

Factores predictivos de enfermedad neumocócica invasora: estudio de casos y controles

C. Pérez Méndez^a, G. Solís Sánchez^a, D. Miguel Martínez^b, P. de la Iglesia Martínez^b, G. Viejo de la Guerra^b y M.^aA. Martín Mardomingo^a

Servicios de ^aPediatría y ^bMicrobiología. Hospital de Cabueñes. Gijón. España.

Antecedentes

El neumococo es un importante patógeno en la infancia, pero existen pocos datos sobre la verdadera incidencia de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) en España. Los objetivos de este estudio son: *a)* describir las características clínicas y epidemiológicas de la ENI en nuestra área sanitaria y *b)* determinar los factores predictivos de ENI en los niños con síndrome febril atendidos en un servicio de urgencias hospitalario.

Material y métodos

Diseño: estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles, realizado entre el 1 de octubre de 1992 y el 31 de marzo de 2001. **Ámbito:** hospital comarcal del norte de España. Los criterios de inclusión de caso fueron ser niño menor de 14 años atendido en el servicio de urgencias en el período de estudio con crecimiento de neumococo en el hemocultivo. Los criterios de inclusión de control fueron ser niño menor de 14 años atendido en el servicio de urgencias en el período de estudio con hemocultivo sin crecimiento bacteriano; se tomó como control al niño elegible atendido inmediatamente después de cada caso. **Método estadístico:** estudio descriptivo de los casos; análisis univariante de cada variable en relación a la variable dependiente (hemocultivo positivo para *Streptococcus pneumoniae*); análisis multivariante por técnicas de regresión logística.

Resultados

Se estudiaron 76 casos de ENI. La incidencia media anual de ENI (casos/100.000 niños/año) en los niños menores de 24 meses, entre 24 y 59 meses y niños mayores de 59 meses fue de 174,1; 38,9 y 5,9, respectivamente. La incidencia de meningitis neumocócica en niños menores de 24 meses fue de 14,8 casos/100.000 niños/año. Los diagnósticos más frecuentes fueron: bacteriemia oculta (64,5%), neumonía (17,1%) y meningitis (9,2%). La mortalidad fue del 1,3%. La incidencia de resistencia a penicilina fue del 56,5%

(11,8%: resistencia elevada) y la de resistencia a cefotaxima en las 49 cepas estudiadas fue del 12,2%. Los factores predictivos de ENI fueron la temperatura igual o superior a 39 °C (*odds ratio* [OR], 2,09; intervalo de confianza al 95% [IC 95%], 0,91-4,79); la afectación del estado general (OR, 2,61; IC 95%, 1,1-6,21); la edad entre 6 y 36 meses (OR, 4,06; IC 95%, 1,79-9,21) y el recuento absoluto de neutrófilos igual o superior a 10.000/ μ l (OR, 8,16; IC 95%, 3,54-18,79).

Conclusiones

La incidencia de ENI en nuestra área sanitaria es elevada, superior a la publicada en otras regiones europeas. La incidencia de meningitis neumocócica, en cambio, es similar a la de otros países europeos. El diagnóstico más frecuente fue bacteriemia oculta. En el estudio de casos y controles 4 variables presentaron relación significativa independiente con el riesgo de padecer ENI: la temperatura igual o superior a 39 °C, la afectación del estado general, la edad entre 6 y 36 meses y el recuento absoluto de neutrófilos igual o superior a 10.000/ μ l. De ellas, el recuento absoluto de neutrófilos fue el más potente predictor de ENI.

Palabras clave:

Streptococcus pneumoniae. Enfermedad bacteriana invasora. Meningitis neumocócica. Bacteriemia oculta. Estudio de casos y controles.

PREDICTIVE FACTORS FOR INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASE: A CASE-CONTROL STUDY

Background

Streptococcus pneumoniae causes significant morbidity in children, but data on the incidence of invasive pneumococcal disease in Spain are scarce. The objectives of this

Correspondencia: Dr. C. Pérez Méndez.

Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes.
Cabueñes, s/n. 33394 Gijón. España.
Correo electrónico: cperez@hcab.insalud.es

Recibido en noviembre de 2001.

Aceptado para su publicación en febrero de 2002.

study were: 1) to describe the clinical and epidemiological features of invasive pneumococcal disease in our health district and 2) to determine factors predictive of invasive pneumococcal disease in febrile children seen at a hospital Emergency Department.

Material and methods

Design. Observational, retrospective, case-control study, from 1 October, 1992 to 31 March, 2001. **Location:** Community Hospital in the north of Spain. **Entry criteria for cases:** febrile children under 14 years of age, seen at the Emergency Department during the study period, with growth of *S. pneumoniae* in the blood culture. **Eligibility criteria for controls:** febrile children under the age of 14 years seen at the Emergency Department during the study period with no bacterial growth in the blood culture. **The first eligible child seen after each case was included as a control.** **Statistical analysis:** descriptive analysis of patients with invasive pneumococcal disease and univariate analysis of each variable in relation to the dependent variable (blood culture positive for *S. pneumoniae*); multivariate analysis was performed using logistic regression techniques.

Results

Seventy-six cases of invasive pneumococcal disease were studied. The mean incidence of invasive pneumococcal disease (cases/100,000 children/year) was 174.1 for children under 24 months of age, 38.9 for children aged 24-59 months, and 5.9 for children older than 59 months. The incidence of pneumococcal meningitis in children under 24 months of age was 14.8 cases/100,000 children/year. The most common diagnoses were occult bacteremia (64.5%), pneumonia (17.1%), and meningitis (9.2%). Mortality was 1.3%. A total of 56.5% of the *S. pneumoniae* strains showed penicillin resistance (11.8% high-grade resistance) and 12.2% showed cefotaxime resistance. Predictive factors for invasive pneumococcal disease were temperature greater than or equal to 39 °C (OR: 2.09; 95% CI: 0.91-4.79), generalized malaise (OR: 2.61; 95% CI: 1.1-6.21), age between 6 and 36 months (OR: 4.06; 95% CI: 1.79-9.21), and absolute neutrophil count (ANC) greater than or equal to 10,000 cells/mm³ (OR: 8.16; 95% CI: 3.54-18.79).

Conclusions

1. The incidence of invasive pneumococcal disease in our health district is high and is greater than that reported for other European regions. 2. In contrast, the incidence of pneumococcal meningitis is similar to that in other European countries. 3. The most frequent diagnosis was occult bacteremia. 4. In the case-control study, four variables showed significant independent association with the risk of invasive pneumococcal disease: temperature greater than or equal to 39 °C, general malaise, age between 6 and 36 months, and an ANC greater than or equal to 10,000 cells/mm³. The most powerful predictor of invasive pneumococcal disease in our series was ANC.

Key words:

Streptococcus pneumoniae. Invasive bacterial disease. Pneumococcal meningitis. Occult bacteremia. Case-control study.

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es un importante patógeno para la infancia en todo el mundo. En España, el neumococo es el agente causal del 24% de las meningitis bacterianas en la infancia¹ y es el primer agente causante de bacteriemia oculta² y de otitis media aguda³. Tras la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana de una nueva vacuna antineumocócica conjugada heptavalente eficaz, la American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda desde el año 2000 la vacunación sistemática frente al neumococo de todos los niños menores de 2 años⁴; en España, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) considera que no hay datos epidemiológicos suficientes para efectuar una recomendación al respecto¹.

El objeto del presente estudio es, por una parte, describir las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) en la infancia en el área de Gijón y, por otra parte, determinar los factores predictivos de bacteriemia neumocócica en los niños con síndrome febril atendidos en un servicio de urgencias hospitalario.

PACIENTES Y MÉTODOS

El Hospital de Cabueñes, en Gijón, atiende una población 31.978 niños menores de 14 años, de los que 8.315 son menores de 5 años y 3.175 son menores de 2 años⁵; es el único servicio de pediatría hospitalario de su área sanitaria.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de casos y controles. A partir de las bases de datos del laboratorio de microbiología y de los códigos de diagnóstico de alta hospitalaria se identificaron todos los niños con ENI atendidos en nuestro hospital entre el 1 de octubre de 1992 y el 31 de marzo de 2001. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión de casos: niños menores de 14 años, atendidos en el servicio de urgencias de pediatría en el período de estudio, a los que se hubiese realizado un hemocultivo durante su valoración, con crecimiento de *S. pneumoniae*. Como criterios de inclusión de controles se consideraron: niños menores de 14 años, atendidos en el servicio de urgencias de pediatría en ese mismo período, a los que se les hubiese realizado un hemocultivo durante su valoración, sin crecimiento bacteriano. Se eligió como control al niño elegible atendido inmediatamente después de cada caso.

De todos los pacientes se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio, diagnóstico definitivo, tratamiento inicial, estado del paciente en el momento de conocer el resultado del hemocultivo, diagnóstico definitivo, secuelas y mortalidad. Se determinó la sensibilidad del neumococo a penicilina, cefotaxima y macrólidos; se tomaron como concentración crítica o punto de corte para definir la sensibilidad o resistencia a cada antimicrobiano.

crobiano los valores establecidos por el National Committee for Clinical and Laboratory Standards⁶.

Método estadístico

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de todas las variables y el análisis univariante de cada variable en relación con la variable dependiente (hemocultivo positivo para *S. pneumoniae* o hemocultivo negativo). Para esta comparación, se realizó el test no paramétrico de Mann-Whitney para variables cuantitativas que no se distribuyeran de forma normal, y el de test de la t de Student para las que sí lo hacían de forma normal. En la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de la χ^2 de Pearson o, en los casos en que fuera necesario (menos de 5 esperados por celda), el test exacto de Fisher. Se calcularon la *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). En todo el estudio se mantuvo la significación estadística en una probabilidad del 5% ($p \leq 0,5$). Para el recuento leucocitario, de neutrófilos y de formas inmaduras (cayados) y la determinación de la proteína C reactiva (PCR) se calcularon su sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (ROC).

Aquellas variables que fueron significativas en el análisis univariante y aquellas que por su importancia teórica fueron de interés, se introdujeron en el modelo máximo inicial para usar técnicas de regresión logística; el análisis se reali-

zó con el método de pasos atrás, manejando como probabilidad de entrada (PIN) 0,05 y como probabilidad de salida (POUT) 0,10. La clasificación final se realizó para un corte de 0,50. De todos los modelos posibles se escogió el que presentara el mayor rendimiento estadístico y clínico.

RESULTADOS

Estudio descriptivo de la serie de niños con enfermedad neumocócica invasora

Se estudiaron 76 casos de ENI en 75 niños. El 63% eran varones. La edad media de los niños fue de 27 meses (límites, 0 a 156 meses), y el 61% de los casos se produjo en niños menores de 2 años. La incidencia media anual por 100.000 niños fue de 174,1 para los menores de 24 meses; 38,9 para el grupo entre 24 y 59 meses y 5,9 para el grupo de edad igual o superior a 5 años. La incidencia de meningitis neumocócica en los menores de 2 años fue de 14,8/100.000/año. Uno de los niños (un lactante con síndrome de Down y cardiopatía congénita) presentaba enfermedad subyacente asociada con riesgo elevado de ENI.

En la exploración física en su primera valoración, el médico que atendió a los niños consideró que presentaban "buen estado general" en el 63% de los casos. El 77% de los niños no presentaban en la exploración física signos indicativos de la presencia de una infección bacteriana focal grave.

En la tabla 1 se describe el tratamiento de los pacientes con bacteriemia neumocócica tras su primera valoración en el servicio de urgencias. El 22% fueron remitidos a su domicilio. En el 28% de los casos no se administró antibioticoterapia de ningún tipo antes de conocer el resultado del hemocultivo.

En el momento de conocer el resultado del hemocultivo el 9% de los niños había empeorado, el 22% no presentaba cambios y el 69% había mejorado respecto a su evaluación inicial. Ninguno de los niños enviados a su domicilio desarrolló posteriormente meningitis o sepsis.

Al comparar la situación al conocer el hemocultivo entre los que no habían recibido antibioticoterapia y los que sí, se observó que los primeros tenían una mayor probabilidad de no haber mejorado respecto a su primera valoración (56 y 28%, respectivamente; OR, 3,25; IC 95%, 0,85-12,65; $p = 0,04$). No se observaron diferencias significativas entre los que recibieron antibioticoterapia oral y los que la recibieron por vía parenteral.

En la tabla 2 se presentan los diagnósticos definitivos de los casos de bacteriemia neumocócica. Se desconoce el diagnóstico definitivo de un niño que fue trasladado a otro centro hospitalario con la sospecha diagnóstica de absceso intraabdominal.

Falleció una niña de 16 meses con meningitis, lo que representa una mortalidad del 1,3% para el total de la serie y del 14% entre los niños con meningitis. Ninguno de los supervivientes presentó secuelas.

TABLA 1. Tratamiento inicial de los niños con bacteriemia neumocócica

	Número de casos (%)
Domicilio sin antibióticos	2 (2,6)
Domicilio con antibiótico oral	9 (11,8)
Domicilio con una dosis de ceftriaxona	6 (7,9)
Ingreso sin antibióticos	19 (25)
Ingreso con antibiótico oral	6 (7,9)
Ingreso con antibiótico parenteral	34 (44,7)

TABLA 2. Diagnóstico final de los niños con bacteriemia neumocócica

Diagnóstico	Número de casos totales (%) (n = 76)	Número de casos en niños menores de 2 años (%) (n = 47)
Bacteriemia oculta*	49 (64,5)	32 (68,1)
Neumonía	13 (7,1)	7 (14,9)
Meningitis	7 (9,2)	4 (8,5)
Sepsis	2 (2,6)	1 (2,1)
Infecciones osteoarticulares	2 (2,6)	2 (4,3)
Celulitis	2 (2,6)	1 (2,1)
Desconocido	1 (1,3)	

*Incluye 13 niños con otitis media aguda (cuatro en el grupo de menos de 2 años).

El 43,4% de las 76 cepas eran sensibles a penicilina, el 44,7% presentaban sensibilidad intermedia y el 11,8% eran resistentes. Presentaban resistencia a cefotaxima el 12,2% de las 49 cepas estudiadas; sólo un caso presentaba resistencia elevada a cefotaxima (con una concentración inhibitoria mínima de 2 µg/ml). El 35,7% de las 28 cepas en las que se determinó la sensibilidad eran resistentes a eritromicina. No se observaron diferencias significativas en la gravedad de la enfermedad ni en la evolución de ésta entre los niños con infección por neumococo sensible o resistente a penicilina. El único fallecimiento fue debido a una infección por neumococo sensible a penicilina.

Análisis univariante de los factores predictivos de bacteriemia neumocócica

En el estudio univariante realizado con casos y controles no se observó relación estadísticamente significativa entre la bacteriemia neumocócica y el sexo, la edad del niño, la existencia de enfermedad subyacente o la presencia de tos, vómitos o diarrea. No se observaron diferencias entre ambos grupos respecto al antecedente de toma de antibióticos en la semana previa (17% de los niños con bacteriemia y 21% de los niños con hemocultivo negativo). Tampoco se observó relación entre la bacteriemia neumocócica y la presencia de otitis media aguda u otros signos indicativos de infección bacteriana focal. Entre los datos clínicos, se encontró una relación estadísticamente significativa entre la bacteriemia oculta y una temperatura igual o superior a 39 °C, la duración de los síntomas inferior a 8 h, la afectación del estado general del niño y la presencia de rinorrea (tabla 3).

Al analizar las curvas ROC para el recuento leucocitario, de neutrófilos y de formas inmaduras, la PCR y la velocidad de sedimentación globular (VSG) se observó que el área bajo la curva fue de 0,78; 0,76; 0,52; 0,66 y 0,50, respectivamente. El punto de corte con mayor rentabilidad diagnóstica para el recuento de leucocitos y de neutrófilos fue de 15.000/µl (sensibilidad, 81%; especificidad, 61%) y de 10.000/µl (sensibilidad, 80%; especificidad, 61%), respectivamente. Los niños con un recuento leucocitario igual o superior a 15.000/µl presentaban un mayor riesgo de presentar bacteriemia neumocócica (OR, 7,1; IC 95%, 3,2-16,2; $p = 0,0001$). Los niños con un recuento de neutrófilos superior a 10.000/µl presentaban también un riesgo elevado de bacteriemia neumocócica (OR, 6,5; IC 95%, 3-14,6; $p = 0,0001$). No se observó relación significativa entre la bacteriemia neumocócica y el recuento de cayados, los valores de PCR y la VSG para ningún punto de corte.

Análisis multivariante

En el modelo inicial para análisis de regresión logística se introdujeron 5 de las 6 variables que resultaron estadísticamente significativas en el estudio univariante:

a) duración de la fiebre igual o inferior a 8 h; b) temperatura igual o superior a 39 °C; c) afectación del estado general; d) presencia de rinorrea, y e) recuento de neutrófilos igual o superior a 10.000/µl. Al observarse que existía una correlación lineal entre el recuento de leucocitos y el de neutrófilos ($R = 0,829$) y para evitar problemas de colinealidad en el modelo resultante, se decidió tomar sólo el recuento de neutrófilos en el modelo inicial. Además, se incluyó en este modelo la variable edad (categorizada como "grupo de edad entre 6 y 36 meses: sí o no"), por su importancia teórica⁷ y porque, aunque no resultó estadísticamente significativa en el modelo univariante, sí se observó que la incidencia de ENI era más elevada en los niños pequeños.

Al realizar la regresión logística sólo 4 variables mantenían relación significativa independiente con la bacteriemia neumocócica: la edad entre 6 y 36 meses, la temperatura igual o superior a 39 °C, la afectación del estado general y el recuento absoluto de neutrófilos (tabla 4). El modelo final elegido presentó en nuestra serie una precisión para el diagnóstico correcto de bacteriemia neumocócica del 73%, con una sensibilidad de 77,6% y una especificidad de 68,4%.

DISCUSIÓN

Existen escasos datos publicados en España sobre la incidencia de ENI en la edad pediátrica^{8,9}. La incidencia

TABLA 3. Análisis univariante de los factores de riesgo de bacteriemia neumocócica

	Casos	Controles	OR (IC 95%)	p
Sexo masculino	48/76	46/76	1,12 (0,5-2,2)	0,73
Edad entre 6 y 36 meses	49/76	44/76	1,3 (0,6-2,7)	0,4
Temperatura ≥ 39 °C	60/76	47/76	2,3 (1-5)	0,02
Duración síntomas < 8 h	35/76	22/76	2 (1-4)	0,02
Afectación del estado general	28/76	14/76	2,5 (1,1-5,8)	0,01
Rinorrea	42/76	28/76	2,1 (1-4,2)	0,02
Tos	36/76	32/76	1,2 (0,6-2,4)	0,5
Vómitos	28/76	31/76	0,8 (0,4-1,7)	0,6
Otitis media aguda	13/76	7/76	2,03 (0,7-6,1)	0,14
Signos de infección focal grave	17/76	13/76	1,39 (0,6-3,4)	0,41

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

TABLA 4. Resultado del análisis de regresión logística

Variable	OR	IC 95%	p
Temperatura ≥ 39 °C	2,09	0,91-4,79	0,08
Afectación del estado general	2,61	1,1-6,21	0,03
Edad entre 6 y 36 meses	4,06	1,79-9,21	0,001
Neutrófilos $\geq 10.000/\mu\text{l}$	8,16	3,54-18,79	0,000

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

observada en nuestro estudio en niños menores de 2 años es más elevada que la publicada en otras regiones españolas⁹ y europeas¹⁰⁻¹³, y resultó superior a 150 casos/100.000, cifra utilizada por la AAP para definir al grupo de riesgo elevado, en el que está indicada la vacunación⁴. Sin embargo, la incidencia de meningitis neumocócica observada en nuestro estudio es similar a la descrita en otras comunidades españolas¹⁴ o en países como Suecia o Dinamarca^{11,15} donde la incidencia de ENI es entre 30 y 80 veces inferior a la nuestra. Además, como ocurre en las series norteamericanas, la mayoría de los casos de ENI en nuestro estudio fueron episodios de bacteriemia oculta; en cambio, en países como Suiza, donde la incidencia de ENI es baja, la bacteriemia oculta constituye tan sólo el 26% de los diagnósticos¹⁰. Estos hechos apoyan la teoría de que las diferencias observadas no son reales, sino que sólo traducen diferencias en la práctica médica, con una menor frecuencia de realización de hemocultivos en algunos países¹⁶.

La mayoría de las series describen la existencia de patología predisponente entre el 23 y el 36% de los casos¹⁷⁻²¹; en contraste, sólo el 1,3% de los niños de nuestra serie presentaba algún factor de riesgo reconocido de ENI. Probablemente, esta diferencia se debe a que la mayoría de las series publicadas, incluidas algunas españolas^{19,20} proceden de hospitales de referencia, que atienden a una población distinta a la que se observa en pequeños hospitales comarcales como el nuestro. En un estudio realizado en un hospital comunitario estadounidense, sólo el 4% de los niños presentaban enfermedad subyacente²².

En conjunto, el 59% de los niños no presentaban en su primera valoración clínica ningún dato indicativo de una posible infección bacteriana grave (es decir, no presentaban signos de infección bacteriana focal y el médico que los valoró describe que presentaban "buen estado general"). Estos datos son similares a los observados en un reciente estudio multicéntrico español en el que se observó que el 50% de los niños con infección bacteriana grave no eran identificados después de una primera valoración clínica en el servicio de urgencias².

Aunque el 28% de los niños no recibieron antibioterapia inicialmente, sólo el 2,6% de todos los pacientes fue enviado a su domicilio sin antibióticos. Esto refleja una actitud más conservadora que la observada en las series norteamericanas, donde el 63% de los niños con bacteriemia neumocócica fueron tratados de forma ambulatoria y el 13% no recibió antibioterapia inicialmente²³. Dos de cada 3 niños habían mejorado clínicamente en el momento de conocer el resultado del hemocultivo; al igual que en estudios anteriores^{23,24}, los niños que habían recibido antibioterapia (oral o parenteral) presentaban una probabilidad 3 veces mayor que los que no la habían recibido de haber mejorado al ser evaluados por segunda vez. No se observaron dife-

rencias entre los niños que habían recibido antibioterapia oral y parenteral, lo cual no sorprende, dado el tamaño reducido de la serie y la baja incidencia esperable de complicaciones en niños que han recibido tratamiento antibiótico²⁵. La mortalidad es comparable a la de otras series españolas^{26,27}. No se observaron secuelas en los 6 niños que sobrevivieron a un episodio de meningitis, pero no creemos que esto sea significativo teniendo en cuenta el pequeño tamaño de la muestra.

La incidencia de resistencia a penicilina fue del 56%, similar a la media nacional²⁸. Sin embargo, con las pautas actuales de tratamiento antibiótico empírico, la resistencia del neumococo a los betalactámicos no tiene trascendencia clínica salvo en los casos de meningitis por cepas resistentes a cefotaxima²⁹⁻³¹. Aunque la incidencia de resistencia a cefotaxima fue del 12%, en todos los casos excepto uno se trataba de resistencia intermedia y no se observó ningún caso de meningitis por neumococo resistente a cefotaxima. No se encontraron diferencias en la forma de presentación ni en la evolución entre los niños con infección por neumococo sensible o resistente a penicilina.

Al analizar los factores predictivos de bacteriemia neumocócica en un niño con fiebre, presentaban relación significativa con ésta 4 variables: pertenecer al grupo de edad entre 6 y 36 meses, temperatura igual o superior a 39 °C, afectación del estado general y un recuento absoluto de neutrófilos igual o superior a 10.000/ μ l. Nuestros resultados coinciden con los publicados por autores norteamericanos³²⁻³⁴, en los que la temperatura y el recuento absoluto de neutrófilos eran los mejores predictores de bacteriemia neumocócica en niños pequeños. En nuestro estudio, el recuento absoluto de neutrófilos igual o superior a 10.000/ μ l multiplica por 8 el riesgo de bacteriemia neumocócica y, al igual que en los trabajos citados, es el mejor predictor individual de bacteriemia neumocócica. A diferencia del estudio de Isaacman et al³³, no se observó que el pertenecer al sexo femenino supusiese un mayor riesgo de ENI. En el trabajo de Kuppermann et al³⁴, aunque en el análisis univariante los pacientes con una puntuación superior a 6 en la escala de observación de Yale tenían un mayor riesgo de presentar bacteriemia neumocócica, tras ajustar para la edad, temperatura y el recuento absoluto de neutrófilos, esta escala no aportaba información predictiva significativa. En cambio, en nuestra serie, tras ajustar para los distintos parámetros estudiados, el hecho de no presentar un "buen estado general" a los ojos del médico evaluador continuaba manteniendo una relación significativa con la bacteriemia neumocócica; así, la afectación del estado general del niño multiplica por 2,6 el riesgo de enfermedad neumocócica. Quizás el hecho de que el trabajo de Kuppermann³⁴ excluyese a los niños con infección focal o que hubiesen sido ingresados en el hospital podría explicar en parte estas diferencias.

En conclusión, la incidencia de ENI en niños menores de 2 años en nuestra área sanitaria es elevada, superior a la cifra de 150 casos/100.000 niños/año utilizada por la AAP para definir el riesgo elevado.

La incidencia de meningitis neumocócica es similar a la de otros países europeos con tasas globales de ENI muy inferiores a la de nuestro estudio. Este hecho y el elevado porcentaje de casos con bacteriemia neumocócica aislada sugieren que las diferencias no son reales, sino el resultado de diferencias en la realización de hemocultivos.

En el estudio de casos y controles presentaron relación significativa con la bacteriemia neumocócica 4 variables: pertenecer al grupo de edad entre 6 y 36 meses, la afectación del estado general, la temperatura igual o superior a 39 °C y el recuento absoluto de neutrófilos igual o mayor de 10.000/ μ l. De estas 4 variables, el recuento absoluto de neutrófilos fue el más potente predictor de bacteriemia neumocócica.

BIBLIOGRAFÍA

- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2001-2002. *An Esp Pediatr* 2001;55:30-8.
- Pou Fernández J, Luaces Cubells C, Mintegi Raso S. El niño febril. Resultados de un estudio multicéntrico. Grupo de Trabajo sobre el Niño Febril. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. *An Esp Pediatr* 2001;55:5-10.
- Del Castillo F, García-Perea A, Baquero-Artigao F. Bacteriology of acute otitis media in Spain: A prospective study based on tympanocentesis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:541-3.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy Statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:362-6.
- Sociedad Asturiana de Estudios Económicos e Industriales (SADED). Padrón Municipal y Estadística de Población de Asturias, 1996. Resultados municipales. Ed: Servicio de Publicaciones del Principado de Asturias. Oviedo, 1998.
- NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eighth informational supplement. NCCLS Document M 100-S8. West Valley Road, Wayne. Pennsylvania, 1998.
- Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR, et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Ann Emerg Med* 1993;22:1198-210.
- Pineda Solas V. Enfermedad neumocócica invasora. En: Moraga Llop FA, editor. La enfermedad neumocócica en el niño. Barcelona: Prous Science, 2001; p. 5-15.
- Dominguez A, Ciruela P, Martínez G, Carmoine N, Torner N, Cardenosa N, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in infants in Catalonia (Spain). Abstract en 19th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); Estambul, Turquía, 2001.
- Venez I, Schopfer K, Muhlemann K. Paediatric invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985-1994. Swiss Pneumococcal Study Group. *Int J Epidemiol* 1998;27:1101-4.
- Kaltoft MS, Zeuthe N, Konradsen HB. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children aged 0-6 years in Denmark: A 19-year nationwide surveillance study. *Acta Paediatr* 2000;435(Suppl):3-10.
- Choo S, Finn A. New pneumococcal vaccines for children. *Arch Dis Child* 2001;84:289-94.
- Eskola J, Takala A, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992;268:3323-7.
- Casado Flores J, Aristegui J, Rodrigo de Liria C, Martínón JM, Fernández Pérez C y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica. Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles. *An Esp Pediatr* 2002;56:5-9.
- Eriksson M, Henriques B, Ekdahl K. Epidemiology of pneumococcal infections in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;435(Suppl):35-9.
- Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001;357:950-2.
- Scheifele D, Halpern S, Pelletier L, Talbot J, and members of the Canadian Paediatric Society/Laboratory Centre for Disease Control Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: implications for new vaccination strategies. *Clin Infect Dis* 2000;31:58-64.
- Arditi M, Mason EO, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schutze GE, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: Clinical characteristics and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998;102:1087-97.
- Pocheville Guruzeta I, Hernández Almaraz JL, Gutiérrez Villamayor C, Villas Soria P, Gareia Ibáñez C, Ulibarri Francia B. Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*. Análisis de 7 años. *An Esp Pediatr* 1997;47:151-5.
- Ramos JT, Saavedra J, Ruiz Contreras J, Bravo J, Sanz F, Noriega AR. Invasive antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children in Madrid. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:252-5.
- Tan TQ, Mason EO, Barson WJ, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, et al. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae*. *Pediatrics* 1998;102:1369-75.
- Totapally BR, Walsh WT. Pneumococcal bacteremia in childhood: A 6-year experience in a Community Hospital. *Chest* 1998;113:1207-14.
- Bachur R, Harper MB. Reevaluation of outpatients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Pediatrics* 2000;105:502-9.
- Bratton L, Teele DW, Klein JO. Outcome of unsuspected pneumococemia in children not initially admitted to the hospital. *J Pediatr* 1977;90:703-6.
- Rothrock SG, Green SM, Harper MB, Clark MC, McIlmail DP, Bachur R. Parenteral vs oral antibiotics in the prevention of serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia: A meta-analysis. *Acad Emerg Med* 1998;5:599-606.
- Soult Rubio JA, Rangel Pineda C, Muñoz Sáez M, Parrilla Parrilla JS, Díaz Fernández F, López Castilla JD, et al. Meningitis neumocócica: características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas. *An Esp Pediatr* 2001;55:315-20.
- Menéndez Bartolomé S, Casado Flores J, Marín Barba C, González Vicent M, Ruiz López MJ. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. *An Esp Pediatr* 2000;53:94-9.
- Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berron S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Paediatr* 2000;(Suppl 435):44-50.

29. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, Kertesz DA, Hortal M, Rossi A, et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics* 1999;103:409-13.
30. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331:377-82.
31. Silverstein M, Bachur R, Harper MB. Clinical implications of penicillin and ceftriaxone resistance among children with pneumococcal bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:35-41.
32. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:624-8.
33. Isaacman DJ, Shults J, Gross TK, Davis PH, Harper M. Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. *Pediatrics* 2000;106:977-82.
34. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998;31:679-87.