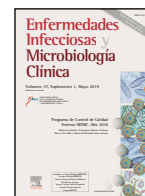




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Vigilancia activa de la resistencia a antibióticos

Jesús Oteo-Iglesias

Laboratorio de Referencia e Investigación en Resistencia a Antibióticos e Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria, Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid, España

Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD16/0016), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Resistencia a antibióticos
Vigilancia
Mecanismos de resistencia
Clones
Brotes

La magnitud del impacto de la resistencia a antibióticos (RA) es ahora bien reconocida. La implementación de medidas para su control es imprescindible, pero, para que esta sea eficaz y rentable, debe ser guiada por el conocimiento previo del problema, un conocimiento lo más actualizado, real y completo posible. Sin embargo, la dimensión actual de la RA es difícil de cuantificar debido a la alta heterogeneidad en la recopilación de datos, la existencia de grandes lagunas en la capacidad de vigilancia y su insuficiente coordinación. Por tanto, es necesario estructurar sistemas de vigilancia de la RA holísticos, integradores y de alta calidad que permitan el análisis precoz de datos conjuntos (microbiológicos, clínicos y epidemiológicos) procedentes de diferentes fuentes (humana, alimentaria, animal y medioambiental), que guíe la toma de decisiones para el control de la RA. Algunas de las principales características, entre otras, que debería tener una estructura de esta dimensión son: la existencia de un consenso multidisciplinario sobre protocolos, criterios y técnicas; la combinación y coordinación de diferentes aproximaciones para rellenar posibles lagunas de la vigilancia; el desarrollo de una política de antibióticos global que permita y facilite la existencia de sistemas de vigilancia comunes, actualizados y accesibles; la utilización de sistemas informáticos ágiles y compatibles que permitan un volcado «en tiempo real» en bases de datos compartidas, y la implicación política para incluir la vigilancia de la RA en la agenda política y comprometer los recursos necesarios para ello. Información sobre el suplemento: este artículo forma parte del suplemento titulado «Programa de Control de Calidad Externo SEIMC. Año 2016», que ha sido patrocinado por Roche, Vircell Microbiologists, Abbott Molecular y Francisco Soria Melguizo, S.A.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Active surveillance of antimicrobial resistance

ABSTRACT

Keywords:

Antibiotic resistance
Surveillance
Antibiotic resistance mechanisms
Clones
Outbreaks

The magnitude of the impact of antibiotic resistance (AR) is now well recognised. Implementation of measures for its control is essential, but for them to be efficacious and cost-effective, they must be guided by prior knowledge of the problem that is as up-to-date, real and complete as possible. However, the current scale of AR is difficult to quantify due to the wide heterogeneity of data collection, the existence of large gaps in surveillance capacity and its deficient coordination. Therefore, it is necessary to structure holistic, integrative and high-quality AR surveillance systems that allow the early analysis of combined data (microbiological, clinical, epidemiological data) from different sources (humans, foods, animals and environment) to guide decision making for the control of AR. Some of the main characteristics that a structure of this scale should have are: a multidisciplinary consensus on protocols, criteria and techniques; the combination and coordination of different approaches seeking to fill possible gaps in surveillance; the development of a global antibiotic policy that allows and facilitates the existence of common, updated and accessible surveillance systems; the use of agile and compatible computer systems that allow a «real time» dump in com-

mon databases; and political involvement to include monitoring of AR in the political agenda and to commit the necessary resources. Supplement information: This article is part of a supplement entitled «SEIMC External Quality Control Programme. Year 2016», which is sponsored by Roche, Vircell Microbiologists, Abbott Molecular and Francisco Soria Melguizo, S.A.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Impacto de la resistencia a antibióticos

La magnitud del impacto de la resistencia a antibióticos (RA) es ahora bien reconocida a nivel nacional e internacional¹⁻⁴. Las consecuencias directas de la infección por bacterias resistentes a los antibióticos pueden ser graves e incluyen el aumento de la morbilidad y mortalidad, las estancias hospitalarias más prolongadas, la pérdida de protección a pacientes con intervenciones quirúrgicas, inmunodepresión y otros procedimientos médicos, y el aumento del coste económico. Se estima que alrededor de 10 millones de personas podrían morir en 2050 debido al aumento de las infecciones por patógenos resistentes a los antimicrobianos si no encontramos soluciones proactivas para su control¹. El Foro Económico Mundial considera la RA una amenaza real para el desarrollo de la economía en los próximos años; un estudio publicado por el Banco Mundial en marzo de 2017 estimó que la RA podría representar un lastre en el producto interior bruto (PIB) global de 1,1-3,8 puntos porcentuales hasta 2050⁴.

Necesidad de mejora de la vigilancia de la resistencia a antibióticos

La lucha contra la RA debe pasar de forma ineludible por la acción decidida, coordinada y enérgica en diferentes frentes con los objetivos de reducir y mejorar el uso de los antibióticos, potenciar el diagnóstico precoz y el control de la diseminación, reducir la carga de la infección, impulsar el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas y conseguir los fondos suficientes para la financiación de todas ellas.

La implementación de medidas es imprescindible, pero, para que esta sea eficaz y rentable, debe ser guiada por el conocimiento previo del problema, un conocimiento lo más actualizado, real y completo posible.

La idea de que el seguimiento y análisis de la propagación de una enfermedad infecciosa es clave para su control no es nueva; los trabajos de Florence Nightingale y John Snow en el siglo XIX ya demostraron su importancia^{5,6}, que ha sido refrendada en el estudio de múltiples epidemias locales e internacionales en el último siglo. Las bacterias resistentes a los antibióticos no son una excepción. El conocimiento y medida de la aparición de la RA y de su diseminación es actualmente reconocido como un primer paso clave e insoslayable para actuar en pos de su control^{1,2,7}. La vigilancia es esencial en todos aquellos aspectos relacionados con la gestión de la RA porque proporciona la información necesaria para establecer pautas de tratamiento empírico, políticas de control de infecciones, programas de administración adecuada de antibióticos, intervenciones de salud pública y prioridades en el desarrollo de nuevas terapias y vacunas^{1,7}.

Aunque la aparición y diseminación de la RA es una amenaza creciente para la salud pública y para la salud individual de los pacientes en todo el mundo, su dimensión actual es difícil de cuantificar debido a la alta heterogeneidad en la recopilación de datos e informes y la existencia de grandes lagunas en la capacidad de vigilancia regional y global, especialmente en países con escasos ingresos, así como en la coordinación de dicha vigilancia⁷. En general, la vigilancia de la RA aporta datos fragmentarios y retrospectivos, y prácticamente ninguno es «lo suficientemente precoz».

La vigilancia de la RA debe dar respuesta a múltiples objetivos que se plantean a diferentes niveles¹. A nivel local, la información gene-

rada tiene que ser la base para la elaboración de mapas actualizados de resistencia a antibióticos que ayuden a los profesionales sanitarios a tomar las mejores decisiones clínicas basadas en evidencias con el fin de mejorar la salud del paciente y su evolución. A nivel nacional, los datos de la vigilancia deben guiar la política sanitaria de los países y asegurar la implementación precoz y oportuna de intervenciones de salud pública destinadas al control de emergencias sanitarias. Finalmente, a nivel global, la vigilancia debe permitir la elaboración de alertas tempranas de amenazas emergentes, así como ayudar a la identificación de tendencias a medio y largo plazo¹.

Tipos de vigilancia

Como concepto general, la vigilancia se puede abordar de diferentes maneras. La vigilancia pasiva se define clásicamente como el seguimiento continuo de casos basado en la rutina diagnóstica de los laboratorios; por su parte, la vigilancia activa se define como la recolección planificada de muestras específicas y representativas del problema que debe vigilarse. Cada enfoque tiene diferentes características que afectan a la naturaleza y la fuerza de la inferencia que pueden extraerse de los datos generados. La vigilancia pasiva suele ser menos costosa y, en general, es más fácil de mantener en el tiempo en mayor número de centros; sin embargo, quizá no sea todo lo representativa que es deseable tanto respecto a las características de la población general como del patógeno que debe vigilarse⁸. Además, en el caso de la vigilancia pasiva pueden surgir con más frecuencia sesgos en gran parte debidos a la diferente actuación de los profesionales implicados en la vigilancia: la aplicación de diferentes criterios de inclusión, la presencia de grandes brotes, la existencia de múltiples cepas aisladas por individuo, el uso de diferentes métodos de laboratorio o la falta de información sobre el denominador. Asimismo, la vigilancia activa refleja mejor las características de la población general, reduce algunos de los sesgos mencionados, pero generalmente es más costosa y más difícil de mantener de forma continua en un gran número de hospitales⁸. Por todo ello, la vigilancia activa se ha limitado tradicionalmente a situaciones en que hay indicios de la aparición o diseminación atípica e inesperada de patógenos o infecciones.

Una buena estrategia complementaria es el diseño de estudios específicos y periódicos de vigilancia activa que permitan completar y validar/evaluar los datos obtenidos en una vigilancia pasiva y continua. Cuando la situación epidemiológica requiere una vigilancia detallada e intensiva, pero el coste no lo permite, se puede establecer un sistema de vigilancia centinela basado en la selección de ciertos centros de notificación o centros centinela. La elección de dichos centros y, por tanto, su representatividad tanto de la población como del problema de salud que debe vigilarse condicionan la validez de los datos generados.

Diferentes aproximaciones a la vigilancia de la resistencia a antibióticos

La RA tiene una serie de peculiaridades que deben tenerse en cuenta en la puesta en marcha de sistemas para su vigilancia. Una de ellas es su heterogeneidad; hay múltiples bacterias patógenas en los seres humanos que pueden ser resistentes a diferentes familias de

antibióticos bien de forma individual o asociadas. Hay que priorizar y consensuar los problemas de resistencia con mayor impacto clínico y epidemiológico para realizar la trazabilidad genotípica de los principales mecanismos de multiresistencia a antibióticos y de los clones responsables de su diseminación. Aunque dicha priorización puede variar en función de la situación peculiar de determinados centros o áreas geográficas, a nivel global es necesario disponer de unos protocolos claros de qué y cómo vigilar estos patógenos especialmente amenazantes por la carga de enfermedad y la morbimortalidad que generan, la reducción de las alternativas terapéuticas que representan o por su riesgo de diseminación. Básicamente, se podrían extraer de las prioridades establecidas recientemente por la OMS para el desarrollo de nuevas terapias⁹. Entre ellas se incluyen como prioridad 1 (crítica) la resistencia a carbapenémicos en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* y la resistencia a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación en enterobacterias, y como prioridad 2 (alta) la resistencia a glucopéptidos en *Enterococcus faecium* y la resistencia a metilicina y glucopéptidos en *Staphylococcus aureus*⁹. Estos marcadores de resistencia son, sin duda, los que con más frecuencia se encuentran implicados en la resistencia extensa o panresistencia a antibióticos¹⁰ y, junto con algunos alternativos que cabe valorar, como la resistencia a colistina en enterobacterias¹¹, deberían ser sometidos a una vigilancia activa y seguimiento mediante caracterización genómica.

Esta aproximación a la vigilancia de clones y mecanismos de resistencia especialmente relevantes es muy útil para guiar la política sanitaria tanto a nivel regional como global, principalmente destinada al control de brotes y emergencias sanitarias. Sin embargo, hay un objetivo muy importante de la vigilancia al cual no da respuesta: el conocimiento de las prevalencias de resistencia a los principales antibióticos por patógeno. El conocimiento de resistencias puntuales a determinado antibiótico es clave para guiar la elección de terapias empíricas, hecho de vital trascendencia en la evolución individual de los pacientes incluso aunque dichas resistencias no representen un gran riesgo para la salud pública. Los informes acumulados de sensibilidad a antibióticos son de gran utilidad a nivel local¹², pero además su integración a nivel nacional y supranacional, como sucede con los sistemas EARS-Net (ECDC, <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>) y GLASS (OMS, <http://www.who.int/glass/en/>), permite la elaboración de análisis de tendencias comparativos y la detección de resistencia emergentes. Esta vigilancia generalmente se basa en los datos obtenidos por los laboratorios de microbiología clínica y puede presentar la debilidad, que debe corregirse, de la variabilidad de técnicas microbiológicas y de criterios de interpretación utilizados. A ello hay que añadir la necesidad de una adecuada compatibilidad entre los programas informáticos utilizados por los hospitales que aportan la información. Una cuestión no menor que debe tenerse en cuenta es la representatividad de las cepas estudiadas ya que no siempre se realiza cultivo del total de las infecciones. Por ejemplo, los criterios para la extracción de hemocultivos en nuestro país están más o menos definidos¹³ y se acepta que son mayoritariamente respetados, pero pueden variar considerablemente entre diferentes países. En otras infecciones, como las de orina, el posible sesgo, incluso dentro de un mismo país, es evidente ya que, en muchos casos, no se realiza cultivo a todas las infecciones sino solo a las complicadas o a las que presentan peor evolución¹⁴.

Por último, cabe resaltar la carencia manifiesta y generalizada de integración de datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos en bases de datos comunes que permitan su análisis conjunto.

Vigilancia activa de la resistencia a antibióticos en portadores y contaminación ambiental

Otra peculiaridad que debe tenerse en cuenta en la vigilancia de la RA respecto a la vigilancia de otros problemas de salud es la alta

frecuencia de colonización de pacientes sanos por algunas de las principales bacterias con multiresistencia¹⁵, así como la facilidad para persistir en el ambiente sanitario tanto en superficies e instrumental como, sobre todo, en desagües, grifos y tuberías¹⁶⁻¹⁸. La mayoría de las bacterias patógenas que presentan problemas de resistencia a antibióticos pueden formar parte de nuestra microbiota, lo que contribuye al hecho de que la colonización por bacterias con RA no sea infrecuente. La existencia de pacientes colonizados es una de las principales vías de diseminación de bacterias resistentes a los antibióticos, así como una de las causas de la persistencia de brotes y endemias producidas por este tipo de bacterias^{15,16}. Además, las infecciones por estos microorganismos son, con frecuencia, autoinfecciones causadas por las mismas cepas que nos colonizan¹⁹. Mientras que la vigilancia de las bacterias resistentes implicadas en infecciones es más accesible, se cultivan la mayoría de los casos, en el caso de colonización es más complicada y requiere una vigilancia proactiva. Si en todo sistema de vigilancia la unificación de criterios es clave, es especialmente sensible en el caso de la búsqueda activa de portadores en que hay que consensuar no solo técnicas microbiológicas sino pautas de selección de pacientes/casos que deben vigilarse^{15,20}. La población diana incluida en un cribado de portadores podría ajustarse tanto en función del microorganismo y resistencia que debe vigilarse como de las circunstancias epidemiológicas, asistenciales y estructurales del centro sanitario o región geográfica^{15,20}. Recientemente se ha promovido como alternativa a la vigilancia activa de portadores la descolonización universal, por ejemplo en el caso de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina²¹. Aunque puede ser una estrategia eficaz y rentable en la reducción de la carga de la infección, no es igualmente aplicable a aquellos patógenos frente a los cuales no hay sistemas de descolonización fiables o de fácil aplicación, como es el caso de las enterobacterias productoras de carbapenemasas. Además, cabe resaltar la importancia de disponer de las cepas para realizar el tipado de mecanismo y clon.

Asimismo, la vigilancia activa de focos ambientales se considera primordial en el estudio de brotes por bacterias con RA en los cuales se sospeche este tipo de reservorios, pero solo como parte de una investigación epidemiológica para detectar contaminación o verificar la reducción del riesgo^{17,18}. No está justificada la realización de muestreos microbiológicos aleatorios, no dirigidos, de superficies de aire, agua y medio ambiente¹⁸.

Vigilancia de la resistencia a antibióticos con la perspectiva de una «única salud»

La RA genera una amenaza de salud global con una epidemiología compleja y rápidamente evolutiva, en la cual no solo está implicado el ser humano, sino también el medio ambiente, la cadena alimentaria y los animales, tanto domésticos/de granja como salvajes²². Por tanto, su abordaje requiere una aproximación amplia e integrada con el concepto de una única salud²³. La vigilancia integrada de la RA bajo esta perspectiva está por desarrollar aunque recientemente se han realizado intentos en este sentido a nivel europeo²⁴ y nacional²⁵ con los informes JIACRA. La transmisión de los genes plasmídicos *mcr* de resistencia a colistina del mundo animal, su presumible origen, al ser humano²⁶ y la de genes codificantes de carbapenemasas del entorno del ser humano al medio ambiente y animales salvajes²⁷ son algunos de los principales ejemplos actuales que justifican la vigilancia integrada de la RA.

¿Cómo estructurar sistemas de vigilancia de la resistencia a antibióticos holísticos, integradores y de alta calidad?

Una vez conocidas las necesidades, peculiaridades y limitaciones de la vigilancia de la RA, los esfuerzos deben estar dirigidos a conseguir un conocimiento precoz, holístico, integrador y de alta calidad de la situación y evolución de la RA.

Se trata de un desafío tan complejo y ambicioso como necesario, con múltiples factores y derivaciones que deben tenerse en cuenta. Numerosas iniciativas internacionales (ECDC, OMS y EPI-Net)^{1,2,11,28,29} y nacionales (Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos, Sistema de Vigilancia en IRAS [Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria])^{3,30} están abordando el problema aunque de momento con mucho camino por recorrer hacia una integración real. A continuación se resumen algunas de las características o factores que, idealmente, debería cumplir un sistema integrado de la vigilancia de la RA:

1. La combinación y coordinación de diferentes aproximaciones que permitan su complementariedad para rellenar posibles lagunas de la vigilancia (tabla 1). Este enfoque mixto debería incluir: a) la vigilancia pasiva basada en una mejora de la obtención y gestión de los datos generados por los laboratorios de microbiología clínica; b) la vigilancia activa y seguimiento de problemas específicos de resistencia con un alto impacto clínico y epidemiológico mediante caracterización de mecanismos de resistencia y clones, así como el estudio de brotes, y c) estudios periódicos multicéntricos de vigilancia activa especialmente diseñados para abordar necesidades específicas que no se abordan adecuadamente mediante los resultados de pruebas de diagnóstico habituales.
2. La existencia de un consenso multidisciplinario sobre objetivos, definición, criterios, técnicas y medidas de la vigilancia de la RA. Aunque el control de la RA pasa necesariamente por la estrecha colaboración entre diferentes profesionales, el papel del microbiólogo, sobre todo en la vigilancia, es especialmente trascendente. El laboratorio de microbiología es el generador de la información primordial en este tema, pues establece si una bacteria es resistente a un antibiótico o no, y, en su caso, qué mecanismo de resistencia posee, a qué clon pertenece o si está produciendo un brote. Su papel en la elección y unificación de técnicas y criterios es, por tanto, evidente⁶. Además, los microbiólogos son profesionales específicamente formados en la biología y genética bacteriana, y en su interacción con los antibióticos, elementos clave para el correcto análisis, validación e interpretación de los resultados generados por la vigilancia de la RA.
3. El desarrollo de una política de antibióticos coordinada a nivel regional, nacional y supranacional que permita y facilite la existencia de sistemas de vigilancia comunes, actualizados y accesibles.
4. La unificación de la información clínica, radiológica, microbiológica, molecular y epidemiológica que facilite la interpretación de cada problema sanitario y el abordaje de las posibles soluciones.
5. La utilización de sistemas informáticos ágiles, compatibles, que permitan un volcado «en tiempo real» en bases de datos comunes. Se debe priorizar el establecimiento de cauces ágiles para compartir la información/las secuencias/las cepas que permitan un análisis conjunto, una interpretación adecuada y la elaboración de conclusiones tempranas por profesionales especializados.

Tabla 1
Estrategia global para una adecuada vigilancia de la resistencia a antibióticos (RA)

Tipo de aproximación	Posibilidades de mejora	Ventajas
Mejora de la calidad y gestión de los datos generados por los laboratorios de microbiología clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Unificación de técnicas y criterios • Integración del mayor número de centros posible, incluidos centros privados • Utilización de sistemas informáticos que permitan un volcado «en tiempo real» de datos a bases de datos comunes • Revisión activa, análisis e interpretación por profesionales especializados que permitan extraer conclusiones precozmente 	<ul style="list-style-type: none"> • Fuente continua de información de muestras clínicas • A nivel local permite la mejora de la prescripción de tratamientos empíricos • A nivel global permite el estudio comparativo de tendencias temporoespaciales
Vigilancia activa y seguimiento de problemas específicos de resistencia con un alto impacto clínico y epidemiológico mediante caracterización de mecanismos de resistencia y clones	<ul style="list-style-type: none"> • Unificación de técnicas y criterios • Detección precoz de casos índice • Búsqueda activa de portadores en pacientes de riesgo y de focos ambientales en caso de brotes • Disponibilidad de medios/fondos para profundizar en estudios moleculares de forma ágil • Establecimiento de red de laboratorios de apoyo que permita dar respuesta a la demanda generada • Establecimiento de cauces ágiles para compartir la información/secuencias/ cepas que permitan el análisis conjunto, interpretación y elaboración de conclusiones por profesionales especializados 	<ul style="list-style-type: none"> • Permite la trazabilidad temporoespacial de mecanismos de resistencia/clones • Elaboración precoz de alertas sanitarias de salud pública • Permite la pronta investigación y notificación de brotes
Estudios periódicos multicéntricos de vigilancia activa especialmente diseñados para abordar necesidades específicas de salud pública o científicas que no se abordan adecuadamente mediante otros enfoques	<ul style="list-style-type: none"> • Normalización de criterios • Optimizar diseño dirigido a completar/validar resultados obtenidos por otros sistemas • Optimizar diseño dirigido a minimizar riesgos de sesgo 	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilancia activa • Sirven de complemento y validación/ evaluación de los datos obtenidos en una vigilancia pasiva y continua • Permiten mejorar el conocimiento de determinado problema sanitario y evaluar su evolución temporal
Combinación y coordinación de diferentes aproximaciones para rellenar posibles lagunas de la vigilancia	<ul style="list-style-type: none"> • Coordinación de diseños e iniciativas que permitan su complementariedad • Elaboración de cauces que permitan el acceso a la información global, su análisis e interpretación con el mínimo desfase temporal posible • Unificación de información clínica, microbiológica, molecular y epidemiológica que facilite la interpretación de cada problema sanitario y el abordaje de las posibles soluciones • Superación de reticencias profesionales, científicas y político-administrativas en pos del abordaje conjunto del problema de la RA • Evaluación rigurosa del coste de la RA para los sistemas sanitarios que avale la inversión de fondos necesarios (y rentables) para la vigilancia coordinada de la RA • Análisis integrado de datos procedentes de seres humanos, animales, cadena alimenticia y medio ambiente 	<ul style="list-style-type: none"> • Conocimiento integral y sin sesgos del problema bajo una perspectiva holística que suministre el conocimiento necesario para la toma de decisiones en la lucha contra la RA

6. La integración del mayor número de centros posible, incluidos centros privados. Debe evitarse la existencia de «guetos invisibles», no identificados, de bacterias resistentes que puedan servir de reservorio y fuente de diseminación para el resto del sistema de salud.
7. La búsqueda activa de portadores en pacientes de riesgo y de focos ambientales en el caso de brotes.
8. El establecimiento de una red coordinada de laboratorios de microbiología de apoyo que permita dar respuesta a la demanda generada. Cualquier esfuerzo integrador y unificador de la vigilancia de la RA debe identificar la potenciación de los laboratorios de microbiología como una prioridad fundamental para orientar y evaluar los esfuerzos de cualquier intervención. Esto requiere profesionales de laboratorio formados y motivados, dotación de materiales y equipos, mecanismos para garantizar la calidad de los procedimientos y adecuadas y ágiles vías de comunicación con los profesionales clínicos y las autoridades de salud pública (OMS, http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/AMR_Surveillance/en/).
9. La implicación política para incluir la vigilancia de la RA en la agenda política y definir/comprometer los recursos necesarios. La evaluación rigurosa del coste de la RA para los sistemas sanitarios avalaría la inversión rentable de fondos necesarios para la vigilancia coordinada de la RA.
10. El aumento y mejora de los sistemas de vigilancia de la RA en animales y la cadena alimenticia, así como la potenciación de su conexión con los sistemas de vigilancia en seres humanos.

El análisis de datos de vigilancia integrados y de calidad, así como su amplia difusión, deben ser la base para la toma de medidas precoces y la consecución de recursos que permitan combatir la propagación de la RA y reducir su impacto. Ninguna iniciativa individual, de un país, región o grupo profesional puede lograr este objetivo sin una extensa colaboración y coordinación a todos los niveles.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016 y al Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD16CIII/0004/0002), cofinanciadas por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional FEDER «Una manera de hacer Europa», Programa Operativo de Crecimiento Inteligente 2014-2020.

Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III.

Plan Nacional contra la Resistencia a Antibióticos, Agencia Española del Medicamento.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Programa de Control de Calidad Externo SEIMC. Año 2016», que ha sido patrocinado por Roche, Vircell Microbiologists, Abbott Molecular y Francisco Soria Melguizo, S.A.

Bibliografía

1. O'Neal J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and Recommendations. Review on antimicrobial Resistance, May 2016. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.

2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Ginebra, Suiza, 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1.
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Madrid, 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>.
4. World Bank. Drug-resistant infections: A threat to our economic future. Washington, DC, 2017: World Bank. Disponible en: <http://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>.
5. Aravind M, Chung KC. Evidence-based medicine and hospital reform: tracing origins back to Florence Nightingale. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:403-9.
6. O'Brien TF, Stelling J. Integrated multilevel surveillance of the world's infecting microbes and their resistance to antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:281-95.
7. Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, Schrijver R, van Mourik M, Voss A, et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:e99-106.
8. Mather AE, Reeve R, Mellor DJ, Matthews L, Reid-Smith RJ, Dutil L, et al. Detection of rare antimicrobial resistance profiles by active and passive surveillance approaches. *PLoS One.* 2016;11:e0158515.
9. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:318-27.
10. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:268-81.
11. ECDC. ECDC study protocol for genomic based surveillance of carbapenem resistant and/or colistin-resistant Enterobacteriaceae at the EU level. Stockholm, Sweden 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Protocol-genomic-surveillance-resistant-Enterobacteriaceae.pdf>.
12. Calvo-Montes J, Canut Blasco A, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Díaz JC. Preparación de informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos. 51. Martínez-Martínez L (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado-Mansilla E, Cantón-Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014.
13. Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano R, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. 2017. 62. Rodríguez Díaz JC (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cerenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2017.
14. Bosch-Nicolau P, Falcó V, Viñado B, Andreu A, Len O, Almirante B, et al. A cohort study of risk factors that influence empirical treatment of patients with acute pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61.pii:e01317-17.
15. Bou-Arévalo G, Chaves-Sánchez F, Oliver-Palomo A, Oteo-Iglesias J. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. 55. Oteo-Iglesias J (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cerenado-Mansilla E, Cantón-Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). CRE Toolkit, CDC 2015. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>.
17. Barrios-Andrés JL, Delgado-Iribarren A, Ezpeleta-Baquedano C. Control microbiológico ambiental. 42. Ezpeleta-Baquedano C (coordinadora). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cerenado-Mansilla E, Cantón-Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2012.
18. Centers for Disease Prevention and Control. Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. Atlanta, 2003 (última actualización: 2017). Disponible en: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/environmental-guidelines.pdf>.
19. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, de Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 1):1-55.
20. Oteo J. Should screening programs for carbapenemase-producing strains be implemented in ICU patients? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35:331-2.
21. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery TR, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med.* 2013; 368:2255-65.
22. Woodford N, Wareham DW, Guerra B, Teale C. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making? *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:287-91.
23. Robinson TP, Bu DP, Carrique-Mas J, Fèvre EM, Gilbert M, Grace D, et al. Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016;110:377-80.
24. European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority and European Medicines Agency. Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. *EFSA Journal* 2017;15:4872. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/07/WC500232336.pdf.
25. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Plan Nacional contra la Resistencia a Antibióticos. Informe JIACRA España: Primer análisis integrado del consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencia. Madrid,

2018. Disponible en http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe_jiacra-espana.pdf?file=1&type=node&id=410&force=0.
26. Sun J, Zhang H, Liu YH, Feng Y. Towards Understanding MCR-like Colistin Resistance. *Trends Microbiol.* 2018;pii:S0966-842X(18)30042-8.
 27. Oteo J, Mencía A, Bautista V, Pastor N, Lara N, González-González F, et al. Colonization with Enterobacteriaceae-producing ESBLs, AmpCs, and OXA-48 in wild avian species, Spain 2015-2016. *Microb Drug Resist.* 2018;doi:10.1089/mdr.2018.0004.
 28. Antimicrobial Resistance and Healthcare-associated Infections Programme. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/who-we-are/disease-programmes/antimicrobial-resistance-and-healthcare-associated>.
 29. EPI-Net COMBACTE-MAGNET. Disponible en: <https://www.combacte.com/about/epi-net/>.
 30. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (Protocolo-MMR). Madrid, 2016.