



Primera comunicación en Chile de la detección del gen *mcr-1* en un aislado clínico de *Escherichia coli* resistente a colistín

Paulette Legarraga^{1,2}, Aniela Wozniak^{1,2}, Sandra Prado²,
Laura Estrella² y Patricia García^{1,2}

First report in Chile of a clinical isolate of *Escherichia coli* resistant to colistin harbouring the *mcr-1* gene

Recently it was described the plasmidial gene *mcr-1* associated with colistin resistance. We screened by PCR and sequencing for gene *mcr-1* in thirteen clinical isolates resistant to colistin. We observed amplification in one *E. coli*. To our knowledge, this is the first report of the presence of *mcr-1* gene in Chile.

Key words: Colistin resistance, *mcr-1*, plasmidial resistance, Chile.

Palabras clave: Resistencia a colistín, *mcr-1*; resistencia plasmidial; Chile.

Introducción

Colistín, antimicrobiano de la familia de las polimixinas, fue aislado inicialmente en los años 40 a partir de *Paenibacillus polymyxa* subsp. *colistinus*. La aparición frecuente de efectos adversos junto con la disponibilidad de nuevos antimicrobianos llevó a que se descontinuara su uso. Sin embargo, la diseminación de aislados multi-resistentes de enterobacterias y bacilos no fermentadores ha llevado al resurgimiento de dicho antibacteriano, representando en muchos casos la última línea de tratamiento. La resistencia adquirida a colistín se explica por diversas mutaciones a nivel cromosomal que derivan en una modificación del lipopolisacárido de la pared bacteriana¹. Durante el año 2016 se describe por primera vez la resistencia asociada a un gen plasmidial, denominado *mcr-1*, en aislados de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*². Este gen codifica para una fosfoetanolamina transferasa, cuyo efecto es la modificación del lípido A de la membrana externa. La relevancia de este hallazgo radica en su potencial capacidad de diseminación horizontal. La presencia de este gen ha sido reportada en distintas especies de enterobacterias en diversos países del mundo (incluida Latinoamérica³⁻⁶). Hasta la fecha, no había sido descrita en nuestro país.

El objetivo de este estudio fue detectar la presencia del gen *mcr-1* en aislados clínicos de bacilos gramnegativos con resistencia fenotípica a colistín

¹Departamento de Laboratorios Clínicos, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Laboratorio de Microbiología, Red de Salud UC-CHRISTUS.

Fuente de financiamiento: Fondos departamentales.

Conflictos de interés: Ninguno.

Recibido: 5 de marzo de 2018 / Aceptado: 1 de junio de 2018

Correspondencia a:

Patricia García
pgarcia@med.puc.cl

Método

Se analizaron todas las cepas de bacilos gramnegativos resistentes a colistín provenientes de muestras clínicas recibidas en el Laboratorio de Microbiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre los años 2013 y 2017. Se definió como resistencia una concentración inhibitoria mínima (CIM) $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ ⁷ determinada mediante microdilución en caldo (Sensititre™, TREK Diagnostics). Se analizaron un total de 13 aislados correspondientes a cinco *Acinetobacter baumannii*, tres *E. coli*, cuatro *K. pneumoniae* y un aislado de *P. aeruginosa*; se incluyó además una cepa con resistencia intrínseca (*P. mirabilis* ATCC 7002) y otra sensible (*K. pneumoniae* ATCC 46113). Los 13 aislados clínicos provenían de muestras de orina (8), herida (2), aspirado endotraqueal (2) y líquido peritoneal (1). A las cepas incluidas en el estudio se les realizó una reacción de polimerasa en cadena (RPC) utilizando los partidores descritos por Liu y cols. 2016 (CLR5-F: 5'-CGGTCAGTCCGTTTGTTC-3' y CLR5-R 5'-CTTGGTCGGTCTGTA GGG-3') con un producto de RPC esperado de 309 pb. Los productos amplificados fueron posteriormente secuenciados en el Laboratorio de Biología Molecular del Servicio de Laboratorios Clínicos de la Red de Salud UC-CHRISTUS, mediante electroforesis capilar en un analizador genético ABI Prism 310 (Applied Biosystems, Foster City, CA). El resultado fue analizado mediante BLAST.

Resultados

De las 13 cepas estudiadas se observó amplificación de una banda del tamaño esperado en sólo un aislado de *E. coli*. El producto amplificado fue posteriormente secuenciado y analizado con el programa BLAST correspondiendo al gen *mcr-1* de *E. coli* con un 100% de identidad. Esta cepa provenía de una muestra de orina de un paciente de origen ambulatorio recibida en el año 2016. Junto a una CIM elevada a colistín (CIM = 8 $\mu\text{g/mL}$) esta cepa presentó resistencia a ciprofloxacina y cotrimoxazol, siendo sensible a betalactámicos, aminoglucósidos y nitrofurantoína.

Discusión

Si bien *mcr-1* ha sido descrito en Argentina³, Venezuela⁴, Ecuador⁵ y Brasil⁶, este es la primera comunicación de un aislado con este mecanismo de resistencia en Chile. Desde su primera descripción en 2016, *mcr-1* se ha detectado en los cinco continentes, en seres humanos, animales, alimentos y en el ambiente⁸. Esto refleja su gran capacidad de diseminación dada su localización en un plasmidio transferible⁹. Por esta razón, es necesario conocer la prevalencia de este mecanismo plasmidial de resistencia en nuestro medio, para lo cual recomendamos estudiar este gen y las variantes de *mcr* descritas en la literatura especializada (*mcr 1-5*)¹⁰ en todos los aislados clínicos de bacilos gramnegativos resistentes a colistín.

Referencias bibliográficas

- 1.- Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymixins: Antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. Clin Microbiol Rev 2017; 30: 557-96. doi: 10.1128/CMR.00064-16.



- 2.- Liu Y Y, Wang Y, Walsh T R, Yi L X, 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: 161-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
- 3.- Rapoport M, Faccione D, Pasteran F, Ceriana P, Albornoz E, Petroni A, et al. First description of mcr-1 mediated colistin resistance in human infections caused by *Escherichia coli* in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 4412-3. doi: 10.1128/AAC.00573-16.
- 4.- Delgado-Blas J F, Ovejero C M, Abadia-Patiño L, González-Zorn B. Coexistence of mcr-1 and blaNDM-1 in *Escherichia coli* from Venezuela. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 6356-8. doi: 10.1128/AAC.01319-16.
- 5.- Ortega-Paredes D, Barba P, Zurita J. Colistin-resistant *Escherichia coli* clinical isolate harbouring the mcr-1 gene in Ecuador. *Epidemiol Infect* 2016; 144: 2967-70.
- 6.- Fernandes M R, Moura Q, Sartori L, Silva K C, Cunha M P, Esposito F, et al. Silent dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the mcr-1 gene. *Euro Surveill* 2016; 21(17). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30214.
- 7.- Wayne PA, CLSI. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. 27th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standard Institute; 2017.
- 8.- Baron S, Hadjadj L, Rolain J M, Olaitan A O. Molecular mechanisms of polymyxin resistance: knowns and unknowns. *Int J Antimicrobial Agents* 2016; 48: 583-91. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.023.
- 9.- Jeannot K, Bolard A, Plésiat P. Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49: 526-35. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.029.
- 10.- Borowiak M, Fischer J, Hammerl J A, Hendriksen R S, Szabo I, Malorny B. Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, mcr-5, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 3317-24. doi: 10.1093/jac/dkx327.