

Alerta Epidemiológica

Enterobacterias con resistencia transferible a colistina, Implicaciones para la salud pública en las Américas

10 de junio 2016

Ante la detección en varios países de la Región de las Américas de microorganismos con mecanismos de resistencia a la colistina a través de plásmidos *mcr-1*, aislados tanto en animales como en humanos, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) urge a los Estados Miembros a implementar y mantener la capacidad para detectar, prevenir y controlar la transmisión de microorganismos con resistencia transferible a colistina. La OPS/OMS también llama a los Estados Miembros a tomar medidas que conduzcan a prohibir el uso de estos antimicrobianos para profilaxis y como promotores de crecimiento en animales destinados al consumo humano.

Resumen de la situación

En noviembre de 2015 se informó sobre la detección de un mecanismo de resistencia a colistina a través de plásmidos, relacionado al gen llamado *mcr-1* (**M**obile **C**olistin **R**esistance) productor de una enzima responsable de la resistencia de las bacterias a este antibiótico. La colistina es un antibiótico de última línea utilizado en el tratamiento de infecciones multiresistentes. El gen *mcr-1* se encuentra en un plásmido, por lo que las bacterias pueden compartir y diseminar fácilmente la resistencia a otras bacterias (1).

Hasta el momento se conocía que la resistencia a las polimixinas, entre las que se encuentra la colistina, ocurría por mutaciones cromosómicas y no se había informado de la transferencia horizontal de genes que confirieran resistencia a las mismas.

La identificación de este gen se realizó en un estudio retrospectivo de prevalencia del gen *mcr-1* en aislamientos de *E coli* y *K. pneumoniae* recolectados entre abril de 2011 y noviembre de 2014 en China. En el estudio se determinó la presencia de *E coli* portadoras del gen *mcr-1* en 78 (15%) de 523 muestras de carne cruda, 166 (21%) de 804 muestras de animales y 16 (1%) de 1.322 muestras de pacientes hospitalizados con infección.

Posteriormente, otros países informaron sobre hallazgos similares realizados de manera retrospectiva. El gen *mcr-1* fue detectado en base de datos y colecciones de cepas

Resistencia a colistina (o polimixina β)

La colistina es un antibiótico del grupo de las polimixinas que fue descubierto en la década de 1940 para el tratamiento de las infecciones por gramnegativos. Después de varios años de uso clínico, su popularidad disminuyó debido a su nefro y neurotoxicidad.

En los últimos años, el antibiótico ha resurgido como una opción de tratamiento de última línea para los organismos resistentes a múltiples antimicrobianos, incluyendo carbapenemes, tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* responsables de infecciones asociadas a la atención de salud con alta morbilidad y mortalidad.

Hasta hace unos años, la resistencia adquirida a la colistina ha sido rara y principalmente debido a mutaciones en los genes cromosómicos que conducen a modificaciones en el lipopolisacárido, el sitio de acción de colistina.

bacterianas en todos los continentes. Las muestras de bacterias, como *E. coli* y *Salmonellas*, portadoras de dicho gen fueron aisladas de varias fuentes tanto de humanos (aislamientos procedentes de la comunidad) como también en carnes de cerdos y aves (2, 3, 4).

Situación en las Américas

Un estudio prospectivo realizado entre noviembre de 2012 y noviembre de 2013 en muestras recolectadas en turistas holandeses, entre una y dos semanas después de haber retornado a su país, detectó el gen *mcr-1* en 6 de 9 aislamientos de *E. coli* productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) que presentaron resistencia a colistina. Estos aislamientos correspondían a 6 viajeros, dos de los cuales visitaron Colombia, Bolivia y Perú, otros dos viajeros que visitaron China, uno que visitó Túnez, y uno que visitó varios países en el sudeste asiático (Tailandia, Vietnam, Laos y Camboya). La duración de los viajes fue entre 8 y 40 días, con una media de 21,3 días (3).

En diciembre de 2015 la Agencia de Salud Pública de Canadá informó sobre el hallazgo del gen *mcr-1* en tres muestras diferentes de *E. coli*, colectadas previamente para proyectos especiales de investigación en Canadá. Una muestra fue aislada de un paciente de 62 años de edad y dos muestras aisladas de carne picada para la venta, que fueron recolectadas en 2010 (5). Estos hallazgos aún no han sido publicados en revistas científicas.

En abril 2016 investigadores de Brasil informaron sobre el hallazgo de *E. coli* productor de *mcr-1* en el país, aislado a partir de muestras procedentes de alimentos y animales (6). En el mismo informe, se hace referencia a un aislamiento de *E. coli* portador del gen *mcr-1*, en una muestra de origen humano procedente de Ecuador, cuya secuencia está depositada en el GeneBank® (número de acceso: KU886144.1)

En mayo de 2016, el Laboratorio Regional de Referencia de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA), el Servicio Antimicrobianos del INEL-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" de Buenos Aires, Argentina, confirmó la detección de cepas clínicas de *E. coli* portadoras del gen *mcr-1* (7). Las cepas procedían de 9 pacientes ingresados en 6 hospitales diferentes del país, cuyas muestras fueron colectadas entre enero de 2008 y enero de 2016. Los diferentes aislamientos que portaban el gen *mcr-1* no tenían relación genética entre sí y la resistencia detectada fue del tipo transferible. Esto muestra que el mecanismo es capaz de ser diseminado de una bacteria a otra. Adicionalmente, el hecho de que el gen *mcr-1* fuera detectado en infecciones invasivas demuestra adaptación al ambiente hospitalario.

En mayo de 2016, Colombia informó sobre la detección del gen *mcr-1* 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. El hallazgo se produjo como parte de un estudio retrospectivo con aislamientos obtenidos desde el año 2014 a mayo de 2016.

En junio de 2016, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos informaron sobre la identificación del primer aislamiento portador del gen *mcr-1* en *E. coli* procedente de una muestra humana en los Estados Unidos. La detección fue realizada a través de la red de vigilancia y repositorio de microorganismos resistentes a múltiples fármacos del Instituto de Investigación de Walter Reed (8). Además, el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA, por sus siglas en inglés) y el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (HHS, por sus siglas en inglés) detectaron *E. coli* resistente a colistina en una muestra del intestino de cerdo. Esta bacteria resultó también resistente a ampicilina, estreptomicina, sulfisoxazol y tetraciclina (9).

Hasta el momento, no ha habido informes de brotes o muertes causadas por microorganismos portadores del gen *mcr-1*. Aunque es posible la portación asintomática de bacterias con este gen, existe el riesgo de que se disemine a través de plásmidos a otras cepas más virulentas o clones hiperepidémicos.

Recomendaciones

Ante estos hallazgos, la OPS/OMS recomienda a los Estados Miembros que implementen y fortalezcan la vigilancia e investigación epidemiológica para detectar la presencia de microorganismos portadores de este tipo de resistencia a fin de efectuar medidas oportunas para la prevención y control. Dado el uso de la colistina en medicina veterinaria, se enfatiza la necesidad de la vigilancia integrada, tanto en humanos como en animales, así como la necesidad de acciones coordinadas entre ambos sectores de salud humana y animal, para la prevención y control de la diseminación de microorganismos con resistencia transferible a colistina.

Vigilancia e investigación epidemiológica

A continuación se citan las principales medidas en relación a este componente:

- Aumentar la participación de los laboratorios nacionales de salud pública en las actividades de vigilancia para la detección oportuna de brotes, con el fin de orientar precozmente sobre el tratamiento antimicrobiano de los pacientes e implementar medidas de prevención y control.
- En enterobacterias aisladas de pacientes con sospecha de multiresistencia o sensibilidad disminuida a la colistina, se recomienda incluir la colistina en la pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos.
- Asegurar el análisis y la caracterización molecular de los microorganismos con resistencia fenotípica a colistina, a fin de investigar la presencia del gen *mcr-1*. Para ello se recomienda que en caso de sospecha de resistencia a polimixinas a través de *mcr-1*, la cepa sea enviada al laboratorio nacional o regional de referencia, para su confirmación y tipificación molecular.
- Utilizar el protocolo regional para la detección de *mcr-1*.
- Notificar de manera inmediata a los comités de control de infecciones locales, así como a las autoridades competentes de salud pública a nivel nacional, la detección de microorganismos con mecanismo de resistencia por el gen *mcr-1*.
- Diseminar la información obtenida y realizar recomendaciones para alertar a los trabajadores de salud y tomadores de decisiones, en todos los niveles.
- Fortalecer la vigilancia de uso y resistencia a polimixinas en el ámbito de la producción de alimentos para consumo humano.

Detección en el laboratorio

Los laboratorios de la Región integrados en la ReLAVRA cuentan con las herramientas para la detección fenotípica de resistencia a colistina. La tipificación molecular puede realizarse tanto en

los laboratorios nacionales de referencia de la Región, o bien las muestras pueden ser enviadas al Laboratorio de Referencia Regional para su análisis y caracterización molecular.

Es importante destacar el rol clave del laboratorio tanto en la detección como en la contención de patógenos resistentes. Tras la detección del mecanismo de resistencia es importante la rápida notificación a las autoridades competentes y tomadores de decisión, tanto a nivel del establecimiento de salud como a nivel nacional, a fin de alertar a otros centros hospitalarios.

Uso de colistina en veterinaria

Debido a su toxicidad la colistina ha sido utilizada con escasa frecuencia en salud humana. En los últimos años fue utilizado como antibiótico de reserva para tratar infecciones producidas por bacterias resistentes a carbapenemes. Sin embargo, las polimixinas se emplean en animales de granja para prevenir infecciones y promover su crecimiento (10). Por ello es importante que la vigilancia de la propagación de *mcr-1* no se limite únicamente a la medicina humana sino que también abarque al ámbito de la medicina veterinaria.

El uso de polimixinas en la cría de animales ha favorecido la aparición del plásmido de resistencia a la colistina. En ese sentido, es urgente que el uso de este antibiótico sea limitado al tratamiento de animales afectados clínicamente y se prohíba su uso como profilaxis bajo el principio de uso responsable de los antimicrobianos.

Referencias

1. 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).
2. Scov RL and Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill*. 2016;21(9):pii=30155. DOI:
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30155>
3. Maris S Arcilla, Jarne M van Hattem, Sebastien Matamoros, Damian C Melles, John Penders, Menno D de Jong, Constance Schultszemail for the COMBAT consortium. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. in:
[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(15\)00541-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(15)00541-1/fulltext)
4. Napier, Brooke A., et al. "Clinical use of colistin induces cross-resistance to host antimicrobials in *Acinetobacter baumannii*." *MBio* 4.3 (2013): e00021-13
5. MR Mulvey, LF Mataseje, J Robertson, JHE Nash, P Boerlin, B Toyé, R Irwin, RG Melano. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. Volume 16, No. 3, p289–290, March 2016. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00067-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00067-0)
6. Fernandes MR et al. Silent dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the *mcr-1* gen. *Eurosurveillance*, 2016. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22458>
7. Rapoport M; Faccione D; Pasteran F; Ceriana P; Alborno E; Petroni A; Corso A, and the MCR-Group. "*mcr-1*-mediated colistin resistance in human infections caused by *Escherichia coli*: First description in Latin America" *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* doi:10.1128/AAC.00573-16, AAC Accepted Manuscript Posted Online 18 April 2016 .*Antimicrob. Agents Chemother.* doi:10.1128/AAC.00573-16
8. McGann P, Snesrud E, Maybank R, Corey B, Ongl AC, et al. *Escherichia coli* Harboring *mcr-1* and *bla*CTX-M on a Novel IncF Plasmid: First report of *mcr-1* in the USA. AAC Accepted Manuscript Posted Online 26 May 2016. *Antimicrob. Agents Chemother.* doi:10.1128/AAC.01103-16
9. David J. Smith, M.D., Cathie Woteki, Ph.D., Beth P. Bell, MD MPH, Proactive efforts by U.S. Federal agencies enable early detection of new antibiotic resistance. U.S. Department of Health Service and Human Services (HHS). 26 May 2016. Disponible en: <http://www.hhs.gov/blog/2016/05/26/early-detection-new-antibiotic-resistance.html>
10. European Medicine Agency. Use of colistin-containing products within the European Union: development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. European Medicine Agency, 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf