

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Estudio epidemiológico de portadores nasofaríngeos de *Streptococcus pneumoniae* en niños en la comunidad autónoma de Murcia

Santiago Alfayate-Miguélez^{a,*}, Joaquín Ruiz-Gómez^b, Asunción Fenoll-Comes^c, Manuel Sanchez-Solis-de Querol^d, Antonio Iofrío-de Arce^e, Ángela Casquet-Barceló^f, Gonzalo Sanz-Mateo^g, Pilar Espejo-García^h, Sebastián Lorente-Garcíaⁱ, Rosa M. Sánchez-Andrade^j, Juan José Vigueras-Abellán^k y Grupo de estudio de Enfermedades infecciosas de la comunidad autónoma de Murcia[◊]

^a Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^c Laboratorio de Referencia de Neumocos - Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

^d Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^e Área del Hospital Morales Meseguer, Centro de Salud El Ranero, Murcia, España

^f Área del Hospital Virgen de la Arrixaca, Centro de Salud de Algezares, Murcia, España

^g Área del Hospital Reina Sofía, Centro de Salud de Vistabella, Murcia, España

^h Área del Hospital Santa Lucía, Centro de Salud Barrio del Peral, Cartagena, Murcia, España

ⁱ Área del Hospital Rafael Méndez, Centro de Salud de Totana, Totana, Murcia, España

^j Área del Hospital del Mar Menor, Centro de Salud de San Pedro del Pinatar, San Pedro del Pinatar, Murcia, España

^k Área del Hospital de Yecla, Centro de Salud Mariano Yago, Yecla, Murcia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2012

Aceptado el 2 de julio de 2013

On-line el 14 de julio de 2014

Palabras clave:

Streptococcus pneumoniae

Colonización nasofaríngea

Vacunas conjugadas

Factores de riesgo

RESUMEN

Introducción y objetivos: *Streptococcus pneumoniae* es un patógeno para el ser humano que precisa de colonización nasofaríngea previa para causar enfermedad. Realizamos un estudio epidemiológico de portadores nasofaríngeos de neumococo en niños sanos en Murcia, tras la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN7) y ante la inmediata comercialización de las nuevas vacunas con el objetivo de conocer, en nuestro ámbito geográfico, la influencia de la vacunación y de otros factores sobre el estado de portador y los diferentes serotipos circulantes.

Métodos: En verano de 2009 e invierno de 2010 realizamos un estudio multicéntrico en 60 consultas de atención primaria, recogiendo una muestra nasofaríngea y cumplimentándose una encuesta epidemiológica en 1.562 niños de 1 y 4 años. De las 1.562 muestras nasofaríngeas se obtuvieron 489 neumocos, habiéndose podido serotipar 343 (72% de los aislados).

Resultados: El 31,3% (489/1.562) de los niños eran portadores. El 61,7% (964/1.562) de los pacientes incluidos habían recibido al menos una dosis de la VCN7. El 12,8% (44/343) de los serotipos identificados eran serotipos vacunales. Fueron factores protectores independientes de colonización: el periodo de verano en todas las edades, la vacunación en el total de los niños (OR: 0,73; IC 95%: 0,56–0,93; p = 0,010) y en niños de 1 año (OR: 0,6; IC 95%: 0,42–0,84; p = 0,002) y haber tomado antibióticos en el último mes en el total de la población (OR: 0,69; IC 95%: 0,50–0,96). Por el contrario, para todo el grupo, la escolarización (OR: 1,85; IC 95%: 1,27–2,18; p = 0,001), el número de hermanos (OR: 1,31; IC 95%: 1,01–0,91) y la exposición al tabaco (OR: 1,33; IC 95%: 1,02–1,73) fueron factores de riesgo. Los serotipos 6A, 19A, 23B, 15A/B, 11A, 14, 23A/F, 3 y 19F fueron los más prevalentes.

Conclusiones: La proporción de serotipos vacunales encontrados fue baja, persistiendo el 14, el 23F y el 19F. Hallamos una alta prevalencia de serotipos 6A y 19A. El periodo estival, la vacunación y la administración previa de antibióticos demostraron ser protectores de la colonización; y la escolarización, el hábito tabáquico y el número de hermanos, facilitadores de la misma.

© 2012 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: santiagoalfayatem@gmail.com (S. Alfayate-Miguélez).

◊ Los nombres de los componentes del Grupo de estudio de Enfermedades infecciosas de la comunidad autónoma de Murcia están relacionados en el anexo.

Keywords:

Streptococcus pneumoniae
Nasopharyngeal colonization
Conjugate vaccines
Risk factors

Epidemiological study of nasopharyngeal carriers of *Streptococcus pneumoniae* in children in Murcia region

A B S T R A C T

Background and objectives: *Streptococcus pneumoniae* is a human pathogen that requires prior nasopharyngeal colonization to cause disease. An epidemiological study was conducted on nasopharyngeal carriers of pneumococci in healthy children in Murcia after the introduction of the VCN7, and immediately before the marketing of new vaccines, with the aim of determining the influence of vaccination in our geographic area, and other factors in relation to the state of being a carrier, and the different circulating serotypes.

Methods: A multicentre study was conducted in 60 primary care health centres in summer 2009 and winter of 2010. A nasopharyngeal swab was collected, and an epidemiological study was carried out on 1562 children aged 1 and 4 years. Of the 1562 nasopharyngeal samples, pneumococci were found in 489 of them, with 343 of them able to be serotyped (70.2%).

Results: The prevalence of carriers was 31.3%. Of the patients included, 61.7% (964/1562) had received at least one dose of VCN7. Only 12.8% of the identified serotypes were vaccine serotypes. The independent protective factors against colonization were: Summer time in all age groups, previous vaccination in all the children (OR: 0.75; 95% CI: 0.56–0.93); $P=.01$, and in 1-year-olds (OR: 0.6; 95% CI: 0.42–0.84; $P=.002$), and had taken antibiotics in the last month in the total cohort [OR: 0.69; 95% CI: 0.50–0.96]. On the other hand, attendance at school or day-care centre (OR: 1.85; 95% CI: 1.27–2.18; $P=.001$), number of siblings (OR: 1.3; 95% CI: 1.01–1.91), and passive tobacco smoke exposure (OR: 1.33; 95% CI: 1.02–1.73), were colonization risk factors. The serotypes 6A, 19A, 23B, 15A/B, 11A, 14, 23A/F, 3 y 19F were the most prevalent.

Conclusions: A low proportion of SV was found, with 14, 23F and 19F are persisting. A high prevalence of serotypes 6A and 19A was found. Summer time, vaccination, and the prior administration of antibiotics proved to be protective against colonization, whereas schooling, smoking, and siblings contributed to it.

© 2012 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Streptococcus pneumoniae es uno de los patógenos más importantes en el hombre. Causa enfermedad invasiva grave (ENI), como sepsis, meningitis y neumonía, además de otros procesos menos graves pero mucho más frecuentes, como otitis y sinusitis, por lo que su impacto en la salud pública es muy elevado. La colonización de las vías aéreas, estado de portador (EPN), es un proceso dinámico en el que hay cambios de especies y serotipos. Es frecuente, generalmente asintomática y premisa necesaria para padecer una enfermedad por este microorganismo^{1,2}. Este proceso está condicionado, entre otros factores, por la introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas, la presión antibiótica y la propia evolución temporal^{1,3}. El porcentaje de EPN en la población pediátrica es muy alto, sobre todo en menores de 5 años^{1,3,4}, constituyendo el principal reservorio y siendo vectores de transmisión para el resto de la población⁴. Se han identificado múltiples factores favorecedores, siendo los más constantes la edad, la asistencia a guarderías y colegios, el mayor número de hermanos y las malas condiciones sociales^{1–3}. Desde la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN7), se ha observado en todo el mundo un descenso en la colonización de serotipos vacunales (SV) y un aumento de serotipos no vacunales (SNV). Se hacían necesarios estudios previos a la introducción de las nuevas vacunas conjugadas que aumentan la cobertura de los serotipos, con el objetivo de conocer, en nuestro ámbito geográfico, la influencia de la vacunación y de otros factores sobre el EPN y los diferentes serotipos circulantes y poder evaluar, en el futuro, los posibles cambios que puedan producirse.

Material y métodos

Realizamos un estudio multicéntrico transversal en niños sanos de 1 y 4 años de la comunidad autónoma de la Región de Murcia (CARM). La población de la CARM en 2009 era de 18.479 niños de 1 año y de 17.555 de 4 años (INE)⁵.

Criterios de inclusión

Niños sanos de 12 meses (10–14 meses) y de 4 años (3,5–4,5 años) vacunados o no con VCN7.

Criterios de exclusión

Sujetos que presentaban procesos febriles o enfermedades crónicas, fibrosis quística o inmunodeprimidos.

En colaboración con la Asociación de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria de la Región de Murcia (APERMAP), participaron en el estudio 60 pediatras de atención primaria de la CARM en todas las áreas de salud excepto una (que representa únicamente el 10% de la población) y microbiólogos de los hospitales de cada área de salud, donde fueron analizadas las muestras recogidas. Se nombró un pediatra como coordinador de cada área hospitalaria participante y se incluyeron aquellos otros que de forma voluntaria quisieron participar, respetando una proporción entre el número de pediatras de cada área y el número y las características de la población atendida en ella. El estudio se realizó en niños sanos que acudían para la revisión en el «Programa del niño sano», de forma discrecional.

Recogida de datos

Se realizó en 2 fases: entre junio-agosto de 2009, que denominaremos «verano» o «2009» y enero-marzo de 2010, que denominaremos «invierno» o «2010». Tras explicación verbal, se recogió consentimiento informado y se realizó un cuestionario epidemiológico que incluía los siguientes datos: centro de salud, fecha de recogida, edad, sexo, vacunación antineumocócica, lactancia materna y factores de riesgo, como escolarización/asistencia a guardería, antibióticos en el último mes, padres fumadores y número de hermanos. La información se recogió de forma preferente de la historia clínica y se completó, en los casos necesarios, mediante entrevista a los padres. El proyecto fue aceptado por

Tabla 1

Datos generales y prevalencia de portadores por edad, sexo y periodo (343/489)

Total recogidos	1 año (n/%)	4 años (n/%)	Sexo: M (n/%)	Sexo: F (n/%)	Prevalencia de portadores (n/%)	Serotipados (n/%)
2009	832	387/46,5	445/53,5	439/52,8	205/24,6	155/75,6
2010	730	342/46,9	388/53,1	366/50,1	284/37,5	188/69,8
Total	1.562	729	833	805	489/31,3	343/72,3

F: femenino; M: masculino; N: número niños de cada variable.

la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS) y becado por el programa «Proyectos Fundación Cajamurcia» con la beca FFIS/CM09/037.

Procesamiento microbiológico de las muestras

La toma de las muestras (exudado nasofaríngeo) se realizó mediante torunda pernasal por personal de enfermería de las consultas de pediatría de cada centro. Se remitieron a su hospital de área, donde se sembraron en placas de agar-sangre y se incubaron durante 24–48 h en atmósfera de CO₂ (5–10%) a una temperatura de 37 °C. La identificación del neumococo se efectuó mediante la morfología de la colonia, sensibilidad a la optoquina y aglutinación. Tras su identificación, se congelaron en skim milk a -80 °C y fueron remitidos al hospital de referencia, en el que se realizó el estudio de sensibilidades, y posteriormente se enviaron para su serotipado al Laboratorio Nacional de Referencia de neumococos del Instituto Carlos III de Madrid.

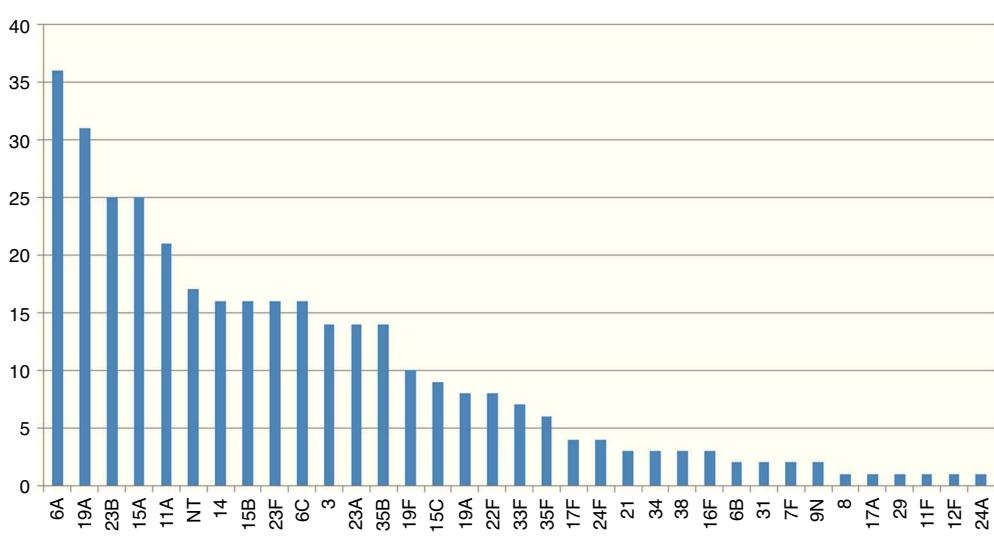
Análisis estadístico

Se calculó el tamaño muestral en 318 niños en cada uno de los 4 grupos, suponiendo un 30% de portadores^{6,7}, con una precisión del 5% para un nivel de confianza del 95%. Para la comparación de las medias se utilizó la prueba estadística t de Student. Para el estudio de asociación entre variables cualitativas se realizó análisis de tablas de contingencia empleando el estadístico chi-cuadrado de Pearson. Para la identificación de factores asociados al EPN de neumococo se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística incluyendo todas aquellas variables que tenían —o estaban muy cercanas a— la significación estadística en el univariante. Se realizó, además, este mismo análisis estadístico estratificado para la edad. Todos los resultados se consideraron significativos para un valor $\alpha < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 1.562 niños; 729 de 1 año (387 verano, 342 invierno) y 833 de 4 años (445 verano, 388 invierno). El 61,7% (964/1.562) habían recibido al menos una dosis de VCN7 y el 58% (905/1.562) habían recibido 2 o más dosis. El porcentaje total de EPN fue del 24,6% (205/832) en verano y del 37,5% (274/730) en invierno (OR: 0,63; IC 95%: 0,51–0,77), y un valor medio, para toda la cohorte estudiada, del 31,3% (489/1.562) (**tabla 1**). Por edades, el 28,1% (204/728) y el 34% (285/834) de los niños de 1 y 4 años, respectivamente, eran EPN ($p = 0,056$), y por edades y períodos obtuvimos una prevalencia de colonización del 23,8% (92/386) en verano y del 32,7% (112/342) en invierno para niños de 1 año ($p = 0,045$) y del 25,8% (115/445) en verano y del 43,5% (170/388) en invierno para el grupo de 4 años ($p = 0,0002$). Por sexo, existió un mayor número de portadores en las niñas, tanto en verano (25,7% [103/396] vs 23,7% [104/439]), como en invierno (41,2% [149/364] vs 36,3% [133/366]), sin significación estadística. También observamos importantes diferencias entre algunas de las áreas (20% [23/112] en verano en el área de Lorca, y 60% [67/111] en invierno en el área de Murcia capital correspondiente al Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca), mientras las demás permanecían cercanas a la media.

Los serotipos encontrados se reflejan en la **figura 1**. Destacan con más de 20 aislamientos los serotipos 6A con 35 (10,2%), 31 del 19A (9,2%), 25 del 23B y 15A (7,3%), 21 del 11A (6,1%), continuando con otros serotipos en menor número hasta un total de 35. No encontramos diferencias significativas en los serotipos de mayor prevalencia según el periodo estacional. En relación al 6A, encontramos una reducción en el EPN de los niños vacunados de un año con respecto a los no vacunados (5 de 88/15 de 59) (OR: 0,226; IC 95%: 0,0779–0,6556) y del total del grupo (14 de 200/22 de 143) (OR: 0,456; IC 95%: 0,225–0,92), pero no en los de 4 años (9 de 112/7 de 81) (OR: 0,961; IC 95%: 0,344–2,687). Solo el 12,8% de los serotipos encontrados eran SV y estarían

**Figura 1.** Neumococos serotipados (343/489).

cubiertos por la VCN7, el 13,4% por la decavalente y el 37% en la trecevalente.

El 29,4% (284/964) de los vacunados eran portadores frente al 34,8% (205/598) de los no vacunados (OR: 0,8; IC95%: 0,64-0,99; $p = 0,047$). Entre los niños vacunados, el 9,5% (19/198) estaban colonizados por SV frente al 17,13% (25/145) de los no vacunados (OR: 0,55; IC95%: 0,29-1,04; $p = 0,07$).

Realizamos análisis univariante de las variables sexo, edad, lactancia materna, exposición al tabaco, escolarización, número de hermanos, vacunación con al menos una dosis y administración de antibióticos en el último mes para analizar el EPN en general (**tabla 2**) y encontramos significación estadística como factores protectores la vacunación y la lactancia materna (> 3 meses) en los niños de 1 año, pero no en los de 4 años. Como factores asociados al EPN encontramos la exposición al tabaco para todo el grupo (OR: 1,2; IC95%: 1,09-1,54) y para los de 4 años (OR: 1,4; IC95%: 1,04-1,87); la escolarización en todos los grupos y el número de hermanos (≥ 2) en el grupo general (OR: 1,4; IC95%: 1,008-1,86) y en los de 1 año (OR: 1,54; IC95%: 1,007-2,3). El uso de antibióticos un mes antes no alcanzó significación estadística como factor protector para el EPN en su conjunto ($p = 0,2$). También realizamos el análisis univariante con las mismas variables para conocer los factores asociados al EPN de SV (**tabla 3**), encontrando que el haber tomado antibióticos un mes antes fue el único factor que tuvo influencia estadística en la colonización por SV en niños de 1 año (OR: 4,36; IC95%: 1,41-13,4), en los de 4 años (OR: 3,3; IC95%: 1,36-8,2) y en el total (OR: 3,7; IC95%: 1,8-7,47), de forma que los que habían tomado antibióticos el mes anterior tenían una significativa mayor probabilidad de estar colonizados por SV.

Una vez realizado el análisis univariante, realizamos un estudio multivariante para todos los EPN mediante un modelo de regresión logística, incluyendo todas las variables estudiadas en el univariante: sexo, lactancia materna, vacunación, estacionalidad, toma previa de antibióticos, escolarización, número de hermanos, exposición al tabaco y edad, y lo realizamos de forma global y por grupos de edad. Los resultados se resumen en la **tabla 4** y reflejan, para el total del grupo, que la escolarización, tener 2 o más hermanos y ambos padres fumadores fueron factores de riesgo independientes. La vacunación, el periodo de verano y haber tomado antibióticos el último mes fueron factores de protección. Aunque hay una clara tendencia a que la edad de 1 año sea también un factor protector, no alcanzó significación estadística. Cuando estratificamos por edad, solo el periodo estival y la vacunación fueron factores protectores para los de 1 año, mostrando la lactancia materna durante más de 3 meses (OR: 0,72; IC95%: 0,51-1,01) una gran tendencia. Para los de 4 años el periodo estival fue el único factor influyente en la colonización. La asistencia a guardería fue un factor de riesgo en los niños de 1 año. De la misma forma realizamos análisis multivariante de los factores asociados a EPN por SV. En la **tabla 5** reflejamos las variables que han alcanzado significación estadística en cualquiera de los grupos. Observamos que la vacunación ejerció un efecto protector para el total del grupo y para los de 1 año, pero no para los de 4 años, y que el hecho de haber tomado antibióticos un mes antes fue un factor de riesgo en todos los grupos de edad.

Discusión

Ocho años después de la introducción de la VCN7 y ante la inminente introducción de 2 nuevas vacunas que ampliaban el número de serotipos neumocócicos, pensamos que era un buen momento para realizar un estudio de EPN de este microorganismo en nuestro medio para de esta manera, conociendo la realidad del momento, poder valorar los cambios que pudieran producirse tras la implantación de estas nuevas vacunas. Nuestro principal objetivo

Tabla 2
Análisis univariante de los factores asociados a colonización faríngea (343/489)

Variables	%/Portadores/n	OR/IC 95%
Sexo	N: 1.562	
M	29,5/238/805	1,18/0,95-1,46
F	33,1/251/757	
Edad	N: 1.562	
1 año	28/204/728	
4 años	34,1/285/834	0,8/0,66-1,007
1 y 4 años	31,3/489/1.562	
Lactancia materna	N: 1.554	
1 año		
> 3 meses	26/105/403	
≤ 3 meses	33,3/108/324	0,7/0,51-0,971
4 años		
> 3 meses	31,1/135/433	
≤ 3 meses	34,7/137/394	1,12/0,84-1,50
1 y 4 años		
> 3 meses	28,7/240/836	
≤ 3 meses	34,1/245/718	0,84/0,68-1,03
Escolarización	N: 1.562	
1 Año		
Sí	39,4/52/132	
No	27/163/596	1,7/1,16-2,55
1 y 4 años		
Sí	34/321/942	
No	27,1/168/620	1,3/1,11-1,73
Número de hermanos	N: 1.562	
1 año		
<2	28/174/619	
≥ 2	37,6/41/109	1,54/1,007-2,3
4 años		
<2	32,3/239/740	
≥ 2	37,2/35/94	1,2/0,79-1,94
1 y 4 años		
<2	30,4/413/1359	
≥ 2	37,4/76/203	1,4/1,008-1,86
Vacunación ≥ 1 dosis	N: 1.562	
1 año		
Sí	26,9/128/476	
No	34,5/87/252	0,69/0,50-0,96
4 años		
Sí	31,9/156/488	
No	34,1/118/346	0,90/0,67-1,21
1 y 4 años		
Sí	29,4/284/964	
No	34,3/205/598	0,8/0,64-0,99
≥ 1 Padre fumador	N: 1.562	
1 año		
Sí	30/104/343	
No	28,8/111/385	1,07/0,78-1,47
4 años		
Sí	35,7/122/341	
No	31/153/493	1,4/1,04-1,87
1 y 4 años		
Sí	33,7/262/777	
No	28,9/227/785	1,2/1,009-1,54
Antibióticos un mes antes		
1 año		
Sí	25/26/104	
No	30,3/189/624	0,76/0,42-1,23
4 años		
Sí	28,7/33/115	
No	33,5/241/719	0,79/0,51-1,23
1 y 4 años		
Sí	26,9/59/219	
No	32/430/1343	0,78/0,47-1,07

F: femenino; IC95%: intervalo de confianza al 95%; M: masculino; N: número total de la columna; n: número total cada variable; OR: odds ratio; %: relación entre portador y número total de cada variable.

Tabla 3

Análisis univariante de los factores asociados a colonización faríngea por SV

Variables	%/Portadores SV/n1	OR [IC 95%]
Sexo	N: 343	
M	13,6/23/169	
F	12/21/174	0,74 [0,38-1,42]
Edad	N: 343	
1 año	10,7/16/149	
4 años	14,4/28/194	1,12 [0,60-2,11]
1 y 4 años		
Lactancia materna	N: 343	
1 año		
> 3 meses	12/11/91	
≤ 3 meses	8,6/5/58	1,4 [0,46-4,24]
4 años		
> 3 meses	14,5/16/110	
≤ 3 meses	14,2/12/84	1,01 [0,45-2,26]
1 y 4 años	13,4/27/201	
> 3 meses		
≤ 3 meses	11,9/17/142	1,12 [0,58-2,13]
Escolarización	N: 343	
1 año		
Sí	2,9/34/1	
No	13/15/115	0,22 [0,03-1,7]
1 y 4 años		
Sí	12,9/29/224	
No	12,6/15/119	1,02 [0,52-1,99]
Número de hermanos	N: 343	
1 año		
< 2	8,4/10/118	
≥ 2	19,3/6/31	0,43 [0,14-1,3]
4 años		
< 2	12,9/22/170	
≥ 2	25/6/24	0,5 [0,19-1,40]
1 y 4 años		
< 2	11,1/32/288	
≥ 2	21,8/12/55	0,5 [0,24-1,05]
Vacunación ≥ 1 dosis	N: 343	
1 año		
Sí	8/7/87	
No	14,5/9/62	0,5 [0,19-1,56]
4 años		
Sí	10,8/12/111	
No	19,3/16/83	0,56 [0,2-1,24]
1 y 4 años		
Sí	9,6/19/198	
No	17,2/25/145	0,55 [0,29-1,04]
≥ 1 Padre fumador	N: 343	
1 año		
Sí	12,3/7/57	
No	9,7/9/92	1,2 [0,44-3,55]
4 años		
Sí	12/10/83	
No	16,2/18/111	0,74 [0,32-1,7]
1 y 4 años		
Sí	12,1/17/140	
No	13,3/27/203	0,91 [0,47-1,73]
Antibióticos un mes antes	N: 343	
1 año		
Sí	30/6/18	
No	7,6/10/131	4,36 [1,41-13,4]
4 años		
Sí	37,6/9/24	
No	11,1/19/170	3,3 [1,36-8,2]
1 y 4 años		
Sí	35,7/15/42	
No	9,6/29/301	3,7 [1,8-7,48]

F: femenino; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; M: masculino; N: número total de la columna; n1: número total de serotipados para cada variable; OR: odds ratio; %: relación entre portador y número total de cada variable; Portador SV: portador de serotipos vacunales.

Tabla 4

Estudio multivariante de los factores asociados a colonización nasofaríngea

Variable	OR [IC 95%]	p
Niños de 1 y 4 años		
Verano	0,50 [0,40-0,62]	< 0,001
Vacunación ≥ 1 dosis	0,75 [0,6-0,95]	0,0107
Escolarización	1,89 [1,29-2,76]	0,001
Ambos padres fumadores	1,31 [1,02-1,73]	0,032
Edad 1 a.	0,88 [0,78-1,001]	0,054
≥ 2 hermanos	1,31 [1,01-1,91]	0,039
Antibiótico último mes	0,69 [0,50-0,96]	0,031
Niños de 1 año		
Verano	0,53 [0,38-0,74]	< 0,001
Vacunación ≥ 1 dosis	0,60 [0,42-0,84]	0,007
Escolarización	1,92 [1,31-3,05]	0,002
Ambos padres fumadores	1,09 [0,88-1,35]	0,39
Lactancia materna > 3 meses	0,72 [0,51-1,01]	0,058
≥ 2 hermanos	1,4 [0,92-2,24]	0,116
Antibióticos último mes	0,71 [0,43-1,16]	0,167
Niños de 4 años		
Verano	0,47 [0,35-0,64]	< 0,001
Vacunación ≥ 1 dosis	0,90 [0,67-1,21]	0,51
Ambos padres fumadores	1,29 [0,92-1,83]	0,13
Lactancia materna > 3 meses	1,19 [0,88-1,60]	0,26
≥ 2 hermanos	1,35 [0,85-2,13]	0,202
Antibióticos último mes	0,67 [0,43-1,05]	0,082

Tabla 5

Estudio multivariante de los factores asociados a colonización nasofaríngea por serotipos vacunales (SV)

Variable	OR [IC 95%]	p
Niños de 1 y 4 años		
Antibióticos último mes y SV	3,38 [1,77-6,44]	0,000
SV en vacunados ≥ 1 dosis	0,48 [0,25-0,86]	0,015
Niños de 1 año		
SV en vacunados ≥ 1 dosis	0,37 [0,13-1,01]	0,055
Antibióticos último mes y SV	4,16 [1,46-11,82]	0,007
Niños de 4 años		
SV en vacunados ≥ 1 dosis	0,53 [0,24-1,14]	0,106
Antibióticos último mes y SV	3,03 [1,33]	0,008

era conocer la prevalencia de los serotipos de neumococo portados por niños de 1 año, población sobre la que gravita el mayor peso de las formas de ENI⁸, y en los de 4 años, la edad de mayor incidencia de colonización nasofaríngea^{1,8}, y realizar este estudio en períodos estacionales diferentes⁹. Es difícil valorar el impacto de la vacunación sobre los EPN por la escasa uniformidad de los estudios poblacionales², y más en nuestro país, en el que no ha habido una actuación uniforme, lo que hizo que las coberturas vacunales fueran dispares. En España, antes de la introducción de la VCN7 existían 2 estudios de EPN^{10,11}, y posteriormente, ya con la vacuna en el mercado, secuencialmente en el tiempo se han realizado otros en distintas poblaciones, tanto de atención primaria como de urgencias hospitalarias o mixtos^{6,7,12}. La prevalencia global de la colonización neumocócica fue del 31,3%, datos muy cercanos a los estudios españoles más recientes^{6,7}, así como otros foráneos^{13,14}. Sin embargo, existen en la literatura cifras muy variables, como el 80% en Noruega en 2008¹⁵ o el 8,6% en Italia¹⁶ en el año 2000 y los recientes 12,6% en Taiwán¹⁷ y 15,7% en Hong-Kong¹⁸. En nuestro estudio, si separamos los niños por hospitales, también encontramos cifras muy dispares: en torno al 20% en verano en el área de Lorca y el 60% en invierno en un área de la capital, mientras que el resto de áreas tenía cifras medias. No tenemos una explicación clara para ello, aunque pensamos que la estacionalidad, que condiciona la escolarización, puede ser un factor decisivo, además de existir, por ser periodo estival, la posibilidad de que en alguna zona la toma de la muestra fuera recogida por personal menos entrenado.

Como serotipos más prevalentes encontramos que el serotipo 6 A es el más frecuente (10,2%), seguido del 19A, el 23B, el 15A, el 11A, no tipables (NT), 14, 15B, 23F, 6C, 3, 23A, 35B y del 19F, siendo similares a los encontrados en Zaragoza y en Sevilla^{7,19}. Entre los SV persisten, en nuestro estudio, el 23F, el 14 y el 19F; de forma significativa, teniendo también cierta similitud con estudios españoles^{7,19} y ante los cambios detectados, pensamos que pueden deberse a que se han realizado en años distintos y con coberturas vacunales distintas.

Respecto a los SNV, 6 A, 19A, 23B, 15A/B, 11A, 6 C, 3, 23A y 35B son los más frecuentes y concordantes, de forma general, con los españoles y extranjeros^{4,7,13,19-22}, exceptuando el 6 A, para el que refieren una bajísima incidencia en algunos de ellos^{13,15,20}, sin que haya una explicación convincente para ello. Algunos autores suponen que es por protección cruzada con el 6B¹³. En nuestro estudio el EPN para el 6 A es significativamente menor en los vacunados tanto de un año (OR: 0,19; IC95%: 0,07–0,56) como en la población total (OR: 0,45; IC95%: 0,2–0,92), pero no para los de 4 años (OR: 0,96; IC95%: 0,34–2,69), por lo que pensamos que existe una protección cruzada mayor cuanto más cercana a la vacunación y dependiente, por tanto, de la edad de los sujetos incluidos en cada estudio.

Como factores protectores, el periodo estival se demostró como el más importante en todos los grupos (24,6% [22% en vacunados y 27,7% en no vacunados], que en invierno se eleva al 38,7% [35,6% en vacunados y 40,1% en no vacunados]), cifras muy similares a las obtenidas por Lakshman et al.⁹. La influencia de la vacunación sobre el descenso de los SV es una observación unánime², y en zonas con elevada cobertura vacunal estos son casi testimoniales, menores al 5%^{13,22,23}. Encontramos un porcentaje de SV del 12,8%, muy similar a otros estudios^{15,20,24}, ligeramente superior al 8,7 descrito en Zaragoza⁷ o en Grecia²¹ y menor que el de Sevilla (20%), que en ese momento tenía una tasa de vacunación inferior⁶. Sin embargo, sobre el EPN existen datos discordantes, encontrándose descensos significativos en unos trabajos^{4,22,23}, pero no en otros^{13,15,24}. Para nosotros, en el multivariante, la vacunación ejerció, en el total de la población, un efecto protector sobre los SV ($p=0,015$) y sobre el total de EPN ($p=0,010$). En el grupo de 1 año se mantuvo el efecto protector para el EPN [OR: 0,6; IC95%: 0,42–0,84], pero no para los SV, aunque está muy cerca de él (OR: 0,37; IC95%: 0,13–1,01), posiblemente por tratarse de una muestra muy pequeña. No observamos efecto alguno para los de 4 años. Este dato podría explicar, en parte, esas variaciones, ya que la mayoría de los estudios no separan grupos de edad.

La administración de antibióticos un mes antes disminuyó el porcentaje de EPN en el multivariante para el total de niños incluidos, pero no separados por edades. Si la relacionamos con los SV, observamos una elevación muy importante del riesgo de colonización por ellos. Esto ha sido observado por otros autores²⁵, y se cree que, tras el aclaramiento producido en la nasofaringe tras la administración de antibióticos, hay una rápida sustitución por serotipos menos susceptibles, como los incluidos en la vacuna heptavalente²⁵.

La edad es un factor de influencia sobre el EPN, siendo este más elevado entre los más pequeños^{13,20}. Nostros, sin embargo, no pudimos mostrar esta influencia. Por sexo, aunque el porcentaje de EPN fue más elevado en niñas, no fue significativo, al contrario de lo que ocurre en Sevilla⁶, donde la diferencia fue significativa, siendo los niños los más colonizados. La lactancia materna fue, solo en los niños de 1 año, un factor de protección en el univariante ($p=0,04$) y muy próximo en el multivariante ($p=0,058$). Finkelstein et al.²⁵ obtuvieron resultados similares.

Como factores favorecedores de la colonización destacamos la escolarización, la exposición al humo de tabaco y tener 2 o más hermanos. La escolarización fue el factor favorecedor del EPN de mayor impacto y es el más reconocido en la literatura revisada^{1,3,6,7,13}. La

exposición al humo de tabaco en el análisis univariante fue un factor de riesgo significativo para todo el grupo y para los de 4 años, aunque en el multivariante esta exposición solo se confirma en el total del grupo. Como posible explicación pensamos que los padres son muy conscientes del daño del humo de tabaco en los lactantes más pequeños, y que estos hábitos se relajan cuando el niño se hace mayor. Esta asociación fue observada en un metaanálisis realizado por Lee et al.²⁶ y el amplio estudio de Taiwán¹⁷. El número de hermanos (2 o más) es un factor de riesgo asociado en el multivariante para el total del grupo, datos que concuerdan con otros estudios^{1,3,17}.

Fortalezas y debilidades

Las principales fortalezas de este trabajo estriban en el momento de su realización, justo antes de la comercialización de las nuevas vacunas, y la cantidad de muestras recogidas. Otro punto fuerte es que los datos epidemiológicos estaban recogidos en la historia clínica, por lo que no dependía, salvo raras ocasiones, de la memoria de los padres y evitan el sesgo ante preguntas «sensibles», como hábito tabáquico o duración de la lactancia materna. Sin embargo, como suele suceder en este tipo de estudios, no existe aleatorización previa, dado que la participación es voluntaria, por lo que podría ser una muestra no totalmente representativa. No se recogieron los datos de dosis y duración de la antibioterapia previa, ni se evaluaron las colonizaciones múltiples, lo que ha podido modificar los resultados finales.

Conclusiones

En este estudio hemos encontrado un porcentaje de SV relativamente bajo, con un porcentaje de EPN similares a los estudios previos realizados en nuestro país. Existen serotipos incluidos en la vacuna trecevalente (6 A, 19A) con gran prevalencia en el estado de portador. Observamos una relativamente alta prevalencia del serotipo 3, más frecuente en niños mayores y adultos, y las ausencias esperadas, por su alta capacidad invasiva, del 1 y del 5 y baja del 7 F. Se confirman la lactancia materna y la vacunación como factores protectores, y la escolarización, el número de hermanos y la exposición al humo de tabaco como factores de riesgo.

Anexo. Componentes del Grupo de estudio de Enfermedades infecciosas de la comunidad autónoma de Murcia

Pediatría:

H. U. V. Arrixaca: Ángela Casquet Barceló, Guillermo Nieves González, José M. Calderón Sánchez, Luisa Camps Martínez, Nadia Sayed Sancho, M. Ángeles Chumilla Valderas, Joaquina Villalobos Pérez, M. Matilde Cuenca Gómez, Fuensanta Costa Guirao, Begoña Pelegri López, Rosario Hurtado del Cerro, José Saura Sánchez Parra, Francisco España, Inmaculada Martínez Artero.

H. U. Morales Meseguer: Antonio Iofrío de Arce, Luisa M. García Sandoval, Jesús Meca Garrido, Enrique Gutiérrez, Beatriz Garnica Martínez, Rosa M. Pérez Tomás, Esperanza Moreno Gomáriz, M. Dolores Hernández-Gil, M. José Vicente Fernández.

H. U. Reina Sofía: Gonzalo Sanz Mateo, Fuensanta Alemán Lorca, Alí Ghadour Houmani, Enrique López Conesa, Silvia Martínez García, Cristina Cañavate González, Mercedes Gutiérrez Pérez, y Antonio Lao García.

H. U. Los Arcos-Mar Menor: Rosa M. Sánchez Andrada, Isabel Cascales Barceló, María Vera Lorente, María Teresa José Hernández Cuesta, Monserrat Martínez López, Josefina Martínez Garre y Jose María Ojeda Escuriet.

H. U. Rafael Méndez: Sebastián Lorente García, Francisco Pérez Navarro, Carmen Nelia Vicente de Jiménez, Manuel García Moreno,

Teresa Domínguez Rodríguez, Juan Francisco Soriano Ibarra y Francisco Jaldo Alba.

H. U. Sta. Lucía: M. Pilar Espejo García, M. Paz Ortúño del Moral, Lorena Conesa Hernández, M Dolores Rosique Conesa, Clara Fernández García, Gloria Heredero García, Javier Peñalver Manrrubia, M. Teresa Fábrega Valverde, M. Eugenia Serna de Miquel, Eva Rodríguez Martínez, Ana González Pacanowska, Teresa Vidal Vidal.

H. U. Yecla-Altiplano: Juan José Vigueras Abellán, M. Eugenia Fuentes Sebastián, Josefina Romero Ortiz, Lucía González-Moro Azorín, José M. Ibáñez García y Víctor Sánchez Quiñones

Microbiología: Joaquín Ruiz Gómez, M. Luisa López Yepes, Carmen Guerrero Gómez, Ana Blázquez Abellán, M. Luz Núñez, José M. Zarauz García, M. Mar Ortiz Romero, Margarita Pérez Simón.

Financiación

Este proyecto ha sido aceptado por la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS) y becado por el programa «Proyectos Fundación Cajamurcia» con la beca FFIS/CM09/037.

Conflictos de intereses

Santiago Alfayate ha recibido honorarios de Pfizer por conferencias y Asunción Fenoll ha recibido honorarios de Pfizer por conferencias y reuniones de asesoramiento y de GlaxoSmithKline por conferencias. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Guadalupe Ruiz Merino, de la Unidad de Apoyo Metodológico de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias, por la realización del proceso estadístico.

Bibliografía

1. Bogaert D, de Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: The key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:144-54.
2. Fitzwater SP, Chandran A, Santosh M, Johnson HL. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:501-8.
3. Lynch III JP, George G, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:217-25.
4. Spijkerman J, van Gils EJM, Veenhoven RH, Hak E, Yzerman EPF, van der Ende A, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* 3 years after start of vaccination program, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2011;17: 584-91.
5. Instituto Nacional de Estadística. Año 2009/2010 [consultado 2010]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e245/p04/a2009/10/&file=00030002.px&type=pcaxis&L=0>
6. Obando I, Sánchez-Tatay D, Molinos-Quintana A, Delgado-Pecellina I, Porras A, Morillo-Gutiérrez B, et al. Epidemiología de la colonización nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* en niños menores de 6 años de la ciudad de Sevilla. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2011;29:581-6.
7. García Vera C, Ruiz Andrés MA, Arana Navarro T, Moneo Hernández I, Castillo Laita JA, Macipe Costa RM, et al. Serotipos de neumococo en nasofaringe de niños preescolares sanos tras la vacunación antineumocócica conjugada heptavalente. *Med Clin (Barc).* 2011;137:1-7.
8. Harboe ZB, Slotved H-C, Konradsen HB, Kaltoft MS. A Pneumococcal Carriage Study in Danish Pre-school Children before the introduction of pneumococcal conjugate vaccination. *Open Microbiol J.* 2012;6:40-4.
9. Lakshman R, Murdoch C, Race G, Burkinshaw R, Shaw L, Finn A. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children following heptavalent pneumococcal conjugate vaccination in infancy. *Arch Dis Child.* 2003;88: 211-4.
10. López B, Cima MD, Vazquez F, Fenoll A, Gutiérrez J, Fidalgo C, et al. Epidemiological study of *Streptococcus pneumoniae* carriers in healthy primary-school children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18:771-6.
11. Garcia-de-Lomas J, Gimeno C, Millas C, Bermejo M, Lázaro MA, Navarro D, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric carriers in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16:11-3.
12. Calbo E, Díaz A, Cañadell E, Fábrega J, Uriz S, Xercavins M, et al. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: Early impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12: 867-72.
13. Wroe PC, Lee GM, Finkelstein JA, Pelton SI, Hanage WP, Lipsitch M, et al. Pneumococcal carriage and antibiotic resistance in young children before 13-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:249-54.
14. Tocheva AS, Jefferies JM, Rubery H, Bennett J, Afimeke G, Garland J, et al. Declining serotype coverage of new pneumococcal conjugate vaccines relating to the carriage of *Streptococcus pneumoniae* in young children. *Vaccine.* 2011;29:4400-4.
15. Vestreheim DF, Arne Høiby E, Aaberge IS, Caugant DA. Impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on carriage among children in Norway. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17:325-34.
16. Marchisio P, Esposito S, Schito JC, Marchese A, Cavagna R, Principi N, and the Hercules Project Collaborative Group. *Streptococcus pneumoniae* in healthy children: Implications for the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:479-84.
17. Hsieh Y-C, Chiu C-H, Chang K-Y, Huang Y-C, Chen C-J, Kuo C-Y, et al. The impact of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on risk factors for *Streptococcus pneumoniae* carriage in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31: e163-8.
18. Ho PL, Chiu SS, Chan MY, Ang I, Chow KH, Lau YL. Changes in nasopharyngeal carriage and serotype distribution of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;71:327-34.
19. Sánchez-Tatay D, Arroyo LA, Tarragó D, Lirola MJ, Porras A, Fenoll A, et al. Antibiotic susceptibility and molecular epidemiology of nasopharyngeal pneumococci from Spanish children. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:797-801.
20. Ansaldi F, de Florenti D, Canepa P, Zancolli M, Martini M, Orsi A, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* 7 years after implementation of vaccination program in a population with very high and long-lasting coverage, Italy. *Vaccine.* 2012;30:2288-94.
21. Grivea IN, Tsantoulis AG, Michoula AN, Syrogiannopoulos GA. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage with high heptavalent pneumococcal conjugate vaccine coverage in Central Greece. *Vaccine.* 2011;29:8882-7.
22. Dunais B, Bruno-Bazureau P, Carsenti-Dellamonica H, Toublou P, Pradier C. A decade-long surveillance of nasopharyngeal colonisation with *Streptococcus pneumoniae* among children attending day-care centres in south-eastern France: 1999-2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:837-43.
23. Rodrigues F, Foster D, Carmelo F, Serranho P, Gonçalves G, Januário L, et al. Progressive changes in pneumococcal carriage in children attending daycare in Portugal after 6 years of gradual conjugate vaccine introduction show falls in most residual vaccine serotypes but no net replacement or trends in diversity. *Vaccine.* 2012;30:3951-6.
24. Sá-Leão R, Nunes S, Brito-Avô A, Frazão N, Simões AS, Crisóstomo MI, et al. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotics carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1002-7.
25. Finkelstein JA, Huang SS, Daniel J, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Goldmann D, et al. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine era: Predictors of carriage in a multicommunity sample. *Pediatrics.* 2003;112:862-9.
26. Lee C-C, Middaugh NA, Howie SRC, Ezzati M. Association of secondhand smoke exposure with pediatric invasive bacterial disease and bacterial carriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2010;7:e1000374. doi: 10.1371/journal.pmed.1000374.