

PRIMER AISLAMIENTO CON RESISTENCIA TRANSFERIBLE A COLISTINA MEDIADA POR EL GEN *MCR-1* EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA JUAN P. GARRAHAN

Dres. M. A. Blanco*, M. G. Pérez**, P. Pellegrino*, M. Ochoa*, C. Hernández*, M. E. Venuta*

INTRODUCCION

Las infecciones por bacilos gram negativos resistentes constituyen una causa de morbimortalidad cada día más frecuente a nivel mundial¹.

La prescripción inadecuada de antimicrobianos y la mayor complejidad alcanzada por los tratamientos de las enfermedades crónicas, combinadas con el uso creciente de antibióticos en diferentes áreas tales como salud animal e industria alimentaria, se consideran factores fundamentales para el aumento de la resistencia a los antibióticos de los bacilos gram negativos. Este aumento en la resistencia antimicrobiana unido al escaso desarrollo de nuevos antibióticos, produce una limitación preocupante en la disponibilidad de opciones terapéuticas útiles para el tratamiento de enfermedades infecciosas².

Las opciones de tratamiento en enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido y/o carbapenemasas son limitadas dado que, además, los plásmidos que codifican a estas enzimas suelen portar genes de resistencia a otros antibióticos como por ejemplo cotrimoxazol, aminoglucósidos y tetraciclinas. Pocos son los antibióticos que permanecen activos frente a estos gérmenes multirresistentes y entre ellos se encuen-

tra la colistina. Se han aislado en forma esporádica enterobacterias con resistencia cromosómica (no transferible) a este antibiótico.

En noviembre del 2015 se describió por primera vez en China, el gen *mcr-1* que confiere resistencia plasmática a colistina/polimixina³.

El objetivo de este trabajo es comunicar el primer aislamiento de una bacteria portadora del gen *mcr-1* en nuestro hospital en junio de 2016.

CASO CLINICO

Un niño de 11 años con antecedentes de vejiga neurogénica se internó para el retiro programado de un esfínter urinario artificial. El paciente presentaba antecedentes de mielomeningocele con Arnold Chiari operado al nacer, con válvula de derivación ventrículo peritoneal. El niño realizaba cateterismo intermitente y tenía antecedentes de infecciones del tracto urinario a repetición, con uso prolongado de antibióticos de amplio espectro en los últimos 12 meses. El esfínter había sido colocado un año antes de la internación actual, pero se decidió retirarlo por sospecha de infección asociada al dispositivo con mala respuesta al tratamiento antibiótico empírico. Se realizó la cirugía sin complicaciones y el paciente permaneció internado para control en la unidad de cuidados intensivos.

A las 24 horas después de la extracción del esfínter ureteral artificial se recibió el informe de microbiología del desarrollo de un bacilo gram ne-

* Servicio de Microbiología.

** Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

gativo en un urocultivo de control realizado previo a la cirugía urológica. El paciente había recibido profilaxis antibiótica prequirúrgica con ampicilina-sulbactama, la que luego fue suspendida. En el sedimento urinario del urocultivo se observó leucocituria significativa (10 a 15 leucocitos por campo) y se registró el desarrollo de 100.000 unidades formadoras de colonias de *Escherichia coli* identificada como tal por espectrometría de masa (Vitek MS). Se realizaron pruebas de sensibilidad a los antibióticos por el método automatizado Vitek 2C (Tabla 1). Además se probó la sensibilidad a colistina por Etest [Concentración inhibitoria mínima (CIM) = 4 µg/ml] y por difusión con discos (halo de inhibición = 11mm). Se interpretó al aislamiento como resistente a colistina por todas las metodologías empleadas.

TABLA 1: SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS DEL AISLAMIENTO DE *ESCHERICHIA COLI* (HG3/142773)*.

Antibiótico	CIM (µg/ml)	Interpretación
Ampicilina	≥ 32	Resistente
Ampicilina-sulbactama	≥ 32	Resistente
Cefalotina	≥ 64	Resistente
Cefotaxima	8	Resistente
Ceftazidima	16	Resistente
Cefepima	≤ 1	Sensible
Ácido nalidíxico	32	Resistente
Ciprofloxacina	4	Resistente
Trimetoprima-sulfametoxazol	≤ 20	Sensible
Amikacina	2	Sensible
Gentamicina	1	Sensible
Nitrofuranos	16	Sensible
Piperacilina-tazobactama	8	Sensible
Meropenem	0,25	Sensible
Imipenem	0,25	Sensible
Colistina	8	Resistente

*Este aislamiento pertenece al cepario Número III: "Aislamientos con resistencias inusuales". Número de cepario: HG3/142773, Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Dicha resistencia se caracterizó por técnicas de biología molecular. Para ello, se empleó como método la reacción en cadena de la polimerasa

(PCR) y la secuencia blanco estudiada fue el gen *mcr-1*³.

El aislamiento presentó resistencia a cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación debido a la hiperproducción de una beta-lactamasa de tipo AmpC.

Ante la alerta de la presencia de un microorganismo multirresistente surgida desde el laboratorio de microbiología, se indicaron las medidas de aislamiento estipuladas especialmente para evitar la diseminación de gérmenes multirresistentes: habitación individual, uso de camisolín, guantes y elementos individualizados para el paciente. Además, se reforzaron las recomendaciones universales respecto al lavado de manos.

A pesar de estar el paciente asintomático, por tratarse de un urocultivo realizado previo a la manipulación de la vía urinaria, se decidió repetir el urocultivo e indicar piperacilina-tazobactama.

El urocultivo de control realizado antes de la indicación de piperacilina-tazobactama fue negativo, y dado que el paciente permaneció asintomático y con buena evolución, se suspendió el tratamiento antibiótico.

El niño fue dado de alta luego de 5 días de la cirugía. Concurrió a control en urología a la semana de la intervención, manteniéndose asintomático. Los urocultivos realizados al mes y 2 meses pos quirúrgicos fueron negativos.

DISCUSION

El aumento de la resistencia a los antibióticos y la falta de desarrollo de nuevas moléculas que puedan servir como herramientas terapéuticas para infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes ha revalorizado el uso de antimicrobianos como las polimixinas (colistina, polimixina B), que habían sido discontinuados por la toxicidad reportada con su utilización⁴.

La colistina representa una de las pocas alternativas eficaces para el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenemes (imipenem, meropenem), de algunas enterobacterias productoras de carbapenemasas y de cepas multirresistentes de *Acinetobacter*⁵.

Hasta el año 2015 la resistencia a colistina/polimixina, mediada por los mecanismos clásicos, conocidos hasta el momento, era de naturaleza cromosómica y por lo tanto no transferible más allá de su descendencia. Se trataba de mutaciones cromosómicas, que daban como resultado modificaciones en la estructura del lípido A de la pared bacteriana, impidiendo de este modo la interacción entre la bacteria y el antibiótico.

En el año 2015, se describió por primera vez el gen *mcr-1* que confiere resistencia a colistina/polimixina, que se encuentra localizado en elementos genéticos móviles, y que por lo tanto es transferible

a otras especies bacterianas⁶. Se lo encontró en *Escherichia coli* y, en menor medida, en *Salmonella* y *Klebsiella pneumoniae*⁷.

Se presume que la emergencia de este mecanismo está relacionada con el uso de polimixinas en la crianza de animales para consumo^{8,9}. Su aparición es preocupante, dado que este antibiótico es considerado “de reserva” frente a aislamientos hospitalarios multirresistentes.

Este es el primer hallazgo en nuestro hospital de resistencia a colistina mediada por un mecanismo transferible *mcr-1*. Es de suma importancia la caracterización molecular de los microorganismos con resistencia fenotípica a colistina a fin de investigar la presencia del gen *mcr-1*, dado que su detección, hasta el momento, sólo es posible de realizar con herramientas de biología molecular¹⁰.

Las recomendaciones internacionales indican fortalecer la vigilancia a fin de detectar la presencia de microorganismos portadores de este tipo de resistencia para efectuar medidas oportunas de prevención y control.

Dado el uso de polimixinas en medicina veterinaria, se enfatiza la necesidad de efectuar acciones coordinadas entre ambos sectores de la salud humana y animal para la prevención y control de la diseminación de microorganismos con resistencia transferible a colistina.

La identificación de los pacientes colonizados con gérmenes multirresistentes obliga a extremar las medidas de prevención de infecciones para evitar la transmisión horizontal de estas bacterias. Se recomienda el aislamiento del paciente y el uso de camisolín y guantes para su atención.

Solo se debe indicar tratamiento cuando se sospeche o documente una infección. La prescripción de antibióticos no es útil para erradicar la colonización de los pacientes⁸.

Se requiere el compromiso de cada uno de los participantes del equipo de salud y la vigilancia activa de los bacilos gram negativos multirresistentes para conocer la epidemiología local, la sensibilidad a los antibióticos y evitar la diseminación de estos microorganismos de difícil tratamiento, sobre todo en el ambiente hospitalario, donde hay una gran presión de selección con antibióticos de amplio espectro.

REFERENCIAS

1. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. Impact of antibiotic-resistant gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2003; 31:1035-41.
2. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:155-64.
3. Liu, Y-Y, Wang, Y, Walsh, TR 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.* 2015; (published online November 18.) [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7).
4. Dijkmans AC1, Wilms EB, Kamerling IM, et al. Colistin: revival of an old polymyxin Antibiotic. *Ther Drug Monit.* 2015;37:419-27.
5. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, et al. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11:159-77.
6. Scov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill.* 2016;21:pil=30155. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30155>.
7. Arcilla MS, van Hattem JM, Matamoros M, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:147-9.
8. Logan LK. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: an emerging problem in children. *Clin Infect Dis.* 2012;55:852-9
9. Mulvey MR, Mataseje LF, Robertson J, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:289-90.
10. Rapoport M, Faccone D, Pasterán F, et al. *mcr-1*-mediated colistin resistance in human infections caused by *Escherichia coli*: first description in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60:4412-3.