

CURSO DE CAPACITAÇÃO SOBRE MÉTODOS FENOTÍPICOS,
PROBAS DE TRIAGEM E MÉTODOS MOLECULARES APLICADOS AO
DIAGNÓSTICO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS
NO QUADRO DE UMA SAÚDE. 2022

ESTADO ATUAL DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS NA SAÚDE HUMANA

ALEJANDRA CORSO
Serviço Antimicrobianos
INEI. ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”
LNR e LRR em Resistência aos Antimicrobianos
Centro Colaborador WHO em Vigilância de RAM

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

¿Por qué la resistencia a los antibióticos es un problema?

El uso **indebido** y **excesivo** de antibióticos son los principales impulsores del desarrollo de patógenos resistentes.



HUMANOS

80% COMUNIDADE
20% HOSPITAL



HUMANOS
COMUNIDADE

50%
INAPROPRIADO

Animais
80% Terrestres
20% Aquáticos



Animais

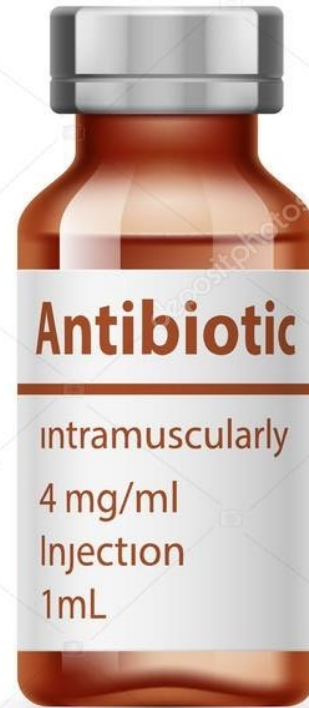
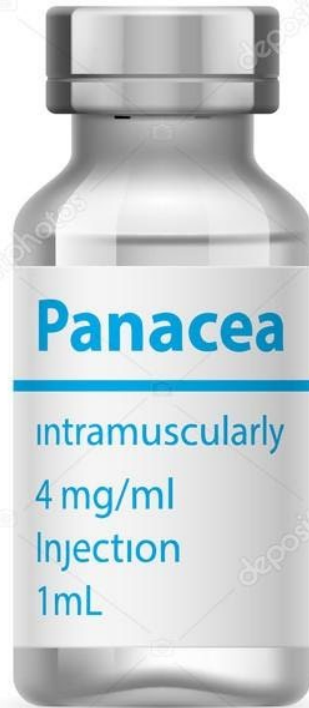
65-70%

Não tem destino
TERAPÊUTICO

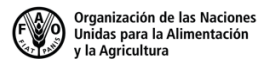
80% ATBs

que são consumidos são excretados
pela urina e as fezes

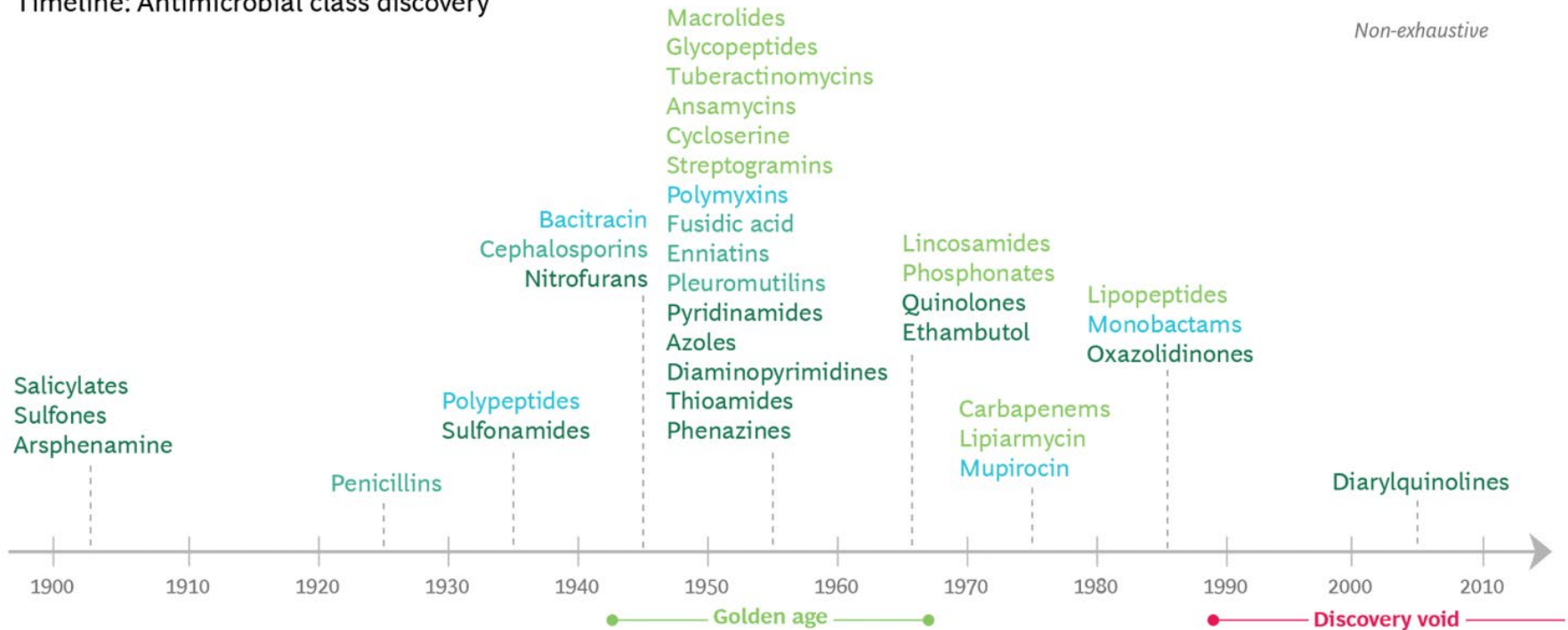




TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Timeline: Antimicrobial class discovery



✓

Most classes are still in clinical use, but are **losing effectiveness** due to resistance development; rapid creation and use of multiple variants of the same antibiotic classes **further accelerate AMR**

■ Actinomycete natural products
 ■ Other bacterial natural products
 ■ Fungal natural products
 ■ Synthetic antibiotics

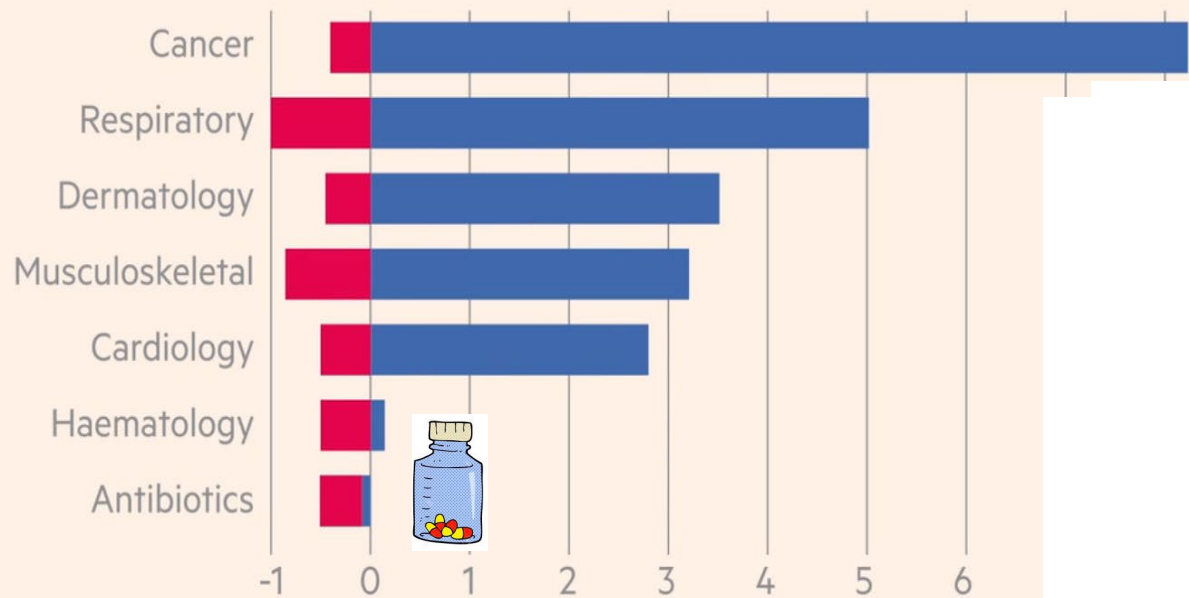
Sources: Hutchings, Truman, and Wilkinson, “Antibiotics: Past, Present and Future,” *Current Opinion in Microbiology* 51: 72–80 (2019); Coates, Halls, and Hu, “Novel Classes of Antibiotics or More of the Same?” *British Journal of Pharmacology* 163: 184–94 (2011); Gonzalez-Zorn and Escudero, “Ecology of Antimicrobial Resistance: Humans, Animals, Food and Environment,” *International Microbiology* 15(3): 101–9 (2012); Public Health England; BCG analysis.

Note: AMR = antimicrobial resistance.

Profitability of different drug types

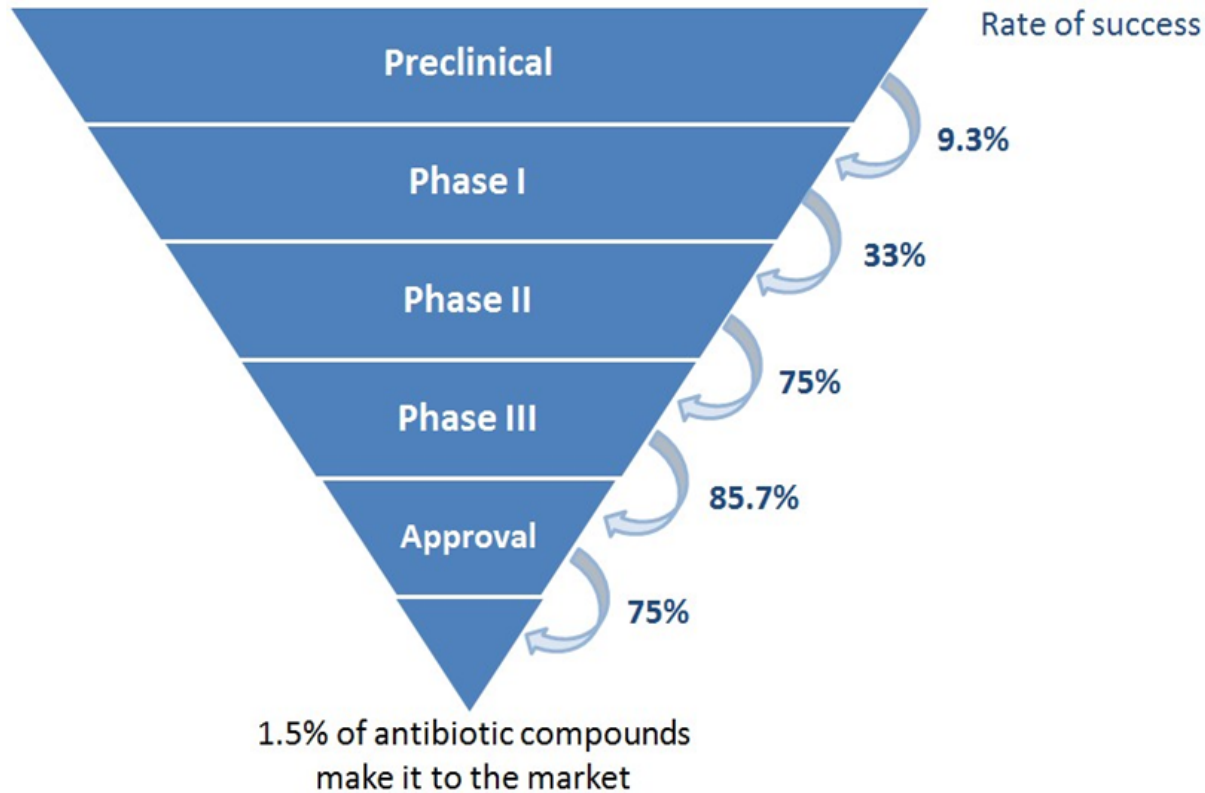
2014-16 (\$bn)

■ Development cost ■ Profit



Sources: BCG Analysis, EvaluatePharma

Figure 5. 1.5 % of compounds that enter preclinical development make it to the market



Source: Stephens, 2015²⁶

Critically Important Antimicrobials for Human Medicine

6th Revision 2018

Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use



ANTIMICROBIANOS DE IMPORTANCIA CRÍTICA COM MÁXIMA PRIORIDADE PARA SAÚDE HUMANA

QUINOLONAS
MACROLIDOS/KETOLIDOS
CEFALOSPORINAS 3^{RA}-4^{TA}-5^{TA} G
GLICOPEPTIDOS
POLIMIXINAS



WHO GUIDELINES ON USE OF MEDICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS IN FOOD-PRODUCING ANIMALS

Policy brief
November 2017

Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana (Lista OMS de AIC)

La lista OMS de AIC categoriza la totalidad de los antimicrobianos utilizados en el ser humano en tres grupos en función de su importancia para la medicina humana. Por el momento se limita a los fármacos antibacterianos, muchos de los cuales también se utilizan en la medicina veterinaria. El objetivo de la lista es contribuir a gestionar la resistencia a los antimicrobianos y garantizar que todos los antimicrobianos, sobre todo los de importancia crítica, se utilicen de forma prudente y responsable.

De importancia crítica

Muy importantes

Importantes

Priorización según los criterios de priorización 1, 2 y 3

Máxima Prioridad

Gran Prioridad

6.ª revisión de la Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana

Grupo Consultivo sobre Vigilancia Integrada de la Resistencia a los Antimicrobianos (AGISAR)
Noviembre de 2018

Resumen de la Categorización y priorización de los antimicrobianos clasificados como importantes, muy importantes o de importancia crítica

Clase de antimicrobiano	Criterio / Factor de priorización (SI = ●)					
	C1	C2	P1	P2	P3	
ANTIMICROBIANOS DE IMPORTANCIA CRÍTICA						
<i>MÁXIMA PRIORIDAD</i>						
Máxima prioridad	Cefalosporinas (de tercera, cuarta y quinta generación)	●	●	●	●	●
	Glicopeptidos	●	●	●	●	●
	Macrólidos y cetilidos	●	●	●	●	●
	Polimixinas	●	●	●	●	●
	Quinolonas	●	●	●	●	●
<i>GRAN PRIORIDAD</i>						
De importancia crítica	Aminoglucósidos	●	●	●	●	●
	Ansamicinas	●	●	●	●	●
	Carbapenémicos y otros penémicos	●	●	●	●	●
	Gliciclinas	●	●	●	●	●
	Lipopeptidos	●	●	●	●	●
	Monobactámicos	●	●	●	●	●
	Oxazolidinonas	●	●	●	●	●
	Penicilinas (antipseudomonales)	●	●	●	●	●
	Penicilinas (aminopenicilinas)	●	●	●	●	●
	Penicilinas (aminopenicilinas con inhibidores de la β-lactamasa)	●	●	●	●	●
	Derivados del ácido fosfónico	●	●	●	●	●
	Fármacos para tratar únicamente la tuberculosis/enfermedades micobacterianas	●	●	●	●	●
	ANTIMICROBIANOS MUY IMPORTANTES					
Muy importantes	Amidnopenicilinas	●	●	●	●	●
	Cefalosporinas (de primera y segunda generación) y cefamandólicas	●	●	●	●	●
	Lincosamidas	●	●	●	●	●
	Penicilinas (amidnopenicilinas)	●	●	●	●	●
	Penicilinas (antiestafilocócicas)	●	●	●	●	●
	Penicilinas (de espectro reducido)	●	●	●	●	●
	Ácidos pseudomónicos	●	●	●	●	●
	Riminoferazinas	●	●	●	●	●
	Antibacterianos esteroides	●	●	●	●	●
	Streptograminas	●	●	●	●	●
Sulfonamidas, inhibidores de la dihidrofolato-reductasa y combinaciones	●	●	●	●	●	
Sulfonas	●	●	●	●	●	
Tetraciclinas	●	●	●	●	●	
ANTIMICROBIANOS IMPORTANTES						
Importantes	Aminociclitolos	●	●	●	●	●
	Polipeptidos cíclicos	●	●	●	●	●
	Nitrofurantoinas	●	●	●	●	●
	Nitroimidazoles	●	●	●	●	●
Pleuromutilinas	●	●	●	●	●	

C1 Criterio 1
Clase de antimicrobianos que constituye uno de los pocos o el único tratamiento disponible para tratar infecciones bacterianas graves en humanos.

C2 Criterio 2
Clase de antimicrobianos utilizados para tratar infecciones humanas causada por: 1) bacterias que pueden ser transmitidas a los humanos a partir de fuentes no humanas, o 2) bacterias que pueden adquirir genes de resistencia a partir de fuentes no humanas.

P1 Factor de priorización 1
Gran número de personas en la comunidad o en determinados grupos de alto riesgo (por ejemplo, pacientes con infecciones graves en centros sanitarios) afectados por enfermedades para las cuales son muy pocos los antimicrobianos que se pueden elegir.

P2 Factor de priorización 2
Clase de antimicrobianos de uso muy frecuente en cualquier indicación médica humana o en determinados grupos de alto riesgo (por ejemplo, pacientes con infecciones graves en centros sanitarios), dado que dicho uso puede favorecer la selección de resistencias.

P3 Factor de priorización 3
Clase de antimicrobianos que se utiliza para tratar infecciones humanas en las que ya hay numerosas pruebas de la transmisión de bacterias resistentes (por ejemplo, especies de *Salmonella* spp. no tifoideas y *Campylobacter* spp.) o genes de resistencia (*E. coli* y *Enterococcus* spp.) a partir de fuentes no humanas.

IMPACTO DAS INFECÇÕES RAM

13.5 mil millones
de dólares en pérdidas
financieras anuales
debido a infecciones
hospitalarias solo en los
EE. UU. y Europa.

are now a
worldwide

,660

643.381

28.3 millones
de personas podrían
caer en la pobreza
extrema en 2050 a
causa de la RA.

Attributable to
drug-resistant
infections

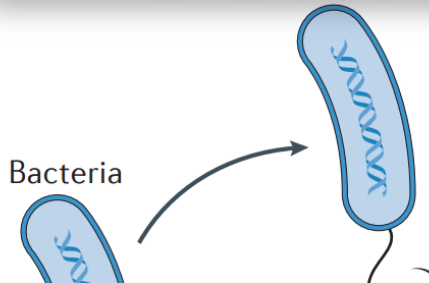
HIV/

Source: Global Research on Antimicrobial
Project (GRAM) Paper, *The Lancet*, 2014

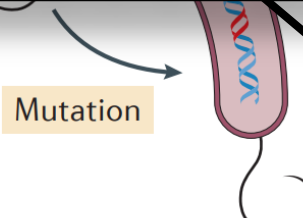
- RAM duplica a probabilidade de desenvolver complicações e triplica o risco de morte
- > cuidados intensivos e caros e > hospitalização
- **PAÍSES DE BAIXA E MÉDIA RENDA** são os mais afetados
- Pandemia de COVID-19 agravou a situação da RAM

Emergência e Disseminação de GENES de RESISTÊNCIA

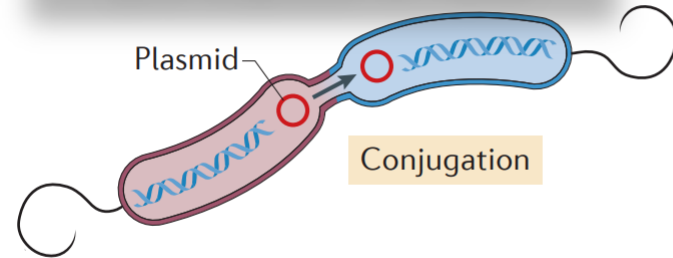
VERTICAL



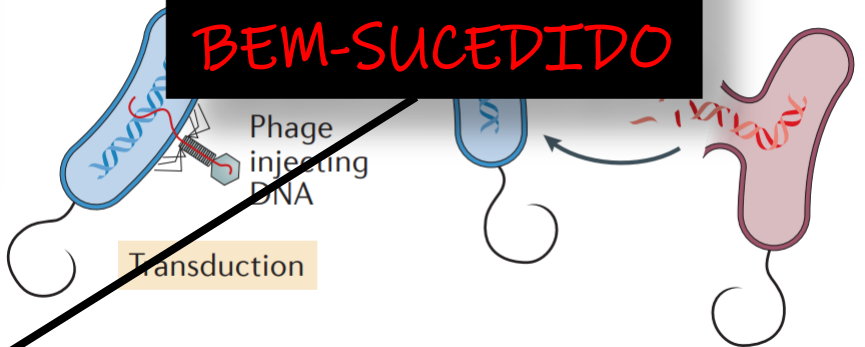
CLONE BEM-SUCEDIDO



HORIZONTAL



PLASMÍDEO BEM-SUCEDIDO



COMBINAÇÃO ESPÉCIE/S
GENE DE RESISTÊNCIA
Facilitadores da disseminação de RAM

INTERCÂMBIO DE BACTÉRIAS E GENES DE RESISTÊNCIA: HUMANO-ANIMAL-AMBIENTAL-ALIMENTOS

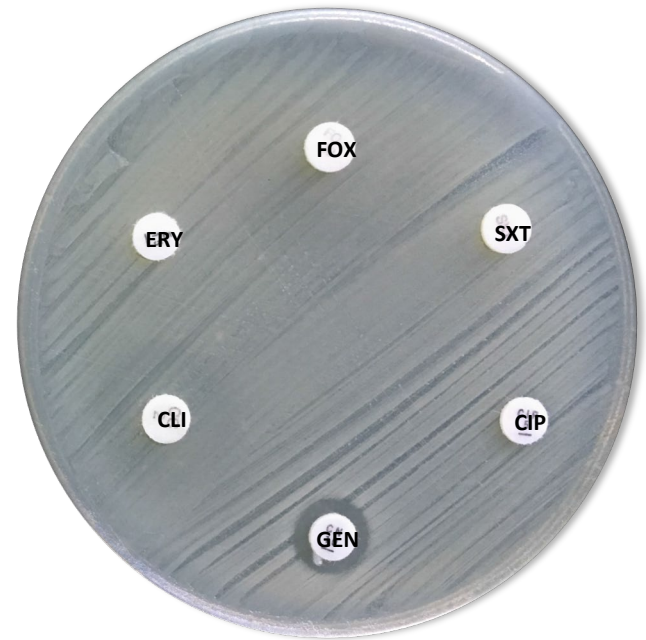
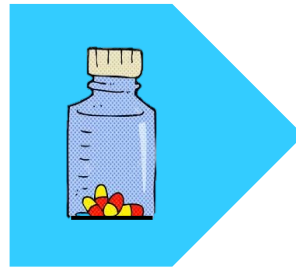
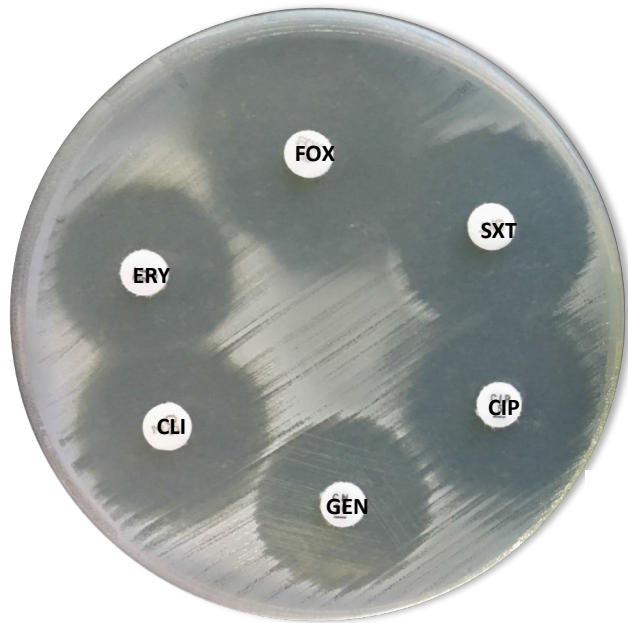


ANTIBIOGRAMA

Staphylococcus aureus

METICILINO-SENSÍVEL

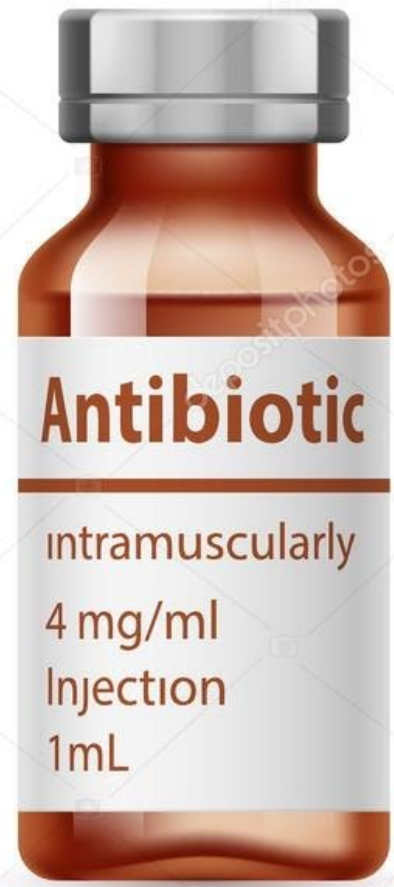
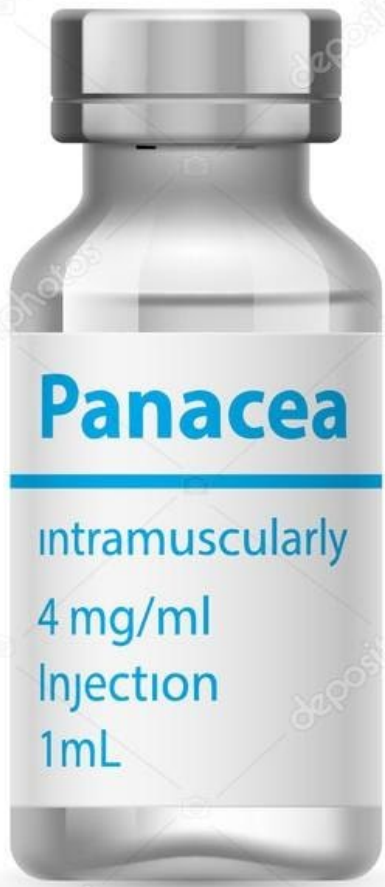
METICILINO-RESISTENTE



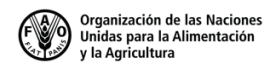
CEPA SELVAGEM

CLONE HIPEREPIDÊMICO HOSPITALAR





TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Lista de Patógenos Prioritários OMS (OMS-PPL)

Priority 1: Critical

- *Acinetobacter baumannii*
(carbapenem resistant)
- *Pseudomonas aeruginosa*
(carbapenem resistant)
- *Enterobacteriaceae*¹
(carbapenem resistant)

(3rdG. cephalosporins)

Priority 2: High

- + *Enterococcus faecium*
(vancomycin resistant)
- + *Staphylococcus aureus*
(methicillin resistant, vancomycin intermediate and resistant)
- *Helicobacter pylori*
(clarithromycin resistant)
- *Campylobacter spp.*
(fluoroquinolone resistant)
- *Salmonellae*
(fluoroquinolone resistant)
- *Neisseria gonorrhoeae*
(cephalosporin resistant, fluoroquinolone resistant)

Priority 3: Medium

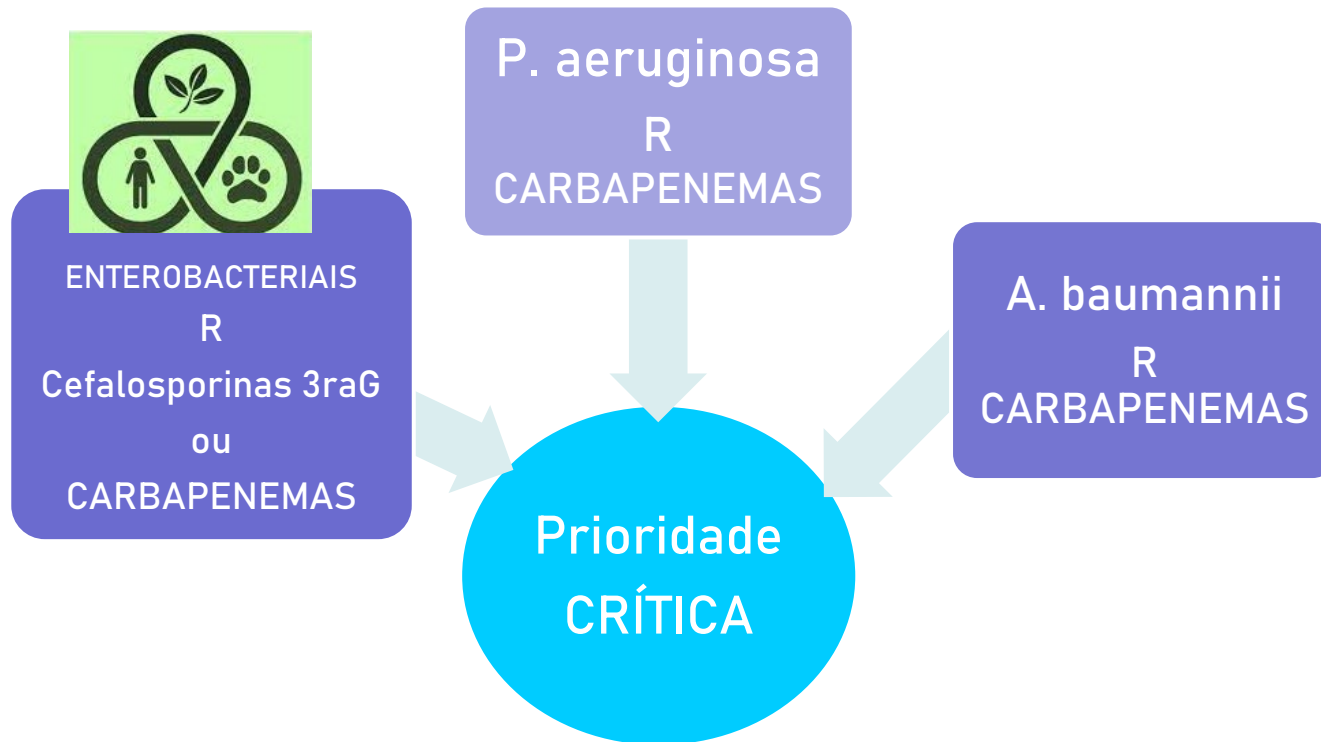
- + *Streptococcus pneumoniae*
(penicillin nonsusceptible)
- *Haemophilus influenzae*
(ampicillin resistant)
- *Shigella spp.*
(fluoroquinolone resistant)

+ Gram positive

- Gram negative

Sources: Rolain et al., *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* (2016); CDC; India Department of Biotechnology 2019; WHO; BCG analysis.

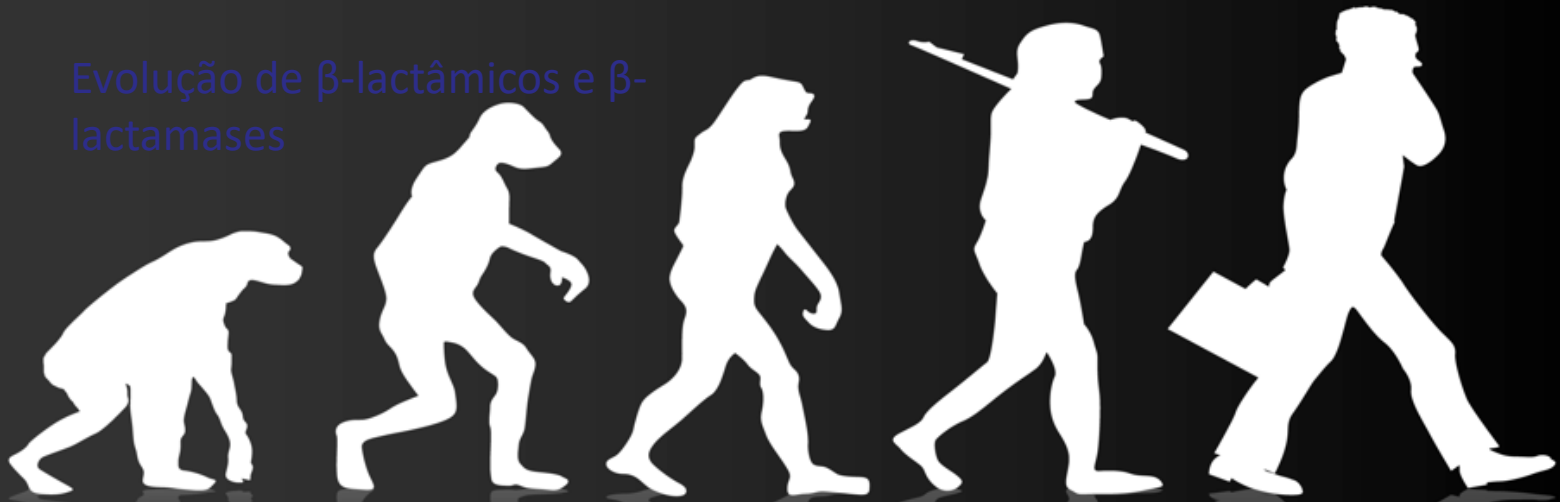
Lista OMS de Patógenos Prioritários para P+D de Novos Antibióticos



- ✓ > Impacto na Saúde Pública
 - ✓ XDR / PDR
- ✓ ↑ Carga da doença e prolongada estadia no meio hospitalar
 - ✓ ↑ Mortalidade, ↑ Morbilidade
 - ✓ IACS, surtos IH
- ✓ Escassas/nulas alternativas terapêuticas
 - ✓ ↑↑ Custo ao Sistema de Saúde

B-LACTAMASE ESPECTRO ESTENDIDO (BLEE)

Evolução de β -lactâmicos e β -lactamases



PENICILINAS

CEFALOSP.
1ª GEN

MONOBAC-
TAMES

CEFALOSP.
3ª y 4ª GEN

CARBAPENEMES

β -lactamase espectro reduzido

B-LACTAMASE ESPECTRO ESTENDIDO (BLEE)

CTXM + IMPERMEAB

TEM - SHV- PER - CTX-M, etc.

A mais disseminada flia. CTX-M

**E.coli
ST131**

DISSEMINAÇÃO GLOBAL CLONE HIPEREPIDÊMICO E. COLI

**BLEE na
comunidade**

**Transmissão
entre humanos
e cadeia
alimentar**

**Presença
de CTX-M em
gado,
aves de capoeira,
Animais de estimação**

**Predomínio
de
CTXM-15**

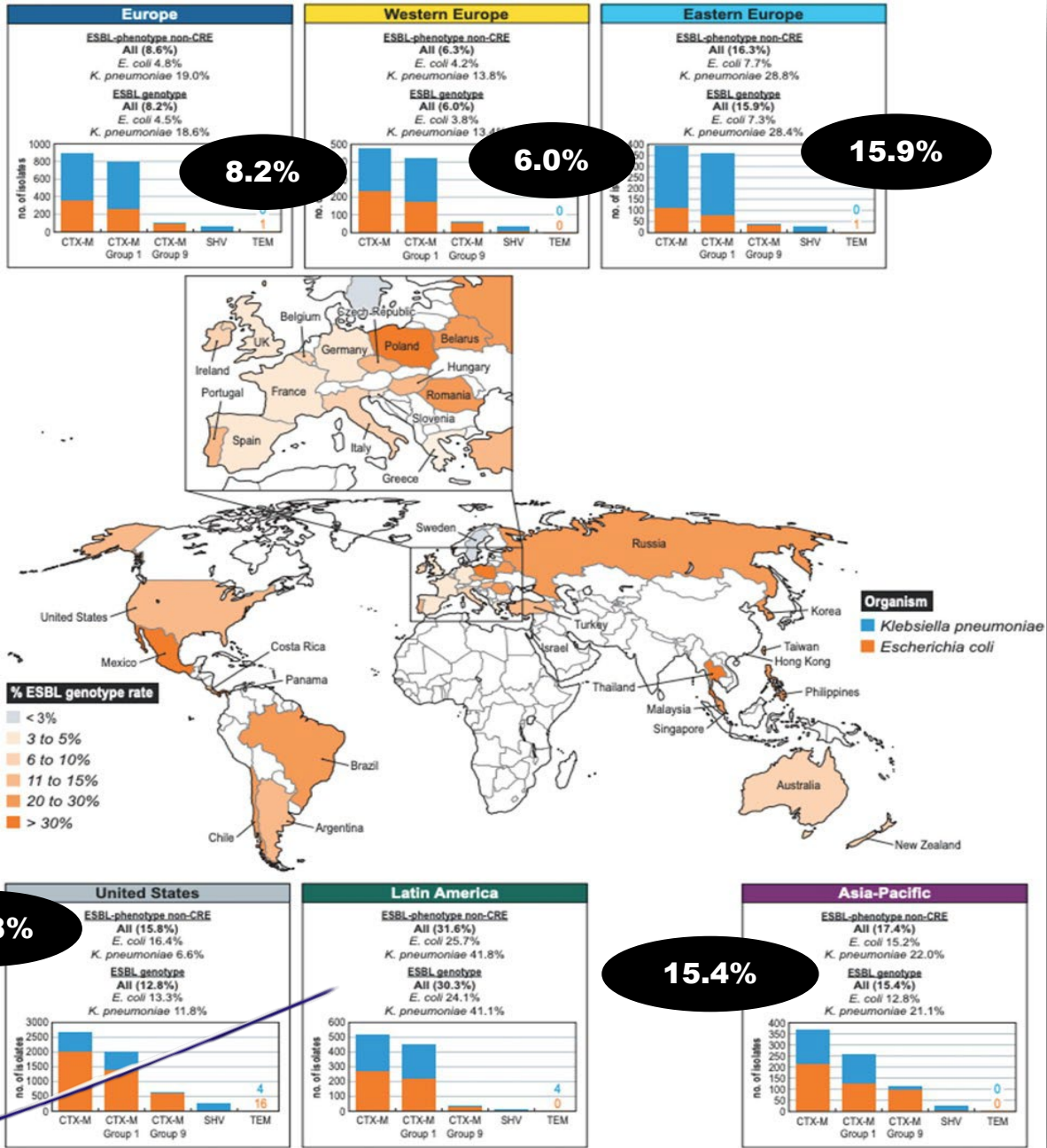
* ST131 associado também a R a FQ, SXT, AG
*Clone de alto risco: transmissibilidade, habilidade para colonizar e/o persistir, alta virulência e RAM

E. coli produtores de CTX-M-15 causante de infecção adquirida na comunidade associados a ST131 e ST44. Faccone D. y col. 2012, VII Congresso SADEBAC

E. coli ST131 an intriguing clonal group. Nicolas-Chanoine MH y col. 2014, CMR 27(3):543-574

A new clone sweeps clean: the enigmatic emergence of Eco ST131. Banerjee R y col. 2014, AAC 58(9):4997-5004

Distribuição de CTX-M-, TEM- e produtores isolados de SHV nos EUA, Ásia-Pacífico, Europa e América Latina.

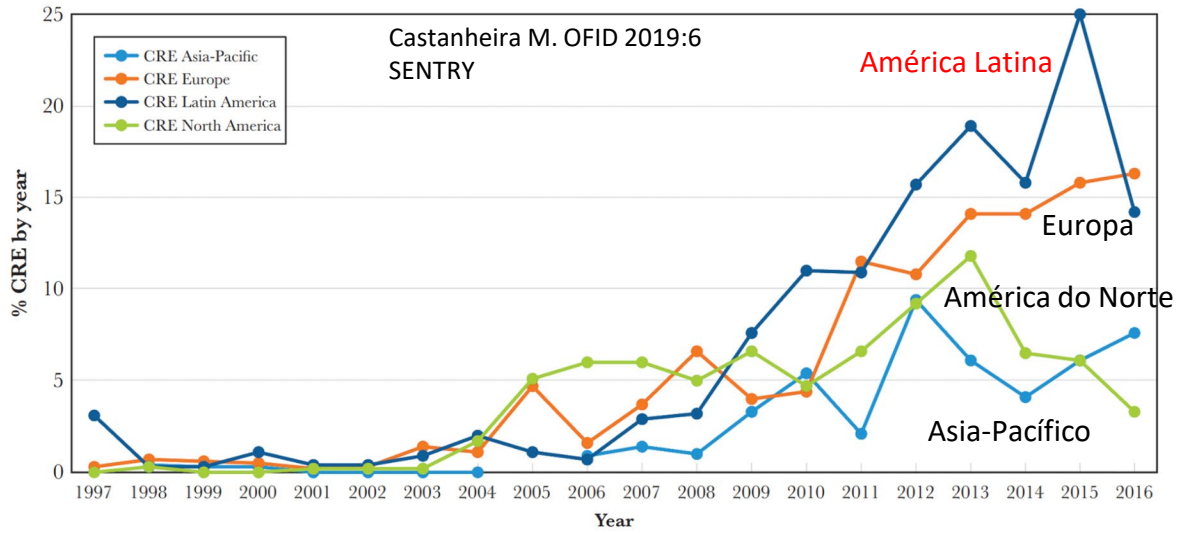


30.3%

12.8%

15.4%

% Resistência Carbapenemas em Enterobactérias por Região

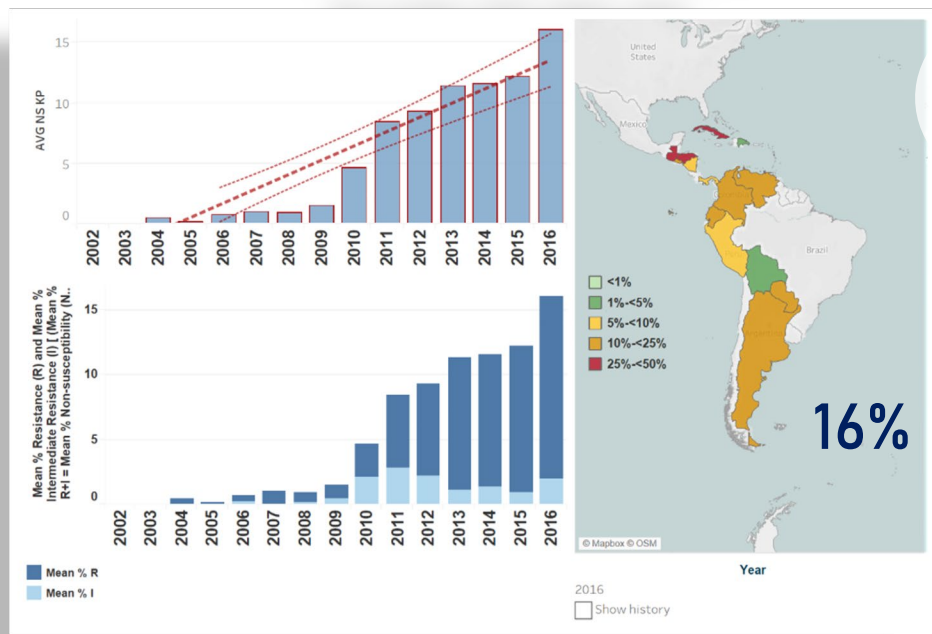


CARBAPENEMASES



% Resistência a MER em *K. pneumoniae* de AL e Caribe

ReLAVRA OPS 2002-2016



MORTALIDADE ATRIBUIDA A CARBAPENEMASES

P. aeruginosa: 44-75%

Enterobactérias: 22-57%

Distribuição de Carbapenemases na AL e Caribe

CLASSE A KPC

- NMC-A (*Enterobacter cloacae*)
- KPC (*Enterobacteriaceae*)
- KPC (*Pseudomonas* spp.)
- KPC (*Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* complex)
- GES-type carbapenemase
- BKC (*Klebsiella pneumoniae*)

>> KPC

1

>> OXA-23 AC

> OXA-58 AC

>> OXA-48-like Enter.

CLASSE D OXAs

- OXA-23-like (*Acinetobacter* spp.)
- OXA-40/24-like (*Acinetobacter* spp.)
- OXA-58-like (*Acinetobacter* spp.)
- OXA-48-like (*Enterobacteriaceae*)
- OXA-143-like (*Acinetobacter baumannii*)
- OXA-235-like (*Acinetobacter baumannii*)

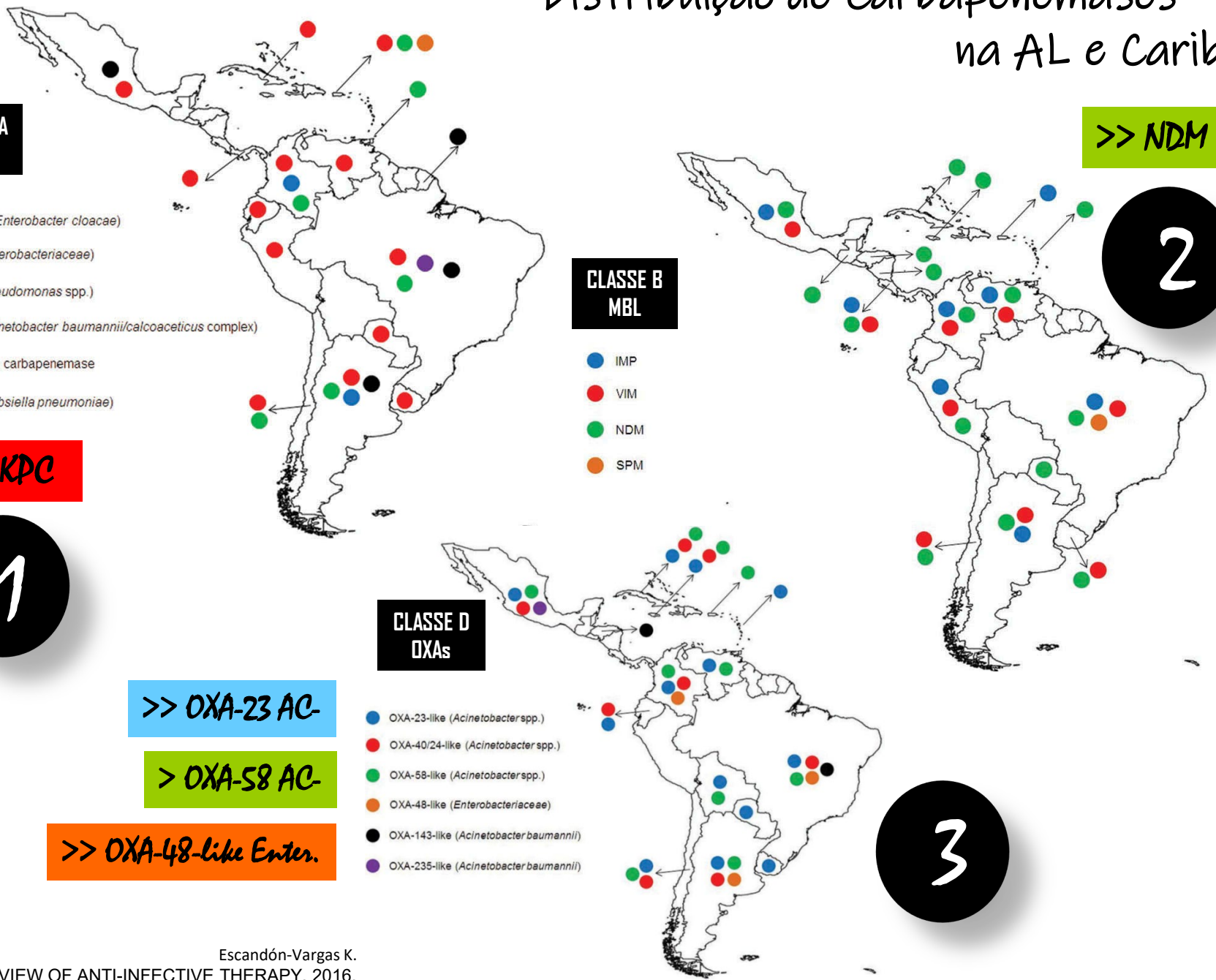
CLASSE B MBL

- IMP
- VIM
- NDM
- SPM

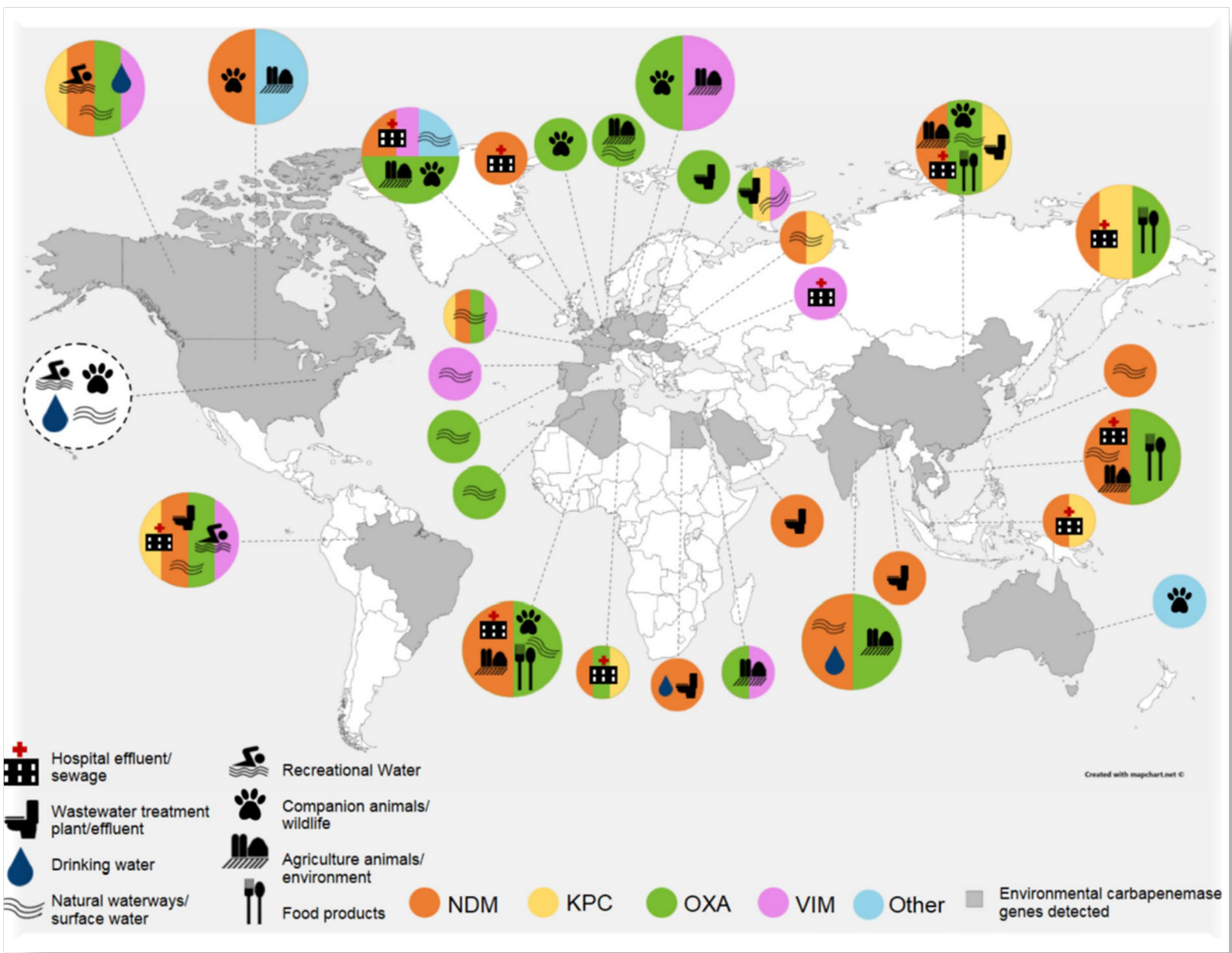
>> NDM

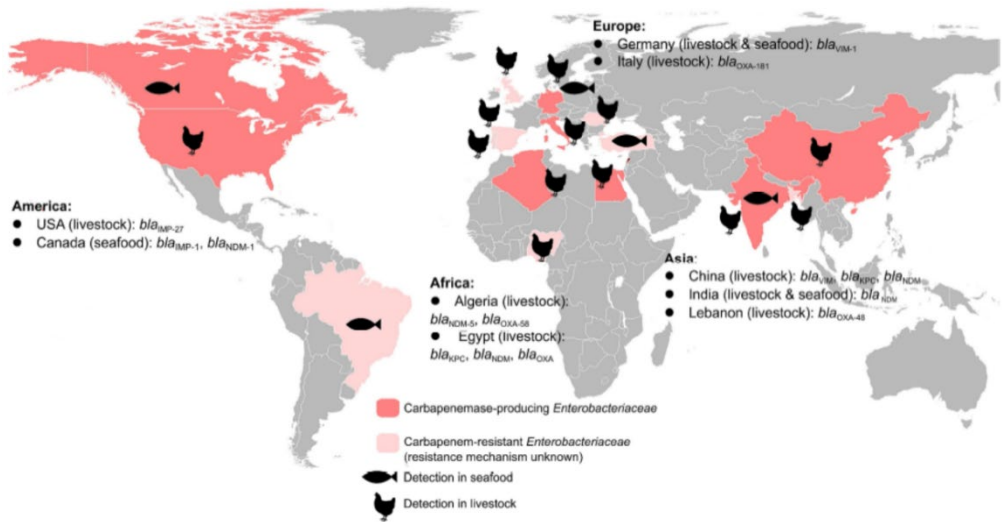
2

3



EVIDÊNCIA DE BACTÉRIAS COM R A CARBAPENEMAS EM RESERVATÓRIOS AMBIENTAIS



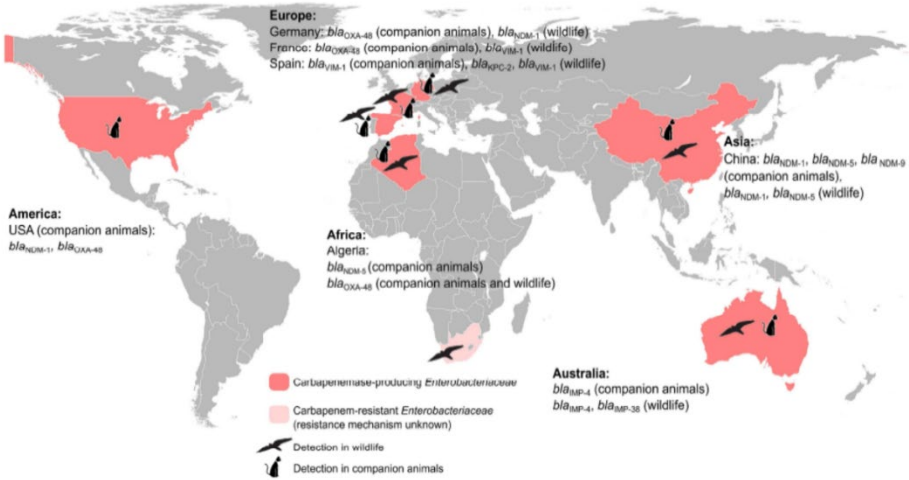


Carbapenemases:
VIM, NDM, IMP, OXA, KPC

% CPE gado e animais de companhia:
Europa < 1%
África 2-26%
Asia 1-15%

ANIMAIS PARA CONSUMO

% CPE animais de vida selvagem:
(gaivotas)
Australia e Europa 16-19%



ANIMAIS DE COMPANHIA E VIDA SELVAGEM

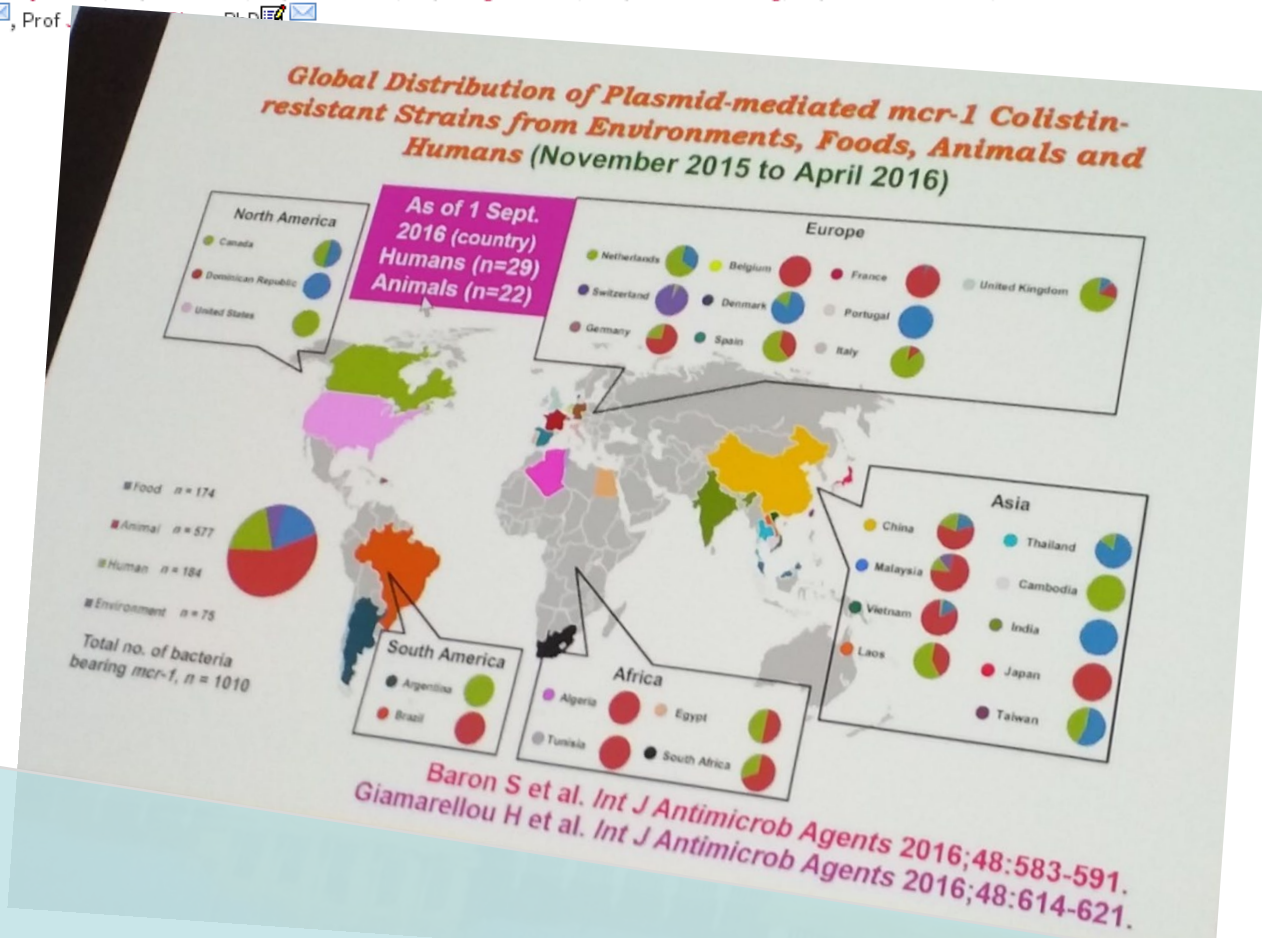
Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in wildlife, food-producing and companion animals – a systematic review

Robin Köck, Inka Daniels-Haardt, Karsten Becker, Alexander Mellmann, Alexander W. Friedrich, Dik Mevius, Stefan Schwarz, Annette Jurke

RESISTÊNCIA TRANSFERÍVEL A COLISTIN MCR-1 (Mobile Colistin Resistance)

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study

Yi-Yun Liu, BS[†], Yang Wang, PhD[†], Prof Timothy R Walsh, DSc, Ling-Xian Yi, BS, Rong Zhang, PhD, James Spencer, PhD, Yohei Doi, MD, Guobao Tian, PhD, Baolei Dong, BS, Xianhui Huang, PhD, Lin-Feng Yu, BS, Danxia Gu, PhD, Hongwei Ren, BS, Xiaojie Chen, MS, Luchao Lv, MS, Dandan He, MS, Hongwei Zhou, PhD, Prof Zisen Liang, MS, Prof Jian-Hua Liu, PhD

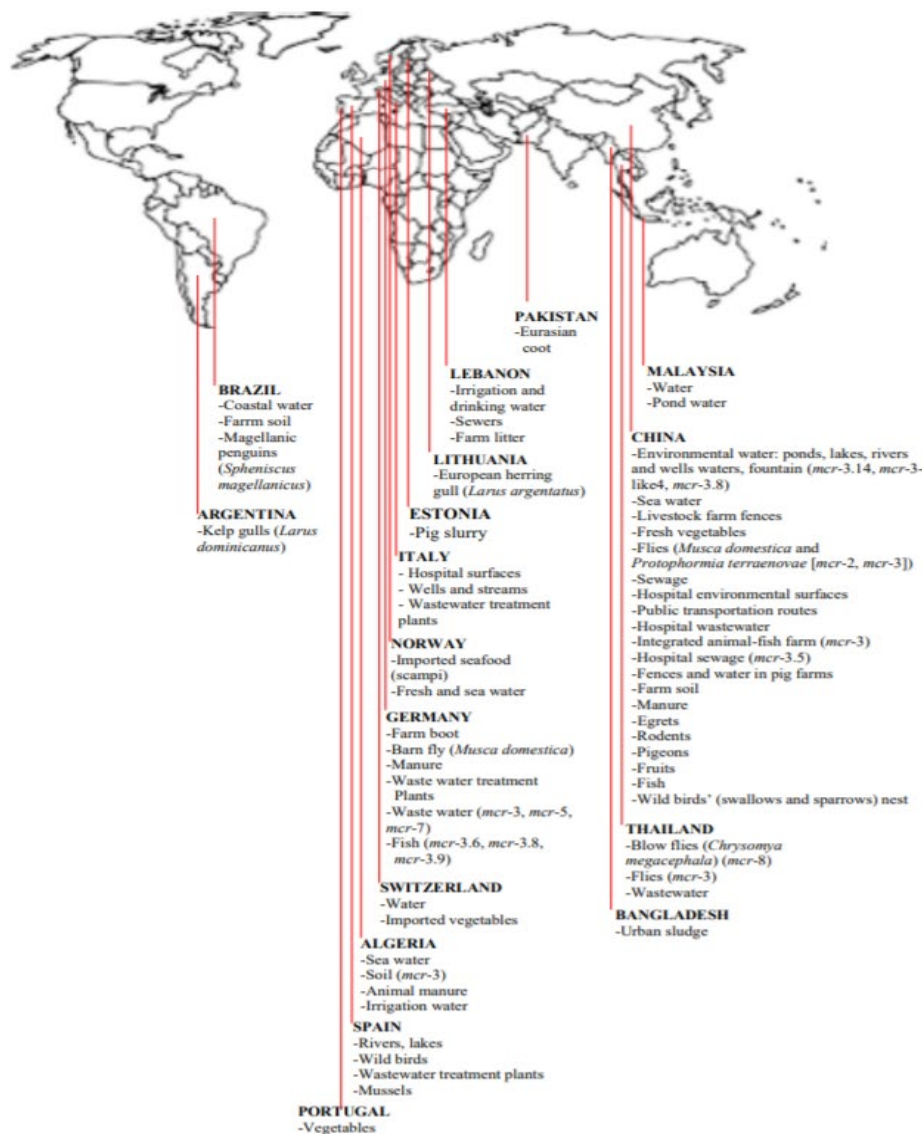


- ✓ >>> E. coli
- ✓ Animais para consumo
- ✓ Humanos
- ✓ Alimentos
- ✓ Meio ambiente



PAÍSES ONDE SE DETECTOU MCR NO MEIO AMBIENTE

- ✓ Agua
- ✓ Solo
- ✓ Plantas
- ✓ Aquicultura
- ✓ Aguas residuais
- ✓ Animais de vida selvagem



Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 1028

TRABAJANDO JUNTOS PARA COMBATIR LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



IMPACTO PANDEMIA COVID-19 NA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS

- ✓ Aprox. 70% de ptes. COVID-19 tto. ATB
- ✓ Apenas 3.5% teve coinfeção, 8-14% infecção 2da
- ✓ Prescrição heterogênea, mas uniformemente alta: AZI, PTZ, C3G, Carbapenemes, FQ, etc
- ✓ Discontinuidade de culturas de vigilância para MDRO e PROAs
- ✓ > Estadia hospitalar pte COVID, ↑ risco IACS, ↑ MDRO
- ✓ Alto nível de stress e saturação do Sistema de Saúde

NEGATIVO



IMPACTO COVID-19 em RAM y BGN

- ✓ Menos Opções Terapêuticas
- ✓ Maior Falha de tratamento

ARG, BRA,
CR, URU,
COL

Aumento R
Carbapenemas

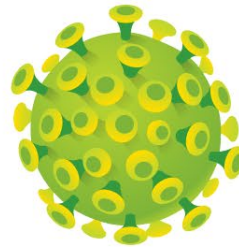
Mudança na
distribuição
de CPasas

GUA (OXA-48)
BEL (NDM),
DOM (NDM),
CHI (OXA-48),
ARG (NDM)

ARG,
URU, ECU,
GUA, PAR,
BRA, VEN,
COL

Emergência
de Duplo
Produtores
CPasas

IMPACT ON GLOBAL HEALTH:



COVID-19 Fatalities

5 million in 2020¹

3.5 million in 2021²

1. Adam D. The pandemic's true death toll: millions more than official counts. *Nature*. 2022;601(7893):312-315. doi:10.1038/d41586-022-00104-8.
2. WHO: 2022 can mark the end of COVID's acute stage. UN News. Published December 29, 2021. <https://news.un.org/en/story/2021/12/1108932>.
3. Lancet T. Antimicrobial resistance: time to repurpose the Global Fund. *The Lancet*. 2022;399(10322):335. doi:10.1016/S0140-6736(22)00091-5

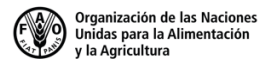
PONTOS CHAVE...





CMR 2013.26:744-58

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS





SERVIÇO ANTIMICROBIANOS INEI. ANLIS. "Dr. Carlos G. Malbrán"



LNR e LRR em Resistência aos Antimicrobianos. MSAL- OPS/OMS
Centro Colaborador de OMS em Vigilância da Resistência aos Antimicrobianos
WWW.ANTIMICROBIANOS.COM.AR



CURSO DE CAPACITAÇÃO SOBRE MÉTODOS FENOTÍPICOS,
PROBAS DE TRIAGEM E MÉTODOS MOLECULARES APLICADOS AO
DIAGNÓSTICO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS
NO QUADRO DE UMA SAÚDE. 2022

MUITO OBRIGADO!

acorso@anlis.gov.ar
www.antimicrobianos.com.ar

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea