



MONOGRAFÍA:

RESISTENCIA TRANSFERIBLE A COLISTINA: RELEVANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y SITUACIÓN ACTUAL EN AMÉRICA LATINA

Tutores:

Vignoli, Rafael; Papa-Ezdra, Romina

Autores:

Fernández, Josefina; Pianalto, Virginia; Saizar, Maite; Sesmonde, Camila; Silveira, Verónica; Sztern, Florencia

Institución:

Laboratorio de Resistencia Antibiótica - Dpto. de Bacteriología y Virología - Instituto de Higiene
Facultad de Medicina – UDELAR

Metodología II

Montevideo, Uruguay - 2020

ÍNDICE

RESUMEN	3
Abstract	4
INTRODUCCIÓN - JUSTIFICACIÓN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	5
Definición	5
Historia de la colistina	5
Mecanismo de acción	6
Mecanismos de resistencia	6
Historia de los mecanismos de resistencia a la colistina (<i>mcr</i>)	7
Métodos de estudio	9
METODOLOGÍA DE TRABAJO	10
RESULTADOS	10
Uruguay.....	11
Argentina.....	12
Brasil	15
Bolivia.....	18
Chile	19
Colombia	19
Ecuador	20
México	20
Paraguay	21
Perú	21
Venezuela	21
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

RESUMEN

La colistina, antibiótico perteneciente al grupo de polimixinas comenzó a utilizarse en la década de los 50. Su mecanismo de acción genera un cambio en la permeabilidad de la pared generando lisis bacteriana.

Su uso se discontinuó por la elevada nefrotoxicidad y neurotoxicidad junto con la aparición de nuevos antibióticos con mayor perfil de seguridad. Simultáneamente, comenzó a utilizarse como promotor de crecimiento en la industria animal. Posterior a 1990 resurge como último recurso contra infecciones causadas por patógenos gramnegativos multirresistentes.

En 2015 se describió por primera vez la resistencia transferible a colistina codificada por el gen *mcr-1* en un plásmido conjugativo de *Escherichia coli*, le siguieron numerosos reportes, actualmente hasta el *mcr-9*. Estudios sugieren que este mecanismo se originó en el ámbito veterinario, posteriormente llegando al humano.

Por su reciente descubrimiento en Uruguay se ahondará esta temática trasladada a la región para conocer el grado de diseminación, para esto se revisaron artículos publicados en PubMed y portal TIMBÓ con palabras clave.

Adicionalmente, se encuestaron laboratorios hospitalarios universitarios uruguayos para investigar si se busca esta resistencia, los métodos y los hallazgos hasta la fecha.

Dados los hallazgos se infiere que esta resistencia ha tenido una rápida diseminación en Latinoamérica, con la mayor parte de los reportes concentrados en nuestros países limítrofes Argentina y Brasil. *Escherichia coli* fue la bacteria más frecuentemente aislada encontrada en humanos, animales, sus productos derivados y el ambiente. Se evidenció que el gen más prevalente fue el *mcr-1* y los plásmidos IncX4 e IncI2 juegan un papel preponderante en la diseminación de esta resistencia en América Latina.

Se destaca la importancia que los países mantengan una vigilancia activa con el fin de conocer la prevalencia de dicha resistencia, detener su avance y controlar los riesgos que implican para la humanidad.

Palabras clave: Colistina, América Latina, Resistencia transferible, *mcr*

Abstract

Colistin, an antibiotic belonging to the polymyxin group, began to be used in the 1950s. Its mechanism of action generates a change in the permeability of the wall leading to bacterial lysis.

Its use was discontinued due to the high nephrotoxicity and neurotoxicity together with the appearance of new antibiotics with a higher safety profile. Simultaneously, it began to be used as a growth promoter in the animal industry. After 1990 it resurfaces as a last resort against infections caused by multi-resistant gram-negative pathogens.

In 2015, it was described for the first time the transferable resistance to colistin coded by *mcr-1* gene in a conjugative plasmid of *Escherichia coli*, followed by numerous reports, currently up to *mcr-9*. Studies suggest that this mechanism originated in the veterinary field, later arriving to the human one.

Due to its recent discovery in Uruguay, this subject will be studied in depth, and will be transferred to the region in order to know its dissemination degree. For this purpose, articles published in PubMed and TIMBÓ portal with key words were reviewed.

Additionally, Uruguayan university hospital laboratories were surveyed to investigate whether this resistance is being sought, the methods and the findings to date.

Given the findings it is inferred that this resistance has had a rapid dissemination in Latin America, with most of the reports concentrated in our bordering countries Argentina and Brazil. *Escherichia coli* was the most frequently isolated bacterium found in humans, animals, their products and the environment. It was evidenced that the most prevalent gene was *mcr-1* and the plasmids IncX4 and IncI2 play a preponderant role in the dissemination of this resistance in Latin America.

It is highlighted the importance that countries maintain an active surveillance in order to know the prevalence of this resistance, to stop its advance and to control the risks that they imply for humanity.

Keywords: Colistin, Latin America, Transferable resistance, *mcr*.

INTRODUCCIÓN - JUSTIFICACIÓN

La aparición de mecanismos de resistencia transferible a la colistina mediados por el gen *mcr*⁽¹⁾ y su rápida diseminación global en los últimos años^(2,3) nos pone en la tarea de buscar dentro de América Latina el grado de diseminación de este mecanismo y de qué maneras controlar la diseminación de la misma. La relevancia de la temática radica en que este fármaco constituye el último recurso disponible para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram negativas multirresistentes⁽⁴⁾ lo cual significaría una situación de desamparo para el paciente.

En comunicaciones personales con jefes de bacteriología de algunos laboratorios clínicos en Uruguay, se nos ha hecho saber que se efectúan búsquedas activas de dicha resistencia. Sin embargo, los jefes de estas instituciones reflejan una percepción de alerta relativamente baja debido a la baja incidencia de resistencia transferible a la colistina. Con este pensamiento, entendemos que es aún más importante hacer hincapié en dicha temática y continuar haciendo búsquedas activas de resistencia ya que es un problema a nivel global y debemos permanecer alerta frente a la aparición de un nuevo caso.

MARCO TEÓRICO

Definición

La colistina o polimixina E es un antibiótico perteneciente al grupo de las polimixinas. Se utiliza como último recurso en el tratamiento de las infecciones nosocomiales multirresistentes causadas por patógenos gramnegativos⁽⁴⁾.

Las polimixinas tienen un espectro antibacteriano limitado a un subconjunto de bacilos gramnegativos. Se utilizan principalmente para combatir infecciones ocasionadas por bacterias multirresistentes del género *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, entre otras⁽⁴⁾.

Historia de la colistina

En la década de los 50 la colistina se utilizaba para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram negativas hasta que su uso fue suspendido por los efectos adversos evidenciados, especialmente nefrotoxicidad y en menor medida neurotoxicidad. Concomitantemente comenzaron a estar disponibles los antibióticos pertenecientes a la familia de aminoglucósidos y cefalosporinas que mostraban mayor seguridad y amplio espectro.

Dicho antibiótico ha sido muy utilizado durante décadas en la cría de animales para la prevención y terapia de enfermedades infecciosas así como para la promoción de su crecimiento ya que la colistina

estimula significativamente el crecimiento de animales jóvenes, mejora la conversión alimenticia y aumenta la rentabilidad económica para el agricultor ^(3,5).

Mecanismo de acción

Las bacterias gram negativas presentan en su pared una membrana externa conformada principalmente por lipopolisacáridos (LPS).

El mecanismo de acción de la colistina consiste en dos pasos: interacciones electrostáticas entre el anillo poli catiónico de la colistina y los componentes de la envoltura celular (calcio y magnesio de los grupos fosfato de LPS que actúan como estabilizadores de membrana) provocando un desplazamiento competitivo de los mismos. Esto genera un cambio en la permeabilidad de la envoltura celular, con la consiguiente pérdida del contenido celular causada por la lisis de la bacteria.

Además, esta unión a LPS, tiene una actividad anti-endotoxina, dado que uno de los tres componentes del mismo denominado lípido A actúa como endotoxina. Los lípidos A mantienen el LPS bacteriano unido a la membrana externa. La interacción entre el antibiótico y la bacteria impide que las endotoxinas induzcan shock a través de la liberación de citoquinas, aunque el mecanismo no se conoce del todo aún ⁽⁵⁻¹⁰⁾.

Mecanismos de resistencia

Se conocen dos grandes tipos de resistencia bacteriana a antibióticos: natural y adquirida ⁽¹¹⁾.

Con respecto al primer fenotipo, es aquella que reside de forma pre-existente en los microorganismos, sin mecanismo alguno que medie su aparición. Es decir, cuando todas las cepas que pertenecen a la misma especie son resistentes al mismo antibiótico ^(11,12). Se la considera irreversible dada dicha característica de innata ⁽¹³⁾. Un ejemplo de bacterias naturalmente resistentes a colistina son *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* entre otros ⁽¹¹⁾.

Cuando la resistencia bacteriana aparece únicamente en algunas de las cepas pertenecientes a una misma especie usualmente sensible, se habla de resistencia adquirida ⁽¹²⁾. En el caso de colistina, se puede exponer a la bacteria a una concentración sub inhibitoria del antibiótico e igual así generar resistencia. Debido a este hecho, es considerado como un mecanismo reversible ⁽¹³⁾.

Dentro de este grupo, cabe destacar que se conocen dos subtipos de resistencia a antibióticos: resistencia transferible y no transferible, por adquisición horizontal de nuevos genes o por mutación, respectivamente.

Con respecto a la resistencia no transferible a colistina, se generan mutaciones en distintos genes que pueden modificar diferentes grupos que componen el LPS (antígeno O, el núcleo y el lípido A) del genoma bacteriano. Asimismo, dichas mutaciones pueden residir tanto en la estructura del LPS como en enzimas que regulan la expresión del mismo. Dicha alteración puede estar mediada por 5 diferentes vías: modificación del LPS bacteriano, hiperproducción de cápsula polisacárida, pérdida total del LPS bacteriano, hiperexpresión de proteínas de membrana externa y bombas de eflujo ⁽¹³⁾.

Sin embargo, la resistencia transferible se da mediante genes transferidos situados en estructuras genéticas móviles denominadas transposones y plásmidos ⁽¹²⁾. Los plásmidos son fragmentos circulares de ADN de doble cadena, contienen genes de resistencia y presentan la capacidad de replicarse de manera independiente del sistema de duplicación del material genético propio de la bacteria ⁽¹²⁾.

Los transposones son secuencias de ADN bicatenario que alojan uno o varios determinantes de resistencia a antibiótico y pueden ser translocados, de manera solitaria, entre un cromosoma y un plásmido o entre diferentes plásmidos dentro de una bacteria. Estos elementos génicos presentan un sistema de recombinación propio que les permite el intercambio al azar entre secuencias no homólogas de ADN, introduciendo así genes de resistencia en el cromosoma ⁽¹²⁾.

En el año 2015 se descubrió la resistencia transferible presente en plásmidos que contenían el gen *mcr-1* (*mobile colistin resistance*). Dichos genes codifican una fosfoetanolamina transferasa que cataliza la adición de una fosfoetanolamina o 4-amino-4-desoxi-L-arabinosa a los grupos fosfato aniónico en la posición 4 'o 1' del lípido A en la pared bacteriana, sitio de unión de la colistina. Esto reduce las cargas aniónicas del lípido y evita la interacción electrostática con la colistina catiónica y posterior muerte celular por lisis ⁽¹³⁾. Por ende, sin mecanismos de resistencia adicionales, la obtención de *mcr-1* es suficiente como para conferir resistencia a la colistina en *E. coli* y otras especies de enterobacterias, como *K. pneumoniae* ^(2,9,11,14-18).

Historia de los mecanismos de resistencia a la colistina (*mcr*)

En China en el año 2015 se estableció por primera vez la relación entre *mcr* y la resistencia transferible por plásmidos a colistina. El gen *mcr-1* fue hallado en un plásmido de 64 kb de tipo IncI2, en un aislamiento de *E. coli* proveniente de un cerdo. De forma retrospectiva, los autores encontraron el mismo gen en aislamientos provenientes de animales, carne y muestras clínicas de humanos ⁽¹⁹⁾.

Posterior al reporte del primer caso de resistencia transferible a colistina, se notificaron en más de 50 países de los cinco continentes casos similares.

Los lugares que ofician como criaderos de animales son un gran reservorio de resistencia a la colistina ya que previamente se utilizaba tanto de aditivo alimentario como para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en diversos animales de granja tales como porcinos, aves de corral, ovinos, bovinos, patos y gansos en distintas partes del mundo ^{(27),(20),(21)}.

Este hecho provocó la contaminación de los ambientes acuáticos a través de emisiones fecales de ganado, así como también debido a la acuicultura. Dada la ingesta de alimentos y agua contaminados, se dio el contacto entre dichos animales y humanos.

Se considera que el uso excesivo de agentes antimicrobianos en la producción animal y la acuicultura lleva a que las bacterias resistentes a este antimicrobiano sobrevivan en los animales, el medio ambiente, así como también en alimentos de origen animal luego de la contaminación cruzada con bacterias resistentes a los antimicrobianos durante el sacrificio de animales y / o procesamiento de alimentos ^(20,21).

Se han descrito 22 variantes genéticas funcionales del gen *mcr-1* que difieren del mismo por uno o algunos aminoácidos y por lo tanto confieren un efecto similar en la resistencia a colistina. Además de las variantes genéticas relacionadas al gen *mcr-1* se han informado nueve alelos (*mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5*, *mcr-6*, *mcr-7*, *mcr-8* y *mcr-9*) principales de *mcr* en todo el mundo con similitud en sus secuencias de aminoácidos variable teniendo un origen genético diferente. A pesar de esto, *mcr-1* sigue siendo el gen de resistencia a la colistina más frecuente entre las bacterias de origen animal ⁽⁹⁾.

El gen *mcr-2* fue aislado por primera vez en *E. coli* de bovinos y porcinos de Bélgica, posteriormente fue encontrado en muestras humanas de pacientes oriundos de China y Suiza. Hasta el momento se han detectado tres variantes genéticas del *mcr-2* y contiene un 80,6% de aminoácidos idénticos al *mcr-1*.

Con respecto al primer reporte del gen *mcr-3* fue identificado en *E. coli* de porcinos provenientes de China. Es una variante evolutiva del gen *mcr-1*. Actualmente se han descrito 30 variantes del gen *mcr-3*.

El gen *mcr-4* fue descrito en primera instancia en *Salmonella enterica* en un porcino procedente de Italia. Tiene una identidad de secuencia de aminoácidos del 34% con *mcr-1* y se han identificado seis variantes genéticas.

El gen *mcr-5* fue encontrado en primer lugar en *Salmonella entérica* de aves de corral en Alemania. Se ha detectado un 36,11% de homología de secuencia de aminoácidos con respecto al *mcr-1*. Hasta la fecha se han informado cuatro variantes.

El gen *mcr-6* (anteriormente conocido como *mcr-2.2*) ha sido descubierto en *Moraxella spp.* aislado de porcinos en Gran Bretaña. Actualmente solo se ha identificado una variante de *mcr-6*.

El gen *mcr-7* ha sido identificado en *Klebsiella pneumoniae* aislado de aves de corral en China y al igual que *mcr-6* solo se ha descrito una variante del mismo.

El gen *mcr-8* fue aislado por primera vez en *Klebsiella pneumoniae* productora de Nueva Delhi metalobetalactamasas (NDM) proveniente de porcinos y humanos en China. Hasta el momento se han identificado cuatro variantes.

Por último, el gen *mcr-9* descrito en primer lugar en una cepa de *Salmonella enterica* en Estados Unidos. Actualmente se aislaron dos variantes de gen *mcr-9* ⁽⁶⁾.

Métodos de estudio

Se han empleado cuatro metodologías diferentes no automatizadas para determinar el perfil de sensibilidad a las polimixinas. Estas son: determinación de la CIM por microdilución en caldo, Etest, dilución en agar y determinación del tamaño del halo de inhibición por disco difusión. De estas, solo la microdilución en caldo es recomendada por guías internacionales.

A su vez también existen los siguientes métodos automatizados: *Sensititre system*, *MicroScan system*, *Phoenix automated microbiology system*, *Vitek 2 system*.

Los genes de tipo *mcr* que confieren resistencia a la colistina pueden confirmarse con técnicas moleculares, por ejemplo, por determinación mediante PCR con cebadores específicos y secuenciación.

Dependiendo de la metodología que se utilice, es posible observar un cambio de categoría en el perfil de sensibilidad.

El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) y el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) recomiendan para determinar la susceptibilidad a colistina y definir la concentración inhibitoria mínima el método de microdilución en caldo. En la actualidad, el punto de corte que sugiere EUCAST para que se consideran resistentes a las enterobacterias es una CIM de las polimixinas superior o igual a 2 µg/ml.

El CLSI recomienda dos métodos de screening de resistencia a colistina: elución de disco en caldo y agar spot, ambos basados en realizar un inóculo estandarizado del microorganismo en concentraciones crecientes (de 0, 1, 2 y 4 mg/L) de colistina ⁽²²⁾ ⁽¹³⁾.

En nuestro país se utilizan los siguientes métodos: Vitek o Sensititre para determinación de sensibilidad y métodos para screening de resistencia: Predifusión en tabletas (ROSCO), Elución de

disco en caldo, agar spot, inmunocromatográfico ⁽¹³⁾. Esta información también fue brindada por los jefes de laboratorios de microbiología consultados para este trabajo.

METODOLOGÍA DE TRABAJO

Para la realización de la revisión bibliográfica se buscaron artículos relacionados al objetivo de estudio en los motores de búsqueda PubMed, Scielo y portal Timbó. Las palabras clave y operadores booleanos que se emplearon en primera instancia fueron “colistin AND resistance AND Latin America”, “Epidemiology”. Concomitantemente, para centrarnos aún más en nuestro propósito utilizamos “*mcr-1* OR *mcr-2* OR *mcr-3* OR *mcr-4* OR *mcr-5* OR *mcr-6* OR *mcr-7* OR *mcr-8* OR *mcr-9* AND (nuestro país de interés en inglés, ejemplo: Argentina)”.

Los filtros utilizados se basaron en un criterio temporal (últimos diez años) y en el idioma (inglés, español).

La lista de países en los que se buscó resistencia transferible a colistina incluía a: Uruguay, Argentina, Belice, Brasil, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Haití, Honduras, Jamaica, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Puerto Rico, República Dominicana y Venezuela.

De cada artículo se registró el tipo de *mcr* reportado, de qué tipo de muestra se obtuvo (biológica, ambiental), en qué tipo de plásmido (grupo de incompatibilidad) y si coexisten otras resistencias.

La búsqueda se centró en investigaciones científicas, si bien no fue un criterio excluyente que la información fuese extraída de ciertas revisiones bibliográficas.

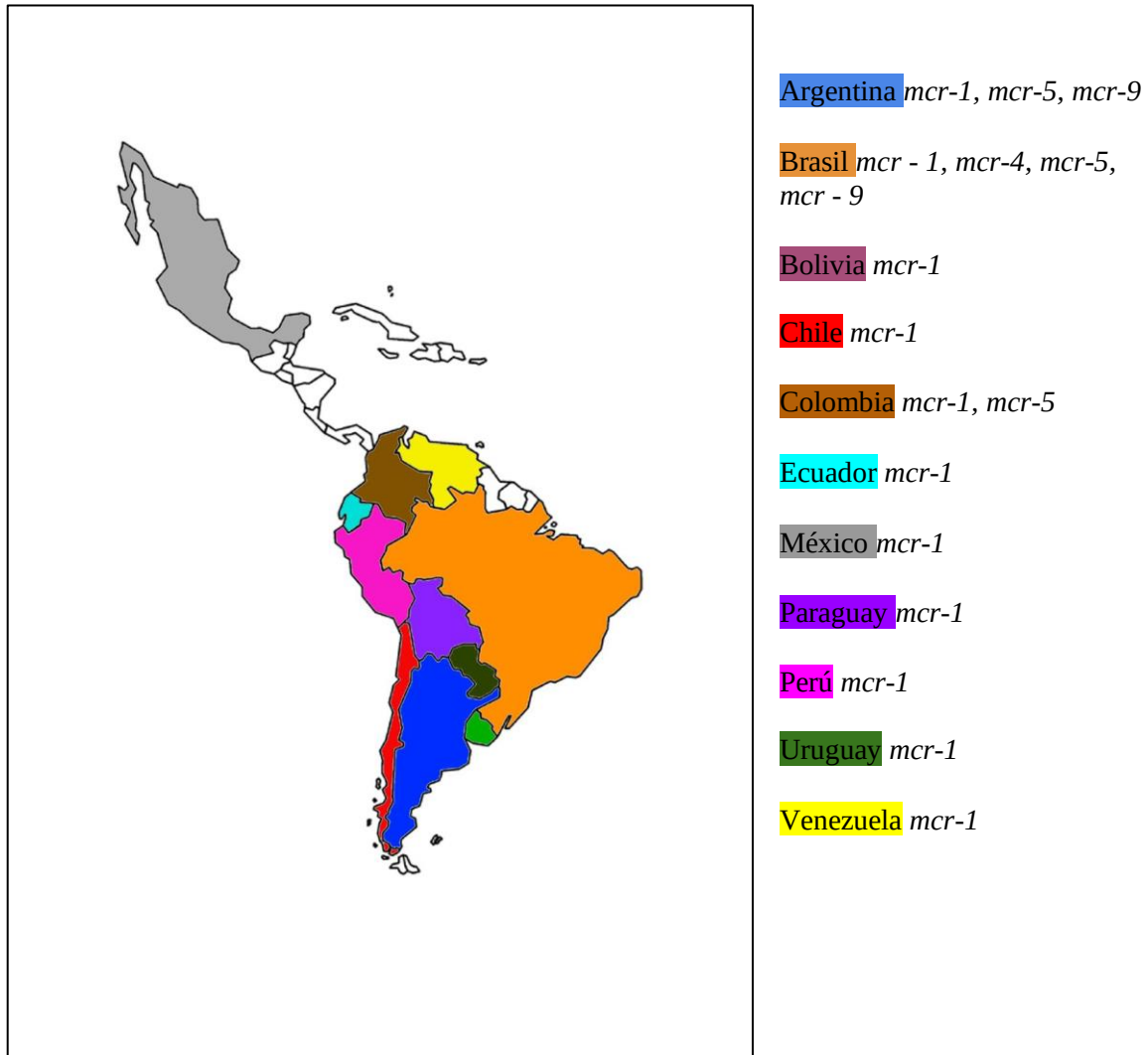
Finalmente, se efectuó una encuesta a laboratorios universitarios de Uruguay mediante formulario de google, con el fin de justificar la necesidad de realizar una revisión sobre el tema en sí mismo, sobre todo en nuestro país, pudiendo así entender mejor dicha problemática. La misma constó en investigar los métodos de detección de resistencia transferible a colistina, su búsqueda rutinaria y los hallazgos hasta el momento.

RESULTADOS

A partir de la búsqueda bibliográfica se recuperaron 114 artículos. De estos, uno pertenece a Uruguay, 19 a Argentina, 72 a Brasil, tres a Bolivia, uno a Chile, ocho a Colombia, cinco a Ecuador, dos a México, uno a Paraguay, uno a Perú, uno a Venezuela. No se obtuvieron artículos de Costa Rica, Cuba, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, Nicaragua, Panamá, Belice, Jamaica, Puerto Rico, República Dominicana. Cabe mencionar que los artículos pertenecientes a Paraguay y Perú

fueron obtenidos de la plataforma Scielo, mientras que la información de los países restantes de PubMed.

De todos los artículos recuperados finalmente se utilizaron 45, uno para Uruguay, 11 para Argentina, 18 para Brasil, dos para Bolivia, uno para Chile, tres para Colombia, cuatro para Ecuador, dos para México, uno para Paraguay, uno para Perú y uno para Venezuela.



Mapa de América Latina referenciando países con sus respectivos registros de mcr hasta el momento.

Uruguay

En Uruguay, los primeros registros de mecanismos de resistencia transferible a colistina (*mcr*) fueron hallados en 2017. Se aislaron a partir de tres muestras biológicas humanas pertenecientes a pacientes de distintos niveles de atención, en diversos centros de salud.

La primera (HAEC-1) se aisló en enero de 2017 a partir de un hemocultivo de un paciente masculino de 84 años que presentaba una obstrucción neoplásica de la vía biliar en estado caquético. La segunda (HBEC-1) se obtuvo días posteriores en el mismo mes, a partir de una muestra de orina perteneciente a una paciente de 26 años con diagnóstico de infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Por último (HAEC-2), se tomó en septiembre de 2017 a partir de un exudado rectal en un hombre de 87 años con múltiples patologías crónicas descompensado por una infección respiratoria grave.

El germen aislado poseedor de *mcr* en estos tres casos fue *Escherichia coli*. El tipo encontrado en todas las muestras fue *mcr-1*.

A su vez en la primera (HAEC-1) y tercera (HAEC-2) muestra se encontró resistencia a oximino cefalosporinas tales como: cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime.

El gen *mcr-1* se encontró en plásmidos pertenecientes a los grupos de incompatibilidad IncI2 e IncX4. Respecto a los secuenciotipos (ST) de las cepas, HAEC-1 pertenece a ST93, HAEC-2 a ST10 y HBEC-1 a ST5442, el que se diferencia únicamente de ST10 por una variante en un solo locus ⁽²³⁾.

Merece especial mención el hecho de haber realizado una encuesta a laboratorios universitarios de Uruguay mediante formulario de Google, la cual tenía como fin adentrarse en la temática de nuestro trabajo. No se tuvieron en cuenta dichos resultados para ser mencionados como tal ya que la misma se le realizó a un número limitado de laboratorios de los cuales solo respondieron tres. De todos modos se destaca que, si bien los jefes de los laboratorios que sí contestaron perciben bajos niveles de resistencia a colistina en sus hospitales, consideran importante la vigilancia activa de estos mecanismos, prestando especial atención en los gram negativos productores de carbapenemasas.

Argentina

En lo que respecta a Argentina, la primera descripción de *mcr-1* fue a través de un estudio retrospectivo realizado con aislamientos obtenidos en el período que comprende desde el año 2008 hasta el año 2016. Se encontró *mcr-1* en *E. coli* presente en nueve muestras de pacientes internados en distintos hospitales del país⁽²⁴⁾.

En el año 2016 se constató la presencia de resistencia transferible a colistina presente en *E.coli* obtenidas en 2012 de materia fecal de aves, en simultáneo con las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) CTM-X-2 o CTM-X-14. Luego, en el año 2013 se aisló *Escherichia coli* en aves de corral a través de muestras de orina la presencia de resistencia transferible a colistina acompañada de resistencia transferible a cefalosporinas por CTX-M-2, CTX-M-14 y CMY-2, y a quinolonas por *qnrB*, *qnrS*⁽²⁵⁾. En este periodo de tiempo, también se han registrado casos provenientes de distintos

tipos de muestras biológicas humanas (orina, sangre, líquido abdominal, hisopado rectal, etc⁽¹⁾⁽²⁶⁾. A partir de nuestros resultados cabe destacar que un gran porcentaje de los casos el germen aislado fue *Escherichia coli* salvo en algunos donde se halló este microorganismo junto con *K. pneumoniae* y *Citrobacter amalonaticus* ^(10,19,27,28) .

Otro hallazgo relevante es que en la mayoría de casos la resistencia transferible a colistina del gen *mcr-1* está presente en simultáneo con otras resistencias acompañantes, la mayoría BLEE (familia CTM-X fundamentalmente).

En otro estudio retrospectivo realizado con aislamientos de los años 2012-2018 se constató la presencia de resistencia transferible a través de *mcr-1* en *Escherichia coli* perteneciente a muestras clínicas de seres humanos en 14 provincias. Se constató CTX-M-2 como resistencia asociada en la mayoría de los casos, habiendo cinco casos de *Escherichia coli* productoras de carbapenemasas: 3 NDM y 2 KPC. Lo que concluyó este estudio es que *Escherichia coli mcr-1* está presente en varias provincias del país y en asociación con multi-drogo resistencia (MDR), siendo CTX-M la principal β -lactamasa de espectro extendido con la que puede encontrarse ⁽²⁴⁾.

A su vez, en el año 2017 en muestras fecales de porcinos provenientes de granjas en distintas provincias del país se reportó la presencia de *mcr-1*. Dentro de estas muestras, en algunas concomitantemente se constataron las siguientes betalactamasas: CTX-M-8/25, CTX-M-1/15, y CMY. A pesar de no contar con la información precisa, se observó una amplia diversidad genética ⁽²⁹⁾ .

En un estudio realizado en dos provincias de Argentina publicado en el año 2019 se informó la presencia de genes *mcr-1.1* y en otros de genes *mcr-1.5*. Ambos aislados en *Escherichia coli* proveniente de animales avícolas pertenecientes a granjas del país, a su vez, algunos también expresaron las betalactamasas CTX-M-2, CTX-M-14 y CMY-2 ⁽²¹⁾.

En el mismo año, otro reporte de *Escherichia coli* resistente a colistina se realizó a partir de muestras pertenecientes a mascotas (perros y gatos) que cursaron alguna infección, de todas las muestras una sola (proveniente de una mascota que presentó infección en el tracto urinario) mostró la presencia de *mcr-1.1* y de manera simultánea una betalactamasa (CTX-M-2)⁽³⁰⁾ .

También se encontró una nueva variante del gen *mcr-5* (*mcr-5.3*) en *Escherichia coli* de una muestra perteneciente a un caballo que cursó neumonía. Al mismo tiempo presentó resistencia a betalactámicos (CTX-M-8), aminoglucósidos (*aac* (3) -*IId* , *aadA2* , *strAy strB*) , sulfonamidas (*sul2*) y trimetoprim (*dfrA12*) ⁽³¹⁾.

Además, en este año (2019), también se reporta el caso de un paciente pediátrico hospitalizado, con periodo de internación prolongado a causa de una psoriasis eritrodérmica. Recibió tratamiento con diversos antibióticos. En él se aislaron cinco especies de enterobacterias provenientes de muestras de exudados rectales y hemocultivos. En todos los casos estaba presente un plásmido IncC tipo 1 de 138,998 pb que contenía principalmente resistencia a carbapenemes por la presencia de NDM-1. Concomitantemente a NDM-1, en un aislamiento de *E. coli* es hallado un gen de resistencia *mcr-1* contenido en un plásmido IncI2⁽³²⁾.

En el año 2020, fue secuenciado el primer *mcr-9* en Argentina contenido en *Klebsiella quasipneumoniae subsp quasipneumoniae M17277 (Kqsq-M17277)* productora de NDM-1. Se aisló a partir de un exudado rectal del mismo paciente pediátrico detallado anteriormente. Fue codificado en un plásmido de 477,340 (P17277A-477), perteneciente al grupo de incompatibilidad IncHI2⁽³²⁾. Al Unísono a este *mcr*, *Kqsq-M17277* mostró un extenso perfil de resistencias (imipenem, meropenem, ceftazidime, cefotaxime, cefepime, aztreonam, ciprofloxacina, amikacina, gentamicina, tigecyclina, minociclina y trimetoprim-sulfametoxazol). Una particularidad a señalar es que *mcr-9* no confiere resistencia a la colistina en condiciones normales. Para que esto suceda es necesario que se co-expresen otros dos genes en simultáneo: *qseC* y *qseB*. Es importante destacar que ante una infección producida por este microorganismo, los únicos antibióticos susceptibles son la fosfomicina y colistina. Por lo tanto, de expresarse este gen, el grupo de antibióticos susceptibles se reduciría significativamente, no siendo el caso de este aislamiento, puesto que si fue susceptible a la colistina. Probablemente debido a la no expresión de los genes mencionados anteriormente.

Este aislamiento fue el primer reporte mundial de *Kqsq* albergando *mcr-9* y *bla*_{NDM-1} en simultáneo y el primer reporte de *mcr-9* en América Latina⁽³³⁾.

A modo de síntesis, luego de los resultados expuestos en los diferentes artículos queda evidenciado que la distribución del gen *mcr-1* en Argentina se concentra prácticamente casi en su totalidad en el microorganismo *Escherichia coli*, salvo algunas excepciones halladas en bacterias pertenecientes a otras especies por lo cual, dicho patrón de distribución es característico en cuanto a la diseminación del gen a nivel epidemiológico.

Otro aspecto a mencionar, es que, según los datos obtenidos a través de la Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET-Argentina (en el periodo 2012- 2018) a pesar del claro predominio de resistencia a colistina en *Escherichia coli*, a menor escala también comenzó a incrementar el gen *mcr-1* en *K. pneumoniae*. Probablemente este aumento (y en un futuro para más especies) se deba a que cada vez la Colistina se utiliza más para combatir infecciones causadas por patógenos multirresistentes, fundamentalmente *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas. Por último, mencionar que la Red Nacional de Vigilancia también observó que la resistencia a las

polimixinas está presente en aves de corral, bovinos, entre otros por lo cual queda en evidencia que el gen *mcr-1* está circulando en distintos ámbitos ⁽²⁴⁾.

Brasil

Al momento de realizar la búsqueda bibliográfica de resistencia transferible a colistina en Brasil se encontraron 72 artículos, a partir de los cuales se intentó realizar una selección representativa pretendiendo mostrar hallazgos de resistencia a colistina y de todos los genes *mcr* encontrados en humanos, animales y el ambiente.

Animales

En el año 2018, en un hospital veterinario en el noreste de Brasil, a partir de muestras pulmonares extraídas de una necropsia de un equino infectado de neumonía, se aisló *E. coli* ST711 con la presencia de *mcr-5.3*. Esta variante difiere únicamente en un aminoácido de *mcr-5* y *mcr-5.2*. El aislamiento presentó resistencias acompañantes a β -lactámicos, aminoglucósidos, sulfonamidas, trimetoprima y polimixinas ⁽³⁴⁾.

En el año 2018, en granjas de Minas Gerais, Brasil, se trataron durante 15 días a porcinos con colistina. A partir de los mismos animales fue posible aislar *E. coli* ST641 con *mcr-3.12* en plásmido IncA/C2. Presentó resistencias acompañantes a: betalactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, fenicoles, sulfonamidas y trimetoprima ⁽³⁵⁾.

Se tomaron muestras de aves de dos granjas de la misma región de Brasil en la que se aislaron 64 cepas de *E. coli* y se seleccionó solo la cepa clonal ST131- H22 con resistencia transferible a colistina medida por *mcr*. Esta cepa de *E.coli* puede ser transmitida de aves de corral a humanos, causa enfermedades extraintestinales y presenta resistencia a múltiples antibióticos ⁽³⁶⁾.

En aves de corral extraídos de mercados brasileños se encontró *E.coli* ST359 con resistencia transferible a colistina medida por *mcr-1* en un plásmido de tipo IncX4. Este germen además presentó resistencia a aminoglucósidos, betalactámicos, macrólidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas y trimetoprim ⁽³⁷⁾.

La primera descripción del gen *mcr-9* que confiere resistencia transferible a colistina en Brasil fue hecha en el año 2017 aislado en *Salmonella enterica* serovar Typhimurium proveniente de porcinos. Concomitantemente se encontró resistencia a trimetoprima, aminoglucósido, fenicol, sulfonamida, tetraciclina ⁽³⁸⁾.

Alimentos

Entre los años 2013 y 2016 se estudiaron un total de 60 cepas de *Salmonella enterica* proveniente de carne de aves comercializada en mercados de Brasil. Siete de los aislamientos presentaron resistencia a colistina pero solo en dos se encontró el gen *mcr-1* ⁽²⁰⁾.

En el año 2016 se aislaron dos cepas de *E. coli* portadoras del gen *mcr-1* a partir de carne de ave comercial. Ambas bacterias pertenecían a ST74 y ST1850. Estas cepas portaban el gen *mcr-1* dentro de plásmidos de tipo IncX4, hallazgo congruente con otros estudios en cepas de humanos, animales y alimentos provenientes de Brasil. Concomitantemente dichas bacterias presentaban resistencia a betalactámicos, sulfonamidas, aminoglucósidos ⁽³⁹⁾.

Humanos

En 2008 en un aislamiento de una cepa clínica MDR de *Acinetobacter baumannii* 597A de un caso de un paciente con meningitis en Brasil, se encontró resistencia a colistina. El gen *mcr* codificado en la bacteria fue *mcr-4.3* ⁽⁴⁰⁾.

En el año 2014 se realizó el primer aislamiento en humanos de *E. coli* poseedora de gen *mcr-1* y gen *bla_{KPC-2}*. El gen *mcr-1* se localiza en el plásmido IncX4. La bacteria fue encontrada en una muestra de hisopado rectal obtenida de un paciente en sala de emergencia de un hospital en Brasil. Además este germen presentó resistencia a aminoglucósidos, betalactámicos, macrólidos, fenicoles, sulfonamidas y tetraciclina ⁽⁴¹⁾.

En el año 2015, a partir de aislamientos resistentes a carbapenémicos realizados entre 2013 y 2016 se realizó otro reporte de *E. coli* portadoras de carbapenemasas y *mcr-1*. Las *E. coli* fueron aisladas a partir de hisopados rectales de rutina realizados a pacientes ingresados en UCI de un hospital de Brasil, se halló la presencia de *E. coli* poseedoras del gen *mcr-1*. Cabe destacar que el primer caso fue encontrado en un paciente de 66 años internado durante tres semanas por neumonía grave en tratamiento con meropenem y vancomicina. El segundo caso fue encontrado en una paciente de 71 años internada en la misma UCI por un trasplante hepático. El ensamblaje del genoma demostró la presencia de gen *bla_{KPC-2}*, y también de gen *mcr-1* ubicado en un plásmido IncX4 el cual es idéntico a los previamente descritos en Brasil, lo que insinúa que este plásmido podría jugar un rol clave en la difusión del *mcr-1* en Brasil ⁽⁴²⁾.

El primer reporte de *mcr* en un aislamiento humano en Brasil se realizó en el año 2016 donde se recuperó una cepa de *E. coli* resistente a colistina a través de un exudado cutáneo de un paciente con pie diabético. El análisis del genoma reveló que dicha bacteria pertenecía al secuenciotipo ST101 y albergaba el gen *mcr-1* en un plásmido IncX4, muy similar a los identificados en otras muestras del continente ⁽⁴³⁾.

También en el 2016 se reportó en Brasil el primer caso en América Latina de un paciente infectado por dos bacterias con resistencia a colistina. A través de una hisopado rectal de vigilancia se aisló una *E. coli* ST744 con resistencia transferible a colistina medida por el gen *mcr-1* en un plásmido IncX4 y una *K. pneumoniae* ST 101 también *mcr-1* positiva ⁽⁴⁴⁾.

En el año 2017 a partir de un hisopado rectal realizado en julio de 2014 a un paciente de sala de emergencia de un hospital en Porto Alegre, Brasil, se pudo aislar *K. pneumoniae* perteneciente a ST437/CC258 con *mcr-1*. Junto con el mismo, se encontró el gen de resistencia *bla*_{KPC-2}. Esta bacteria presentó resistencia a aminoglucósido, betalactámicos, quinolonas, fosfomicina, macrólidos, fenicol, sulfonamida, tetraciclina y trimetoprima ⁽⁴⁵⁾.

En Setiembre de 2017 se aisló *E. coli* poseedora del gen *mcr-1* a partir de hemocultivos pertenecientes a una paciente de sexo femenino de 59 años portadora de una neoplasia maligna esofágica y colangiocarcinoma internada en el hospital Rio Grande do Sul, Brasil ⁽⁴⁶⁾.

También en 2017, a partir de hemocultivos provenientes de una paciente mujer de 75 años con un adenocarcinoma de vesícula que fue ingresada en el Hospital das Clínicas de São Paulo para su investigación y se le colocó un drenaje hepático, se halló *E. coli* (HC891/16) perteneciente a ST156 con *mcr-1*. Concomitantemente presentaba resistencia a ciprofloxacina ⁽⁴⁷⁾.

Entre el año 2013 y 2018 se tomaron 4778 aislamientos de enterobacterias resistentes a carbapenémicos. Solo cinco aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* presentaron el gen *mcr-1*. Cuatro de las muestras provenían de exudados rectal y una de líquido peritoneal. Sin embargo, cuatro de ellos presentaron un bajo nivel de resistencia con CIM de 4 mg/l y uno de ellos fue susceptible a colistina. Todas las muestras fueron resistentes a meropenem, imipenem, ertapenem, ciprofloxacina y mostraron resistencia variable a gentamicina y amikacina ⁽⁴⁸⁾.

Entre agosto del 2016 y octubre del 2017 se recolectaron un total de 2150 aislamientos de bacilos gramnegativos resistentes a polimixinas y carbapenémicos. El gen *mcr-1* se encontró en 26 aislamientos de *E. coli*. Cabe destacar que a pesar de presentar el gen *mcr-1*, 17 bacterias fueron susceptibles a colistina con un CIM menor a 2 mg/l y nueve presentaron CIM limítrofe de 4 mg/l. Además 25 de los aislamientos fueron susceptibles a carbapenémicos ⁽⁴⁹⁾.

Ambiente

Tras la recolección de muestras de agua costera de 11 playas públicas con gran aforo turístico en São Paulo, se recuperaron tres cepas de *E. coli* resistentes a colistina. Dichas cepas poseían un fenotipo de resistencia a múltiples fármacos (MDR) debido a la presencia del gen *mcr-1* y otros genes de

resistencia relevantes, incluidos aquellos de BLEE. Las cepas se informaron como ST10, ST46 y ST1638.

Resulta interesante destacar que tanto el aislamiento de una cepa de *E. coli* ST10 portadora del gen *mcr-1* recolectada en una de dichas playas, como otro aislamiento obtenido por el mismo grupo anteriormente de un pingüino de Magallanes de la misma zona poseedor de una cepa de *E. coli* ST10, sugieren que el secuenciotipo de ST10 sobrevive fácilmente y puede propagarse por el medio acuático ⁽²⁶⁾. Los plásmidos IncX4 fueron identificados en todas las cepas portadoras del gen *mcr-1* ⁽²⁶⁾.

Como todos los años, en el 2013 arribaron a las playas de la costa sur y sureste brasileñas pingüinos de Magallanes. Los mismos son aves marinas que viven en el hemisferio sur y dentro de su ruta migratoria incluyen las costas de Brasil. Estos animales son ingresados a un centro de rehabilitación. En dicho año, ingresaron 24 animales con pododermatitis asociada a la infección subyacente de sus almohadillas plantares. Se efectuaron muestras de dichas almohadillas de 13 de los animales, las cuales hallaron *E. coli*.

Posteriormente, se volvieron a analizar dichas cepas de *E. coli* con el fin de localizar resistencia a colistina mediada por el gen *mcr-1*. De este estudio, surgieron bacterias con un perfil MDR a ampicilina, ceftiofur, cefrazidima, cefotaxima, cefepima, aztreonam, amikacina, gentamicina, sulfametoxazol, trimpetroim, enrofloxacina, ciprofloxacina y tetraciclina. Finalmente, gracias a la presencia del gen *mcr-1* se confirmó la resistencia a colistina. Dicho gen se halló en un plásmido IncX4, lo cual continúa afirmando el papel de este grupo de incompatibilidad en la diseminación global de la resistencia a la colistina, incluyendo la vida silvestre. Asimismo, se determinó la presencia del secuenciotipo ST10. ⁽⁵⁰⁾.

En suma, se encontró resistencia transferible a colistina en humanos, animales de granja, alimentos de origen animal y en el ambiente. Las bacterias donde se aisló el gen *mcr* fueron principalmente *Escherichia coli* pero también se encontró en *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica* y *Acinetobacter baumannii*. Los genes *mcr* aislados fueron en su mayoría el gen *mcr-1*, además se vio *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5*, *mcr-9*. El plásmido por excelencia fue el IncX4.

La búsqueda bibliográfica arrojó un artículo donde se habla de bacterias con genes *mcr-3* y *mcr-7* en el ambiente, pero no se logró tener acceso.

Bolivia

En Bolivia el primer caso reportado de resistencia transferible a colistina mediada por el gen *mcr-1* fue encontrado en muestras tomadas de alimentos para consumo humano comercializados en

mercados de la región del Chaco boliviano. El germen aislado fue *Citrobacter braakii* y el gen se halló en un plásmido IncI2 ⁽⁵¹⁾.

En un estudio realizado en el 2016 donde se tomaron 337 muestras de materia fecal de niños provenientes de 8 comunidades rurales de la región del Chaco Boliviano. En 129 de estas muestras se encontró resistencia transferible a colistina medida por el gen *mcr-1* que se presentó en 173 aislamientos: 171 *E. coli*, un *Citrobacter* spp. y un *Enterobacter* spp. Además de resistencia a colistina (excepto por tres *E. coli* que fueron susceptibles a colistina) se encontró resistencia a fluoroquinolonas, cefalosporinas, betalactámicos y gentamicina. Los secuenciotipos de las bacterias fueron variados, pero los plásmidos donde se halló *mcr-1* fueron fundamentalmente de tipo IncI2 y algunos IncHI1 ⁽⁵²⁾.

Chile

En el caso de Chile, el primer y único registro de resistencia transferible a colistina se identificó en el año 2017 en una muestra de orina de un paciente ambulatorio de un hospital en Santiago de Chile.

En esta oportunidad el germen aislado poseedor de *mcr* fue *Escherichia coli*. El tipo de *mcr* encontrado fue *mcr-1*, que se halló en un plásmido de 64 kb del grupo IncI2.

Asimismo, se encontró resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas ⁽¹⁵⁾.

Colombia

Considerando a Colombia, comenzó a hallarse resistencia transferible a la colistina a partir del año 2016 ⁽⁵³⁾. La misma se obtuvo mediante muestras biológicas de origen humano y porcino, en pollos de una cadena avícola colombiana. Los gérmenes aislados con *mcr-1* fueron *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, *Escherichia coli* y *K. pneumoniae* ⁽³⁾.

Los aislados de *Salmonella* Typhimurium y *K. pneumoniae* pertenecían a ST34 y ST307, respectivamente. Mientras que los aislamientos de *E. coli* pertenecieron a diversos secuenciotipos incluidos en el complejo clonal CC10, un linaje ampliamente asociado a infecciones en humanos y animales.

Las secuencias de plásmidos mostraron que los plásmidos portando *mcr-1* pertenecían a cuatro grupos de incompatibilidad diferentes: una nueva variante de IncP-1 y las familias IncFII, IncHI1 e IncH.

Por otro lado, se notificaron resistencias asociadas a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina y gentamicina ^(3,53).

Un *E. coli* aislado de un paciente con una infección del tracto urinario contenía el *mcr-5* recientemente descubierto ⁽⁵⁴⁾.

Ecuador

En el caso de Ecuador el primer registro de resistencia transferible a la colistina fue reportado en el año 2016. Se encontró en una muestra de líquido peritoneal de un paciente de sexo masculino de 14 años quien consulto en puerta de emergencia de un hospital en Ecuador por un cuadro de apendicitis aguda. El germen aislado fue una *Escherichia coli* y el tipo de *mcr* encontrado fue el *mcr-1*. Además de la resistencia a la colistina se encontró que el germen presentaba resistencia a la ciprofloxacina, cefalosporinas (por CTX-M-55) y tigeciclina ⁽⁵⁵⁾.

Cuando se buscaron gérmenes con resistencia transferible a la colistina en los animales de la granja donde vivía el joven en el cual se reportó el primer caso de resistencia transferible a la colistina, se encontró en las muestras fecales de un pollo y en el hisopado rectal de un perro *E. coli* con resistencia transferible a colistina mediada por el gen *mcr 1.1* en plásmidos de tipo IncI2 (similares al gen y plásmido encontrados en el joven). En la muestra avícola la *E. coli* ST3941 fue resistente a ceftriaxona y ciprofloxacina. En la muestra de perro la *E. coli* ST2170 fue resistente a ampicilina-sulbactam, ceftriaxona, cefepime y ciprofloxacina. Todos los aislamientos presentaban al menos una BLEE ⁽¹⁸⁾.

En un estudio realizado en el año 2017 se tomaron 66 muestras de porcinos y aves de corral de cinco granjas en dos regiones diferentes de Ecuador. Se aislaron 31 *E. coli* con resistencia transferible a colistina mediada por el gen *mcr-1* y que además presentaron resistencia a múltiples antibióticos ⁽⁵⁶⁾.

En agosto del año 2017 se tomaron 50 muestras de heces caninas en un parque de Quito, Ecuador. En una de las muestras se aisló una *E. coli* resistente a colistina portadora del gen *mcr-1*, concomitantemente presentó resistencia a ampicilina, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacino, levofloxacino ⁽⁵⁷⁾.

México

En cuanto a México, en 2015 se realizó el primer registro de resistencia transferible a colistina el cual se identificó en una granja porcina en una muestra de heces de un cerdo sano ⁽⁵⁸⁾.

El segundo registro del que se tiene noción es del año 2017 en un coprocultivo de un paciente pediátrico con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda pre-B el cual presentaba una estancia hospitalaria prolongada y diversos factores de riesgo para padecer una infección por microorganismos multirresistentes ⁽⁵⁹⁾.

El germen aislado en ambas oportunidades poseedor de *mcr* fue *Escherichia coli*. El tipo encontrado en ambos casos fue *mcr-1*.

A su vez, en la primera muestra se encontró resistencia a β -lactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, lincosamidas, fenicoles, tetraciclinas, y trimetoprim. La cepa aislada en este caso era productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). El gen *mcr-1* se encontró en un plásmido perteneciente al grupo de incompatibilidad Incp0111 ⁽⁵⁸⁾.

En cuanto a la segunda muestra, se encontró resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluoroquinolonas y gentamicina ⁽⁵⁹⁾.

Paraguay

A partir de reportes de resistencia transferible a colistina en países de la región y el mundo en Paraguay se tomó la decisión de intensificar la búsqueda de gen *mcr-1* en cepas sospechosas de resistencia a polimixinas.

Entre enero de 2016 y septiembre de 2017 se examinaron 150 cepas de *Enterobacterias* con resistencia colistina de pacientes ambulatorios y hospitalizados. En siete de ellas se encontró gen *mcr-1*, tres correspondieron a *K. pneumoniae*, tres a *E. coli* y una a *S. enterica* serovar Schwarzengrund. El origen de las cepas estudiadas era orina y materia fecal.

En todas estas cepas se encontró resistencia asociada, dos presentaron resistencia a cefalosporinas, dos a fluoroquinolonas, el resto de las cepas presentaba dos o más genes de resistencia asociada, una de ellas a carbapenems por KPC ⁽⁶⁰⁾.

Perú

Como consecuencia del creciente reporte de casos de resistencia transferible a colistina en la región y el mundo, en Perú durante el mes de agosto del 2017 se estudiaron 326 urocultivos para identificar microorganismo y su susceptibilidad antibiótica. Diez de estas muestras mostraron resistencia a colistina, nueve correspondían a *E. coli* y una a *K. pneumoniae*. Siete de estas, todas *E. coli*, expresaron el gen *mcr-1* (61).

Venezuela

En lo que respecta a Venezuela, en el año 2015 se detectó la presencia de *mcr-1* en *Escherichia coli* perteneciente a una muestra fecal de un humano. La plataforma genética en este caso fue IncI2. Al igual que en los demás países se encontraron resistencias acompañantes : *bla*_{NDM-1}, *bla*_{TEM-1}, *bla*_{ACT-15}, *bla*_{OXA-1} y *bla*_{CTX-M-15} para betalactámicos, *aadA5*, *aph-IIa*, *aacA4*, *aac-IIa*, *strA*, *aadA15* y *strB* aminoglucósidos, en fluoroquinolonas *aac-Ib-cr* y *qnrB1*, en macrólidos *mph* y *erm*, fenicoles

catB3, *catA1* y *floR*, sulfonamidas *sul1*, *sul2* y *sul3*, tetraciclina *tet* y trimetoprim *dfrA1*, *dfrA12*, *dfrA14* y *dfrA17*. Este paciente no tenía contacto directo con animales, no había sido tratado con colistina y no había viajado recientemente a otros países.

En este año también se aisló una *Escherichia coli* con *mcr-1* perteneciente a una muestra fecal de cerdo. Las resistencias acompañantes para este caso fueron: *aadA1*, *aph-Ia*, *aac-VIa*, *bla_{CTX-M-2}*, *oqxB*, *sul1*, *tet* y *dfrA14*, y el plásmido portador de *mcr-1* era de tipo IncI2.

Cabe destacar que hasta el momento los dos aislados de *E. coli* resistentes a la colistina en Venezuela representan la primera y única detección de *mcr-1* en el país ⁽⁶²⁾.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como se ha observado a lo largo de esta revisión, la colistina constituye el último recurso para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos MDR.⁽²¹⁾ Sumado a su uso acotado por la gravedad de sus efectos adversos, recientemente se ha descubierto la resistencia transferible al antibiótico conferida por el gen *mcr* con su característica de ser transferible. Los resultados obtenidos nos ponen en la pauta de que la resistencia transferible a colistina ha tenido una rápida diseminación global y América Latina no es la excepción.⁽²¹⁾ La distribución tanto local como global de genes *mcr* sustenta la importancia de comprender los mecanismos involucrados en su propagación para adquirir políticas de uso racional de antibióticos.

A partir de los resultados expuestos en los diferentes artículos queda evidenciado que la distribución del gen *mcr* se concentra casi en su totalidad en el microorganismo *Escherichia coli*.⁽²⁴⁾

A pesar de este claro predominio también comenzó a incrementarse la presencia del gen *mcr* en *Klebsiella pneumoniae*, y menos frecuentemente en otros gram negativos como *Citrobacter amalonaticus*⁽²⁷⁾, *Klebsiella quasipneumoniae*⁽³²⁾, *Salmonella enterica*, *Campylobacter spp*, *Acinetobacter baumannii*⁽⁴⁰⁾ y *Citrobacter braakii*⁽²⁴⁾.

Cabe destacar que, aunque se han informado nueve genes principales de *mcr* en todo el mundo, *mcr-1* sigue siendo el gen de resistencia a la colistina más frecuente entre las bacterias de origen animal y humano.

Se ha postulado que el gen *mcr* se disemina por adquisición horizontal de genes entre bacterias, mediante la transmisión de plásmidos^{(21) (24)}. Los plásmidos en los que se ha logrado encontrar al gen *mcr* en América Latina han sido IncI2 para Argentina⁽²¹⁾, Bolivia⁽⁶³⁾, Chile⁽¹⁵⁾, Ecuador⁽⁶⁴⁾, Uruguay⁽²³⁾ y Venezuela⁽⁶²⁾. Por otro lado, se encontró IncX4 en Brasil^{(39) (42) (44) (50)} y Uruguay⁽²³⁾. Argentina añade el IncHI2 y el IncC tipo 1⁽³²⁾, Brasil el IncA/C2⁽³⁵⁾, Colombia el IncFII, IncHI1 e IncH⁽³⁾ y México el Incp0111⁽⁵⁹⁾.

El plásmido IncX4 ha tenido un rol preponderante en la diseminación del gen *mcr*,^{(39), (42), (44), (50)} seguido por IncI2^{(14), (20), (54), (55), (57), (58)}. Asimismo, los genes *mcr* se hallaron en diversas bacterias no relacionadas, demostrando aún más la importancia de los plásmidos en la diseminación de este mecanismo de resistencia.

Por otro lado, cabe destacar la presencia del secuenciotipo de *E. coli* ST10 en diversos países (Uruguay, Brasil, Colombia), el cual es considerado un clon de alto riesgo y se ha reportado globalmente asociado a muestras de origen ganadero, ambiental, alimentario y humano con BLEE y también con *mcr-1*^{(23), (26), (53), (50)}.

Asimismo, además del gen *mcr* que confiere resistencia transferible a colistina se encontraron otros genes de resistencia en nuestros países limítrofes que merecen especial mención. Por ejemplo la presencia de carbapenemasas, en Argentina es el gen *bla_{NDM}*^{(32) (24)} y en Brasil el gen *bla_{KPC-2}*^{(41) (42) (45)}.

Por otro lado, en el caso de Argentina se encontraron resistencias coexistentes en los siguientes antimicrobianos: penicilina sulfonamidas, carbapenémicos, cefalosporinas, quinolonas, tetraciclina y aminoglucósidos^{(32) (33)}.

En cuanto a Brasil, se registró resistencia coexistente a penicilina, cefalosporinas^{(31) (50)}, aminoglucósidos, tetraciclinas, fenicoles, sulfonamidas, macrólidos⁽⁴¹⁾, quinolonas, fosfomicina, carbapenémicos^{(45) (48)}.

La resistencia a oximiino-cefalosporinas junto con *mcr-1* también se encontró en la mayoría de los países, donde se destaca la presencia de BLEE, muchas veces también acompañado de resistencia a fluoroquinolonas y a otros grupos de antibióticos.

Esto supone una barrera aún mayor para el tratamiento de bacterias resistentes, dado que no solo serán resistentes a colistina, sino también a otros antibacterianos útiles para combatir dichos microorganismos, reduciendo el arsenal terapéutico y poniendo en riesgo la vida de los pacientes.

Sabiendo que el principal reservorio de genes *mcr* responsables de resistencia transferible a colistina son los animales y sus productos alimenticios derivados, se ha propuesto que la transmisión de estos genes a los humanos se establece a partir del consumo de los mismos. Esta idea queda sustentada en el hallazgo de *mcr* en Brasil en carne lista para el consumo⁽²⁰⁾, equinos⁽³¹⁾, porcinos⁽³⁵⁾ y ganado⁽⁶⁵⁾, así como también en porcinos provenientes de granjas argentinas⁽²¹⁾.

Resulta de especial interés destacar que en Brasil recientemente se han descubierto cepas de *E. coli* portadoras del gen *mcr-1* en aguas de playas costeras, lo cual conlleva a una exposición a esta amenaza infecciosa a los residentes, turistas y vida silvestre del entorno⁽²⁶⁾.

Si bien el primer reporte de resistencia transferible a colistina se efectuó en el año 2015 es probable que el gen *mcr* podría llevar más tiempo circulando ⁽⁴¹⁾. Esto queda en evidencia por la existencia de estudios retrospectivos que comienzan previo al año 2015, por ejemplo en Argentina se realizó un estudio retrospectivo con aislamientos de los años 2012 -2018 ⁽²⁴⁾ y otro en Brasil uno desde el año 2013 al año 2016 ⁽⁴²⁾.

Se debe destacar que varios países de América Latina no han publicado reportes de resistencia transferible a colistina, lo que nos hace cuestionar si es que estos países no cuentan con los recursos para buscarla, desconocen la importancia de la misma o no lo identifican como una problemática de carácter mundial.

En la gran mayoría de los países de América Latina los científicos coinciden en que existe una tasa de búsqueda y detección del gen *mcr* inferior a la real por lo que se habla de la importancia de realizar una vigilancia activa para determinar la prevalencia y detener la propagación de este gen.

Esto representa una gran amenaza para la salud pública debido a que aumenta la diseminación de su resistencia, pone en riesgo la efectividad del antibiótico, generando un importante gasto económico para el sistema de salud y, aún más importante, atenta contra la vida de los pacientes.

Para reducir este riesgo, los autores proponen que la colistina solo debe usarse para el tratamiento de enfermedades clínicas infecciosas y ya no en la producción animal ^{(66) (67)}.

Dicho esto, consideramos de suma importancia la reglamentación en la utilización de colistina para la cría de animales. En Uruguay en marzo de 2019 se firmó el decreto 141/019 ⁽⁶⁸⁾ el cual establece la prohibición para la importación, exportación, fabricación, venta, uso, tenencia y comercialización de productos veterinarios que contengan colistina. Otros países también han tomado la misma iniciativa ⁽³⁾, tal es el caso de Argentina ⁽⁶⁹⁾, Bolivia, Paraguay ⁽⁶³⁾, Perú ⁽⁶⁴⁾, Ecuador ⁽⁶⁵⁾ y Colombia ⁽⁷⁰⁾. Aún quedan países como Chile y Venezuela en donde no se encontró información al respecto.

Cobra relevancia citar la existencia de una alerta epidemiológica emitida por la OPS/OMS : “ 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” ⁽³⁾.

Finalmente, el problema de la resistencia transferible a colistina debe ser abordado bajo el concepto de “Una Salud”, considerando a la salud humana como un todo junto con la salud animal y ambiental, con el fin de unir esfuerzos de forma en todas las áreas ⁽⁷⁾.

De ahí la relevancia de reservar a la colistina para el tratamiento de último recurso de infecciones humanas, junto con la medida de prohibir su uso en el ámbito veterinario y productivo. Se destaca también la necesidad de realizar vigilancias activas adaptadas a la realidad de cada país, con el fin de contener su diseminación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Badano A, Ernst A, Larini S, Sempio R, Rappaport M, Albornoz E, Anchart E. Reporte del primer aislamiento de *Escherichia coli* portadora del gen *mcr-1* en el Servicio de Microbiología del Hospital de Niños “V. J. Vilela”. Rosario. Santa Fe. [Internet]. Antimicrobianos. 2016 [citado 7 agosto 2020]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/2016/09/reporte-del-primer-aislamiento-de-escherichia-coli-portadora-del-gen-mcr-1-en-el-servicio-de-microbiologia-del-hospital-de-ninos-v-j-vilela-rosario-santa-fe/>
2. Schwarz S, Johnson AP. Transferable resistance to colistin: A new but old threat. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Aug 1;71(8):2066–70.
3. Alerta epidemiológica: Enterobacterias con resistencia transferible a colistina. Implicancias para la salud pública en las Américas [Internet]. Organización panamericana de la salud . 2016 [citado 15 octubre 2020]. Disponible en: www.paho.org
4. MacLaren, G. Polymyxins: An overview [Internet]. *uptodate.com*. 2020 [citado 15 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/polymyxins-an-overview/contributors>
5. Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. Vol. 31, *Current Medical Research and Opinion*. Informa Healthcare; 2015. p. 707–21.
6. Quiroga C, Nastro M, Di Conza J. Current scenario of plasmid-mediated colistin resistance in Latin America. *Rev Argent Microbiol*. 2019 Jan 1;51(1):93–100.
7. Al-Tawfiq JA, Laxminarayan R, Mendelson M. How should we respond to the emergence of plasmid-mediated colistin resistance in humans and animals? Vol. 54, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2017. p. 77–84.
8. Aggarwal R, Dewan A. Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses: A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018 Mar 23;17(1).
9. El-Sayed Ahmed MAEG, Zhong LL, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian GB. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). Vol. 9, *Emerging Microbes and Infections*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 868–85.
10. 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).
11. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. Vol. 30, *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology; 2017. p. 557–96.
12. Oromi Durich J. Resistencia bacteriana a los antibióticos.

13. Vignoli R, Gales A. Manual resistencia antibióticos.
14. Han S, Kim JS, Hong CK, Park SH, Kim HS, Yu JK, et al. Identification of an extensively drug-resistant *Escherichia coli* clinical strain harboring *mcr-1* and *bla* NDM-1 in Korea. *J Antibiot* (Tokyo). 2020;
15. Gutiérrez C, Zenis J, Legarraga P, Cabrera-Pardo JR, García P, Bello-Toledo H, et al. Genetic analysis of the first *mcr-1* positive *Escherichia coli* isolate collected from an outpatient in Chile. *Brazilian J Infect Dis*. 2019 May 1;23(3):203–6.
16. Palmieri M, D'Andrea MM, Pelegrin AC, Mirande C, Brkic S, Cirkovic I, et al. Genomic Epidemiology of Carbapenem- and Colistin-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates From Serbia: Predominance of ST101 Strains Carrying a Novel OXA-48 Plasmid. *Front Microbiol*. 2020 Feb 21;11.
17. Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas Emergentes y Zoonóticas (NCEZID). Cómo ocurre la resistencia a los antibióticos. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about/how-resistance-happens.html>.
18. Loayza-Villa F, Salinas L, Tijet N, Villavicencio F, Tamayo R, Salas S, et al. Diverse *Escherichia coli* lineages from domestic animals carrying colistin resistance gene *mcr-1* in an Ecuadorian household. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22.
19. Gao R, Hu Y, Li Z, Sun J, Wang Q, Lin J, et al. Dissemination and Mechanism for the MCR-1 Colistin Resistance. *PLoS Pathog*. 2016 Nov 1;12(11).
20. Moreno LZ, Gomes VTM, Moreira J, de Oliveira CH, Peres BP, Silva APS, et al. First report of *mcr-1*-harboring *Salmonella enterica* serovar Schwarzengrund isolated from poultry meat in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93(4).
21. Dominguez JE, Faccone D, Tijet N, Gomez S, Corso A, Fernández-Miyakawa ME, et al. Characterization of *Escherichia coli* carrying *mcr-1*-plasmids recovered from food animals from Argentina. Vol. 9, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
22. Chew KL, La M Van, Lin RTP, Teo JWP. Colistin and polymyxin B susceptibility testing for carbapenem-resistant and *mcr*-positive enterobacteriaceae: Comparison of Sensititre, MicroScan, Vitek 2, and Etest with broth microdilution. *J Clin Microbiol*. 2017 Sep 1;55(9):2609–16.
23. Papa-Ezdra R, Grill Diaz F, Vieytes M, García-Fulgueiras V, Caiata L, Ávila P, et al. First three *Escherichia coli* isolates harbouring *mcr-1* in Uruguay. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Mar 1;20:187–90.
24. Faccone D, Rapoport M, Albornoz E, Celaya F, de Mendieta J, de Belder D, et al. Plasmidic resistance to colistin mediated by *mcr-1* gene in *Escherichia coli* clinical isolates in Argentina: A retrospective study, 2012-2018. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2020 Sep 1;44(1).

25. Dominguez JE, Figueroa Espinosa RA, Redondo LM, Cejas D, Gutkind GO, Chacana PA, et al. Plasmid-mediated colistin resistance in *Escherichia coli* recovered from healthy poultry. Vol. 49, *Revista Argentina de Microbiologia. Asociacion Argentina de Microbiologia*; 2017. p. 297–8.
26. Fernandes MR, Sellera FP, Esposito F, Sabino CP, Cerdeira L, Lincopan N. Colistin-Resistant mcr-1-Positive *Escherichia coli* on Public Beaches, an Infectious Threat Emerging in Recreational Waters. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(7).
27. Coli E. Sangre LÍq. Abdominal Orina Orina.
28. Diego F, Rapoport M, Alborno E, Ceriana P, Lucero C, Galletti P. Epidemiology of mcr-1-producing Enterobacteriaceae clinical isolates from Argentina.
29. Faccone D, Moredo FA, Giacoboni GI, Alborno E, Alarcón L, Nievas VF, et al. Multidrug-resistant *Escherichia coli* harbouring mcr-1 and blaCTX-M genes isolated from swine in Argentina. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019 Sep 1;18:160–2.
30. Rumi MV, Mas J, Elena A, Cerdeira L, Muñoz ME, Lincopan N, et al. Co-occurrence of clinically relevant β -lactamases and MCR-1 encoding genes in *Escherichia coli* from companion animals in Argentina. *Vet Microbiol.* 2019 Mar 1;230:228–34.
31. Fernandes MR, Cerdeira L, Silva MM, Sellera FP, Muñoz M, Junior FG, et al. Novel mcr-5.3 variant in a CTX-M-8-producing *Escherichia coli* ST711 isolated from an infected horse. Vol. 73, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2018.
32. Martino F, Tijet N, Melano R, Petroni A, Heinz E, De Belder D, et al. Isolation of five Enterobacteriaceae species harbouring blaNDM-1 and mcr-1 plasmids from a single paediatric patient. *PLoS One.* 2019 Sep 1;14(9).
33. Faccone D, Martino F, Alborno E, Gomez S, Corso A, Petroni A. Plasmid carrying mcr-9 from an extensively drug-resistant NDM-1-producing *Klebsiella quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae* clinical isolate. *Infect Genet Evol.* 2020 Jul 1;81.
34. Fernandes MR, Cerdeira L, Silva MM, Sellera FP, Muñoz M, Junior FG, et al. Novel mcr-5.3 variant in a CTX-M-8-producing *Escherichia coli* ST711 isolated from an infected horse. Vol. 73, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* Oxford University Press; 2018. p. 3520–2.
35. Kieffer N, Nordmann P, Moreno AM, Moreno LZ, Chaby R, Breton A, et al. Genetic and functional characterization of an MCR-3-like enzyme-producing *Escherichia coli* isolate recovered from Swine in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(7).
36. Saldenberg ABS, Stegger M, Price LB, Johannesen TB, Aziz M, Cunha MPV, et al. MCR-Positive *Escherichia coli* ST131-H22 from Poultry in Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8).
37. Vasconcelos PC, Leite EL, Araújo WJ, Silva NMV, Saraiva MMS, Santos Filho L, et al. Draft genome sequence of mcr-1-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* ST359 from chicken carcasses in Northeastern Brazil. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet].

- 2020;23:135–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.016>
38. Leite EL, Araújo WJ, Vieira TR, Zenato KS, Vasconcelos PC, Cibulski S, et al. First genome of a mcr-9-mediated colistin-resistant *Salmonella* Typhimurium from Brazilian livestock. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Oct;
 39. Monte DF, Fernandes MR, Cerdeira L, de Souza TA, Mem A, Franco BDGM, et al. Draft genome sequences of colistin-resistant MCR-1-producing *Escherichia coli* ST1850 and ST74 strains isolated from commercial chicken meat. *Genome Announc*. 2017;5(20).
 40. Martins-Sorenson N, Snesrud E, Xavier DE, Cacci LC, Iavarone AT, McGann P, et al. A novel plasmid-encoded mcr-4.3 gene in a colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strain. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(1).
 41. Dalmolin TV, Castro L, Mayer FQ, Zavascki AP, Martins AF, de Lima-Morales D, et al. Co-occurrence of mcr-1 and blaKPC-2 in a clinical isolate of *Escherichia coli* in Brazil. Vol. 72, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017.
 42. Conceição-Neto OC, Aires CAM, Pereira NF, da Silva LHJ, Picão RC, Siqueira BN, et al. Detection of the plasmid-mediated mcr-1 gene in clinical KPC-2-producing *Escherichia coli* isolates in Brazil. Vol. 50, *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017.
 43. Fernandes MR, McCulloch JA, Vianello MA, Moura Q, Pérez-Chaparro PJ, Esposito F, et al. First report of the globally disseminated IncX4 plasmid carrying the mcr-1 gene in a colistin-resistant *Escherichia coli* sequence type 101 isolate from a human infection in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(10).
 44. Perdigão Neto LV, Corscadden L, Martins RCR, Nagano DS, Cunha MPV, Neves PR, et al. Simultaneous colonization by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* harboring mcr-1 in Brazil. *Infection*. 2019;47(4).
 45. Dalmolin TV, Martins AF, Zavascki AP, de Lima-Morales D, Barth AL. Acquisition of the mcr-1 gene by a high-risk clone of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST437/CC258, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;90(2).
 46. Lorenzoni VV, Dalmolin TV, Franco LN, Barth AL, Hörner R. Bloodstream infection by mcr-1-harboring *Escherichia coli* in a cancer patient in southern Brazil. Vol. 22, *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2018.
 47. Rossi F, Girardello R, Morais C, Cury AP, Martins LF, Da Silva AM, et al. Plasmid-mediated mcr-1 in carbapenem-susceptible *Escherichia coli* ST156 causing a blood infection: An unnoticeable spread of colistin resistance in Brazil? *Clinics*. 2017;72(10).
 48. Dalmolin TV, Wink PL, De Lima-Morales D, Barth AL. Low prevalence of the mcr-1 gene among carbapenemase-producing clinical isolates of *Enterobacterales*. Vol. 40, *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2019.
 49. Pillonetto M, Mazzetti A, Becker GN, Siebra CA, Arend LNVS, Barth AL. Low level of polymyxin resistance among nonclonal mcr-1-positive *Escherichia coli* from human

- sources in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93(2).
50. Sellera FP, Fernandes MR, Sartori L, Carvalho MPN, Esposito F, Nascimento CL, et al. *Escherichia coli* carrying IncX4 plasmid-mediated mcr-1 and blaCTX-M genes in infected migratory Magellanic penguins (*Spheniscus magellanicus*). Vol. 72, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017.
 51. Sennati S, Di Pilato VD, Riccobono E, Maggio T Di, Villagran AL, Pallecchi L, et al. *Citrobacter braakii* carrying plasmidborne mcr-1 colistin resistance gene from ready-to-eat food from a market in the Chaco region of Bolivia. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jul 1;72(7):2127–9.
 52. Giani T, Sennati S, Antonelli A, Di Pilato V, Di Maggio T, Mantella A, et al. High prevalence of carriage of mcr-1-positive enteric bacteria among healthy children from rural communities in the Chaco region, Bolivia, september to october 2016. *Eurosurveillance*. 2018;23(45).
 53. Yamile Saavedra S, Diaz L, Wiesner M, Correa A, Alejandra Arévalo S, Reyes J, et al. Genomic and Molecular Characterization of Clinical Isolates of Enterobacteriaceae Harboring mcr-1 in Colombia, 2002 to 2016 [Internet]. 2012. Available from: <http://aac.asm.org/>
 54. Wise MG, Estabrook MA, Sahm DF, Stone GG, Kazmierczak KM. Prevalence of mcr-type genes among colistinresistant Enterobacteriaceae collected in 2014-2016 as part of the INFORM global surveillance program. *PLoS One*. 2018 Apr 1;13(4).
 55. Ortega-Paredes D, Barba P, Zurita J. Short report colistin-resistant *Escherichia coli* clinical isolate harbouring the mcr-1 gene in Ecuador. *Epidemiol Infect*. 2016;144(14).
 56. Yamamoto Y, Calvopina M, Izurieta R, Villacres I, Kawahara R, Sasaki M, et al. Colistin-resistant *Escherichia coli* with mcr genes in the livestock of rural small-scale farms in Ecuador. *BMC Res Notes*. 2019;12(1).
 57. Ortega-Paredes D, Haro M, Leoro-Garzón P, Barba P, Loaiza K, Mora F, et al. Multidrug-resistant *Escherichia coli* isolated from canine faeces in a public park in Quito, Ecuador. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;18.
 58. Garza-Ramos U, Tamayo-Legorreta E, María Arellano-Quintanilla D, Rodriguez-Medina N, Silva-Sanchez J, Catalan-Najera J, et al. Draft Genome Sequence of a Multidrug-and Colistin-Resistant mcr-1-Producing *Escherichia coli* Isolate from a Swine Farm in Mexico. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1128/genomeA>
 59. Merida-Vieyra J, De Colsa- Ranero A, Arzate-Barbosa P, Arias- de la Garza E, Méndez-Tenorio A, Murcia-Garzón J, et al. First clinical isolate of *Escherichia coli* harboring mcr-1 gene in Mexico. *PLoS One*. 2019 Apr 1;14(4).
 60. Melgarejo Touchet N, Martínez M, Franco R, Falcón M, Busignani S, Espínola C, et al. Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene mcr-1 in Enterobacteriaceae in Paraguay. *Rev*

- salud publica del Paraguay. 2018;8(1).
61. Ugarte Silva RG, Olivo López JM, Corso A, Pasteran F, Albornoz E, Sahuanay Blácido ZP. Resistencia a colistín mediado por el gen *mcr-1* identificado en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Primeros reportes en el Perú. *An la Fac Med*. 2018;79(3).
 62. Delgado-Blas JF, Ovejero CM, Abadia-Patiño L, Gonzalez-Zorn B. Coexistence of *mcr-1* and *blaNDM-1* in *Escherichia coli* from Venezuela. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Oct 1;60(10):6356–8.
 63. Sennati S, Di Pilato VD, Riccobono E, Maggio T Di, Villagran AL, Pallecchi L, et al. *Citrobacter braakii* carrying plasmidborne *mcr-1* colistin resistance gene from ready-to-eat food from a market in the Chaco region of Bolivia. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(7).
 64. Loayza-Villa F, Salinas L, Tijet N, Villavicencio F, Tamayo R, Salas S, et al. Diverse *Escherichia coli* lineages from domestic animals carrying colistin resistance gene *mcr-1* in an Ecuadorian household. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Sep 1;22:63–7.
 65. Rabello RF, Bonelli RR, Penna BA, Albuquerque JP, Souza RM, Cerqueira AMF. Antimicrobial resistance in farm animals in Brazil: An update overview. Vol. 10, *Animals*. 2020.
 66. OPS Ecuador [Internet]. pho.org. 2019 [citado 15 octubre 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&view=article&id=2154:agrocaldad-prohibe-el-uso-del-antibiotico-colistina-para-uso-o-consumo-animal&Itemid=360
 67. Fernandes MR, Moura Q, Sartori L, Silva KC, Cunha MP, Esposito F, Lopes R, Otutumi LK, Gonçalves DD, Dropa M, Matté MH, Monte DF, Landgraf M, Francisco GR, Bueno MF, de Oliveira Garcia D, Knöbl T, Moreno AM, Lincopan N. 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):pii=30214. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30214>
 68. MSP Uruguay [Internet]. gub.uy. 2019 [citado 15 octubre 2020]. Disponible en: https://medios.presidencia.gub.uy/legal/2019/decretos/03/mgap_45.pdf
 69. Argentina en. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD EN BACTERIOLOGIA Alerta epidemiológico: EMERGENCIA DE RESISTENCIA PLASMÍDICA (TRANSFERIBLE) A COLISTINA/POLIMIXINA B.
 70. Instituto Colombiano Agropecuario [Internet]. ica.gov.co . 2019 [citado 15 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.ica.gov.co/getattachment/4972ba67-e1ba-4b2a-89ed-09f54f5c62b4/2018R22747.aspx>