

Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles

J. Casado Flores^a, J. Aristegui^b, C. Rodrigo de Liria^c, J.M. Martín^d, C. Fernández Pérez^e y Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica

^aHospital del Niño Jesús. Madrid. ^bHospital de Basurto. Bilbao. ^cHospital German Trias y Pujol. Barcelona.

^dHospital Xeral de Galicia. Santiago de Compostela. ^eHospital Clínico San Carlos. Madrid.

(An Esp Pediatr 2002; 56: 5-9)

Objetivo

Conocer la prevalencia de la meningitis neumocócica en niños españoles.

Material y métodos

Estudio multicéntrico retrospectivo realizado en 5 comunidades autónomas, CC.AA. (Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra y País Vasco) entre enero de 1998 y diciembre de 2000. Se incluyeron todos los pacientes entre 0 y 14 años con meningitis neumocócica (aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* u objetivación de diplococos Gram+ en LCR y LCR con más de 20 células), diagnosticados en la totalidad de los hospitales de las CC.AA. estudiadas. La población infantil de 0-14 años asciende en estas CC.AA. a 2.327.079 habitantes.

Resultados

Se detectaron 107 casos, 64 varones y 43 mujeres, mediana de edad 1,19 años (P₂₅ -0,57; P₇₅ -3,34). La incidencia fue mayor en los primeros 2 años de vida 72/107 (67%). La prevalencia anual global en las 5 CC.AA. en estos primeros 24 meses de vida fue de 8,26/100.000 niños menores de 2 años (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 3,45-15,76). El mayor número de casos se detectó en Cataluña y Madrid pero la mayor prevalencia global ajustada año fue en el País Vasco con 15,52 casos/100.000 niños menores de 2 años (IC 95 %, 8,39-24,74). En los primeros meses de la vida la prevalencia fue muy elevada en todas las CC.AA., especialmente en el País Vasco con 22,76 casos/100.000 lactantes menores de 12 meses (IC 95 %, 14,58-34,5). En los primeros 5 años de vida la prevalencia año/100.000 niños fue la siguiente: Cataluña 3,21 (IC 95 %, 1,31-5,11), Galicia 2,65 (IC 95 %, 0,35-5,64), Madrid 3,49 (1,36-5,61), Navarra 3,36 (IC 95 %, 5,08-11,81), País Vasco 5,63 (IC 95 %, 1,08-10,18).

Conclusión

La prevalencia de la meningitis neumocócica en niños de diferentes CC.AA. es elevada, mayor en el País Vasco y en menores de 2 años de edad. Esta prevalencia es similar a la de otros países europeos y Estados Unidos.

Palabras clave:

Meningitis neumocócica. Prevalencia de meningitis. Enfermedad neumocócica invasora. Meningitis en España. Meningitis bacteriana.

PREVALENCE OF PNEUMOCOCCAL MENINGITIS IN SPAIN

Objective

To determine the prevalence of pneumococcal meningitis in the pediatric population in Spain.

Material and methods

Retrospective multicenter study performed in five autonomous communities (Catalonia, Galicia, Madrid, Navarre and the Basque Country) between January 1998 and December 2000. All patients aged between 0 and 14 years old with a diagnosis of pneumococcal meningitis (*Streptococcus pneumoniae* isolation or presence of Gram-positive diplococcus in the cerebrospinal fluid (CSF) and CSF with more than 20 cells) in all the hospitals of the five autonomous communities were included in the study. The pediatric population in these communities aged between 0 and 14 years old was 2,327,079.

Results

We detected 107 cases in 64 boys and 43 girls with a mean age of 1.19 years old (p 25-0.57; p 75-3.34). The incidence was higher in the first 2 years of life [72/107 (67%)]. The overall annual prevalence in the five autonomous communities in the first 24 months of life was 8.26 per 100,000 children aged under 2 years (95 % CI: 3.45-15.76). The highest number of cases was detected in Catalonia and Madrid but the highest annual prevalence was found in the Basque Country with 15.52 cases per 100,000 children younger than 2 years old (95 % CI: 8.38-24.74). In the first 12 months of life the prevalence was high in all the autonomous communities, especially in the Basque Country with 22.76 cases per 100,000 newborn infants aged under

Correspondencia: Dr. J. Casado Flores.
Hospital del Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.
Correo electrónico: jcasadof@line-pro.es

Recibido en octubre de 2001.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2001.

12 months (95 % CI 14.58-34.5). In the first 5 years of life the annual global adjusted prevalence per 100,000 children was as follows: Catalonia 3.21 (95 % CI: 1.31-5.11), Galicia 2.65 (95 % CI: -0.35-5.64), Madrid 3.49 (95 % CI: 1.36-5.61), Navarre 3.36 (95 % CI -5,08-11,81), the Basque Country 5.63 (95 % CI: 1.08-10.18).

Conclusion

The prevalence of pneumococcal meningitis in children from different autonomous communities is high and is greatest in the Basque Country and in children aged under 2 years. This prevalence is similar to that of other European countries and the USA.

Key words:

Pneumococcal meningitis. Meningitis prevalence. Invasive pneumococcal disease. Meningitis in Spain. Bacterial meningitis.

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana continúa siendo un problema sanitario de primer orden, sobre todo en lactantes y niños pequeños, en los que la mortalidad y la morbilidad son elevadas. La incidencia y distribución de los diferentes agentes bacterianos ha cambiado en los últimos años debido a los programas de vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* C. Hasta hace unos años, en España, la principal causa de meningitis bacteriana estaba producida por *N. meningitidis* seguido de *H. influenzae* tipo b, pero la vacunación contra este último ha disminuido, como en otros países, su incidencia hasta casi desaparecer^{1,2}. En la actualidad, *Streptococcus pneumoniae* es el segundo agente etiológico responsable de meningitis bacteriana, siendo la meningitis con mayor tasa de complicaciones y mortalidad; además la resistencia de cepas a penicilina, más alta en niños que adultos (55 frente a 7%)³, añade mayor dificultad al tratamiento.

La incidencia de meningitis neumocócica en España es poco conocida. En Estados Unidos se estima que produce 3.000 casos por año⁴. En España la incidencia publicada es muy variable al basarse en estudios retrospectivos con posible sesgo metodológico. En la Comunidad Valenciana, un estudio de vigilancia epidemiológica pros-

pectivo encontró una incidencia anual de 3,9 casos por 100.000 en menores de 5 años y 12,8/100.000 en menores de 1 año⁵. Otro estudio realizado en Cataluña encontró una tasa de meningitis de 7 casos/100.000 menores de 2 años⁶, mientras que en Guipúzcoa se observó una incidencia de 9,11 casos/100.000 menores de 2 años⁷.

OBJETIVO

Conocer la prevalencia de meningitis neumocócica en niños de cinco comunidades autónomas españolas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico, retrospectivo, realizado en cinco CC.AA. (Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra y País Vasco). Período de estudio comprendido entre enero 1998 y diciembre de 2000 (3 años). Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de meningitis neumocócica con aislamiento de *S. pneumoniae* u objetivación de diplococos grampositivos en LCR y LCR con más de 20 células con predominio de polimorfonucleares. Participaron en el estudio 50 hospitales que representan el 100 % de los hospitales de las regiones estudiadas. La búsqueda activa de los casos se realizó en los servicios de pediatría, cuidados intensivos, urgencias y microbiología. La población infantil (1 mes-14 años) de estas CC.AA. ascendía a 2.327.079 niños (tabla 1). El número de niños y su distribución por edades se obtuvo del Movimiento Natural de la Población, Instituto Nacional de Estadística, año 1998.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias y su intervalo de confianza (IC) del 95% por el método exacto binomial. Las frecuencias poblacionales se describen según una distribución de sucesos raros (*poisson*) y se ajustan a sus IC al 95%. Las variables cuantitativas se expresan en su mediana y rango intercuartílico (P₂₅ y P₇₅). Se ha ajustado por edad, las frecuencias por comunidades por el método directo tomando como población de referencia la población española. Esta frecuencia ajustada permite establecer comparaciones entre comunidades con independencia de la distribución de edad de las mismas. Se utilizaron los paquetes

TABLA 1. Distribución de la población infantil en las diferentes comunidades estudiadas

Edad (años)	Poblaciones					Total
	Cataluña	Galicia	Madrid	Navarra	País Vasco	
< 1	56.831	18.538	48.863	4.952	16.113	145.297
1-2	56.831	18.538	48.863	4.952	16.113	145.297
0-2	113.662	37.076	97.726	9.904	32.226	290.594
2,1-5	221.220	75.915	192.736	19.221	79.474	588.566
6-9	227.780	87.387	202.328	18.757	49.556	585.808
10-14	311.854	145.156	278.091	26.209	100.801	862.111
Total	874.516	345.534	770.881	74.091	262.057	2.327.079

informativos SPSS para Windows versión 10.0 y EPDAT versión 2.0 para Windows.

RESULTADOS

En el período estudiado se detectaron 107 casos de meningitis neumocócica, 64 varones (60%) y 43 mujeres (40%), mediana de edad, 1,19 años (P_{25} 0,57; P_{75} 3,34). Cuatro pacientes (3,74%) tenían menos de 2 meses de edad.

Los meses de mayor frecuencia fueron octubre, noviembre y diciembre (13, 17 y 10%, respectivamente) y febrero y marzo (11 y 10%, respectivamente) del total de casos. Habían recibido antibióticos la semana previa al diagnóstico 39 pacientes (36%).

La prevalencia de casos de meningitis neumocócica fue desigual en las cinco comunidades autónomas estudiadas, así como en las diferentes edades pediátricas, siendo mayor en los primeros 2 años de la vida, 72/107 casos (67%). La prevalencia anual global en las cinco CC.AA. en estos primeros 24 meses de vida fue 8,26/100.000 habitantes (IC 95%, 3,45-15,76) (tabla 2).

El mayor número de casos se detectó en Cataluña y Madrid, pero la mayor prevalencia se observó en el País Vasco, con 15,52 casos/100.000 niños menores de 2 años de edad (IC 95%, 8,39-24,74) (tabla 2). En los 12 primeros meses de la vida, excluido el período neonatal, la prevalencia fue muy elevada en todas las comunidades autónomas estudiadas, siendo especialmente alta en el País Vasco, 22,76 casos/100.000 niños menores de 12 meses (IC 95%, 14,58-34,51). La prevalencia por segmentos de edades, tanto global como particular en cada una de las comunidades autónomas estudiadas, se expresan en la tabla 3 y se representan en la figura 1.

En los niños de 0-5 años de edad las prevalencias ajustadas (cogiendo de población estándar la población nacional para este grupo de edad), se expresan en la tabla 4 y figura 2, respectivamente.

DISCUSIÓN

La prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles de distintas comunidades autónomas es elevada, especialmente en los menores de 2 años (casi 10 casos/100.000 niños de 0-2 años). Esta tasa es desigual,

TABLA 2. Prevalencia anual de meningitis neumocócica en niños de 0-2 años

	Casos	Población	Prevalencia	IC 95%
Cataluña	23,00	113.662	6,75	2,81-14,42
Galicia	8,00	37.076	7,19	2,81-14,42
Madrid	24,00	97.726	8,19	3,45-15,76
Navarra	2,00	9.904	6,73	2,20-13,06
País Vasco	15,00	32.226	15,52	8,39-24,74
Total (0-2 años)	72,00	290.594	8,26	3,45-15,76

Datos expresados en tasa e IC 95% de una distribución de Poisson.

siendo muy alta en el País Vasco que alcanza 15,52 casos/100.000 habitantes. La prevalencia más baja se ha encontrado en Navarra. En Cataluña, Madrid y Galicia la prevalencia de meningitis neumocócica en estos primeros 2 años de la vida es también elevada. La diferente frecuentación de la enfermedad en diferentes regiones no puede explicarse por sesgo en la recogida de datos, ya que la búsqueda de los casos se realizó en todos los servicios implicados en el diagnóstico microbiológico y clínico (servicios de pediatría, urgencias y cuidados intensivos) de todos los hospitales de cada comunidad

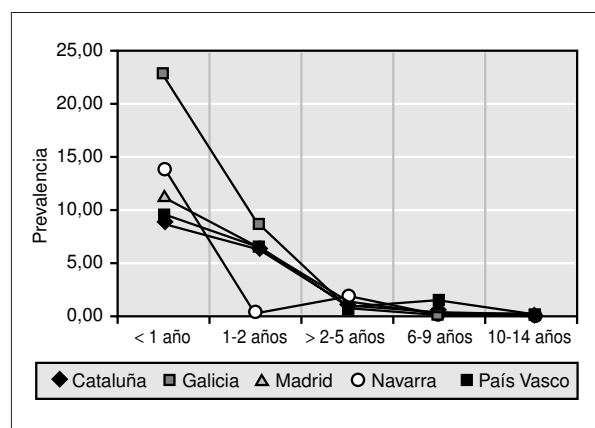


Figura 1. Prevalencia anual ($\times 100.000$ hab.) de meningitis neumocócica por grupos de edad en población de 0 a 14 años (1998-2000).

TABLA 3. Prevalencia anual por grupos de edad de meningitis neumocócica

Edad (años)	Cataluña	Galicia	Madrid	Navarra	País Vasco	Global
< 1	8,21 (4,12-17,09)	8,99 (2,81-14,42)	10,91 (5,49-19,68)	13,46 (6,92-22,23)	22,76 (14,58-34,51)	11,01 (4,80-18,39)
1-2	5,28 (1,62-11,67)	5,39 (1,62-11,67)	5,46 (1,62-11,67)	0,00 (0,00-3,69)	8,27 (3,45-15,76)	5,51 (1,09-10,24)
> 2-5	1,36 (0,03-5,57)	0,88 (0,02-5,57)	1,21 (0,03-5,57)	1,73 (0,24-7,22)	0,84 (0,02-5,57)	1,19 (0,03-5,57)
6-9	0,44 (0,00-3,69)	0,00 (0,00-3,69)	0,33 (0,00-3,69)	0,00 (0,00-3,69)	1,35 (0,03-5,57)	0,34 (0,00-3,69)
10-14	0,21 (0,00-3,69)	0,46 (0,00-3,69)	0,24 (0,00-3,69)	0,00 (0,00-3,69)	0,33 (0,00-3,69)	0,27 (0,00-3,69)
Global	1,41 (0,03-5,57)	1,16 (0,03-5,57)	1,51 (0,03-5,57)	1,35 (0,03-5,57)	2,54 (0,61-8,76)	0,50 (0,03-5,57)

TABLA 4. Prevalencia global ajustada de meningitis neumocócica en niños de 0-5 años de edad

	Prevalencia	IC 95%
Cataluña	3,21	1,31-5,11
Galicia	2,65	0,35-5,64
Madrid	3,49	1,36-5,61
Navarra	3,36	5,08-11,81
País Vasco	5,63	1,08-10,18

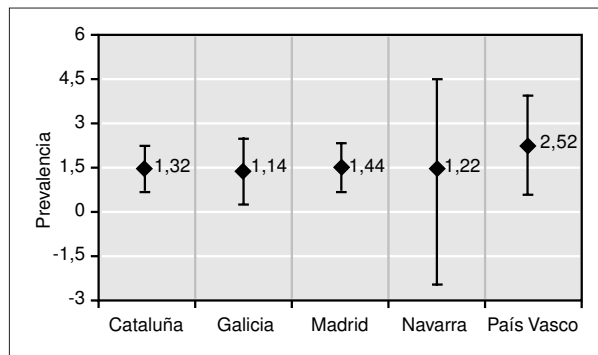


Figura 2. Prevalencia anual (x 100.000 hab.) de meningitis neumocócica ajustada por grupos de edad en población de 0 a 5 años (1998-2000).

autónoma. Es posible que algunos casos de meningitis bacteriana sin identificación microbiológica fueran neumocócicos, ya que el tratamiento empírico con antibióticos, previo al diagnóstico de meningitis, es una práctica extendida. En este estudio más de la tercera parte de los pacientes diagnosticados de meningitis neumocócica habían sido tratados con antibióticos la semana previa al diagnóstico. Otra posible causa podría ser las diferencias en las recogidas de muestras sanguíneas para cultivo, ya que la probabilidad de que el hemocultivo sea positivo es mayor cuando se extraen 3 ml de sangre que cuando el cultivo se hace con menor volumen de sangre.

En los primeros 5 años de la vida la prevalencia global ajustada de meningitis neumocócica fue de 5,63 casos/100.000 niños en el País Vasco y 3,21, 2,65, 3,49 y 3,36 casos/100.000 niños en Cataluña, Galicia, Madrid y Navarra, respectivamente, prevalencia similar a la encontrada en otros países europeos (2,1-7,0 casos/100.000 habitantes)⁸⁻¹⁰ y Estados Unidos (3,6 casos/100.000 habitantes)¹¹. Sin embargo, en este último país la prevalencia de las otras formas de enfermedad neumocócica invasoras (bacteriemia asintomática, sepsis, neumonía bacteriémica) es más alta que en Europa⁹⁻¹¹ quizá porque en Europa la mayoría de los aislamientos del germen en sangre se obtiene de los niños admitidos en los hospitales, mientras que en Estados Unidos muchos hemocultivos se extraen de lactantes con fiebre sin focalidad dentro o fuera del hospital, en las consultas extrahospitalarias^{12,13}.

La protección contra estas graves enfermedades podría evitarse mediante la inmunización de los niños con la vacuna neumocócica conjugada heptavalente. Ésta incorpora los 7 serotipos neumocócicos más frecuentes en la patología infantil (4, 6 B, 9 V, 14, 18 C, 19 F y 23 F). En España, estos siete serotipos son también los responsables en niños de la mayoría de las enfermedades neumocócicas invasoras. La cobertura de esta vacuna conjugada heptavalente es del 78% para los serotipos que causan enfermedad invasora y del 81% en el caso de los serotipos que producen otitis media en niños entre 2 meses y 5 años. Las coberturas se incrementan hasta el 83 y 85,4%, respectivamente, en niños menores de 2 años¹⁴. La vacunación de los niños españoles entre 2 meses y los 2 años hubiera evitado más de dos terceras partes de los casos detectados en este estudio. Dada la prevalencia y la alta morbimortalidad de la meningitis neumocócica y de las otras formas de enfermedad neumocócica invasiva queda por investigar si la relación coste/beneficio en España aconseja la vacunación universal. En otros países esta relación aconseja su uso^{15,16}.

El Center for Disease Control (CDC) recomienda la administración de la vacuna neumocócica conjugada a todos los niños menores de 24 meses de edad, así como a los de edades 24-59 meses con riesgo. Estos son: a) anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías, asplenia congénita o adquirida o disfunción esplénica; b) infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV); c) inmunocomprometidos (incluye inmunodeficiencia humoral y celular o de la fagocitosis, excluida la enfermedad granulomatosa crónica), insuficiencia renal y síndrome nefrótico, enfermedades asociadas a terapia inmunosupresora (quimioterapia, radioterapia, neoplasia maligna incluyendo leucemia, linfoma, Hodgkin's o trasplante de órganos), y d) portadores de enfermedades crónicas: cardíacas (insuficiencia cardíaca, cardiopatía congénita, especialmente cianótica), pulmonar (fibrosis quística, asma dependiente de corticoides) pérdida de líquido cefalorraquídeo (LCR) por fístula y diabetes mellitus¹¹. También aconseja considerar su administración a niños que acuden a guarderías.

La vacuna neumocócica conjugada heptavalente ha demostrado, en un estudio doble ciego realizado en 37.866 niños, ser altamente eficaz para prevenir formas invasoras, como la meningitis y la neumonía neumocócica bacteriémica (eficacia, 97%)¹⁷. Por ello, la vacuna está incluida en el calendario de inmunizaciones de los niños de Estados Unidos y se ha recomendado para su inclusión en Francia¹⁵.

En conclusión, la prevalencia de la meningitis neumocócica en niños de diferentes comunidades autónomas españolas es elevada, mayor en el País Vasco y en niños menores de 2 años. La vacunación hubiera podido evitar la mayoría de los casos.

Agradecimiento

A los Servicios de Microbiología de los Hospitales participantes.

Grupo para el Estudio de la Meningitis Neumocócica:

Cataluña: X. Allué (Hospital Universitari Joan XXIII); J.L. Arimany (Hospital General de Cataluña); R. Baraibar (Instituto Universitario Dexeus); J. Escribano (Hospital Universitario Sant Joan); R. García Puig (Hospital Mutua de Terrasa); A. Gomá (Hospital Arnau de Vilanova); J. Maciá (Hospital Girona Dr. Trueta); A. Martínez Roig (Hospital del Mar); L. Mayol (Hospital Figueras); Figueras C (Hospital Vall d'Hebron); V. Pineda (Hospital Parc Taulí); A. Retana Castan (Hospital Santa Creu i Sant Pau); J. Roca (Hospital Sant Joan de Déu); P. Sala Castellví (Hospital de Barcelona); J.L. Simón (Hospital de Granollers); S. Uriz (Hospital de Terrasa).

Galicia: P. Casado (Hospital de Ourense); M.L. Cid (Hospital de Valdeorras); J. Couceiro (Hospital Xeral de Cies); J.P. García Losada (Hospital de Verín); G. González Lorenzo (Hospital de Pontevedra); J.M. Martín Morales (Hospital Barbanza); I. Muñiz (Hospital Virxe da Xunqueira); J. Pato (Hospital Arquitecto Marcide-Novoa Santos); M.J. Pita (Hospital de Monforte); E. Quiroga (Hospital Juan Canalejo); M. Silveira (Hospital da Costa); E. Vázquez (Hospital Xeral-Calde).

Madrid: Begara M. (Hospital La Zarzuela); M. Bernacer (F. Jiménez Díaz); M. Bueno (Hospital de Alcorcón); A. Cañete (Hospital San Rafael); García Miguel (Hospital La Paz); C. García Vao (Hospital del Aire); A. Gómez Campdera (Hospital Gregorio Marañón); A. González Laguillo (Clínica Moncloa); P. Martín Fontelos (Hospital Carlos III); R. Martino (Hospital Príncipe de Asturias); E. Otheo de Tejada (Hospital Ramón y Cajal); M. Rianza (Hospital Madrid-Montepíncipe); M.A. Roa (Hospital de Móstoles); P. Robles (Hospital El Escorial); B. Rubio (Hospital de Getafe); F. Ruival (Hospital San Carlos); I. Sánchez Díaz (Hospital 12 de Octubre); M. Vázquez (Hospital Severo Ochoa).

Navarra: V. Alzina (Clínica Universitaria de Navarra); E. Bernaola (Hospital Virgen del Camino); C. Del Real (Hospital Reina Sofía); G. Durán Urdániz (García Orcoyen).

País Vasco: L. Arranz (Hospital de Zumárraga); M. Bastida (Hospital Santiago Apóstol); C. Canduela (Hospital del Alto Deba); E. González Pérez-Yarza (Hospital Donostia, San Sebastián); L. Pérez Díaz (Hospital de Txagorritxu); I. Pocheville (Hospital de Cruces).

BIBLIOGRAFÍA

1. CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b among infants and children: United States, 1987-1993. *MMWR* 1994; 43: 144-148.
2. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 302-317.
3. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Perez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990-1996). *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3447-3454.
4. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46: 1-24.
5. Morant A, Diez J, Gimeno C, De la Muela N, Pereiro I, Brines J. Epidemiología de la meningitis producida por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* en niños de la Comunidad Valenciana, España. *Rev Neurol* 1998; 26: 34-37.
6. Dominguez A, Ciruela P, Martinez G, Carmoine N, Torner N, Cardenosa N et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in infants in Catalonia (Spain). Abstract in 19 th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Istanbul, Turkey, 2001.
7. Iglesias L, García-Arenzana JM, Valiente A, Gomariz M, Pérez-Trallero E. Meningitis neumocócica en la población pediátrica de Guipúzcoa. Abstract 34 in IX Reunión Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Madrid, 2001.
8. Von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Inf Dis* 2000; 31: 482-487.
9. Eskola J, Takala A, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992; 268: 3323-3327.
10. Venetz I, Schopfer K, Muhlemann K. Paediatric invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985-1994. Swiss Pneumococcal Study Group. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 1101-1104.
11. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease among infants and young children, Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49 (No. RR-9): 1-35.
12. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR et al. Practice guideline for the management of infant and children 0-36 months of age with fever without source. *Pediatrics* 1993; 92: 1-12.
13. Hausdorff WP, Siber GR, Bryant J, Paradiso P. Geographic differences in reported invasive pneumococcal disease rates and serotype prevalence for young children: Less than meets the eye? *Lancet* 2001 (aceptado para publicación).
14. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berron S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Paediatrica* 2000; S435: 44-50.
15. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Recommended Childhood immunization Schedule-United States, January-December 2001. *Pediatrics* 2001; 202.
16. Lieu T, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of and young children. *JAMA* 2000; 283: 1460-1468.
17. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.