

Alerta por la primera detección de *mcr-1* gen de resistencia a colistina en aislamientos de *Salmonella entérica* serovar Typhimurium y *Escherichia coli* de origen humano en Colombia.

**Grupo de Microbiología
Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia
Dirección Redes en Salud Pública
Instituto Nacional de Salud**

En los últimos años, la colistina (polimixina E) ha ganado importancia al ser considerado el tratamiento de elección para infecciones causadas por bacterias Gram negativas multirresistentes. Se ha sugerido que la fuente probable de la resistencia a colistina sería el consumo intensivo de polimixinas en la crianza de animales para la producción de alimentos. En 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace un llamado al uso prudente de colistina (1).

Aunque la resistencia a este antibiótico en Enterobacterias se asociaba únicamente a modificaciones en el cromosoma, especialmente en los genes *pmrAB*, *phoPQ* y *mgrB* que afectan el lípido A del lipopolisacárido bacteriano (2), recientemente Yi-Yun Liu y colaboradores describieron en aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* de origen animal y humano (3) un gen de resistencia a colistina transferible, localizado en plásmido y nombrado *mcr-1* (Mobile Colistin Resistance) (3).

Hasta la fecha, el gen *mcr-1* ha sido descrito en *E. coli* (2-14), *K. pneumoniae* (3, 15), *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes* (16), *Salmonella entérica* serovares Typhimurium (7, 17), Typhimurium variante 1,4,[5],12:i:-, Derby, Schwarzengrund, Paratyphi B (18) y Rissen (19). Los aislamientos portadores de *mcr-1* se han recuperado en alimentos de origen animal (3, 6), cerdos (5, 7, 19), pollos (5), pavos (19), ganado vacuno (7) vegetales, agua de río (11), pacientes humanos (3, 20) y viajeros colonizados (13). Adicionalmente, *mcr-1* se ha identificado tanto en aislamientos sin multirresistencia asociada como en portadores de betalactamasas de espectro extendido (7, 8, 21) o de carbapenemasas KPC y NDM (8, 9, 20).

A pesar de que el gen *mcr-1* se describió recientemente, está ampliamente diseminado en diferentes países de Asia (3, 7, 10), Europa (4, 5, 8, 9, 11, 19, 22), África (12, 23), Estados Unidos (18), Canadá (24), en Suramérica solo existen reportes en Argentina (13).

En enero de 2016, el Punto de Contacto Regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), comparte con el Centro Nacional de Enlace (CNE) del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia una publicación en la que Arcilla M., y colaboradores (14) informan sobre la detección de cepas de *E. coli* portadoras del gen *mcr-1*, en viajeros procedentes de Bolivia, Perú y Colombia.

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 - 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

línea gratuita nacional: 018000 113 400



Dicha publicación fue enviada al Instituto Nacional de Salud (INS) a las direcciones de Redes en Salud Pública y Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública.

La información fue difundida por el Grupo de Microbiología del INS a los laboratorios de Salud Pública Departamentales (LSPD) y a las Secretarías Distritales de Salud (SDS). Simultáneamente se inició un estudio retrospectivo con aislamientos de *Salmonella* spp., (n=113) recibidos por el programa de Enfermedad Diarreica Aguda de agosto de 2015 a marzo de 2016; y aislamientos del programa de vigilancia por laboratorio de Resistencia Antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en Salud-IAAS (n=44) remitidos desde el año 2014 hasta la fecha. Todos los aislamientos fueron resistentes a colistina según parámetros EUCAST-2016 (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (25). La confirmación del gen *mcr-1* se realizó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando los iniciadores descritos por Liu Y., y colaboradores (3), los aislamientos positivos se confirmaron por secuenciación obteniendo un 100% de similitud con la secuencia reportada por el mismo grupo de investigadores.

El gen *mcr-1*, fue detectado en tres aislamientos de *Salmonella entérica* serovar Typhimurium de pacientes procedentes de Antioquia, Bogotá y Boyacá; y un aislamiento de *E. coli* en una paciente de Santander. Los datos demográficos y las características microbiológicas de los aislamientos se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos y características microbiológicas de aislamientos positivos para el gen *mcr-1*.

Microorganismo	S. Typhimurium			E. coli*
Código INS	GMR-S-1257	GMR-S-1454	GMR-S-356.16	GMR-RA-229.16
Departamento	Bogotá	Antioquia	Boyacá	Santander
Edad (años)	1	2	5	35
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino
Muestra	Materia fecal	Orina	Materia fecal	Secreción vaginal
Año de aislamiento	2015	2015	2016	2016
CIM (µg/mL) de colistina**	>4	>4	>4	16
Resistencia adicional (Resistente o intermedio)	AMP	TET, CHL, NAL, AMP, CIP	TET, CHL, NAL, AMP	AMK

* Aislamiento de consulta externa remitido al programa IAAS por la alerta de enero de 2016, para confirmación de resistencia a colistina.

CIM: Concentración Inhibitoria Mínima.

** : CIM de colistina determinada por Microscan en *Salmonella* Typhimurium y por E-test en *E. coli*.

TET: tetraciclina; CHL: cloranfenicol; NAL: ácido nalidíxico; AMP: ampicilina; CIP: ciprofloxacina, AMK: Amikacina.

El Grupo de Microbiología informa a todos los LSPD y SDS, que ante esta emergencia las directrices para el envío de aislamientos son:

Enviar todos los aislamientos de bacterias Gram negativas según los siguientes criterios:

- Cualquier Enterobacteria con resistencia adquirida a colistina (CIM colistina > 2 µg/mL).
- *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, y *Acinetobacter spp.*, con CIM a colistina ≥ 4 µg/mL.

No enviar los aislamientos con resistencia intrínseca a colistina: *Proteus spp.*, *Morganella spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia marcescens* y *Burkholderia cepacia complex*.

Consideraciones finales

El hallazgo de cepas productoras de *mcr-1* debe ser considerado de alto riesgo epidemiológico. Se requiere del máximo esfuerzo de todos los integrantes de los equipos de salud, en especial del Comité de Control de Infecciones para evitar la diseminación de este tipo de mecanismo de resistencia.

Bibliografía

1. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically Important Antimicrobials for Human Medicine ISBN 9789241504485, 2012. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/1/9789241504485_eng.pdf
2. Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol.* 2014; 26(5):643.
3. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J et al. 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.* 2016; 16(2):161-8.
4. Poirel L, Kieffer N, Liassine N, Thanh D, Nordmann P. Plasmid-mediated carbapenem and colistin resistance in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(3):281.
5. Petrillo M, Angers-Loustau A, Kreysa J. Possible genetic events producing colistin resistance gene *mcr-1*. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(3):280.
6. Shen Z, Wang Y, Shen Y, Shen J, Wu C. Early emergence of *mcr-1* in *Escherichia coli* from food-producing animals. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):293

Av. Calle 26 No. 51-20, Bogotá, D.C., Colombia

Conmutador: (1) 220 7700 Ext. 1703 - 1704

fax 220 7700 Ext. 1283 – 1269

e-mail: contactenos@ins.gov.co Página web: www.ins.gov.co

línea gratuita nacional: 018000 113 400



7. Suzuki S, Ohnishi M, Kawanishi M, Akiba M, Kuroda M. Investigation of a plasmid genome database for colistin-resistance gene *mcr-1*. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(3):284-5.
8. Haenni M, Poirel L, Kieffer N, Châtre P, Saras E, Métayer V, et al. Co-occurrence of extended spectrum β lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(3):281-2.
9. Falgenhauer L, Waezsada SE, Yao Y, Imirzalioglu C, Käsbohrer A, Roesler U., et al. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(3):282-3.
10. Malhotra-Kumar S, Xavier BB, Das AJ, Lammens C, Hoang HT, Pham NT, Goossens H.. Colistin-resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* isolated from food animals in Hanoi, Vietnam. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(3):286-7.
11. Zurfuh K, Poirel L, Nordmann P, Nüesch-Inderbinen M, Hächler H, Stephan R. Occurrence of the Plasmid-Borne *mcr-1* Colistin Resistance Gene in Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in River Water and Imported Vegetable Samples in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(4):2594-5. doi: 10.1128/AAC.00066-16. Print 2016 Apr
12. Elnahriry SS, Khalifa HO, Soliman AM, Ahmed AM, Hussein AM, Shimamoto T, et al. Emergence of Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene *mcr-1* in a Clinical *Escherichia coli* Isolate from Egypt. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(5):3249-50.
13. Rapoport M, Faccione D, Pasteran F, Ceriana P, Albornoz E, Petroni A, et al. *mcr-1*-mediated colistin resistance in human infections caused by *Escherichia coli*: First description in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016. pii: AAC.00573-16. [Epub ahead of print]
14. Arcilla MS, van Hattem JM, Matamoros S, Melles DC, Penders J, de Jong MD, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(2):147-9.
15. Stoesser N, Mathers AJ, Moore CE, Day NP, Crook DW. Colistin resistance gene *mcr-1* and *pHNSHP45* plasmid in human isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):285-6.
16. Zeng KJ, Doi Y, Patil S, Huang X, Tian GB. Emergence of plasmid-mediated *mcr-1* gene in colistin-resistant *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016. pii: AAC.00345-16. [Epub ahead of print]
17. Tse H, Yuen KY. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(2):145-6.
18. Webb HE, Granier SA, Marault M, Millemann Y, den Bakker HC, Nightingale KK, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(2):144-5.
19. Quesada A, Ugarte-Ruiz M, Iglesias MR, Porrero MC, Martínez R, Florez-Cuadrado D, Campos MJ, et al. Detection of plasmid mediated colistin resistance (MCR-1) in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine in Spain. *Res Vet Sci.* 2016; 105: 134-5.

20. Du H, Chen L, Tang YW, Kreiswirth BN. Emergence of the mcr-1 colistin resistance gene in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(3):287-8.
21. Zeng KJ, Doi Y, Patil S, Huang X, Tian GB. Emergence of plasmid-mediated mcr-1 gene in colistin-resistant *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016. pii: AAC.00345-16. [Epub ahead of print]
22. Cannatelli A, Giani T, Antonelli A, Principe L, Luzzaro F, Rossolini GM First Detection of the mcr-1 Colistin Resistance Gene in *Escherichia coli* in Italy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(5):3257-8.
23. Grami R, Mansour W, Mehri W, Bouallègue O, Boujaâfar N, Madec JY, et al. Impact of food animal trade on the spread of mcr-1-mediated colistin resistance, Tunisia, July 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(8).
24. Mulvey MR, Mataseje LF, Robertson J, Nash JH, Boerlin P, Tøye B, et al.. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):289-90.
25. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf

Elaboró: Sandra Yamile Saavedra, Alejandra Arévalo, María Victoria Ovalle, Lucy Angeline Montaña, Andrea Melissa Hidalgo. Profesionales Grupo de Microbiología, Dirección de Redes en Salud Pública.

Revisó: Carolina Duarte Valderrama. Coordinador Grupo de Microbiología

Aprobó: Mauricio Beltrán Durán. Director Técnico Redes en Salud Pública