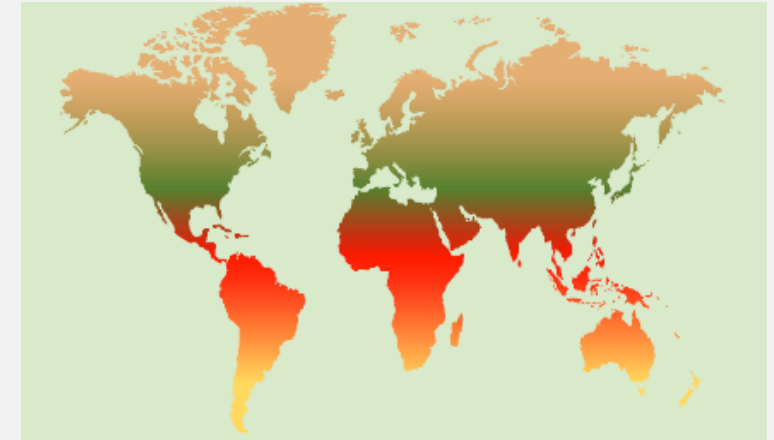


XV Jornada de
Medicina del Viajero
del Hospital Ramón y Cajal, Madrid



BACTERIAS MULTIRRESISTENTES IMPORTADAS

Begoña Monge Maillo
Centro de Referencia Nacional de Medicina Tropical.
Servicio de Enfermedades Infecciosa
Hospital Ramón y Cajal
7 Junio 2017

Panorama OMT del turismo internacional Edición 2016



Llegadas de turistas internacionales: **1.186 millones**

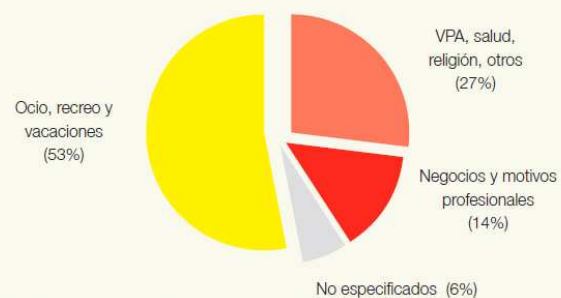
Principales destinos turísticos del mundo

Los Estados Unidos, China, España y Francia
siguen en cabeza

Llegadas de turistas internacionales

			(millones)		Variación (%)	
Rango		Serie	2014	2015*	14/13	15*/14
1	Francia	TF	83,7	84,5	0,1	0,9
2	Estados Unidos	TF	75,0	77,5	7,2	3,3
3	España	TF	64,9	68,2	7,0	5,0
4	China	TF	55,6	56,9	-0,1	2,3
5	Italia	TF	48,6	50,7	1,8	4,4
6	Turquía	TF	39,8	39,5	5,3	-0,8
7	Alemania	TCE	33,0	35,0	4,6	6,0
8	Reino Unido	TF	32,6	34,4	5,0	5,6
9	México	TF	29,3	32,1	21,5	9,4
10	Fed. de Rusia	TF	29,8	31,3	5,3	5,0

Turismo receptor por motivo de visita, 2015* (cuota)



Fuente: Organización Mundial del Turismo (OMT-UNWTO) ©

Turistas internacionales



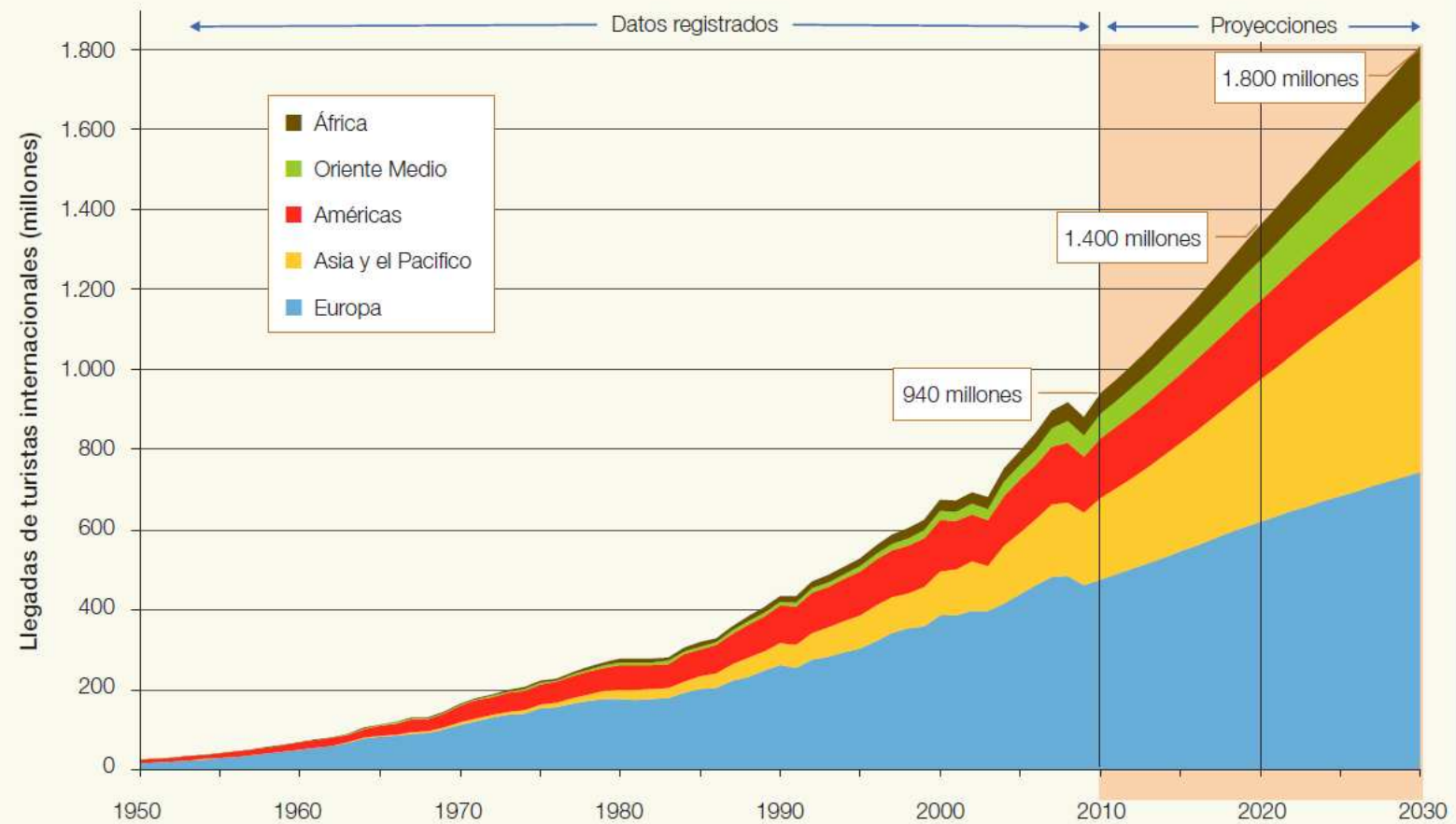
de **25 millones**
en 1950

a **1186 millones**
en 2015

1800 millones
previstos en 2030

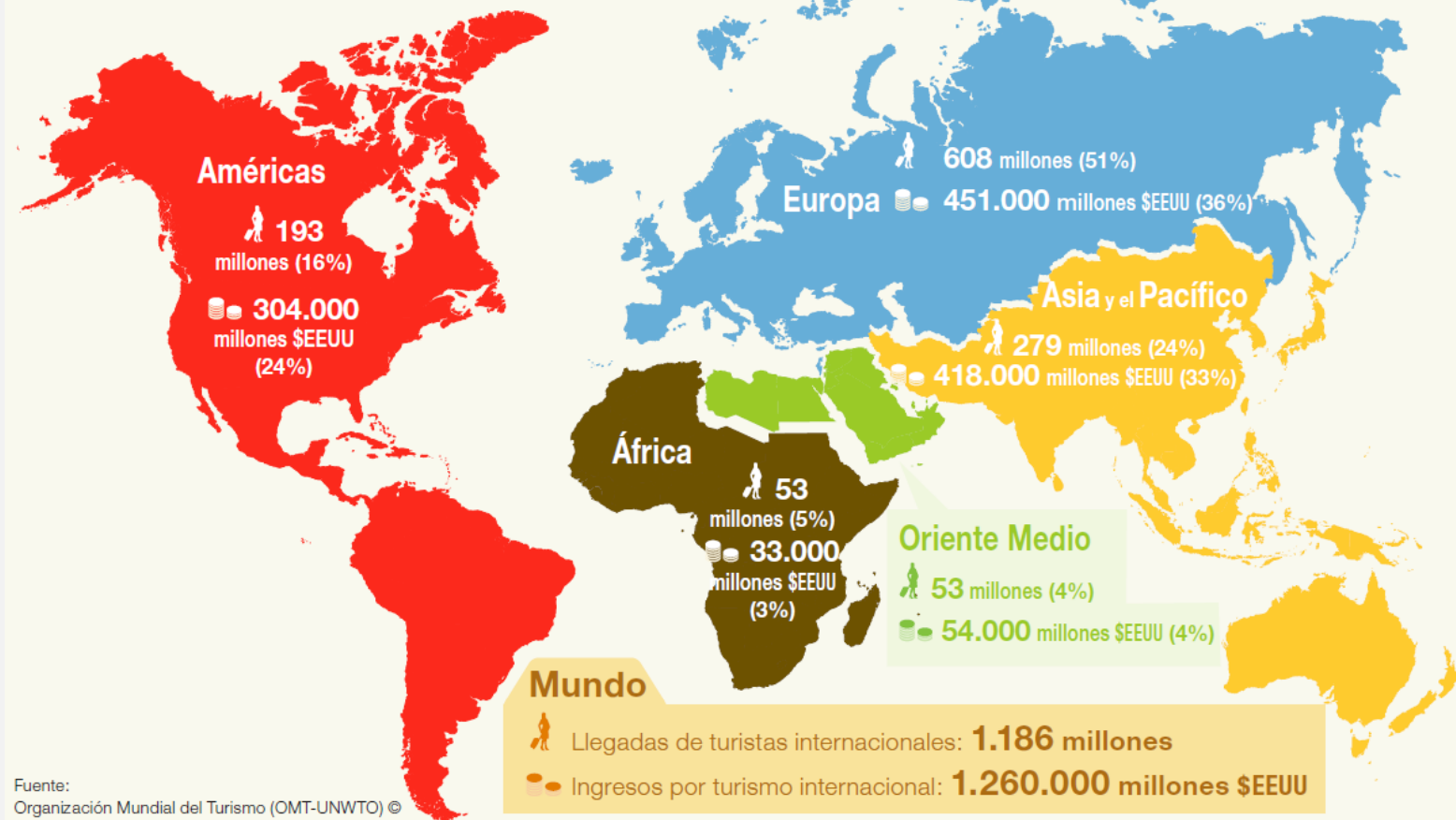
Fuente: Organización Mundial del Turismo (OMT-UNWTO)

El turismo hacia 2030: Tendencias y proyecciones 1950-2030



Fuente: Organización Mundial del Turismo (OMT-UNWTO) ©

Turismo internacional en 2015



RESISTENCIAS FARMACOLÓGICAS

La farmacorresistencia es un problema mundial.

- Las resistencias antimicrobianas son uno de los principales problemas de salud pública en la actualidad.
- Las bacterias Gram negativas, y en particular las Enterobacterias han adquirido o seleccionado genes de resistencia en los últimos años haciéndose resistentes penicilinas y a las cefalosporinas de tercera generación al ser portadoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
- El mecanismo de resistencia inicialmente afectó a *Klebsiella pneumoniae* pero en la actualidad es incluso más frecuente en *Escherichia coli*.



RESISTENCIAS FARMACOLÓGICAS

El intestino juega un papel protagonista en las resistencias anti-bacteriana

- La microbiota del intestino es una extraordinaria y compleja comunidad de microorganismos de la que cada vez sabemos más gracias a la metagenómica.
- En condiciones normales el intestino recibe un gran número de bacterias procedentes de las manos, la faringe, de las secreciones nasales, del agua, de la comida y de la bebida.
- En las personas sanas la microbiota permanece sorprendentemente estable y la ingesta de patógenos son aclarados fácilmente por la flora comensal compuesta mayoritariamente por anaerobios difíciles de aislar.
- La ingesta de una gran cantidad de inóculo de determinados patógenos (bacterias o virus como *Salmonella*, *Vibrio cholerae*, *enterovirus*) pueden desestabilizar la microbiota habitual.

CARGA DE LAS ENTEROBACTERIAS-BLEE EN EL MUNDO

- ESTADOS UNIDOS:

- Las tasas de Ente-BLEE se han incrementado tanto en *E. coli* como *K. pneumoniae*.
 - Tasas de Enter-BLEE en orina en muestras hospitalarias 7,8% (2010) a 18,3% (2014) y de hasta el 27,7% en muestras de orina de infecciones adquiridas en el hospital (2014).
 - Co-resistencias a no beta lactámicos frecuente con una sensibilidad a fluorquinolonas < 30%

- EUROPA

- Las tasas de Enter-BLEE varia en función de la zona geográfica oscilando de un 2-12%.
 - Tasas bajas en países del norte de Europa.
 - Tasas altas en países del este y sur de Europa.

CARGA DE LAS ENTEROBACTERIAS-BLEE EN EL MUNDO

- CANADA
 - Tasas < 10% de Enter-BLEE pero están incrementándose.
- JAPÓN
 - Tasas del 30% de Enter-BLEE en *E.coli* y 10% en *K. pneumoniae*.
- AUSTRALIA Y NUEVA ZELANDA
 - Tasas de Enter-BLEE para *E.coli* y *K. pneumoniae* de entre 10-15%.

CARGA DE LAS ENTEROBACTERIAS-BLEE EN EL MUNDO

- ASIA
 - Presenta las tasas de Enter-BLEE más altas de entre 20%-70% tanto para *E.coli* como *K. pneumoniae*.
 - Las tasas más altas se han reportado en la India (20%-70%), China (40%-50%) y Tailandia (40%-70%).
- AMÉRICA DEL SUR
 - Presenta tasas de Enter-BLEE de entre 10%-15%
- ÁFRICA
 - Presenta tasas de Enter-BLEE de entre 10%-40%.
 - En Egipto son > 60%.

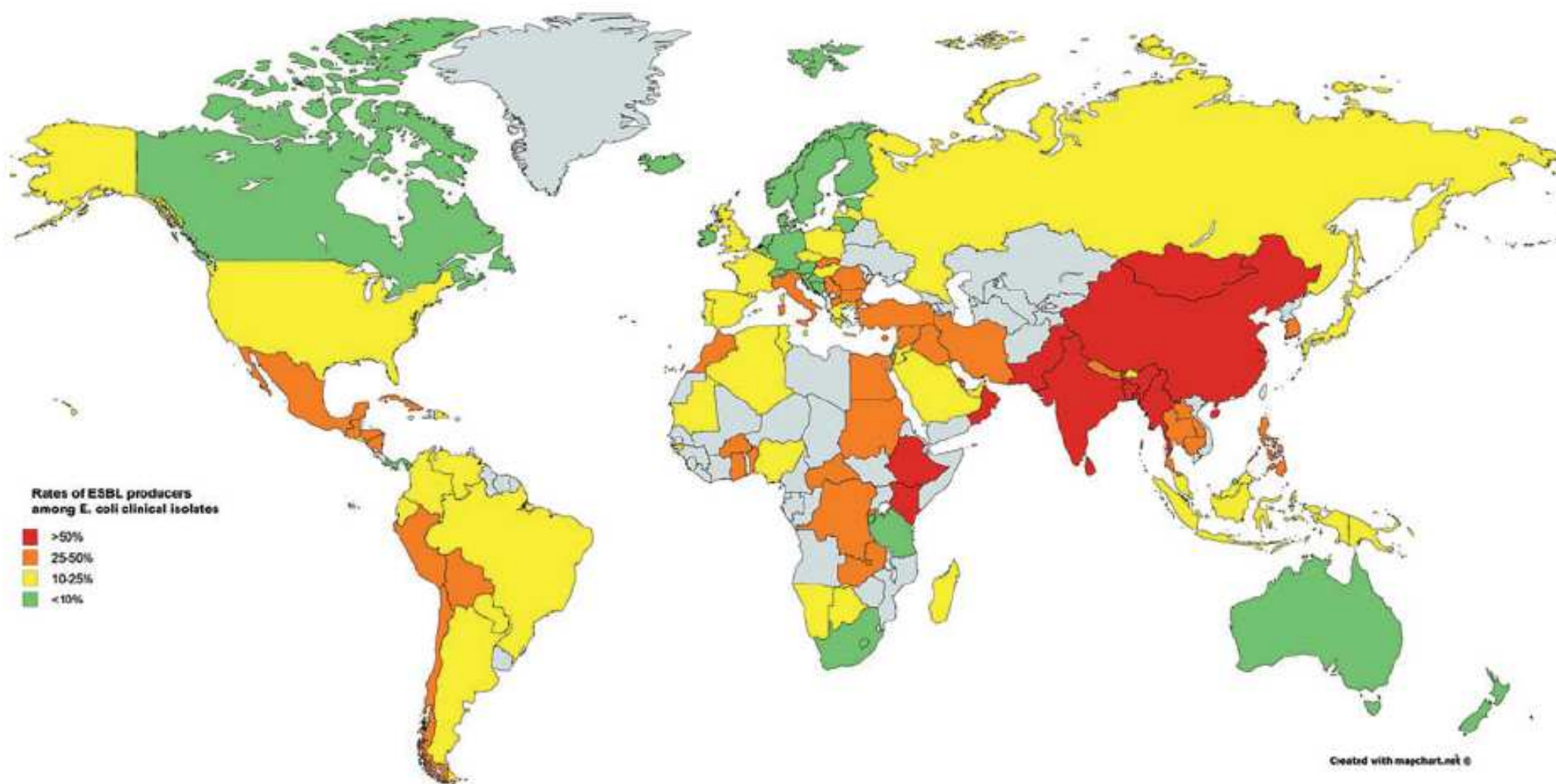


Figure 1. Estimated rates of ESBL producers among *E. coli* clinical isolates. Most of the data were adopted from 'Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014' published by the World Health Organization (<http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>). Grey indicates countries with insufficient data

Doi Y et al. J Travel Med 2017

EXPANSIÓN DE LAS ENTEROBACTERIAS-BLEE

- En la primera década de las Enter-BLEE se asociaban exclusivamente a infecciones relacionados con los cuidados médicos pues sólo se habían descrito casos de adquisición nosocomial o asocados a otros cuidados médicos como la asistencia médica domiciliaria.
- A comienzo del siglo XXI se empezaron a describir casos en pacientes sin ninguna exposición previa a cuidados sanitarios.
- El primer estudio que puso este hecho en evidencia fue el trabajo de Rodríguez-Baño quien describió como casi la mitad de las infecciones por *E. coli* BLEE diagnosticados en el Hospital de Sevilla entre 2001-2002 habían sido adquiridas en la comunidad.
- Este estudio identificó como factores de riesgo la diabetes, el uso previo de quinolonas o un ingreso hospitalario en el último año.

POTENCIALES FUENTES DE ADQUISICIÓN DE ENTEROBACTERIAS-BLEE

- La colonización intestinal por Enter-BLEE precede al desarrollo de la infección por estos microorganismos.
- De hecho la tasa anual de incremento de portadores de Enter-BLEE es aproximadamente de un 5%, lo cual es equivalente al incremento anual en la tasa de infecciones por Enter-BLEE.
- Muchos estudios se han puesto en marcha para identificar las potenciales fuentes de adquisición de la colonización.

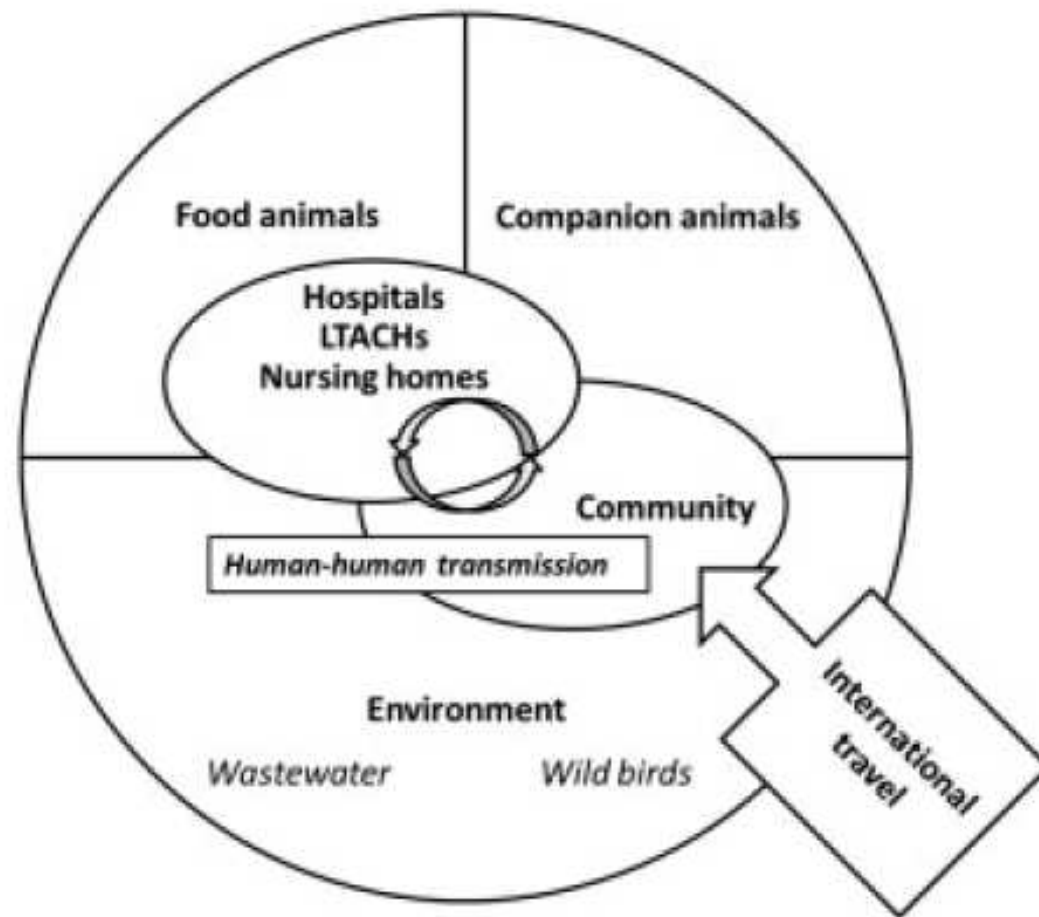


Figure 2. Conceptual scheme of the ecology of ESBL-producing Enterobacteriaceae in the developed world

ANIMALES PARA ALIMENTACIÓN

- Más de $\frac{3}{4}$ partes de los AB se usan para el ganado, para tratar infecciones (sobretodos respiratorias y diarreas), para prevenir infecciones o para engorde.
- Enter-BLEE en particular *E. coli* y *Salmonella* no tifoidea son identificadas con mucha frecuencia en animales destinados al consumo de alimentos.
- Ej: En España en 2010, cerca del 90% de la carne destinada para venta al por menor contenía *E. coli*-BLEE

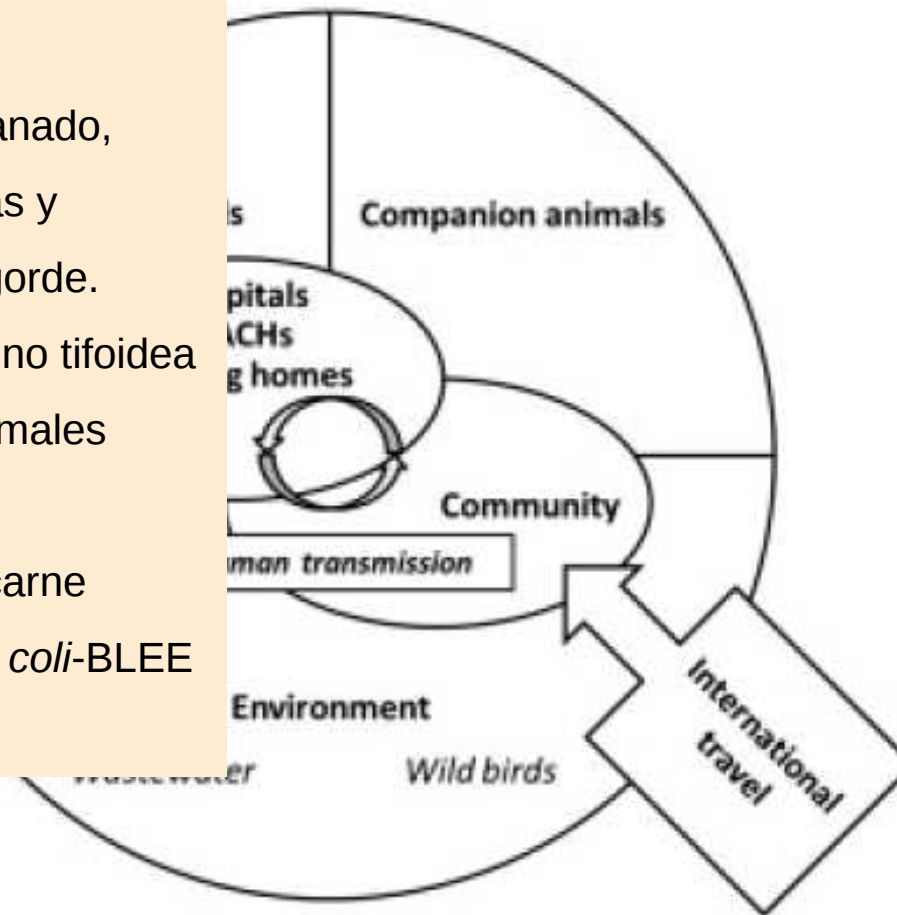
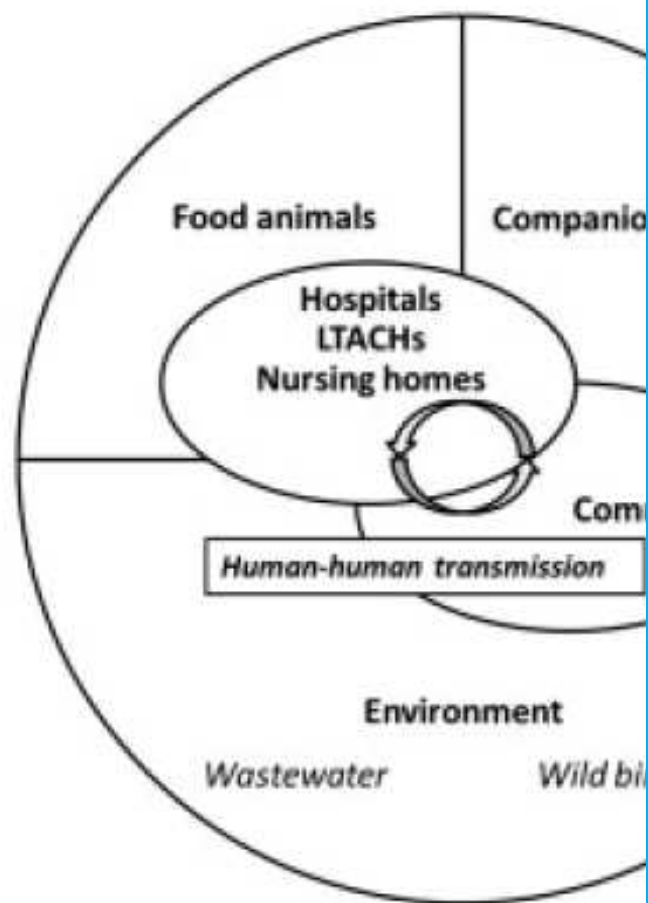


Figure 2. Conceptual scheme of the ecology of ESBL-producing Enterobacteriaceae in the developed world



ANIMALES DE COMPAÑÍA

- Cada vez se está prestando más atención a los animales de compañía como vectores de Enter-BLEE por su proximidad y contacto con sus dueños.
- En un estudio de vigilancia epidemiológica en Europa en gatos y perros se encontró una tasa de colonización en las heces por Enter-BLEE de 1,6% aunque con clones diferentes a los frecuentemente encontrados en los brotes en humanos.
- Los animales de compañía podrían actuar como fuentes de plásmidos que codifican betalactamasas de espectro extendido.

Figure 2. Conceptual scheme of the ecology of ESBL-producing Enterobacteriaceae in the developed world

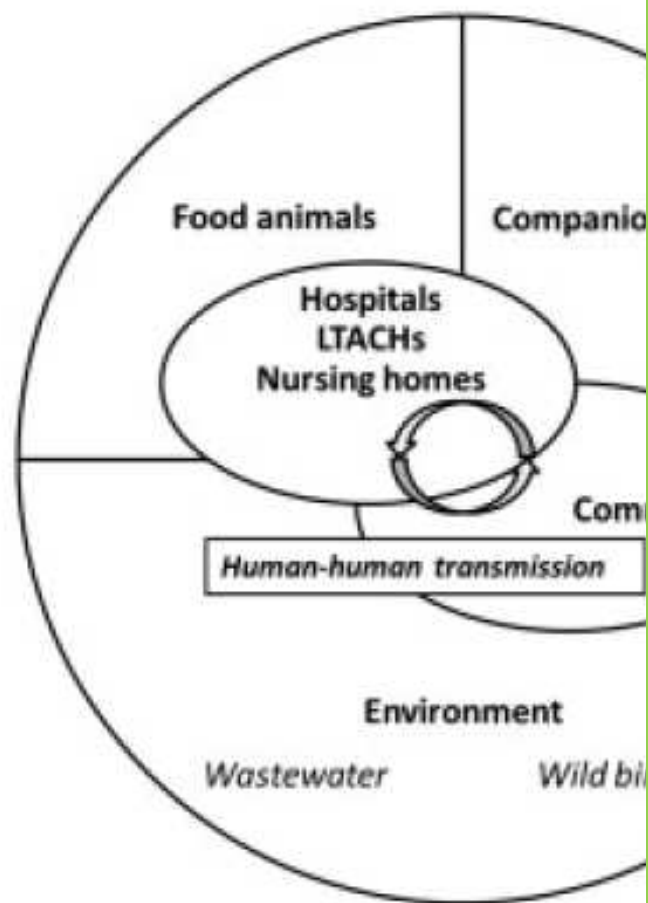


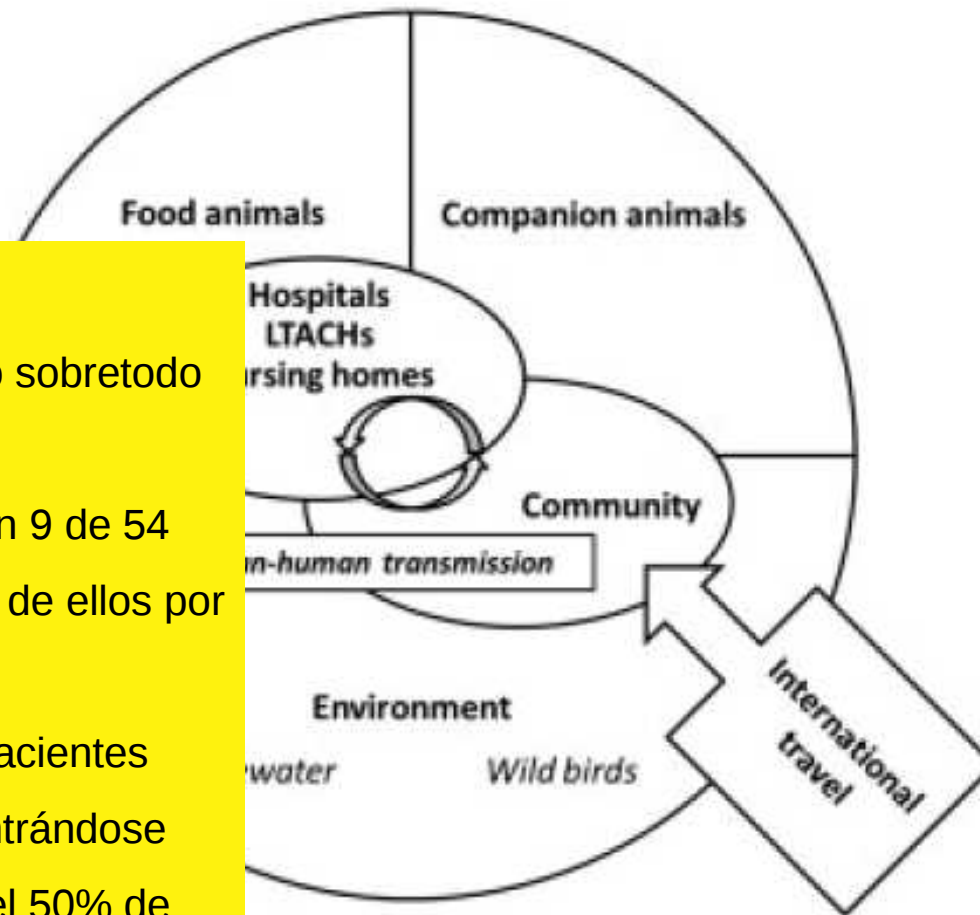
Figure 2. Conceptual scheme of the Enterobacteriaceae in the developed world

MEDIO AMBIENTE

- Juega un papel muy importante las aguas residuales sobretodo en países en vías de desarrollo.
 - Varios estudios han puesto de manifiesto como la tasa de Enter-BLEE es significativamente mayor en aguas residuales de los hospitales que de la comunidad.
- Las aves juegan un papel importante como fuente de Enter-BLEE.
 - Un trabajo desarrollado en España con gaviotas demostró que hasta un 74,8% de ellas eran portadoras de *E.coli*-BLEE.
 - Las migraciones de las aves favorecen y aceleran la expansión.

TRANSMISION ENTRE HUMANOS

- La transmisión entre personas se ha descrito sobretodo entre convivientes.
- En España un estudio detecto Enter-BLEE en 9 de 54 convivientes de personas colonizadas, y en 6 de ellos por la misma cepa.
- En los Países Bajos 84 convivientes de 74 pacientes colonizados fueron seguidos 18 meses encontrándose colonización por las mismas cepas hasta en el 50% de ellos en algún momento del estudio.
 - Transmisión comunitaria.
 - Transmisión nosocomial.



Scheme of the ecology of ESBL-producing bacteria in the developed world

La disparidad en las prevalencias de portadores de Enter-BLEE entre las diferentes partes del Mundo y el importante incremento de los viajes internacionales hacen de estos una posible fuente para la adquisición y expansión de cepas resistentes.

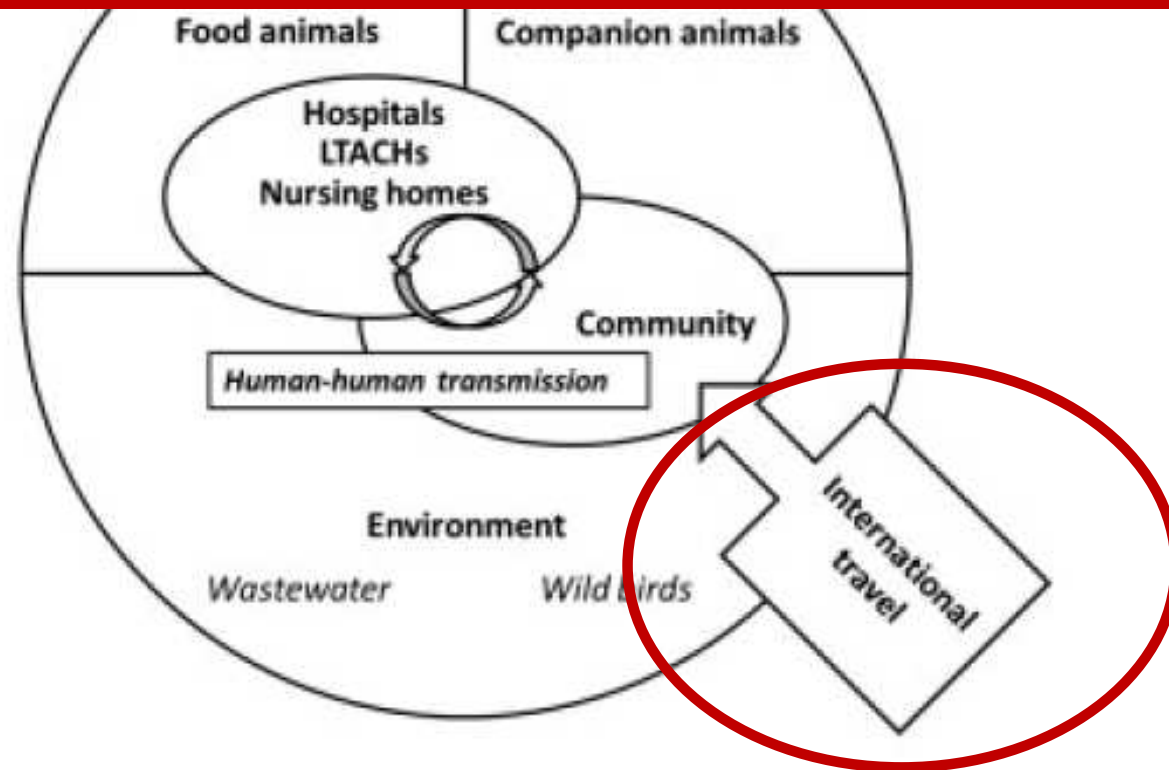
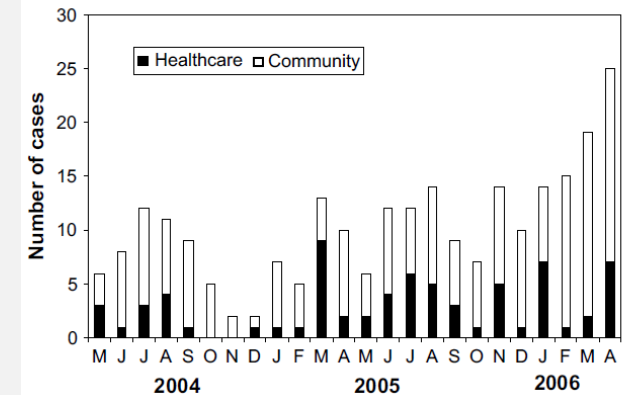


Figure 2. Conceptual scheme of the ecology of ESBL-producing Enterobacteriaceae in the developed world

Community-onset extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: Importance of international travel

Kevin B. Laupland^{a,b,c,e,*}, Deirdre L. Church^{a,b,d}, Jeanne Vidakovich^a,
Melissa Mucenski^a, Johann D.D. Pitout^{b,d}



- Estudio durante dos años mayo 2004-abril 2006
- Región Sanitaria de Calgary, Canadá (1,2 millones residentes).
- 247 casos de infecciones por *E.coli*-BLEE diagnosticadas ambulatoriamente
 - 177 (72%) adquiridas en la comunidad.
 - 70 (28%) asociadas a los cuidados sanitarios.
 - 222 (90%) aislados en la orina; 18 (7%) orina y sangre; 5 (2%) sangre.
 - La incidencia casi se duplicó (7,7/100.000 en primer parte del estudio a 13,3/100.000 en la segunda).

Table 1 Risk factors for development of community-onset ESBL-producing *Escherichia coli* infections among residents of the Calgary Health Region

Factor	Age Group	Number of cases/Total (%)	Relative Risk (95% Confidence Interval) ^a	<i>p</i> -value ^b
Hemodialysis	>19 yrs	4/146 (3)	56.3 (15.1–147.4)	<0.0001
Incontinence	>12 yrs	46/150 (31)	21.7 (15.0–30.9)	<0.0001
Cancer	>12 yrs	27/146 (18)	11.1 (7.0–17.0)	<0.0001
Ulcerative colitis	All	2/163 (1)	6.7 (0.8–24.6)	0.041
Overseas travel	All	71/163 (44)	5.7 (4.1–7.8)	<0.0001
India	All	14/163 (9)	145.6 (77.7–252.1)	<0.0001
Middle East	All	9/163 (6)	18.1 (8.1–35.2)	<0.0001
Africa	All	5/163 (3)	7.7 (2.8–17.2)	0.0002
South America	All	4/163 (2)	3.5 (1.0–9.2)	0.035
Asia ^c	All	22/163 (13)	3.4 (2.1–5.4)	<0.0001
Mexico	All	13/163 (8)	2.1 (1.1–3.7)	0.020
Heart disease	>12 yrs	32/150 (21)	6.5 (4.3–9.7)	<0.0001
Diabetes	>12 yrs	19/150 (13)	4.4 (2.6–7.1)	<0.0001
Chronic lung disease	>12 yrs	9/150 (6)	2.1 (0.9–4.0)	0.053
Smoker	>12 yrs	15/150 (10)	0.5 (0.2–0.8)	0.001

^a Estimated 95% confidence intervals.^b Exact *p*-values; as a result in some cases confidence limits include 1 despite a *p*-value less than 0.05.^c Excluding India and Middle Eastern countries.

Viaje a Europa, América Central y el Caribe no se asociaron a un mayor riesgo

Predictors and Molecular Epidemiology of Community-Onset Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli* Infection in a Midwestern Community

Ritu Banerjee, MD, PhD¹, Jacob Strahilevitz, MD², James R. Johnson, MD³, Payal P. Nagwekar⁴, Donna M. Schora⁴, Ilene Shevrin, MPH⁵, Hongyan Du, MS⁴, Lance R. Peterson, MD⁴, and Ari Robicsek, MD⁴

- Estudio casos-contróles.
- Laboratorio de la NorthShore University Health System (Chicago).
- Objetivo definir los factores de riesgo para la adquisición comunitaria de infección por *E.coli* – BLEE.
 - 94 casos y 158 controles.
 - El aislamiento se hizo mayoritariamente en la orina en un 95% de los casos y un 96% de los controles.

Univariable Analysis of 94 Patients with Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)–Producing *Es. coli* Isolates (Cases) and 158 Patients with Non-ESBL-Producing *E. coli* Isolates (Controls)

Category, variable	Prevalence of variable, no. (column %)			P
	Cases (n = 94)	Controls (n = 158)	OR (95% CI)	
Demographic				
Age >65 years	47 (50)	53 (33)	2.44 (1.33–4.48)	.004
Male sex	21 (22.3)	21 (13.2)	2.14 (1.01–4.53)	.05
Caucasian	67 (71.3)	128 (80.5)	0.58 (0.31–1.10)	.10
Group living	9 (9.6)	6 (3.8)	2.90 (0.95–8.8)	.06
Children in household	22 (23.4)	39 (24.5)	0.88 (0.47–1.63)	.68
Pets	38 (40.4)	70 (44.0)	0.88 (0.52–1.48)	.63
Public swimming/bathing	32 (34.0)	53 (33.3)	1.07 (0.61–1.91)	.81
Currently employed	37 (39.4)	76 (47.8)	0.70 (0.40–1.22)	.21
Travel ^a				
India	13 (13.8)	2 (1.3)	10.7 (2.4–47.83)	.002
Mexico	8 (8.5)	12 (7.6)	1.16 (0.47–2.85)	.76
Africa	4 (4.3)	1 (0.6)	6.28 (0.69–57.17)	.10
Europe	10 (10.6)	12 (7.6)	1.45 (0.61–3.46)	.41
Central/South America	3 (3.2)	4 (2.5)	1.36 (0.3–6.13)	.69
China	5 (5.3)	5 (3.1)	2.03 (0.53–7.78)	.30
Other ^b	8 (8.5)	11 (6.9)	1.22 (0.47–3.15)	.68

El análisis univariante identificó varios factores
 -mayor edad
 -ser varón
 -viajar a la India
 -historia en el año previo de gastroenteritis,
 ingreso en UVI, infección urinaria o uso de
 antibióticos

Infect Control Hosp Epidemiol. 2013 September ; 34(9): 947–953.

Multivariable Analysis of Risk Factors for Community-Onset Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing *Escherichia coli* Infection

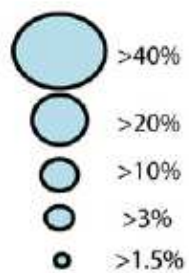
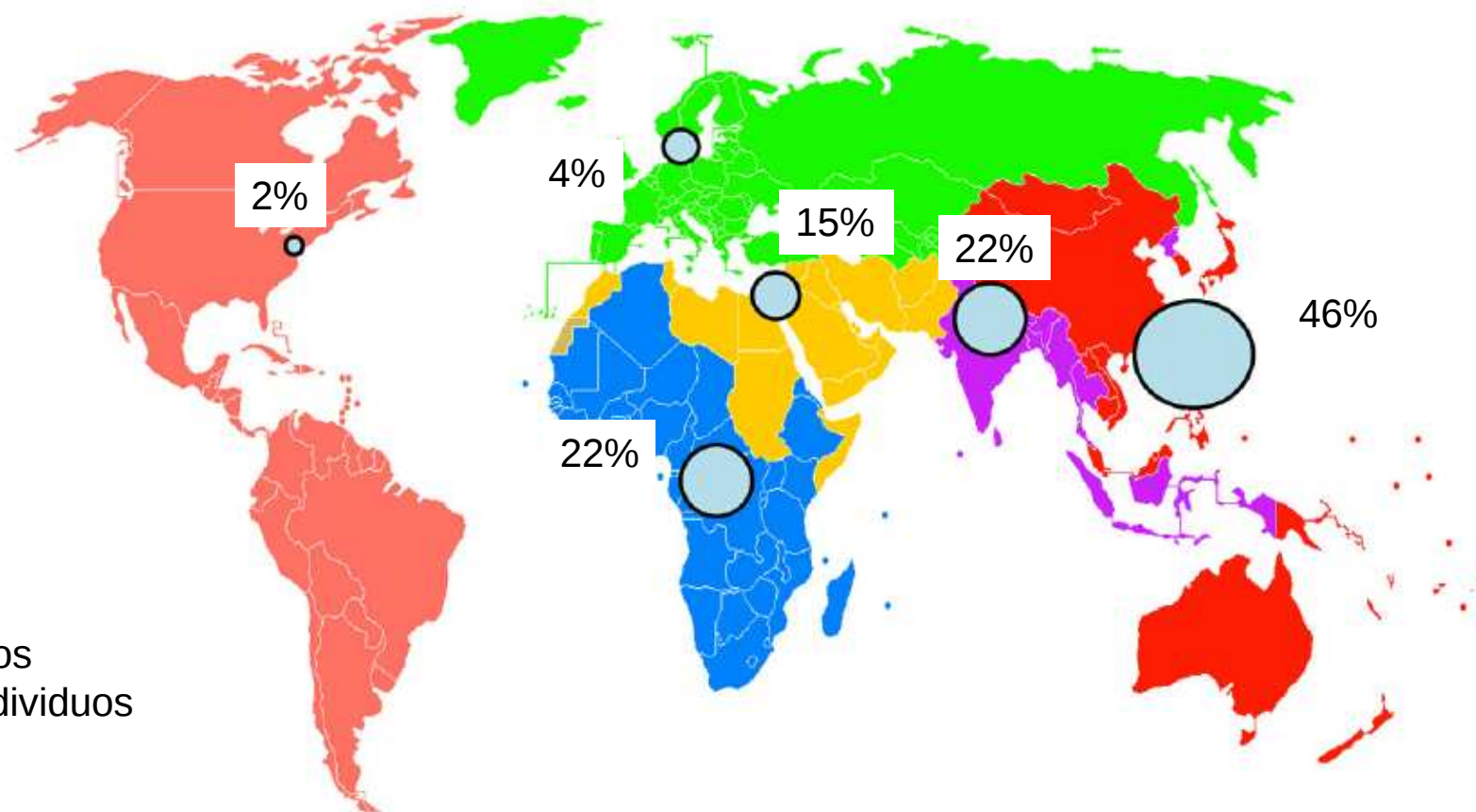
Characteristic	OR (95% CI)	P
Age (per year)	1.04 (1.02–1.06)	<.001
Travel to India in past year	14.40 (2.92–70.95)	.001
Ciprofloxacin use in past year	3.92 (1.90–8.1)	<.001

Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase–Producing *Enterobacteriaceae* and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis

Styliani Karanika,^{1,a} Theodoros Karantanos,^{2,a} Marios Arvanitis,² Christos Grigoras,¹ and Eleftherios Mylonakis¹

- Revisión sistemática de estudios publicados de 31 octubre 1978 al 10 julio 2015.
- Se incluyeron trabajos donde se describe la prevalencia de colonización fecal por Enterobacterias-BLEE en individuos asintomáticos y sanos.

66 Estudios
28.909 individuos



Africa Region



European Region



Western Pacific Region



Regions of the
Americas



Eastern Mediterranean
Region



South East Asia Region

MAJOR ARTICLE

- Se observó un incremento global de la prevalencia de colonización por *Enterobacterias*-BLEE con una tasa de incremento anual de 5,38%.
- En 6 estudios con datos sobre 1887 individuos se encontró que **AQUELLOS QUE HABÍAN VIAJADO** tenían 4 VECES MÁS POSIBILIDADES de estar colonizados por *Enterobacterias*-BLEE.
- En cuanto a la zona visitada, 3 estudios con datos sobre 182 individuos se comprobó que:
 - Aquellos que viajaron a la India tuvieron 240% más riesgo de estar colonizados por E-BLEE comparados con otros destinos.
 - Entre aquellos que viajaron a África no se encontró un mayor riesgo de colonización por E-BLEE.

LOS AUTORES SUGIEREN EL POSIBLE BENEFICIO DE PROGRAMAS DE VIGILANCIA CON CRIBADO E IMPLEMENTACIÓN DE MEDIDAS DE AISLAMIENTO ENTRE LOS VIAJEROS PROCEDENTES DE ZONAS DE RIESGO.

Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in international travelers returning to Germany

Christoph Lübbert^{a,*}, Laurentia Straube^a, Claudia Stein^b, Oliwia Makarewicz^b, Stefan Schubert^a, Joachim Mössner^c, Mathias W. Pletz^{b,1}, Arne C. Rodloff^{d,1}

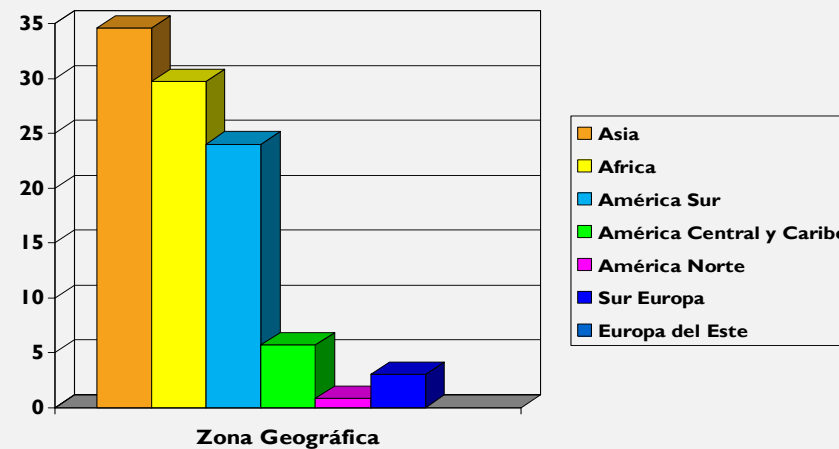
- Estudio prospectivo desde mayo 2013-abril 2014.
- Se reclutaron viajeros voluntarios que antes del viaje
 - Firman CI
 - Recogen una muestra de heces
 - Cumplimentan un cuestionario (edad, sexo, profesión, información del viaje como con quién viajan, destino del viaje, duración, motivo del viaje y datos sobre sus antecedentes médicos como comorbilidades y tratamientos).
- Se atienden a los viajeros a su regreso:
 - Se recoge segunda muestra de heces.
 - Se cumplimenta segundo cuestionario sobre el viaje (datos del viaje sobre alojamiento, comidas realizadas, si diarrea del viajero u otros problemas de salud, hospitalización o uso de AB durante el viaje).

- Se reclutaron 225 voluntarios
 - 20 no completaron el estudio
 - 14 eran portadores de Enter-BLEE antes del viaje (prevalencia de colonización local 6,8%; 14/225).



191 viajeros :

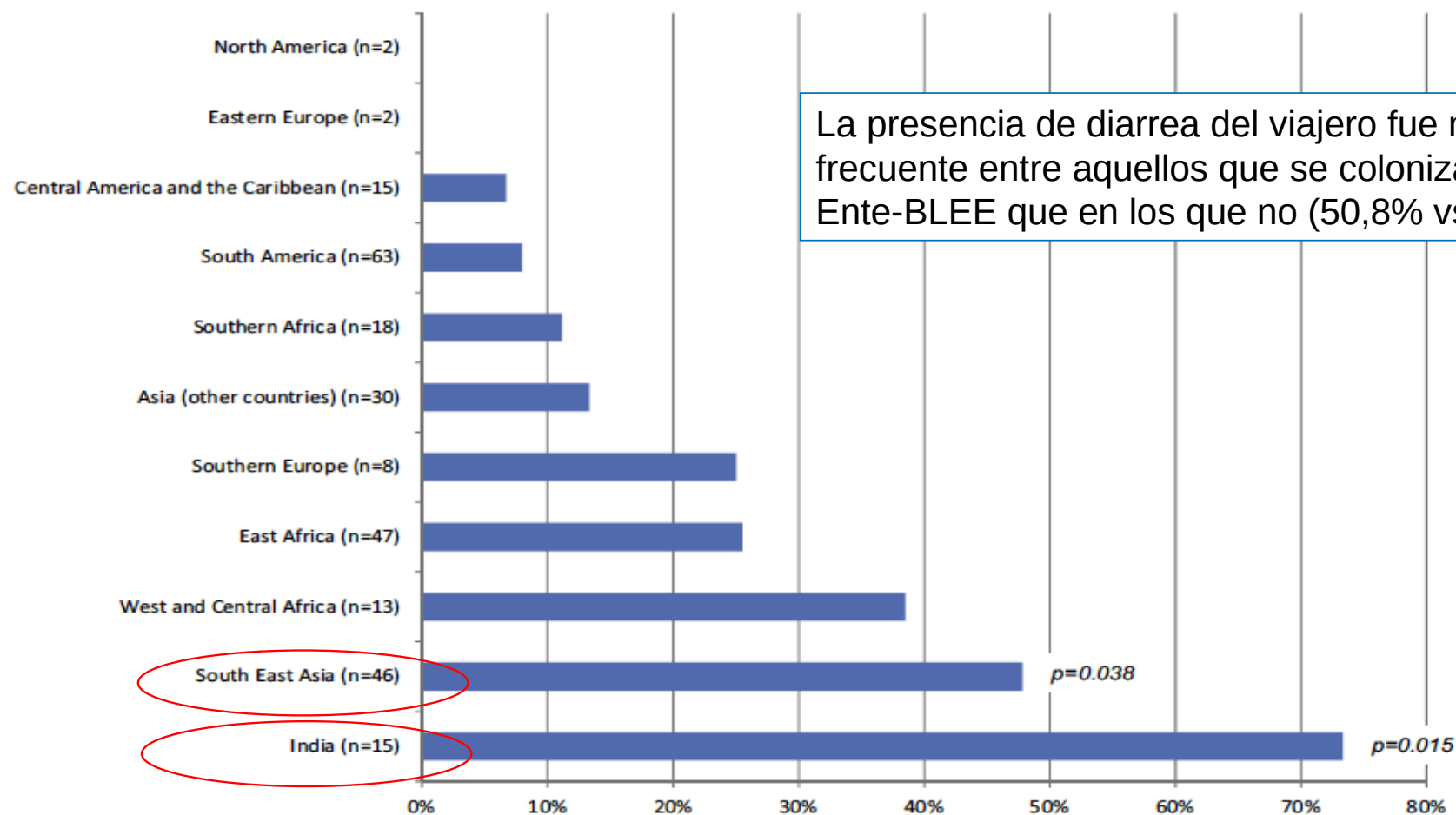
- 108 mujeres; 83 hombres
- Mediana de edad 34 años
- Mediana de duración del viaje 21 días
- Motivo de viaje: Turismo (71%); Negocios (14,7%); VFRs (13,6%)



- En 58/191 (34%) de los viajeros se detectó colonización por cepas de *E.coli* productoras de BLEE al regreso.
- En 5/58 (8,6%) se detectó a su vez presencia de *K.pneumonie* BLEE de los cuales 3 habían viajado a la India, 1 al sudeste asiático y 1 al sur de África.
- La diferencia entre la tasa de colonización por Enter-BLEE antes y después del viaje fue estadísticamente significativa.
- La presencia de otras co-resistencias fue frecuente:
 - 48/58 (82,8%) presentaron resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol.
 - 25/58 (43,1%) presentaron resistencia ciprofloxacino.
 - 10/58 (17,25) presentaron resistencia a gentamicina.

Ninguna de las 58 cepas de *E. coli* BLEE ni de 5 *Klebsiella* BLEE fueron productoras de carbapenemasas

C. Lübbert et al. / International Journal of Medical Microbiology 305 (2015) 148–156



La presencia de diarrea del viajero fue más frecuente entre aquellos que se colonizaron por Ente-BLEE que en los que no (50,8% vs 32,3%)

The rate of intestinal colonization with ESBL-PE strains was statistically significant for travelers visiting India ($p=0.015$) and South East Asia ($p=0.038$). Note that 50 participants (26.2%) visited more than one country and 5 travelers (2.6%) visited more than one continent, and therefore, the sum of travelers in this diagram exceeds the actual number of 191 study participants.

- 24/191 viajeros tomaron antibióticos durante el viaje sin diferencias entre los colonizados por BLEE y entre los que no (15,3% vs 11,3%).
- No se encontraron factores protectores para la colonización por BLEE:
 - Higiene de manos.
 - Agua y bebidas embotelladas.

- Seguimiento a los seis meses
 - Realizaron el seguimiento 35 de los 58 colonizados.
 - 3/35 (8,6%) mostraron persistencia de la colonización por *E. coli* BLEE.
- Seguimiento de los pacientes colonizados antes del viaje
 - 5/14 persistía la colonización
 - 4/5 se observó un recambio en la cepa tras viaje a la India, Tailandia, China y Vietnam y en otro caso persistió la misma.
 - Un análisis de las características de los participantes (edad, sexo, comorbilidades, destino y duración del viaje, hospitalización, infecciones o toma de AB) no encontró diferencias entre aquellos en los que persistió la colonización y entre los que no.

High carriage rate of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* at presentation and follow-up among travellers with gastrointestinal complaints returning from India and Southeast Asia

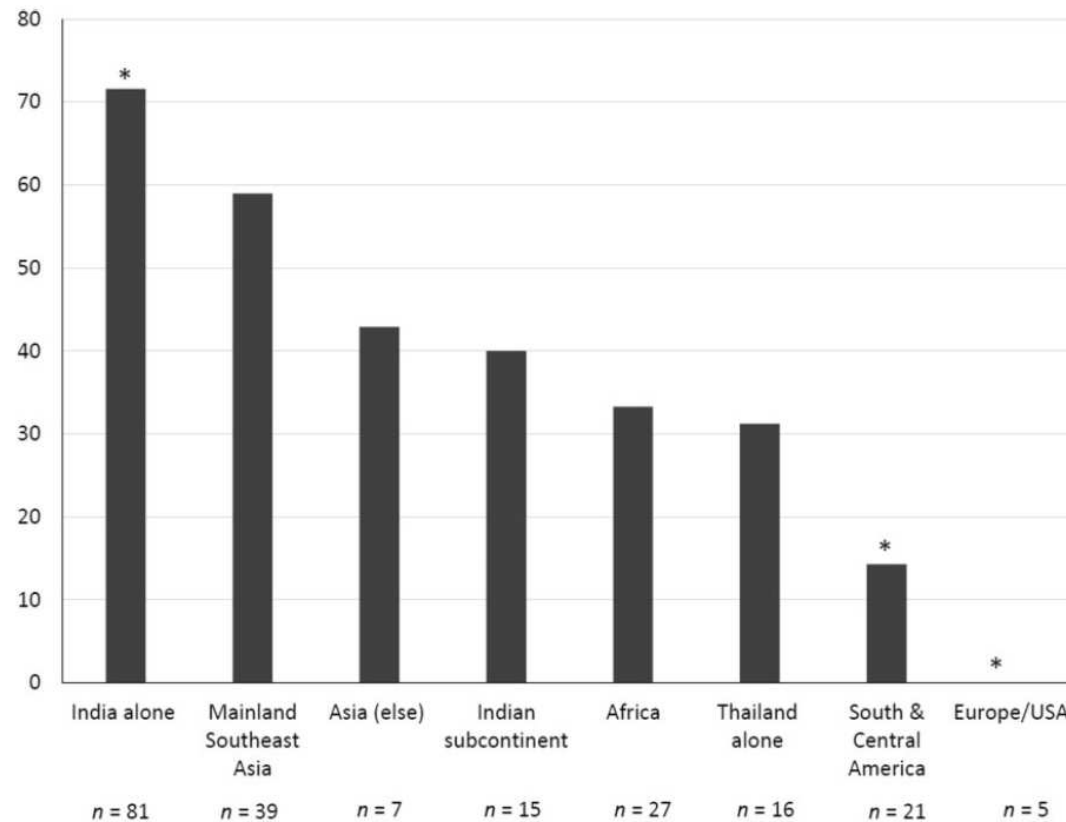
**Isabel Barreto Miranda, Dr. med.^{1,2}, Ralf Ignatius, Professor Dr. med.^{1,3},
Roland Pfüller, Dr. med.⁴, Barbara Friedrich-Jänicke, Dr. med.¹,
Florian Steiner, Dr. med.^{1,5}, Matthias Paland, Dr. med.^{1,5},
Sebastian Dieckmann, Dr. med.¹, Katharina Schaufler, DVM⁶,
Lothar H. Wieler, Professor Dr. vet. med.^{6,7}, Sebastian Guenther, PD, Dr. rer. nat.⁶,
and Frank P. Mockenhaupt, Professor Dr. med.^{1,*}**

Estudian la tasa de colonización en 211 pacientes que consultan con síntomas gastrointestinales a la vuelta del viaje

- Se encontró que el destino del viaje, la edad y el tiempo desde la vuelta del viaje eran factores de riesgo independientes para la adquisición de Enter-BLEE.

Table 3. Factors associated with the presence of ESBL-PE

Parameter	No.	% ESBL positive	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			OR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P
Age (years)	211	n.a.	0.97 (0.95–0.99)	0.008	0.96 (0.94–0.99)	0.005
Returned from travel, days ago						
<7	91	64.8	1			
7<14	39	51.3	0.57 (0.25–1.31)	0.15	0.59 (0.24–1.45)	0.25
14<30	36	44.4	0.43 (0.18–1.02)	0.04	0.20 (0.08–0.51)	0.0008
≥30	45	26.7	0.20 (0.08–0.46)	<0.0001	0.07 (0.03–0.19)	<0.0001
Travel destination						
Else (Europe, Americas, Asia, Africa)	60	25.0	1			
Mainland Southeast Asia	55	50.9	3.11 (1.32–7.41)	0.004	4.30 (1.79–10.31)	0.001
Indian subcontinent	96	66.7	6.0 (2.75–13.23)	<0.0001	13.16 (5.36–32.31)	<0.0001



- La tasa de colonización por Enter-BLEE fue muy diferente según la zona de viaje:
 - India 70%
 - Sudeste Asiático 60%

Travel destinations and grouping: Mainland Southeast Asia: Thailand, Myanmar, Laos, Vietnam, peninsula Malaysia, Singapore, Cambodia; Indian subcontinent: India, Nepal, Pakistan, Bangladesh, Sri Lanka; Asia (other countries): Saudi Arabia, Qatar, Oman, Japan, Indonesia, South Korea, Turkey, China, United Arab Emirates, Philippines; Central America: Mexico, Panama, Honduras, Cuba, Costa Rica, Nicaragua, Dominican Republic, Guatemala, El Salvador, Haiti; South America: Brazil, Argentina, Colombia, Peru; West Africa: The Gambia, Ghana, Gabon, Mali, Guinea, Togo, Benin; East Africa: Kenya, Madagascar, Sudan, Tanzania, Uganda, Rwanda, Ethiopia; South Africa; North Africa: Egypt, Morocco, Tunisia; Europe: Finland, France, Romania, Hungary, Italy, UK, Estonia, Greece, Bulgaria; transit countries: Australia, New Zealand.

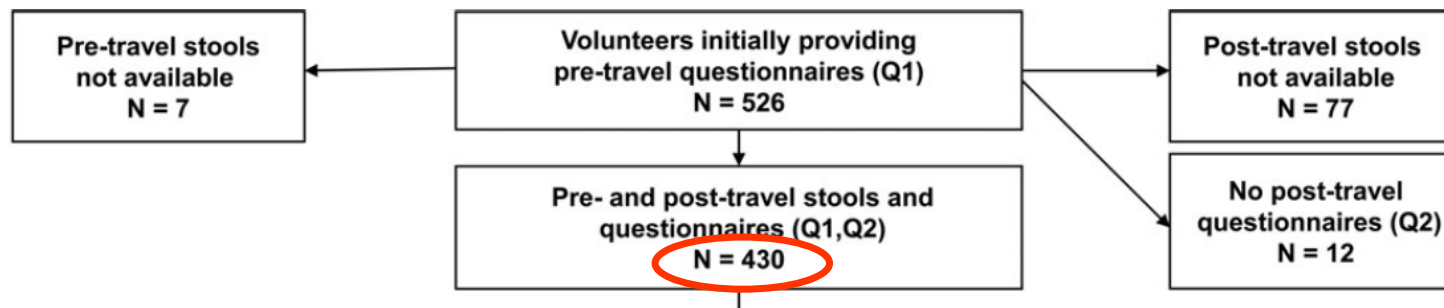
- La tasa de colonización por Enter-BLEE se reduce significativamente a medida que la edad se incrementa.
 - ≤ 30 años: 56,9%
 - 31-50 años 50,7%
 - > 50 años: 29%

- La tasas de colonización por Enter-BLEE se reduce significativamente con el tiempo transcurrido desde la llegada del viaje hasta la consulta médica.
 - < 7 días: 64,8%
 - $7 < 14$ días: 51,3%
 - $14 < 30$ días: 44,4%
 - ≥ 30 días: 26,7%

Otros factores analizados y en los que no se encontró asociación con tasas más altas de colonización fueron: Infección por otros patógenos intestinales, sexo, duración del viaje, tipo de viaje, consulta médica durante el viaje o en los 6 meses previos, toma de AB durante el viaje o en los 6 meses antes. Sin embargo los pacientes que habían tomado beta-lactámicos durante el viaje estaban colonizados en un 70% frente a un 50,3% de aquellos que no habían tomado medicación ($p=0,23$).

Antimicrobials Increase Travelers' Risk of Colonization by Extended-Spectrum Betalactamase-Producing *Enterobacteriaceae*

Anu Kantele,^{1,2,3,4} Tinja Lääveri,^{1,2} Sointu Mero,⁵ Katri Vilkkman,^{2,3} Sari H. Pakkanen,³ Jukka Ollgren,⁶ Jenni Antikainen,⁵ and Juha Kirveskari⁵



430 viajeros incluidos

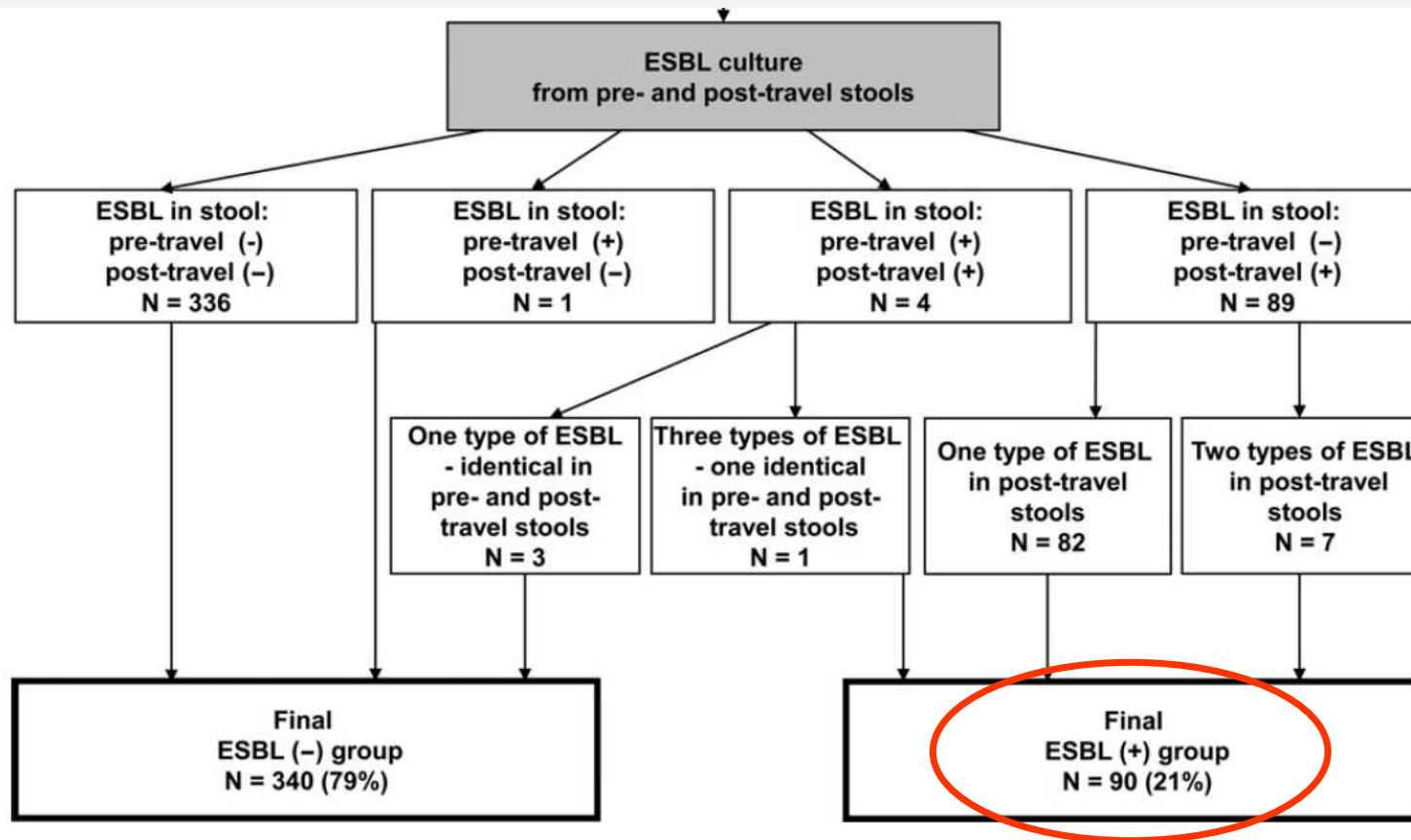


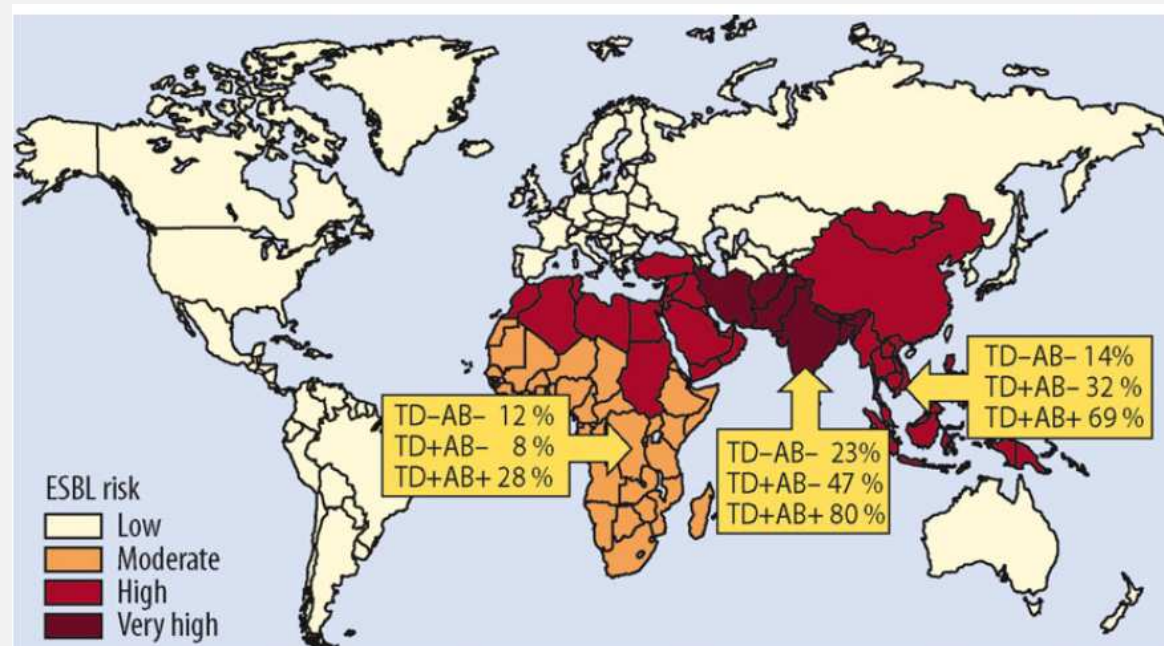
Table 2. Risk Factors of Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing *Enterobacteriaceae* Colonization in the Final Multivariable Model After Backward Selection of Factors by Akaike Information Criteria.^a Values are Given for Proportions With a Given Risk Factor, Adjusted Odds Ratios and *P*-values in Multivariable Analysis

Risk Factor	Proportion of Those Contracting ESBL-PE Among Travelers With the Given Risk Factor (%)	AOR (95% Confidence Interval) for Contracting ESBL-PE Among Travelers With the Given Risk Factor in Multivariable Analysis	<i>P</i> values in Multivariable Analysis
Sex			
Female	49/263 (19)	0.7 (.4–1.1)	.13
Male	41/167 (25)	1.0	N/A
Age group^b	(see Table 1 and Supplementary Table 3)	2.5 (1.4–4.6)	.00
Age group/No TD	N/A	0.5 (.2–.9)	.02
Age group/TD	N/A	1.0	N/A
Geographic region			
South Asia	28/61 (46)	1.0	N/A
Southeast Asia	33/101 (33)	0.6 (.3–1.3)	.24
East Asia	2/6 (33)	0.6 (.1–5.1)	.67
North Africa and the Middle East	4/12 (33)	1.0 (.2–4.2)	.95
Sub-Saharan Africa	23/193 (12)	0.1 (.1–.3)	.00
South America, Central America, and the Caribbean	0/40 (0)	N/A	N/A
Europe, Australia, United States, and Canada	0/17 (0)	N/A	N/A
TD			
No TD	15/142 (11)	1.0	N/A
TD	75/288 (26)	31.0 (2.7–358.1)	.01
Use of antibiotics			
None	62/364 (17)	1.0	N/A
Antimicrobial for TD ^c	24/52 (46)	3.0 (1.4–6.7)	.01
Antimicrobial for indications other than TD ^d	4/14 (29)	3.6 (.8–16.0)	.10
Meals with locals^e (information missing for 24)			
No	79/333 (24)	1.0	N/A
Yes	7/73 (10)	0.3 (.1–0.8)	.01
Contact with local healthcare^f			
No	75/390 (19)	1.0	N/A
Yes	15/40 (38)	2.1 (.8–5.6)	.12

AREA GEOGRÁFICA: El riesgo de colonización fue mayor en Sur de Asia (46%) seguido por Sudeste Asiático (33%), norte de África (33%), Oriente Medio (33%) y África sub-Sahariana (12%).

DIARREA DEL VIAJERO: De los viajeros se registró diarrea del viajero en un 67%. La colonización por Enter-BLEE se produjo en un 26% de aquellos con diarrea del viajero y en un 11% de aquellos sin diarrea del viajero.

USO DE ANTIBIOTICOS: Un 15% de los viajeros tomaron AB (no se incluyó la doxiciclina como PAP). En un 79% de los casos se tomó por diarrea de viajero. Los AB tomados para tratar la diarrea del viajero se identificó como factor de riesgo: tasa de colonización entre los que tomaron AB 46% frente a los que no los tomaron 17%.



EDAD: Dentro del grupo sin diarrea del viajero la tasa de colonización se incrementa con el incremento de la edad.

No casos en niños.

Grupo de 18-30 años: 5%

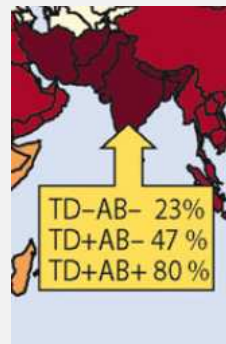
Grupo de 31-50 años: 9%

Grupo 51-64 años: 16%

Grupo > 65 años: 25%

En el grupo con diarrea del viajero estas diferencias de edad no se identificaron.

Aquellos que asociaron más de un factor de riesgo estaban más predispuestos para estar colonizados por Enter-BLEE: Mayor riesgo en aquellos que viajan al sur de Asia y toma AB por episodio de diarrea del viajero



CARBAPENEMASAS

J Antimicrob Chemother 2012; **67**: 2090–2100

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae

Akke K. van der Bij^{1,2} and Johann D. D. Pitout^{3,4*}

Table 2. The role of travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae

Country (year of study)	Type of study	Infections	Travellers/patients	Country visited	Organisms	β -Lactamases	Reference
New Zealand (2004–06)	retrospective case study	community-onset UTIs	13	India (10/13 patients), China, USA	<i>E. coli</i>	CTX-M-15	29
Canada (2004–06)	prospective population-based surveillance	several, including community-onset UTIs	247	India, Middle East, Africa	<i>E. coli</i>	CTX-M-14, -15 and others	30
Switzerland (2005–07)	case-control	various	58	NS	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	ESBLs	32
Sweden (2007–08)	colonization of travellers	travellers' diarrhoea	242	various	<i>E. coli</i>	CTX-M-1 and -9 groups	33
UK (2006–08)	colonization of travellers	travellers' diarrhoea	182	various, including India	<i>E. coli</i>	CTX-M-15	34
Canada (2009)	colonization of travellers	travellers' diarrhoea	113	various, including India	<i>E. coli</i>	CTX-M-14 and -15	35
Sweden (2007–09)	prospective colonization of travellers	asymptomatic	100	various, including India (7/8 patients)	<i>E. coli</i>	CTX-M-14, -15 and others	36
Australia (2008–09)	prospective colonization of travellers	asymptomatic	102	various, including India (11/14 patients)	<i>E. coli</i> , others	CTX-M-1 and -9 groups	37
France (2005)	case report	upper UTI	1	USA	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2	43
France (2005)	case report	IAI	1	USA	<i>E. cloacae</i>	KPC-3	44
Israel (2006)	characterization of resistance	various	100	USA	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-3	45

Table 2. The role of travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae

Country (year of study)	Type of study	Infections	Travellers/patients	Country visited	Organisms	β -Lactamases	Reference
Greece (2007)	case report	rectal colonization	1	USA	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2	46
Colombia (2008)	case reports	various	84 (32 infected)	Israel	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-3	47
Norway and Sweden (2007–08)	case reports	various	7	Greece, Israel	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2 and -3	48
The Netherlands (2009)	case report	pneumonia	1	Greece	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2	50
Switzerland (2009–10)	case reports	NS	4	Greece, Italy	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2 and -3	51
Canada (2008)	case reports	UTI, IAI	3	USA	<i>K. pneumoniae</i>	KPC	52
UK (2009)	case report	UTI	2	Curacao	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2	53
Scandinavia (2005–08)	characterization of resistance	various	8	Greece, Turkey	<i>K. pneumoniae</i>	VIM-1	65
USA (2010)	case report	sepsis	1	Greece	<i>K. pneumoniae</i>	VIM	66
Ireland (2010)	case report	wound infection	1	Greece	<i>K. pneumoniae</i>	VIM-1	64
Luxembourg (2010)	case report	wound infection	1	Greece	<i>K. pneumoniae</i>	VIM-27	67
Sweden (2008)	case report	UTI	1	India	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	NDM-1	68
UK (2008–09)	characterization of resistance	various, including UTIs	37	India	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	NDM-1	69
The Netherlands (2009)	case reports	rectal colonization	2	India	<i>K. pneumoniae</i>	NDM-1	78
USA (2010)	case report	UTI	1	India	<i>E. coli</i>	NDM-1	96
Australia (2010)	case report	pneumonia	1	Bangladesh	<i>E. coli</i>	NDM-1	97
France (2010)	case report	UTI	1	India	<i>Citrobacter freundii</i>	NDM-1	98
Japan (2009)	case report	bacteraemia	1	India	<i>E. coli</i>	NDM-1	99

J Antimicrob Chemother 2012; **67**: 2090–2100

- La asociación de los viajes y la colonización por KPC, VIM, NDM, OXA-48 y NMD se basa fundamentalmente en series de casos.
- Los casos se asocian a viajes y hospitalizaciones en países endémicos como
 - EEUU, Grecia, Israel (KPCs).
 - Grecia (VIMs).
 - Turquía y Marruecos (OXA-48).
 - Subcontinente Indio (NDMs)

RAPID COMMUNICATIONS

Acquisition of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* by healthy travellers to India, France, February 2012 to March 2013

E Ruppé (etienne.ruppe@gmail.com)^{1,2,3}, L Armand-Lefèvre^{1,2}, C Estellat^{4,5}, A El-Mniai¹, Y Boussadia^{4,5}, P H Consigny⁶, P M Girard⁷, D Vittecoq⁸, O Bouchaud⁹, G Pialoux¹⁰, M Esposito-Farèse^{4,5}, B Coignard¹¹, J C Lucet^{2,3,12}, A Andreumont^{1,2,3}, S Matheron^{3,13}

Traveller ID	Strain	Species	Beta-lactamases	Co-resistances	Return	Follow-up		
						Month 1	Month 2	Month 3
1 (C4-049)	C4-049Ec1	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	TE				
	C4-049Ec2	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	FQ, SXT, TE				
	C4-049Ec3	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	FQ, TE				
	C4-049Ec4	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181 and CTX-M group 1	FQ				
	C4-049Ec5	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	GM, FQ, SXT, TE				
2 (C4-417)	C4-417Ec1	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	FQ, TE				
	C4-417Ec2	<i>Escherichia coli</i>	OXA-181	FQ				
3 (C4-422)	C4-422Ec1	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	FQ				
	C4-422Ec2	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1 and pAmpC	GM, FQ, TE				
	C4-422Ec3	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	FQ, TE				
	C4-422Ec4	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M group 1	FQ, SXT, TE				
	C4-422Ec5	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	FQ, SXT, TE				
	C4-422Ec6	<i>Escherichia coli</i>	NDM-1 and CTX-M group 1	FQ, AN, GM, SXT, TE				

AN: amikacin; FQ: fluoroquinolone; GM: gentamicin; ID: identifier; NDM-1: New Delhi metallo-beta-lactamase 1; pAmpC: plasmid-encoded AmpC-type cephalosporinase; SXT: trimethoprim/sulfamethoxazole; TE: tetracycline.

Black-filled cells indicate the detection of the strain in question, grey cells indicate that the strain was not detected, light grey cells indicate that no stool sample was requested (i.e. follow-up completed).

Mujer 50 años
No alt. digest; no AB;
No asistenc sanitar

Mujer 20 años
No alt. digest; no AB
No asistencia sanitar

Mujer 30 años
Sí alt. digest; no AB
No asistencia sanitar

TRANSMISIÓN EN EL PAÍS DE ORIGEN

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 19, No. 8, August 2013

Extended-Spectrum β -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among Travelers from the Netherlands

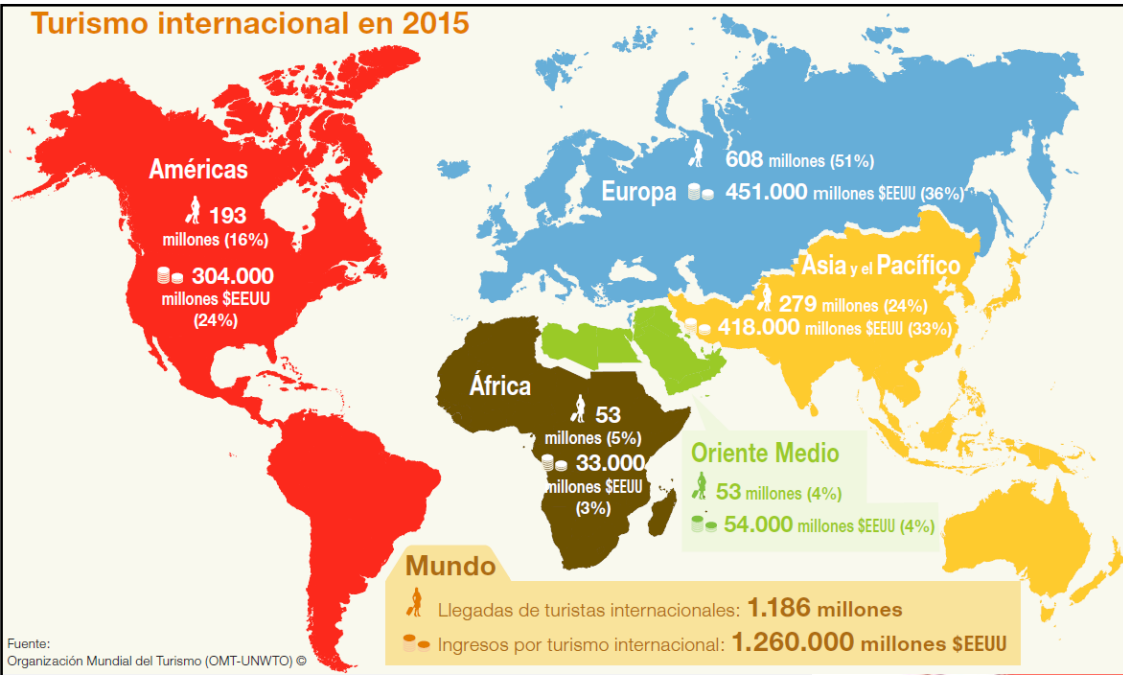
Sunita Paltansing, Jessica A. Vlot, Margriet E.M. Kraakman, Romy Mesman, Marguerite L. Bruijning,
Alexandra T. Bernards, Leo G. Visser,¹ and Karin Ellen Veldkamp¹

- De 370 participantes, 113 (30,5%) se colonizan por Enter-BLEE.
- 127 participantes completaron seguimiento 6 meses tras viaje con persistencia de la colonización en 19 casos (16,8%).
- Se estudió a los convivientes de aquellos con colonización a los 6 meses encontrando transmisión en un 18% de ellos.

PERSISTENCIA DE LA COLONIZACIÓN POR ENTEROBACTERIAS-BLEE

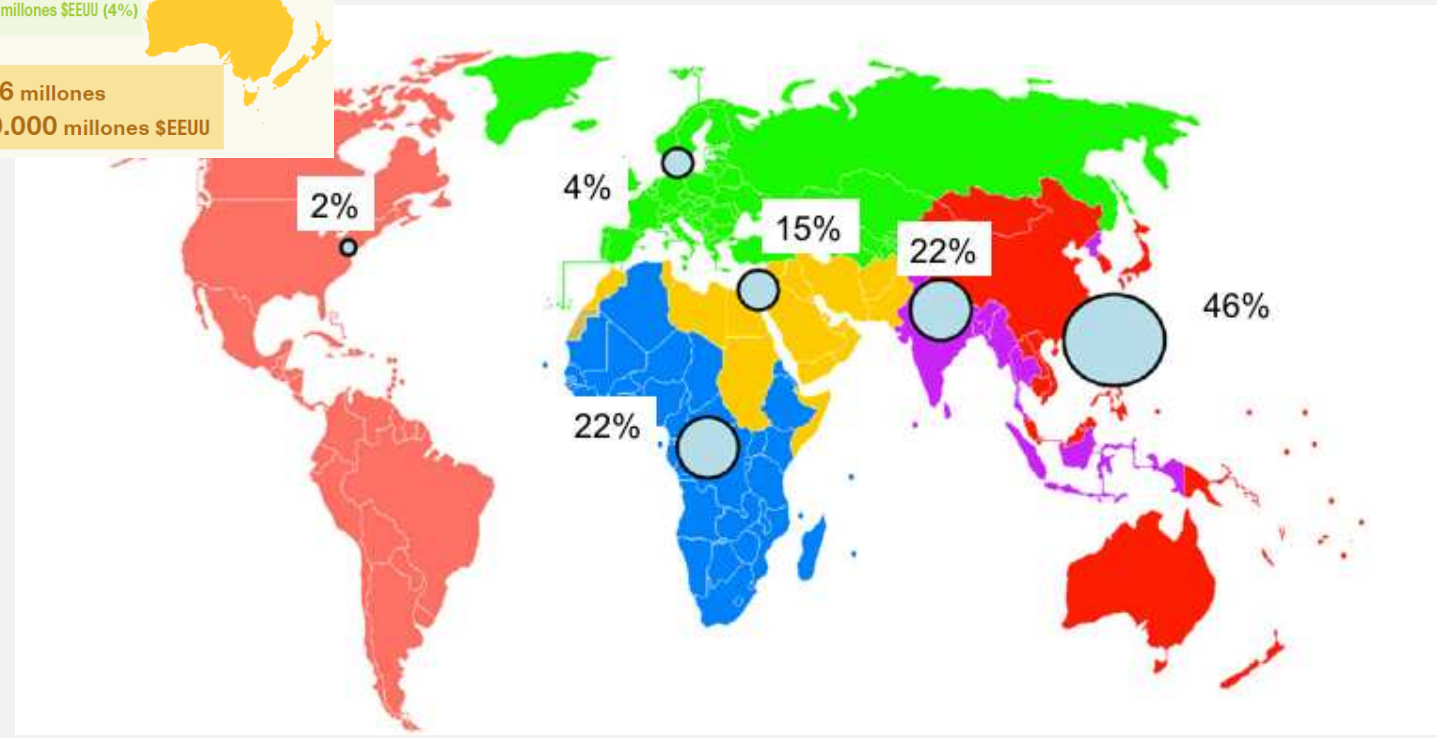
- Diferentes estudios han puesto de manifiesto que la colonización por Enter-BLEE persiste en 5-20 % de los casos hasta 6 meses después del retorno del viaje.
- Por tanto el riesgo de transmisión local se reduce a unos meses después del viaje.
- Algunos trabajos han señalado como factores de riesgo para una colonización prolongada la toma de antibióticos, el realizar una dieta vegetariana y el tener un gato.

Turismo internacional en 2015



60-150 millones de viajeros colonizados por Enter-BLEE al año.

Impacto en la salud individual.
Impacto en la salud comunitaria.
Impacto en la salud global.



¿Cómo podemos reducir el riesgo de colonización durante el viaje?

- Actuar sobre dos de los factores de riesgo identificados:
 - Evitar la diarrea del viajero.
 - Reducir el consumo de antibióticos durante el viaje.
 - Informar sobre el riesgo de adquisición de bacterias multirresistentes en las consultas de consejo al viajero.



- La mayoría de las diarreas del viajero son leves o moderadas no siendo imprescindible el tratamiento antibiótico.

fitfortravel



Antibiotics - Self Treatment

If diarrhoea is severe or associated with blood and mucous in the stool, medical attention must be sought. If no medical treatment is readily available antibiotic self-treatment may be used. Antibiotics should improve diarrhoea within 1–2 days.

<http://www.fitfortravel.nhs.uk/advice/disease-prevention-advice/travellers-diarrhoea.aspx>



DIARREA DEL VIAJERO

3. El uso de antibióticos.

El uso de antibióticos sólo se indica en la diarrea del viajero grave (presencia de sangre en las heces, fiebre alta o cuando hay un gran número de deposiciones líquidas diarias) o en personas inmunodeprimidas, diabéticos, personas que padecen enfermedades inflamatorias intestinales o que toman diuréticos o litio (en el caso de estar a tratamiento con otros fármacos específicos consulta con tu médico).

Increased Risk for ESBL-Producing Bacteria from Co-administration of Loperamide and Antimicrobial Drugs for Travelers' Diarrhea¹

- El tratamiento con AB fue un factor de riesgo independiente para la colonización por E-BLEE incrementando la tasa de colonización de un 21% a un 40%.
- El uso de loperamida sola no incrementó el riesgo de adquisición de E-BLEE.
- Cuando los AB y la loperamida se emplearon juntos la tasa de colonización se incrementó hasta un 71%.
- Los autores concluyen que el uso de AB es un factor de riesgo para la adquisición de E-BLEE y que la loperamida parece una alternativa segura para el tratamiento de la diarrea del viajero.
- Sugieren limitar los tratamientos antimicrobianos en la diarrea del viajero y no emplearlos en los episodios leves o moderados. Si se necesita algún tratamiento para mejorar la sintomatología emplear antes la loperamida la cual parece una alternativa segura para pacientes que no presentan fiebre ni productos patológicos.

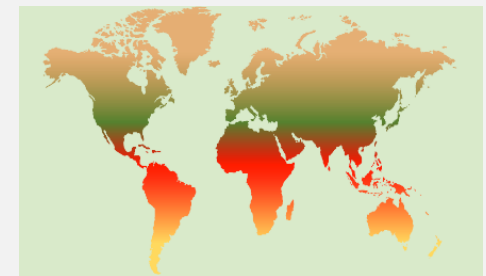
¿Cómo podemos evitar la transmisión en el país de origen?

- No es posible cribar a todos los viajeros.
- Al ser ingresado en un centro hospitalario el antecedentes del viaje debería tenerse en cuenta y valorar hacer cribado de Enter-BLEE.
- Especial atención a viajeros con los factores de riesgo descritos o que hayan estado ingresado, sobretudo en UCI o portadores de sondas vesicales en los países de destino del viaje.



CONCLUSIONES

- La resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud mundial.
- Entre 60-150 millones de viajeros podrían colonizarse por Enter-BLEE al año.
- Dado el alto número de viajeros internacionales y la posibilidad de transmisión local sería necesario actuar sobre los viajes internacionales como una medida en la lucha global contra la expansión de las resistencias antibacterianas.



CONCLUSIONES

- Es primordial identificar aquellos factores de riesgo para la colonización por Enter-BLEE en los viajeros.
- A pesar de que los datos de las series y estudios publicados son heterogéneos, existen al menos cuatro factores independientes de riesgo para adquisición de Enter-BLEE:
 1. El país visitado (India y Sudeste Asiático).
 2. La presencia de diarrea del viajero (alteración de la microbiota intestinal).
 3. La toma de antibióticos durante el viaje (fluorquinolonas y beta-lactámicos).
 4. La edad (alteración basal de microbiota intestinal).
- No se ha demostrado asociación con la duración del viaje ni con la toma de quimioprofilaxis de malaria, aunque estudios más amplios serían necesarios para tener datos concluyentes .
- El único factor de riesgo hasta la fecha identificado y potencialmente modificable es ser más restrictivos en la toma de antibióticos ante el desarrollo de diarrea del viajero.

CONCLUSIONES

- Una vez en el país de origen los datos revisados sugieren la necesidad de implementar ciertas medidas de control:
 - Cribar a aquellos que precisen ingreso hospitalario y que hayan viajado en los últimos 6 meses a países de alta prevalencia de Enter-BLEE.
 - Hasta su identificación plantear medias de aislamiento de contacto y antibioterapia empírica asumiendo una posible infección por Enter-BLEE.

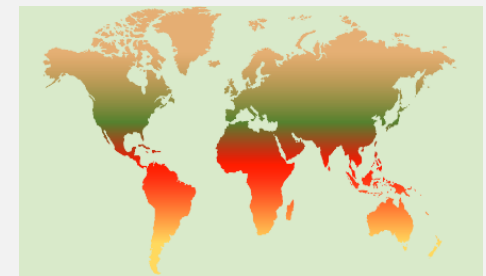




Table 1. Characteristics of Enterobacteriaceae that produce 'newer' β -lactamases

Enzymes	Classification	Examples	Resistance spectrum	Inhibition	Bacteria	Endemic areas
Extended-spectrum β -lactamases	Class A	TEM, SHV CTX-M	penicillins cephalosporins monobactams	clavulanic acid tazobactam sulbactam	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> others	worldwide
Plasmid-mediated AmpC β -lactamases	Class C	CMY, FOX ACT, MOX ACC, DHA	penicillins cephalosporins monobactams	cloxacillin boronic acid	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> others	worldwide
Metallo- β -lactamases	Class B	IMP, VIM NDM	cephamycins penicillins cephalosporins cephamycins carbapenems	metal chelators, e.g. EDTA and dipicolinic acid	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> others	Greece (VIM) Japan (IMP) Taiwan (IMP) Indian subcontinent (NDM) Balkan states (NDM)
KPC carbapenemases	Class A	KPC	penicillins cephalosporins cephamycins monobactams carbapenems	clavulanic acid (weak) tazobactam (weak) boronic acid	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> others	USA Greece Israel China
OXA β -lactamases	Class D	OXA-48 OXA-181	penicillins temocillin β -lactamase inhibitor combinations carbapenems	NaCl	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	Turkey Morocco

