

Meningitis neumocócica: características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas

J.A. Soult Rubio, C. Rangel Pineda, M. Muñoz Sáez, J.S. Parrilla Parrilla, F. Díaz Fernández, J.D. López Castilla y A. Tovaruela Santos

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 315-320)

Objetivo

Analizar y determinar las características epidemiológicas, bacteriológicas y clínicas de la meningitis neumocócica en nuestra población infantil.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de 53 casos de meningitis por neumococo, diagnosticados en 47 niños, entre enero de 1977 y diciembre de 2000. Cuatro niños padecieron meningitis recurrente. En todos los casos se aisló el germen en cultivo de líquido cefalorraquídeo. Se analizaron los parámetros epidemiológicos, bacteriológicos y clínicos.

Resultados

Constituyen el 6% de las meningitis bacterianas en nuestro medio, registrándose entre 2 y 3 casos por año. Durante los meses de invierno y primavera se producen el 72% de los casos. La edad osciló entre 1 mes y 13 años. El 65% de los mayores de 2 años tenía alguna enfermedad de base predisponente. Los síntomas y signos clínicos más frecuentes fueron: fiebre alta, afectación del nivel de conciencia y vómitos. A partir de 1990 se detectan cepas resistentes a penicilina y a partir de 1994 a cefotaxima. Quedaron con secuelas neurológicas graves 7 niños (13%) y fallecieron 2 (4%).

Conclusiones

La meningitis neumocócica tiene mayor morbimortalidad que otras meningitis bacterianas. Suele afectar a niños menores de 2 años y a niños mayores con enfermedad predisponente. En los últimos años está adquiriendo mayor importancia debido a la menor incidencia de otras meningitis bacterianas. El tratamiento empírico inicial debe incluir vancomicina, dada la existencia de cepas resistentes a antibióticos betalactámicos. Todas estas circunstancias justifican que se plantee el uso generalizado de la nueva vacuna conjugada heptavalente en la población infantil.

Palabras clave:

Meningitis bacteriana. Streptococcus pneumoniae. Niños.

PNEUMOCOCCAL MENINGITIS: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL CHARACTERISTICS

Objective

To analyze the epidemiological and clinical features of pneumococcal meningitis.

Patients and methods

We performed a retrospective study of 53 cases of pneumococcal meningitis that occurred in 47 pediatric patients in our hospital between 1977 and 2000. Four children had recurrent meningitis. In all patients *Streptococcus pneumoniae* was isolated from cerebrospinal fluid culture. The epidemiological, bacteriological and clinical characteristics were studied.

Results

Pneumococcal meningitis represented 6% of bacterial meningitis in our environment with 2-3 cases registered per year. Seventy-two percent of cases occurred in winter and spring. The age of affected children was between 1 month and 13 years. Sixty-five percent of children older than 2 years had a predisposing disease. Penicillin-resistant strains were detected in 1990 and cefotaxime-resistant strains were isolated in 1994. Seven children (13%) had severe neurological sequels and two (4%) died.

Conclusions

Pneumococcal meningitis produces higher morbidity and mortality than other types of bacterial meningitis. The disease usually affects children younger than 2 years and older children with a predisposing disease. In the last few years, the importance of pneumococcal meningitis has increased due to the lower incidence of other types of bacterial meningitis. Because of beta-lactam resistant strains, initial empirical treatment should include vancomycin. The above data suggest the advisability of the generalized use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in the pediatric population in our environment.

Correspondencia: Dr. J.A. Soult Rubio.
Ecuador, 1. Maestranza Simón Verde. 41120 Gelves.
Correo electrónico: jasoult@terra.es

Recibido en marzo de 2001.

Aceptado para su publicación en mayo de 2001.

Key words:**Bacterial meningitis. Streptococcus pneumoniae. Children.****INTRODUCCIÓN**

La meningitis bacteriana es, junto a la sepsis, la enfermedad más grave que el niño sano puede adquirir en el medio extrahospitalario. *Streptococcus pneumoniae* ha sido, en orden de frecuencia, el tercer germen causante de meningitis bacteriana en el niño, tras *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* b^{1,2}. Sin embargo, en los últimos años el desarrollo de nuevas vacunas conjugadas de alta eficacia frente a *N. meningitidis* C y *H. influenzae* b ha modificado este orden de incidencia. Aunque es menos frecuente que otras meningitis bacterianas, *S. pneumoniae* suele ser más agresivo y provoca una mayor morbimortalidad^{3,4}. Existen factores predisponentes para la infección grave por neumococo, como la malnutrición, el síndrome nefrótico, la anemia drepanocítica, la esplenectomía, el déficit del complemento y otras inmunodeficiencias, además de defectos anatómicos con fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR)^{5,6}. Desde que en 1967 se describieran las primeras cepas de neumococo resistente a penicilina⁷, han ido apareciendo nuevas resistencias, y España es uno de los países con más alta prevalencia de neumococos resistentes a penicilina⁸. En los últimos años, la aparición de cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación ha planteado un importante problema terapéutico. El desarrollo de nuevas vacunas conjugadas frente a *S. pneumoniae* supone un importante avance en la prevención de la enfermedad invasiva neumocócica.

Todo ello ha llevado a realizar este trabajo retrospectivo, cuyo principal objetivo es conocer las características epidemiológicas, bacteriológicas y clínicas de la meningitis por neumococo en nuestro medio.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de 53 casos de meningitis por neumococo, que se habían diagnosticado en 47 niños, entre enero de 1977 y diciembre de 2000. Presentaron episodios de meningitis recurrente 4 niños. El diagnóstico se realizó mediante la identificación de *S. pneumoniae* en cultivo de LCR en todos los casos.

En el momento del ingreso se evaluaron los síntomas y signos clínicos y se realizaron las siguientes exploraciones complementarias, en todos los casos: recuento de leucocitos con fórmula leucocitaria en sangre periférica, recuento celular en LCR, glucorraquia, proteinorraquia, cultivos bacterianos de sangre y LCR y electroencefalograma (EEG). La siembra de LCR se realizó en placas de agar-sangre, agar-sangre más hemoglobina y medio líquido de tioglicolato, y se incubó a 37 °C. Las muestras para el hemocultivo se procesaron previamente en medios Bactec NR 16A y luego se incubaron en placas de

agar-sangre a 37 °C. La sensibilidad a antibióticos se determinó mediante la prueba de betalactamasas y el método de difusión con discos en agar-sangre. Se practicó tinción de Gram del LCR en 30 casos y aglutinación en látex en 9 casos. Se realizó ecografía transfontanelar y/o tomografía computarizada (TC) craneal en aquellos niños con grave afectación neurológica y/o signos de focalidad. No se realizaron de manera sistemática audiometrías ni estudios de potenciales evocados auditivos para confirmar casos de sordera neurosensorial.

Se han analizado las siguientes variables: incidencia anual y estacional, edad, factores predisponentes, síntomas y signos clínicos, sensibilidad a antibióticos, tiempo de hospitalización y evolución clínica.

RESULTADOS

La incidencia anual ha permanecido estable durante todo el período estudiado, registrándose entre 2 y 3 casos por año. Hasta el año 1997 constituían el 6% de las meningitis bacterianas diagnosticadas en el Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. A partir de entonces se observa una disminución en la incidencia respecto a *N. meningitidis* y un aumento en relación con *H. influenzae* b. En el último semestre del año 2000, debido a una actuación sanitaria, se produjo un aumento en el porcentaje de casos de meningitis neumocócica frente a meningococo. Durante los meses de invierno y primavera se producen el 72% de los casos (fig. 1). La edad de los pacientes osciló entre 1 mes y 13 años. El 66% de los casos eran menores de 2 años (fig. 2). Existía un predominio de sexo masculino en una relación 2:1. En 15 niños (32%) existía enfermedad de base predisponente: traumatismo craneoencefálico previo, 10; esplenectomía, 2; otomastoiditis 1; encefalocele con fístula de LCR, 1, y defecto óseo del tegmen timpánico, 1. El 65% de los niños mayores de 2 años tenía alguna enfermedad predisponente, mientras que sólo el 12% de los menores de 2 años presentaba algún factor de riesgo (fig. 3). En ningún caso existían antecedentes personales ni familiares de inmunodeficiencia. Los síntomas y signos clínicos más frecuentes fueron: fiebre alta, afectación del nivel de conciencia y vómitos (tabla 1). Cabe destacar que presentaron convulsiones en las primeras horas de ingreso el 36% de los casos y que sólo el 38% de los niños tenían signos meníngeos positivos. El LCR demostró pleocitosis con predominio de polimorfonucleares en todos los casos. En el 87% la pleocitosis era superior a 500 células/ μ l. Se observó proteinorraquia superior a 100 mg/dl en el 84% de los casos y glucorraquia inferior a 30 mg/dl en el 78%. En la tinción de Gram se identificaron cocos grampositivos en los 30 casos en los que se realizó y la aglutinación en látex detectó el antígeno neumocócico en los 9 casos realizados. El cultivo de LCR fue positivo para *S. pneumoniae* en el 100% de los casos. A partir de 1990 se detectan cepas resistentes a penicilina y a partir de 1994 a

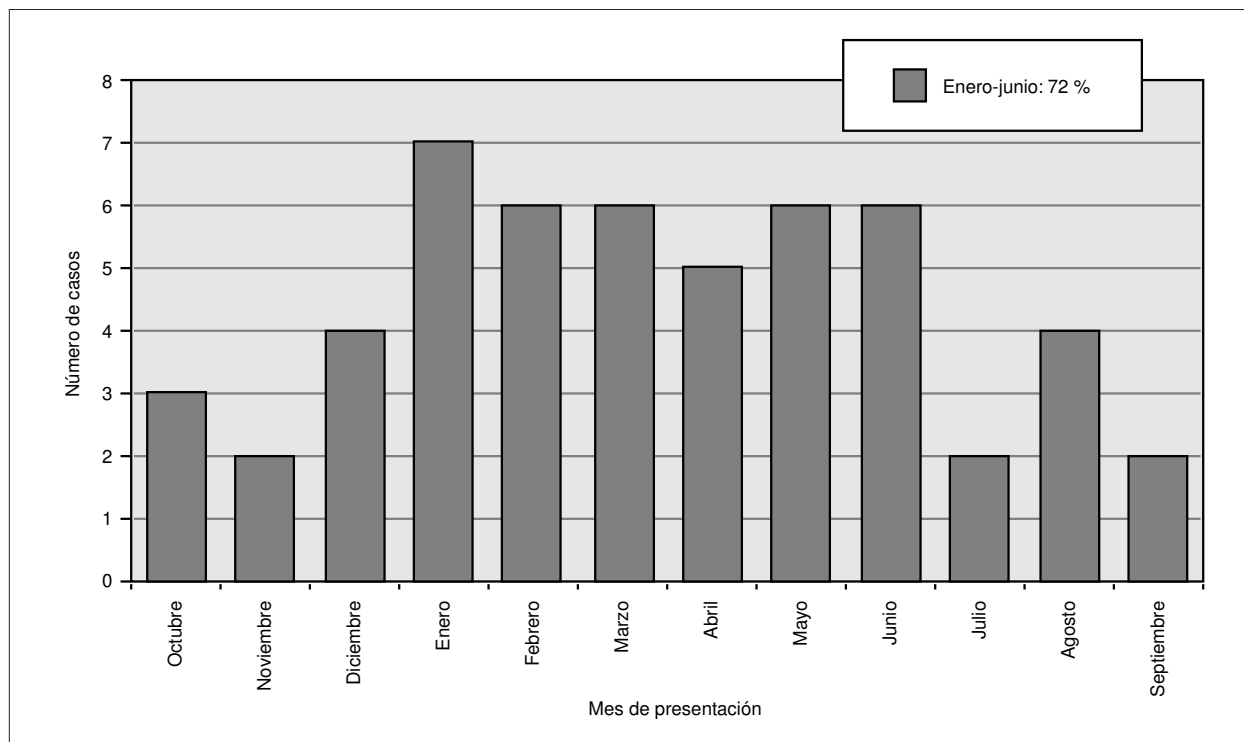


Figura 1. Gráfica de incidencia estacional: número de casos según el mes de presentación.

cefotaxima. Se observó resistencia a penicilina en 7 casos, sensibilidad intermedia a penicilina en dos y resistencia moderada a cefotaxima en dos. Desde 1990 hasta el final del estudio: el 24% de los casos fueron resistentes a penicilina, el 7% con sensibilidad intermedia y el 7% resistentes a cefotaxima. Durante la evolución de la enfermedad 3 niños presentaron hidrocefalia (6%) y 2 casos, higroma subdural (4%). La estancia media fue de 22 días (límites: 10-57 días). Al alta presentaban secuelas neurológicas graves 7 niños (13%): dos con retraso psicomotor grave y paraparesia espástica, uno de ellos con hidroce-

falia; otros dos con déficit motor leve-moderado, dos con hidrocefalia que precisaron derivación ventriculoperitoneal y uno con hipoacusia neurosensorial grave. Fallecieron 2 niños (4%).

DISCUSIÓN

La incidencia anual de meningitis por neumococo, en números absolutos, no ha variado significativamente en el Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocio a lo largo de estos años. Hasta 1997 era el responsable del 6% de las meningitis bacterianas diagnosticadas en nuestro

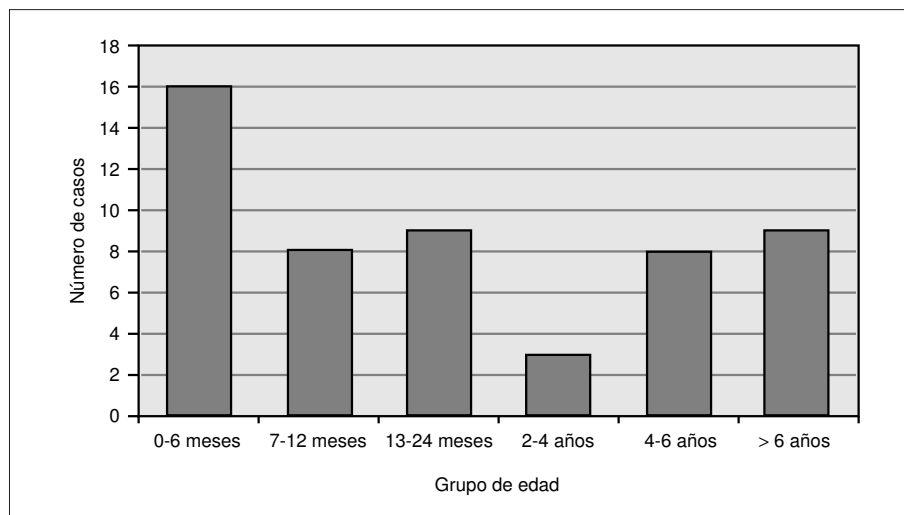


Figura 2. Gráfica de edad: número de casos distribuido por grupos de edad.

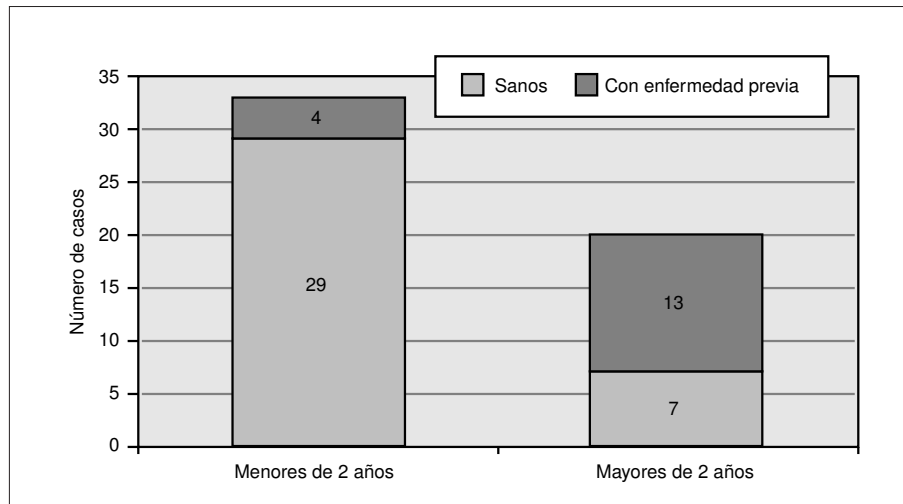


Figura 3. Relación entre edad y enfermedad predisponente.

TABLA 1. Síntomas y signos clínicos de más frecuente presentación, expresado en porcentaje de casos

Síntoma	Porcentaje
Fiebre alta	89
Afectación del nivel de conciencia	70
Vómitos	62
Hipertonía-hiperreflexia	42
Signos meníngeos (positivos)	38
Convulsiones	36
Fontanela abombada	33
Irritabilidad	21
Cefaleas	19

medio, dato concordante con otros trabajos publicados⁹. Sin embargo, su incidencia relativa ha sufrido importantes modificaciones en los últimos tiempos, en relación con los otros gérmenes causantes de meningitis bacteriana. Estas modificaciones se han debido a los cambios epidemiológicos de la enfermedad meningocócica^{10,11} junto al desarrollo y empleo sistemático de nuevas vacunas conjugadas frente a *H. influenzae* b¹² y meningococo C¹³. En el año 1997 se observó un aumento muy importante en el número de casos de meningitis meningocócica por serogrupo C, con lo cual el porcentaje de meningitis por neumococo descendió respecto a años anteriores, en relación con otras meningitis bacterianas. La incidencia aumentada de enfermedad meningocócica se ha mantenido hasta julio de 2000¹⁴, momento en que se inicia la vacunación generalizada con la nueva vacuna conjugada frente a meningococo C. Esta actuación sanitaria ha originado un descenso espectacular en el número de meningitis meningocócicas. Igualmente, desde que en enero de 1998 se inició la inmunización sistemática de nuestra población

infantil con la vacuna conjugada frente a *H. influenzae* b, el número de casos de meningitis por este germen descendió de forma significativa y desde entonces sólo se ha diagnosticado 1 caso en 1999, en un niño no inmunizado. Todo esto ha originado que, en la actualidad, *S. pneumoniae* sea el segundo germen causante de meningitis bacteriana en los niños de nuestro medio, después de *N. meningitidis* B, dato observado por otros autores en nuestro país¹⁵. Hay que destacar que en Estados Unidos, desde la introducción de la vacuna frente a *H. influenzae* b, el neumococo es el principal germen causante de meningitis bacteriana¹⁶.

El resto de datos epidemiológicos observados en nuestro estudio coinciden con otros trabajos realizados en nuestro medio. Así, la máxima incidencia, por grupos de edad, se produce en los menores de 2 años y la incidencia estacional observada en nuestro estudio, con predominio en los meses de invierno y primavera, se corresponde con otros trabajos desarrollados en nuestro país^{3,17}.

Existen factores que predisponen a padecer infección grave por neumococo, como la malnutrición, el síndrome nefrótico, la anemia drepanocítica, la esplenectomía, el déficit del complemento y otras inmunodeficiencias, además de defectos anatómicos con fístula de LCR^{5,6}. En nuestra experiencia, la mayoría (65%) de los niños mayores de 2 años tenía alguna enfermedad predisponente. A veces, las meningitis bacterianas pueden recurrir como consecuencia de defectos anatómicos craneales que proporcionan una puerta de entrada al sistema nervioso central, *S. pneumoniae* es el germen más frecuente en estos casos⁵. En nuestra serie 4 pacientes tuvieron meningitis recurrente, todos ellos tenían algún factor predisponente asociado.

La meningitis neumocócica tiene una mayor morbimortalidad que otras meningitis bacterianas^{18,19}. Esto justifica el ingreso prolongado de los pacientes, siendo la estancia

media en nuestro estudio de 22 días, similar a la referida en otros trabajos^{3,15}. Sin embargo, en nuestra casuística la mortalidad (4%) fue baja en relación con la bibliografía^{17,20,21}, hecho al que no encontramos una clara explicación. Es probable que se deba al inicio precoz del tratamiento antibiótico ante la sospecha de meningitis bacteriana, previa extracción de exploraciones complementarias, práctica habitual en nuestro hospital. No debe olvidarse que la precocidad de la terapia antimicrobiana específica disminuye el número de células inflamatorias y las unidades formadoras de colonias de neumococos²².

En 1967 se detectaron las primeras cepas de neumococo resistente a penicilina⁷. Desde entonces han ido apareciendo nuevas resistencias, siendo España uno de los países con más alta prevalencia de neumococos resistentes a penicilina^{9,23}. En los últimos años, la aparición de cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación ha planteado un importante problema terapéutico. Por este motivo, además de cefotaxima o ceftriaxona, ante la sospecha de meningitis neumocócica, el tratamiento antibiótico empírico debe incluir vancomicina para combatir esas cepas resistentes^{24,25}. Esta asociación de antimicrobianos presenta además un efecto sinérgico²⁶.

Actualmente se acepta el uso de corticoides sistémicos en el tratamiento de las meningitis bacterianas^{27,28}. La dexametasona disminuye la incidencia de secuelas neurológicas y la mortalidad de las meningitis neumocócicas en niños^{29,30}. En nuestro medio se emplean de forma sistemática desde hace algunos años⁹. Otros tratamientos coadyuvantes, como el manitol para disminuir el edema cerebral o la fenitoína para prevenir las convulsiones, son posibilidades terapéuticas que se han propuesto con el objetivo de disminuir las frecuentes complicaciones de esta enfermedad³¹, aunque es preciso realizar estudios multicéntricos que demuestren su eficacia.

El empleo de nuevos antimicrobianos no ha modificado de forma significativa el pronóstico de la enfermedad, por lo que adquiere mayor importancia el uso de medidas de prevención. Hasta hace poco tiempo sólo se disponía de una vacuna compuesta por el polisacárido capsular de 23 serotipos de neumococo. Esta vacuna es eficaz sólo en mayores de 2 años, al inducir una respuesta inmunitaria T-independiente, de corta duración y no reforzable mediante la revacunación. Por ello, no se recomendaba la vacunación rutinaria de la población y sólo estaba indicada en los niños mayores con algún factor predisponente para padecer meningitis neumocócica: inmunodeprimidos, con defectos anatómicos con fístula de LCR o esplenectomizados. La aparición de una nueva vacuna conjugada antineumocócica, que incluye 7 serotipos, supone un gran avance en las medidas de prevención de esta enfermedad. El antígeno conjugado induce una potente respuesta inmunitaria celular que se desarrolla desde los 2 meses de edad. Esta vacuna heptavalente ha demostrado ser segura y muy efectiva en la pre-

vención de enfermedad invasiva por los 7 serotipos de neumococo contenidos en ella³² y recientemente la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado su uso en niños menores de 2 años³³. En nuestro medio, el 80% de neumococos causantes de enfermedad invasiva en niños entre los 2 meses y los 5 años de edad están incluidos en esta nueva vacuna conjugada²³. Este hecho, junto a la gravedad de la meningitis neumocócica en la infancia, justifican el empleo generalizado de la nueva vacuna conjugada en los niños menores de 2 años y en niños mayores con alguna enfermedad predisponente.

En resumen, la meningitis neumocócica tiene mayor morbimortalidad que otras meningitis bacterianas, suele afectar a niños menores de 2 años y a niños mayores con alguna enfermedad predisponente. El tratamiento empírico inicial debe incluir vancomicina, dada la aparición progresiva de cepas resistentes a antibióticos betalactámicos. En los últimos años está adquiriendo mayor prevalencia en nuestro medio debido a la menor incidencia de otras meningitis bacterianas. Todas estas circunstancias, junto a la gran cobertura, seguridad y eficacia de la nueva vacuna conjugada heptavalente, justifican que se plantee su uso generalizado en nuestra población infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz Contreras J, Sánchez Díaz JI, Bravo Auña J. Estado actual del tratamiento de la meningitis bacteriana en el niño. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 229-236.
2. Aísa ML, Esteban C, Villuendas C, López C, Moles B, Marco ML. Meningitis neumocócica. Revisión de seis años. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1991; 9: 277-281.
3. Alonso Palacio J, Madrigal Díez V, García Fuentes M. Meningitis neumocócicas en la población infantil de Cantabria. *An Esp Pediatr* 1992; 36: 441-445.
4. Lockley MR, Wise R. Pneumococcal infections. *Br Med J* 1984; 288: 1179-1180.
5. Steele RW, McConnell JR, Jacobs RF, Mawk JR. Recurrent bacterial meningitis: coronal thin-section cranial computed tomography to delineate anatomic defects. *Pediatrics* 1985; 76: 950-953.
6. Alonso J, Madrigal V, García-Fuentes M. Recurrent meningitis from multiple resistant *Streptococcus pneumoniae* strain treated with erythromycin. *Pediatr Infect Dis* 1991; 10: 254.
7. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967; 2: 264-265.
8. Bouza E. Infección neumocócica. Patrones de susceptibilidad antibiótica en España. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1993; 11: S15-22.
9. Parrilla JS, Cintado C. Meningitis bacterianas en la edad pediátrica. Evaluación de la bibliografía publicada en España (1990-1998). *Acta Pediatr Esp* 2000; 58: 387-391.
10. Sault JA, Fernández M, Muñoz M, Barrera M, López JD, Tovaruela A. Aumento en la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C en la provincia de Sevilla. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 659-660.
11. Aboal JL, Farjas P, Zubizarreta R, Hervada X, Malvar A, Amigo M et al. Meningococcal C disease epidemic in Galicia 1996: the decision making process. *Gac Sanit* 1999; 13: 62-69.

12. Pertola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of Haemophilus influenzae type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 1992; 340: 592-594.
13. Gonzalez A, Garcia J. Effect of vaccine in meningococcal disease in Cantabria. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72: 415-418.
14. Souto JA, Muñoz M, López JD, Rodríguez A, Romero A, Tovaruela A. Continúa aumentando la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C. ¿Debemos tomar la decisión de vacunar? *An Esp Pediatr* 2000; 53: 75-76.
15. Asensi F, Otero MC, Pérez D, Gregori P, Ortí A. Meningitis neumocócicas. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 188.
16. Short WR, Tunkel AR. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis in the United States. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2 (4): 327-331.
17. Mencía S, Casado J, Marín C, González M, Ruiz MJ. Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 94-99.
18. Pikiš A, Kavaliotis J, Tsikoulas J, Tsikoulas P, Venzon D, Manios S. Long-term sequelae of pneumococcal meningitis in children. *Clin Pediatr* 1996; 2: 72-78.
19. Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, Van der Heijde B, Spanjaard L, Neijens HJ et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1390-1397.
20. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 389-394.
21. Kirkpatrick B, Reeves DS, MacGowan AP. A review of the clinical presentation, laboratory features, antimicrobial therapy and outcome of 77 episodes of pneumococcal meningitis occurring in children and adults. *J Infect* 1994; 29: 171-182.
22. Sato K, Quartey MK, Liebler CL, Giebink GS. Timing of penicillin treatment influences the course of Streptococcus pneumoniae-induced middle ear inflammation. *Antimicrob Agents Chemoter*, 1995; 39: 1986-1998.
23. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berron S, Yuste JE, Casal J. Streptococcus pneumoniae in children in Spain: 1990-1999. *Acta Paediatr* 2000; 435: 44-50.
24. Fiore AE, Moroney JF, Farley MM, Harrison LH, Patterson JE, Jorgensen JH et al. Clinical outcomes of meningitis caused by Streptococcus pneumoniae in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 71-77.
25. Muñoz M, Sanchez E, Diaz E, Silva JJ, Souto JA, Infante P et al. Appearance of resistance to beta-lactam antibiotics during therapy for Streptococcus pneumoniae meningitis. *J Pediatr* 1995; 127: 98-99.
26. Friedland IR, Paris M, Ehrett S. Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin-and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemoter* 1993; 37: 1630-1636.
27. Odio CM, Faingezitch I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, Rogers J et al. The beneficial effects of early dexametasone in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1525-1531.
28. Schaad UB, Lips U, Gnehm E, Blumberg A, Heinzer I, Wedgood J. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. *Lancet* 1993; 342: 457-461.
29. Quagliarello VJ, Scheld WM. New perspectives on bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 603-610.
30. Kennedy WA, Hoyt MJ, McCracken GH. The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis. *Am J Dis Child* 1991; 145: 1374-1378.
31. Fernández-Viladrich P, Gudiol F. Avances en las infecciones del sistema nervioso central producidas por bacterias Gram positivas. *Rev Clin Esp* 1994; 847-852.
32. Black S, Sinefield H, Fireman B, Lewis F, Ray P, Hansen JR et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
33. Selman S, Hayes D, Perin LA, Hayes WS. Pneumococcal conjugate vaccine for young children. *Manag Care* 2000; 9:49-57.