

ANÁLISIS GENÓMICO DE DOS CEPAS DE *K. pneumoniae* ST11 RESISTENTES A COLISTINA PORTADORAS DE bla_{NDM-5} EN UNA PLATAFORMA GENÉTICA ASOCIADA A LOS INTEGRONES COMPLEJOS DE CLASE 1, CON FENOTIPO DE EXTREMA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS.

MASSÓ, Mariana G (1), ALLENDE, Natalia García (2), ÁLVAREZ, Verónica E (3), CAMPOS, Josefina (4), FOX, Bárbara (5), PÁEZ, Laura Carrera (6), FERNÁNDEZ-CANIGIA, Liliana (7), QUIROGA, María Paula (8), CENTRÓN, Daniela (9)

1. Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPaM, UBA-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 2 Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 3 Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPaM, UBA-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 4 Plataforma de genómica y bioinformática, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires. 5 Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 6 Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPaM, UBA-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 7 Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 8 Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPaM, UBA-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 9 Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPaM, UBA-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

La metalo- β -lactamasa de Nueva Delhi (NDM) otorga resistencia a la mayoría de los antibióticos β -lactámicos, y generalmente se encuentra en aislamientos que poseen otros genes de resistencia (GRA) a otras familias de antibióticos. Estos aislamientos multidroga resistentes o con extrema resistencia, causan una variedad de infecciones asociadas con altas tasas de mortalidad en el ambiente hospitalario. Aunque el alelo NDM-1 es el más prevalente, otras variantes están aumentando su frecuencia en todo el mundo. En nuestro país se reportó recientemente el primer aislamiento clínico de *Escherichia coli*, Ec265, productora de NDM-5 y RmtB en América Latina. En nuestro estudio, se identificaron ambos genes bla_{NDM-5} , y $rmtB$ en dos cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de una mujer de 83 años en el año 2018. El primer aislamiento correspondió aun hisopado rectal que se tomó el primer día de ingreso al hospital dentro del programa de vigilancia. Se aisló la cepa H30pKpn productora de metalo- β -lactamasa y, en consecuencia, se instalaron las precauciones de contacto. Al cuarto día de hospitalización inició con fiebre, tos productiva y disnea. En este episodio se aisló de una muestra respiratoria la cepa HA31Kpn, también productora de metalo- β -lactamasa. HA30pKpn y HA31Kpn fueron resistentes a β -lactámicos (incluidos carbapenémicos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación), gentamicina, ampicilina, sulfametoxazol, trimetoprima, cloranfenicol, colistina (mutación R256G en gen $pmrB$) y ciprofloxacina. La paciente fue tratada con altas dosis de tigeciclina y fosfomicina. Evolucionó con descompensación aguda y coma hiperglucémico hiperosmolar y fallece a los 10 días de internación. Ambas cepas fueron secuenciadas por la tecnología MySeq Illumina. El ensamblado y posterior análisis por Bioinformática reveló que ambas cepas pertenecían al secuenciotipo (ST) 11. Además, al analizar los genomas por ResFinder y CARD, encontramos que ambas cepas compartían 17 genes de resistencia a antibióticos $aac(6')-Ib-cr$, $aadA2$, $aph(3')-Ia$, $bla_{CTX-M-15}$, bla_{NDM-5} , bla_{OXA-1} , $bla_{SHV-182}$, $catB3$, $dfrA12$, $mph(A)$, $oqxA$, $oqxB$, $qacE$, $qnrS1$, $rmtB$, $sul1$, con 100% de identidad a GRA ya descritos, y el gen $fosA$ que correspondería a un nuevo alelo. La cepa HA30pKpn poseía además el GRA $aph(3')-III$. Considerando los resultados genotípicos y fenotípicos, ambas cepas solo serían sensibles genéticamente a tigeciclina, ya que el gen $fosA$, aunque presente en ambas cepas, no evidenció resistencia a nivel fenotípico. Ambas cepas poseían al replicón Col440I, y al igual que Ec265, compartían los replicones IncFIB y IncFII. También se realizaron ensayos de conjugación. La epidemiología mundial de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas muestra que diferentes linajes circulan en diferentes regiones geográficas, siendo el ST258 predominante en Europa y EE. UU., y el ST11 más frecuente en Asia oriental, y recientemente fue descrito también en Brasil y en nuestro país. Aunque en general estos ST están asociados a la diseminación de la carbapenemasa bla_{KPC-2} , nuestros resultados indican la emergencia del ST11 diseminando bla_{NDM-5} , $bla_{CTX-M-15}$, y $rmtB$ en una misma cepa, con capacidad de colonizar y luego infectar a pacientes en nuestro país.

Palabras clave: integron, resistencia a antibióticos, ndm, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemasas.