

ARTICULO ORIGINAL

Colonización nasofaríngea y resistencia antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* en niños de una guardería en Santa Fe de Bogotá.

Ingrid J. Peñuela¹, Aura Lucía Leal², Elizabeth Castañeda¹

Resumen

Streptococcus pneumoniae es el principal agente etiológico bacteriano de infección respiratoria aguda en niños. Esta bacteria coloniza la nasofaringe desde el momento del nacimiento, y el hombre se constituye, así, en el reservorio de la infección. La atención mundial se centra actualmente en la propagación de los aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a los antimicrobianos. El objetivo de este estudio fue el de establecer, mediante un seguimiento de seis meses, el porcentaje de colonización por *S. pneumoniae* en un grupo de 20 niños menores de 2 años que asistían a una guardería, así como la distribución de los tipos capsulares de los aislamientos recuperados y los patrones de susceptibilidad antimicrobiana. Se obtuvieron 98 muestras nasofaríngeas con las que se estableció un porcentaje global de colonización por *S. pneumoniae* de 69%. Todos los niños fueron colonizados, por lo menos una vez durante el tiempo de estudio. Los serotipos más frecuentes fueron: 23F (41%), 19F (26%), 6A (10%) y 10A (6%) y la susceptibilidad disminuida a la penicilina (SDP) se estableció en 53%. La resistencia global al trimetoprim-sulfametoxazol (TMS) fue de 68%, al cloranfenicol de 43% y a la eritromicina de 3%. Los porcentajes de resistencia presentaron variaciones durante los meses de estudio. El 42% de los aislamientos fue multiresistente y el patrón predominante fue la asociación penicilina, TMS y cloranfenicol. Los serotipos con SDP fueron 23F (72%), 19F (11%), 23A (8%), 6A (6%) y 15 (3%). En la guardería en estudio, los datos obtenidos señalan el alto porcentaje de circulación de aislamientos con resistencia antimicrobiana, lo que constituye un factor de riesgo para su diseminación en la comunidad; también destacan la importancia de implementar un sistema de vigilancia con portadores, lo que permite monitorizar la susceptibilidad antimicrobiana de este patógeno.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, colonización nasofaríngea, resistencia antimicrobiana, guarderías, vigilancia.

Nasopharyngeal carriage and antimicrobial resistance to *Streptococcus pneumoniae* in children of a day care center in Santa Fe de Bogotá

Abstract

Streptococcus pneumoniae is the most important bacterial agent of acute respiratory disease in children less than 2 years old. *S. pneumoniae* colonizes the nasopharynx at

¹ Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

² Centro Control de Enfermedades, Subdirección de Epidemiología y LNR, Instituto Nacional de Salud, Santa Fe de Bogotá, D.C.

birth and human beings are the only reservoir for the disease. At present, the worldwide propagation of resistant *S. pneumoniae* strains is considered a public health problem. The aim of this study was to establish, during six months, the percentage of *S. pneumoniae* nasopharyngeal carriers in a population of 20 children less than 2 years old attending a day care center. Additionally, to determine the distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of the isolates recovered. The global percentage of colonization was 69%. All children were colonized at least once during the study period. The most frequent *S. pneumoniae* capsular types were 23F (41%), 19F (26%), 6A (10%) and 10A(6%) and diminished susceptibility to penicillin (DSP) was established in 53% of the isolates. Global resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMPSX) was 68%, to chloramphenicol, 43% and to erythromycin, 3%; besides, 42% of the isolates were multiresistant, being penicillin, TMPSX and chloramphenicol the most common pattern. The capsular types associated with DSP were 23F (72%), 19F (11%), 23A (8%), 6A (6%) and 15 (3%). The data showed the high percentage of colonization as well as antimicrobial resistance of the isolates with the potential risk of dissemination to the community. The data also underlined the importance of a surveillance system with carriers.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, nasopharyngeal carriers, antimicrobial resistance, day care centers, surveillance.

Introducción

Streptococcus pneumoniae es una causa común de morbilidad y mortalidad en niños y adultos a nivel mundial. Es el principal patógeno bacteriano causante de infecciones del tracto respiratorio y uno de los más importantes agentes etiológicos de sepsis y meningitis (1).

Como un preámbulo a la enfermedad invasora, *S. pneumoniae* coloniza al hospedero por vía nasofaríngea, donde se adhiere a las células epiteliales; allí, puede permanecer por varios meses para luego ingresar al espacio alveolar y producir enfermedad (2). Esta colonización de las vías respiratorias por *S. pneumoniae* puede ocurrir desde el momento del nacimiento, a través del canal del parto o, también, puede adquirirse por contacto con las personas que rodean al recién nacido (3). Durante los primeros dos años de vida, más de 95% de los niños presenta colonización de la nasofaringe por *S. pneumoniae* (4).

En los últimos años, numerosos estudios han señalado como un problema de gran magnitud la propagación de cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina (SDP), a otros agentes antimicrobianos y con multiresistencia, definida ésta como resistencia a dos o

más familias de antimicrobianos. Es así como se presentan frecuencias de aislamientos con SDP de 45% en Suráfrica y España, de 58% en Hungría y de 38% en Asia (5-9).

Los factores de riesgo asociados con la infección o colonización con estas cepas resistentes incluyen la edad, la raza, la exposición a antibióticos, la hospitalización previa y la asistencia a guarderías (10). En estas últimas, se considera que más del 50% de los niños que asiste a ellas se encuentra colonizado por *S. pneumoniae*, por tanto, la transmisión de un niño a otro ocurre fácilmente (11,12). Debido a la existencia de cepas multiresistentes de *S. pneumoniae* y al riesgo potencial que ellas representan de causar enfermedad invasora, se han realizado a nivel mundial estudios en grupos de niños que asisten a estos centros (11-17).

En 1993, la Organización Panamericana de la Salud diseñó un protocolo para establecer la distribución de los tipos capsulares y la resistencia antimicrobiana de aislamientos de *S. pneumoniae* procedentes de procesos invasores en niños menores de cinco años en Latinoamérica. Colombia formó parte de dicho estudio y continúa realizando un programa de vigilancia sobre los aislamientos invasores.

El objetivo de este trabajo fue establecer, mediante un seguimiento prospectivo de seis meses, el porcentaje de colonización por *S. pneumoniae* de un grupo de niños que asistía a una guardería e, igualmente, determinar en los aislamientos la prevalencia de los tipos capsulares y de la susceptibilidad antimicrobiana a la penicilina y a otros agentes antimicrobianos. Los datos obtenidos permitirían determinar si los tipos capsulares circulantes en este grupo corresponden con los que causan enfermedad invasora en nuestro medio. Adicionalmente, darían información sobre la utilidad de las muestras nasofaríngeas para monitorizar la circulación de serotipos resistentes con potencial de causar enfermedad invasora (18).

Materiales y métodos

Población

Se estudió una población de 20 niños menores de 2 años asistentes a un jardín hogar infantil del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar de Santa Fe de Bogotá. Se seleccionó el total de los niños menores de 2 años que presentaban asistencia regular al jardín, 40 horas por semana, y que, en el momento de iniciar el estudio, no estuvieran recibiendo tratamiento con antibióticos. El protocolo contó con la aprobación de la directora de la institución.

Toma y procesamiento de las muestras

A cada niño se le tomó, mensualmente y durante un período de 6 meses (de septiembre de 1997 a marzo de 1998), una muestra nasofaríngea. Se emplearon escobillones estériles flexibles de dacrón; la muestra se inoculó directamente en el medio agar sangre de cordero al 5% con gentamicina (5 µg/mL, Sigma Chemical, Co). Los cultivos se incubaron a 37 °C por 18-24 horas en una atmósfera de 5-7% CO₂ (jarra con vela). Las colonias que presentaron morfología compatible con *S. pneumoniae* por tamaño y alfa-hemólisis se sembraron en agar sangre de cordero al 5% (19).

Identificación

A partir de un cultivo fresco (18-24h de incubación), se realizó la identificación con base

en técnicas previamente estandarizadas (19), como son la coloración de Gram, el tipo de hemólisis, la prueba de susceptibilidad a la optoquina (5 µg) con discos de 10 mm (DIFCO) y la solubilidad en bilis, con el empleo del desoxicolato de sodio al 10% (Sigma).

Susceptibilidad antimicrobiana

Se determinó por medio de la técnica de Kirby-Bauer en agar Mueller Hinton con sangre de cordero al 5%, con los siguientes sensibilizadores (DIFCO): oxacilina (1 µg), trimetoprim-sulfametoxazol (TMS) (25 µg), eritromicina (15 µg), cloranfenicol (30 µg) y vancomicina (30 µg). Todos los procedimientos se realizaron e interpretaron según los parámetros del Comité Estadounidense de Estándares de Laboratorio (NCCLS) (20).

En los aislamientos que, en la prueba tamiz con oxacilina (1 µg), se clasificaron con SDP (halo de inhibición ≤ 20 mm), se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) a la penicilina. Igualmente, en los aislamientos que por la técnica de difusión en disco se clasificaron como resistente al TMS y al cloranfenicol, se determinó la CIM a ambos antimicrobianos. Para la determinación de la CIM se utilizó la técnica de microdilución en caldo según los parámetros e interpretación del *National Committee of Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) (21).

Serotificación y almacenamiento de los aislamientos

Los tipos capsulares se establecieron con la reacción de *quellung*, empleando 12 mezclas de antiseros del *Statens Serum Institut* de Copenhague, Dinamarca (22). Todos los aislamientos fueron almacenados a -70 °C en leche descremada al 20%.

Análisis de datos

Se determinaron las frecuencias de resistencia y la distribución de serotipos de *S. pneumoniae* durante el período de estudio, mediante la versión 6.03 del programa Epi-Info (23).

Resultados

Se estudió la totalidad de los niños menores de 2 años que cumplieron con los criterios de

selección. Las edades de los 20 niños estudiados oscilaron entre 9 y 24 meses con una mediana de 16 meses; 9 (45%) pertenecían al género femenino y 11 (55%) al masculino.

En total, se obtuvieron 98 muestras nasofaríngeas, ya que algunos niños no asistieron los días en que se tomaron las muestras. De éstas, se recuperó *S. pneumoniae* en 68, lo que representa un porcentaje global de colonización de 69%; durante los 6 meses de seguimiento, la proporción de niños colonizados osciló de 55% en septiembre a 88% en noviembre (cuadro 1).

Durante los 6 meses de seguimiento, todos los niños fueron colonizados, por lo menos, una vez por *S. pneumoniae* y 55% (11/20) fueron colonizados en 4 o más ocasiones (cuadro 2). Nueve niños portaron 2 serotipos de forma intermitente a lo largo del estudio; en 3 casos portaron más de 3 serotipos. Un niño estuvo colonizado por el mismo serotipo 23F durante 4 meses consecutivos (cuadro 2).

Se aislaron 8 serotipos diferentes; en orden de frecuencia fueron: el 23F (41%), el 19F (26%), el 6A (10%) y el 10A (6%), que constituyeron el 83% del total de los aislamientos. El 17% restante estuvo conformado por los serotipos 23A, 11A, 15 y 18.

El serotipo 23F se aisló durante los 6 meses de estudio y representó 80% de los aislamientos del mes de octubre. El serotipo 19F se aisló durante 5 de los 6 meses de estudio; presentó algunas variaciones en su frecuencia, que fueron desde 20% en septiembre hasta 43% en noviembre. El serotipo 6A se aisló en 4 de los seis meses y su mayor porcentaje de aislamiento fue en

Cuadro 1. Porcentaje mensual de colonización nasofaríngea por *S. pneumoniae* en los 20 niños estudiados.

| Mes | Muestra | | Colonización | |
|--------------|-----------|--|--------------|-----------|
| | n | | n | % |
| Septiembre | 18 | | 10 | 55 |
| Octubre | 15 | | 10 | 67 |
| Noviembre | 16 | | 14 | 88 |
| Diciembre | 18 | | 14 | 78 |
| Enero | 15 | | 8 | 53 |
| Febrero | 16 | | 12 | 75 |
| TOTAL | 98 | | 68 | 69 |

septiembre, cuando representó 30% de los serotipos aislados. Los demás serotipos hicieron su aparición sólo durante uno o dos meses (cuadro 3).

Los datos de la susceptibilidad antimicrobiana de los 68 aislamientos se presentan en el cuadro 4. La SDP global fue de 53% durante los 6 meses del estudio; sin embargo, presentó variaciones desde 80% de resistencia en los aislamientos de octubre hasta 29% en noviembre. La resistencia al TMS fue de 68%, en general, y no presentó cambios notorios a lo largo del estudio. La resistencia global al cloranfenicol fue de 43 y 70% en los aislamientos de octubre; los dos aislamientos con resistencia a la eritromicina sólo se determinaron en septiembre y febrero.

Los patrones de resistencia a los diferentes antimicrobianos se muestran en el cuadro 5. En 20 aislamientos, se presentó resistencia frente a un solo agente; en todos los demás casos, el patrón de resistencia incluyó a la penicilina. Se presentó multirresistencia en 28 aislamientos (42%); el patrón predominante fue la asociación penicilina, TMS y cloranfenicol.

Cuadro 2. Distribución mensual de los tipos capsulares de *S. pneumoniae* colonizante de nasofaringe en los 20 niños estudiados.

| Paciente | Tipos capsulares | | | | | |
|----------|------------------|---------|-----------|-----------|-------|---------|
| | Septiembre | Octubre | Noviembre | Diciembre | Enero | Febrero |
| 1 | 19F | 23F | 19F | 23F | 19F | NA |
| 2 | A | 23F | 19F | 19F | 19F | NA |
| 3 | A | 23F | 10A | NA | 10A | 23F |
| 4 | NA | NA | 23F | 23F | A | A |
| 5 | 6A | NA | A | A | A | A |
| 6 | NA | A | 23A | NA | NA | A |
| 7 | NA | A | NA | 23F | NA | NA |
| 8 | 23F | NA | A | 23F | 23F | 19F |
| 9 | 23F | 23F | 10A | 23F | A | 15A |
| 10 | NA | A | 19F | A | NA | NA |
| 11 | NA | NA | 19F | 23F | NA | 23F |
| 12 | NA | 23F | 23F | 23F | 23F | 23F |
| 13 | 19F | 23F | 19F | 19F | 19F | 19F |
| 14 | 23F | 23F | NA | NA | A | A |
| 15 | 6A | NA | 6A | 19F | NA | 19F |
| 16 | NA | NA | A | 19F | 19F | 6A |
| 17 | 23A | A | 19F | NA | NA | 15B |
| 18 | 6A | 10A | A | 6A | 23F | 15A |
| 19 | 11A | 11A | 11A | 6A | A | 23A |
| 20 | NA | 23F | 23F | 23F | NA | 18C |

NA: no aislado A: ausente

Cuadro 3. Distribución por meses de los tipos capsulares de los 68 aislamientos nasofaríngeos de *S. pneumoniae*.

| Serotipo | Mes | | | | | |
|----------|------------|---------|-----------|-----------|--------|---------|
| | Septiembre | Octubre | Noviembre | Diciembre | Enero | Febrero |
| 23F | 3 (30) | 8 (80) | 3 (21) | 8 (57) | 3 (38) | 3 (25) |
| 19F | 2 (20) | 0 (0) | 6 (43) | 4 (29) | 4 (50) | 3 (25) |
| 6A | 3 (30) | 0 (0) | 1 (7) | 2 (14) | 0 (0) | 1 (8) |
| Otros | 2 (20) | 2 (20) | 4 (29) | 0 | 1 (13) | 5 (42) |
| Total | 10(100) | 10(100) | 14(100) | 14(100) | 8(100) | 12(100) |

Cuadro 4. Susceptibilidad antimicrobiana de los 68 aislamientos nasofaríngeos de *S. pneumoniae*.

| Antibiótico | Sensibles | | Resistencia | | | | | |
|---------------|-----------|-----|-------------|----|------------|----|------|----|
| | | | Total | | Intermedia | | Alta | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Penicilina | 32 | 47 | 36 | 53 | 7 | 10 | 29 | 43 |
| TMS | 22 | 32 | 46 | 68 | 2 | 3 | 44 | 65 |
| Cloranfenicol | 39 | 57 | 29 | 43 | 0 | 0 | 29 | 43 |
| Eritromicina | 66 | 97 | 2 | 3 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| Vancomicina | 68 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

TMS: trimetoprim-sulfametoxazol

Cuadro 5. Patrones de resistencia de los aislamientos nasofaríngeos de *S. pneumoniae*.

| Patrón de resistencia | n | % |
|-----------------------|----|-----|
| P | 4 | 6 |
| TMS | 16 | 24 |
| P, TMS | 2 | 3 |
| P, C | 1 | 2 |
| P, E | 1 | 2 |
| P, TMS, C | 27 | 40 |
| P, TMS, C, E | 1 | 2 |
| TOTAL | 52 | 100 |

P: penicilina TMS: trimetoprim-sulfametoxazol
C: cloranfenicol E: eritromicina

Los serotipos relacionados con SDP fueron el 23F (72%), 19F (11%), 23A (8%), 6A (6%) y 15 (3%). El patrón de multiresistencia predominante (penicilina, TMS, cloranfenicol) se asoció en un 89% de los casos con el serotipo 23F, en 7,4% con el 6A y en 3,7% con el 23A.

El comportamiento en el tiempo de los serotipos con resistencia mostró que el aislamiento del serotipo 23F con SDP se presentó en dos picos

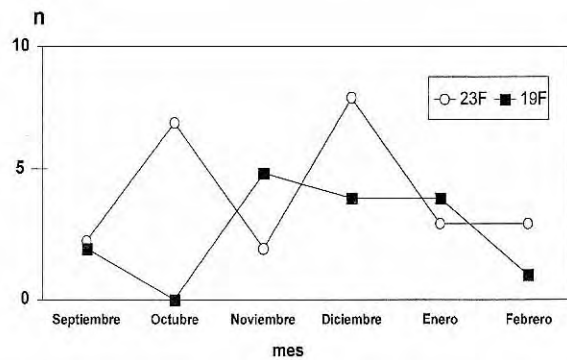


Figura 1. Distribución mensual de los aislamientos de *S. pneumoniae* serotipos 23F y 19F que presentaron resistencia antimicrobiana.

durante octubre (70%) y diciembre (66%). Contrariamente, el serotipo 19 F que se encontró relacionado con resistencia al trimetoprim sulfametoxazol, tuvo su pico de circulación durante noviembre (62%) (figura 1).

Al analizar la distribución de la resistencia por edad, se encontró que 88% de los aislamientos en menores de 1 año presentó algún tipo de resistencia comparado con 22% de los aislamientos en los mayores de 1 año (RP 3,9 IC 95% 1,16-15,3). No se encontraron diferencias por género en la distribución de la resistencia.

Discusión

En la población en estudio se documentó un alto porcentaje de colonización por *S. pneumoniae*; el 69% encontrado ratifica los hallazgos informados en varias partes del mundo, incluida Colombia, sobre colonización en niños sanos, especialmente menores de 2 años, que asisten a guarderías; adicionalmente se evidenció la

circulación de aislamientos con resistencia antimicrobiana, hecho también descrito en la misma población (13-17, 24-26). Una alta proporción de los aislamientos presentó resistencia a la penicilina o a otros agentes como el TMS. Aunque los informes sobre resistencia en portadores varían según el área geográfica, la asistencia a guarderías sí constituye un factor de riesgo común asociado con portar aislamientos con resistencia antimicrobiana (27).

De los tipos capsulares de *S. pneumoniae* encontrados en este estudio, el 23F, el 19F y el 6A fueron los más frecuentes y a su vez estaban asociados con resistencia a la penicilina y con multiresistencia. Es importante señalar que estos mismos tipos capsulares se encuentran asociados con la resistencia en aislamientos que causan enfermedad invasora en menores de 5 años en nuestro país (28, 29). Se podría pensar que los serotipos que colonizan son los menos virulentos porque pueden permanecer sin causar enfermedad; sin embargo, en la mayoría de estudios de portadores, incluido éste, los serotipos determinados coinciden con los que causan frecuentemente enfermedad invasora (4, 30, 31). Adicionalmente, en un estudio realizado en Finlandia, se determinó un riesgo 5,6 veces mayor de tener una infección invasora por *S. pneumoniae* en los niños menores de 2 años que asistían a guarderías (17). Este hallazgo constituye un argumento más para incrementar la vigilancia de colonización nasofaríngea (30, 32, 33).

Es importante anotar que la determinación de los tipos capsulares no constituye, por sí sola, un criterio para observar el comportamiento epidemiológico de los aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes, debido a que se ha observado que aislamientos de un mismo serotipo pueden presentar variabilidad genética (11). Por tanto, es importante que los aislamientos obtenidos se evalúen con el empleo de técnicas moleculares que permitan precisar su relación genotípica. Más aún si se considera que, en nuestro medio, existe evidencia de la circulación de aislamientos invasores con características de los clones epidémicos 23F y 14 (34).

Dentro de un grupo, el contacto diario y estrecho aumenta la probabilidad de transmisión de microorganismos y, de igual forma, aumenta la probabilidad de diseminación de aislamientos con resistencia antimicrobiana (25, 30, 33-37). El uso frecuente de antimicrobianos en una población selecciona dentro de la comunidad aislamientos con resistencia o multiresistencia que pueden transferirse de un niño a otro dentro de una guardería, y algunos estudios indican que este hecho estaría reflejando que, en ciertas épocas en las que el consumo de antimicrobianos es mayor en la comunidad, se encuentren las tasas más altas de portadores de *S. pneumoniae* resistente comparadas con los porcentajes encontrados en países con restricción en el uso de antimicrobianos (13, 35-38). Sin embargo, este aspecto no fue valorado en el presente estudio.

Los datos de resistencia a la penicilina establecidos en este trabajo (53% con un 42% de aislamientos altamente resistentes), no habían sido informados en estudios previos en nuestro medio (24, 28, 29, 31). Si, además, se considera que un porcentaje significativo de los mismos presentó multiresistencia, se tendría que evaluar si la prevalencia de estos aislamientos refleja la presión selectiva a nivel del uso indiscriminado de antimicrobianos o si se debe a la propagación horizontal de los genes de resistencia en las guarderías (33, 35-38).

Con relación a los otros antimicrobianos, los datos señalan que el mayor porcentaje de resistencia se encuentra frente al TMS (68%); este hecho coincide con lo informado para los aislamientos invasores en Colombia (25%), aunque es considerablemente mayor. Ello es de gran importancia si se tiene en cuenta que este agente ha sido utilizado como droga de elección en el manejo primario de la infección respiratoria en nuestro país en la población pediátrica y sería útil evaluar su uso. Adicionalmente, la alta resistencia al cloranfenicol (44%) superó el 15% encontrado en aislamientos invasores (29) y se presentó asociada con resistencia a la penicilina y al TMS, y esta multiresistencia coincide con datos de otros estudios en Europa (6, 7). Sin embargo, la proporción obtenida en este estudio

es preocupante, ya que en nuestro medio este es un agente de elección para el manejo de procesos invasores. No se presentó resistencia significativa a la eritromicina, pero estuvo asociada con resistencia a la penicilina; estos datos coinciden con lo encontrado en aislamientos invasores y pueden reflejar el hecho de que en nuestro medio, a diferencia de otros países como Francia (39), el uso de la eritromicina no es tan difundido.

A pesar de las limitaciones dadas principalmente por el número reducido de casos estudiados y la selección de la guardería, los datos obtenidos en este estudio evidencian los altos porcentajes de circulación de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y multirresistentes en una guardería, lo que representaría un factor de riesgo importante para la diseminación en la comunidad y podría, por tanto, causar enfermedad invasora. Llamó la atención el hecho de que al inició del estudio un paciente estaba colonizado por un serotipo con resistencia antimicrobiana y al mes siguiente, 7 de los niños portaban el mismo serotipo con el mismo patrón de resistencia. Este hecho pone en evidencia que la circulación de aislamientos dentro de un grupo cerrado se realiza de una forma rápida, lo que lleva a que los niños adquieran nuevos serotipos y los porten por un tiempo relativamente corto.

Si se comparan los porcentajes de resistencia a la penicilina y a los otros agentes antimicrobianos observados en este estudio con los obtenidos de aislamientos invasores en nuestro país, se encuentra que los primeros son considerablemente más altos. Este hallazgo concuerda con lo informado en otros estudios (4, 12). Sin embargo, los tipos capsulares procedentes de nasofaringe concuerdan con los obtenidos de procesos invasores en nuestro medio, así como con los asociados con resistencia antimicrobiana. Por tanto, se podría asumir que un medio como la guardería, representa en un momento dado, un foco de diseminación de aislamientos que se relacionan con cuadros invasivos y que, además, conllevan el riesgo adicional de presentar resistencia antimicrobiana y multirresistencia.

Es necesario realizar estudios que establezcan la utilidad de los aislamientos nasofaríngeos para

realizar vigilancia sobre la circulación de serotipos y patrones de resistencia antimicrobiana, teniendo en cuenta que poblaciones como las que asisten a guarderías presentan porcentajes de colonización y resistencia mucho mayores que los que se encontrarían en la comunidad.

Probablemente, en un futuro, los esfuerzos se centren en la capacidad de nuevas vacunas conjugadas para reducir o eliminar el estado de portador nasofaríngeo (40), lo que tendría un gran impacto en la transmisión de *S. pneumoniae*. Los estudios de portadores adquirirán gran importancia para la evaluación de las nuevas vacunas.

Referencias

1. **Musher DM.** Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. *Rev Infect Dis* 1992;14:801-7.
2. **Andersson B, Eriksson B, Falsen E, Fogh A, Hanson A.** Adhesion of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells *in vitro*: differences in adhesive capacity among strains isolated from subjects with otitis media, septicemia or meningitis or from healthy carriers. *Infect Immun* 1981;32:311-7.
3. **Primhak RA, Tanner S, Spencer RC.** Pneumococcal infections in the newborn. *Arch Dis Child* 1993;69:317-8.
4. **Montgomery JM, Lehman D, Smith T, Michael A, Joseph B, Lupiwa T, et al.** Bacterial colonization of the upper respiratory tract and its association with acute lower respiratory tract infections in Highland children of Papua New Guinea. *Rev Infect Dis* 1990;12(suppl 8):S1006-16.
5. **Klugman KP, Koornhof HJ, Wasas A, Storey K, Gilbertson Y.** Carriage of penicillin-resistant pneumococci. *Arch Dis Child* 1996;61:377-81.
6. **Fenoll A, Bourgon CM, Muñoz R, Vicioso D, Casal J.** Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991;13:56-60.
7. **Liñares J, Pallares R, Alonso T, Perez JL, Ayats J, Gudiol F, et al.** Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). *Clin Infect Dis* 1992;15:99-105.
8. **Marton A, Guylas M, Muñoz R, Tomasz A.** Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991;163:542-8.
9. **Rikitomi N, Sow PS, Watanabe K, Nunez DS, Martinez G, Nagatake T.** Rapid increase of pneumococcal resistance to β -lactam and other antibiotics in isolates from the respiratory tract (Nagasaki, Japan:1975-1994). *Microbiol Immunol* 1996;40:899-905.

10. **Kristinsson KG.** Effect of antimicrobial use and other factors on antimicrobial resistance in pneumococci. *Microb Drug Resist* 1997;3:117-23.
11. **Barnes DM, Whittier S, Gilligan PH, Soares S, Tomasz A, Henderson FW.** Transmission of multidrug-resistant serotype 23F *Streptococcus pneumoniae* in group day care: evidence suggesting capsular transformation of the resistant strain *in vivo*. *J Infect Dis* 1995;171:890-6.
12. **Reichler MR, Alphin A, Breiman RF, Schreiber JR, Arnold JE, McDougal LK, et al.** The spread of multiple resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio. *J Infect Dis* 1992;166:1346-53.
13. **Boken DJ, Chartrand SA, Goering RV, Kruger R, Harrison CJ.** Colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a child-care center. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:879-84.
14. **Henderson FW, Gilligan PH, Wait K, Goff DA.** Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care. *J Infect Dis* 1988;152:256-63.
15. **Duchin JS, Breiman R, Diamond A, Lipman HB, Hedrick JA, Finger R, et al.** High prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in a rural Kentucky community. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:745-50.
16. **Cherian T, Steinhoff MC, Harrison LH.** A cluster of invasive pneumococcal disease in young children in child care. *JAMA* 1994;271:695-7.
17. **Takala AK, Jero J, Kela E.** Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland. *JAMA* 1995;273:859-64.
18. **Ministerio de Salud-INS.** Vigilancia por el laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* aislado de procesos invasores en niños menores de 5 años, 1994-1998. *IQEN* 1998;3:250-5.
19. **Rnoff KL.** *Streptococcus*. In Murray PR, Baron E, Pfaller M, Tenover F, Tenover RH, (Eds), *Manual of Clinical Microbiology*. 6a. Ed. Washington DC, American Society for Microbiology;1995.
20. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests-Approved standard. NCCLS publication M2-A5. Villanova, PA:National Committee for Clinical Laboratory Standards,1997.
21. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. NCCLS publication M7-A3. Villanova, PA:National Committee for Clinical Laboratory Standards,1997.
22. **Sorensen UBS.** Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J Clin Microbiol* 1993;31:2097-100.
23. **Dean A.** *Epi Info V.6*. Atlanta GA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC);1995.
24. **Muñoz N, Sanin J, Monroy F.** Portadores de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis* en una población menor de 3 años. *Actualizaciones Pediátricas Fundación Santa Fe de Bogotá* 1994;4:159-64.
25. **Vives M, García ME, Saenz P, Mora M, Mata L, Sabharwal H, et al.** Nasopharyngeal colonization in Costa Rican children during the first year of life. *Pediatr Infect Dis* 1997;16:852-8.
26. **Dagan R, Melamed R, Muallén M, Piglansky L, Yagupsky P.** Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: relation to serotype likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 1996;174:1352-5.
27. **Chiou CC, Liu Y, Huang T, Hwang W, Wang J, Lin H, et al.** Extremely high prevalence of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Kaohsiung, Taiwan. *J Clin Microbiol* 1998;36:1933-7.
28. **Castañeda E, Leal AL, Castillo O, De la Hoz F, Arango M, Gama ME and the pneumococcal study group in Colombia.** Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian children. *Microb Drug Resist* 1997;3:147-52.
29. **Leal AL, Castañeda E y Grupo Colombiano de trabajo en Streptococcus pneumoniae.** Susceptibilidad a antimicrobianos en aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Panam Salud Pública* 1999;5:157-63.
30. **Gray BM, Converse III GM, Dillon HC Jr.** Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980; 142:923-33.
31. **Leal AL, Castañeda E.** Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* colonizing the nasopharynx of Colombian children with pneumonia. *Pan Am J Public Health* 1997;2:253-9.
32. **Kellner JD, McGeer A, Cetron MS, Low DE, Butler JC, Matlow A, et al.** The use of *Streptococcus pneumoniae* from healthy children to predict features of invasive disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:279-86.
33. **Yagupsky P, Porat N, Fraser D, Prajgrodf, Merires M, McGeel, et al.** Acquisition, carriage, and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care facility in southern Israel. *J Infect Dis* 1998;177:1003-12.
34. **Castañeda E, Peñuela I, Vela MC, the Colombian pneumococcal study group and Tomasz A.** Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Colombia: presence of international epidemic clones. *Microb Drug Resist* 1998;4:233-9.
35. **Kristinsson KG.** Epidemiology of penicillin-resistant pneumococci in Iceland. *Microb Drug Resist* 1995;1:121-5.

36. **Boken D, Chartrand SA, Smith E, Goerinn VG.** Colonization with penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in urban and rural child-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:667-72.
37. **Christenson B, Sylvan SPE, Noreen B.** Carriage of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* among children attending day care centers in Stockholm area. *Scand J Infect Dis* 1997;29:555-8.
38. **Baquero F.** Pneumococcal resistance to β -lactam antibiotics: a global geographic overview. *Microb Drug Resist* 1995;1:115-20.
39. **Geslin P, Buu-Hoy A, Frémaux A, Acar JF.** Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an epidemiology survey in France, 1970-1990. *Clin Infect Dis* 1992;15:95-8.
40. **Dagan R, Muallem M, Malamed R, Leroy O, Yagupsky P.** Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1060-4.