

CURSO DE CAPACITACIÓN SOBRE MÉTODOS FENOTÍPICOS,
PRUEBAS DE TAMIZAJE Y MÉTODOS MOLECULARES APLICADOS
AL DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS
EN EL MARCO DE UNA SALUD. 2022

ESTADO ACTUAL DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN SALUD HUMANA

ALEJANDRA CORSO
Servicio Antimicrobianos
INEI. ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”
LNR y LRR en Resistencia a los Antimicrobianos
Centro Colaborador WHO en Vigilancia 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

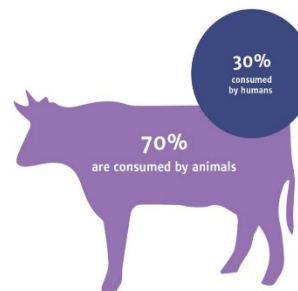
80% COMUNIDAD
20% HOSPITAL



HUMANOS
COMUNIDAD

50%
INAPROPIADO

Animales
80% Terrestres
20% Acuáticos



Animales

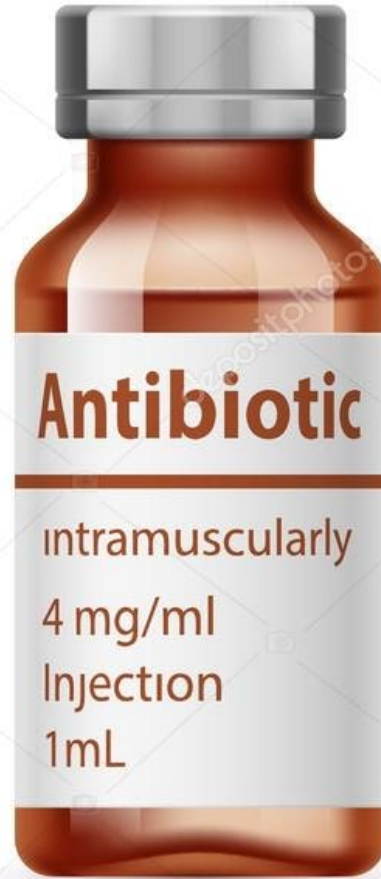
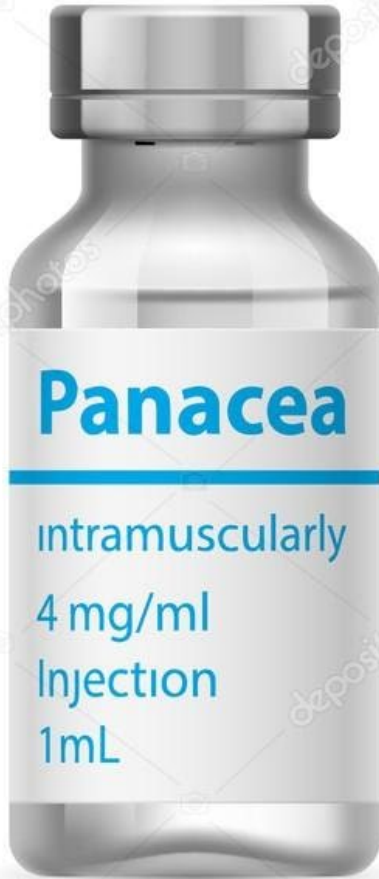
65-70%

No tiene destino
TERAPEUTICO

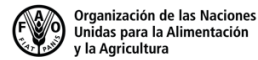
80% ATBs

que se consume son excretados
por orina y heces

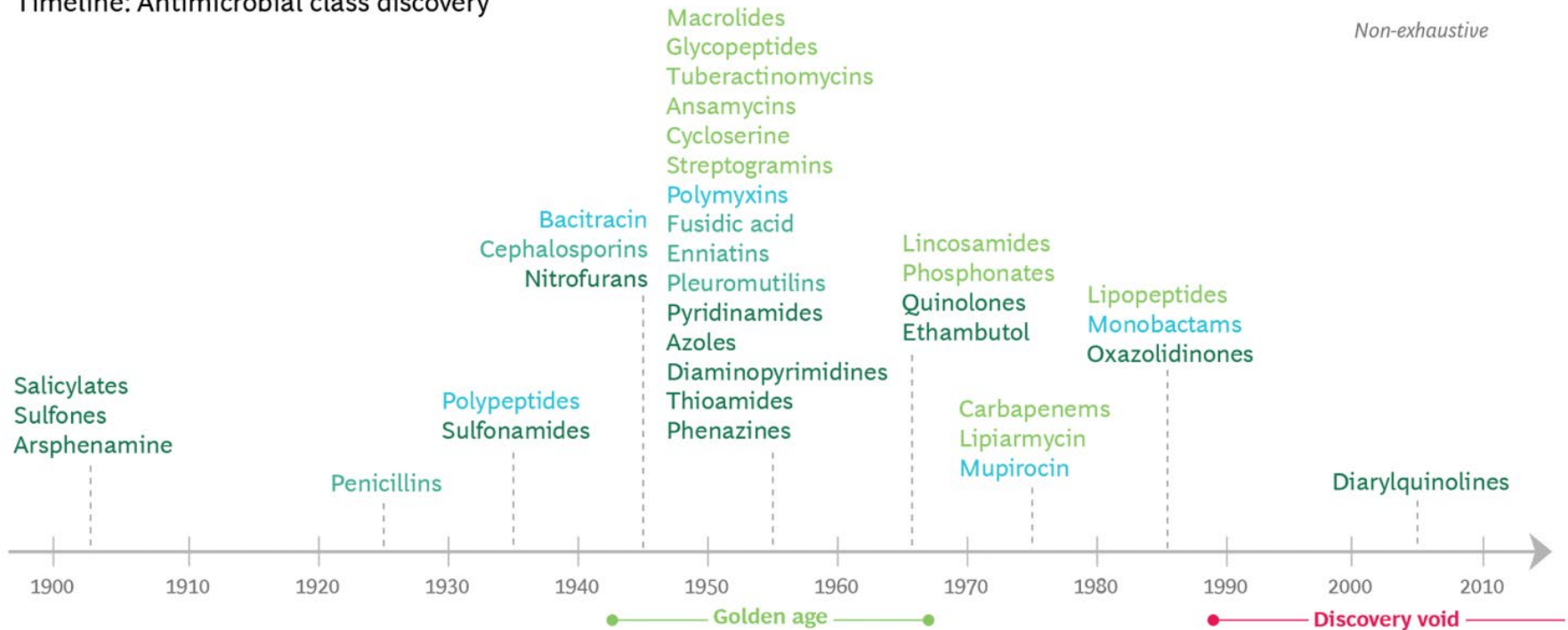




TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



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

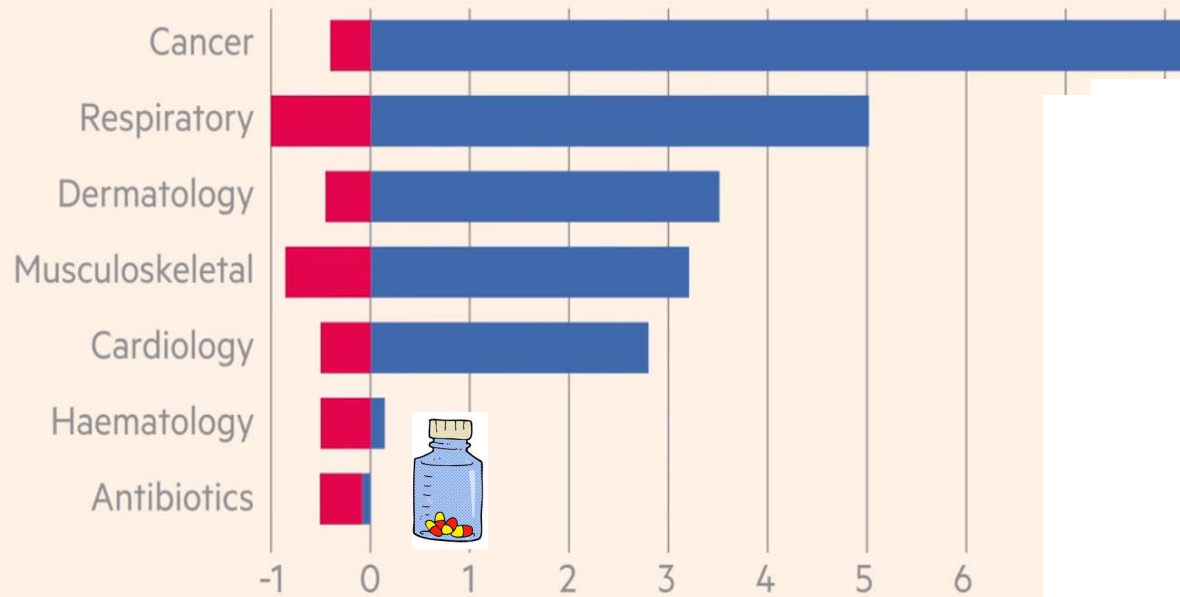
Sources: Hutchings, Truman, and Wilkinson, “Antibiotics: Past, Present and Future,” *Current Opinion in Microbiology* 51: 72–80 (2019); Coates, Halls, and Hu, “Novel Classes of Antibiotics or More of the Same?” *British Journal of Pharmacology* 163: 184–94 (2011); Gonzalez-Zorn and Escudero, “Ecology 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

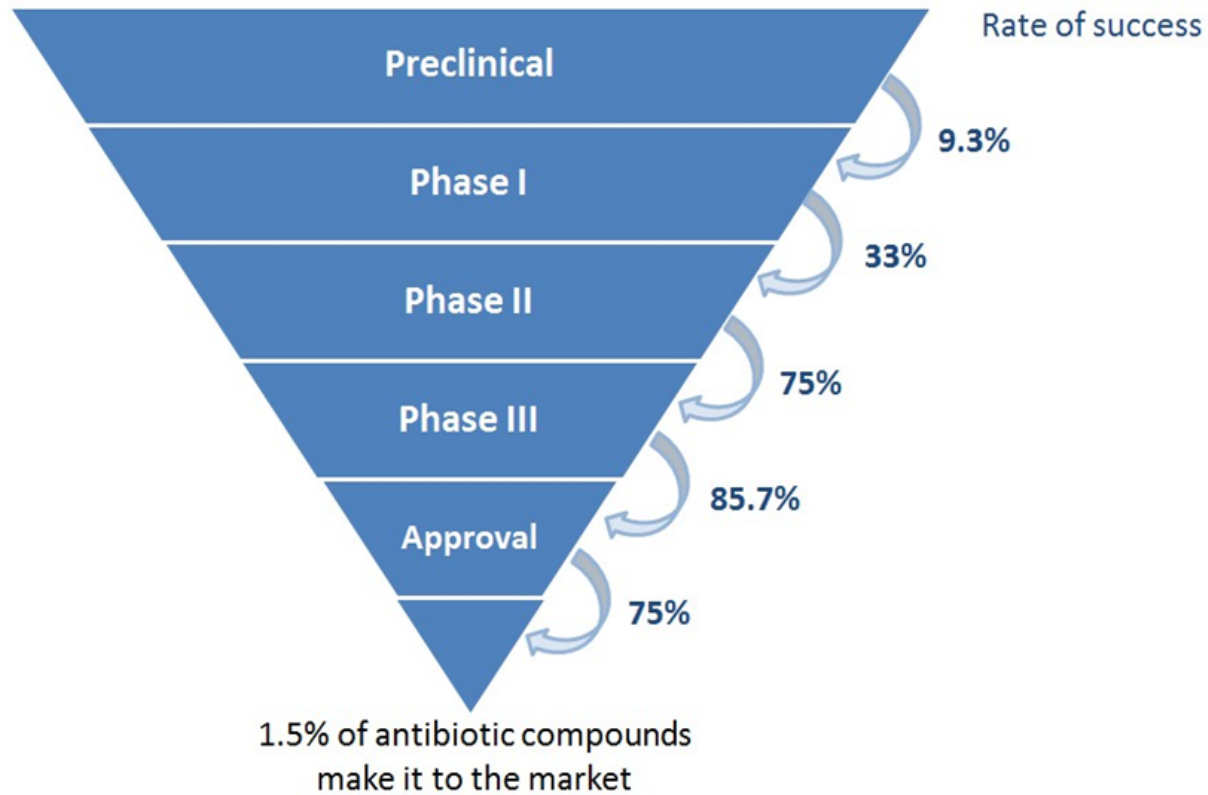
2014-16 (\$bn)

■ 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 CRITICA CON MAXIMA PRIORIDAD PARA SALUD 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 = ●)					
ANTIMICROBIANOS DE IMPORTANCIA CRÍTICA		C1	C2	P1	P2	P3	
De importancia crítica	MÁXIMA PRIORIDAD						
	Máxima prioridad	Cefalosporinas (de tercera, cuarta y quinta generación)	●	●	●	●	●
		Glicopeptidos	●	●	●	●	●
		Macrólidos y cetolidos	●	●	●	●	●
		Polimixinas	●	●	●	●	●
		Quinolonas	●	●	●	●	●
	GRAN PRIORIDAD						
	De importancia crítica	Aminoglucósidos	●	●	●	●	●
		Ansamicinas	●	●	●	●	●
		Carbapenémicos y otros penémicos	●	●	●	●	●
		Gliciclicinas	●	●	●	●	●
		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	●	●	●	●	●		
Muy importantes	ANTIMICROBIANOS MUY IMPORTANTES						
	Amidnopenicilinas	●	●	●	●	●	
	Cefalosporinas (de primera y segunda generación) y cefamandols	●	●	●	●	●	
	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	●	●	●	●	●		
Importantes	ANTIMICROBIANOS 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 de 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.

IMPACT OF AMR INFECTIONS

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/

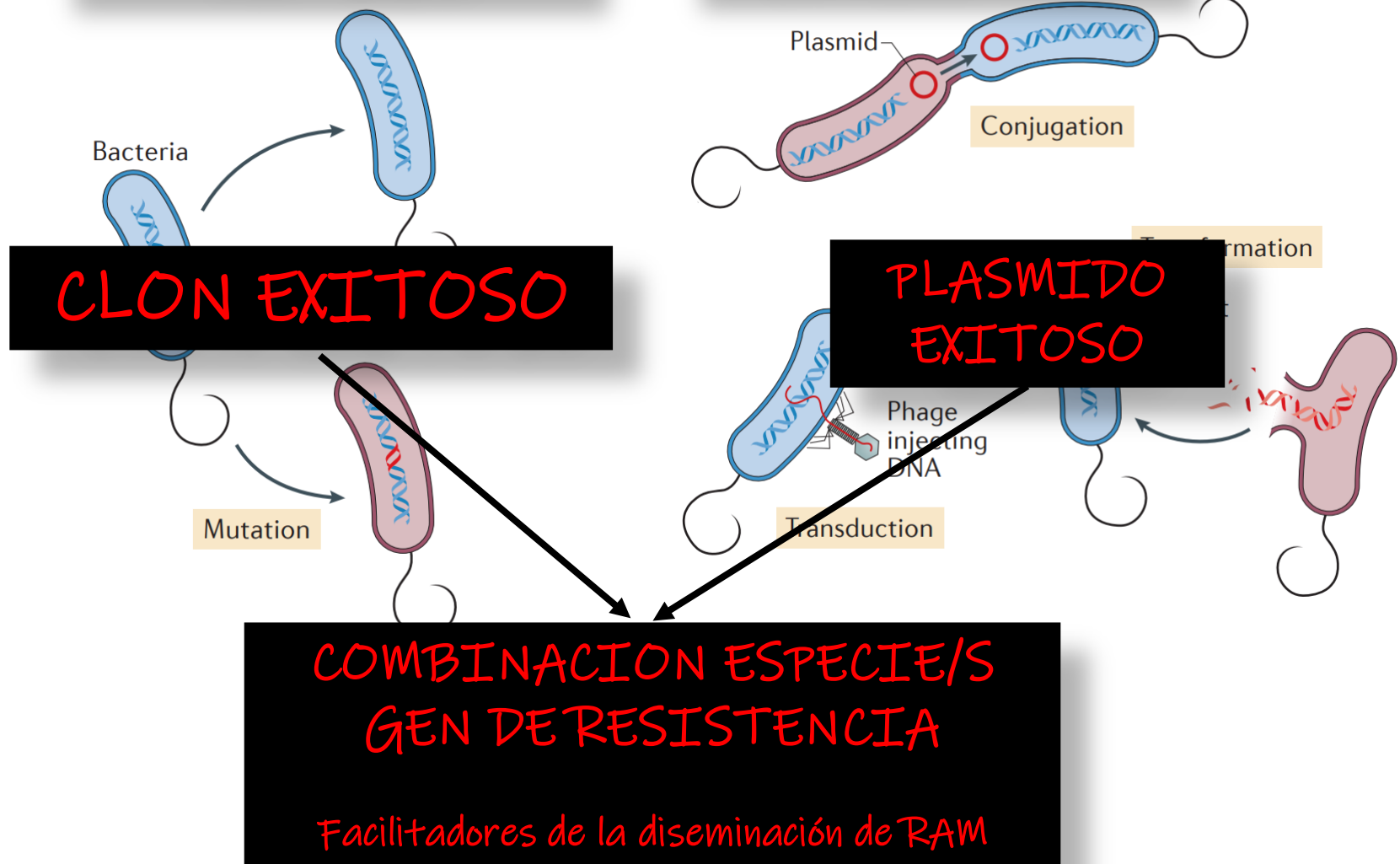
Source: Global Research on Antimicrobial Project (GRAM) Paper, *The Lancet*,

- AMR duplicates the probability to develop complications and triples the risk of death
- > Intensive and expensive care and > hospitalization
- **LMICS ARE THE MOST AFFECTED**
- **COVID-19 pandemic aggravated the AMR situation**

Emergencia y Diseminación de GENES de RESISTENCIA

VERTICAL

HORIZONTAL



INTERCAMBIO DE BACTERIAS Y GENES DE RESISTENCIA: HUMANO-ANIMAL-AMBIENTAL-ALIMENTOS

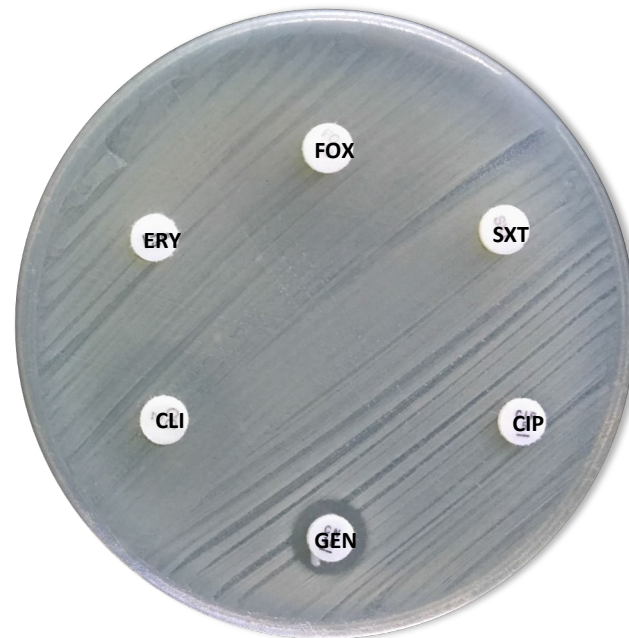
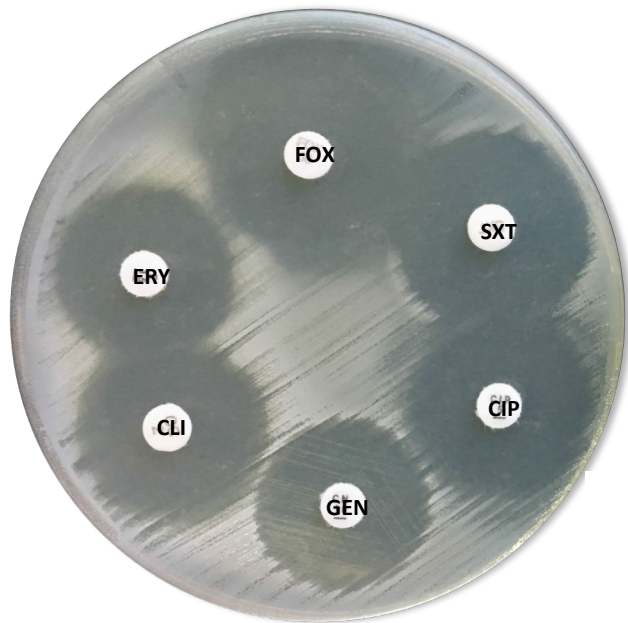


ANTIBIOGRAMA

Staphylococcus aureus

METICILINO-SENSIBLE

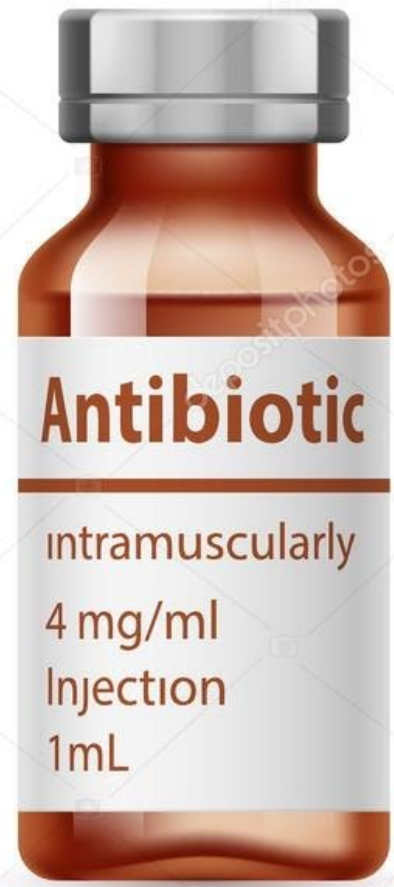
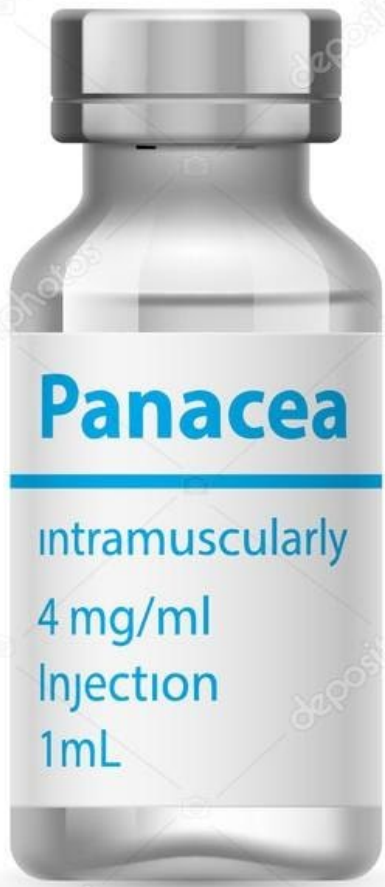
METICILINO-RESISTENTE



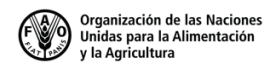
CEPA SALVAJE

CLON HIPER-EPIDÉMICO HOSPITALARIO





TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Lista de Patógenos Prioritarios WHO (WHO-PPL)

(3rd G. cephalosporins)



Priority 1: Critical



Priority 2: High



Priority 3: Medium



Enterococcus faecium

(vancomycin resistant)



Staphylococcus aureus

(methicillin resistant, vancomycin resistant)



Streptococcus pneumoniae

(penicillin nonsusceptible)



Haemophilus influenzae

(ampicillin resistant)



***Shigella* spp.**

(fluoroquinolone resistant)



(carbapenem resistant)

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

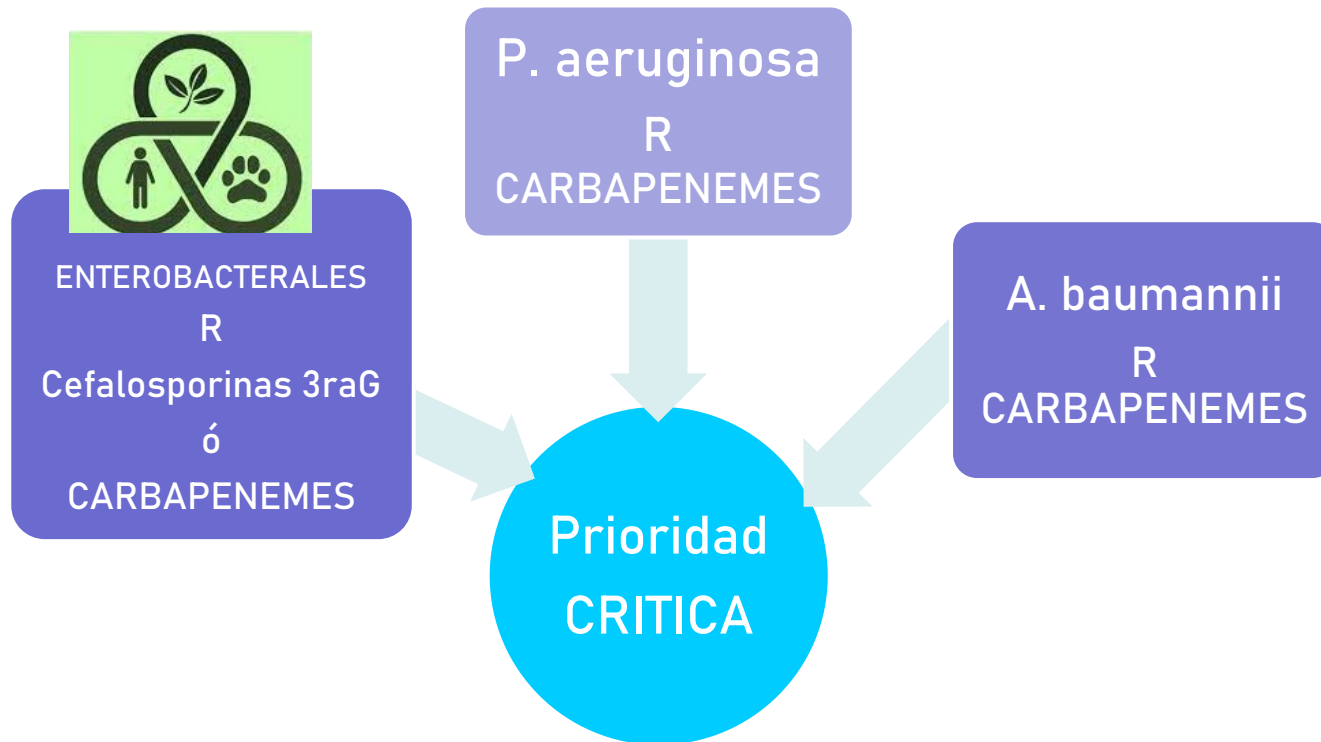
CDC's Antibiotic Resistance Threats (US) includes ***Clostridioides difficile***

(fluoroquinolone resistant)



Neisseria gonorrhoeae

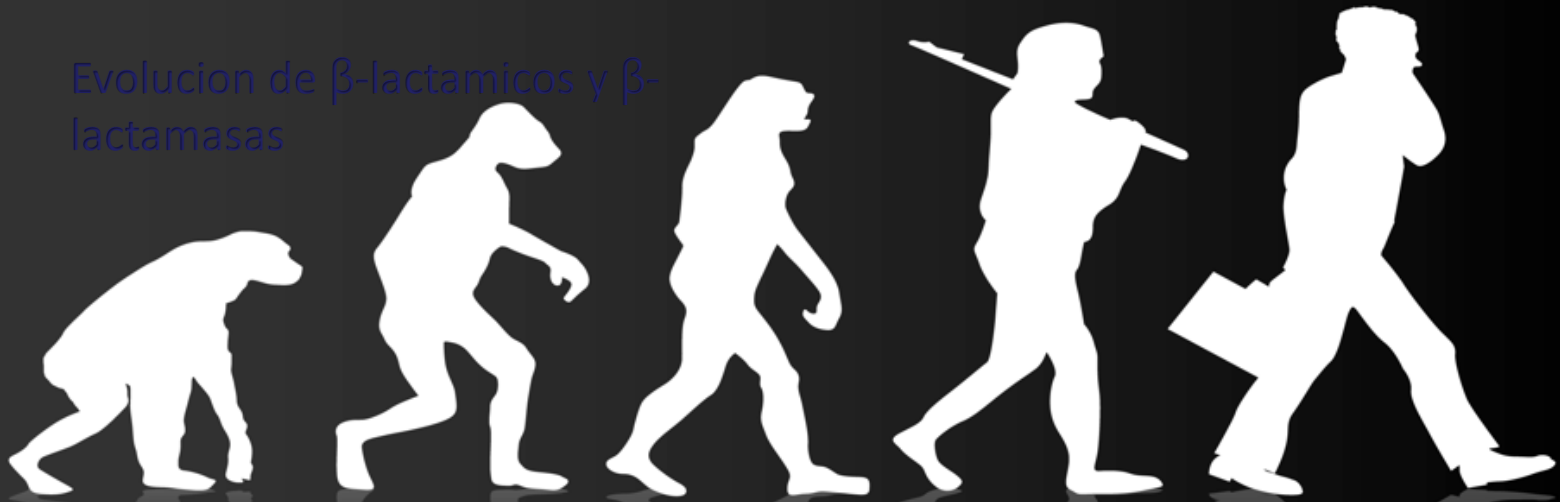
Lista OMS de Patógenos Prioritarios para I+D de Nuevos Antibióticos



- ✓ > Impacto en Salud Pública
 - ✓ XDR / PDR
- ✓ ↑ Carga de enfermedad y prolongada estadía en el medio hospitalario
 - ✓ ↑ Mortalidad, ↑ Morbilidad
 - ✓ IACS, brotes IH
- ✓ Escasas/nulas alternativas terapéuticas
 - ✓ ↑↑ Costo al Sistema de Salud

B-LACTAMASA ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

Evolucion de β -lactamicos y β -lactamasas



PENICILINAS

CEFALOSP.
1^a GEN

MONOBAC-
TAMES

CEFALOSP.
3^a y 4^a GEN

CARBAPENEMES

β -lactamasa espectro reducido

B-LACTAMASA ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

CTXM + IMPERMEAB

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

La mas diseminada flia. CTX-M

**E.coli
ST131**

DISEMINACIÓN GLOBAL CLON HIPEREPIDEMICO E. COLI

**BLEE en la
comunidad**

**Transmisión
entre humanos
y cadena
alimentaria**

**Presencia
de CTX-M en
ganado,
aves de corral,
mascotas**

**Predominio
de
CTXM-15**

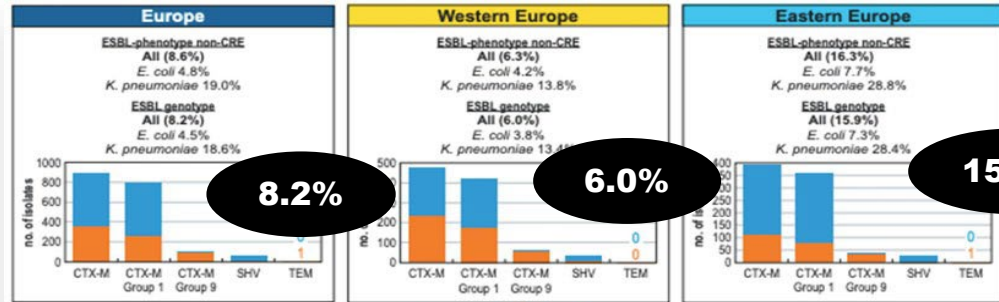
* ST131 asociado también a R a FQ, SXT, AG
*Clon de alto riesgo: transmisibilidad, habilidad para colonizar
y/o persistir, alta virulencia y RAM

E. coli productores de CTX-M-15 causante de infección adquirida en la comunidad asociados a ST131 y ST44. Faccone D. y col. 2012, VII Congreso SADEBAC

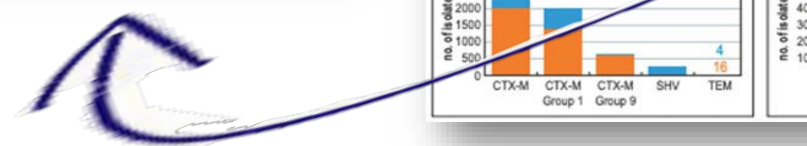
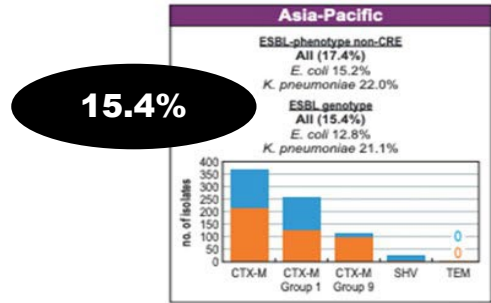
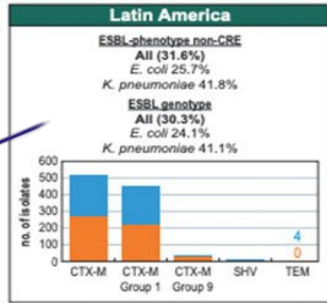
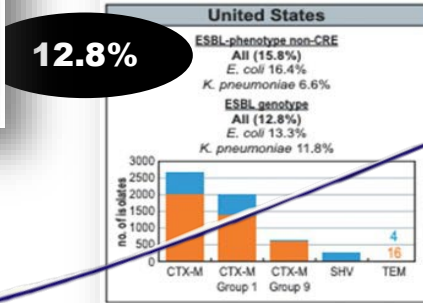
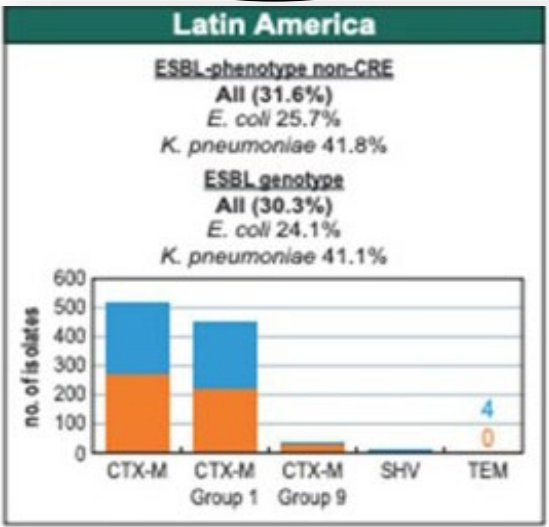
E. coli ST131 an intriguing clonal group. Nicolas-Chanoine MH y col. 2014, CMR 27(3):543-574

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

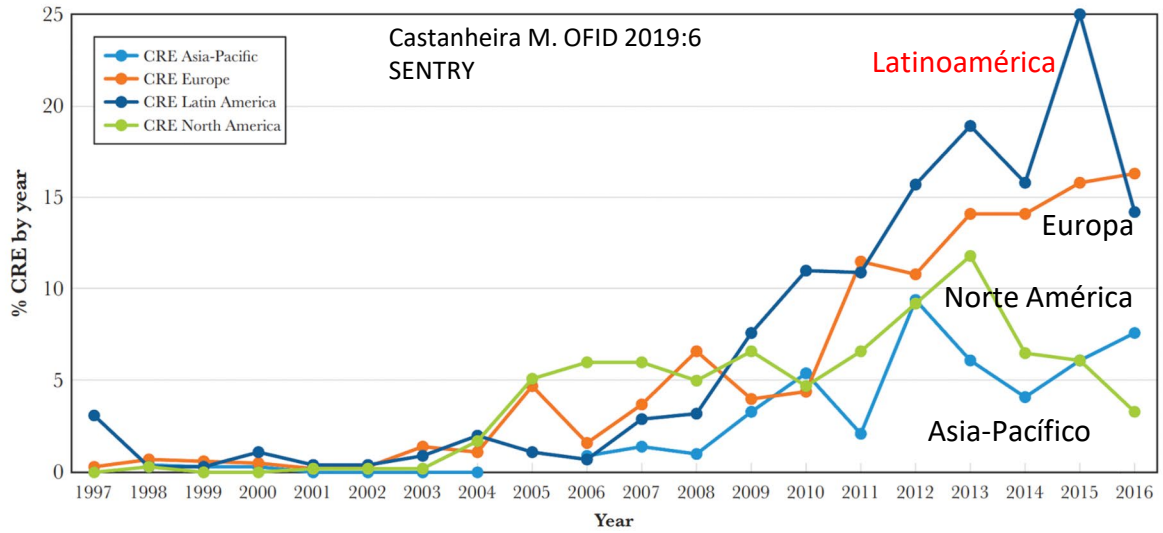
Distribution of CTX-M, TEM and SHV-producing isolates in the USA, Asia-Pacific, Europe and Latin America.



30.3%



% Resistencia Carbapenemes en Enterobacterias por Región

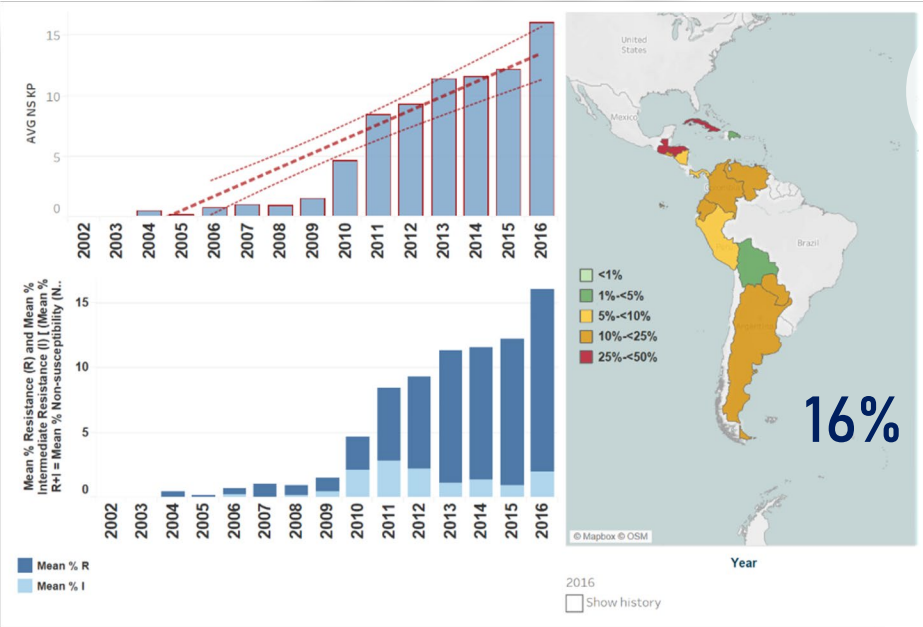


CARBAPENEMASAS



% Resistencia a MER en K. pneumoniae de LA y Caribe

ReLAVRA OPS 2002-2016



MORTALIDAD ATRIBUIDA A CARBAPENEMASAS

P. aeruginosa: 44-75%

Enterobacterias: 22-57%

Distribución de Carbapenemasas en LA y Caribe

CLASE A KPC

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

>> KPC



>> OXA-23 AC-

> OXA-58 AC-

>> OXA-48-like Enter.

CLASE 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*)

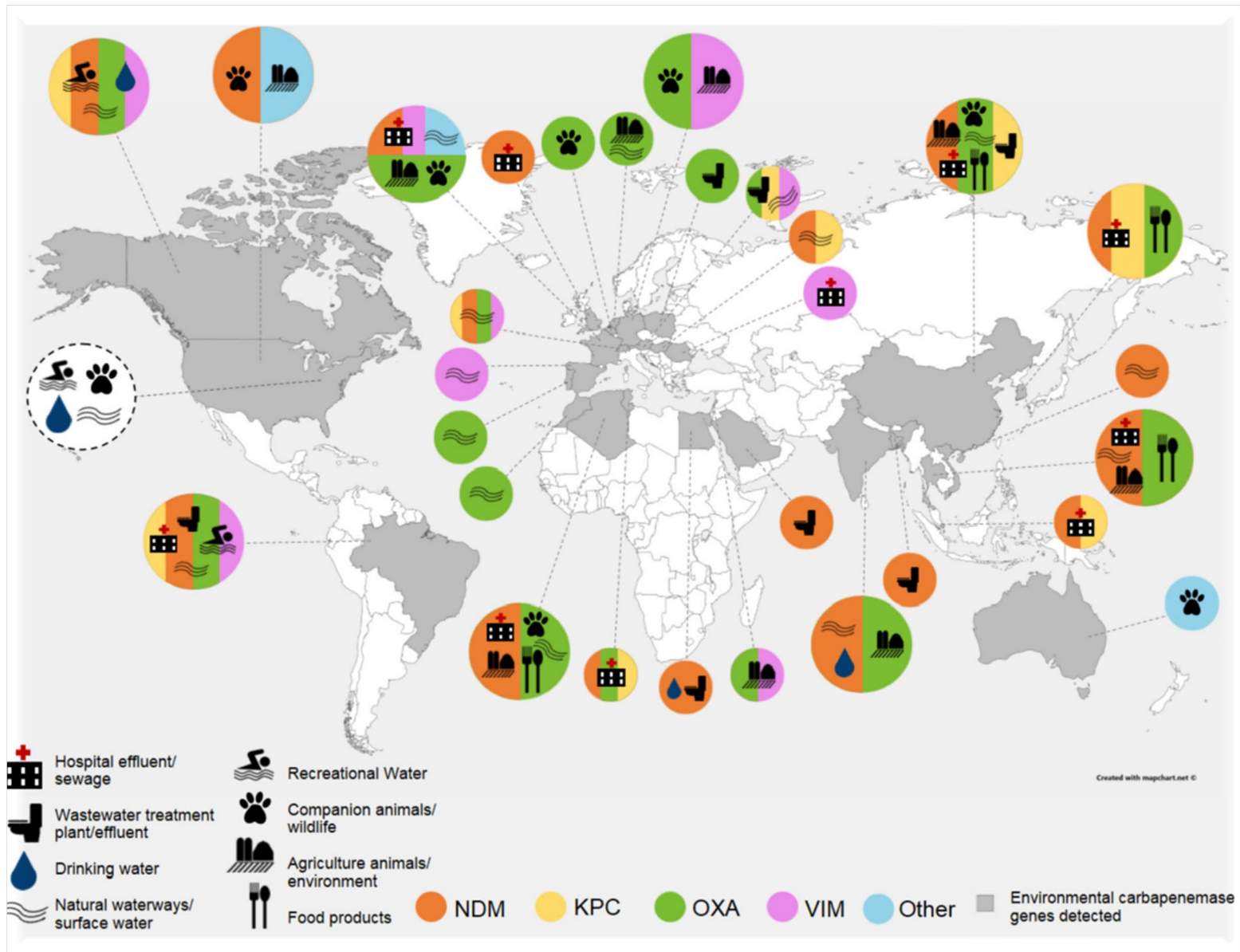
CLASE B MBL

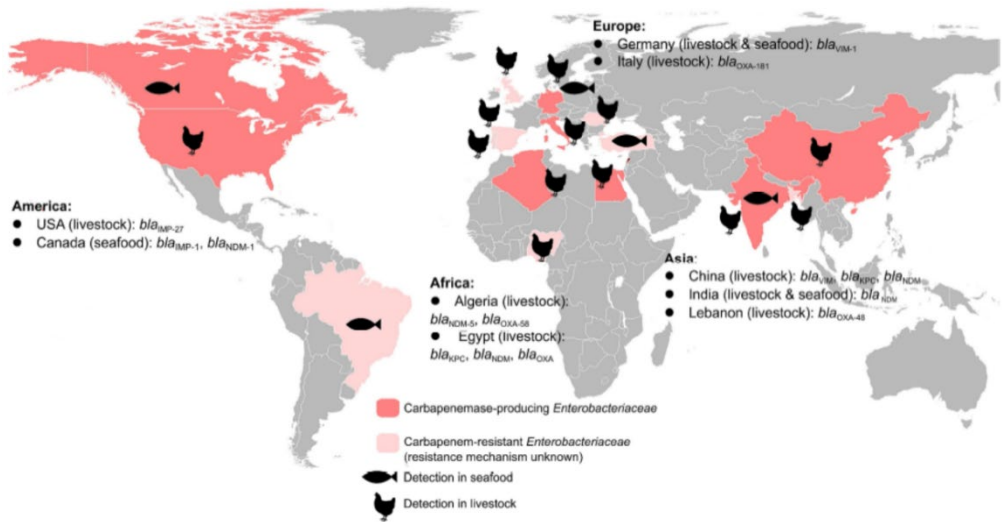
- IMP
- VIM
- NDM
- SPM

>> NDM



EVIDENCIA DE BACTERIAS CON R A CARBAPENEMES EN RESERVORIOS AMBIENTALES



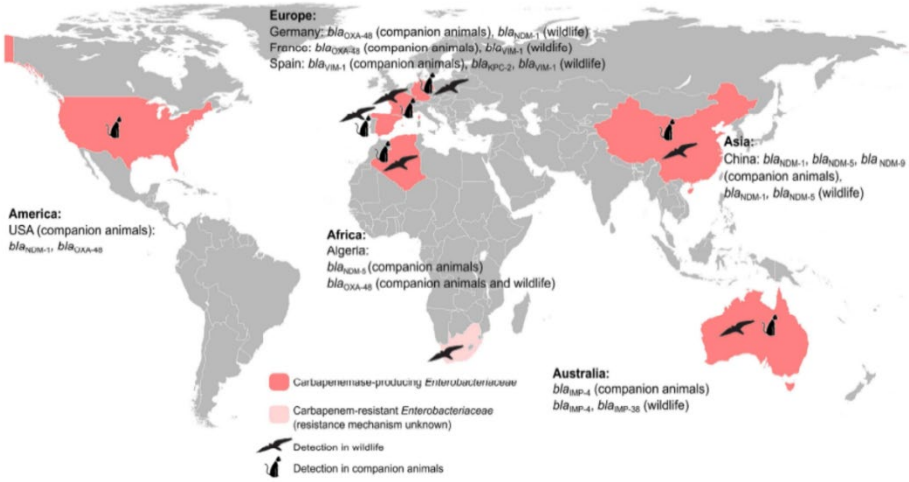


Carbapenemasas:
VIM, NDM, IMP, OXA, KPC

% CPE ganado y animales de compañía:
Europa < 1%
Africa 2-26%
Asia 1-15%

ANIMALES PARA CONSUMO

% CPE animales de vida silvestre:
(gaviotas)
Australia y Europa 16-19%



ANIMALES DE COMPAÑÍA Y VIDA SILVESTRE

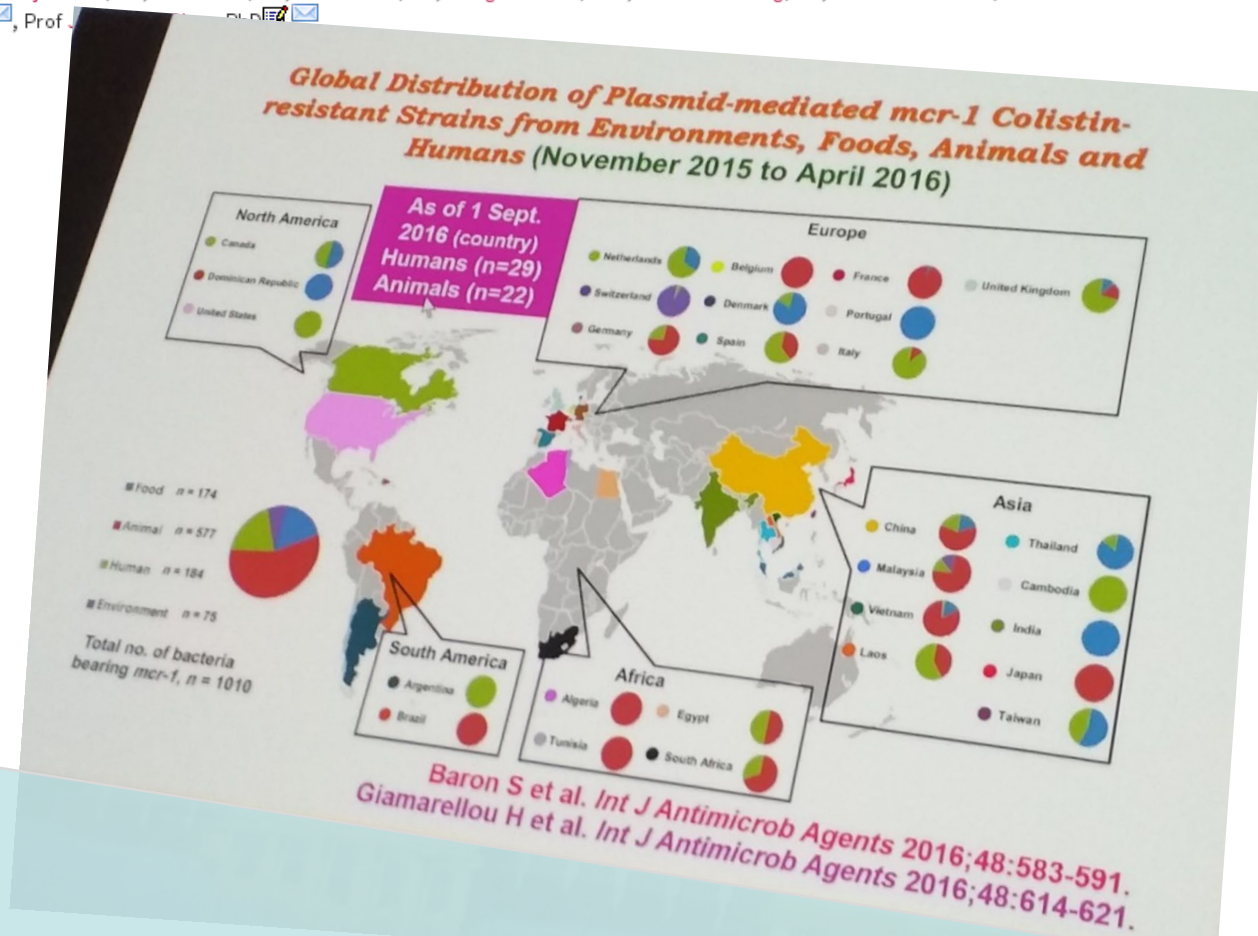
Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in wildlife, food-producing and companion animals – a systematic review

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

RESISTENCIA TRANSFERIBLE 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

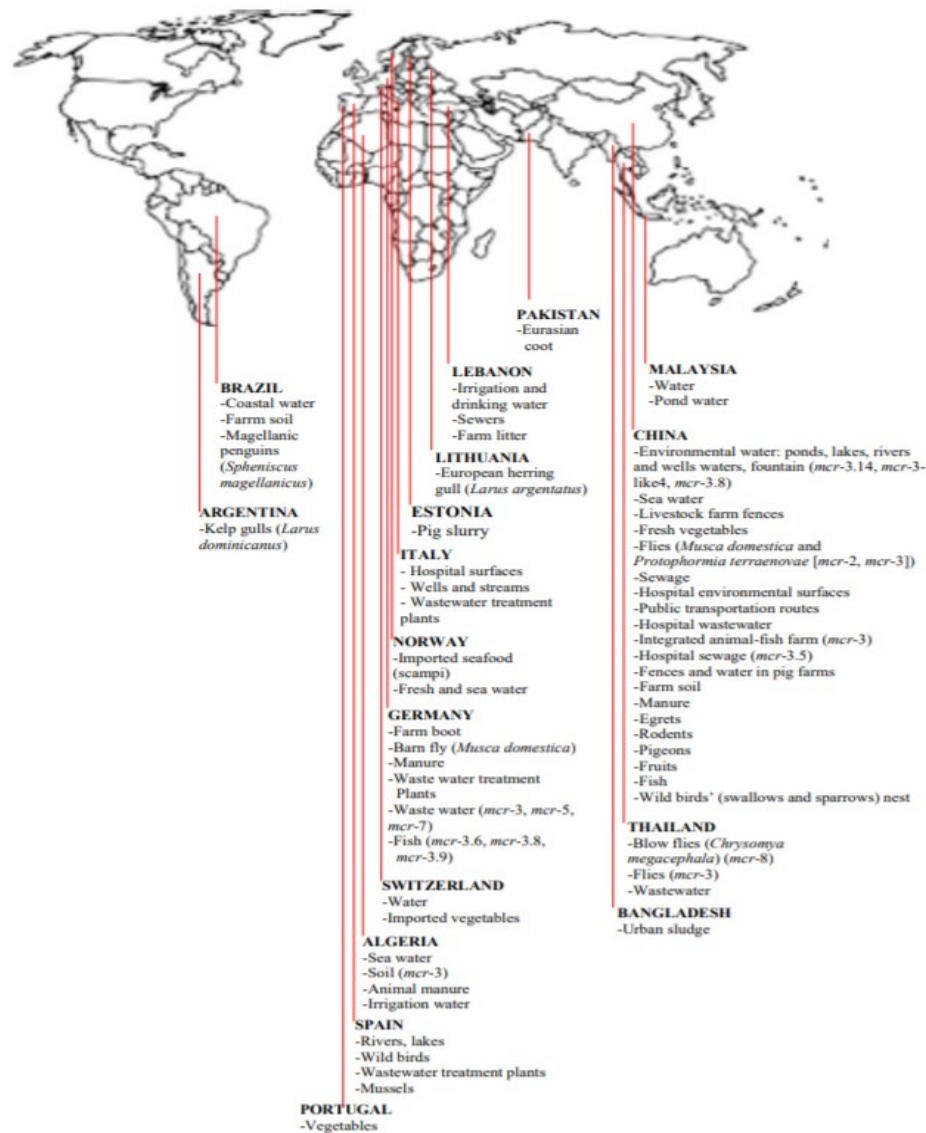
Yi-Yun Liu, BS[†], Yang Wang, PhD[†], Prof Timothy R Walsh, DSc, Ling-Xian Yi, BS, Rong Zhang, PhD, James Spencer, PhD, Yohei Doi, MD, Guobao Tian, PhD, Baolei Dong, BS, Xianhui Huang, PhD, Lin-Feng Yu, BS, Danxia Gu, PhD, Hongwei Ren, BS, Xiaojie Chen, MS, Luchao Lv, MS, Dandan He, MS, Hongwei Zhou,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



- ✓ >>> E. coli
- ✓ Animales para consumo
- ✓ Humanos
- ✓ Alimentos
- ✓ Medio ambiente

PAISES DONDE SE DETECTO MCR EN EL MEDIO AMBIEN

- ✓ Agua
- ✓ Suelo
- ✓ Plantas
- ✓ Acuicultura
- ✓ Aguas residuales
- ✓ Animales de vida silvestre



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 EN LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

- ✓ Aprox. 70% de ptes. COVID-19 tto. ATB
- ✓ Sólo el 3.5% tuvo co-infección, 8-14% infección 2da
- ✓ Prescripción heterogénea, pero uniformemente alta: AZI, PTZ, C3G, Carbapenemes, FQ, etc
- ✓ Discontinuidad de cultivos de vigilancia para MDRO y PROAs
- ✓ > Estadía hospitalaria pte COVID, ↑ riesgo IACS, ↑ MDRO
- ✓ Alto nivel de stress y saturación del Sistema de Salud

NEGATIVO



IMPACTO COVID-19 en RAM y BGN

- ✓ Menos Opciones Terapéuticas
- ✓ Mayor Falla de tratamiento

ARG, BRA,
CR, URU,
COL

Aumento R
Carbapenemes

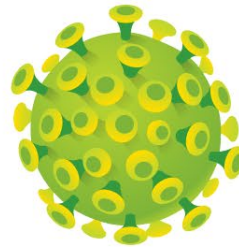
Cambio en
distribución
de CPasas

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

Emergencia
de Doble
Productores
CPasas

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

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

PUNTOS CLAVE...

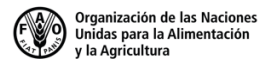


TRABAJANDO JUNTOS PARA COMBATIR LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS



CMR 2013.26:744-58

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS





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



LNR y LRR en Resistencia a los Antimicrobianos. MSAL- OPS/OMS
Centro Colaborador de OMS en Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos
WWW.ANTIMICROBIANOS.COM.AR



CURSO DE CAPACITACIÓN SOBRE MÉTODOS FENOTÍPICOS,
PRUEBAS DE TAMIZAJE Y MÉTODOS MOLECULARES APLICADOS
AL DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS
EN EL MARCO DE UNA SALUD. 2022

MUCHAS GRACIAS!

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

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS

