

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

IMPACTO DE LOS MOVIMIENTOS MIGRATORIOS
EN LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS

Juan Carlos Galán Montemayor (1,2,3), Ana Moreno Bofarull (3), Fernando Baquero Mochales (1,2,3).

(1) Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigaciones Sanitarias (IRYCIS). Madrid

(2) Unidad de Resistencia a Antibióticos y Virulencia Bacteriana asociada al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. España.

(3) CIBER de Epidemiología y Salud Pública.

No existen conflictos de interés.

RESUMEN

Fundamentos: España es uno de los principales aceptores mundiales de inmigrantes. Sin embargo existen escasos trabajos sobre la caracterización de bacterias resistentes en la población inmigrante en España. El objetivo es conocer el impacto de la inmigración en la prevalencia de la resistencia antibiótica en España.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica artículos originales publicados entre 1998-2013 realizando la búsqueda con las palabras clave resistencia, inmigrante y España más *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae* o *Enterobacteriaceae* y diarrea del viajero para cada uno de los sub-apartados.

Resultados: El porcentaje global de cepas de *M. tuberculosis* resistentes fue 2,5-4 veces más frecuente en la población inmigrante que en la población nativa. La proporción de cepas multiresistentes fue también mayor en población inmigrante adulta (2,5%) e infantil (4,5%) respecto a población autóctona (0,1-0%) respectivamente. El 28% de casos de gonococia en España se detectaron en inmigrantes procedentes de áreas con altos niveles de resistencia a macrólidos (30%) y cefalosporinas (20%) suponiendo un peligro de diseminación de cepas de *N. gonorrhoeae* de difícil tratamiento. La detección de enterobacterias multiresistentes en individuos españoles antes y después de realizar viajes a países con alta resistencia se elevó desde 7,9% a 17,9% (a 37,4% en personas procedentes de India).

Conclusiones: Las diferentes tasas de resistencia entre población autóctona y población inmigrante en los modelos estudiados en esta revisión revelan que los flujos migratorios no solo afectan a la emergencia o re-emergencia de enfermedades infecciosas sino también a la elección de tratamiento efectivo.

Palabras clave: Tuberculosis. Gonococia. Resistencia a Antimicrobianos. inmigración. diarrea del viajero. España.

Correspondencia
Juan-Carlos Galán.

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra de Colmenar Km 9,1 28034 Madrid,
España
jgalanm.hrc@salud.madrid.org

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272014000600014>

ABSTRACT

Impact of the Migratory Movements in
the Bacterial Resistance to Antibiotics

Background: Spain is among the main receptor countries for immigration; but there are few studies available which target antibiotic-resistance in immigrants. Our objective was to review the current knowledge on the impact of antibiotic resistance in immigrants compared with the prevalence in the autochthonous population.

Methods: A comprehensive bibliographical search was performed to detect published works in the 1998-2013 period. Common keywords were: resistance; immigrant, and Spain; particular keywords were: *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, or *Enterobacteriaceae* and travellers in each topic.

Results: Global percentage of resistant *M. tuberculosis* strains was 2.5-4 times more frequent in immigrant population than native population. The proportion of MDR strains was also higher in adult and infant immigrant populations (2.5% and 4.5% respectively) than in native population (0.1%-0% respectively). Known cases of gonorrhoea among immigrant population represented 28%, proceeding from geographical areas with high resistance to macrolide (30%) and cephalosporins (20%). This data reveals the possibility of dissemination of untreatable *N. gonorrhoeae* strains. The detection of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* in Spanish travellers visiting countries with high rates of antibiotic resistance was increased from 7.9% to 17.9% (even 37.4% in native travellers from India).

Conclusion: The different rates of antibiotic resistance between native and immigrant populations in the studied models in this review, revealed as the migration can affect to emergence and re-emergence of infection diseases, but also the potential spreading of untreatable microorganisms.

Keyword: Tuberculosis. Gonorrhoea. Antibiotic resistance. Immigration. Traveller's diarrhea. Spain.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ y el Foro Económico Mundial², la resistencia antibiótica es uno de los mayores problemas de salud pública mundial porque: 1) impide nuestra capacidad de controlar las enfermedades infecciosas aumentando la morbi-mortalidad; 2) al reducir la eficacia terapéutica amenaza el progreso y lleva a considerar un dramático retroceso de la medicina moderna a la era preantibiótica; 3) mantiene a los pacientes en estado infectivo facilitando la transmisión de la enfermedad a otros individuos; 4) aumenta los costes de la atención de salud y 5) amenaza la seguridad sanitaria y perjudica el comercio y la economía.

En 2010, la Organización Internacional para la Migración estimaba que aproximadamente 77,1 millones de inmigrantes (representando 1/3 de los inmigrantes del mundo) vivían en países de la Unión Europea (representando el 8,7% de la población europea), siendo España uno de los países donde el incremento en los últimos años había sido mayor³. Los diferentes países de la Unión Europea aceptores de inmigrantes muestran diferentes patrones de flujos migratorios, relacionados con vínculos culturales y/o históricos, como desde India a Reino Unido, de Turquía a Alemania o desde América Latina a España, siendo común que los flujos migratorios procedan de regiones geográficas con enfermedades endémicas o con alta prevalencia de bacterias resistentes^{4,5}. Algunos destacados ejemplos, con repercusión mundial, son la emergencia de la enfermedad de Chagas en España en inmigrantes de origen sudamericano, que requirió la instauración de medidas de control y prevención desde la OMS en 2009^{6,7}. O la re-emergencia de linfogranuloma venéreo en Europa⁸ asociado a población procedente de América Latina en España⁹. La dispersión de bacterias resistentes también ha sido objeto de alarma social en los últimos años, como la dispersión de tuberculosis multirresistentes desde

países bálticos a Europa¹⁰ o enterobacterias resistentes a los carbapenémicos desde India a Reino Unido¹¹. Sin embargo, de manera sorprendente, en España, donde la afluencia de inmigrantes ha sido elevada y donde existe una de las coberturas sanitarias más completas de Europa para la población inmigrante, existen escasos trabajos sobre la caracterización de bacterias resistentes en la población inmigrante.

Por lo tanto se hace patente la necesidad de vigilar el impacto de inmigración en la prevalencia de la resistencia a antibióticos en España, porque los países de origen de inmigrantes a nuestro país (y a Europa) están en la actualidad en el origen de la emergencia y desarrollo de resistencia a los nuevos antibióticos. Este hecho es el resultado de la combinación deletérea de varios factores, como: i) altos niveles de población; ii) malas condiciones de nutrición e higiene, sobre todo de gestión de aguas residuales y iii) hiperconsumo no controlado de antibióticos, incluyendo fármacos “copiados” y de baja calidad, especialmente en países con incipiente economía. El resultado es que en la actualidad decenas de millones de personas en países con grados iniciales de desarrollo son portadoras de bacterias resistentes a los fármacos más utilizados en el medio hospitalario. A causa del conocimiento de estos hechos, los inmigrantes que llegan a los hospitales europeos se ven sometidos frecuentemente a procesos de cribado antes de la admisión.

El objetivo es conocer el impacto de la inmigración en la prevalencia de la resistencia antibiótica en España.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el contexto de la revisión bibliográfica sobre el estado de salud y sus determinantes en población inmigrante en España, realizada por el Subprograma Salud e Inmigración del CIBERESP, el Grupo 33, Dinámica poblacional de las resistencias a antibióticos, ha realizado una revisión de la situación

actual de las resistencias a antibióticos y la población inmigrante en enfermedades cuya implicación en salud pública es relevante.

Se eligieron 2 modelos de enfermedades infecciosas. Por un lado, tuberculosis, como ejemplo conocido del impacto de los flujos migratorios en la alteración de las prevalencias de resistencia antibiótica; por otro lado gonococia, como ejemplo potencial. Así mismo se eligió un modelo no vigilado de dispersión de la resistencia antibiótica a través de los viajeros (turistas o inmigrantes) que visitan amigos o parientes en fuera del territorio nacional

Se consultaron las bases de datos de Pubmed-NCBI MEDES-MEDicina y Google Scholar. El periodo de búsqueda fue desde enero de 1998 a diciembre de 2013, tanto trabajos publicados en español como inglés. Los filtros temáticos mediante los Medical Subject Headings [MeSH] fueron a) filtro sobre enfermedades infecciosas: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, gonococcal, *Neisseria gonorrhoeae*, traveler's diarrhea b) filtro de resistencia: antibiotic resistance, extended-spectrum beta-lactams, carbapenems, drug-resistance, Enterobacteriaceae; c) filtro de inmigración: immigrants, visiting friends and relatives. Los criterios de selección de los trabajos identificados fueron: 1) si el artículo diferenciaba los datos de resistencia antibiótica entre población inmigrante y autóctona, 2) Los datos del trabajo corresponden a población residente en España.

RESULTADOS

Se identificaron 165 artículos. Tras la lectura de sus títulos y resúmenes se excluyeron 139 (84,3%) ya que la mayoría aunque incluían las palabras MeSH seleccionadas no solo hacían referencia indirecta a datos nacionales o bien no diferenciaban datos de resistencia entre población autóctona e inmigrante y por lo tanto no cumplían los objetivos de la revisión. Finalmente se incluyeron 26 artículos.

En relación con la resistencia a los antibióticos, la enfermedad infecciosa que más atención ha recibido por sus implicaciones en salud pública ha sido la tuberculosis, con especial atención a las cepas multirresistentes (*multidrug resistance*, MDR), que requieren terapias más prolongadas, con antibióticos menos efectivos y más tóxicos. En segundo lugar, la gonorrea resistente a quinolonas, macrólidos y cefalosporinas (particularmente ceftriaxona) que ha llevado a pensar en la futura intratabilidad de esta enfermedad de transmisión sexual. Finalmente, las infecciones causadas por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos son causa de preocupación en salud pública, no solo por la reducción de las opciones terapéuticas, sino también por la importancia de los flujos migratorios en la diseminación de bacterias con este mecanismo de resistencia.

Tuberculosis multirresistente

En 2007, la *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) llamó la atención sobre la emergencia de la tuberculosis en países europeos, especialmente en Grecia y España, fuertemente relacionada con el incremento de la inmigración y agravada por la crisis económica¹². Si bien en España no existe un registro nacional de resistencias a fármacos antituberculosos, a diferencia de otros países de nuestro entorno, entre el 20-40% de los nuevos diagnósticos de tuberculosis en España en 2008 fueron descritos en pacientes de origen extranjero.

Los diferentes artículos publicados durante el período de estudio coinciden en el desequilibrio de bacterias resistentes a los fármacos antituberculosos entre población nativa respecto de la población extranjera¹³⁻¹⁸. En España, el porcentaje global de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes es 2,5-4 veces más frecuente en la población inmigrante que en la población nativa (13,1-20,8% y 3,7-7,9% respectivamente)¹³⁻¹⁸. Similares resultados se han comunicado en

países próximos¹⁹. La tasa de resistencias primarias es también 3-4 veces más frecuente en población inmigrante que en la nativa (13,6-16,6% y 3,2-6,6% respectivamente)¹³⁻¹⁸. La diferencia en la proporción de cepas MDR en población inmigrante (2,2-2,5%) respecto de la población autóctona (0,1-0,3%) fue estadísticamente significativa (incremento de 10-20 veces)^{13,14,18}. Si bien la mayoría de las series se refieren a población adulta, las escasas series de población infantil evidencian diferencias aun mayores. La tasa de resistencia primaria encontrada en niños inmigrantes en España²⁰ fue de 6,5%. En una serie de 5 años no se encontró ninguna cepa de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los fármacos antituberculosos en población nativa infantil mientras en la población inmigrante alcanzó el 12% y las cepas MDR alcanzaron el 4,5%²¹.

Atendiendo al país de origen de los pacientes nacidos fuera del territorio español se observan algunas diferencias espacio-temporales. Mientras que algunas series encuentran que la población de origen marroquí tiene el mayor porcentaje de cepas resistentes (17,1%-20%)^{13,17}, otras revelan que es la población de Europa del Este^{14,15} la que presenta mayores porcentajes de resistencia (36,4%). Sólo hubo una publicación en la que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre población autóctona e inmigrante¹⁶, probablemente porque en la serie analizada no se incluían individuos de Europa del Este. Referente a las cepas MDR, la proporción de individuos de origen foráneo en los que se detectaron estas cepas fue aumentando progresivamente cada año en España, alcanzando el 70% en 2007, siendo los individuos de América del Sur (39,4%) especialmente de Ecuador y de Europa del Este (30,2%) especialmente de Rumanía, los más afectados²².

La Red de Vigilancia Epidemiológica de las cepas MDR de *M. tuberculosis* en España estudia el potencial de transmisión y diseminación de estas cepas en la población²³.

Este grupo comunicó recientemente los resultados de la mayor serie de cepas MDR analizadas por estudios de epidemiología molecular, revelando que las cepas MDR importadas tienen escasa influencia en la transmisión local, aunque se observan clusters de transmisión, como las que afectan a las cepas MDR de la familia Haarlem^{22,24}.

Gonococia resistente a cefalosporinas de amplio espectro

En los últimos años se ha observado un incremento en el número de casos de gonococia tanto en Europa como en España²⁵. El incremento de la resistencia a los fármacos más comúnmente usados para su tratamiento crece de manera paralela al incremento del número de casos. En respuesta a esta situación la OMS y el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) han diseñado unos planes de vigilancia de la resistencia antibiótica presentando especial atención a la detección de cepas multirresistentes y altamente diseminadas de *Neisseria gonorrhoeae*, como las cepas resistentes a las cefalosporinas de amplio espectro²⁶. La pérdida de su efectividad es uno de los principales problemas de salud pública que atiende el programa Europeo de vigilancia de la resistencia antimicrobiana en gonococo (Euro-GASP)²⁷.

Si bien se observó que ciertos colectivos de inmigrantes asentados en la Unión Europea (UE) podrían influir significativamente en el incremento de casos como consecuencia de las altas prevalencias en sus países de origen, el impacto de la inmigración sobre el incremento de los casos de gonococia y de la resistencia no es tan evidente como en el ejemplo de la tuberculosis. Mientras que en Estados Unidos, el 77% de los casos ocurrieron en población inmigrante²⁸, los datos en España son dispares, lo que pone de manifiesto la ausencia de redes de vigilancia a nivel nacional y la escasez de estudios comparativos entre la población autóctona e inmigrantes. En los escasos estudios compa-

rativos que existen, el 28% de los casos de gonococia son descritos en población inmigrante²⁹, siendo los grupos más prevalentes los inmigrantes de América Latina (17%) y Europa Central (10%).

Atendiendo a los orígenes más comunes de los inmigrantes con diagnóstico de infección gonocócica, la prevalencia de resistencia a azitromicina en los países sudamericanos es muy variable pero en continuo aumento, alcanzando el 23% en 2009³⁰. Por otra parte, en países de Europa central como Austria o Italia, los porcentajes de resistencia a azitromicina son del 30%, aunque es más preocupante el alto porcentaje de resistencia a cefalosporinas de amplio espectro en esos mismos países (21% y 18% respectivamente)²⁷. En España la evolución de la resistencia ha permanecido moderadamente estable o en ligera disminución en la última década. La resistencia a azitromicina varió entre 3,5% al 1,0%³¹, sin embargo en 2011 aumentó hasta el 6%²⁷. Estos datos son suficientes para establecer la necesidad de una vigilancia más estrecha de los casos de gonococia en nuestro país para detectar bacterias con susceptibilidad disminuida a los principales fármacos empleados en su tratamiento.

La asociación entre resistencia y epidemiología molecular en *N. gonorrhoeae* es todavía poco conocida, pero es crítica para evaluar las trayectorias de transmisión. El genotipo asociado con la resistencia a azitromicina y ceftriaxona en Europa es G1407. En 13 países, incluida España, es también el genotipo más prevalente. La alta diseminación de un clon multiresistente en Europa, incluida España, es un hallazgo muy preocupante que requiere la implantación de medidas de vigilancia porque el riesgo de gonococia no tratable puede ser real³². En nuestro país se han descrito 2 casos de *N. gonorrhoeae* resistentes a cefalosporinas de amplio espectro pertenecientes al genotipo G1407³³.

Enterobacterias resistentes a los carbapenémicos

En 2008 en un paciente de origen sueco procedente de la India se aisló una cepa de *Klebsiella pneumoniae* con resistencia a múltiples antibióticos incluidos fármacos de “última línea de defensa”, como los carbapenémicos, a causa de la producción de una enzima denominada *New-Delhi Metallo-beta-lactamase* (NDM)³⁴. Rápidamente, se detectaron cepas productoras de NDM en Reino Unido y Estados Unidos. Muchos individuos infectados compartían, como asociación epidemiológica, la reciente estancia en hospitales de la India, generando una alarma social³⁵, ya que las opciones terapéuticas eran muy reducidas o simplemente no existían³⁶.

Esta diseminación inesperada de bacterias multiresistentes supone un excelente ejemplo para plantear que el problema de las resistencias no solo estaría vinculado al impacto de la inmigración sino que también se relacionan con el creciente turismo de viajeros europeos a países “exóticos” con alto nivel de resistencia a los antibióticos. Siguiendo esta hipótesis, en Holanda se investigó la presencia de cepas resistentes a cefalosporinas de amplio-espectro antes y después de realizar un viaje a países en vías de desarrollo. Los porcentajes de resistencia se incrementaron desde el 8,6% al 30,5% antes y después respectivamente de realizar el viaje³⁷. Similares resultados fueron encontrados en Suecia, donde el porcentaje de resistencia entre los turistas que viajaban por Europa era del 3%, mientras entre los turistas suecos que viajaban fuera de Europa el porcentaje de enterobacterias resistentes alcanzaba el 36% y si el destino era Egipto o India las cifras llegaban al 50% y al 78,5% respectivamente³⁸. Recientemente se realizó un estudio similar en España, en el que las tasas de resistencia en población nativa sana se estimaron en 7,9% antes de viajar³⁹ aumentando la frecuencia de bacterias resistentes hasta el 17,9% después de realizar un viaje a un país con altas tasas de resistencia

antibiótica. El riesgo de introducir bacterias con resistencia antibiótica es aún mayor cuando el viajero procede del subcontinente indio (37,4%)⁴⁰.

DISCUSIÓN

El problema de la resistencia antibiótica se configura como uno de los elementos nodales para el desarrollo de la salud global, en el mismo nivel que las nuevas pandemias, las infecciones emergentes o el cambio climático global y, por tanto, su vigilancia y control son críticos para la propuesta de gran convergencia en Salud para 2035⁴¹. Sin duda una importante dimensión de esta convergencia es el control de la resistencia antibiótica asociada a los movimientos migratorios. Por su posición geopolítica, España es uno de los países con mayor tasa de flujos migratorios: es uno de los países con las mayores tasas de inmigración de la UE⁴² pero también uno de los principales centros receptores de turismo a nivel mundial y el primero en Europa durante 2008⁴³. Basados en esos datos, no resulta sorprendente que España (junto con Grecia) actúe como el principal responsable de la dispersión direccional de VIH hacia Europa⁴⁴ y probablemente también ocurre para otros agentes infecciosos con resistencia antibiótica, como la dispersión mundial desde España de *Streptococcus pneumoniae* serotipo 23F multiresistente⁴⁵.

Por su impacto social y la preocupación de los programas de organismos internacionales, en este trabajo se prestó una especial atención a los casos de resistencia antibiótica en *M. tuberculosis*, *N. gonorrhoeae* y enterobacterias con perfil de multiresistencia incluidos los carbapenémicos. Las tres reflejan la verdadera realidad del problema de la resistencia: a) impacto evidente de la inmigración sobre la mayor incidencia de la tuberculosis y del aislamiento de cepas resistentes a los fármacos antituberculosos. b) riesgo potencial elevado de diseminación local de gonococia multiresistente asociado al incremento de casos de gonococia en indi-

viduos procedentes de países con altas tasas de resistencia y c) efecto del turismo nacional o foráneo como portador y diseminador de las enterobacterias multiresistentes.

En el modelo de tuberculosis, probablemente, los resultados más llamativos son que la tasa de cepas MDR es 10-20% más común en población inmigrante y que el 70% de todas las cepas MDR fueron aisladas de individuos inmigrantes. Por otra parte, en cuanto a la gonococia, el incremento reciente hasta el 6% de la resistencia a azitromicina y el frecuente hallazgo del clon altamente resistente G1407, responsable de los mayores brotes de resistencia de *N. gonorrhoeae* en Europa, generan alta preocupación por el riesgo potencial de selección y dispersión de cepas resistentes a los fármacos habituales para el tratamiento de la gonococia, como ya ha ocurrido en otros países europeos²⁷. El primer estudio realizado en España sobre el impacto en la diseminación de la resistencia antibiótica relacionado con los viajes turísticos revela, dependiendo del lugar de destino turístico, un incremento de 2-5 veces del porcentaje de cepas multiresistentes en individuos sanos después de volver del lugar de destino.

Es necesario resaltar que el estudio de la resistencia a antibióticos permite obtener datos muy importantes sobre la salud global, tanto de infecciones transmisibles específicamente relacionadas con la salud pública y de las bacterias resistentes de la microbiota normal que con mayor sensibilidad nos sirven para comprender las dinámicas de diseminación de bacterias multiresistentes⁴⁶. La ausencia de redes de vigilancia a nivel nacional y la escasez de estudios comparativos entre la población autóctona e inmigrantes ha sido hasta ahora una limitación para comprender las dimensiones del problema. Este trabajo pretende poner de manifiesto los grandes retos epidemiológicos planteados por la resistencia a antibióticos en relación con la inmigración e ilustrar los beneficios que para la salud pública global pueden

derivarse de los estudios en este campo. Sin duda un país como España, receptor de millones de viajeros cada año, no puede permitirse colocar al margen de las prioridades en salud pública el importante problema global de la resistencia a antibióticos.

En conclusión, no existen suficientes estudios acerca de los problemas ligados a la prevalencia de resistencia bacteriana para bacterias comensales-opportunistas-patógenas en inmigrantes en España. Entre las prioridades se pueden considerar: i) estudios de prevalencia de resistencia en muestras fecales de inmigrantes (y eventualmente respiratorias, cutáneas y genitales); ii) procedimientos para la detección precoz y cribado de la resistencia a antibióticos en inmigrantes que vayan a ser hospitalizados; iii) evaluación de riesgos de transmisión a población autóctona; iv) influencia del país de origen de los inmigrantes; v) influencia del nivel sanitario de la vivienda y entorno de los inmigrantes en España en la prevalencia individual y familiar de resistencia; vi) influencia del consumo de antibióticos en inmigrantes y actitudes culturales hacia dicho consumo; vii) asociaciones de resistencia bacteriana a antibióticos y parasitosis intestinales como indicadores de ambiente sanitario; viii) hábitos y usos alimentarios y resistencia a antibióticos en inmigrantes.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Antimicrobial Resistance. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
- World Economic Forum. Global risk 2014. Ninth edition. Disponible en <http://reports.weforum.org/global-risks-2014/>.
- International Organization for Migration. World migration report 2010. The future of migration: building capacities for change. Geneva: International Organization for Migration; 2010. Disponible en http://publications.iom.int/bookstore/free/WMR_2010_ENGLISH.pdf
- López-Vélez R, Huerga H, Turrientes MC. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit. *Am J Trop Med Hyg.* 2003; 69:115-121.
- Roca C, Balanzó X, Fernández-Roure JL, Sauca G, Savall R, Gascón J, et al. Enfermedades importadas en inmigrantes africanos: estudio de 1.321 pacientes. *Med Clin (Barc).* 2002; 119: 616-619.
- World Health Organization. Control and prevention of Chagas disease in Europe. Report of a WHO Informal Consultation. 2009. Disponible en: http://www.fac.org.ar/1/comites/chagas/Chagas_WHO_Technical%20Report_16_00_10.pdf
- Navarro M, Navaza B, Guionnet A, López-Vélez R. Chagas disease in Spain: need for further public health measures. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6:e1962.
- Savage EJ, van de Laar MJ, Gallay A, Van der Sande M, Hamouda O, Sasse A, et al. European surveillance of sexually transmitted infections (ESSTI) network. Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003–2008. *Euro Surveill* 2009; 14. pii: 19428. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19428>.
- Rodríguez-Domínguez M, Puerta T, Menéndez B, González-Alba JM, Rodríguez C, Hellín T, et al. Clinical and epidemiological characterization of a lymphogranuloma venereum outbreak in Madrid, Spain: co-circulation of two variants. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: 219-225.
- Devaux I, Manissero D, Fernandez de la Hoz K, Kremer K, van Soolingen D; EuroTB network. Surveillance of extensively drug-resistant tuberculosis in Europe, 2003-2007. *Euro Surveill.* 2010; 15(11).
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10: 597-602.
- European Academies Science Advisory Council. Impact of migration on infectious diseases in Europe. 2007. Disponible en www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Migration.pdf
- Tirado Balaguer MD, Moreno Muñoz R, Marín Rojo M, González Morán F, Pardo Serrano F, García del Busto Remón A, et al. Impacto de la inmigración en las resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en la provincia de Castellón: 1995-2003. *Med Clin (Barc).* 2006; 126: 761-764.

14. Navascués A, Otamendi I, Torroba L, Álvaro AI, Ojer M, Ruz A, et al. Resistencias de *M. tuberculosis* complex en Navarra: diferencias entre población autóctona e inmigrante (2000-2007). *An Sist Sanit Navar* 2009; 32: 243-248.
15. Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis en inmigrantes: diferencias clínico-epidemiológicas con la población autóctona (1999-2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22: 315-318.
16. Esteban J, Granizo JJ, Alvarez-Castillo MC, Soriano F. Drug resistance among *Mycobacterium tuberculosis* strains in immigrants: is there a real threat everywhere? *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10: 335-336.
17. Sanz Barbero B, Blasco Hernández T. Situación actual de las resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en la población inmigrante de la Comunidad de Madrid *Arch Bronconeumol*. 2007;43: 324-333.
18. García-García JM, Blanquer R, Rodrigo T, Caylá JA, Caminero JA, Vidal R, et al; Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain. Social, clinical and microbiological differential characteristics of tuberculosis among immigrants in Spain. *PLoS One*. 2011; 6:e16272.
19. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006; 61:158-163.
20. del Rosal T, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Méndez-Echevarría A, López G, Aracil FJ, et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in Spanish children: a three-decade review. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 648-651.
21. Santiago B, Baquero-Artigao F, Mejías A Blázquez D, Jiménez SM, Mellado, JM, and the EREMITA Study Group Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis in Madrid: Family Matters. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 345-350.
22. Gavín P, Iglesias MJ, Jiménez MS, Rodríguez-Valín E, Ibarz D, Lezcano MA, et al; Spanish Working Group on MDR-TB. Long-term molecular surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Spain. *Infect Genet Evol*. 2012; 12:701-710.
23. Samper S, Iglesias, MJ, Rabanaque MJ, Gómez LI, Lafoz MC, Jiménez MS, et al. Spanish Working Group on MDR-TB. Systematic molecular characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates from Spain. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1220-1227.
24. Samper S, Martín C. Spread of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis*. 2007; 13: 647-648.
25. Vigilancia epidemiológica de las Infecciones de Transmisión Sexual. 1995-2008. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/its.pdf>.
26. Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, Unemo M. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009; 7:821-834.
27. Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, Ison CA, van de Laar MJ. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme, 2009. *Euro Surveill*. 2011 Oct 20;16(42).
28. Stauffer WM, Kamat D, Walker PF. Screening of international immigrants, refugees, and adoptees. *Prim Care* 2002; 29: 879-905.
29. Díaz A, Garriga C, Varela JA, Fernández E, Sanz I, Boronat J, et al; STI Study Group. Gonorrhoea diagnoses in a network of STI clinics in Spain during the period 2006-2010: differences by sex and transmission route. *BMC Public Health*. 2013; 13:1093.
30. Starnino S; GASP-LAC Working Group, Galarza P, Carvallo ME, Benzaken AS, Ballesteros AM, et al. Retrospective analysis of antimicrobial susceptibility trends (2000-2009) in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from countries in Latin America and the Caribbean shows evolving resistance to ciprofloxacin, azithromycin and decreased susceptibility to ceftriaxone. *Sex Transm Dis*. 2012; 39: 813-821.
31. Cole MJ, Chisholm SA, Hoffmann S, Stary A, Lowndes CM, Ison CA, et al. European surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect*. 2010; 86: 427-432.
32. Chisholm SA, Unemo M, Quaye N, Johansson E, Cole MJ, Ison CA, et al. Molecular epidemiological typing within the European Gonococcal Antimicrobial Resistance Surveillance Programme reveals predominance of a multidrug-resistant clone. *Euro Surveill*. 2013 Jan 17; 18(3).
33. Cámara J, Serra J, Ayats J, Bastida T, Carnicer-Pont D, Andreu A, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 1858-1860.
34. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 5046-5054.

35. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC 2011,
36. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis.* 2011; 11: 381-393.
37. Paltansing S, Vlot JA, Kraakman ME, Mesman R, Bruijning ML, Bernards AT, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae among travelers from the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19: 1206-1213.
38. Tham J, Odenholt I, Walder M, Brolund A, Ahl J, Melander E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42: 275-280.
39. Paniagua R, Valverde A, Coque TM, Baquero F, Cantón R. Assessment of prevalence and changing epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae fecal carriers using a chromogenic medium. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 67: 376-379.
40. Solé M, Pitart C, Oliveira I, Fàbrega A, Muñoz L, Campo I, et al. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* faecal carriage in Spanish travellers returning from tropical and subtropical countries. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Feb 16. doi: 10.1111/1469-0691.12592.
41. Jamison DT, Summers LH, Alleyne G, Arrow KJ, Berkley S, Binagwaho A, et al. Global health 2035: a world converging within a generation. *Lancet.* 2013; 382: 1898-1955.
42. Herm, A. 2008. Recent migration trends: citizens of EU-27 member states become ever more mobile while EU remains attractive to non-EU citizens. EUROSTAT: Statistics in focus 98/2008. Disponible en http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ity_offpub/ks-sf-08-098-en/ks-sf-08-098-en.pdf.
43. Tourism satellite accounts (TSAs) in Europe. Eurostat. Statistical working papers European Commission. Ed. 2013. Disponible en http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_OFFPUB/KS-TC-13-006/EN/KS-TC-13-006-EN.PDF
44. Paraskevis D, Pybus O, Magiorkinis G, Hatzakis A, Wensing AM, van de Vijver DA et al. Tracing the HIV-1 subtype B mobility in Europe: a phylogeographic approach. *Retrovirology* 2009; 6:49.
45. McGeeL, Klugman KP, Friedland D, Lee HJ. Spread of the Spanish multi-resistant serotype 23F clone of *Streptococcus pneumoniae* to Seoul, Korea. *Microb. Drug. Resist.* 1997; 3: 253-257.
46. MacPherson DW, Gushulak BD, Baine WB, Bala S, Gubbins PO, Holtom P, et al. Population mobility, globalization and antimicrobial drug resistance. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15: 1727-1732.