

Neumonía neumocócica bacteriémica

V. Pineda Solas^a, A. Pérez Benito^a, M. Domingo Puiggros^a, H. Larramona Carrera^a,
F. Segura Porta^b y D. Fontanals Aymerich^c

^aServicio de Pediatría, ^bUnidad de Enfermedades Infecciosas, ^cUnidad de Microbiología.
Hospital de Sabadell y UDIAT. Corporació Parc Taulí. Barcelona. España.

Antecedentes

Streptococcus pneumoniae es el primer agente causal de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en la infancia. Para su diagnóstico el aislamiento en sangre de *S. pneumoniae* es el único método válido. Con la aparición de las nuevas vacunas conjugadas antineumocócicas se pueden prevenir estas infecciones. Existen estudios sobre la incidencia global de la enfermedad invasiva neumocócica (EIN) y sobre sus formas más graves como la meningitis, pero muy pocos la neumonía neumocócica bacteriémica (NNB) y sus complicaciones en la infancia.

Objetivos

Conocer la incidencia, forma de presentación clínica y analítica, porcentaje y días de ingreso, respuesta al tratamiento antibiótico y resistencia a éstos, complicaciones y serogrupos causales de la NNB en nuestro medio para estimar la necesidad de una vacunación sistemática.

Material y métodos

Desde enero de 1990 hasta mayo de 2002 se han recogido todos los casos pediátricos de EIN diagnosticados en nuestro hospital. Del total de estos casos se analizaron diversas características en los pacientes con NNB. Se consideraron NNB los casos con radiología torácica compatible con neumonía y hemocultivo o cultivo de líquido pleural positivo para *S. pneumoniae*. Se calculó la incidencia, tanto de la EIN como de la NNB, según los datos de población censales. Todas las cepas de *S. pneumoniae* fueron enviadas para serotipificación al Laboratorio de Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III en Majadahonda (Madrid). Se estimó la cobertura vacunal de la nueva vacuna antineumocócica conjugada heptavalente según los serotipos incluidos en ella y la distribución de los serotipos.

Resultados

Se diagnosticaron 40 casos de NNB, lo que representa una incidencia de 17, 10 y 5 casos por 10⁵ niños menores de 2, 4 y 15 años, respectivamente. La edad media fue de 50 meses, siendo el 43% menores de 4 años. El mayor número de casos se dio en enero, marzo, abril y mayo. Ingresaron el 77,5% de los casos y la estancia media fue de

9,2 días. La duración media de la fiebre fue de 2 días y en los pacientes con derrame pleural fue de 4,2 días. Presentaron fiebre todos los casos, siendo su duración media antes del ingreso de 4 días. El 58% de los pacientes tenían tos. El 39% presentaban afectación de su estado general, vómitos el 47% y dolor abdominal el 28%. En la auscultación respiratoria se detectaron estertores en el 30% de los casos, hipofonosis en el 28% y polipnea o disnea en el 35%. En la mayoría de los pacientes se observó un infiltrado alveolar unilateral y el 20% de los casos tenían un derrame pleural. El 78% de los casos tenían una leucocitosis superior a 15.000 y el 93% una neutrofilia mayores de 60%. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva fueron elevadas en el 77 y 85% de los casos, respectivamente. El 40% de las cepas tenían una sensibilidad disminuida a la penicilina y el 5% eran resistentes. El 18% tenían una sensibilidad disminuida a cefotaxima y el 18% eran resistentes a eritromicina. Se serogruparon 34 cepas y en los menores de 59 meses, el 84% de los serogrupos eran los incluidos en la vacuna heptavalente.

Conclusión

La importante morbilidad de la NNB y la distribución de los serogrupos implicados apoyaría la utilización de la nueva vacuna heptavalente en esta edad.

Palabras clave:

Streptococcus pneumoniae. Enfermedad invasiva neumocócica. Neumonía bacteriémica neumocócica.

BACTEREMIC PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA

Background

Streptococcus pneumoniae is the most common bacterial cause of community-acquired pneumonia in children. The reference standard for etiological diagnosis is isolation of *S. pneumoniae* from blood. Since the advent of conjugate vaccines, disease caused by this organism can now be prevented. Many studies have been performed of the global incidence of invasive pneumococcal infections and of pneumococcal

Correspondencia: Dr. V. Pineda Solas.
Servicio de Pediatría. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: vpineda@cspt.es

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

meningitis but few studies investigated bacteremic pneumococcal pneumonia and its complications in children.

Objectives

To determine the incidence, patient characteristics, clinical signs, laboratory data, percentage and days of hospitalization, response to antibiotic treatment, antibiotic resistance, complications and causal serogroups of bacteremic pneumococcal pneumonia in our environment in order to estimate requirements for systematic vaccination programs.

Material and methods

From January 1990 to May 2001, data on all pediatric cases of invasive pneumococcal infections diagnosed in our hospital were collected. Several characteristics of patients with bacteremic pneumococcal pneumonia were analyzed. Bacteremic pneumococcal pneumonia was diagnosed in patients with positive blood or pleural fluid cultures for *S. pneumoniae* and radiographically evident pulmonary infiltrate. The incidence of both types of pneumonia were determined according to population census data. All *S. pneumoniae* strains were sent to the Pneumococci Reference Laboratory of the *Instituto Carlos III* in Madrid for serotyping. We estimated the serotype coverage of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine according to the serotypes included in this vaccine and their distribution.

Results

Forty cases of bacteremic pneumococcal pneumonia were diagnosed, yielding an incidence of 17, 10 and 5 cases per 10⁵ children aged less than 2, 4 and 15 years old respectively. The mean age was 50 months and 43% were aged less than 4 years. Peaks occurred in January, March, April and May. A total of 77.5% of the patients were admitted to hospital and the mean length of stay was 9.2 days. The mean duration of fever was 2 days and was 4.2 days in patients with pleural empyema. All patients presented fever and its mean duration before admission was 4 days. Fifty-eight percent of the patients had cough. Thirty-nine percent appeared generally unwell, vomiting was present in 47% and abdominal pain in 28%. Respiratory auscultation detected rales in 30% of the patients, hypophonesis in 28% and polypnea or dyspnea in 35%. Most patients showed alveolar bilateral infiltrations and 20% had pleural empyema. Seventy-eight percent had WBC counts > 15,000 and 93% showed neutrophilia of > 60%. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were elevated in 77% and 85% of the patients, respectively. Overall, 40% of the isolates showed intermediate susceptibility to penicillin and 5% were resistant. Eighteen percent showed intermediate susceptibility to cefotaxime and 18% were resistant to erythromycin. Thirty-four strains were serogrouped and in children ≤ 59 months, 34% of the serogroups were included in the pneumococcal 7-valent pneumococcal conjugate vaccine.

Conclusion

The significant morbidity of bacteremic pneumococcal pneumonia and the implicated serogroups support the use of the new heptavalent vaccine in the pediatric age group.

Key words:

Streptococcus pneumoniae. *Invasive pneumococcal infection*. *Bacteremic pneumococcal pneumonia*. *Pneumococcal vaccine*.

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es la primera causa de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en la infancia. Para el diagnóstico de neumonía neumocócica, el aislamiento de *S. pneumoniae* en la sangre supone el método estándar de referencia aunque en la práctica sólo se solicita hemocultivo en el 1-3% de las neumonías o cuando se realiza en las supuestamente neumocócicas pocas veces aislamos el microorganismo (20%)¹⁻³. Este hecho condiciona el desconocimiento de la verdadera incidencia de esta infección y la búsqueda de otras técnicas de diagnóstico como la serología y las pruebas de antígenos en orina en el diagnóstico de las neumonías neumocócicas⁴⁻⁶.

A pesar de estas dificultades diagnósticas, con la aparición de las nuevas vacunas conjugadas antineumocócicas^{7,8} se hace indispensable conocer la verdadera importancia (incidencia, edad, serogrupos causales y gravedad) de todas las formas clínicas de la enfermedad invasiva neumocócica (EIN) en la infancia para decidir sobre la indicación de una vacunación sistemática. Así, se han publicado varios estudios sobre la incidencia global de la enfermedad invasiva neumocócica en general^{9,10} y sobre las formas más graves como la meningitis¹¹ en particular, pero muy pocos sobre la epidemiología y serogrupos causales de la neumonía neumocócica bacteriémica (NNB) y sus complicaciones en la infancia^{12,13}.

Para conocer este hecho se presentan los casos de neumonía neumocócica con hemocultivo positivo diagnosticados en nuestro hospital durante los últimos 12 años. Se aportan los serogrupos causales, síntomas y signos clínicos, datos analíticos, susceptibilidad antibiótica y complicaciones de 40 casos de neumonía bacteriémica neumocócica diagnosticados en este período de tiempo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde enero de 1990 hasta mayo de 2002 se recogen de forma retrospectiva (1990-1996) y posteriormente de forma prospectiva (1997-2002) todos los casos en niños menores de 15 años de EIN diagnosticados en el hospital. Del total de estos casos se analizan diversas características epidemiológicas, clínicas, analíticas, radiológicas y microbiológicas de los pacientes con NNB. Se consideró NNB los casos con radiología torácica compatible con neumonía y hemocultivo o cultivo de líquido pleural positivo para *S. pneumoniae*.

Se calculó la incidencia, tanto de la EIN como de la NNB, según los datos de población del censo de 1997. Según estos datos el Hospital de Sabadell atiende a una

TABLA 1. Incidencia de la enfermedad invasiva neumocócica según cuadro clínico y edad

Edad (años)	Enfermedad invasiva	Bacteriemia	Neumonía	Meningitis
< 2	79	51	17	10,2
0-4	46	30	10	4,6
0-15	17	10	5	1,8

Incidencia por 100.000 estandarizada para la población del Área de Sabadell en 1997.

TABLA 2. Número de casos de enfermedad invasiva neumocócica según cuadro clínico y edad

Edad (años)	Enfermedad invasiva	Bacteriemia	Neumonía	Meningitis	Artritis
< 2	73	48	16	9	0
2-4	31	21	8	1	1
5-15	28	8	16	3	1
Total	132	77	40	13	2

población de 61.143 niños menores de 15 años de edad, 18.073 menores de 4 años y 7.300 menores de 2 años.

Durante los primeros 5 años del estudio, los hemocultivos se procesaron usando un sistema manual, Hemoline® (bioMérieux, Mercy-L'Etoile, France) y en los últimos 7 años usando un sistema automático BacT-Alert® (Organon-Teknica Corporation, Durham, EE.UU.).

Todas las cepas de *S. pneumoniae* fueron enviadas al Laboratorio de Referencia de Neumococos del Instituto de Salud Carlos III en Majadahonda (Madrid), para su serotipificación¹⁴.

Se estimó la cobertura vacunal de la nueva vacuna antineumocócica conjugada heptavalente según su formulación (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F) y la distribución de nuestros serotipos¹⁵.

RESULTADOS

En estos 12 años y 5 meses se diagnosticaron un total de 132 casos de EIN, 77 casos de bacteriemia oculta, 40 casos de NNB, 13 casos de meningitis y 2 casos de artritis. En la tabla 1 se ven las tasas de incidencia por edades y cuadro clínico y en la tabla 2 el porcentaje y la distribución por edades de las diferentes formas clínicas. La edad media de los casos de NNB fue de 50 meses, siendo el 40% menores de 2 años, el 17% de 2 a 4 años y el 43% mayores de 4 años, distribución de edad distinta a la de las otras formas clínicas de EIN.

El mayor número de casos de NNB se dio en los meses de enero, marzo, abril y mayo, y puede hablar de dos picos de máxima incidencia en invierno y primavera (fig. 1). Sólo 4 de los 40 pacientes tenían una enfermedad de base: síndrome de Down (2 casos), atresia de vías biliares (un caso) y síndrome de Alport (un caso). Los síntomas y signos clínicos más comunes, aportados por los padres, antes o en el día del ingreso se presentan en la tabla 3. Presentaban fiebre el 100% de los casos, la duración media de la misma antes del ingreso fue de 4 días y la media de las temperaturas más altas fue de 39,2 °C. El 58% de los pacientes tenían tos y el 36% aumento de la mucosidad. El 39% presentaban afectación de su estado general, vómitos el 47% y dolor abdominal el 28%. En la auscultación respiratoria se detectaron estertores en el 30% de los casos, hipofonesis en el 28% y polipnea o disnea en el 35%.

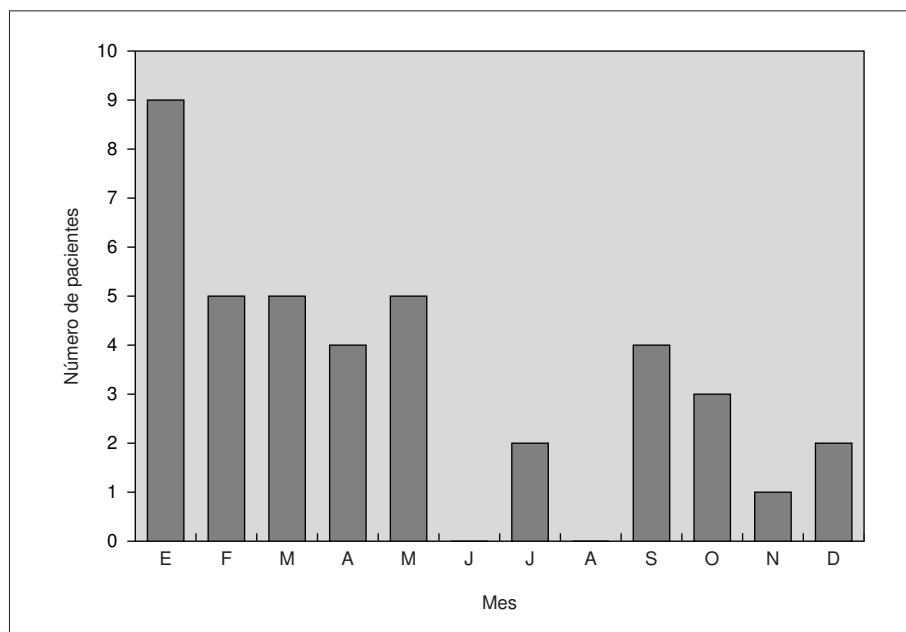


Figura 1. Distribución estacional de la neumonía neumocócica bacteriémica.

La radiología torácica practicada en el 100% de nuestros casos fue revisada de nuevo por un radiólogo pediátrico, informándose las lesiones pulmonares tal como consta en la tabla 4. En la mayoría de los pacientes se observó un infiltrado alveolar unilateral y el 20% de los casos asociaban derrame pleural.

Se practicó un hemograma y reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG] o proteína C reactiva [PCR]) en el momento del ingreso cuyos resultados constan en la tabla 5. El 78% de los casos tenían una leucocitosis superior a 15.000 y el 93% una neutrofilia relativa superior al 60%. Se determinó la VSG y la PCR según la época del estudio resultando elevadas en el 77 y 85% de los casos, respectivamente.

Ingresaron el 77,5% de nuestros pacientes y tuvieron una estancia media de 9,2 días. La duración media de la fiebre fue de 2 días, aunque en los pacientes con derrame pleural ésta fue de 4,2 días. Fueron tratados con antibióticos el 100% de nuestros pacientes, siendo los antibióticos más utilizados las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona) y la amoxicilina/ácido clavulánico. Presentaron derrame pleural 8 de nuestros pacientes lo que representa el 20% de los casos y se colocaron drenajes en cinco de estos casos con una duración media de 6,4 días.

Se serogruparon 34 cepas y la distribución por serogrupos nos dio un predominio de los serogrupos 1, 6 y 14. Sin embargo, en los menores de 59 meses de edad prácticamente desaparece el 1, que tiene un tropismo claro para niños mayores de esta edad (6 de 7 casos) (figs. 2 y 3).

El 40% de las cepas tenían una sensibilidad disminuida a la penicilina y el 5% eran resistentes a ella. El 18% tenían una sensibilidad disminuida a cefotaxima y ninguna era resistente. Asimismo, el 18% de las cepas eran resistentes a eritromicina.

DISCUSIÓN

La tasa de incidencia de EIN en nuestro estudio, publicada ya por nuestro grupo este mismo año¹⁶, ha sido de 17, 46, y 79 casos por 100.000 niños menores de 15, 4 y 2 años, respectivamente. Estas tasas de incidencia se acercan más a las tasas publicadas en Estados Unidos que las que se hallan en los trabajos europeos^{9,17,18}. Ello es debido quizás al alto número de hemocultivos que practicamos en nuestro hospital en los niños con síndrome febril sin foco, hecho que se traduce en el diagnóstico de un gran número de casos de bacteriemia oculta^{9,16}.

Dentro de la EIN, los 40 casos de NNB representan el 30% de todas las formas clínicas y ello supone una incidencia de 5, 10 y 17 casos por 100.000 niños menores de 15, 4 y 2 años de edad, porcentajes muy similares a los publicados en Estados Unidos^{19,20}.

La EIN predomina claramente en niños pequeños ya que el 54% del total de casos se dan en menores de 2 años y el 93% en menores de 6 años de edad¹⁶. En la NNB, sin embargo, no se observó este predominio de

TABLA 3. Síntomas y signos clínicos de los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica

Síntomas/signos	Porcentaje
Fiebre	100
Tos	58
Vómitos	47
Afectación del estado general	39
Mucosidad	36
Disnea	36
Taquipnea	30
Estertores	30
Dolor abdominal	28
Hipofonesis	28
Roncus	19
Dolor torácico	17
Rechazo del alimento	14
Letargia/Irritabilidad	8,3
Taquicardia	8
Cefalea	5
Cianosis	2,7

TABLA 4. Radiología torácica en los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica

Lesión radiológica	Porcentaje
Infiltrado	
Alveolar	90
Intersticial	6,6
Alveolar-intersticial	3,3
Localización	
Derecha	43
Izquierda	43
Bilateral	14
Condensación	
Segmentaria	66
Lobular	33

TABLA 5. Resultados del hemograma en los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica

Hemograma	Porcentaje
Leucocitosis	
> 15.000	11,5
> 20.000	43
> 30.000	14
> 40.000	8,5
Leucopenia	
< 5.000	2,8
Neutrófilos (%)	
> 90	17
80-90	45
60-80	31
< 60	7
VSG > 40 mm/h	77
PCR > 4 mg/dl	85

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

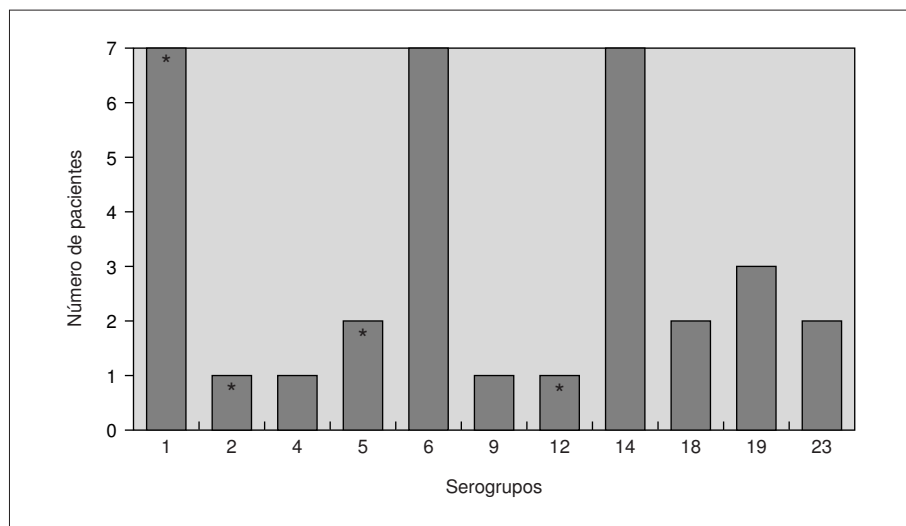


Figura 2. Distribución de los serogrupos en los niños con neumonía neumocócica bacteriémica. *Serotipos no incluidos en la vacuna antineumocócica heptavalente.

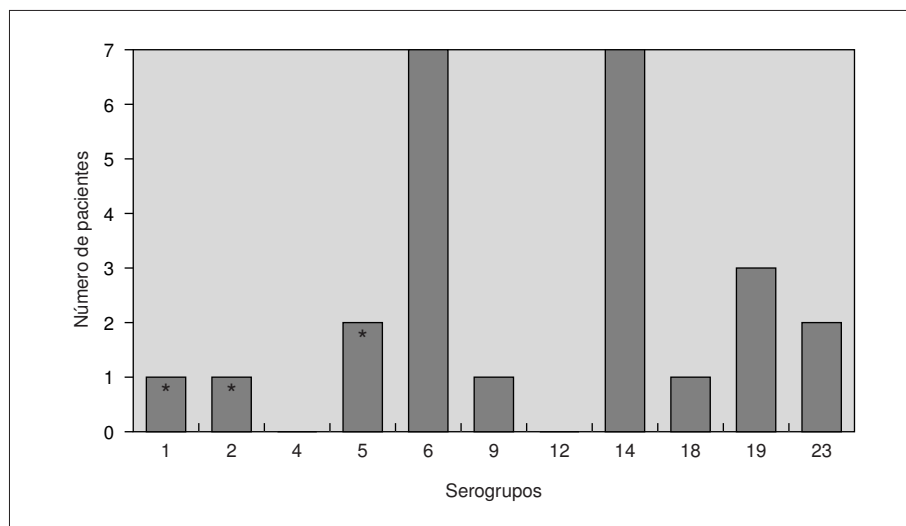


Figura 3. Distribución de los serogrupos en los menores de 59 meses de edad con neumonía neumocócica bacteriémica. *Serotipos no incluidos en la vacuna antineumocócica heptavalente.

edad ya que el 40% de los casos se dan en niños menores de 2 años, el 17% en niños de 2 a 4 años y el 43% en mayores de 4 años de edad. Ello se debe probablemente al alto porcentaje del serogrupo 1, con claro tropismo para los mayores de 6 años de edad¹³.

Nuestro estudio confirma que la mayoría de nuestros niños con NNB cursan con un cuadro típico de fiebre alta, leucocitosis e infiltrado alveolar segmentario o lobular unilateral. Llama la atención sin embargo que muchos niños no presentan síntomas respiratorios en el momento del ingreso y en cambio muchos de ellos consultan por síntomas gastrointestinales. Esto obliga a descartar una neumonía incluso en un niño con fiebre y síntomas gastrointestinales a pesar de no tener sintomatología respiratoria^{12,21,22}. Así mismo, en nuestro trabajo el 65% de los casos tenían una auscultación normal y no presentaban polipnea, signos clásicos de neumonía, aunque este hecho ya se ha publicado recientemente¹².

El 11,5% de nuestros casos tenían un hemograma normal en el momento de su ingreso. Esto obliga a descartar una NNB en pacientes con clínica sugestiva y a pesar de una analítica totalmente normal.

En diversos estudios ya se ha publicado que las lesiones radiológicas alveolares o intersticiales no son patognomónicas de infección bacteriana o viral, respectivamente^{12,23}, aunque en nuestro estudio sólo el 6,6% de los casos de NNB tenían un patrón intersticial en la radiología torácica.

La mayoría de nuestros pacientes estaban afebriles antes de las 48 h y se dieron de alta tras una media de 6 días de ingreso, lo cual indica una buena respuesta a los antibióticos administrados. No precisaron ingreso hospitalario y, por lo tanto, se trataron con antibióticos orales el 22,5% de los casos.

La incidencia de derrame pleural, sin embargo, creemos que fue elevada ya que se dio en el 20% de los casos. En

estos pacientes el ingreso fue más largo (18 días de media), duró más la fiebre (4,2 días) y en 5 de ellos tuvo que colocarse un drenaje durante una media de 6,4 días.

Falleció un paciente que estaba afectado de un síndrome de Down y era portador de una cardiopatía.

Es sabido que los distintos serogrupos y serotipos de *S. pneumoniae* tienen un tropismo etario y clínico y esto es muy importante conocerlo para saber la eficacia que tendría la vacunación con las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. Así, los serogrupos que causan NNB en nuestro estudio son principalmente el 1, 6, 14 y 19 (70% de los casos), y que el 1 (no cubierto con la vacuna antineumocócica heptavalente) es el serogrupo más frecuente (20% de todos los casos). Sin embargo, el porcentaje de estos serogrupos varía cuando cogemos sólo los niños menores de 59 meses de edad que son a los que iría dirigida la nueva vacuna heptavalente. En este grupo de edad el 84% de los serogrupos causales (6,14, 18, 19 y 23) están incluidos en la nueva vacuna antineumocócica heptavalente.

Por lo tanto, creemos que con estos porcentajes de posible protección contra la NNB y teniendo en cuenta su morbimortalidad, sería aconsejable la administración de la vacuna neumocócica heptavalente en niños menores de 59 meses de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vuori E, Peltola H, Kallio MJT, Leinonen M, Hedman K, SE-TU Study Group. Etiology of pneumonia and other common childhood infections requiring hospitalization and parental antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27:566-72.
2. Djuretic T, Ryan MJ, Miller E, Fairley CK, Goldblatt D. Hospital admissions of children due to pneumococcal pneumoniae in England. *J Infect Dis* 1998;37:54-8.
3. Chumpa A, Bachur RG, Harper MB. Bacteremia-associated pneumococcal pneumonia and the bacteremia initial parenteral antimicrobial therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1081-5.
4. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: Serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-91.
5. Dowell SF, Garman RL, Liu G, Levine OS, Yang YH. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:824-5.
6. Adegbola RA, Obaro SK, Biney E, Greenwood BM. Evaluation of Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:718-9.
7. 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. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
8. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1105-7.
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.
10. Schmitt H-J. The Epidemiology of pneumococcal disease in Europe. *Acta Paediatr* 2000;(Suppl 435):1-50.
11. Casado Flores C, Aristegui J, Rodrigo de Liria C, Martín JM, Fernández Pérez C, y Grupo para Estudio de la Meningitis Neumocócica. Prevalencia de meningitis neumocócica en niños españoles. *An Esp Pediatr* 2002;56:5-9.
12. Toikka P, Virkki R, Mertsola J, Ashorn P, Eskola J, Ruuskanen O. Bacteremic pneumococcal pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 1999;29:568-72.
13. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C. The Contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: Implications for conjugate vaccine formulations and use, Part II. *Clin Infect Dis* 2000;30:122-40.
14. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Perez A, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996). *J Clin Microbiol* 1998;36:3447-54.
15. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: Implications for conjugate vaccine formulations and use, Part I. *Clin Infect Dis* 2000;30:100-21.
16. Pineda V, Domingo M, Larramona H, Pérez A, Segura F, Fontanals D. Incidencia de la infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* en Sabadell y posible impacto de las nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas. *Vacunas* 2002;3:13-7.
17. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, Hemenway LS, Greenberg DP, Ward JI. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Southern California: Implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J Infect Dis* 1996;174:752-9.
18. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001;285:1729-35.
19. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Preventing pneumococcal disease among infants and young children. *MMWR* 2000;49(RR09):1-38.
20. Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, Tan TQ, Schutze GE, Bradley JS, et al. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:141-7.
21. Totapally BR, Walsh WT. Pneumococcal bacteremia in childhood. A 6-year experience in a community hospital. *Chest* 1998;113:1207-14.
22. Burke JP, Klein JO, Gezon HM, Finland M. Pneumococcal bacteremia: Review of 111 cases, 1957-1969, with special reference to cases with indetermined focus. *Am J Dis Child* 1971;121:353-9.
23. Friis B, Eiken M, Hornsleth A, Jensen A. Chest X-ray appearances in pneumonia and bronchiolitis. Correlation to virological diagnosis and secretory bacterial findings. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:219-25.