además, en el ámbito hospitalario, se emplean desinfectantes frente a los cuales se ha observado resistencia en algunas cepas. De hecho, los desinfectantes utilizados en hospitales en la actualidad no garantizan la eliminación completa de bacterias y biofilms en una variedad de productos médicos (como endoscopios, sondas y respiradores) y superficies. Los biofilms pueden desarrollarse en una amplia gama de superficies, incluyendo tejidos vivos, dispositivos médicos permanentes, tuberías de sistemas de agua potable y sistemas acuáticos naturales. En estos biofilms, las bacterias tienden a formar comunidades heterogéneas, interactuar e intercambiar información utilizando genes o señales. Se estima que aproximadamente el 80% de las infecciones bacterianas están relacionadas con la formación de biofilms, los cuales pueden llegar a ser 100 a 1000 veces más resistentes que sus contrapartes en estado planctónico o libre ^{20 21 22}

²³. Esto significa que se requieren dosis de antibióticos a concentraciones más altas durante el tratamiento, lo que acelera el desarrollo de la resistencia antimicrobiana.

La falta de efectividad en las medidas de prevención ha tenido un impacto directo en el aumento de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes a los antibióticos. Esto subraya la necesidad de adoptar nuevos enfoques para la prevención y el tratamiento de enfermedades antimicrobianas. En este contexto, la nanotecnología emerge como una opción prometedora. Es un campo científico multidisciplinario que se define como el diseño, producción, caracterización y aplicación de materiales, estructuras, dispositivos y sistemas controlando su tamaño y forma en el rango de la nanoescala, que abarca de 1 a 100 nanómetros.

A lo largo de las décadas, las nanopartículas han sido ampliamente utilizadas y estudiadas debido a sus propiedades únicas, como su reducido tamaño, mejorada solubilidad, versatilidad de superficie y capacidad multifuncional. Estas características han dado lugar al desarrollo de medicamentos más seguros, tratamientos dirigidos a tejidos específicos, nanomedicinas personalizadas, diagnóstico temprano y prevención de enfermedades. Las nanopartículas se pueden obtener a partir de diversos materiales, incluyendo polímeros, metales (como cobre, zinc, titanio, magnesio, oro y plata), así como sus sales ^{24 25 26}.

Además, las nanopartículas poliméricas, lipídicas o de sílice que se utilizan como vehículos para medicamentos ofrecen protección contra las betalactamasas, enzimas que modifican la estructura de los antibióticos como las penicilinas y sus derivados, así como las cefalosporinas, lo que, de otro modo, haría que estos antibióticos fueran ineficaces ^{27 28}.

Actualmente, hay un creciente interés en la síntesis de metales a escala nanométrica mediante métodos de síntesis química, física o síntesis verde. Los métodos físicos y químicos están siendo gradualmente reemplazados por métodos de síntesis verde debido al consumo de gran cantidad de energía, liberación de químicos tóxicos peligrosos y uso de equipamiento complejo ²⁹.

La expresión "síntesis verde" hace referencia al empleo de reactivos naturales con poder antioxidante y tiene por objetivo minimizar los riesgos a la salud y al medio ambiente, reducir la generación de desechos y prevenir la contaminación ³⁰. Los avances en la síntesis verde pueden tener aplicaciones prácticas importantes en áreas como la salud. Las nanopartículas de plata son conocidas por sus propiedades antibacterianas, y su síntesis verde puede hacer que estos materiales sean más seguros y eficaces para su uso en la prevención y tratamiento de infecciones. Por ejemplo, se han obtenido nanopartículas de plata en el rango de 25 a 50 nm por síntesis verde que han mostrado potente actividad antibacteriana contra cepas de *S. aureus* resistente a metilicina ³¹.

Otra estrategia efectiva es la combinación de antibióticos con nanopartículas, lo que produce un efecto sinérgico, es decir, potencia la actividad de los antimicrobianos contra bacterias como *P. aeruginosa* multirresistente ²⁶.

En consonancia con la problemática actual, nuestro grupo de investigación se centra en el desarrollo de diversas estrategias basadas en nanopartículas. Estas estrategias incluyen compuestos con potencial aplicación como desinfectantes^{32 33 34}, recubrimientos antimicrobianos³⁵ y geles que contienen nanopartículas para su uso en terapia fotodinámica antimicrobiana^{36 37} (ver Figura 1).

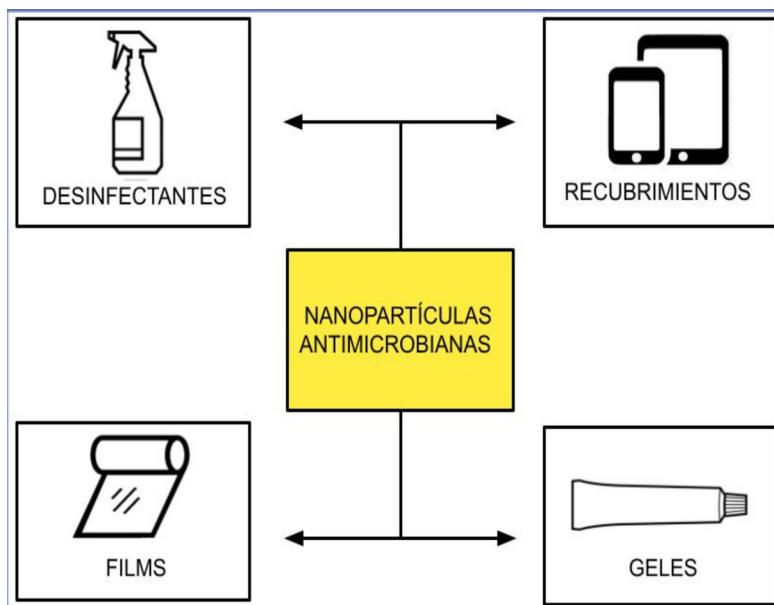


Figura 1.

Múltiples aplicaciones de nanopartículas con actividad contra microorganismos multirresistentes.

La química verde en la síntesis de nanopartículas está adquiriendo más importancia porque es llevada a cabo utilizando reactivos no tóxicos y seguros y es más amigable con el medio ambiente. El método está influenciado por tres factores principales como la disponibilidad y el uso de disolvente más compatible con el medio ambiente (los disolventes orgánicos volátiles y tóxicos se sustituyen por alternativas más seguras, como el agua), un buen agente reductor y un material para estabilización inofensivo. En lugar de utilizar agentes químicos fuertes y dañinos para reducir y estabilizar las nanopartículas, se emplean compuestos naturales y sostenibles, como las proteínas, enzimas, azúcares, flavonoides, fenólicos, etc., suelen actuar como agentes reductores y estabilizantes en la síntesis verde de nanopartículas³⁸. Los compuestos polifenólicos juegan un papel clave en estos procesos para obtener nanopartículas estables³⁹.

A los fines de evitar síntesis que consuman mucha energía o requieran solventes o reactivos nocivos para el ambiente, se utilizan extractos acuosos de plantas nativas que crecen en la provincia de Córdoba y alrededores de la ciudad y tienen potencial de reducir la sal de plata (AgNO_3) gracias a moléculas oxidables (grupos funcionales reductores), logrando de esta manera la síntesis *in situ*. Una de las estrategias es el desarrollo de formulaciones con poder desinfectante contra patógenos de importancia clínica. Las nanopartículas obtenidas pueden tener aplicaciones en la lucha contra patógenos de importancia clínica, lo que es especialmente relevante en el contexto de la salud pública. La síntesis de nanopartículas mediante la química verde es una alternativa más sostenible y segura que busca minimizar el impacto ambiental y promover el uso de recursos naturales y biocompatibles en lugar de reactivos químicos nocivos.

Recientemente, ha habido un creciente interés en la comunidad en general por la contaminación microbiana de las superficies inanimadas. En respuesta a la necesidad de controlar la propagación de bacterias, hongos y virus, ha surgido el desarrollo de recubrimientos antimicrobianos. A lo largo de la historia, se han empleado diversos métodos para combatir la propagación

de enfermedades, como la limpieza y desinfección regulares de superficies. Sin embargo, estos métodos no siempre son eficaces y pueden requerir esfuerzos continuos.

Se ha demostrado que los recubrimientos que contienen iones metálicos, como plata y cobre, tienen la capacidad de eliminar bacterias e inactivar virus, incluyendo cepas resistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Escherichia coli*, *Influenza A* y *Norovirus*. Estos iones pueden liberarse de manera gradual y constante, lo que garantiza una acción continua y prolongada contra los microorganismos ⁴⁰.

Las principales fuentes de contaminación suelen ser superficies de productos tecnológicos, como teléfonos móviles, tabletas, teclados de computadora y otros dispositivos electrónicos, así como puertas y elementos de uso común como bolígrafos y estetoscopios ^{41 42 43 44 45 46}.

Las pantallas táctiles, en particular, son especialmente propensas a la contaminación ^{47 48}. Hasta el momento, ha habido pocos estudios en esta área, uno de los cuales implica un vidrio químicamente enriquecido con iones de plata (Ag^+), que se liberan gradualmente y proporcionan actividad antimicrobiana a la pantalla ⁴⁹.

En este contexto, los avances en nanotecnología han demostrado ser una herramienta prometedora para desarrollar recubrimientos antimicrobianos altamente efectivos, gracias a su capacidad para controlar y manipular la estructura y composición de los materiales a nivel nanométrico. Si bien la nanotecnología ha resultado ser una fuente efectiva de potenciales agentes y materiales antimicrobianos, en los últimos años, la biocompatibilidad de estos materiales y su impacto en el ambiente también están cobrando relevancia ^{50 51}. Sin embargo, a medida que esta tecnología avanza, también es importante considerar la biocompatibilidad de estos materiales y su impacto en el medio ambiente. Cuando hablamos de biocompatibilidad hacemos referencia a la capacidad de un material para interactuar de manera segura y compatible con sistemas biológicos, como células y tejidos. Aunque los nanomateriales antimicrobianos pueden ser efectivos en la lucha contra las infecciones, es fundamental asegurarse de que no causen daño a los organismos vivos, incluyendo a los humanos; es fundamental realizar pruebas exhaustivas de biocompatibilidad antes de su uso en aplicaciones médicas o productos de consumo. También es importante evaluar el impacto ambiental de los nanomateriales antimicrobianos que pueden liberarse al medio ambiente a través de productos de consumo, textiles, envases u otras aplicaciones. La nanotecnología ofrece oportunidades importantes en la lucha contra las infecciones, pero es esencial abordar tanto la biocompatibilidad como el impacto ambiental de estos materiales para garantizar su uso seguro y sostenible.

Por lo tanto, otra de las líneas de investigación en el grupo se enfoca en el desarrollo de recubrimientos antimicrobianos, específicamente en la generación de films, un tipo de nanomaterial con amplias aplicaciones en la industria del packaging de alimentos frescos. Este enfoque tiene como objetivo principal prolongar la conservación de alimentos como frutas, verduras y fiambres, permitiendo que se mantengan frescos durante más tiempo. Además, estos recubrimientos antimicrobianos contribuyen a reducir la transmisión de enfermedades infecciosas a través de fómites (objetos que pueden transmitir infecciones) ^{52 53}.

Las características antimicrobianas de los recubrimientos se logran gracias a la incorporación de nanopartículas metálicas obtenidas mediante la síntesis verde, utilizando agentes reductores de origen vegetal. Además, aprovechando la capacidad de gelificación y la elección de materiales respetuosos con el medio ambiente, estos films adquieren propiedades biodegradables. Este enfoque tiene un impacto sumamente positivo al reducir la dependencia de los plásticos derivados del petróleo, lo que representa una ventaja innovadora en este campo ^{54 55}.

Conclusiones

La resistencia a los antimicrobianos aumenta el costo de la atención médica y está poniendo en riesgo los logros de los Objetivos de Desarrollo del Milenio y de Desarrollo Sostenible ⁵⁶. La nanotecnología ofrece avances significativos en el desarrollo de films, desinfectantes, geles y recubrimientos con nanopartículas, mediante procesos de síntesis verde.

Estas innovaciones han mostrado resultados prometedores en la lucha contra las superbacterias y la prevención de la propagación de enfermedades infecciosas. Además, los recubrimientos antimicrobianos con nanopartículas ofrecen una solución eficaz para controlar la contaminación de superficies inanimadas y la transmisión de microorganismos. Sin embargo, es fundamental considerar la biocompatibilidad y el impacto ambiental de estos materiales para garantizar su seguridad y sostenibilidad.

En resumen, las estrategias nanotecnológicas son una herramienta prometedora en la lucha contra la resistencia antimicrobiana y para proteger la salud y el medioambiente.

Referencias Bibliográficas

1. La resistencia a los antimicrobianos, acelerada por la pandemia de COVID-19. (Noviembre del 2021). Recuperado de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55928/OPSCDEAMRCOVID19220006_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Pokrajac, L., Abbas, A., Chrzanowski, W., Dias, G. M., Eggleton, B. J., Maguire, S., Mitra, S. (2021). Nanotechnology for a sustainable future: Addressing global challenges with the international Network4Sustainable nanotechnology. *ACS Nano*, 15(12), 18608–18623. doi:10.1021/acsnano.1c10919
3. Carrozza, T. J., & Brieva, S. S. (2017). Las nanotecnologías para el desarrollo inclusivo y sustentable en Argentina: una aproximación a la promoción de actividades públicas de I+D en el periodo 2007-2015. *Administración Pública y Sociedad (APyS)*, (4), 53–74. Recuperado de <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/APyS/article/view/18440>
4. Coronavirus: comprobaron la eficacia de un método de extracción de ácidos nucleicos para su diagnóstico. (s/f). Recuperado el 2 de octubre de 2023, de Gov.ar website: <https://laplata.conicet.gov.ar/coronavirus-comprobaron-la-eficacia-de-un-metodo-de-extraccion-de-acidos-nucleicos-para-su-diagnostico/>
5. Chauhan, G., Madou, M. J., Kalra, S., Chopra, V., Ghosh, D., & Martinez-Chapa, S. O. (2020). Nanotechnology for COVID-19: Therapeutics and vaccine research. *ACS Nano*, 14(7), 7760–7782. doi:10.1021/acsnano.0c04006
6. Desarrollan telas antivirales para barbijos de uso social. (s/f). Recuperado el 2 de octubre de 2023, de Gov.ar website: <https://www.conicet.gov.ar/desarrollan-telas-antivirales-para-barbijos-de-uso-social/>
7. Nov, 22. (s/f). El preocupante impacto de la pandemia de la COVID-19 en la resistencia antimicrobiana. Recuperado el 2 de octubre de 2023, de Paho.org website: <https://www.paho.org/es/noticias/22-11-2021-preocupante-impacto-pandemia-covid-19-resistencia-antimicrobiana>
8. Adebisi, Y. A., Alaran, A. J., Okereke, M., Oke, G. I., Amos, O. A., Olaoye, O. C., ... Lucero-Prisno, D. E., III. (2021). COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A review. *Infectious Diseases*, 14, 117863372110338. doi:10.1177/11786337211033870
9. (S/f). Recuperado el 2 de octubre de 2023, de Who.int website: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-losantibi%C3%B3ticos>.
- 10- Barcudi, D., Sosa, E.J., Lamberghini, R., Garneró, A., Tosoroni, D., Decca, L., y cols. Study Group of *S. aureus* in Córdoba, Argentina, Corso, A., Turjanski, A.G., Bocco, J. L., Sola, C. *J Infect*. 2019 Oct 10. pii: S0163-4453(19)30295-6
11. Horcjada, J. P., Montero, M., Oliver, A., Sorlí, L., Luque, S., Gómez-Zorrilla, S., ... Grau, S. (2019). Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(4). doi:10.1128/cmr.00031-19
12. Alertas. (s/f). Recuperado el 2 de octubre de 2023, de Com.ar website: <http://antimicrobianos.com.ar/category/alerta/>
13. Nueva Ley de Prevención y Control de la Resistencia Antimicrobiana. (2022, agosto 10). Recuperado el 2 de octubre de 2023, de Argentina.gob.ar website: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/nueva-ley-de-prevencion-y-control-de-la-resistencia-antimicrobiana>
14. One Health. (s/f). Recuperado el 2 de octubre de 2023, de Who.int website: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/one-health>
15. Mg, I., Belluzzo Bocco, Aguiló, Gaut, Del, M., Pusiol, ... Ruiz, S. E. (s/f). Hacia una salud: estudio descriptivo de los principales agentes bacterianos de otitis externa y su susceptibilidad a los antimicrobianos, en caninos de la Ciudad de Córdoba,

Argentina. Recuperado el 2 de octubre de 2023, de Org.ar website: <http://www.scielo.org.ar/pdf/invet/v22n2/v22n2a02.pdf>

16. Román, V. (2023, enero 26). Por primera vez se detectó una superbacteria resistente a 30 antibióticos en pacientes de Argentina. Recuperado el 2 de octubre de 2023, de infobae website: <https://www.infobae.com/salud/ciencia/2023/01/26/por-primera-vez-se-detecto-una-superbacteria-resistente-a-30-antibioticos-en-pacientes-de-argentina/>

17. Télam-Agencia Nacional de Noticias. (2023, enero 18). Contuvieron el brote de una bacteria resistente a todas las drogas que tiene Argentina. Recuperado el 2 de octubre de 2023, de Télam website: <https://www.telam.com.ar/notas/202301/617603-control-bacteria-malbran-resistencia-antimicrobiana.html>

18. Tian, D., Liu, X., Chen, W., Zhou, Y., Hu, D., Wang, W., ... Jiang, X. (2022). Prevalence of hypervirulent and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* under divergent evolutionary patterns. *Emerging Microbes & Infections*, 11(1), 1936–1949. doi:10.1080/22221751.2022.2103454

19. RED WHONET – Argentina. (s/f). Recuperado el 2 de octubre de 2023, de Com.ar website: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/>

20. Firanek, C., Szpara, E., Polanco, P., Davis, I., & Sloand, J. (2016). Comparison of disinfection procedures on the catheter adapter-transfer set junction. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 36(2), 225–227. doi:10.3747/pdi.2014.00319

21. Hall, C. W., & Mah, T.-F. (2017). Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 276–301. doi:10.1093/femsre/fux010

22. Ciofu, O., Rojo-Molinero, E., Macià, M. D., & Oliver, A. (2017). Antibiotic treatment of biofilm infections. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, 125(4), 304–319. doi:10.1111/apm.12673

23. Del Pozo, J. L., Alonso, M., Serrera, A., Hernaez, S., Aguinaga, A., & Leiva, J. (2009). Effectiveness of the antibiotic lock therapy for the treatment of port-related enterococci, Gram-negative, or Gram-positive bacilli bloodstream infections. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 63(2), 208–212. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2008.10.004

24. Campos, E. V. R., Pereira, A. E. S., de Oliveira, J. L., Carvalho, L. B., Guilger-Casagrande, M., de Lima, R., & Fraceto, L. F. (2020). How can nanotechnology help to combat COVID-19? Opportunities and urgent need. *Journal of Nanobiotechnology*, 18(1). doi:10.1186/s12951-020-00685-4

25. Naik, K., Srivastava, P., Deshmukh, K., Monsoor S, M., & Kowshik, M. (2015). Nanomaterial-based approaches for prevention of biofilm-associated infections on medical devices and implants. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 15(12), 10108–10119. doi:10.1166/jnn.2015.11688

26. Parmanik, A., Das, S., Kar, B., Bose, A., Dwivedi, G. R., & Pandey, M. M. (2022). Current treatment strategies against multidrug-resistant bacteria: A review. *Current Microbiology*, 79(12). doi:10.1007/s00284-022-03061-7

27. Hemeg, H. A. (2022). Combatting persisted and biofilm antimicrobial resistant bacterial by using nanoparticles. *Zeitschrift Für Naturforschung. C, Journal of Biosciences*, 77(9–10), 365–378. doi:10.1515/znc-2021-0296

28. Bush, K. (2018). Past and present perspectives on β -Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(10). doi:10.1128/aac.01076-18

29. Ying, S., Guan, Z., Ofoegbu, P. C., Clubb, P., Rico, C., He, F., & Hong, J. (2022). Green synthesis of nanoparticles: Current developments and limitations. *Environmental Technology & Innovation*, 26(102336), 102336. doi:10.1016/j.eti.2022.102336

30. Erenler, R., Gecer, E. N., Hosaflioglu, I., & Behcet, L. (2023). Green synthesis of silver nanoparticles using *Stachys spectabilis*: Identification, catalytic degradation, and antioxidant activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 659: 91-95. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.04.015>

31. Parmanik, A., Das, S., Kar, B., Bose, A., Dwivedi, G. R., & Pandey, M. M. (2022). Current treatment strategies against multidrug-resistant bacteria: A review. *Current Microbiology*, 79(12). doi:10.1007/s00284-022-03061-7

32- Bravi, V. S., Silvero C., M. J., Becerra, M. C. “Desarrollo de desinfectantes a base de extractos vegetales con nanopartículas de plata AgNP sintetizadas in situ.” Con referato. NANO 2022. XXI Encuentro de Superficies y Materiales Nanoestructurados. Río Cuarto (Córdoba), 9 al 11 de Agosto de 2022.

33- Bravi, V. S., Silvero C., M. J., Becerra, M. C. “Antimicrobial activity of a new formulation based on silver nanoparticles synthesized in situ with a plant extract from Córdoba (Argentina).” Con referato. XVII Congreso Argentino de Microbiología General. Los Cocos (Córdoba), 25 al 28 de Octubre de 2022.

34- Bravi, V. S., Silvero C., M. J., Becerra, M. C. “Development of a disinfectant formulation with silver nanoparticles and aqueous extract of *Minthostachys mollis* H.B.K.” Con referato. 2nd International Congress on Nano and Biotechnology. La Molina, Perú – 24 al 26 de Agosto de 2023.

35- Méndez Izares, C., Silvero C., M. J., Becerra, M. C. “Development of photoactivated antimicrobial coatings for inanimate surfaces based on nanoparticles”. Con referato. 2nd International Congress on Nano and Biotechnology. La Molina, Perú – 24 al 26 de Agosto de 2023.

36. Rocca, D. M. (2021). Tesis Doctoral. Búsqueda de nuevos compuestos con actividad antimicrobiana en bacterias de re-

levancia clínica. Universidad Nacional de Córdoba, Departamento de Ciencias Farmacéuticas. Facultad de Ciencias Químicas. UNC.

37. Silvero, M. J. (2016). Tesis Doctoral. Desarrollo de nuevos fotosensibilizadores para terapia fotodinámica antibacteriana. Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. UNC.

38. Nair, G. M., Sajini, T., & Mathew, B. (2022). Advanced green approaches for metal and metal oxide nanoparticles synthesis and their environmental applications. *Talanta Open*, 5(100080), 100080. doi:10.1016/j.talo.2021.100080

39. Santos-Espinoza, A., Gutiérrez-Miceli, F., Ruíz-Valdiviezo, V., & Montes-Molina, J. (s/f). El papel de los compuestos polifenólicos en la síntesis verde de nanopartículas metálicas. Recuperado el 2 de octubre de 2023, de Smbb.mx website: <https://smbb.mx/wp-content/uploads/2020/08/7-Santos-Espinoza-et-al-2020.pdf>

40. Bäumlér, W., Eckl, D., Holzmann, T., & Schneider-Brachert, W. (2022). Antimicrobial coatings for environmental surfaces in hospitals: a potential new pillar for prevention strategies in hygiene. *Critical Reviews in Microbiology*, 48(5), 531–564. doi:10.1080/1040841x.2021.1991271

41- Brady, R., Hunt, A., Visvanathan, A., Rodrigues, M., Graham, C., Rae, C., et al. Mobile phone technology and hospitalized patients: a cross-sectional surveillance study of bacterial colonization, and patient opinions and behaviours. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(6):830–5.

42- Page, K., Wilson, M., Parkin, I. P. Antimicrobial surfaces and their potential in reducing the incidence of hospital-acquired infections. *Journal of Materials Chemistry*. 2009;19(23):3819.

43- Sha, R., Singh, G. Operation Theaters: A Source of Nosocomial Infection. *Era's Journal of Medical Research*. 2019;6(1):09–13.

44- Oie, S., Hosokawa, I., Kamiya, A. Contamination of room door handles by methicillin-sensitive/ methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection*. 2002;51(2):140–3.

45- Weemering, M. L. Survival of Enterococci and Staphylococci on Hospital Fabrics and Plastic. *AORN Journal*. 2001;73(2):515–518.

46- Banerjee, D., Fraise, A., Chana, K. Letters to the Editor. *Journal of Hospital Infection*. 2019;43(1):73–5.

47- Brady, R., Fraser, S., Dunlop, M., Paterson-Brown, S., Gibb, A. Bacterial contamination of mobile communication devices in the operative environment. *Journal of Hospital Infection*. 2007;66(4):397–8.

48- Kiedrowski, L. M., Perisetti, A., Loock, M. H., Khaita, M. L., Guerrero, D. M. Disinfection of iPad to reduce contamination with *Clostridium difficile* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *American Journal of Infection Control*. 2013;41(11):1136–7.

49- Dhanalekshmi, K., Meena, K. Comparison of antibacterial activities of Ag@TiO₂ and Ag@SiO₂ core-shell nanoparticles. *Spectrochimica Acta: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2014;128:887–90.

50- Mba, I. E., & Nweze, E. I. (2021). Nanoparticles as therapeutic options for treating multidrug-resistant bacteria: research progress, challenges, and prospects. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 37(6). doi:10.1007/s11274-021-03070-x

51- Cervantes, F. J., & Ramírez-Montoya, L. A. (2022). Immobilized nanomaterials for environmental applications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(19), 6659. doi:10.3390/molecules27196659

52- Tirado-Kulieva, V. A., Sánchez-Chero, M., Palacios Jimenez, D. P., Sánchez-Chero, J., Ygnacio Santa Cruz, A. G., Minchán Velayarce, H. H., ... Carbajal Garcia, L. O. (2022). A critical review on the integration of metal nanoparticles in biopolymers: An alternative for active and sustainable food packaging. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*, 10(1), 01–18. doi:10.12944/crnfsj.10.1.01

53- Bernardo, C. N., Kling, I. C. S., Ferreira, W. H., Andrade, C. T., & Simao, R. A. (2022). Starch films containing starch nanoparticles as produced in a single step green route. *Industrial Crops and Products*, 177(114481), 114481. doi:10.1016/j.indcrop.2021.114481

54- Trujillo-Hernández, C. A., Juárez-López, A. L., Feria, J. S., Toribio-Jiménez, J., García-Ibáñez, S., Lorenzo-Santiago, M. A., & Rodolfo Rendón-Villalobos, J. (s/f). Preparation and biodegradation analysis of starch films reinforced with coconut bagasse cellulose (*Cocos nucifera* L.). Recuperado el 2 de octubre de 2023, de Ripublication.com website: https://www.ripublication.com/ijaesv16n1_01.pdf

55- Adebayo-Tayo, B., Salaam, A., & Ajibade, A. (2019). Green synthesis of silver nanoparticle using *Oscillatoria* sp. extract, its antibacterial, antibiofilm potential and cytotoxicity activity. *Heliyon*, 5(10), e02502. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02502

56-ONU Objetivos de Desarrollo Sostenible (2023). Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/sustainable-development-goals/>

Para citación de este artículo: BRAVI, Viviana Silvina; MÉNDEZ IZARES, Consuelo; MARTÍNEZ, Mariana Stefanía; SILVERO, María Jazmín; BECERRA, María Cecilia (2023) “Estrategias nanotecnológicas contra la resistencia antimicrobiana en salud y ambiente”, en Revista Bitácora Digital Volumen 10. N° 14. Pp. 73-80 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

El Impacto de la Universidad en la comunidad

Promoción del uso racional de medicamentos y gestión de residuos farmacéuticos

@divulga

Autores: ANGEL VILLEGAS, Natalia^{1 2}; BUENO, María S^{1 2}; ROSSO, Mara; FORMICA, María L.^{1 2}

Filiación Institucional: ¹ Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. ² Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. UNITEFA- CONICET. Córdoba- Argentina.

Contacto: nataliaangelvillegas@unc.edu.ar

La Universidad Nacional de Córdoba jugó un rol esencial en el proyecto "Más Allá del Vencimiento: Tomate en Serio el Descarte", implementado en La Puerta, provincia de Córdoba. Este proyecto interdisciplinario colaborativo involucró a estudiantes, profesores y farmacéuticos locales con el objetivo de crear conciencia en la comunidad sobre esta problemática, y ha tenido un impacto medible, aumentando de manera significativa la recolección de medicamentos vencidos y no utilizados en tan solo tres meses. El mismo constituye un claro ejemplo del compromiso de la Universidad con la salud pública y la sostenibilidad ambiental.

El proyecto de promoción del uso racional de medicamentos y gestión de residuos farmacéuticos, titulado "Más Allá del Vencimiento: Tomate en Serio el Descarte", destaca la influencia crucial de la Universidad en su desarrollo y en la búsqueda de soluciones sostenibles para una problemática de salud pública y ambiental. Este proyecto interdisciplinario, que involucra a profesores, estudiantes y farmacéuticos, tiene un impacto significativo en la sociedad al abordar la necesidad de concientizar sobre la importancia del uso adecuado de medicamentos y la disposición responsable de sus residuos.

Los medicamentos cumplen un rol esencial en la población, en muchos casos como mejora de la calidad de vida y bienestar de las personas (1). Su uso racional implica, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), que los pacientes reciban la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad (2,3). En otras palabras, el uso racional de medicamentos implica que las personas accedan al medicamento que necesitan, cuando y donde lo necesiten, en condiciones de efectividad y seguridad. El uso irracional e irresponsable de medicamentos limita sus beneficios terapéuticos y aumenta los riesgos de efectos no deseados. Además de garantizar el acceso a los medicamentos, se debe proveer los medios para el descarte apropiado de sus residuos como los sobrantes de medicamentos, medicamentos vencidos y/o adulterados.

El fácil acceso a los medicamentos por parte de la población, muchos de ellos al ser dispensados sin receta o por tratarse de productos de venta libre, promueven su acumulación en los domicilios. La OMS admite que la mitad de los pacientes fallan en tomar correctamente el medicamento prescrito, generalmente por intolerancia, aparición de efectos adversos, prescripción innecesaria, dispensa de cantidad incorrecta, abandono del esquema posológico o porque los síntomas remiten y comienzan a experimentar mejoras. Esto trae como consecuencia el acúmulo de medicamentos en los domicilios, los cuales pueden llegar a su fecha de caducidad o estar en mal estado por almacenamiento incorrecto. Cuando el medicamento llega a su fecha de caducidad, su eficacia deja de ser la adecuada, pudiendo causar acciones diferentes y/o adversas en el organismo, intoxicaciones o enfermedades indeseadas, si es consumido de todos modos. La acumulación de medicamentos por parte de los pacientes potencia esta peligrosidad, además de generar una cantidad considerable de potenciales residuos altamente contaminantes. La incorrecta disposición de los medicamentos vencidos o en desuso es una práctica altamente diseminada, reflejada a través del descarte conjunto con los residuos domiciliarios, en la piletta, en inodoros, entre otros (4). Cuando un medicamento vencido o en desuso se descarta junto a los residuos domiciliarios, o es depositado en lugares no controlados o de poco tratamiento, la contaminación resulta aún más significativa, ya que involucra mayores concentraciones de componentes activos que pueden transmitirse al suelo, aire, agua y a los animales y vegetales que posteriormente la misma población consume.

Un punto importante en la procura del bienestar sanitario de la población y que tiene además connotaciones ambientales, es garantizar el descarte adecuado de medicamentos y productos farmacéuticos no utilizados o vencidos por lo cual la sociedad debería ser instruida y capacitada respecto a los riesgos que pueden ocasionar estos contaminantes emergentes (4-8).

En nuestro país, el descarte ambientalmente adecuado de medicamentos provenientes de domicilios es una problemática desatendida, quizás producto de una responsabilidad legal poco definida. Por un lado, la Ley 24.051 de “Residuos Peligrosos” regula la correcta eliminación de medicamentos o productos farmacéuticos por parte de personas físicas o jurídicas responsables de la generación, transporte, tratamiento y disposición final de residuos peligrosos, quedando excluidos los residuos domiciliarios. A los efectos de esta ley, es considerado peligroso todo residuo que pueda causar daño, directa o indirectamente, a seres vivos o contaminar el suelo, el agua, la atmósfera o el ambiente en general (9). Los medicamentos y productos farmacéuticos son clasificados en el anexo II con el código Y-3. Por otro lado, en la Ley 25.916 de “Gestión de Residuos Domiciliarios”, se expresa que *“Las autoridades competentes deberán establecer, en el ámbito de su jurisdicción, programas especiales de gestión para aquellos residuos domiciliarios que, por sus características particulares de peligrosidad, nocividad o toxicidad, puedan presentar riesgos significativos sobre la salud humana o animal, o sobre los recursos ambientales”*, en los cuales pueden ser considerados los medicamentos (10).

En este contexto el proyecto de extensión universitaria **“Más allá del vencimiento: Tomate en serio el descarte”**, aborda esta problemática, teniendo como principal objetivo la sensibilización de la población sobre el uso racional de medicamentos y la concientización sobre los riesgos asociados a la automedicación asesorando sobre la forma apropiada de descarte sin comprometer el medio ambiente y la salud. Este proyecto ha sido realizado por profesores y alumnos de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba (FCQ-UNC), profesores de otras universidades, la Municipalidad de La Puerta y farmacéuticos comunitarios de esta localidad. El mismo, es producto de la fusión de dos proyectos desarrollados previamente, uno diseñado por profesores y alumnos de la FCQ-UNC, y otro elaborado por una alumna de la



Figura 1: Grupo de alumnos y docentes que realizaron el diagnóstico de situación mediante encuestas en una muestra representativa de hogares de la localidad de La Puerta, provincia de Córdoba.

carrera de Especialización en Farmacia Comunitaria desde su Oficina de Farmacia en la localidad de La Puerta. Ambos proyectos se unieron para tener un mayor impacto en la población y fue ejecutado en diferentes etapas por distintos actores.

En una primera instancia, se realizó un diagnóstico de situación de la población sobre la problemática mediante encuestas efectuadas por los alumnos y profesores, quienes llevaron a cabo visitas a una muestra de hogares de los habitantes de la localidad.

Según los resultados de esta

encuesta exploratoria, realizada como parte del proyecto de extensión en la que participaron profesores y alumnos, se reveló un dato impactante: la gran mayoría de la población desecha los medicamentos vencidos o en desuso junto a los residuos domiciliarios. De los 121 hogares encuestados, un 62% de los participantes confirmó esta práctica. En paralelo, se realizaron actividades de difusión y sensibilización sobre la problemática en medios de difusión locales. En una instancia posterior, teniendo en cuenta el resultado de las encuestas, se realizaron diferentes intervenciones. Por un lado se realizó una capacitación a través de actividades didácticas en el Instituto Provincial de enseñanza media I.P.E.M. Nº 58 General Mosconi y por otro lado se realizaron charlas abiertas a la comunidad donde se los invitó a participar en el programa de descarte de medicamentos vencidos y/o en desuso desde las farmacias comunitarias de la localidad.

El programa de descarte conjunto “Más allá del vencimiento: Tomate en serio el descarte” se

llevó a cabo desde noviembre de 2022 a marzo de 2023, en las cuatro farmacias de la localidad de La Puerta. En la misma se recibieron los sobrantes de medicamentos en buen estado, deteriorados y vencidos tanto con sus envases primarios y secundarios, como en ciertos casos desprovistos de los mismos.

En cada farmacia local, se dispuso de un “Contenedor de medicamentos” en el cual los vecinos de la localidad podían dejar “su bolsita de medicamentos”. Luego, los farmacéuticos se ocuparon



Figura 2: Jornada de capacitación en el Instituto Provincial de enseñanza media I.P.E.M. Nº 58 General Mosconi.

de clasificar estos medicamentos descartados en sólidos y líquidos, haciendo su correcta eliminación en bidones rotulados con la corriente de residuo peligroso Y-3 por separado según esta clasificación, para la cual primero debieron ser despojados de sus envases primarios y secundarios los cuales también fueron clasificados en cartón, papel, plástico o vidrio. Al finalizar la campaña, los bidones con los residuos de medicamentos fueron entregados a una empresa de tratamiento de residuos peligrosos habilitada para llevar a cabo su segura disposición final.

El desarrollo de este tipo de proyectos colaborativos lleva a reflexionar que el impacto positivo alcanzado, es fruto del compromiso de cada uno de los involucrados. En este sentido, la Universidad desempeñó un papel fundamental en este proyecto al proporcionar el conocimiento necesario sobre la problemática. Los profesores y docentes aportaron sus conocimientos sobre salud, medio ambiente y gestión de residuos, mediante estrategias didácticas de comunicación e intervención en espacios de la comunidad. Este proyecto evidencia que la Universidad ofrece un espacio de colaboración donde estas disciplinas se unen para abordar un problema complejo desde múltiples perspectivas.

Uno de los aspectos más destacados del proyecto es la participación activa de los estudiantes universitarios. Los alumnos de grado de la carrera de Farmacia desempeñaron un papel esencial al llevar a la práctica los principios de uso racional de medicamentos y gestión de residuos farmacéuticos que han aprendido durante la carrera. Esta participación no solo les brindó una experiencia formativa en el campo de la Farmacia Comunitaria acercándolos a un contexto de prácticas profesionales, sino que también les permitió contribuir directamente al bienestar de la comunidad. La presencia de los estudiantes en las actividades de relevamiento y sensibilización sobre la problemática en contacto directo con los vecinos de la comunidad, refuerza el mensaje de que los farmacéuticos no solo son dispensadores de medicamentos, sino también asesores en el uso responsable de estos. La participación de los estudiantes no solo enriquece sus conocimientos, sino que también mejora la percepción de la profesión farmacéutica en la sociedad. El proyecto también involucró a referentes de otras universidades en estas temáticas, nutriéndose de experiencias previas en la problemática, lo cual permitió ampliar su alcance y promover la interdisciplinariedad. Esto refleja la naturaleza colaborativa del enfoque de la Universidad para abordar problemas complejos.

Otro componente clave del proyecto fue la colaboración con los farmacéuticos de las farmacias comunitarias locales. Los farmacéuticos no solo son expertos en medicamentos, sino que también son miembros activos de la comunidad. Su participación fue esencial para la implementación efectiva del programa de descarte de medicamentos vencidos y en desuso, ya que constituyen la primera línea de consulta diaria de la comunidad sobre toda información relacionada a medicamentos, son quienes llevan a cabo el trabajo de clasificación para el descarte adecuado y promueven la adherencia al programa gracias al vínculo de confianza con la comunidad gestado en el tiempo. Es así que, trabajando en estrecha colaboración con los estudiantes y los profesores universitarios, los farmacéuticos realizaron tareas de educación farmacéutica en la comunidad, resultando un eslabón fundamental para que el proyecto se lleve adelante.

En este proyecto, destacamos la labor previa esencial realizada por la Farmacéutica Mara Rosso desde su Farmacia Oficinal como parte de su tesis final para la carrera de Especialización en Farmacia Comunitaria. Además, resaltamos la colaboración fundamental de la Municipalidad de la Localidad, que proporciona los recursos financieros necesarios para asegurar la continuidad de la ejecución de programas de descarte de medicamentos vencidos o en desuso.

Un componente crucial en el trabajo de la farmacéutica fue la sensibilización de la comunidad,

la cual se llevó a cabo mediante una serie de estrategias. Entre ellas, se destaca la creación de una "mascota" hecha con materiales reciclables, conocida como "RAMÓN", un nombre elegido por la propia población a lo largo de diversas jornadas que involucraron a estudiantes de diferentes instituciones y a la comunidad en general.

En la campaña conjunta, RAMÓN cumplió la función de ser el contenedor de los medicamentos vencidos en cada farmacia participante. Además, otro pilar fundamental que emerge de este trabajo es la implementación de una Ordenanza local impulsada por el proyecto (11), la cual ratifica el compromiso del municipio y garantiza la continuidad en el tiempo de estas iniciativas.

Cabe destacar que la Universidad también brindó recursos técnicos y logísticos para la ejecución del proyecto. La creación de material de difusión y didáctico para las actividades de sensibilización y concientización sobre el descarte seguro de residuos de medicamentos, la movilidad de estudiantes y profesores, y la gestión de la recolección de estos residuos en la campaña conjunta son ejemplos de cómo la institución facilita



Figura 3. "Ramón", la mascota hecha con materiales reciclables que se utilizó como contenedor durante la campaña de recolección de medicamentos.

la implementación práctica del proyecto. Sin dudas, la infraestructura de la Universidad y su capacidad de movilizar recursos resultan esenciales para llevar a cabo un proyecto de esta envergadura.

Además de su influencia en el desarrollo y ejecución del proyecto, la Universidad también tiene un papel en la documentación y evaluación de los resultados. La recopilación de datos sobre la efectividad del proyecto y la percepción de la comunidad es fundamental para medir su impacto y realizar mejoras continuas. Los investigadores y

profesores universitarios desempeñan un papel fundamental en esta fase de análisis y evaluación. En este sentido, el impacto de la Universidad en la proporción de soluciones ante la problemática puede verse reflejado en resultados mensurables en el marco de la campaña de descarte llevada a cabo en el proyecto conjunto, logrando en 3 meses recolectar más de la mitad de la cantidad de kilos que se habían logrado juntar en los tres años previos al vínculo con la universidad.

En resumen, el proyecto "Más Allá del Vencimiento: Tomate en Serio el Descarte" destaca el impacto positivo que la Universidad puede tener en la promoción del uso racional de medicamentos y la gestión adecuada de residuos farmacéuticos. A través de la colaboración interdisciplinaria, la participación de estudiantes universitarios y la contribución de farmacéuticos locales, este proyecto abordó una problemática de salud pública y ambiental de manera integral. Los resultados reflejan que la Universidad no solo proporciona el conocimiento necesario, sino que también facilita la implementación y evaluación efectiva del programa, lo que demuestra su compromiso con la comunidad y la sostenibilidad ambiental.

Bibliografía

1. Manzollito, B. (2020) Recolección en la farmacia de medicamentos sin uso o vencidos: Una solución a la disposición de medicamentos en el hogar. Coordinación en Desarrollo y Ambiente, Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Portal de Información- Medicamentos Esenciales y Productos de Salud Un recurso de la Organización Mundial de la Salud. [Actualización: 09/02/2015]. [Acceso: 06/04/2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4874s/1.html#Js4874s.1>
3. Centro de Información de Medicamentos CIME. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nación de Córdoba, Boletín Informativo Número 9.
4. La organización panamericana de la salud OPS, The Ground Water Foundation US.Y de www.canadapharma.org
5. Elorriaga Y. y col. (2012) Contaminantes emergentes: Productos farmacéuticos en el medio ambiente. Actas 7mo. Congreso de Medio ambiente AUGM. Universidad Nacional de La Plata, Argentina.
6. UNESCO (2017) Presentación pública del Informe Mundial de las Naciones Unidas sobre el Desarrollo de los Recursos Hídricos. Disponible en <https://es.unesco.org/news/son-aguas-residuales-nuevo-oro-negro> (último acceso 26/05/22).
7. Cabrejas, J.M., Gonzalez D. (1998) El Residuo Farmacéutico. Monografía V – Los residuos y sus riesgos para la salud. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid (España).
8. Garrido, A. Metodología para la eliminación de medicamentos en el hogar. Las Tesinas de Belgrano. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Ciudad Autónoma de Buenos Aires 2010.
9. Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina. Ley 24.051. Residuos Peligrosos. Buenos Aires. 1992.
10. Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina. Ley 25.916. Gestión de residuos domiciliarios. Buenos Aires. 2004.
11. Honorable Concejo Deliberante de la Municipalidad de La Puerta. Ordenanza N° 788. Gestión de Medicamentos deteriorados, vencidos y/o en desuso de origen domiciliario La Puerta, 2022.

Para citación de este artículo: ANGEL VILLEGAS, Natalia; BUENO, María S; ROSSO, Mara; FORMICA, María L. (2023) “El Impacto de la Universidad en la Comunidad. Promoción del Uso Racional de Medicamentos y Gestión de Residuos Farmacéuticos”, en Revista Bitácora Digital Volumen 10. N° 14. Pp. 81-86 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Economía circular: Desafíos y oportunidades para la química

Autores: SUELDO OCCELLO, Valeria.

Filiación Institucional: Departamento de Físicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. INFIQC-CONICET. Córdoba- Argentina.

Contacto: vsueldooccello@unc.edu.ar

En Argentina, la legislación vigente diferencia los residuos sólidos urbanos (RSU) de aquellos que por su peligrosidad o impacto ambiental requieren un tratamiento específico, tales como los residuos peligrosos o los residuos especiales de generación universal (REGU), entre los que se encuentran los aceites vegetales o minerales usados, residuos de aparatos eléctricos y electrónicos (RAEEs), pilas, baterías, lámparas que contienen mercurio, neumáticos o medicamentos (1). A pesar de la aparente inocuidad de los residuos sólidos urbanos, estos también producen graves problemas ambientales. En nuestro país se generan diariamente 49.000 toneladas de RSU (18.000.000 toneladas anuales), con un promedio de 1,15 kg/hab/día (1). En particular, en la provincia de Córdoba, el 70 % de las 3.300 toneladas de residuos generados por día se depositan en seis rellenos sanitarios y el resto, en aproximadamente 300 basurales a cielo abierto (2). Dada la enorme cantidad de desechos y los potenciales riesgos e impactos negativos sobre el ambiente y la calidad de vida de la población, las inadecuadas gestión y disposición final de los residuos se ubican entre los principales problemas ambientales de nuestro territorio. Aun cuando la totalidad de los desechos generados se dispusieran en rellenos sanitarios, el simple traslado desde el punto de origen del residuo hasta estos lugares supone costos ambientales y económicos.

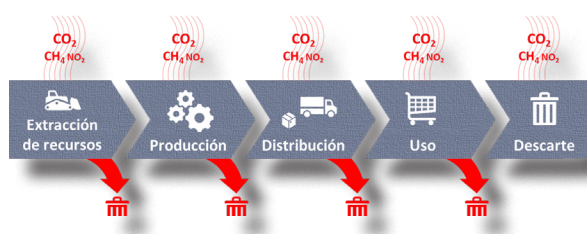


Figura 1. Etapas sucesivas en la que se consumen recursos naturales materiales y energéticos, así como también se producen residuos sin considerar las consecuencias ambientales, sociales y económicas.

La cantidad de desechos generados y sus impactos ambientales, sociales y económicos han aumentado significativamente en el último siglo como consecuencia de diversos factores: el modelo lineal de producción y hábitos de consumo (uso y descarte), que abarcan una serie de pasos que se inician con la extracción de recursos naturales que forman parte del producto o que son necesarios para su producción o distribución y finaliza con la disposición final del residuo (Figura 1); la gran variedad de productos y materiales desarrollados; el crecimiento

demográfico; la ausencia de políticas integrales y/o de regulaciones; las oscilaciones del precio de los materiales reciclados y/o la competencia respecto al material virgen; la expansión del consumo, entre otros. Por lo cual, la problemática de los residuos no es un fenómeno local y, a pesar de que varios países han comenzado a tomar medidas siguiendo diversos enfoques, se proyecta que para el año 2050 la cantidad de RSU a nivel mundial duplicará los valores actuales (3, 4).

Residuos como recursos

En la década de 1970, la creciente preocupación por los evidentes impactos adversos del desarrollo industrial, como la disminución de los recursos naturales



Figura 2. Orden de prioridad de las distintas acciones para tratar los residuos a fin de minimizar su eliminación en rellenos sanitarios.

y la contaminación ambiental causada por los desechos, provocó un cambio en la percepción de los residuos y su manejo. Desde entonces, se ha avanzado en el estudio del impacto de distintos tipos de residuos, la identificación de elementos recuperables y la jerarquización de las acciones para revalorizarlos, así como en la implementación de políticas y la elaboración de normativas y regulaciones dirigidas a su gestión. Con el propósito de reducir el impacto ambiental y optimizar el aprovechamiento de recursos, la jerarquía de gestión de resi-

duos representa una secuencia de pasos que puede variar según la fuente, pero que en esencia establece un orden de prioridad en las acciones a seguir para el manejo de residuos en base al consumo de energía y la preservación de los materiales durante el máximo tiempo posible (Figura 2). En este enfoque, la prevención se considera la acción más deseable, mientras que en el extremo opuesto se encuentra la disposición final de residuos en vertederos, tratamiento que continúa prevaleciendo, independientemente del nivel de desarrollo del país.

Economía circular

En los últimos años, el concepto de economía circular (Figura 3) ha crecido como respuesta a las limitaciones del modelo lineal de producción y consumo que predomina desde la primera revolución industrial (5, 6). El objetivo principal de la economía circular es lograr procesos de producción y consumo cerrando ciclos mediante el uso eficiente de recursos materiales y energéticos y el incremento de la vida útil de los productos y materiales. La economía circular busca este cierre de ciclos y la reducción de los residuos generados ya sea reutilizando para extender la vida útil de los productos mediante la reparación, remanufacturación,



Figura 3: Proceso integral que optimiza los recursos materiales y energéticos que se consumen y revaloriza los residuos que se generan en las distintas etapas con el objeto de disminuir la explotación de recursos naturales y también reducir la cantidad de desechos descartados o enterrados.

actualización y modernización, o aprovechando el material de los productos al final de su vida útil a través del reciclaje.

De esta manera, la economía circular se plantea como una alternativa en la que, al igual que en los ciclos biogeoquímicos de la naturaleza, la materia circula. Este cambio de paradigma representa un gran desafío, ya que la mayoría de los productos y servicios han sido diseñados desde una perspectiva de producción-uso-descarte que asume que la disponibilidad de recursos es ilimitada y que los residuos carecen de valor.

Hace dos décadas, China comenzó a promover activamente su visión de una "civilización ecológica" a través de la implementación de diversas estrategias y políticas para favorecer la reutilización y el reciclaje, haciendo foco en la innovación industrial (6). A su vez, en el año 2015, la Unión Europea impulsó el Plan de Acciones para una Economía Circular, una serie de medidas destinadas a modernizar su ciclo económico, no sólo mediante la gestión de los residuos y el aprovechamiento de los recursos recuperados de los mismos, sino también a través de la reevaluación de las fases de diseño, producción y consumo. A diferencia de China, que ha adoptado un enfoque de arriba hacia abajo basado en políticas nacionales que fomentan la responsabilidad ambiental y orientan las estrategias de desarrollo, la Unión Europea sigue una aproximación ascendente al promover el empoderamiento de la ciudadanía y la formación de estructuras no gubernamentales, como iniciativas lideradas por organizaciones ambientales o la sociedad civil, con el objetivo de avanzar hacia un modelo circular. No obstante, ambas comparten una perspectiva común en lo que respecta a los principios de la economía circular, que se centran en la reducción de residuos y la eficiencia en el uso de recursos, promoviendo una mayor circulación de materiales. Esto también contribuiría a reducir la dependencia de la materia prima proveniente de otros países y a evitar la exportación de desechos.

Desafíos de la química en la economía circular

En la década de 1990, la química verde surge como una respuesta a la necesidad de adoptar medidas preventivas para reducir los daños ambientales y los problemas de salud ocupacional y mitigar los riesgos laborales estrechamente vinculados con las actividades industriales (7). Desde entonces, la química verde ha motivado mediante sus 12 principios el desarrollo de productos y procesos más sustentables tanto a nivel académico como industrial. Sin embargo, como esta respuesta se ha basado en el modelo lineal, el avance hacia una economía circular requiere reconsideraciones. Mientras que algunos autores plantean contextualizar la química verde en la economía circular manteniendo sus principios (6), otros los reformulan integrando la química en la economía circular, de manera que le otorga un enfoque sistémico (7). Aunque estas perspectivas difieren, coinciden en la noción de que la química debe trascender el producto o el proceso en sí, evaluando el ciclo de vida de los productos y materiales para asegurar el flujo de los residuos, en definitiva, de la materia, y reducir al mínimo los requerimientos energéticos. Por lo tanto, en el marco de la Agenda 2030 establecida por la ONU para promover el desarrollo sostenible abordando desafíos globales, los aportes de las diferentes disciplinas de la química resultan esenciales para la transición hacia una economía circular, considerada un impulsor clave para alcanzar varios de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS).

Esta transición impone importantes desafíos ya que la mayoría de los productos que se consumen fueron concebidos para una cultura de descarte, en la que se usan recursos sin consideraciones respecto a su disponibilidad o escasez y se eliminan productos desaprovechando su reservorio de materiales y energía. Este cambio requiere una reevaluación de cómo la química puede intervenir en este modelo sostenible, es decir, teniendo en cuenta los

aspectos ambientales, sociales y económicos. Por un lado, se plantea la necesidad de revisar procesos y productos en base al ciclo de vida del producto (LCA, por sus siglas en inglés) (5, 7), una herramienta que puede contribuir a monitorear y diseñar estrategias para establecer ciclos cerrados, minimizando los impactos ambientales negativos mediante la optimización del uso de los recursos materiales y el consumo energético, y la reducción de los residuos, sin dejar de considerar la viabilidad económica. Se busca también aplicar esta estrategia al desarrollar nuevos procesos, productos y/o materiales, así como pensar en enfoques innovadores, como que servicios podrían ofrecerse para mantener el flujo de los materiales. Asimismo, es relevante realizar un análisis específico de cada producto y/o material y su función ya que en el contexto de la economía circular, por ejemplo, el uso de fuentes renovables o la biodegradabilidad no son necesariamente las características más deseables (7, 8). Dada la complejidad y el alcance de estos ciclos, resulta entonces fundamental la vinculación entre diversos actores y disciplinas para garantizar la circularidad.

Bibliografía

- (1) Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible. Informe del estado del ambiente 2020. Buenos Aires (Argentina): Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible; 2021.
- (2) Gobierno de la Provincia de Córdoba. Programa Córdoba Limpia. <https://www.cba.gov.ar/programa-cordoba-limpia/>
- (3) Chen D., Bodirsky B., Krueger T., Mishra A., Popp A. The world's growing municipal solid waste: Trends and impacts. *Environ. Res. Lett.* (2020) 15: 074021.
- (4) Naciones Unidas. Día Internacional de Cero Desechos: La ONU aboga por el cambio hacia una economía circular (2023). <https://news.un.org/es/story/2023/03/1519822>
- (5) Stahel W. Circular economy. *Nature* (2016) 531: 435-438.
- (6) Ncube A., Mtetwa S., Bukhari M., Fiorentino G., Passaro R. Circular economy and green chemistry: The need for radical innovative approaches in the design for new products. *Energies* (2023) 16: 1752.
- (7) Keijer T., Bakker V., Sloopweg C. Circular chemistry to enable a circular economy. *Nat. Chem.* (2019) 11: 190-195.
- (8) Clark J., Farmer T., Herrero-Davila L., Sherwood J. Circular economy design considerations for research and process development in the chemical sciences. *Green. Chem.* (2016) 18: 3914-3934.

Para citación de este artículo: SUELDO OCCELLO, Valeria. (2023) "Economía circular: Desafíos y oportunidades para la química", en Revista Bitácora Digital Volumen 10. N° 14. Pp. 87-90 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Antibióticos ¿contaminantes de preocupación emergente en Córdoba?

Antibióticos en sistemas acuáticos

Autores: AMÉ, María V.¹; BERTRAND, Lidwina¹; VALDÉS, María E.²

Filiación Institucional: ¹ Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. CIBICI-CONICET. ² Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. ICYTAC- CONICET. Córdoba- Argentina.

Contacto: valeria.ame@unc.edu.ar

Resumen

Los antibióticos son contaminantes de preocupación emergente que contribuyen a la aparición, selección y propagación de bacterias resistentes. Se informa sobre la presencia y concentración de antibióticos en el río Suquía y en peces de consumo. Además, se calculó el riesgo para la biota acuática y el consumo humano.

Abstract

Antibiotics are among the contaminants of emerging concern contributing to the emergence, selection, and spread of antibiotic-resistant bacteria. The presence and concentration of antibiotics in the Suquía River and in fish for consumption is reported. Additionally, the risk to aquatic biota and human consumption was calculated.

Introducción

Los contaminantes de preocupación emergente son contaminantes químicos previamente desconocidos o no reconocidos como contaminantes, cuya presencia en el medio ambiente no es necesariamente nueva, pero sí la preocupación por sus posibles consecuencias. En este grupo de contaminantes se incluyen una amplia variedad de productos de uso diario con aplicaciones tanto en actividades productivas como domésticas (1). Algunos de ellos, a raíz de las intensas investigaciones llevadas a cabo en los últimos años, han sido incluidos en la lista de sustancias prioritarias para su control en aguas (2).

Entre los contaminantes emergentes que demandan una mayor y más urgente atención debido a la escasez de datos ambientales y ecotoxicológicos, a la falta de disponibilidad de métodos para su análisis, y a las posibles consecuencias de su presencia en el medio ambiente se encuentran: los retardantes de llama, en particular los polibromados; los compuestos perfluorados; los plaguicidas polares y sus metabolitos; algunos nanomateriales (de carbono y metálicos); microplásticos; productos de cuidado personal y productos farmacéuticos tanto de uso humano como veterinario. Estos últimos han generado mucha preocupación y han sido el centro de numerosas investigaciones en los últimos años (3).

Los antimicrobianos, en particular, son un grupo de compuestos muy variados en su estructura química, efecto y mecanismo de acción. Su presencia en el ambiente preocupa principalmente por el desarrollo de la resistencia antimicrobiana que limita el posible tratamiento de infecciones (3).

Una vez que la persona o animal consume un antibiótico, éste se metaboliza parcialmente dando lugar a la excreción de diversos compuestos químicos activos a través de la orina y las heces. Dependiendo de la familia de antibióticos, entre el 10 y el 90% de los antibióticos consumidos se excretan con su estructura química original. Así se liberan al ambiente a través del estiércol animal o de aguas residuales que luego serán tratadas en plantas de tratamiento de líquidos cloacales (PTLC). Las PTLC se consideran una fuente importante de antibióticos cuando se descargan en cuerpos de agua superficiales receptores ya que no están diseñadas para eliminar este tipo de compuestos. Otras fuentes de contaminación con antibióticos pueden ser las lixiviaciones de vertederos, efluentes de hospitales e industrias de producción de antibióticos con métodos de tratamiento de sus residuos insuficientes o deficientes (3). Una vez en el medio acuático o terrestre pueden bioacumularse en la biota expuesta (Figura 1).

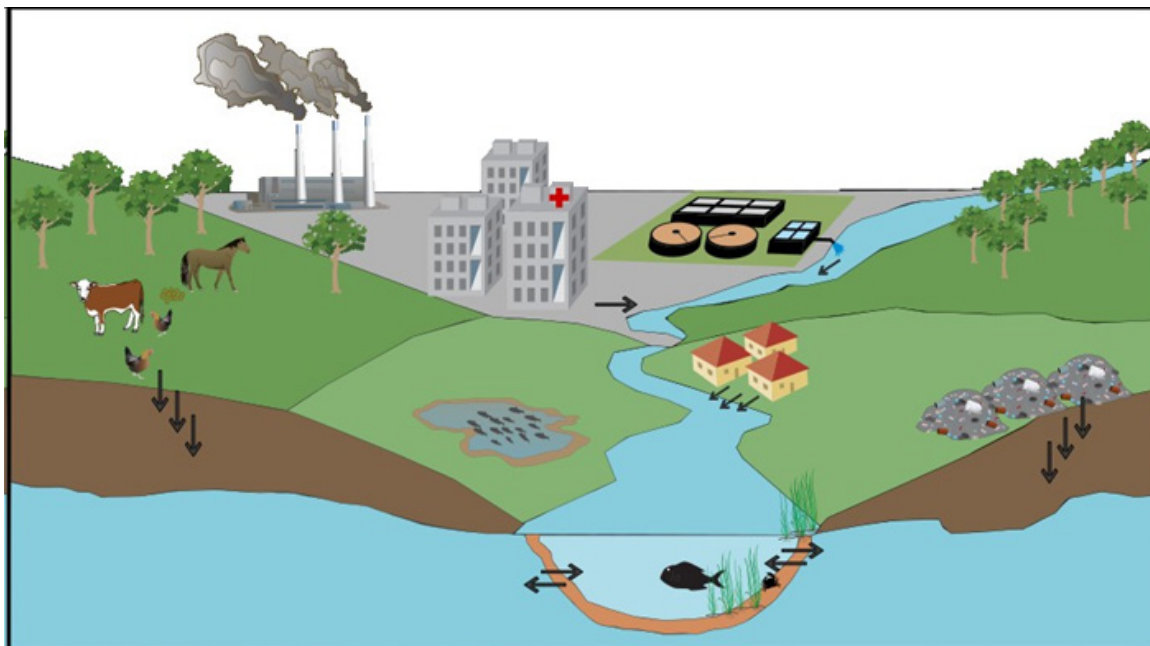


Figura 1. Los antibióticos son susceptibles de ingresar al ambiente a través de distintas vías o fuentes de descarga. Entre ellas podemos identificar la descarga de efluentes provenientes de centros de salud (1), de plantas de tratamiento de efluentes cloacales (2) e industrias (3); infiltraciones provenientes de pozos ciegos o sangrías de asentamientos urbanos (4); lixiviados provenientes de desechos (heces y orina) de animales domésticos (5) y de vertederos o basurales a cielo abierto (6). Además, pueden utilizarse en la cría y producción de animales como el ganado y peces (acuicultura, 7). Una vez en el ambiente, los antibióticos podrán ser acumulados por seres vivos que se encuentren en contacto con ellos como peces, crustáceos, plantas, entre otros (8). (Imagen editada a partir de Chacón et al., 20224)

Antibióticos en el Río Suquía

El río Suquía (Córdoba-Argentina) está formado por la confluencia de los ríos San Antonio y Cosquín, con aportes menores de los arroyos Los Chorrillos y Las Mojarras. Sus aguas están contenidas por la presa San Roque formando el embalse con el mismo nombre. Aguas abajo del

embalse, el río Suquía atraviesa la ciudad de La Calera primero (aprox. 33000 habitantes) y luego la ciudad de Córdoba (aprox. 1,4 millones de habitantes). Cuando abandona Córdoba recibe el efluente de la PTLC de la ciudad, para luego fluir por aproximadamente 150 km hacia el noreste, hasta su desembocadura en el extremo suroeste de la laguna Mar Chiquita. Estudios realizados en su cuenca manifiestan un gradiente ambiental significativo entre su cuenca alta, media y baja, con un gran impacto ejercido por la ciudad de Córdoba. Para estudiar la presencia y distribución de antibióticos en el tramo urbano del río Suquía se tomaron muestras en 5 sitios: S1 ubicado antes de la ciudad de Córdoba; S2 en el tramo urbano, en un área de basurales a cielo abierto; S3 aguas abajo del límite Este de la ciudad, con descargas de escorrentías pluviales, antes de la PTLC; S4 6 km aguas abajo de la PTLC; S5 10 km aguas abajo de la PTLC (Figura 2).

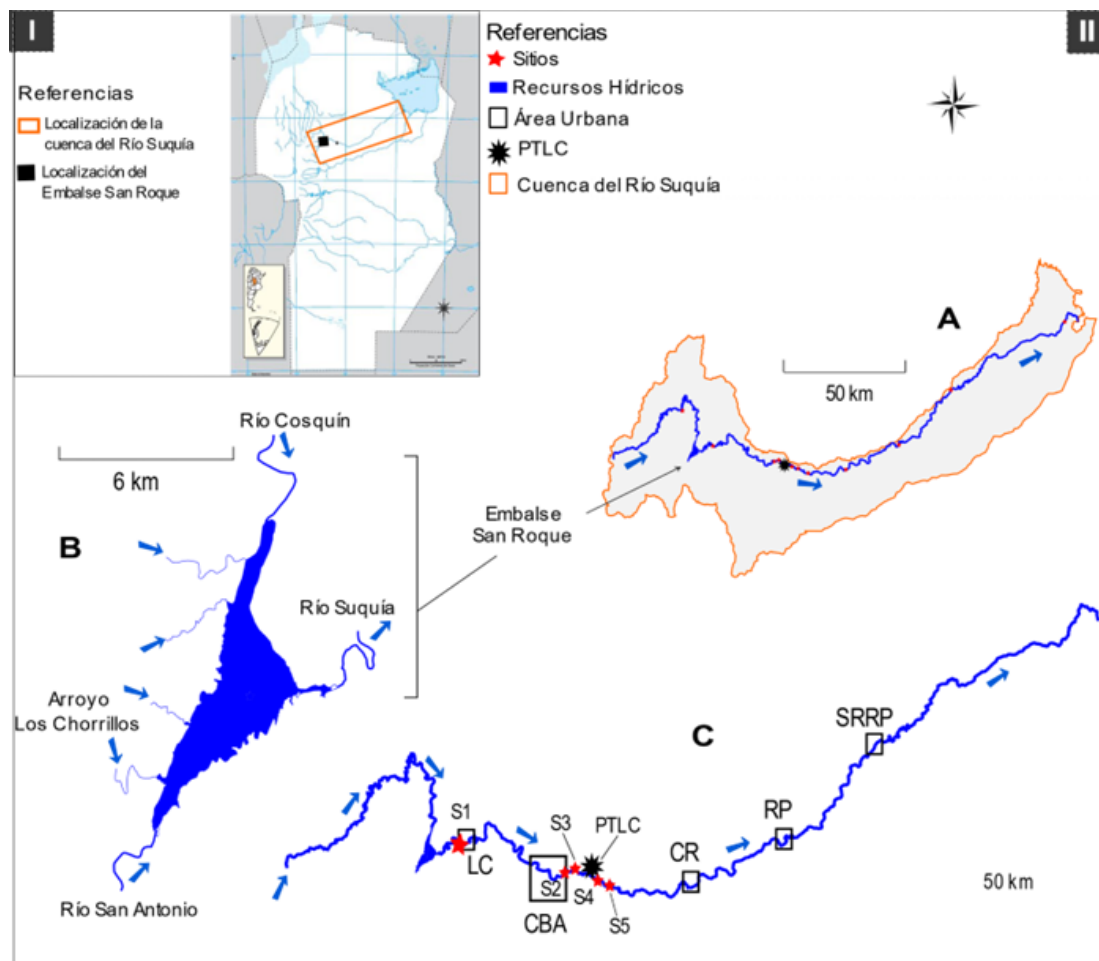


Figura 2. Localización de la cuenca del Río Suquía en la Provincia de Córdoba (I). Detalle del área de la cuenca (A), confluencia del arroyo Los Chorrillos, los Ríos Cosquín y San Antonio en el Embalse San Roque y sector de la cuenca alta del Río Suquía (B), detalle del curso del Río Suquía antes de desembocar en la Laguna Mar Chiquita (C). Se indican las principales áreas urbanas ubicadas a orillas del río, incluyendo La Calera (LC), Ciudad de Córdoba (CBA), Corazón de María (CR), Río Primero (RP) y Santa Rosa de Río Primero (SRRP). Se indican los sitios estudiados (estrella roja, S1, S2, S3, S4 y S5) donde fueron tomadas las muestras de agua, sedimento y perifiton para el análisis de antibióticos. Además, se señala la ubicación de la planta de tratamiento de líquidos cloacales (estrella negra, PTLC).

Se recolectaron muestras de agua, perifiton y sedimentos en muestreos realizados en época seca y lluviosa en el año 2016 para evaluar la presencia de múltiples antibióticos por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. En las muestras de agua se estudiaron

43 antibióticos y 4 metabolitos. En el 80% de muestras analizadas se encontró al menos un antibiótico. Las concentraciones variaron entre 0,003 y 0,29 $\mu\text{g L}^{-1}$ correspondiendo la máxima concentración a cefalexina en las muestras tomadas 6 km aguas abajo de la PTLC. En el perifiton se estudiaron 36 antibióticos. Al igual que en agua, el 80% de muestras analizadas tenía al menos un antibiótico. Las concentraciones variaron entre 2 y 652 $\mu\text{g kg}^{-1}$ peso seco, siendo ciprofloxacina el antibiótico encontrado en mayor concentración 10 km aguas abajo de la PTLC. Finalmente, en sedimentos se estudiaron 31 antibióticos, con un 40% de muestras positivas para al menos un compuesto. Las concentraciones variaron entre 2 y 34 $\mu\text{g kg}^{-1}$ peso seco, con la máxima concentración de ofloxacina en el sitio ubicado 10 km aguas abajo de la PTLC. Claritromicina, Ofloxacina y trimetoprima se encontraron en las 3 matrices estudiadas. Si bien las concentraciones comienzan a detectarse en el tramo urbano del río, el número de compuestos detectados, al igual que su concentración, aumentan aguas abajo de la PTLC corroborando que sería la principal fuente de antibióticos en el tramo urbano del río (2,3). Por otra parte, los antibióticos se acumulan preferencialmente en el perifiton y no en sedimentos (2; Figura 3).

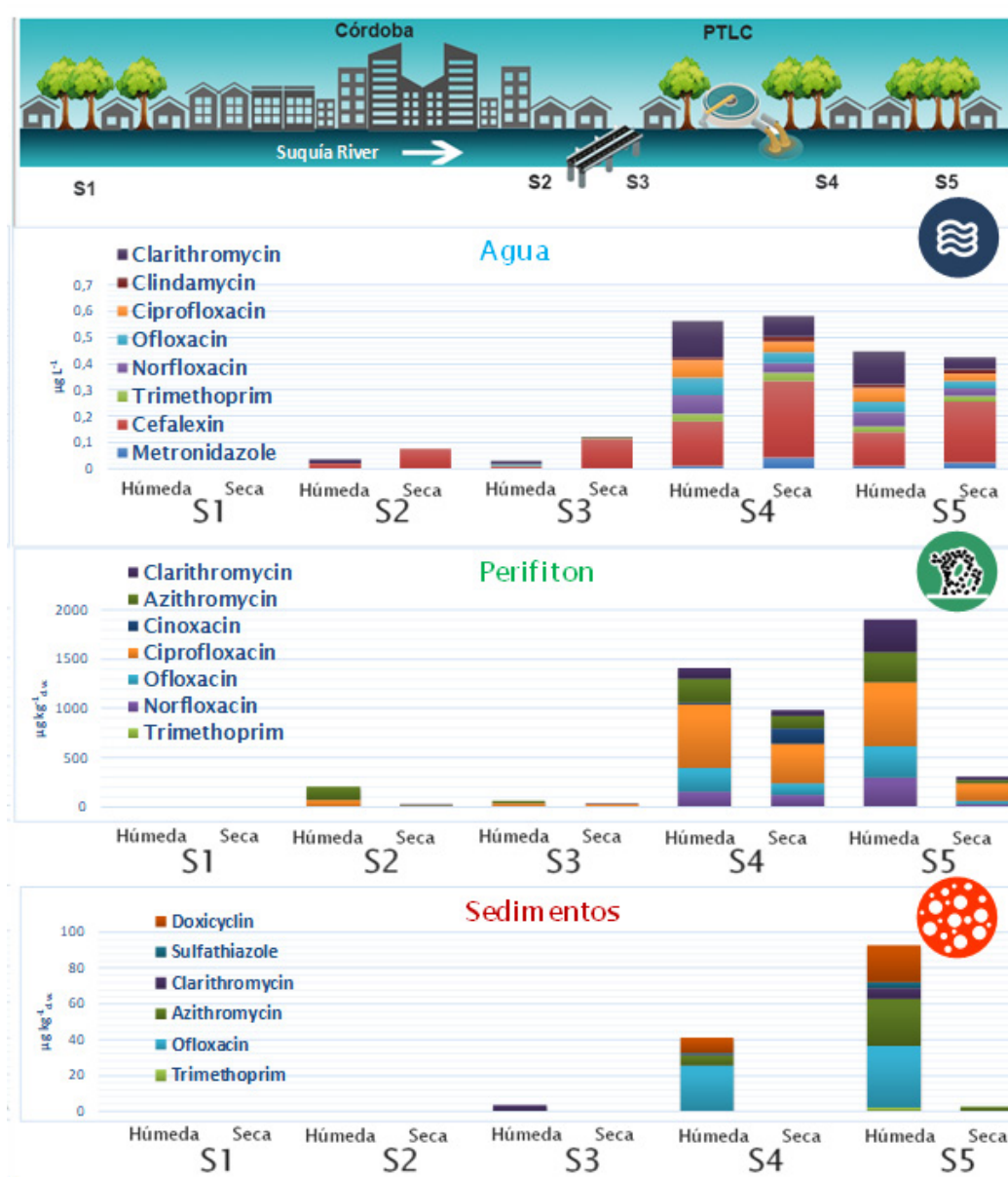


Figura 3-Concentración de antibióticos medidos en agua ($\mu\text{g L}^{-1}$), perifiton ($\mu\text{g kg}^{-1}$, peso seco) y sedimentos ($\mu\text{g kg}^{-1}$, peso seco).

Antibióticos en peces de consumo

Los antibióticos pueden encontrarse en el ambiente en concentraciones muy bajas que no afectan el crecimiento o supervivencia de las bacterias (concentración inhibitoria mínima, MIC por sus siglas en inglés). Sin embargo, estas concentraciones pueden provocar la selección de bacterias resistente a antibióticos (ARB, por sus siglas en inglés). La presencia de residuos de antibióticos (concentraciones muy bajas) podría acelerar la evolución de las ARB y de los genes de resistencia a los antibióticos (ARGs, por sus siglas en inglés) en el medio ambiente (5). La acuicultura es una fuente de contaminación con antibióticos ya que estos compuestos se utilizan en la producción para tratar individuos infectados o de forma profiláctica, administrándolos directamente en el agua o a través de alimentos medicamentosos (6). Muchos de los antibióticos utilizados en esta industria son también de uso humano, lo cual puede generar resistencia a los antibióticos reduciendo su eficacia en la medicina humana. Este uso también puede promover la aparición ARB en los peces de cultivo y transmitir la resistencia a las poblaciones de peces salvajes y a otros organismos presentes en el medio ambiente. La acuicultura, por lo tanto, puede ser un excelente medio para que las bacterias adquieran ARGs. Por estas razones es usual que en los entornos de acuicultura se encuentren ARGs de sulfamidas, tetraciclinas y macrólidos (7). Teniendo en cuenta estos antecedentes se buscó en primer lugar estudiar la presencia de antibióticos en pescados comerciales vendidos en la ciudad de Córdoba (Argentina). Se analizaron muestras de músculo de *Piaractus mesopotamicus* (pacú), *Prochilodus lineatus* (sábalo), *Oncorhynchus mykiss* (trucha) y *Coho o Silver salmon* (salmón) adquiridas en pescaderías y supermercados de Córdoba entre 2017 y 2019. Se detectaron 42 de los 46 antibióticos analizados. El mayor número de antibióticos se encontró en el pacú (40), seguido del sábalo (37), la trucha (31) y finalmente el salmón (14). Las concentraciones medias y máximas variaron entre 0,04 y 986,08 y 0,50-11558 μgkg^{-1} (pacú), 0,06-172,48 y 0,41-1151,25 μgkg^{-1} (sábalo), 0,04-107,08 y 0,52-620,22 μgkg^{-1} (trucha) y 0,16-45,65 y 0,60-92,58 $\mu\text{g kg}^{-1}$ (salmón). Los antibióticos enrofloxacin (Fluoroquinolona), claritromicina (Macrólido), roxitromicina (Macrólido), y las tetraciclinas doxyciclina y oxytetraciclina se detectaron en el 100 % de las muestras. Se detectaron también otros antibióticos en las muestras de peces estudiadas, pero con menor frecuencia. A saber, cloranfenicol (40,7%), moxifloxacin (48,2%), ofloxacin (40,7%), eritromicina (85,2%), tilosina (59,3%), penicilina V (25,93%), ácido oxolínico (74,1%) y sulfaguanidina (85,2%). Además, florfenicol (7,4%) sólo se detectó en la trucha, mientras que la nitrofurantoína (3,7%) y la oxacilina (7,4%) sólo se detectaron en el pacú (8).

Teniendo en cuenta estos resultados, se realizó un análisis de residuos de antibióticos en muestras de salmón de acuicultura y en truchas silvestres de una región de Chile. El fin de este estudio fue buscar identificar patrones de antibióticos que indiquen fuentes de contaminación con antibióticos urbanas o de acuicultura. Las muestras se recolectaron semanalmente desde diciembre de 2018 hasta finales de mayo de 2019 en un establecimiento de acuicultura continental (salmón), mientras que, en el mismo período, se obtuvieron muestras de truchas silvestres capturadas por pescadores locales en arroyos cercanos al establecimiento de acuicultura (cercanías de la localidad de Licanray y el Parque Nacional Villarrica, Región de la Araucanía, Chile, Figura 4).

Se detectaron 32 de los 46 antibióticos monitoreados en muestras de trucha silvestre y salmón de acuicultura. Todas las muestras fueron positivas para al menos un antibiótico. En las muestras de peces de acuicultura se detectaron 24 antibióticos, mientras que se detectaron 21 en las muestras de peces salvajes. Sin embargo, la frecuencia de detección fue mayor en los peces salvajes (18,5%) que en los de acuicultura (14,0%). Catorce antibióticos se detectaron tanto en

las muestras de trucha como en las de salmón. Las concentraciones medias y máximas de antibióticos fueron más altas para las muestras de trucha silvestre que para las de salmón de acuicultura. La mayor presencia de antibióticos en los peces silvestres podría ser un indicio de la liberación continua de estos compuestos en el entorno natural a partir de los vertidos de aguas residuales industriales, hospitalarias y domésticas, así como lixiviados provenientes de la cría de animales (heces y orina)(7). Entre los antibióticos asociados a las muestras de peces silvestres, se identificaron norfloxacin, ciprofloxacina y claritromicina (antibióticos de uso humano) y enrofloxacin y ácido oxolinínico (medicamentos de uso veterinario, especialmente aplicados en acuicultura en todo el mundo). Por otro parte, entre los antibióticos asociados a los peces de acuicultura se encuentran antibióticos de la familia de las sulfamidas, la eritromicina, la roxitromicina, la ofloxacina y la tetraciclina. La eritromicina es uno de los antibióticos más comúnmente utilizados en las prácticas humanas y veterinarias, autorizado para su uso en la acuicultura. Ofloxacina, tetraciclinas y sulfamidas están autorizadas para su uso en ganado y aves de corral en Chile. La roxitrimicina es ampliamente utilizada en medicina humana para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, urinario y de tejidos blandos y si bien su uso no está permitido específicamente para acuicultura, podría ser administrado bajo el criterio de "cascada" (alternativa aceptada cuando no se resuelve la infección con los antibióticos autorizados) como la claritromicina (7).

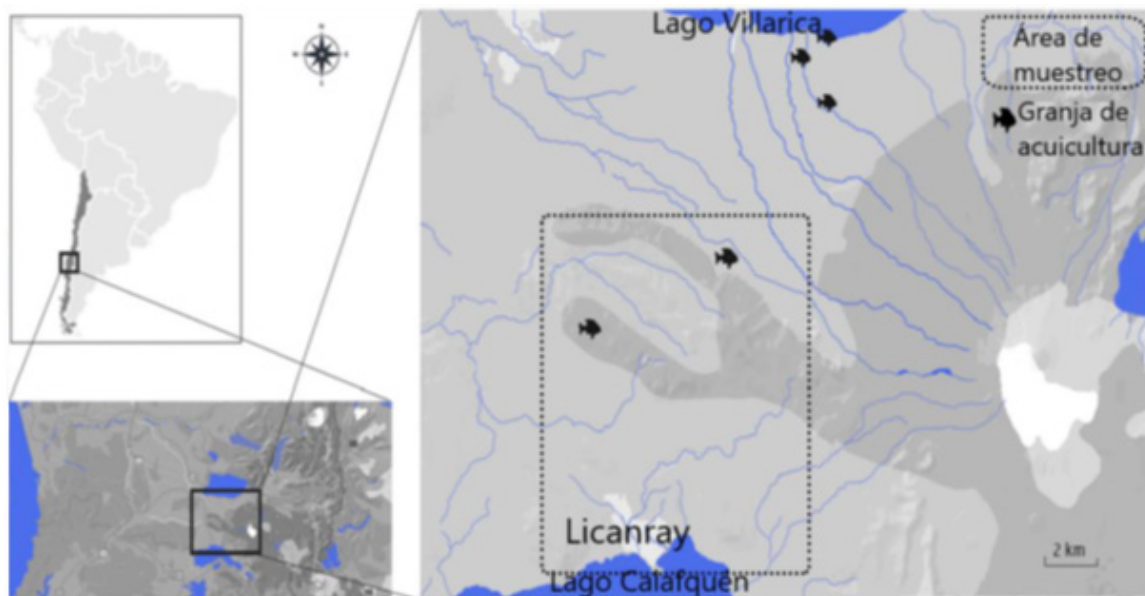


Figura 4. Mapa de la zona de muestreo, alrededor de la localidad de Licanray y del Parque Nacional Villarrica (Región de la Araucanía, Chile). Modificada de Carrizo et al. (2022)5.

Evaluación de Riesgo

El riesgo para la biota acuática por antibióticos en el agua del río Suquía se evaluó mediante la estimación del cociente de riesgo (RQ), calculado por la relación entre la concentración ambiental medida de un antibiótico en agua de río y el "PNEC", siendo este valor de la concentración predicha que no produce efecto tóxico (2). Se estableció así que cefalexina y claritromicina en agua son de alto riesgo para la biota acuática (3). Por otra parte, se puede realizar un cálculo similar utilizando un "PNEC" basados en las concentraciones inhibitorias mínimas (PNEC para selección de resistencia). Se estableció así que la presencia de ciprofloxacina en agua presenta un alto riesgo de promover la aparición ARB (3).

Por otra parte, los residuos de antibióticos pueden tener un riesgo potencial para la salud humana a través del consumo de alimentos. La evaluación de riesgo de los antibióticos puede ser evaluada por el consumo diario de pescado. La ingesta diaria estimada

(IDE) de los antibióticos detectados puede calcularse multiplicando la concentración máxima del antibiótico seleccionado en la muestra de pescado por el consumo diario de pescado para un grupo de edad específico (150 y 75 g por día para adultos y niños, respectivamente) en relación al peso corporal (70 kg para los adultos y 20 kg para los niños de siete años). Para evaluar el riesgo para la salud se utilizan las ingestas diarias admisibles (IDA) disponibles, en el caso de estos contaminantes, en el Ministerio de Agricultura de la República Popular China (9). Los valores obtenidos también pueden compararse con el Límite Máximo Residual (LMR) establecido por la legislación nacional e internacional, el cual corresponde a la máxima concentración permitida en alimento de un antibiótico dado.

De esta forma, para los pecados analizados en la ciudad de Córdoba pudo establecerse que el 82 % de muestras de pacú excedieron el Límite Máximo Residual para al menos un antibiótico. Este porcentaje fue del 57 % para sábalo y trucha y del 50 % para las muestras de salmón. Se detectaron compuestos como chloramphenicol, furazolidone y nitrofurantoin que están prohibidos en alimentos. Sulfametazina (4% de las muestras), doxiciclina (44% de las muestras) y oxitetraciclina (7% de las muestras) superaron el LMR establecido por la Unión Europea ($100 \mu\text{gkg}^{-1}$). Sin embargo, en ningún caso los antibióticos medidos en los peces superaron la IDA.

En cuanto al estudio realizado en las muestras de peces recolectadas en Chile, sólo dos muestras de trucha silvestre superaron los LMR establecidos por la Unión Europea, lo que supone un riesgo para la salud humana. Se detectó también nitrofurantoína en una muestra, un antibiótico cuya presencia no está permitida. Sin embargo, considerando el consumo local de pescado, los valores de IDA calculados indican que la ingesta diaria de pescado en este estudio no representa un riesgo para la salud tanto en adultos como en niños (5).

Conclusiones

En países con infraestructura de saneamiento menos desarrollada, como Argentina y otros países de América del Sur, donde solo el 37% del agua residual recibe tratamiento secundario en PTLC, estos efluentes podrían ser una fuente importante de antibióticos en el ambiente. Las concentraciones medidas para algunos antibióticos en aguas del río Suquía representan riesgo para la biota acuática y podrían promover la aparición de ARB.

Por otra parte, los peces para consumo en Córdoba (Argentina) y peces silvestres y de acuicultura en Chile estuvieron expuestos a una amplia gama de antibióticos, ya sea por contaminación ambiental y / o por tratamientos inapropiados durante la reproducción y producción. Si bien algunas concentraciones de antibióticos medidos en el músculo de pescado estuvieron por encima de los LMR, ninguna de las muestras excedió la IDA. Sin embargo, es importante destacar que se detectaron antibióticos para los que no existen LMR establecidos, mientras que, la presencia de más de un antibiótico en la mayoría de las muestras de pescado desafía los criterios reales para la evaluación de riesgos mediante el consumo de alimentos.

Referencias

1. Sauv e, S., Desrosiers, M., 2014. A review of what is an emerging contaminant. Chem.Cent. J. 8–15. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-8-15>.
2. Bertrand, L.; Iturburu, F.G.; Valdés, M.E.; Menone, M.L.; Amé, M.V., 2023. 64 Risk evaluation and prioritization of contaminants of emerging concern and other organic micropollutants in two river basins of central Argentina. Sci. Total Environ. 878, 163029. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163029>
3. Valdés, M. E.; Santos, L.H.M.L.M.; Rodríguez Castro, M. C.; Giorgi, A.; Barceló, D; Rodríguez-Mozaz, S.; Am e, M. V., 2021. Distribution of antibiotics in water, sediments and biofilm in an urban river (Córdoba, Argentina, LA). Environ. Poll. 269, 116133.<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116133>
4. Chacón, L; Reyes, L.; Rivera-Montero, R.; Barrantes, K., 2022. Chapter 5- Transport, fate, and bioavailability of emerging pollutants in soil, sediment, and wastewater treatment plants: potential environmental impacts, Editor(s): Hemen Sarma, Delfina C. Dominguez, Wen-Yee Lee, Emerging Contaminants in the Environment, Elsevier, 2022, Pages 111-136. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85160-2.00020-2>.
5. Carrizo, J.C., Griboff, J., Bonansea, R.I., Nimptsch, J., Valdés, M.E., Wunderlin, D.A., Am e, M.V., 2022. 56. Different antibiotic profiles in wild and farmed Chilean salmonids. Which is the main source for antibiotic in fish? Sci. Total Environ. 800, 149516. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149516>
6. Lulijwa, R., Rupia, E. J., Alfaro, A. C., 2019. Antibiotic use in aquaculture, policies and regulation, health and environmental risks: a review of the top 15 major producers. Rev. Aquac. 12(2), 640–663. <https://doi.org/10.1111/raq.12344>
7. Shen, X., Jin, G., Zhao, Y., Shao, X., 2020. Prevalence and distribution analysis of antibiotic resistance genes in a large-scale aquaculture environment. Sci. Total Environ. 711, 134626. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134626>
8. Griboff, J., Carrizo, J.C., Bonansea, R.I., Valdés, M.E., Wunderlin, D.A., Am e, M.V., 2021. Multiantibiotic Residues in Commercial Fish From Argentina. The Presence of Mixtures of Antibiotics in Edible Fish, a Challenge to Health Risk Assessment. Food Chem. 332, 127380. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127380>
9. Ministry of Agriculture the PRC (Ministry of Agriculture of the People's Republic of China). Bulletin (NO. 235): The Guideline of Maximum Residue Limits for Veterinary Drugs in Animal Food, 2002.

Para citación de este artículo: AMÉ, María V.; BERTRAND, Lidwina; VALDÉS, María E. (2023) "Antibióticos  contaminantes de preocupación emergente en córdoba?", en Revista Bitácora Digital Volumen 10. N  14. Pp. 91- 98 (FCQ-UNC) Córdoba, Argentina.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial - 4.0 Internacional.

Importancia de la mirada centralizada en laboratorios de gestión pública y el papel de la Red Bioquímica Provincial

@profesional

Autores: GIORGINI, Maria Fernanda^{1 2}; AGUIRRE Alina^{1 3}; BALANGERO Marcos^{1 4}; CASTRO Gonzalo^{1 5}; COLLINO, Cesar^{1 6 7}; DEMARCHI, Marcela^{1 8}; ESTRADE Georgina^{1 9}; PACHECO, Ana Belén^{1 10}; ZAMORY Silvia^{1 10}

Filiación Institucional: ¹ Red Bioquímica Provincial, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. ² Hospital J.M.Urrutia. Unquillo. ³ Hospital Elpidio Torres. ⁴ Dirección de Integración Sanitaria. ⁵ Laboratorio Central de La Provincia de Córdoba. ⁶ Hospital Rawson. ⁷ Facultad de Ciencias Químicas (UNC) ⁸ Hospital Córdoba. ⁹ Hospital Domingo Funes. ¹⁰ Maternidad Provincial. Córdoba - Argentina.

Contacto: fergiorgini08@gmail.com- areabioquimicacentral@gmail.com

Los Laboratorios de Bioquímica de los Hospitales públicos provinciales, un total de 45 entre capital e interior, tienen como objetivo principal realizar análisis clínicos con altos estándares de calidad para contribuir a la atención integral precisa y oportuna, así como a la prevención y promoción de la salud. Estos laboratorios disponen de tecnología similar especializándose en diversas áreas, como Inmunología, Bacteriología, Virología, Biología Molecular, Química Clínica, Endocrinología, Hemostasia, Toxicología, Perinatología, Hematología, Citometría de Flujo y Gestión de la Calidad, para adaptarse a las necesidades de las unidades hospitalarias que atienden. El objetivo de una gestión centralizada es colaborar con los laboratorios públicos provinciales para que funcionen de manera integrada constituyendo una red de atención con similares estándares de calidad, procedimientos compartidos y optimizando los recursos. Para abordar esta situación, se propone la creación de un DEPARTAMENTO BIOQUÍMICO CENTRAL con las siguientes funciones:



1. Integración de todos los laboratorios públicos provinciales en una red que cubra las necesidades de atención de todos los niveles de salud.
2. Coordinación de la administración y adquisición de recursos, aprovechando las fortalezas y perfiles de cada hospital.
3. Garantizar que los procesos analíticos cumplan con los criterios de calidad actuales.
4. Establecimiento de redes de laboratorio y cordones sanitarios para garantizar la entrega oportuna de informes de resultados en toda la provincia.
5. Definición de protocolos y algoritmos para una práctica bioquímica eficiente en las tres fases de medición (preanalítica, analítica y postanalítica).

Durante el último año, el Departamento Red Bioquímica Provincial ha llevado a cabo diversas actividades, como seguimiento y comunicación con los referentes de servicio, compra de insumos, implementación de sistemas documentales, renovación tecnológica e instalación de nuevo instrumental, capacitaciones integrales, así como la creación de redes que priorizan las diferentes líneas de cuidado propuestas por el Ministerio de Salud.

Estas actividades, bajo la dirección del Departamento, han logrado resultados positivos, como la adquisición de recursos a menor costo, una mayor colaboración entre los centros asistenciales y una respuesta más coordinada y efectiva en momentos de crisis y emergencia. En resumen, la creación del Departamento Bioquímico Central y las acciones que realiza buscan mejorar la eficiencia, calidad y coordinación de los laboratorios bioquímicos en los hospitales públicos provinciales.

Epidemiología molecular de bacterias con resistencia a los antimicrobianos en un contexto “One Health”

opina



Autora: SOLA, Claudia.

Filiación Institucional: Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. CIBICI-CONICET. Córdoba- Argentina.

Contacto: csola@unc.edu.ar

Introducción: contexto “One Health” o Una Salud

Existe una sólida evidencia del creciente aumento de los fracasos terapéuticos de los antimicrobianos para tratar infecciones. Al mismo tiempo, se observa una escasez de investigaciones sustanciales sobre nuevos antimicrobianos que puedan reemplazarlos. En consecuencia, la resistencia a los antimicrobianos (RAM) representa una amenaza global para la salud humana, animal y vegetal, así como para la seguridad alimentaria. Se requieren investigaciones exhaustivas de los mecanismos subyacentes que impulsan este fenómeno.^{5 12 14}

La RAM entre las bacterias comensales y patógenas es un problema prototípico de UNA SALUD o "One Health", y su abordaje exige una colaboración laboral multisectorial y transdisciplinaria a nivel local, regional, nacional y global. El objetivo es lograr resultados de salud óptimos reconociendo la interconexión entre personas, animales, plantas y el ambiente compartido, entendido como una sola salud (CDC 2023, <https://www.cdc.gov/onehealth/index.html>) (Figura 1).

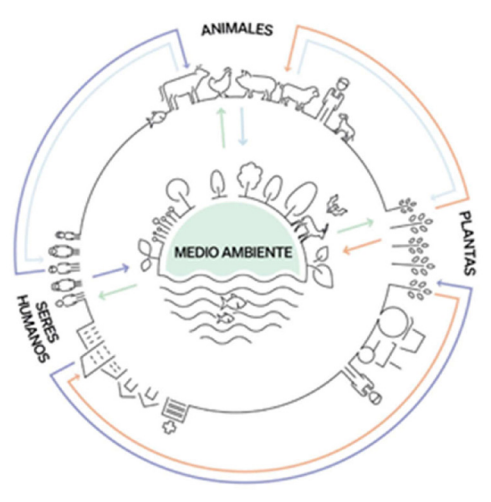


Figura 1. Enfoque “One Health” o Una Salud.

Figura adaptada de la pag. Web de la Organización Mundial de Sanidad Animal <https://www.woah.org/es/que-hacemos/iniciativas-mundiales/una-sola-salud>

El uso indebido y excesivo de antimicrobianos, junto con otros factores estresantes como metales pesados y contaminantes, en la medicina humana, la agricultura y la ganadería, seleccionan y contribuyen al surgimiento y propagación de bacterias con RAM, así como de los determinantes de resistencia dentro y entre los sectores humano, animal y ambiental^{3 11 13}. La aparición de estas bacterias con RAM puede tener lugar en el tracto digestivo de humanos y animales o en el medio ambiente (por ejemplo, agua, aguas residuales, suelo y aire)^{4 5}. Posteriormente, pueden propagarse y transmitirse a los humanos, animales comestibles, plantas y vida silvestre debido a las complejas interconexiones en el entorno ambiental^{3 8}.

Múltiples reservorios ambientales contribuyen a la diseminación de la RAM, incluyendo el suelo, el agua, los hospitales, los residuos industriales y agrícolas, así como varios nichos ecológicos contaminados (Figura 2). Por lo tanto, para controlar la diseminación de la RAM, se requiere un enfoque más amplio que considere el movimiento de bacterias entre hospedadores humanos y animales, así como los diferentes nichos donde las bacterias y sus elementos de resistencia puedan existir^{3 13 14}.

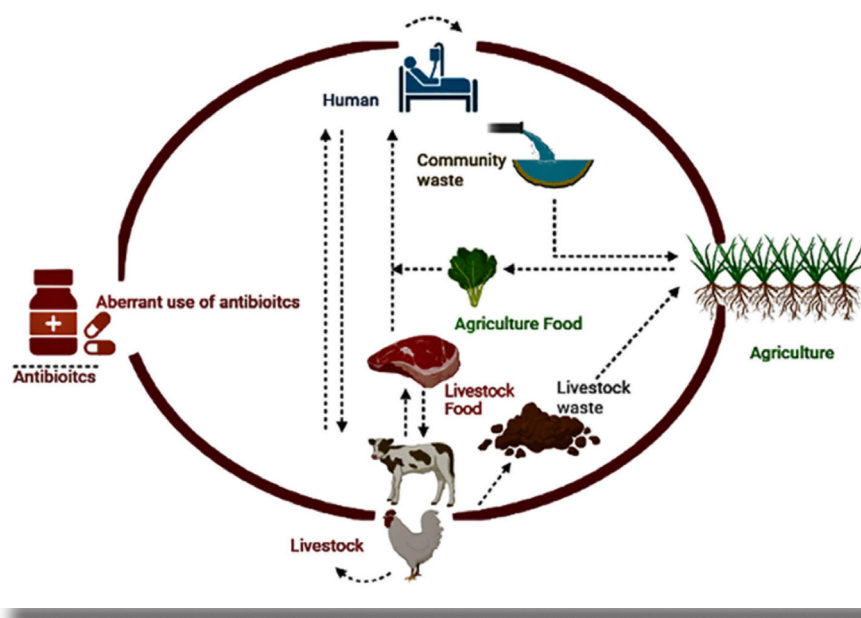


Figura 2. Transmisión de la RAM en el contexto ONE HEALTH

Esta Figura es adaptada de la Figura 1 de la ref. 3: Aslam B et. al., *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2021. doi: 10.3389/fcimb.2021.771510

Epidemiología Molecular y Bases genéticas de la resistencia a los antimicrobianos

En referencia a los patógenos bacterianos asociados más frecuentemente a muertes relacionadas con la RAM, seis de ellos se destacaron a nivel mundial en 2019: *Escherichia coli*, seguido de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeru-*

*ginosa*². Además, otro estudio identificó los cinco principales patógenos responsables de muertes por infecciones bacterianas en general, independientemente de la RAM: *S. aureus*, *E. coli*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*⁷. Estos resultados avalan el éxito epidemiológico de estos patógenos, re-

lacionado tanto con su virulencia y capacidad de transmisión como con su habilidad para adquirir y transmitir la RAM, todo respaldado en un contexto genómico o "background" genético. La epidemiología molecular de las bacterias con RAM y/o con alta transmisibilidad en el contexto "One Health" implica el estudio de los mecanismos y factores genéticos que contribuyen al surgimiento y propagación de las mismas en diferentes compartimientos o ambientes, incluyendo humanos, animales y medio ambiente. Entre los aspectos claves se destaca el conocimiento de las bases genéticas de la RAM. La misma se produce a través de varios mecanismos, incluyendo mutaciones genéticas o la adquisición de genes de resistencia ^{3 15}. La transmisión de la RAM puede ocurrir de dos maneras:

- i) por la transferencia horizontal de los determinantes de resistencia, principalmente alojados en elementos genéticos móviles (EGM: plásmidos, transposones, integrones y otros), entre diferentes bacterias dentro de una sola especie y/o entre diferentes especies, y
- ii) por la diseminación clonal de las bacterias con RAM entre diferentes nichos o ambientes ^{6 9}.



En referencia a la RAM, ha surgido el concepto de resistoma, que abarca al conjunto de genes asociados a la RAM, incluyendo genes de resistencia adquirida e intrínseca, precursores y algunos mecanismos de resistencia potenciales dentro de las comunidades microbianas que requieren evolución o alteraciones en el contexto de expresión para conferir resistencia ⁹. En consecuencia, el enfoque "One-Health" implica el análisis del resistoma y su interconexión entre los diferentes sectores: humano, ambiente y animal como las interfaces entre ellos ⁹.

Entre los innumerables factores que contribuyen a la RAM, la aparición y diseminación

de clones de alto riesgo (CARs) o "high-risk clones" (HRCs) en diferentes géneros bacterianos es uno de los más relevantes. Este término surgió alrededor del año 2011 y se utiliza para describir grupos dentro de una población bacteriana que mejoran la propagación de la RAM. Los CARs se caracterizan por poseer la mayoría de las siguientes características: **1)** alta transmisibilidad, relacionada a i) alta infectividad, ii) persistencia por largo tiempo en individuos colonizados, y iii) presencia en múltiples fuentes (especies animales, población humana y fuentes ambientales) y **2)** presentar resistencia a múltiples ATM y **3)** causar frecuentemente infecciones severas ⁶.

Estos CARs representan una gran preocupación no solo por el desafío que plantean al tratamiento de pacientes, sino también porque poseen una composición genética específica que les permite ser vehículos altamente eficientes para transportar los EGM junto a los genes de resistencia a ATM, promoviendo así su propagación ^{1 6 10 13}.

En el marco "One Health", las estrechas interacciones entre humanos, animales y el medio ambiente brindan numerosas oportunidades para la transmisión de estos genes de RAM entre especies bacterianas ^{3 9}. Los reservorios ambientales, incluyendo agua, aire y suelo, sirven como puntos críticos para la acumulación e intercambio de genes de resistencia a los antimicrobianos. La influencia de actividades antropogénicas, como prácticas agrícolas y eliminación de desechos farmacéuticos e industriales, intensifica la presión de selección para la RAM. Comprender la dimensión ambiental de la RAM es fundamental para diseñar estrategias integrales de mitigación ³.

En resumen, la investigación de las bases genéticas de la RAM implica identificar y caracterizar a los genes específicos y variantes genéticas que confieren la RAM, a los EGM que los

transportan (plataforma genética) como así también al contexto o "background" genético de los CARs donde están alojados. Para llevar a cabo este análisis, se emplean diversas técnicas de biología molecular, desde la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) hasta la secuenciación del genoma completo, con diferentes variantes¹⁻⁹. Los avances en la vigilancia molecular genómica junto a la bioinformática han revolucionado nuestra capacidad para rastrear el movimiento de genes de resistencia en diferentes poblaciones microbianas y en diversas regiones del mundo. La secuenciación de alto rendimiento ("High-throughput sequencing") y la genómica comparativa permiten la identificación de características genéticas específicas asociadas a los CARs y a los EGM, ayudando a predecir su impacto potencial en la salud humana y animal¹. La detección de los CARs en una población bacteriana y el conocimiento de sus características genéticas relacionadas a la transmisibilidad, adaptación a diferentes nichos ecológicos, virulencia y multi-RAM, es de suma importancia para el control de su diseminación y, así, de la RAM¹⁻¹⁰⁻¹³. Estudiar las trayectorias evolutivas de los CARs es crucial para predecir su comportamiento futuro e idear intervenciones específicas. Estos clones experimentan una rápida microevolución para adaptarse a las condiciones ambientales cambiantes y a las presiones antimicrobianas. Al investigar las presiones de selección que impulsan estas adaptaciones, se pueden descubrir mutaciones genéticas o la adquisición de genes que confieren resistencia mientras se mantiene o mejora la capacidad o aptitud ("fitness") para sobrevivir y transmitirse.

El conocimiento que surge de la vigilancia molecular brindará información para abordar nuevos enfoques terapéuticos que aprovechen las vulnerabilidades en vías específicas de los CARs. Además, también será crucial para preservar la eficacia de los antibióticos existentes y guiar el desarrollo de agentes antimicrobianos de

próxima generación. La integración de estas estrategias en los ámbitos humano, animal y ambiental en un enfoque "One Health" es esencial para un control eficaz³.

Existen recientes reportes en diferentes partes del mundo que abordan la investigación de la transmisión de los principales patógenos bacterianos, los genes de resistencia a ATM y los CARs asociados, en los diferentes sectores "One Health"⁴⁻⁶⁻⁸⁻¹³⁻¹⁵.

Si bien el problema de la RAM es global, las características y los factores involucrados en cada sector "One Health" (humano, animal y ambiente) son muy diversos y variables según los diferentes países o regiones. Consecuentemente, es necesario el desarrollo de estudios a nivel regional para poder abordar este problema global. En Argentina, el enfoque "One Health" 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 (<https://bancos.salud.gob.ar/recursos/enfoque-una-salud-estudios-ambientales-de-la-resistencia-los-antimicrobianos>).

En referencia a este tema nuestro grupo de investigación, de forma interdisciplinaria, está estudiando la transmisión de CARs de *S. aureus* y de *Enterococcus* con resistencia a vancomicina (ERV) con un abordaje "One Health": humano, animal (bovinos) y ambiente (ríos de Córdoba y Laguna Mar Chiquita). Brevemente se muestran algunos resultados (Figura 3).

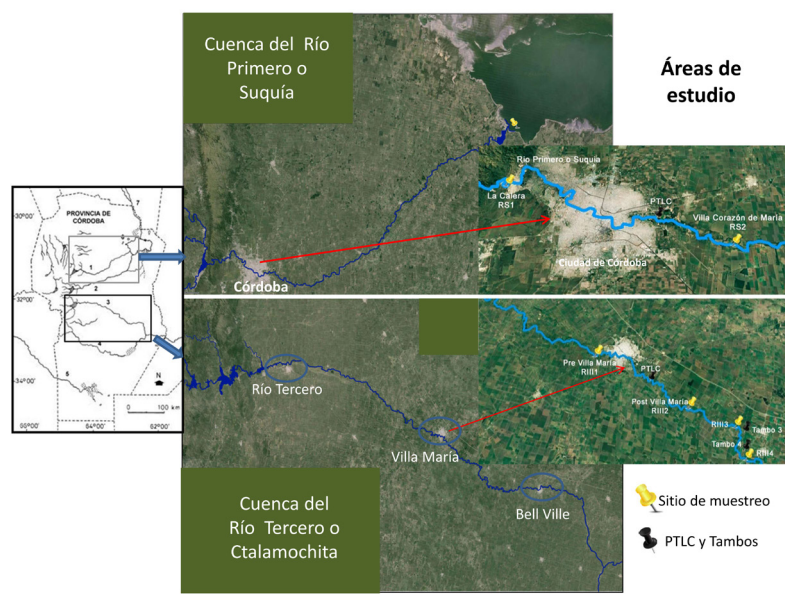


Figura 3. Áreas de estudio en la provincia de Córdoba y sitios de muestreo.

En colaboración con la Dra. Valeria Amé (CIBICI) se analizó la presencia junto a la caracterización molecular y sensibilidad a los ATM de cepas de *S. aureus* y de ERV en la cuenca del río Primero o Suquía (RS) y en la del río Tercero o Calamuchita o Ctalamochita (RIII).

a) El río Suquía (RS), comienza en la represa San Roque y su desembocadura está en la Laguna Mar Chiquita. El mismo atraviesa la ciudad de Córdoba donde recibe escorrentía urbana, aportes pluviales y efluentes de una planta de tratamiento de líquidos cloacales o aguas residuales/(PTLC o PTAR). Se muestreó en un punto (PM) antes de la ciudad de Cba (RS1: La Calera) y en un PM después de la ciudad de Córdoba y de la PTAR (RS2: Corazón de María). En el RS2 el río ya recibió escorrentía urbana difusa, probables descargas clandestinas de aguas residuales no tratadas en el sistema de drenaje pluvial y el efluente de la PTAR. También se tomaron muestras del agua de la Laguna Mar Chiquita en la desembocadura del río Suquía.

b) El río Tercero (RIII), nace en proximidades del cerro Champaquí y atraviesa una región de la Pampa Húmeda (cuenca lechera), la ciudad de Villa María (VM) y otras poblaciones cercanas y junto con el río Cuarto son afluentes indirectos del río Paraná. Por lo tanto el río recibe descargas de residuos de las actividades indus-

triales y agrícolas desarrolladas a lo largo de la cuenca, pero también asociadas a importantes asentamientos urbanos. Se tomaron muestras dos días separados por 5 semanas en 4 PM: antes/(RIII1) y después (RIIIP2) de la Ciudad de Villa María incluyendo efluentes de la PTAR, en una zona de tambos lecheros (RIIIP3) y luego de los mismos (RIIIP4). En el río Suquía se evidenció un efecto espacial, debido a que sólo se detectaron CARs con RAM de *S. aureus* y VRE en el PM después de la ciudad de Córdoba. Lo que demuestra el efecto antropogénico de la ciudad de Córdoba con impacto sobre la RAM. En el río Tercero, se evidenció un efecto temporal, debido a que identificamos la propagación de un linaje predominante en los diferentes puntos de muestreo en diferentes períodos de tiempo. En conclusión los ríos de Córdoba facilitan la propagación de CARs de *S. aureus* con RAM tanto de origen humano como animal. (González MJ-Sola C, Poster Congreso AAM 2022, Blasko E-Sola C, PO SAIB 2023).

En colaboración con el Dr. en Veterinaria Cesar Boneto y la Dra. Carina Porporato (Medicina Veterinaria UNVM, IMITAB) se analizó la prevalencia de portación, resistencia a ATM y epidemiología molecular de *S. aureus* en bovinos lecheros criados en la pampa húmeda, principal área agrícola y ganadera de Argentina,

región Villa María, como posible reservorio de CARs. Se identificó un CAR con RAM como el más prevalente, posiblemente relacionado a humanos, en el 73% de los animales colonizados. No se detectó VRE en ninguno de los animales. Estos resultados demuestran la importancia del ganado Bovino como reservorio de estos clones CARs de *S aureus*. (Perillo Cill F-Sola C, PO SADI 2022, González M J-Sola C SAIB 2022). En colaboración con la Microbióloga Carolina del Bo (Unidad de Microbiología. CEPROCOR), se analizaron cepas de *S aureus* recuperadas de alimentos contaminados. El análisis molecular reveló la presencia de diferentes tipos de CARs con y sin RAM, lo que implica que los alimentos pueden actuar como vehículos de estos CARs (Bosio D D-Sola C PO SADI 2021, Barcudi D-Sola C SAIB 2021). Además se evaluó la epidemiología molecular de las infecciones por *S aureus* en 11 hospitales de Córdoba en el mismo período (González MJ-Sola C SADI 2023). Estos estudios se continuarán con el análisis de las secuencias de los genomas completos de las cepas provenientes de los diferentes sectores “One Health” (ambiente, humano y ambiente) para evaluar las rutas de transmisión de los CARs detectados. Estos resultados brindarán información para orientar las estrategias de control de transmisión tanto a nivel regional como global.

Conclusión

La relación estrecha entre los clones bacterianos de alto riesgo y la resistencia a los antimicrobianos requiere esfuerzos de investigación integrales en un contexto “One Health” para dilucidar sus mecanismos de persistencia, diseminación y adaptación entre diferentes hospedadores/ecosistemas (humano, animal, ambiente). Al analizar las dimensiones genética, evolutiva y ecológica de estos clones, se podría anticipar su comportamiento e idear intervenciones específicas que aborden el desafío global de la RAM, salvaguardando la salud de los humanos, los animales y los ecosistemas por igual.

Bibliografía

1. Aanensen DM, Feil EJ, Holden MT, Dordel J, Yeats CA, Fedosejev A, et al. Whole-Genome Sequencing for Routine Pathogen Surveillance in Public Health: a Population Snapshot of Invasive Staphylococcus aureus in Europe. *MBio* 2016; 7.
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399:629-655.
3. Aslam B, Khurshid M, Arshad MI, Muzammil S, Rasool M, Yasmeen N, et al. Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11:771510.
4. Baquero F, Coque TM, Martinez JL, Aracil-Gisbert S, Lanza VF. Gene Transmission in the One Health Microbiosphere and the Channels of Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol* 2019; 10:2892.
5. CDC. COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance. Special Report 2022, Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC 2022.
6. de Lagarde M, Vanier G, Arsenault J, Fairbrother JMM. High Risk Clone: A Proposal of Criteria Adapted to the One Health Context with Application to Enterotoxigenic Escherichia coli in the Pig Population. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10.
7. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2022; 400:2221-48.
8. Graham DW, Bergeron G, Bourassa MW, Dickson J, Gomes F, Howe A, et al. Complexities in understanding antimicrobial resistance across domesticated animal, human, and environmental systems. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1441:17-30.
9. Kim DW, Cha CJ. Antibiotic resistome from the One-Health perspective: understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. *Exp Mol Med* 2021; 53:301-309.
10. Matuszewska M, Murray GGR, Harrison EM, Holmes MA, Weinert LA. The Evolutionary Genomics of Host Specificity in Staphylococcus aureus. *Trends Microbiol* 2020; 28:465-477.
11. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr* 2018; 6.
12. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations. *The Review On Antimicrobial Resistance* 2016; Abstract.
13. Park S, Ronholm J. Staphylococcus aureus in Agriculture: Lessons in Evolution from a Multispecies Pa hogen. *Clin Microbiol Rev* 2021; 34.
14. Scott HM, Acuff G, Bergeron G, Bourassa MW, Simjee S, Singer RS. Antimicrobial resistance in a One Health context: exploring complexities, seeking solutions, and communicating risks. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1441:3-7.
15. Velazquez-Meza ME, Galarde-Lopez M, Carrillo-Quiroz B, Alpuche-Aranda CM. A.

opina



¿Estamos en riesgo de una era post - antibiótica?

opina



Autores: ONNAINTY, Renée ; USSEGLIO, Nadina A.; GRANERO, Gladys E. Granero

Filiación Institucional: Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. UNITEFA-CONICET. Córdoba - Argentina.

Contacto: glagranero@unc.edu.ar

Las enfermedades infecciosas causadas por microbios se tratan desde hace mucho tiempo con antimicrobianos o antibióticos. Desde cuando se comenzaron a producir para beneficio de la salud pública a principios de 1940, la humanidad redujo significativamente la enfermedad y la muerte, causadas por infecciones como la tuberculosis, la malaria, etc. Sin embargo, a lo largo del tiempo los microorganismos se han vuelto resistentes a los antibióticos existentes, lo que hace que muchos de ellos ya no funcionen.

El presente, es una época que puede definirse como un tiempo en el que no se descubren ni desarrollan nuevos antibióticos, y los antibióticos existentes son cada vez menos eficaces debido a que muchos microorganismos desarrollan resistencia contra estos agentes antimicrobianos. Peor aún, muchas bacterias desarrollan resistencia a múltiples fármacos (MDR), por lo cual se las conoce como “superbacterias”, haciendo a los microbios mucho más resistentes y a las infecciones más difíciles de

tratar, las cuales requieren fármacos alternativos o dosis más altas, que pueden ser más caras o tóxicas.

Hoy en día, la resistencia a los antibióticos es una problemática internacional; y muchos organismos nacionales e internacionales convergen en la idea de una crisis mundial que implica la transición real a una era post-antibiótica. En esta línea del pensamiento, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad ¹ y, en consecuencia, se requiere medidas multisectoriales urgentes para poder lograr los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), ya que el costo de la resistencia a los antimicrobianos para la economía es considerable. Además de muerte y discapacidad, la prolongación de las enfermedades se traduce en estancias hospitalarias más

largas, la necesidad de medicamentos más caros y dificultades financieras para las personas afectadas.

En el plano mundial, en la Asamblea Mundial



de la Salud del año 2015 ² muchos países se comprometieron a aplicar el marco establecido en el “Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos” y a elaborar y aplicar planes de acción nacionales multisectoriales. Este “Plan” fue posteriormente refrendado por los órganos rectores de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA).

Por otra parte, la OMS ha señalado que la línea de desarrollo clínico de nuevos antimicrobianos está agotada. En el año 2019, la OMS determinó que había 32 antibióticos en fase de desarrollo clínico capaces de combatir los patógenos de la lista de patógenos prioritarios de este organismo, de los que solo seis se pudieron clasificar como innovadores. En este aspecto, algunos países como Suecia, Alemania, los Estados Unidos y el Reino Unido han puesto en marcha diferentes iniciativas para financiar la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos antimicrobianos, vacunas y medios de diagnóstico, a través de modelos de reembolso.

Dentro de las acciones que ha tomado recientemente nuestro país, se encuentra la “Ley 27.680 de Prevención y Control de la Resistencia a los Antimicrobianos (PNA)”, la cual surge de la acción coordinada de la “Comisión Nacional de Control de la Resistencia Antimicrobiana” (CoNaCRA), creada en el año 2015 por resolución conjunta de los Ministerios de Salud y Agricultura, Ganadería y Pesca, y convirtiendo a la Argentina en pionero en la región en la toma de este tipo de acciones. Dentro de los diferentes aspectos que están regulados por esta ley, se incluye la de promover el uso responsable de antibióticos y regular cuestiones referidas al expendio y uso de estos medicamentos, es decir que, la dispensación de los

antibióticos debe realizarse con una receta archivada, bajo el paradigma de “Una Salud”, un concepto que abarca la salud humana, animal y ambiental ³

De no generarse una respuesta mundial conjunta y sistematizada, se estima que para el año 2050 la resistencia a los antimicrobianos puede constituirse en la primera causa de muerte a nivel mundial, y a mediano plazo la fuente de futuras pandemias. Como es sabido y comprobado, su impacto será mayor en las poblaciones más vulnerables.

La resistencia antimicrobiana ha sido declarada uno de los mayores retos sanitarios de la era moderna y desafortunadamente, el número de agentes antibióticos en desarrollo clínico es deplorablemente insuficiente para hacer frente a la creciente resistencia a los antibióticos. En conclusión, es imperioso que cambie la forma en que se utilizan actualmente los antibióticos, ya que tanto los antibióticos que actualmente se encuentran comercializados, como los nuevos antibióticos, tendrán el mismo destino, es decir, se volverán ineficaces.

Bibliografía

1. World Health Organization. (17 de Noviembre de 2021). Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. Organización Mundial de la Salud. (2016). Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255204>
3. Ley N° 27680. Ley de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos. Boletín oficial de la República Argentina. Argentina, Julio 2022. (<https://www.boletinoficial.gob.ar/deta>)



Nueva reglamentación sobre muestras gratis de medicamentos antimicrobianos

opina



Autores: CAFFARATTI, Mariana; UEMA, Sonia A. N

Filiación Institucional: Centro de Información de Medicamentos, CIME. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba - Argentina.

Contacto: cimcord@quimicas.unc.edu.ar

Las muestras gratis de medicamentos, muestras médicas o muestras para profesionales, son presentaciones sin valor comercial destinadas a la promoción. Los representantes de ventas farmacéuticas o “agentes de propaganda médica” (APM), las utilizan para tener acceso a los médicos e influir en los patrones de prescripción. La entrega de muestras gratis es una práctica cuestionada porque presenta algunos problemas: se ha observado que disminuye la calidad de la prescripción y aumenta los costos generales de los medicamentos (1,2). Además, los medicamentos en esta presentación

pueden ser utilizados de manera inapropiada (1). Las muestras pueden provocar la interrupción del tratamiento cuando los pacientes no reciben la cantidad suficiente para el tratamiento completo (2).

Es importante mencionar que, el uso indebido de las muestras gratis de medicamentos con actividad antimicrobiana, presenta asimismo

la aparición del fenómeno de la resistencia antimicrobiana. La “Ley de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos”, ley nacional 27680, define que “*la resistencia a los antimicrobianos [RAM] (o farmacorresistencia) es el cambio que sufren los microorganismos, sean bacterias, virus, hongos o parásitos, al ser expuestos a anti-*

microbianos perdiendo los mismos de esta manera su eficacia” (3).

En muchas oportunidades, la conservación de estos medicamentos no se realiza de manera segura, suelen estar almacenados en condiciones inapropiadas, por ejemplo en arma-

rios, y sin un adecuado control de la fecha de vencimiento (1,2).

También existen preocupaciones medioambientales por la cantidad de residuos que generan las muestras caducadas o en desuso. Se estima que los residuos generados en Estados Unidos a partir de muestras son 5740 toneladas métricas por año (2).



Para promover la prescripción basada en evidencia y prevenir problemas relacionados con esta práctica, numerosas organizaciones e instituciones no permiten el uso de muestras (1,2).

En respuesta a la problemática específica de las muestras gratis de antimicrobianos, en Argentina, el artículo 13 de la “Ley de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos” (ley 27680) especifica que *“Las presentaciones destinadas a la promoción sin valor comercial; muestras gratis, muestras para profesionales o cualquier otra denominación abarcativa, de los medicamentos que incluyan ingredientes farmacéuticos activos (IFA) que tenga actividad antimicrobiana sistémica solamente pueden ser entregados a los pacientes bajo receta del profesional médico que autoriza su entrega, en cantidad suficiente para tratamiento completo y en un solo envase”*(3).

En la reglamentación de la mencionada ley, por Decreto PEN 386/2023 publicado el 24 de julio de 2023, se establece que *“Las presentaciones deberán ser entregadas a las farmacias de establecimientos sanitarios y estas a su vez las dispensarán a los y las pacientes, debiendo asegurarse de que tanto la recepción, almacenamiento, prescripción y dispensa se realice en cumplimiento de la normativa vigente”* (4).

Con esta reglamentación, los APM no podrán entregar a los médicos las muestras gratis de medicamentos con actividad antimicrobiana. Y, a su vez, los médicos no podrán entregarlas directamente a los pacientes.

Al establecer que el médico realizará la prescripción y el farmacéutico realizará la dispensación del medicamento en la farmacia del establecimiento sanitario, la reglamentación de la ley respeta las competencias de cada profesión.

Esta es la primera normativa que regula un procedimiento concreto de cómo realizar la distribución y dispensación de muestras gratis de medicamentos.

La resistencia antimicrobiana es hoy una de las mayores amenazas para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo. En Argentina, la vigencia de las leyes no es garantía de su implementación, cumplimiento y control. Está en nuestro compromiso incentivar y velar por el cumplimiento de las normativas (5).

Bibliografía

1. Brown S.R. Physicians Should Refuse Pharmaceutical Industry Gifts [Internet]. Am. Fam. Physician. (2021);104(4):348-350. Disponible en <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/1000/p348.html>
2. Alagha E.C., Fugh-Berman A. Pharmaceutical marketing: the example of drug samples. J. Pharm. Policy. Pract. (2022);15(1):78. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s40545-022-00479-z>
3. Ley de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos, Ley 27680, Honorable Congreso de la Nación, República Argentina (agosto 24, 2022). Disponible en <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/270118/2022082>
4. Reglamentación de la Ley 27680, Decreto 386/2023 Poder Ejecutivo Nacional, República Argentina (julio 25, 2023). Disponible en <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/290880/20230725>
5. Miana G., Solá N., Uema S. Uso racional de antimicrobianos: prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) [Internet]. Boletín CIME-FCQ-UNC. (2023)(2):1-17. Disponible en <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicacion-del-cime-sobre-el-uso-racional-de-antimicrobianos/>

Infección del tracto genital masculino por *Chlamydia trachomatis*.

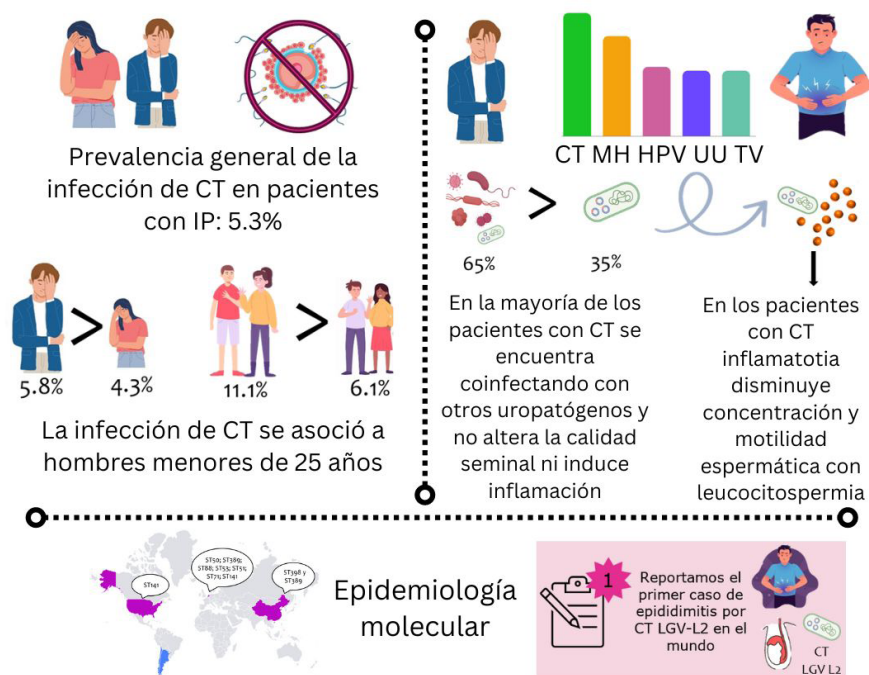
Estudio de la epidemiología local, respuesta inflamatoria inducida y sus consecuencias sobre la fertilidad masculina

Tesista: PAIRA, Daniela Andrea.

Director: Dr. MOTRICH, Rubén

Co-Director: Dr. SAKA, Alex H:

Filiación Institucional: Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. CIBICI- CONICET. Córdoba - Argentina.



Chlamydia trachomatis (CT) es la causa bacteriana de ITS más frecuente en el mundo, pero la infección masculina ha sido poco estudiada. Nos propusimos evaluar los efectos de la infección sobre la calidad espermática y la inflamación asociada en hombres. En un análisis retrospectivo, sobre 5164 individuos (hombres y mujeres) con infertilidad de pareja (IP), se identificó una prevalencia de CT del 5.3%, se asoció a hombres menores de 25 años. En un análisis prospectivo, sobre 212 hombres con IP o con signos/síntomas de infección/inflamación-urogenital, CT tendió a presentarse coinfectando. Aunque de elevada prevalencia, no se asoció a inflamación significativa ni a importantes alteraciones en la calidad espermática. Cuando los pacientes presentan infección por CT e inflamación, hay alteración de la calidad seminal. El genotipo más frecuente de CT fue el F y la mayoría de las variantes genéticas estaban reportadas en el mundo y reportamos el primer caso de epididimitis por CT-LGV-L2.

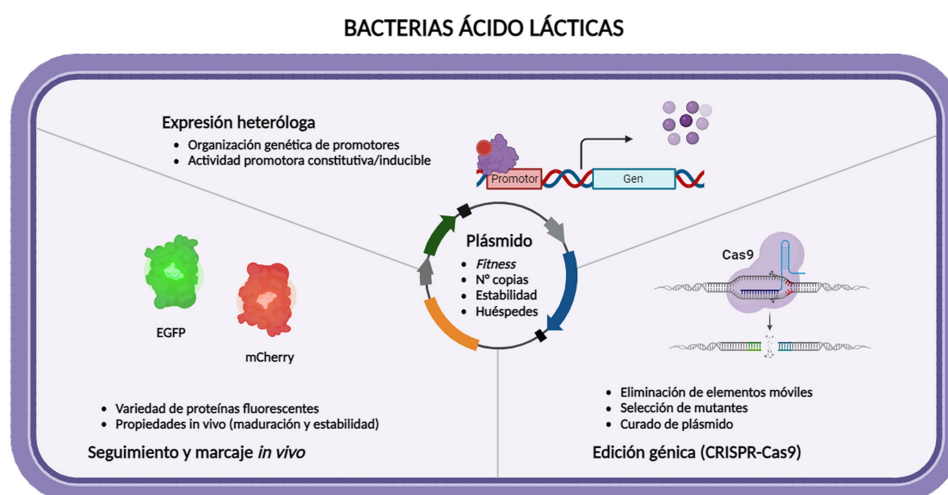
Ingeniería de vectores plasmídicos para bacterias ácido lácticas

Tesista: GARAY NOVILLO, Javier

Directora: BARRA, José Luis

Co-Director: DEL SOLAR, Gloria

Filiación Institucional: Departamento de Química Biológica Ranwel Caputto. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. CIQUIBIC-CONICET. Córdoba - Argentina. Departamento de Biotecnología Microbiana y de Plantas. Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, CIB-CSIC. Madrid- España.



Las bacterias ácido lácticas representan microorganismos de gran valor alimentario, biomédico e industrial, ya que sirven como potenciales probióticos, biofactorías para la producción de proteínas de interés industrial o como vectores vivos de estrategias terapéuticas. La presente tesis comprende la construcción y caracterización de nuevos vectores plasmídicos como herramientas de seguimiento y marcaje, de expresión heteróloga y de edición génica para estudiar las bacterias ácido lácticas y/o desarrollar cepas con nuevas propiedades. Demostramos que el estudio de las características de los vectores desarrollados permitió optimizar el diseño y utilización de los mismos en cada bacteria y para cada aplicación deseada.

Desarrollo de sistemas portadores con agentes fotosensibilizadores con potencial acción antibacteriana

Tesista: CAMPAGNO, Luciana P.

Director: Dra. ALOVERO, Fabiana

Filiación Institucional: Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. UNITEFA- CONICET. Córdoba- Argentina

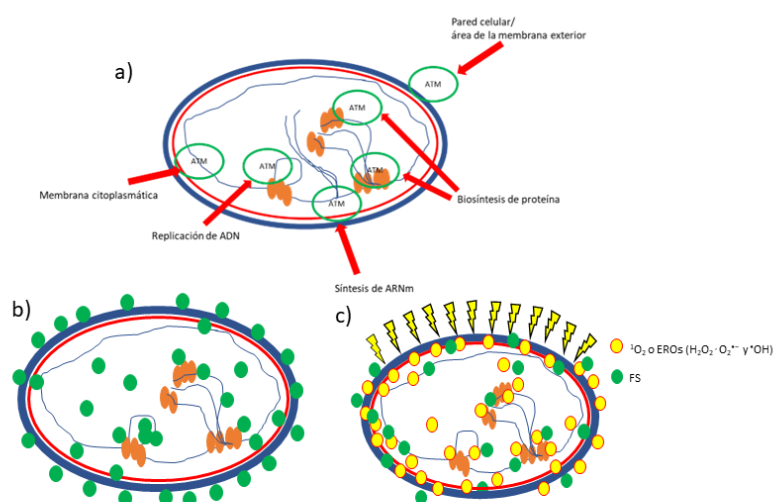


Figura 1:

Mecanismos de acción de antimicrobianos convencionales y fotosensibilizadores en la Terapia Fotodinámica

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos convencionales es un problema mundial. La terapia fotodinámica (TFD), ha sido propuesta como alternativa eficaz para el tratamiento de procesos infecciosos por su mecanismo de acción inespecífico. Se propuso la combinación de un fotosensibilizador, TMPyP4+, y polímeros (Eudragit E100 o Carbomer 974P) con propiedades biofarmacéuticas y así generar Especies Reactivas del Oxígeno (EROs) que logran fotoinactivar a *Pseudomonas aeruginosa*. De esta manera, aportar una solución para el tratamiento de infecciones tópicas producidas por *P.aeruginosa*, con una alta resistencia a los antibióticos disponibles en terapéutica, situación que hace que su tratamiento sea desafiante.

Nota: a) Diferentes antimicrobianos reaccionan selectivamente en sitios o estructuras específicas, como componentes de la pared celular/áreas de la membrana externa, membrana citoplasmática y ácido nucleico, o la presencia de vías de interrupción de antibióticos, síntesis de ARNm y proteínas o replicación de ADN. b) Localización inespecífica de un fotosensibilizador antes de la iluminación de las bacterias. c) Generación de EROs, especialmente oxígeno singlete (1O_2), después de la activación por luz del fotosensibilizador.

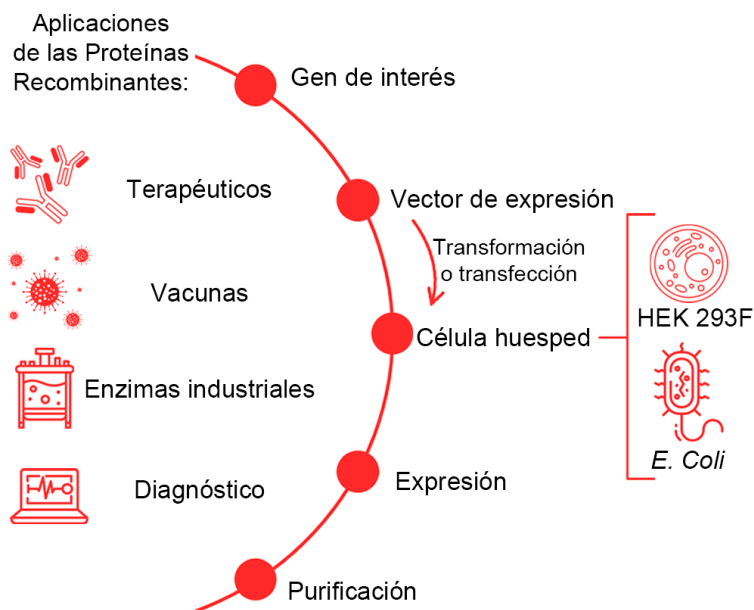
Desarrollo de sistemas de expresión y purificación de proteínas recombinantes de interés industrial

Tesista: AMARANTO, Marilla

Director: BARRA, José Luis

Co - Director : DANIOTTI, José Luis

Filiación Institucional: Departamento de Química Biológica Ranwel Caputto. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Córdoba. CIQUIBIC-CONICET. Córdoba, Argentina.



Los sistemas de expresión de proteínas recombinantes permiten obtener grandes cantidades de proteínas con características homólogas a las nativas mediante técnicas de ingeniería genética y cultivo celular. En esta Tesis contribuimos en tres aspectos particulares dentro de este campo: la expresión en *E. coli* y purificación de proteínas de interés industrial en un solo paso y sin aminoácidos extras; el escalado de estas proteínas mediante el uso de un biorreactor alimentado; y finalmente la expresión en células HEK y análisis de una proteína terapéutica para el tratamiento de una enfermedad huérfana de alto impacto socio-económico.

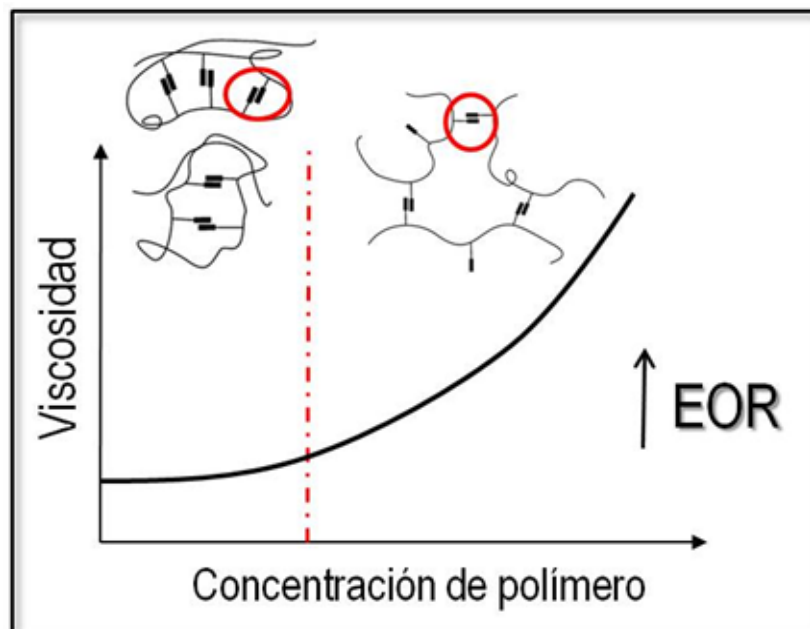
Obtención de polímeros asociativos con propiedades óptimas para ser usados en la recuperación mejorada de petróleo

Tesista: JUÁREZ DATA, Roger Martín Noé

Director: Dr. MILANESIO, Juan

Co - Director : Dra. STRUMIA, Miriam

Filiación Institucional: : Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. IPQA-CONICET. Córdoba, Argentina.



El petróleo crudo es vital para la energía y el transporte. A medida que extraerlo se complica, la recuperación mejorada de petróleo (EOR) gana relevancia. Este estudio introduce polímeros innovadores diseñados para optimizar la EOR. Producidos mediante polimerización en acetato de etilo y luego en CO₂ supercrítico, estos polímeros se adaptan a condiciones desafiantes, como alta salinidad y temperatura. Se validaron las estructuras químicas obtenidas y se estudió la estabilidad de las propiedades viscosas, parámetros clave para su aplicación. Estos hallazgos representan un paso hacia una extracción de petróleo más eficaz y sostenible, marcando un avance significativo en la industria petrolera. películas de MoS₂ vertical con características adecuadas para su uso como posibles catalizadores, lo que contribuye a la investigación en la producción de hidrógeno de manera sustentable.

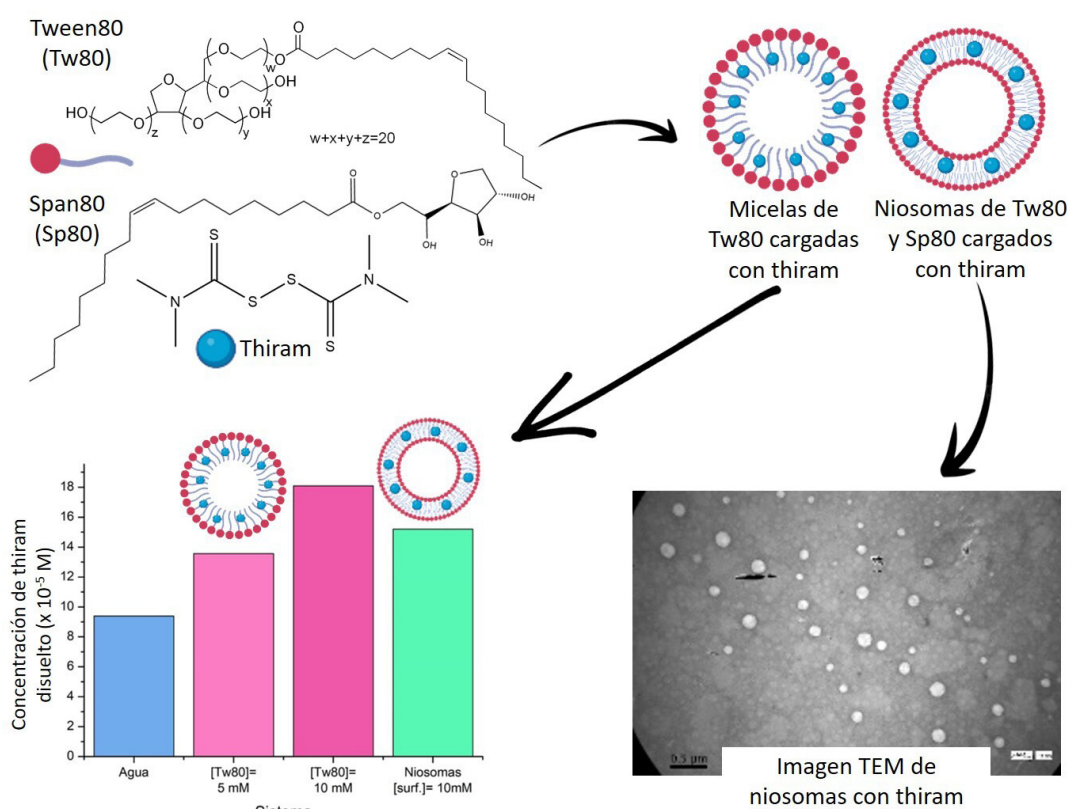
Agradecimientos: Facultad de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Universidad Nacional de Córdoba. CONICET

Desarrollo de nuevas formulaciones del fungicida thiram en nanovesículas

Tesista: FORESI, Martina

Director: Dra. FERNÁNDEZ, Mariana Adela

Filiación Institucional: Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. INFIQC- CONICET. Córdoba, Argentina.



El thiram es un antifúngico empleado en el tratamiento de la enfermedad del carbón de maní. Su eficiencia se ve reducida por su baja solubilidad en agua, y su sensibilidad a la luz y la temperatura. En este estudio se obtuvieron formulaciones de thiram en medio acuoso, tanto en niosomas formados por Tween80 y Span80, como en micelas de Tween80. Se evaluaron diferentes concentraciones y proporciones de surfactantes en los sistemas, con el objetivo de encontrar las mejores condiciones para encapsular mayor concentración del fungicida. La solubilidad de thiram en medio acuoso se incrementó en todos los sistemas, al igual que la estabilidad del antifúngico, permaneciendo éste inalterado por más de 25 días en esas condiciones. Estos resultados plantean una alternativa al uso de cantidades excesivas de fungicida, y al empleo de solventes orgánicos para mejorar su biodisponibilidad.

Bitácoradigital

Revista electrónica de la Facultad de Ciencias Químicas - UNC

Av. Medina Allende N°1998, Córdoba — Argentina

0351 5353850

bitacoradigital@quimicas.unc.edu.ar

www.fcq.unc.edu.ar