

## COMUNICACIÓN BREVE

### Resistencia a colistín mediada por el gen *mcr-1* identificado en *Salmonella* Typhimurium - Primer reporte en Bolivia

Verónica Medrano Romero, PhD.<sup>1</sup>, Lic. Carmen Revollo Yelma<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigación de Genética Molecular – Instituto Nacional de Laboratorios de Salud

<sup>2</sup> Laboratorio de Referencia Nacional en Bacteriología Clínica – Instituto Nacional de Laboratorios de Salud

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a antibióticos es una de las amenazas más severas para la salud humana, siendo de especial preocupación la recientemente detectada resistencia plasmídica al colistín. Este tipo de resistencia está mediado por la expresión del gen *mcr-1* (Mobile Colistin Resistance) que fue detectado por primera vez en China el año 2015 cuando se aisló una cepa de *Escherichia coli* portadora de dicho gen (1). La resistencia al colistín es de alta preocupación clínica ya que este antibiótico era considerado como último recurso contra patógenos Gram negativos multi-resistentes.

El colistín es un polipéptido cíclico que pertenece al grupo de las polimixinas cuyo mecanismo de acción se basa en la alteración de la permeabilidad de la membrana celular bacteriana. Este antibiótico interactúa con el lipopolisacárido (LPS) en la membrana externa mediante una atracción electrostática. La resistencia al colistín surge a través de modificaciones en el LPS que provocan una reducción en la atracción electrostática entre el antibiótico y la membrana celular (2). El gen *mcr-1* codifica una enzima de la familia de la fosfoetanolamina transferasa que es capaz de modificar la estructura del Lípido A de la pared bacteriana, disminuyendo la afinidad e impidiendo la interacción del colistín con la bacteria (1). Antes del descubrimiento del gen *mcr-1* se pensaba que la resistencia al colistín era solamente causada por mutaciones cromosómicas (3, 4), lo cual limitó su impacto clínico a brotes localizados y controlables debido a su incapacidad de propagación rápida a través de poblaciones bacterianas mediante transferencia genética horizontal (5). Sin embargo, el descubrimiento de la resistencia plasmídica proporciona un mecanismo para su rápida diseminación.

El colistín es uno de los pocos polipéptidos catiónicos antimicrobianos comercializados tanto en medicina humana como veterinaria. El aumento de su uso en la práctica clínica y sobretodo el uso no controlado en la agricultura están contribuyendo a la rápida

diseminación de la resistencia. Concentraciones sub-inhedorias de colistín han sido utilizadas masivamente por décadas como promotores del crecimiento para mejorar el aumento de peso y por lo tanto maximizar la eficiencia de conversión de alimento en la producción animal (6) Especies de enterobacterias portadoras del gen *mcr-1* han sido detectadas en muestras ambientales y hospitalarias de todo el mundo (7). En América Latina la ocurrencia de *mcr-1* es actualmente baja, con reportes de Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, y Venezuela, sin embargo es posible observar su rápido incremento (8). Adicionalmente, se ha observado una clara asociación con otros genes que codifican  $\beta$ -lactamasas, lo cual aumenta la preocupación por aquellas cepas multi-resistentes portadoras de *mcr-1*,  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas (9). Es así que la diseminación de *mcr-1* amenaza con disminuir la utilidad del colistín en un arsenal de antibióticos que ya se ve reducido.

La presente comunicación tiene como objetivo describir el primer hallazgo de un aislamiento clínico de *Salmonella* con resistencia a colistín mediada por el gen plasmídico *mcr-1*.

## **MÉTODOS**

Se analizaron cepas de *Salmonella* provenientes de muestras clínicas recibidas en el Laboratorio de Referencia Nacional en Bacteriología Clínica del Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (LRNBC – INLASA) durante el año 2018. La identificación de la resistencia plasmídica al colistín se basó en una primera inspección de las cepas mediante pruebas de sensibilidad y resistencia por el método de difusión utilizando el disco de colistín (10  $\mu$ g). Halos de 11 y 12 mm fueron considerados sospechosos de portar el gen *mcr-1*. Posteriormente se confirmó la presencia del gen *mcr-1* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR-convencional).

## **RESULTADOS**

El LRNBC - INLASA recibe cepas de *Salmonella* provenientes de los laboratorios de la red de Bacteriología Clínica del país. Es así que en el año 2018 se recibieron un total de 67 aislamientos clínicos provenientes de La Paz, Santa Cruz y El Alto. Mediante la prueba de antibiograma por difusión, se obtuvieron 4 aislamientos sospechosos de portar el gen *mcr-1* (con halos entre 11 y 12 mm). La prueba de PCR convencional confirmó la presencia de

este gen en una cepa que corresponde a la serovariedad Typhimurium. Dicha cepa fue aislada de una muestra de heces de un paciente de 69 años, sexo femenino, hospitalizado en el Hospital de Clínicas de la ciudad de La Paz. Se evidenció que esta cepa además porta resistencia a  $\beta$ -lactámicos de espectro extendido (BLEE)

## **CONCLUSIÓN**

Este es el primer reporte de la identificación del gen plasmídico *mcr-1* en un aislamiento de *Salmonella* en el país. Es importante informar que la cepa detectada expresa  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Debido a que el colistín es la única opción actual para el tratamiento de infecciones causadas por cepas multi-resistentes, la propagación del plásmido portador del gen *mcr-1* pone en peligro el éxito del tratamiento de dichas infecciones. La identificación de éste gen en un microorganismo que es parte de la cadena alimentaria representa un mayor riesgo para la diseminación de este mecanismo de resistencia mediante transferencia genética horizontal.

## **RECOMENDACIONES**

Las cepas aisladas de ganado parecen ser portadoras del gen *mcr-1* con mayor frecuencia que los aislamientos de humanos, lo cual es probablemente una consecuencia de la presión selectiva ejercida por el uso de colistín en la práctica veterinaria (10). Para limitar una mayor diseminación, la identificación precisa de los aislamientos resistentes al colistín portadores del gen *mcr-1* es de importancia crítica. Existe la necesidad de tomar acciones de contención haciendo énfasis en la detección de este gen y el uso prudente de los antibióticos en la cadena alimentaria.

Las pruebas fenotípicas para la detección de la susceptibilidad antimicrobiana al colistín son complejas. Existen dificultades técnicas que comprometen el rendimiento de las pruebas, éstas incluyen una difusión deficiente de las polimixinas a través del agar y su tendencia a unirse a la superficie de los plásticos (10). Debido a esto es de vital importancia el envío de cepas sospechosas al Laboratorio de Referencia Nacional en Bacteriología Clínica, LRNBC – INLASA, para la confirmación de la resistencia al colistín, así como de la diferenciación entre mecanismos de resistencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Liu Y, Wang Y, Yi L, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu L, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu J, Shen J.** 2015. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* **16**:161 - 168.
2. **Medina J, Paciel D, Noceti O, Rieppi G.** 2017. Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. *Rev Méd Urug* **33**:195 - 206.
3. **Cannatelli A, D'Andrea M, Giani T, Di Pilato V, Arena F, Ambretti S, Gaibani P, Rossolini G.** 2013. In vivo emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-type carbapenemases mediated by insertional inactivation of the PhoQ/PhoP mgrB regulator. *Antimicrob Agents Chemother* **57**:5521-5526.
4. **Gunn JS.** 2008. The *Salmonella* PmrAB regulon: lipopolysaccharide modifications, antimicrobial peptide resistance and more. *Trends Microbiol* **16**:284–290.
5. **Giani T, Arena F, Vaggelli G, Conte V, Chiarelli A, Henrici Dew Angelis L, Fornaini R, Grazzini M, Niccolini F, Pecile P, Rossolini G.** 2015. Large nosocomial outbreak of colistin-resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* traced to clonal expansion of an mgrB deletion mutant. *J Clin Microbiol* **53**:3341–3344.
6. **Dominguez J, Figueroa R, Redondo L, Cejas D, Gutkind G, Chacana P, Di Conza J, Fernández-Miyakawa M.** 2017. Plasmid-mediated colistin resistance in *Escherichia coli* recovered from healthy poultry. *Rev Argent Microbiol* **49**:297 - 298.
7. **MacNair C, Stokes J, Carfrae L, Fiebig-Comyn A, Coombes B, Mulvey M, Brown E.** 2018. Overcoming mcr-1 mediated colistin resistance with colistin in combination with other antibiotics. *Nature Communications* **9**.
8. **Quiroga C, Nastro M, Di Conza J.** 2019. Current scenario of plasmid-mediated colistin resistance in Latin America. *Revista Argentina de Microbiología* **51**:93 - 100.
9. **Falgenhauer L, Waezsada S, Yao Y, Imirzalioglu C, Kasbohrer A, Roesler U, Michael G, Schwarz S, Wernwer G, Kreienbrock L, Chakraborty T.** 2016. Colistin. RESET consortium, .
10. **World Health Organization.** 2018. The detection and reporting of colistin resistance.