

Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico

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

^aHospital del Niño Jesús (Madrid). ^bLaboratorio de Referencia de Neumococo. Instituto Carlos III (Majadahonda-Madrid). ^cHospital de Basurto (Bilbao). ^dHospital Germans Trias i Pujol (Badalona). ^eHospital Xeral de Galicia (Santiago de Compostela). ^fUnidad de Investigación. Hospital Clínico San Carlos (Madrid). España.

Objetivo

Conocer la incidencia, así como los serotipos implicados y los patrones de resistencia antibiótica de meningitis producidas por *Streptococcus pneumoniae* en niños españoles.

Material y método

Estudio prospectivo, multicéntrico, realizado en 5 comunidades autónomas (Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra y País Vasco) a lo largo de 1 año (1 de febrero de 2000 a 31 de enero de 2001). Se incluyeron todos los niños entre 0 y 14 años con meningitis neumocócica diagnosticados por sintomatología y líquido cefalorraquídeo (LCR) sugerente con aislamiento de *S. pneumoniae* en LCR/sangre por métodos habituales o por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), de la totalidad de hospitales de las comunidades autónomas estudiadas. La serotipía se realizó mediante la reacción de *quellung* y/o *immunoblotting* y susceptibilidad a antibióticos por la técnica de dilución en agar. La población infantil de 0-14 años de estas comunidades es de 2.290.304 niños.

Resultados

Se encontraron 52 casos. Uno tenía menos de 2 meses de edad, 25 (48%) entre 2 y 12 meses y 12 (23%) entre 12 y 24 meses. La incidencia anual por 100.000 niños en el primer y segundo año de vida fue de 17,75 casos (intervalo de confianza [IC] al 95 %, 11,59-26,01) y 8,39 casos (IC 95 %, 4,67-15,79) respectivamente, siendo en los primeros 2 y 5 años de vida de 13,13 (IC 95 %, 9,29-18,02) y 6,29 (IC 95 %, 4,57-8,45) casos, respectivamente. Casi la mitad de

las cepas aisladas (47,6%) mostraron sensibilidad disminuida a la penicilina. El serotipo 19F fue el más frecuente (12 casos: 28,6%). El 80% de los serotipos aislados estuvieron incluidos en la formulación de la vacuna conjugada heptavalente.

Conclusión

La incidencia de meningitis neumocócica en niños de las 5 comunidades autónomas españolas es elevada, casi el doble que la encontrada en un estudio previo de diseño retrospectivo, realizado en la misma población 1-3 años antes. Casi todos los serotipos aislados están incluidos en la vacuna conjugada heptavalente. La mitad de las cepas mostraron sensibilidad disminuida a la penicilina.

Palabras clave:

Meningitis neumocócica. Incidencia de meningitis. Streptococcus pneumoniae. Resistencia a antibióticos. Serotipos.

PNEUMOCOCCAL MENINGITIS IN SPANISH CHILDREN: INCIDENCE, SEROTYPES AND ANTIBIOTIC RESISTANCE

Objective

To determine the incidence, as well as the implicated serotypes and patterns of antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* meningitis in Spanish children.

Este trabajo ha sido financiado por Laboratorios Wyeth Lederle.

Correspondencia: J. Casado Flores.
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
Hospital Infantil del Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: jcasadof@line-pro.es

Recibido en julio de 2002.
Aceptado para su publicación en julio de 2002.

Material and method

We performed a prospective, multicenter study in five Autonomous Communities (Catalonia, Galicia, Madrid, Navarre and the Basque Country) for 1 year (1 February 2000 – 31 January 2001). All children aged 0-14 years with pneumococcal meningitis from all the hospitals in the Autonomous Communities studied were included. Diagnosis was based on clinical findings and isolation of *S. pneumoniae* in the cerebrospinal fluid/blood using routine methods or polymerase chain reaction. Serotyping was performed using the guellung reaction and/or immunoblotting and susceptibility to antibiotics was evaluated by the technique of agar dilution. The pediatric population aged 0-14 years in the Autonomous Communities studied comprises 2,290,304 children.

Results

Fifty-two cases were identified. One patient was aged less than 2 months old, 25 (48%) were aged 2-12 months, and 12 patients (23%) were aged 12-24 months. The annual incidence per 100,000 children aged between 1 and 2 years was 17.75 cases (95% CI: 11.59 – 26.01) and 8.39 cases (95% CI: 4.67 – 15.79) respectively, and that for children in the first 2 and 5 years of life was 13.13 (95% CI: 9.29 – 18.02) and 6.29 (95% CI: 4.57 – 8.45) cases respectively. Nearly half the strains isolated (47.6%) showed reduced sensitivity to penicillin. The most frequent serotype was 19F (12 cases [28.6%]). Eighty percent of the isolated serotypes were included in the formula of the heptavalent conjugate vaccine.

Conclusion

The incidence of pneumococcal meningitis in children from five Spanish Autonomous Communities is high, nearly twice that found in a prior retrospective studied performed in the same population 1-3 years previously. Almost all the isolated serotypes were included in the heptavalent conjugate vaccine. Half the strains showed reduced sensitivity to penicillin.

Key words:

Pneumococcal meningitis. Incidence of meningitis. Streptococcus pneumoniae. Antibiotic resistance. Serotypes.

INTRODUCCIÓN

La infección neumocócica representa uno de los principales problemas de salud mundial, pues produce una gran morbimortalidad, sobre todo en los niños menores de 2 años y en los adultos mayores de 65 años. En Estados Unidos la etiología neumocócica es la más frecuente en las meningitis bacterianas¹ y en España representa una de las dos principales causas de meningitis bacterianas en niños una vez que la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* tipo C ha disminuido, como en otros países, las infecciones por estos microorganismos^{2,3} hasta casi desaparecer.

La incidencia de meningitis neumocócica en España es poco conocida, ya que los estudios existentes son retros-

pectivos o locales. Los estudios retrospectivos realizados en Cataluña y Guipúzcoa encontraron una incidencia anual de 11,5/100.000 niños y de 9,1/100.000 niños menores de 2 años, respectivamente^{4,5}. Otro estudio reciente multicéntrico retrospectivo, realizado a lo largo de 3 años en 5 comunidades autónomas encontró una prevalencia anual global en los menores de 2 años de 8,26/100.000⁶. En España, apenas existen estudios prospectivos relativos a la epidemiología de la meningitis neumocócica. En la comunidad valenciana un estudio de vigilancia epidemiológica encontró una incidencia anual de 12,8 casos y 3,9/100.000 habitantes en menores de 1 y 5 años, respectivamente⁷.

Los serotipos responsables de las enfermedades neumocócicas varían con la edad, la zona geográfica y la época estudiada. En España, los serotipos encontrados con más frecuencia en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) han sido claramente determinados⁸ y son diferentes a los encontrados cuando la infección es de otra localización y/o en otras zonas del planeta⁹.

Ante la escasez de datos diseñamos un estudio prospectivo cuyo objetivo fue conocer la incidencia de meningitis neumocócica en niños de 5 comunidades autónomas españolas, así como los serotipos responsables y la sensibilidad antibiótica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, en 5 comunidades autónomas (Cataluña, Galicia, Madrid, Navarra y País Vasco).

El período de estudio fue de 1 año, comprendido entre el 1 febrero de 2000 y el 31 de enero de 2001. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de meningitis neumocócica con sintomatología sugestiva y LCR compatible. El aislamiento e identificación de *Streptococcus pneumoniae* se realizó por las técnicas microbiológicas habituales a partir de LCR y/o sangre. Para la detección de ADN neumocócico en LCR se utilizó la amplificación de un fragmento del gen de la autolisina por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) siguiendo el protocolo especificado en el *kit* PCR-ELISA (Roche Diagnostic Corporation, Indianapolis, EE.UU.).

La serotipificación se realizó mediante la reacción de *quellung* y/o *immunoblotting* utilizando los sueros suministrados por el Serum Institut de Copenhague¹⁰.

La susceptibilidad a antibióticos se realizó por la técnica de dilución en agar, siguiendo las recomendaciones del NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement. NCCLS document M100-S12, Wayne, EE.UU.).

Participaron en el estudio 50 hospitales que representan el 100% de los hospitales de las regiones estudiadas. La población infantil (1 mes-14 años) de estas comunidades autónomas ascendió a 2.290.304 niños. El número

de niños y su distribución por edades se obtuvo del Movimiento Natural de la Población, Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 1999, excepto en la comunidad de Madrid, que procede del movimiento natural de la población de marzo de 2002 (INE).

Análisis estadístico

La frecuencia se presenta con su distribución de frecuencia y el intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %) por el método exacto binomial. Las frecuencias poblacionales se han descrito según una distribución de sucesos raros (distribución de Poisson) y sus IC al 95 %.

Los paquetes informáticos utilizados para el análisis fueron SPSS para Windows versión 10.0 y EPIDAT versión 2.0 para Windows.

RESULTADOS

Durante el período estudiado se detectaron 52 casos, 30 niños y 22 niñas. Uno tenía menos de 2 meses de edad, 25 (48%) entre 2 y 11 meses, 12 (23%) entre 12 y 23 meses, y los restantes 14 (27%) tenían entre 2 y 14 años. Habían recibido las vacunas correspondientes al calendario vacunal oficial de las distintas comunidades 46 (90%). Ninguno había recibido vacuna antineumocócica polisacárida o conjugada.

El mayor número de casos se encontraron en Cataluña y Madrid (23 y 22 casos, respectivamente), 3 casos en Galicia y País Vasco y uno en Navarra. La incidencia en el primer año de vida en las 5 comunidades autónomas fue de 17,75 casos/100.000 niños (IC 95 %, 15,59-26,01) y en el segundo año de 8,39 casos/100.000 niños (IC 95 %, 4,67-15,79) (tabla 1). En los primeros 2 años de la vida (0-23 meses), la incidencia anual fue de 13,13/100.000 (IC 95 %, 9,29-18,02) y en los primeros 5 años (0-59 meses) de 6,29/100.000 niños (IC 95 %, 4,57-8,45). En la tabla 1 se indica la incidencia por comunidades autónomas y la total.

En 50 de los 52 casos de meningitis neumocócica detectados durante el estudio se aisló neumococo (48 aislamientos de LCR y 2 de sangre). En 2 casos con diagnóstico clínico de meningitis bacteriana y LCR compatible no se aisló ningún patógeno, pero hubo amplificación de ADN específico de neumococo por la técnica de PCR.

En el laboratorio de referencia únicamente se recibieron 42 de los 50 aislamientos positivos para serotipificación y estudio de susceptibilidad a antibióticos. En 3 casos en los que el cultivo no estuvo disponible, se pudo determinar el serogrupo de la cepa mediante *immunoblotting* realizado con el LCR de los pacientes, siguiendo la misma técnica que para la serotipificación de los cultivos. El serotipo 19F fue el más frecuentemente encontrado (12 casos, 28,6%). Los resultados se muestran en la tabla 2. Pertenecieron a serotipos incluidos en la vacuna conjugada heptavalente o a serotipos relacionados 36 neumococos, lo que representa una cobertura del 80%.

TABLA 1. Incidencia anual de meningitis neumocócica por 100.000 niños en menores de 0-5 años de edad

Comunidad autónoma	Meses de edad				Total
	0-11	12-23	24-59	> 60	
Cataluña					
Casos	9	8	4	2	23
Número	52.900	52.843	160.280	590.008	856.031
Incidencia*	17,01	15,14	2,50	0,34	2,69
IC 95 %	7,78	6,54	0,68	0,04	1,70
	32,30	29,83	6,39	1,23	4,03
Galicia					
Casos	1	0	0	2	3
Número	15.374	17.115	55.415	254.401	342.305
Incidencia*	6,50	0,00	0,00	0,79	0,88
IC 95 %	0,17	0,00	0,00	0,10	0,18
	36,24	21,55	6,66	2,84	2,56
Madrid					
Casos	13	4	2	3	22
Número	57.041**	52.482**	134.539	519.228	763.290
Incidencia*	22,79	7,62	1,49	0,58	2,88
IC 95 %	12,14	2,58	0,18	0,12	1,81
	38,97	24,21	5,37	1,69	4,36
País Vasco					
Casos	2	0	0	1	3
Número	16.051	15.897	45.866	177.322	255.136
Incidencia*	12,46	0,00	0,00	0,56	1,18
IC 95 %	1,51	0,00	0,00	0,01	0,24
	45,01	23,21	8,04	3,14	3,44
Navarra					
Casos	1	0	0	0	1
Número	5.121	4.647	13.932	49.842	73.542
Incidencia*	19,53	0,00	0,00	0,00	1,36
IC 95 %	0,50	0,00	0,00	0,00	0,03
	108,80	79,38	26,48	7,40	7,58
Total					
Casos	26	12	6	8	52
Número	146.487	142.984	410.032	1.590.801	2.290.304
Incidencia*	17,75	8,39	1,46	0,50	2,27
IC 95 %	11,59	4,67	0,54	0,22	1,7
	26,01	15,79	3,19	0,99	2,98

*Incidencia anual por 100.000 niños.

**Fuente: Demografía y salud. Movimiento natural de la población marzo 2002. Instituto de Estadística Comunidad de Madrid, 2002.

IC: intervalo de confianza.

Fuente: INE Población, 1999.

En total, 20 de los 42 aislamientos mostraron sensibilidad disminuida a la penicilina (47,6%), aunque sólo 4 cepas fueron altamente resistentes (CIM = 2 µg/ml). En la tabla 3 se especifican las resistencias a los antibióticos ensayados. Todos los aislados fueron sensibles a vancomicina. Todas las cepas resistentes pertenecieron a los serotipos incluidos en la vacuna.

DISCUSIÓN

Este estudio, el más extenso de los realizados en niños en España, demuestra que en las 5 comunidades autónomas estudiadas la incidencia es muy elevada, especialmente en los niños menores de 2 años de edad, de 17,75 y

TABLA 2. Distribución de serotipos

Serotipos	Número de cepas
1	2
3	3
5	1
6*	1
6A	3
6B	4
9V	2
10	1
14	4
18C	5
19*	1
19A	1
19F	11
21	1
23*	1
23F	3
33	1

*En 3 casos se determinó el serogrupo a partir del LCR mediante *immunoblotting*.

8,39/100.000 niños en el primer y segundo año de vida, respectivamente. Esta incidencia es muy superior a la encontrada previamente en un estudio realizado en la misma población 1-3 años antes⁶. En aquel estudio retrospectivo se encontró una frecuencia de casos detectados anual en el primer y segundo año de vida de 11,01 y 5,51/100.000 niños, respectivamente. En el estudio actual, realizado en la misma población, pero de diseño prospectivo, la incidencia aumentó de manera significativa ($p < 0,05$). Este alto incremento puede deberse a dos razones, al diseño del estudio, el previo retrospectivo o el actual prospectivo, o al aumento real de incidencia o a ambos. Los estudios prospectivos tienen menos sesgo metodológico, y las frecuencias encontradas son más cercanas a la realidad, que los estudios retrospectivos, en los que la pérdida de pacientes sucede con más frecuencia. Además, podría existir un aumento de la incidencia de meningitis neumocócica en las comunidades autónomas estudiadas, hecho que ha sido descrito en la comunidad de Madrid, donde se ha encontrado un aumento entre los años 1997 y 2000¹¹.

Hasta ahora, los escasos datos epidemiológicos existentes en España proceden de estudios retrospectivos,

muchos de ellos de ámbito local. Sólo un estudio se realizó de forma retrospectiva-prospectiva en Sabadell a lo largo de 11 años (13 casos) y encontró una incidencia anual en menores de 2 años de 10,2/100.000 habitantes¹².

En España, la incidencia encontrada es igual o superior a la de otros países de Europa y Estados Unidos. En diferentes países europeos la tasa media anual de 4 estudios realizados en menores de 5 años fue de 4,6 casos/100.000 niños (límites, 2,1-7,0)¹³⁻¹⁶ y en Estados Unidos de 3,6/100.000 niños¹⁷. En las 5 comunidades autónomas estudiadas fue de 6,58 casos/100.000 habitantes. Esta incidencia es muy superior a la esperada, ya que la escasez de datos epidemiológicos en España permitía hipotetizar que la meningitis neumocócica era una enfermedad rara en nuestro medio, cuando la realidad es contraria a esta hipótesis. La meningitis neumocócica es frecuente en España, incluso más que en los países de nuestro entorno.

En 2 de los 52 casos (4%) no pudo identificarse el patógeno causal por los métodos tradicionales de diagnóstico, y éste se realizó a través de técnicas de PCR en LCR. El empleo sistemático de esta técnica en los pacientes con meningitis posiblemente bacteriana sin identificación microbiológica podría aumentar la incidencia de la etiología neumocócica. Los estudios realizados en nuestro medio no encontraron agente causal en el 22,3 y 49,2%, respectivamente^{18,19}.

Los neumococos aislados de casos de meningitis se distribuyeron en 14 serotipos diferentes, aunque más de la mitad, 24 de 45, fueron de los serotipos 19F, 18C, 6B o 14. En general, la distribución de serotipos encontrada en este estudio coincide con los datos publicados previamente en la población pediátrica de España⁸.

El serotipo 19F fue mucho más frecuente que el resto, y representó prácticamente la cuarta parte de los neumococos aislados. Este serotipo es también el más frecuente entre los neumococos recibidos en el laboratorio de referencia, procedentes de numerosos hospitales del país aislados en todas las edades y tipos de muestra, y muestra, además, una tendencia ascendente en los últimos años⁸.

TABLA 3. Susceptibilidad a antibióticos

Antibiótico	CIM	Número de cepas	Serotipos (nº de aislados)
Penicilina	0,12-0,5 µg/ml	13	6A(1), 6B(3), 9V(1), 14(1), 19F(6), 23F(1)
	1 µg/ml	3	6B(1), 14(1), 23F(1)
	2 µg/ml	4	14(2), 19F(2)
Cefotaxima	1 µg/ml	5	14(2), 19F(2), 23F(1)
	2 µg/ml	1	14(1)
Tetraciclina	> 2 µg/ml	17	6A(1), 6B(4), 9V(2), 19F(9), 23F(1)
Cloranfenicol	> 4 µg/ml	5	6B(2), 19F(1), 23F(2)
Eritromicina	> 0,25 µg/ml	15	6A(2), 6B(4), 9V(1), 19F(7), 23F(1)

CIM: concentración inhibitoria mínima.

La incidencia de neumococos resistentes a antibióticos, y en concreto a penicilina, ha sido elevada, aunque la gran mayoría presentaron valores de resistencia intermedia. Según los puntos de corte de cefotaxima aceptados por el NCCLS para los neumococos aislados de meningitis, únicamente 6 de las 42 cepas han sido resistentes a este antibiótico (5 con resistencia moderada y uno con alta resistencia).

La protección contra la meningitis y las otras formas de enfermedad invasora (sepsis, neumonía, bacteriemia oculta) es posible a través de la inmunización con vacuna conjugada heptavalente. Ésta incorpora los 7 serotipos neumocócicos más frecuentes en la patología infantil (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F). En España, estos 7 serotipos son también los responsables de la mayoría de las enfermedades neumocócicas invasoras²⁰. La vacunación de los niños españoles menores de 2 años, cuya cobertura vacunal es muy elevada, con la vacuna neumocócica conjugada, habría evitado la mayoría de los casos detectados en este estudio, ya que la cobertura de la vacuna heptavalente habría sido buena. El 80% de los serotipos de neumococos aislados de meningitis de nuestro estudio estuvieron incluidos en la formulación de la vacuna conjugada, incluidos los 6 casos producidos por neumococos resistentes.

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 aconseja su inclusión en el calendario vacunal español para la protección universal de los menores de 2 años. Otros países con tasas de incidencia similares o inferiores a la encontrada en este estudio, aconsejan esta vacunación^{21,22}.

En conclusión, la incidencia de meningitis neumocócica en España es elevada, igual o superior a la de los países de nuestro entorno. Los serotipos responsables más frecuentes están incluidos en la vacuna conjugada heptavalente. Casi la mitad de los neumococos aislados mostraron sensibilidad disminuida a la penicilina.

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 Mútua de Terrasa); A. Gomá (Hospital Arnau de Vilanova); J. Maciá, J. Batlle (Hospital Girona Dr. Trueta); A. Martínez Roig (Hospital del Mar); L. Mayol, F. Soldevila (Hospital de Figueras); F. Moraga, R. Bartolomé (Hospital de la Vall d'Hebron); V. Pineda, D. Fontanals (Hospital Parc Taulí); A. Retana Castán, G. Prats (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau); J. Roca, C. Latorre (Hospital Sant Joan de Déu); P. Sala Castellví (Hospital de Barcelona); J.L. Simón (Hospital de Granelers), y S. Uriz, M.A. Morera (Hospital de Terrasa).

Galicia: P. Casado (Hospital de Ourense); M.L. Cid (Hospital de Valdeorras); J. Couceiro, I. Otero (Hospital Xeral de

Cies); M. Cobian (Hospital Modelo); J.P. García Losada (Hospital de Verín); G. González Lorenzo (Hospital de Pontevedra); J.M. Martín Morales (Hospital de Barbanza); I. Muñiz (Hospital Virxe da Xunqueira); J. Pato (Hospital Arquitecto Marcide-Novoa Santos); M.J. Pita (Hospital de Monforte); E. Quiroga, A. Guerrero (Hospital Juan Canalejo); M. Silveira (Hospital da Costa), y E. Vázquez (Hospital Xeral-Calde).

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

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

País Vasco: L. Arranz (Hospital de Zumárraga); M. Bastida (Hospital Santiago Apóstol); C. Canduela (Hospital del Alto Deba); T. Menéndez Bada (Hospital Donostia, San Sebastián); L. Pérez Díaz (Hospital de Txagorritxu), I. Pocheville y J.L. Hernández (Hospital de Cruces).

BIBLIOGRAFÍA

- Schuchat A, Robinson K, Wengwe JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterias meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997;337:970-7.
- 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;13:302-17.
- CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b among infants and children: United States, 1987-1993. *MMWR* 1994;43:144-8.
- Dominguez A, Ciruela P, Martinez A, Carmona G, Torner N, Cardeñoso N, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in infants in Catalonia (Spain). Abstract book of 19th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Disease, 2001;109.
- Iglesias L, García-Arenzana JM, Valiente A, Gomariz M, Pérez Trallero E. Meningitis neumocócica en la población pediátrica de Guipúzcoa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19(Supl 1): 11.
- Casado Flores J, Aristegui J, Rodrigo de Liria C, Martín JM, Fernández Pérez C. Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles. *An Esp Pediatr* 2002;56:5-9.
- Morante A, Díez 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 Neurolog* 1998;26:34-7.

8. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berron S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Paediatrica* 2000;84:44-50.
9. Sniadack DH, Schuartz B, Lipman H, Bogaerts J, Butler JC, Dagan R, et al. Potential interventions for the prevention of Childhood pneumonia: Geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:503-10.
10. Fenoll A, Jado J, Vicioso D, Casal J. Dot Blot assay for the serotyping of pneumococci. *J Clin Microbiol* 1997;35:764-6.
11. García Gutiérrez J, Gutiérrez Rodríguez MA, Ramírez Fernández R, Ruiz Lopeña C, Domínguez Berjón MF, De los Ríos Martín. Meningitis neumocócica en la Comunidad de Madrid 1997-2000. *Gaceta Sanitaria* 2001;15:5-2.
12. Pineda V, Domingo M, Larramona H, Pérez A, Segura F, Fontanals D. Incidencias de la infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en Sabadell y posible impacto de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. *Vacunas* 2002;3:13-7.
13. Von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR. Projection of invasive pneumococcal infections in German Children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2000;31:482-7.
14. Eskola J, Takala A, Kela E, Pekkanen E, Kallioikoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive infections in children in Finland. *JAMA* 1992;268:3323-7.
15. Urwin G, Yuan MF, Hall LMC, Brown K, Efstration A, Ferldman RA. Pneumococcal meningitis in the North East Thames Region UK: Epidemiology and molecular analysis of isolates. *Epidemiol Infect* 1996;117:95-102.
16. Kornelisse RF, Westerbeek CML, Spoor AB, Van der Heijde B, Spanjaard L, Neijens HJ, et al. Pneumococcal meningitis in children: Prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1390-7.
17. Center for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR* 200;49.
18. Casado Flores J, García Teresa MA, Cambra F, Pilar Orive P, Teja JL, Rodríguez Núñez A, et al. Estudio prospectivo multicéntrico de la meningitis bacteriana grave pediátrica. *An Esp Pediatr* 1997;47:466-72.
19. Bueno M, Baselga C. Meningitis bacteriana en la infancia. Madrid: Publicaciones Pasteur Merieux, 1994.
20. Fenoll Comes A, Casal Lombos J. Estudio de los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en España. En: Moraga Llop FA, editor. La enfermedad neumocócica en el niño. Barcelona: Prous Science, 2001; p. 55-67.
21. American Academy of Pediatrics. Committee in Infectious Diseases. Recommended Childhood immunization Schedule-United States, 2002. *Pediatrics* 2002;109:162-4.
22. Lieu T, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breimar RF, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of and young children. *JAMA* 2000;283:1460-8.