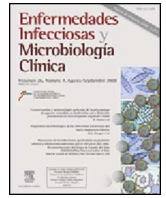




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Prevalencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* en atención primaria y factores asociados a la colonización



Albert Boada^{a,b}, Jesús Almeda^{c,d}, Elisabet Grenzner^{e,b}, Mariona Pons-Vigués^{b,f}, Rosa Morros^{b,f}, Rosa Juvé^{g,b}, Pere J. Simonet^{c,h,i}, Casper D.J. den Heijer^j y Bonaventura Bolívar^{b,f,*}

^a Equip d'Atenció Primària Guinardó Baix (Barcelona 7-G), Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^b Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, España

^c Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Sud, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Cornellà de Llobregat, España

^d CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

^e Laboratori Clínic l'Hospitalet (ICS Metropolitana Sud), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^f Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Barcelona, España

^g Laboratori Clínic Bon Pastor, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^h Departament de Ciències Clíniques, Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España

ⁱ Equip d'Atenció Primària Viladecans-2, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Metropolitana Sud, Institut Català de la Salut, Gavà, Barcelona, España

^j Department of Medical Microbiology, Maastricht University Medical Centre/CAPHRI, Maastricht, Países Bajos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de marzo de 2014

Aceptado el 24 de octubre de 2014

On-line el 21 de enero de 2015

Palabras clave:

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Atención Primaria de Salud

Portador sano/epidemiología

R E S U M E N

Objetivo: Determinar la prevalencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) en personas atendidas en las consultas de Atención Primaria del área de Barcelona, así como los factores que se asocian a la condición de portador sano.

Métodos: Estudio transversal multicéntrico realizado entre 2010-2011, en el que participaron 27 profesionales de Atención Primaria. Se obtuvieron 3969 frotis nasales de población mayor de 4 años y sin signos de enfermedad infecciosa. Variables dependientes: ser portador de *S. aureus* y/o de *S. pneumoniae*. Variables independientes: características sociodemográficas, estado de salud, estado vacunal, ocupación laboral y convivencia con niños. Se realizó el análisis descriptivo, cálculo de la prevalencia de portadores sanos de *S. aureus* y/o de *S. pneumoniae* y se ajustaron modelos de regresión logística según edad.

Resultados: En niños de 4 a 14 años, la prevalencia de portadores de *S. aureus* fue 35,7%, de *S. pneumoniae* del 27,1% y co-colonizados del 5,8%. En adultos mayores de 14 años fue del 17,8, del 3,5 y del 0,5% respectivamente. En niños, ser portador de *S. aureus* se asoció con no presentar *S. pneumoniae*, y ser portador de *S. pneumoniae* con no presentar *S. aureus* y menor edad. En adultos, ser portador de *S. aureus* se asoció con ser hombre, menor edad y trabajar en sanidad, y ser portador de *S. pneumoniae* con convivir con menores de 6 años. La proporción de portadores co-colonizados es baja (1,0%).

Conclusiones: La prevalencia de portadores en niños es mayor que en los adultos. Salvo la edad, no se observan otros factores comunes que se asocian a la condición de portador sano de estas 2 bacterias por separado.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Prevalence of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* in Primary Care and factors associated with colonization

A B S T R A C T

Keywords:

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Objective: To determine (i) the prevalence of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) nasal carriage in Primary Health Care patients in area of Barcelona, and (ii) the factors associated with *S. aureus* and *S. pneumoniae* colonization.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bbolivar@idiapjgol.org (B. Bolívar).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.014>

0213-005X/© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Methods: Multi-center cross-sectional study conducted in 2010–2011 with the participation of 27 Primary Health Care professionals. Nasopharyngeal swabs were obtained from 3,969 patients over 4 years of age who did not present with any sign of infection. Dependent variables: *S.aureus* and/or *S.pneumoniae* carrier state. Independent variables: socio-demographic characteristics, health status, vaccination status, occupation, and living with children. A descriptive analysis was performed. The prevalence of carriers of *S.aureus* and/or *S.pneumoniae* was calculated and logistic regression models were adjusted by age.

Results: In children from 4 to 14 years old, the prevalence of *S.aureus* carriers was 35.7%, of *S.pneumoniae* 27.1%, and 5.8% were co-colonized. In adults older than 14 years old, the prevalence was 17.8%, 3.5%, and 0.5%, respectively. In children, *S.aureus* carrier state was inversely associated with *S.pneumoniae* carrier state; *S.pneumoniae* was associated with younger age, and inversely associated with *S.aureus* carrier state. In adults, being a carrier of *S.aureus* was associated with male gender, younger age, and a health-related occupation, whereas *S.pneumoniae* carrier state was associated with living with children under 6 years of age. The proportion of co-colonized carriers was low (1.0%).

Conclusions: The proportion of *S.aureus* and *S.pneumoniae* carriers was higher in children than in adults. Age was the only factor associated with healthy carrier status for *S.aureus* and for *S.pneumoniae*.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades infecciosas son un motivo frecuente de consulta en atención primaria (AP) que implica una elevada prescripción de antibióticos. Sin embargo, el consumo excesivo o inadecuado de antibióticos conlleva la aparición de resistencias, lo cual genera un importante problema en el manejo de las enfermedades infecciosas. En el Estado Español este problema es especialmente relevante ya que existe un alto nivel de resistencias a los antibióticos comparado con otros países europeos¹.

Actualmente existen importantes problemas con las resistencias observadas en *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) y *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) en la comunidad²; el primero, por la aparición de resistencia a meticilina asociada a la comunidad, y el segundo, por el creciente aumento de resistencias a macrólidos en la población general y a fluoroquinolonas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica³, aunque la introducción de las vacunas conjugadas antineumocócicas ha disminuido las resistencias en población infantil de los serotipos incluidos en estas⁴. La diseminación de estas bacterias en la comunidad es frecuente que la realicen los portadores asintomáticos⁵. Sin embargo, existen pocos estudios en España^{6,7} y a nivel internacional^{8,9} sobre portadores de bacterias realizados exclusivamente en AP y la mayoría de ellos están orientados a valorar cuáles son los factores asociados al estado portador y la relación con las resistencias bacterianas en colectivos concretos, como trabajadores de centros sanitarios o niños en escuelas.

Los factores conocidos que aumentan la posibilidad del estado portador de *S.pneumoniae* son la presencia de hermanos de menor edad, la asistencia a guarderías, ser asmático o haber tenido una infección respiratoria de vías altas los días previos¹⁰. Por otra parte, el consumo de antibióticos durante el mes previo puede disminuir la posibilidad de ser portador de bacterias⁶. Respecto a *S.aureus*, los estudios se han centrado en los factores asociados para ser portador de *S.aureus* resistente a meticilina, asociándose la toma de antibióticos los 12 meses previos y el antecedente de ingresos hospitalarios o en residencias geriátricas¹¹.

Este trabajo tiene como objetivo describir la prevalencia de portadores de *S.aureus* y de *S.pneumoniae* en personas atendidas en las consultas de AP del área de Barcelona, así como los factores que se asocian a la condición de portador sano. Puesto que ambas bacterias pueden colonizar la mucosa nasal de personas sanas, se ha escogido esta localización para el estudio de portadores.

Este estudio forma parte del proyecto europeo APRES¹², uno de cuyos objetivos es estudiar la sensibilidad antibiótica de dos especies pertenecientes a la microbiota comensal con la finalidad de relacionarla con el consumo de antibióticos y posibilitar

la redacción de guías de tratamiento de enfermedades infecciosas acordes con el mapa actual de resistencias.

Métodos

Diseño, población de estudio, muestra y recogida de datos

Estudio transversal multicéntrico realizado en consultas de AP del área de Barcelona (Barcelona ciudad y Baix Llobregat) en 2010–2011.

La población de estudio se estableció según las directrices del proyecto APRES¹²: personas de 4 o más años que acudieron a las consultas de AP sin presentar signos de enfermedad infecciosa. Los criterios de inclusión fueron: ser paciente de la consulta desde al menos un año antes del estudio y no haber tomado antibióticos ni ingresado en ningún centro sanitario los 3 meses previos. Los criterios de exclusión fueron: consultar por una enfermedad infecciosa y tener una enfermedad terminal o inmunosupresión.

Para el cálculo de la muestra, se precisarían 610 sujetos para detectar una diferencia igual o superior al 5% si se asume que la proporción de *S.aureus* en el grupo de referencia es del 23%¹³, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, y estimándose en un 5% la tasa de reposición por pérdidas de información o participación. De la misma manera, se precisarían 1.983 sujetos para detectar una diferencia igual o superior al 1,5% si se asume que la proporción de *S.pneumoniae* en el grupo de referencia es del 5,3%¹⁴, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, y estimándose en un 5% la tasa de pérdidas.

El número de muestras requeridas para el estudio europeo¹² era más elevado (4000), permitiendo discriminar diferencias iguales o superiores al 2% para *S.aureus* y al 1% para *S.pneumoniae*, con la misma asunción de riesgos y pérdidas.

En consecuencia, se planificó recoger 4000 frotis nasales de pacientes (3600 muestras en mayores de 15 años y 400 en niños entre 4 y 14 años según distribución requerida del estudio APRES¹²). Para ello se seleccionaron voluntariamente 26 consultas de AP: 18 de medicina de familia y 8 de pediatría. El número previsto de muestras a recoger se estableció en 200 muestras por consulta de medicina de familia y 50 por consulta de pediatría. La selección se hizo a un ritmo de unos 12 pacientes por semana en las de medicina de familia y de 3 pacientes por semana en las de pediatría, distribuidos entre lunes y jueves, para poder obtener muestras durante el período de estudio de octubre 2010 hasta mayo 2011.

En el momento de la recogida de la muestra, cada participante contestó una encuesta autoadministrada sobre características

socio-demográficas, estado de salud, estado vacunal, ocupación laboral y de convivencia con niños. En el caso de la población menor de edad, los padres contestaron la encuesta.

Las muestras se recogieron en hisopos con medio de transporte Amies agar con carbón, conservándose a temperatura ambiente hasta su procesamiento. Posteriormente se enviaron a 2 laboratorios del área del estudio: *Laboratori Clínic l'Hospitalet* y *Laboratori Clínic Bon Pastor*. Se excluyeron para aislamiento de *S.pneumoniae* las muestras que llegaron al laboratorio con una demora superior a 48 horas¹² que sin embargo fueron válidas para el aislamiento de *S.aureus* si se demoraban hasta 5 días, según consenso de los laboratorios participantes en el estudio. Los frotis nasales se procesaron según el protocolo establecido¹²: siembra en placas de agar sangre y agar sangre con gentamicina e incubación durante 18-24 horas a 35-37 °C en atmósfera de 5% de CO₂. Se valoró el aislamiento de colonias compatibles morfológicamente con *S.aureus* y *S.pneumoniae*. La identificación de *S.aureus* se realizó mediante la prueba de coagulasa en tubo y la de *S.pneumoniae* mediante sensibilidad a optoquina. En los aislamientos con identificación no concluyente, se realizó la identificación bioquímica mediante el sistema Vitek2.

Variables

Las variables dependientes dicotómicas estudiadas fueron el estado de portador de *S.aureus* y de *S.pneumoniae*, así como el estado de co-colonización por ambas bacterias en un mismo portador.

Las variables independientes fueron: sexo (hombre/mujer), edad (4-7 años, 8-14 años, 15-44 años, 45-64 años, 65 o más años), tiempo de residencia en España (menos de 3 y 3 o más años), número de visitas previas al médico de familia o pediatra en el último año (ninguna, entre 1 y 4, 5 o más visitas), presencia de enfermedad cutánea crónica previa (sí/no), convivencia con niños menores de 6 años (sí/no), vacunación antineumocócica previa (sí, no, no sabe), vacunación antigripal en los 2 años previos (sí/no), y en adultos, trabajar en guardería (sí/no), en atención sanitaria (sí/no) o en guarderías (sí/no).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo diferenciando entre niños (de 4 a 14 años) y adultos (15 o más años) y se calculó la prevalencia de portadores sanos para *S.aureus* y para *S.pneumoniae* por separado, y la prevalencia de portadores de ambos conjuntamente (co-colonizados).

En el análisis bivariado, las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresan como media (\bar{x}) y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico dependiendo de la normalidad de la variable. Las diferencias entre individuos portadores de cada bacteria por separado y co-colonizados se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado para variables cualitativas o la prueba exacta de Fisher según el cumplimiento de las condiciones de aplicación. La comparación de grupos para variables cuantitativas se realizó mediante la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney según la normalidad de la variable. El nivel de significación escogido fue un 5%.

En el análisis multivariante (regresión logística) se tuvieron en cuenta las variables independientes del análisis bivariado que presentaban un valor $p < 0,2$. También se tuvieron en cuenta la edad y el sexo como variables confusoras según criterio clínico. Los modelos se ajustaron utilizando la estrategia «stepwise». Los resultados se expresan mediante odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Para el análisis estadístico se utilizó el programa PASW statistics 18.0 (SPSS Inc., an IBM Co. Chicago, Illinois, USA).

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del IDIAP Jordi Gol y cada participante de forma voluntaria firmó el consentimiento informado. En el caso de los menores de edad, el padre/madre o tutor legal fue quien lo firmó. Se garantizó el anonimato y la confidencialidad, así como la protección de los datos.

Resultados

Las muestras fueron recogidas en 27 consultas de AP y no en 26 como estaba planificado, debido a que un profesional de medicina de familia solo consiguió alcanzar 100 muestras. De las 4001 muestras recogidas, 3969 fueron válidas para el procesamiento. Se excluyeron 32 muestras debido a errores en la identificación, a la ausencia del cuestionario o por duplicación en la toma de muestra. Se obtuvieron 384 muestras nasales en niños y 3585 muestras de adultos. Todas las muestras se procesaron para *S.aureus* y 3898 para *S.pneumoniae* (380 en niños y 3518 en adultos) debido a una demora en el transporte.

La **tabla 1** muestra las características de la población estudiada. Las mujeres presentaron una mayor proporción de 5 o más visitas en el último año, de trabajar en atención sanitaria o guarderías, y de vacunación tanto para neumococo como para gripe. Existió una mayor proporción de mayores de 65 años entre los hombres.

La prevalencia global de portadores de *S.aureus* fue de 19,6%, 35,7% en niños y 17,8% en adultos ($p < 0,001$). La prevalencia global de portadores de *S.pneumoniae* fue de 5,8%, 27,1% en niños y 3,5% en adultos ($p = 0,014$). La proporción de portadores entre los hombres fue mayor en los dos casos.

Las **tablas 2 y 3** muestran los resultados del análisis bivariado en población infantil y en adultos respectivamente. En la población infantil, los portadores de *S.aureus* tuvieron menos probabilidad de ser portadores de *S.pneumoniae* ($p < 0,001$) y viceversa: los portadores de *S.pneumoniae* tuvieron menos probabilidad de ser portadores de *S.aureus* ($p < 0,001$). Entre las muestras procesadas para *S.pneumoniae* 94 niños (24,8%) estaban vacunados contra *S.pneumoniae*, de los cuales 36 (38,3% de los vacunados) fueron portadores. El estado portador de *S.pneumoniae* fue más prevalente entre los 4 y 7 años ($p < 0,001$), en aquellos niños vacunados contra *S.pneumoniae* ($p = 0,003$) y en aquellos participantes que habían acudido previamente a la consulta 5 o más veces ($p = 0,028$).

En adultos, entre las muestras procesadas para *S.aureus* 1014 (29,3%) casos estaban vacunados para *S.pneumoniae*, de los cuales 159 (15,7% de los vacunados) fueron portadores de *S.aureus*. Ser portador de *S.aureus* fue más frecuente en hombres ($p < 0,001$), en personas menores de 65 años ($p < 0,001$), en trabajadores sanitarios ($p = 0,012$), y en aquellas personas vacunadas previamente contra *S.pneumoniae* ($p = 0,033$). Los portadores de *S.pneumoniae* fueron principalmente hombres ($p = 0,035$) y personas que convivían con menores de 6 años ($p = 0,003$).

La **tabla 4** muestra los resultados de los modelos multivariantes de regresión logística en población infantil. Los niños no portadores de *S.pneumoniae* tuvieron tres veces más probabilidades (OR = 3,1 – IC 95% 1,755–5,538) de ser portadores de *S.aureus*. Tener menor edad y convivir con otros niños menores de 6 años se relacionaba con ser portadores de *S.aureus*, siendo explicativas en el modelo pero no significativas. Los niños no portadores de *S.aureus* tuvieron 3,3 más probabilidades (OR = 3,3 – IC 95% 1,813–6,019) de ser portadores de *S.pneumoniae*, y la probabilidad de ser portador de *S.pneumoniae* disminuía un 28% por cada año que aumentaba la edad. Haber tenido 5 o más visitas fue una variable explicativa en el modelo pero no significativa.

Tabla 1
Características generales de la población estudiada y distribución según sexo

Variable	Categoría	N válido	Total		Mujer 2.319 (58,4%)		Hombre 1.650 (41,6%)		p
			N	%	N	%	N	%	
Edad	4-7 años	3.969	116	2,9	62	2,7	54	3,3	0,041
	8-14 años		268	6,8	138	6,0	130	7,9	
	15-44 años		1.282	32,3	777	33,5	505	30,6	
	45-64 años		1.089	27,4	646	27,9	443	26,8	
	≥ 65 años		1.214	30,6	696	30,0	518	31,4	
Tiempo en el país	< 3 años	3.675	36	0,9	21	0,9	15	0,9	0,997
	≥ 3 años		3.639	99,1	2.145	99,1	1.530	99,1	
Visitas previas el último año	Ninguna visita	3.809	186	4,9	97	4,4	89	5,6	0,004
	Entre 1-4		2.217	58,2	1.262	56,7	955	60,3	
	5 o más		1.406	36,9	866	38,9	540	34,1	
Ocupación: ganadería	No/no contesta	3.539	3.525	99,6	2.091	99,7	1.434	99,4	0,211
	Sí		14	0,4	6	0,3	8	0,6	
Ocupación: atención sanitaria	No/no contesta	3.539	3.413	96,4	1.990	94,9	1.423	98,7	< 0,001
	Sí		126	3,6	107	5,1	19	1,3	
Ocupación: guardería	No/no contesta	3.539	3.463	97,9	2.038	97,2	1.425	98,8	0,001
	Sí		76	2,1	59	2,8	17	1,2	
Enfermedad piel	No	3.798	3.569	94,0	2.075	94,4	1.494	93,4	0,188
	Sí		229	6,0	123	5,6	106	6,6	
Niños < 6 años en casa	No	3.810	556	14,6	1.895	85,2	1.359	85,7	0,679
	Sí		3.254	85,4	329	14,8	227	14,3	
Vacuna neumococo*	No	3.846	2.691	70,0	1.600	71,4	1.091	68,0	0,056
	Sí		1.109	28,8	613	27,4	496	30,9	
	No sabe		46	1,2	28	1,2	18	1,1	
Vacuna gripe 2 años anteriores	No	3.768	2.350	62,4	1.401	63,9	949	60,3	0,023
	Sí		1.418	37,6	792	36,1	626	39,7	
Portador de <i>S. aureus</i>	Negativo	3.969	3.193	80,4	1.919	82,8	1.274	77,2	< 0,001
	Positivo		776	19,6	400	17,2	376	22,8	
Portador de <i>S. pneumoniae</i>	Negativo	3.898	3.671	94,2	2.163	95,0	1.508	93,1	0,014
	Positivo		227	5,8	115	5,0	112	6,9	
		N válido	Media	DE	Media	DE	Media	DE	p
Edad	Años	3.969	49,33	22,16	49,42	21,67	49,23	22,64	0,791

* Valor de p para comparar exclusivamente no/sí: 0,017.
DE: desviación estándar.

Tabla 2
Resultados del análisis bivariado de portadores de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* en población infantil (4-14 años)

Variable	Categoría	<i>S.aureus</i>						<i>S.pneumoniae</i>					
		N válido	Negativo 247 (64,3%)		Positivo 137 (35,7%)		p	N válido	Negativo 277 (72,9%)		Positivo 103 (27,1%)		p
			N	%	N	%			N	%			
Sexo	Hombre	384	112	60,9	72	39,1	0,175	380	133	72,7	50	27,3	0,927
	Mujer		135	67,5	65	32,5		144	73,1	53	26,9		
Edad	4-7 años	384	76	65,5	40	34,5	0,748	380	60	51,7	56	48,3	< 0,001
	8-14 años		171	63,8	97	36,2		217	82,2	47	17,8		
Tiempo en el país	< 3 años	376	3	60,0	2	40,0	1,000	372	4	80,0	1	20,0	1,000
	≥ 3 años		237	63,9	134	36,1		268	73,0	99	27,0		
Visitas previas el último año*	Ninguna visita	380	10	66,7	5	33,3	0,910	377	11	73,3	4	26,7	0,089
	Entre 1-4		164	65,3	87	34,7		190	76,3	59	23,7		
	5 o más		72	63,2	42	36,8		73	65,2	39	34,8		
Enfermedad de la piel	No	381	227	65,4	120	34,6	0,267	377	253	73,8	90	26,2	0,134
	Sí		19	55,9	15	44,1		21	61,8	13	38,2		
Niños < 6 años en casa	No	380	164	61,9	101	38,1	0,110	376	194	74,0	68	26,0	0,343
	Sí		81	70,4	34	29,6		79	69,3	35	30,7		
Vacuna neumococo**	No	383	184	65,0	99	35,0	0,699	379	216	77,1	64	22,9	0,003
	Sí		59	62,1	36	37,9		58	61,7	36	38,3		
	No sabe		4	80,0	1	20,0		2	40,0	3	60,0		
Vacuna gripe 2 años anteriores	No	382	224	64,7	122	35,3	0,665	378	250	73,1	92	26,9	0,910
	Sí		22	61,1	14	38,9		26	72,2	10	27,8		
Portador de <i>S. aureus</i>	Negativo	380	164	59,2	113	40,8	< 0,001	380	164	66,9	81	33,1	< 0,001
	Positivo		81	78,6	22	21,4		113	83,7	22	16,3		
Portador de <i>S. pneumoniae</i>	Negativo	380	164	59,2	113	40,8	< 0,001	380	164	66,9	81	33,1	< 0,001
	Positivo		81	78,6	22	21,4		113	83,7	22	16,3		
		N válido	Media	DE	Media	DE	p	N válido	Media	DE	Media	DE	p
Edad	Años	384	9,49	3,075	9,34	2,616	0,631	380	10,08	2,780	7,61	2,474	< 0,001

* Valor de p para comparar exclusivamente entre 1-4 visitas/5 o más visitas: 0,686 para *S.aureus* y 0,028 para *S.pneumoniae*.

** Valor de p para comparar exclusivamente no/sí: 0,608 para *S.aureus* y 0,003 para *S.pneumoniae*.

DE: desviación estándar.

Tabla 3
Resultados del análisis bivariado de portadores de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* en población adulta (≥ 15 años)

Variable	Categoría	<i>S. aureus</i>						<i>S. pneumoniae</i>					
		N válido	Negativo 2.965 (82,2%)		Positivo 639 (17,8%)		p	N válido	Negativo 3.394(96,5%)		Positivo 124 (3,5%)		p
			N	%	N	%			N	%	N	%	
Sexo	Hombre	3.585	1.162	79,3	304	20,7	<0,001	3.518	1.375	95,7	62	4,3	0,035
	Mujer		1.784	84,2	335	15,8			2.019	97,0	62	3,0	
Edad	15-64 años	3.585	1.904	80,3	467	19,7	<0,001	3.518	2.234	96,2	89	3,8	0,169
	≥ 65 años		1.042	85,8	172	14,2			1.160	97,1	35	2,9	
Tiempo en el país	< 3 años	3.299	28	90,3	3	9,7	0,345	3.236	29	96,7	1	3,3	1,000
	≥ 3 años		2.679	82,0	589	18,0			3.095	96,5	111	3,5	
Visitas previas el último año*	Ninguna visita	3.429	137	80,1	34	19,9	0,201	3.364	166	97,1	5	2,9	0,362
	Entre 1-4		1.599	81,3	367	18,7			1.869	96,7	63	3,3	
	5 o más		1.080	83,6	212	16,4		1.208	95,8	53	4,2		
Ocupación: ganadería	No/NC*	3.539	2.898	82,8	627	17,2	1,000	3.472	3.337	96,5	121	3,5	1,000
	Sí		12	85,7	2	14,3			14	100,0	0	0,0	
Ocupación: At. sanitaria	No/NC*	3.539	2.817	82,5	596	17,5	0,012	3.472	3.232	96,5	117	3,5	1,000
	Sí		93	73,8	33	26,2			119	96,7	4	3,3	
Ocupación: guardería.	No/NC*	3.539	2.848	82,2	615	17,8	0,881	3.472	3.281	96,6	117	3,4	0,327
	Sí		62	81,6	14	18,4			70	94,6	4	5,4	
Enfermedad de la piel	No	3.417	2.656	82,4	566	17,6	0,077	3.353	3.055	96,4	114	3,6	0,811
	Sí		151	77,4	44	22,6			178	96,7	6	3,3	
Niños < 6 años en casa	No	3.430	2.466	82,5	523	17,5	0,426	3.363	2.831	96,7	97	3,3	0,003
	Sí		357	81,0	84	19,0			408	93,8	27	6,2	
Vacuna neumococo**	No	3.463	1.957	81,3	451	18,7	0,094	3.397	2.265	96,1	92	3,9	0,325
	Sí		855	84,3	159	15,7			971	97,1	29	2,9	
	No sabe		33	80,5	8	19,5			38	95,0	2	5,0	
Vacuna gripe 2 años anteriores	No	3.386	1.635	81,6	369	18,4	0,293	3.320	1.886	96,1	76	3,9	0,281
	Sí		1.147	83,0	235	17,0			1.315	96,8	43	3,2	
Portador de <i>S. aureus</i>	Negativo						0,214	3.518	2.781	96,3	107	3,7	0,214
	Positivo								613	97,3	17	2,7	
Portador de <i>S. pneumoniae</i>	Negativo	3.518	2.781	81,9	613	18,1	0,214						0,214
	Positivo		107	86,3	17	13,7							
		N válido	Media	DE	Media	DE	p	N válido	Media	DE	Media	DE	p
Edad	Años	3.585	54,27	18,669	50,59	18,575	<0,001	3.518	53,74	18,695	51,28	19,192	0,151

* Valor de p para comparar exclusivamente entre 1-4 visitas/5 o más visitas: 0,099 para *S.aureus* y 0,335 para *S.pneumoniae*.** Valor de p para comparar exclusivamente no/sí: 0,033 para *S.aureus* y 0,154 para *S.pneumoniae*.

NC: no contesta.

DE: desviación estándar.

Tabla 4
Modelos resultantes de regresión logística para *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* en la población infantil (4-14 años)

Variables	<i>S. aureus</i>						<i>S. pneumoniae</i>						
	No ajustado			Ajustado			No ajustado			Ajustado			
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	
No portador de <i>S pneumoniae</i>	2,575	1,518-4,368	<0,001	3,117	1,755 - 5,538	<0,001	No portador de <i>S. aureus</i>	2,537	1,495-4,304	0,001	3,304	1,813 - 6,019	<0,001
Otros niños < 6 años	1,467	0,916-2,350	0,111	1,590	0,971 - 2,601	0,065	Edad	0,719	0,655- 0,790	<0,001	0,719	0,651 - 0,793	<0,001
Edad	0,983	0,915-1,056	0,646	0,921	0,848 -1,000	0,051	5 o más consultas	0,581	0,357-0,945	0,029	0,638	0,371-1,096	0,103
Constante				0,367		0,014	Constante				3,974		0,006

OR: odds ratio

La **tabla 5** muestra los resultados de los modelos multivariantes de regresión logística en población adulta. Aquellas personas que trabajaban en atención sanitaria tuvieron 1,6 veces más probabilidades de ser portadores de *S.aureus* y los hombres 1,4 veces más. Por cada año que aumentaba la edad, disminuía un 1% las probabilidades de ser portador de *S.aureus*. Por el contrario, los adultos que convivían con niños menores de 6 años tuvieron casi 2 veces más probabilidades (OR = 1,8 - IC 95% 1,100-2,869) de ser portadores de *S.pneumoniae*. Haber tenido 5 o más visitas durante

el último año fue una variable explicativa en el modelo pero no significativa.

La prevalencia de portadores co-colonizados por las dos bacterias fue de 1,0% (39/3898 casos), 5,8% (22/380) en niños y 0,5% (17/3518) en adultos ($p < 0,001$). Al comparar el grupo de co-colonizados en niños con el grupo libre de ambas bacterias se encontró asociación con una menor edad (\bar{x} [DE] = 7,6 [2,0] vs. 10,4 [2,9] años, $p < 0,001$), tener 5 o más visitas durante el último año ($p = 0,002$), estar vacunado contra *S.pneumoniae* ($p = 0,008$) y

Tabla 5
Modelos resultantes de regresión logística para *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* en la población adulta (≥ 15 años)

Variables	<i>S. aureus</i>						Variables	<i>S. pneumoniae</i>					
	No ajustado			Ajustado				No ajustado			Ajustado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p		OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Sexo	1,393	1,173 - 1,655	<0,001	1,374	1,139 - 1,658	0,001	Niños < 6 años	1,966	1,266 - 3,052	0,003	1,776	1,100 - 2,869	0,019
Ocupación sanitaria	1,671	1,112 - 2,509	0,013	1,620	1,008 - 2,603	0,046	5 o más consultas	0,746	0,513 - 1,086	0,127	0,726	0,498 - 1,060	0,097
Edad Constante	0,990	0,985 - 0,994	<0,001	0,991	0,986 - 0,996	<0,001	Constante				0,043		<0,001
				0,303		<0,001							

OR: odds ratio.

padecer alguna enfermedad de piel ($p=0,029$). Al comparar ambos grupos en la población adulta, la co-colonización mostró asociación con ser más joven (\bar{x} [DE] = 43,1 [8,16] vs. 54,3 [7,18] años, $p=0,012$), convivencia con niños menores de 6 años ($p<0,001$) y ser hombre ($p=0,009$).

Discusión

La prevalencia de portadores nasales de *S.aureus* en la población infantil de nuestro estudio es parecida a la de la literatura¹⁵. En cambio, en los adultos, la prevalencia de portadores nasales para *S.aureus* encontrada es menor que la referida en estudios previos, aunque es ampliamente conocida la variabilidad entre diferentes países o grupos de población¹⁶. También debe tenerse en cuenta, que *S.aureus* puede ser aislado como germen portador en diferentes localizaciones además de las fosas nasales. Dado que en nuestro estudio se procedió solamente al aislamiento nasal, es probable que las prevalencias de portadores pudieran ser mayores que las detectadas en caso de haber estudiado el aislamiento de la bacteria también en otras localizaciones¹⁷.

Según el estudio APRES, que analiza muestras de personas de 9 países europeos (que incluyen nuestra población de estudio), la prevalencia global de *S.aureus* fue del 21,6% (con un rango de prevalencia ajustada por edad entre 12,7% en Hungría y 29,4% en Suecia). La prevalencia de nuestro estudio está entre las menores de los países estudiados sobre todo en la población mayor de 19 años¹⁸.

Está documentada la asociación negativa entre ser portador de *S.aureus* respecto a ser portador de *S.pneumoniae* en población infantil¹⁹, tal como aparece en nuestros resultados. Los factores asociados al estado de portador de *S.aureus* en población adulta encontrados coinciden con los estudios previos: el sexo masculino²⁰, la edad inferior a 65 años²¹ y la ocupación sanitaria²².

La prevalencia de *S.pneumoniae* encontrada en nuestro estudio es similar a la de otros estudios de nuestro entorno con población infantil en AP (entre 31 y 33%)^{6,7}. Al contrario, la prevalencia es menor si se compara con población infantil sana entre 6 meses y 3 años que acude a guarderías y al usar técnicas de amplificación más sensibles que el cultivo y que pueden aumentar la capacidad de detección de *S.pneumoniae* (89%)²³. También la prevalencia del estado portador para *S.pneumoniae* en niños es similar en estudios internacionales (22,5%)²⁴ y varía en función de la edad de los participantes. En adultos, las prevalencias de portadores para *S.pneumoniae* son similares a estudios previos: del 4 al 8% en adultos sanos²⁵.

Entre los factores que influyen en el estado portador de *S.pneumoniae* en niños destacan no ser portador de *S.aureus*²⁰ y la edad entre 4 y 7 años, coincidiendo con la literatura⁷. Se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios se realizan en edades preescolares, que no incluyen mayores de 6 años. Por el contrario, no se obtiene relación entre ser portador de *S.pneumoniae* y

la convivencia con menores de 6 años, aunque en la literatura sí parece encontrarse esta relación^{7,8}.

Se ha detectado una relación entre estado portador de *S.pneumoniae* en niños y la vacunación antineumocócica en el análisis bivariado. Debemos destacar que en nuestro análisis hemos excluido el grupo de población infantil que desconoce su estado vacunal, aunque al estar poco representado en nuestra muestra no suponía un cambio de tendencia en el resultado. Algunos estudios señalan que existe una desviación del estado portador hacia los serotipos no vacunados, mientras que disminuyen aquellos serotipos presentes en las vacunas⁸. Al no incluir nuestro estudio el tipado de las bacterias, no hemos podido concretar si existe esta desviación de serotipos.

Las consultas previas al pediatra aparecen en el análisis bivariado como otro factor asociado en los niños para el estado portador para *S.pneumoniae*, coincidiendo con un estudio previo²⁶; pero esta relación desaparece en el modelo de regresión.

En adultos, detectamos como factor asociado al estado portador de *S. pneumoniae* la convivencia con niños menores de 6 años, dato que según nuestro conocimiento, se conoce poco en literatura previa probablemente por los escasos estudios realizados en esta franja de edad²⁷.

Respecto al sexo hay resultados controvertidos: se detecta relación en un estudio previo²⁸, aunque también existen estudios donde no se aprecia²⁵. En este estudio la relación existente entre ser hombre y portador de *S.pneumoniae* que se obtiene en el análisis bivariado no se confirma en el modelo de regresión multivariado.

Existe un grupo de pacientes co-colonizados por *S.aureus* y *S.pneumoniae*, más prevalente en niños de menor edad, que se visitan más de 5 veces al año, vacunados previamente de *S.pneumoniae* y que han padecido enfermedades cutáneas. Esta co-colonización en niños se ha detectado previamente, aunque sin que se detallen los factores relacionados²⁹. En adultos la co-colonización se relaciona con menor edad, la convivencia con menores de 6 años y ser hombre. Según nuestro conocimiento, no existen estudios previos que relacionen estos factores.

Fortalezas y limitaciones

Este estudio pretende conocer el estado de portador de *S.aureus* y *S.pneumoniae* en una población definida, representativa de la población general, pediátrica y adulta así como los factores que pueden influir en él. La población estudiada corresponde íntegramente a pacientes atendidos en AP que acuden a su consulta habitual, y con participación de un amplio rango de edad. No conocemos estudios previos en nuestro medio que se refieran al estado portador nasal de estas dos bacterias en edad pediátrica y adultos. Por ello, los datos obtenidos pueden considerarse una aportación novedosa al conocimiento del estado de portador de la población general residente en zonas urbanas que acuden a AP. Además, los datos tienen interés por el rigor y estandarización en el protocolo de inclusión de la muestra de población estudiada que facilitará la

comparación con resultados de otros países en el proyecto europeo APRES.

Los resultados obtenidos posiblemente no sean extrapolables a zonas menos pobladas o de características rurales y con mayor presencia de industria ganadera. No se solicitaron datos respecto al consumo previo de antibióticos, pero al establecer como criterio de inclusión no haber consumido antibióticos los 3 meses previos se acota esta limitación. El conocimiento de resistencias a antibióticos y el consumo previo de los mismos serán objeto de posteriores estudios dentro del proyecto APRES.

Otra posible limitación es que el porcentaje de niños portadores de *S. pneumoniae* podría haber sido algo más alto si las muestras se hubieran tomado mediante frotis nasofaríngeo³⁰, pero el protocolo del estudio APRES establecía la recogida exclusiva de frotis nasal, tanto en adultos como en población infantil, lo que permitía poder realizar la comparación entre los países participantes en el estudio.

Conclusiones

Este estudio ha permitido conocer las prevalencias y los factores asociados a los estados portadores nasales de dos de las bacterias que causan más patología en nuestro medio. En niños existe una relación inversa entre ser portador de *S.aureus* y ser portador de *S.pneumoniae*. El estado portador de *S.pneumoniae* en niños disminuye según aumenta la edad. En adultos el estado portador de *S.aureus* se relaciona con el sexo masculino, la edad inferior a 65 años y la ocupación sanitaria. La convivencia con menores de 6 años se relaciona con el estado portador de *S.pneumoniae* en adultos. El grupo de pacientes co-portadores de *S.aureus* y *S.pneumoniae* es bajo, pero significativamente mayor en niños.

Financiación

European Commission, 7th Framework Programme (grant agreement 223083).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los pacientes y profesionales de Atención Primaria que han participado, así como a Laura Prats y a Edurne Zabaleta su ayuda en el desarrollo del proyecto.

También agradecemos a François Schellevis, Mike Pringle, Ellen Stobberingh, Herman Goossens y Gilles Hebbrecht la dirección y coordinación del proyecto APRES.

Este trabajo ha sido realizado en el marco del Doctorado en Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona del doctorando Albert Boada Valmaseda.

Bibliografía

- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365:579–87.
- EASAC [European Academies Science Advisory Council]. En: Tackling antibacterial resistance in Europe. London: The Royal Society; 2007.
- Domenech A, Ardanuy C, Pallares R, Grau I, Santos S, Adela G, et al. Some Pneumococcal serotypes are more frequently associated with relapses of acute exacerbations in COPD patients. *PLoS One*. 2013;8:e59027.
- Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:402–10.
- Levy SB. Antibiotic resistance: the problem intensifies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57:1446–50.
- Sanchez-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.
- Obando I, Sánchez-Tatay D, Molinos-Quintana A, Delgado-Pecellin I, Porras A, Morillo-Gutiérrez B, et al. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children < 6 years old in Seville. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:581–6.
- Pebody RG, Morgan O, Choi Y, George R, Hussain M, Andrews N. Use of antibiotics and risk factors for carriage of *Streptococcus pneumoniae*: a longitudinal household study in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2009;137:555–61.
- 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.
- Jounio U, Juvonen R, Bloigu A, Silvennoinen-Kassinen S, Kajjalainen T, Kauma H, et al. Pneumococcal carriage is more common in asthmatic than in non-asthmatic young men. *Clin Respir J*. 2010;4:222–9.
- Costelloe C, Lovering A, Montgomery A, Lewis D, McNulty C, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in community-resident adults: a controlled observational study. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:135–41.
- Van Bijnen EM, den Heijer CD, Paget WJ, Stobberingh EE, Verheij RA, Bruggeman CA, et al. The appropriateness of prescribing antibiotics in the community in Europe: study design. *BMC Infect Dis*. 2011;11:293.
- Donker GA, Deurenberg RH, Driessen C, Sebastian S, Nys S, Stobberingh EE. The population structure of *Staphylococcus aureus* among general practice patients from The Netherlands. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:137–43.
- Palma AA, Kajjalainen T, Saukkoriipi A, Leinonen M, Kilpi TM. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and pneumococcal urine antigen test in healthy elderly subjects. *Scand J Infect Dis*. 2012;44:433–8.
- Gorwitz RJ. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. *J Infect Dis*. 2008;197:1226–34.
- Sivaraman K, Venkataraman N, Cole AM. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and its contributing factors. *Future Microbiol*. 2009;4:999–1008.
- Senn L, Basset P, Nahimana I, Zanetti G, Blanc DS. Which anatomical sites should be sampled for screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage by culture or by rapid PCR test. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E31–3.
- Den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, Bruggeman CA, et al. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:409–15.
- Regev-Yochay G, Dagan R, Raz M, Carmeli Y, Shainberg B, Derazne E, et al. Association between carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in Children. *JAMA*. 2004;292:716–20.
- Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, Luijckx A, de Groot R, Rümke HC, et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet*. 2004;363:1871–2.
- Graham PL 3rd, Lin SX, Larson EL. A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Ann Intern Med*. 2006;144:318–25.
- Wolf J, Daley AJ, Tilse MH, Nimmo GR, Bell S, Howell AJ, et al. Antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* isolates from Australian children. *J Paediatr Child Health*. 2010;46:404–11.
- Ercibengoa M, Arostegi N, Marimón JM, Alonso M, Pérez-Trallero E. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal carriage in healthy children attending a day care center in northern Spain Influence of detection techniques on the results. *BMC Infect Dis*. 2012;12:69.
- Ozdemir B, Beyazova U, Camurdan AD, Sultan N, Ozkan S, Sahin F. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Turkish infants. *J Infect*. 2008;56:332–9.
- Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, Pinco E, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*. 2004;38:632–9.
- Sleeman KL, Daniels L, Gardiner M, Griffiths D, Deeks JJ, Dagan R, et al. Acquisition of *Streptococcus pneumoniae* and nonspecific morbidity in infants and their families: a cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:121–7.
- Ansaldi F, de Florentiis D, Canepa P, Ceravolo A, Rappazzo E, Iudici R, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy adults aged 60 years or over in a population with very high and long-lasting pneumococcal conjugate vaccine coverage in children: Rationale and perspectives for PCV13 implementation. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:614–20.
- Mackenzie GA, Leach AJ, Carapetis JR, Fisher J, Morris PS. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of respiratory bacterial pathogens in children and adults: cross-sectional surveys in a population with high rates of pneumococcal disease. *BMC Infect Dis*. 2010;10:304.
- Quintero B, Araque M, van der Gaast-de Jongh C, Escalona F, Correa M, Morillo-Puente S, et al. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* colonization in healthy Venezuelan children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:7–19.
- O'Brien KL, Nohynek H, World Health Organization Pneumococcal Vaccine Trials Carriage Working Group. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:e1–11. Erratum in: *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:185.