

ORIGINAL

INCIDENCIA DE LAS NEUMONIAS NEUMOCÓCICAS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO EN LA COMUNIDAD VALENCIANA DURANTE EL PERIODO 1995-2001

Ana María Comes Castellano, José Antonio Lluch Rodrigo, Antonio Portero Alonso, Eliseo Pastor Villalba y Miguel Sanz Valero

Centro Consultor en Vacunología del Centro Superior de Investigaciones en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública, CSISP. Consellería de Sanidad de Valencia.

RESUMEN

Fundamento: Las neumonías neumocócicas son un importante problema de salud. El objetivo del estudio es conocer la evolución en la Comunidad Valenciana de las neumonías neumocócicas hospitalarias desde 1995 a 2001.

Métodos: Del Conjunto Mínimo Básico de Datos se seleccionaron los casos de neumonías neumocócicas en la Comunidad Valenciana. Se calculó el intervalo de confianza (95%) y ANOVA con el programa SPSS, así como la incidencia y su evolución en el tiempo y las interacciones con las variables de sexo, edad, y provincia. Se calculó igualmente el promedio de estancia hospitalaria.

Resultados: La incidencia del periodo fue de 29 casos por 100.000. Disminuye desde 1996 y se estabiliza en los últimos años del estudio. En personas mayores de 65 años la incidencia fue de 101 por 100.000, mientras que en menores de 5 años fue de 76 por 100.000. La incidencia en mujeres fue de 22 por 100.000 y de 37 por 100.000 en hombres. La incidencia por provincias fue de 31 para Valencia, 21 para Alicante y 24 para Castellón; en Valencia y Alicante tienden a estabilizarse, mientras que ascienden en Castellón. La estancia media fue de 10,6±9 días, siendo de 12,5 en el grupo de 45 a 64 años.

Conclusiones: Las neumonías neumocócicas son más frecuentes en las edades extremas. Afectan más a hombres, especialmente en mayores de 65 años. Se observa una evolución diferente en la provincia de Castellón. El promedio de estancia varía según la edad, sin existir diferencias significativas entre sexo o grupo de edad.

Palabras clave: Neumonía neumocócica. *Streptococcus pneumoniae*. Incidencia. Estancia media. Hospitalización.

Correspondencia:
José Antonio Lluch Rodrigo
C/ Micer Mascó, 31 y 33
46010 Valencia
Correo electrónico: lluch_jos@gva.es

ABSTRACT

Incidence of Pneumococcal Pneumonias in Hospital Settings in the Autonomous Community of Valencia throughout the 1995-2001 Period. Spain

Background: Pneumococcal pneumonias comprise a major health problem. This study is aimed at ascertaining the evolution of pneumococcal pneumonias in hospital settings within the Autonomous Community of Valencia throughout the 1995-2001 period.

Methods: The cases of pneumococcal pneumonias were selected from the Minimum Basic Data Set. The confidence interval (95%) and ANOVA were calculated using the SPSS program, the incidence and evolution over the course of time, in addition to the interactions with the gender, age and province variables were calculated. The average length of hospital stay was also calculated.

Results: The incidence for the period under study was that of 29 cases/100,000, having dropped since 1996 and stabilizing during the final years of the study. Among individuals over age 65, the incidence was that of 101/100,000, whilst among those under five years of age, it was 76/100,000. The incidence among females was 22/100,000 and 37/100,000 among males. The incidence by provinces was 31 for Valencia, 21 for Alicante and 24 for Castellón; tending to stabilize in Valencia and Alicante, while rising in Castellón. The average length of stay was 10.6±9 days, being 12.5 days for the 45-64 age range.

Conclusions: Pneumococcal pneumonias are more frequent among either the very young or very old and affect males more, especially those over age 65. A different evolution was found in the province of Castellón. The average length of stay varies according to age, there being no significant difference between genders or age groups.

Key words: Pneumococcal infections. *Streptococcus pneumoniae*. Incidence. Length of stay. Hospitalization.

INTRODUCCIÓN

El *Streptococcus pneumoniae* ocasiona enfermedades invasivas y no invasivas. Si bien éstas últimas son más frecuentes las primeras causan cuadros clínicos más graves, como bacteriemia o meningitis. El neumococo es una de las primeras causas de infecciones graves adquiridas en la comunidad¹. El riesgo es mayor en las edades extremas de la vida y cuando coexisten otros factores de riesgo (tabaquismo, enfermedades crónicas)². La neumonía es la causa de muerte más frecuente por infección neumocócica, con una letalidad de entre el 2 y el 16%^{3,4,5}.

En la Comunidad Valenciana (CV) la incidencia de neumonía por cualquier causa se ha estimado alrededor del 200 por 100.000 habitantes, variando en función de factores como la edad o el género⁶. La mortalidad en nuestro entorno es algo mayor del 0,40 por 100.000⁷, lo que supone el 2,65% de todas las muertes.

El hecho de que la morbilidad y mortalidad sea superior en personas mayores de 64 años¹⁰, con incidencias de neumonías neumocócicas de entre el 3 y el 8 por 1000¹¹ y letalidad del 12,38%¹², hace pensar que esta situación, así como el impacto económico que supone la enfermedad, pueden agravarse en un futuro por el envejecimiento de la población y por la aparición de resistencias frente a los antibióticos⁸.

El planteamiento de este artículo nace de la recomendación dentro del Plan de Vacunación del Neumococo en la CV de vacunar sistemáticamente a la población mayor de 64 años, y para poder calcular el efecto de esta medida en la población de riesgo.

El objetivo de este estudio es analizar la magnitud y la evolución de la incidencia de neumonía neumocócica en los hospitales públicos de la CV durante un periodo de siete años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos fueron tomados del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de los hospitales públicos de la CV desde el año 1995 hasta 2001, facilitados por el Servicio de Análisis de la Actividad Asistencial de la Consellería de Sanitat de Valencia, que valida los datos antes de su difusión. Se han seleccionado los casos diagnosticados según la CIE-9, como 481 (neumonía neumocócica) en alguno de los campos diagnósticos. Se analizó la incidencia en función de las variables edad, género, provincia de residencia y se calcularon los promedios de estancia para todo el periodo y para cada año, observando su evolución en el tiempo. Los grupos de edad definidos fueron G1, población entre 0-5 años; G2, población de 6-14 años; G3, población de 15-45 años; G4, población de 46-64 años, y G5 mayores de 64 años. Los denominadores poblacionales para calcular la incidencia se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística⁹. Se han comparado los resultados con los obtenidos en análisis similares realizados para el conjunto de neumonías. Se han estudiado estadísticas descriptivas, comparación de medias y ANOVA utilizando el programa SPSS, versión 11.0 para Windows. Para la comparación de la incidencia se han calculado los intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Los casos del CMBD con diagnóstico 481 (neumonía neumocócica) en el periodo de estudio fueron 8.428, el 14,1% de todas las neumonías hospitalizadas. La incidencia global fue de 29 casos por 100.000 habitantes, con un IC 95% $\pm 0,63$. La incidencia global aumenta en el año 1996, para disminuir posteriormente y estabilizarse en los años 2000 y 2001 (tabla 1, figura 1). Por edades: el 14,2% de los casos se dio en menores de 5 años, el 3,4% en el grupo de 6 a 14 años, el 12,7% en el grupo de 15 a 45 años, el 14,4%

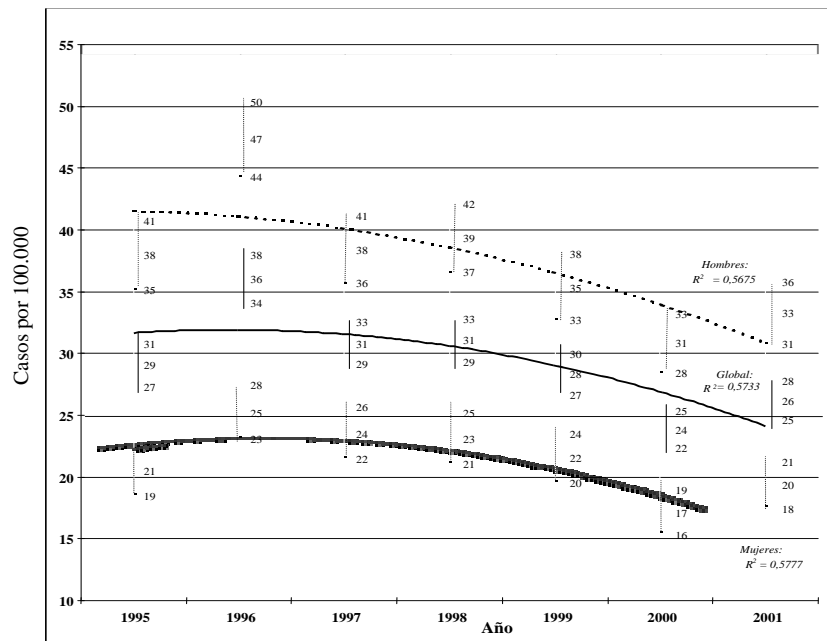
Tabla 1

Tasas de incidencia por 100.000 de la Neumonía neumocócica, por grupos de edad y año

Grupos de Edad	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	Global
0-5 años	94	99	78	71	56	64	69	76
6-14 años	6	34	10	9	3	11	14	10
15-45 años	8	10	9	9	8	6	7	8
46-64 años	20	23	19	22	18	16	17	19
≥65 años	97	121	109	110	105	81	87	101
Total	29	36	31	31	28	24	26	29

Figura 1

Incidenias de la neumonía neumocócica por año, por género y globales



R²: Coeficiente de correlación.

Tabla 2

**Incidenias e intervalos de confianza globales para todos los casos y por años.
Incidencia e IC (intervalo de confianza) para el grupo de mayores de 64 años**

Año	Incidenias todas las edades			Incidenias mayores de 64		
	Hombres	Mujeres	Global	Hombres	Mujeres	Global
1995	38±2,74	21±1,97	29±1,68	147±7,79	60±8,07	97±7,79
1996	48±3,06	25±2,19	36±1,87	187±16,64	72±8,86	121±8,69
1997	39±2,76	24±2,12	31±1,73	151±14,78	79±9,15	108±8,18
1998	40±2,79	23±2,09	31±1,74	152±14,69	79±9,08	110±8,13
1999	36±2,62	22±2,01	29±1,64	143±13,92	77±8,78	105±7,78
2000	40±2,42	17±1,78	24±1,49	118±12,49	54±7,29	81±6,77
2001	33±2,42	19±1,87	26±1,55	130±12,9	54±7,18	87±6,88
Global	37±1,02	22±0,76	29±0,63	146±5,39	68±3,15	101±2,92

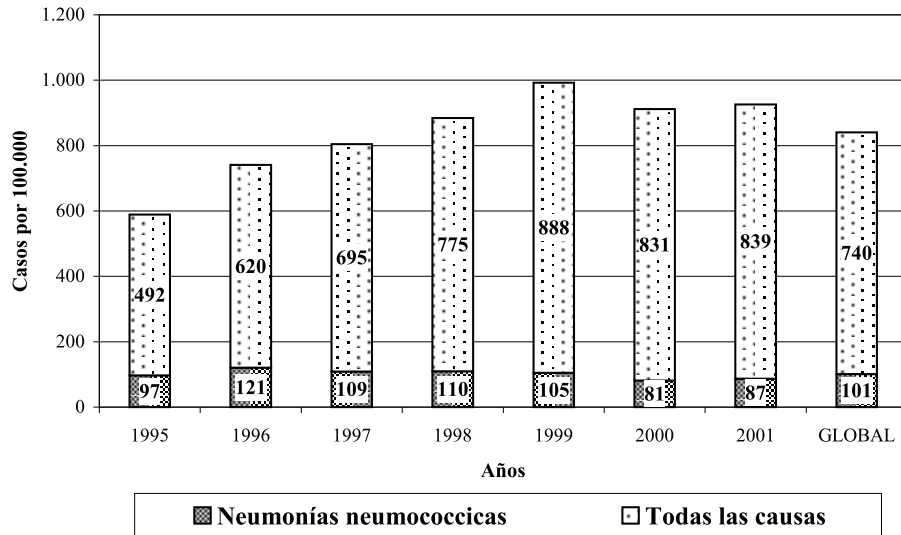
Tasas por 100.000

en los de 46 a 64 años y el 54,4% restantes, para los mayores de 64 años. La media de edad fue de 55,59 años con una desviación estándar (DS) de 29,42, destacando una media de edad en el grupo de mayores de 64 años de 77,63 años (DS: 7,45) y dentro de este grupo de 76,84 en hombres (DS 7,16) y 78,88 en mujeres (DS: 7,72). La incidencia más elevada se dio en los mayores de 64 años y en menores de 5 años (tabla 1). Respecto del total de neumonías, en mayores de 64 años la neumonía neumocócica representa un 13,6% para el periodo analizado, oscilando entre el 19,5% del año 1996 y el 10% de 2001 (figura 2). Por géneros: El 62,5% eran hombres (5.223 casos) y el 37,4% mujeres (3.133). La razón hombre/mujer fue de 1,7 para el periodo, siendo de 1,59 en mayores de 64 años. La incidencia de la neumonía neumocócica fue para el periodo de 37±1,02 por 100.000 en hombres y 22±0,76

por 100.000 en mujeres (figura 1). Se observa que la incidencia es aproximadamente dos veces mayor en hombres que en mujeres. Estas diferencias son estadísticamente significativas para todos los grupos de edad excepto para el grupo de 0 a 14 años, con incidencias de 11 por 100.000 frente a 5 por 100.000 en el grupo de 15 a 45 años y de 27 por 100.000 frente a 11 por 100.000 en el grupo de 46 a 64 años la incidencia en hombres es de 27 por 100.000 y de 11 por 100.000 en mujeres. Estas diferencias son más acusadas en mayores de 64 años, donde la incidencia es de 146/100.000 en hombres y 68/100.000 en mujeres (tabla 2). Por provincias: El 55,7% de los casos se registraron en la provincia de Valencia, el 25,1% en Alicante y el 9,2% en Castellón, y hubo un 10% de casos perdidos por errores. La incidencia fue de 31±0,87/100.000, para Valencia (38±1,40 para hombres y de 23±1,06 para

Figura 2

Incidencia de la neumonía neumocócica, en el grupo de mayores de 64 años, frente a la incidencia de todas las neumonías



mujeres). En Alicante la incidencia fue de $21 \pm 0,91/100.00$, (IC 95% $28 \pm 1,49$, para hombres y de $15 \pm 1,06$, para mujeres). En Castellón la incidencia fue de $24 \pm 1,67/100.000$, (IC 95% $30 \pm 2,67$ para hombres y de $18 \pm 2,02$ para mujeres). Cuando se analizan los datos globales del periodo las diferencias entre la incidencia en la provincia de Valencia son estadísticamente significativas respecto a las provincias de Castellón y Alicante (figura 3). En Valencia la edad media fue de 55,8 años (DS: 29,36). En Alicante de 53,8 años (DS: 29,88). En Castellón la edad media fue de 60,3 años (DS: 27,55). En mayores de 64 años, en Valencia, la edad media fue de 77,8 años (DS: 7,51) de 76,8 en hombres y 79,1 en mujeres, (DS: 7,23 y 7,71 respectivamente). En Alicante la edad media fue de 77,3 años (DS: 7,37) de 76,6 años en hombres y 78,5 en mujeres, (DS: 7,0 y 7,88 respectivamente). En Castellón fue de 77,93 años (DS: 7,31) de 77,5 en hombres y 78,7 años en mujeres, (DS: 7,24 y 7,39 respectivamente). La evolución difiere en las tres provincias con una tendencia a disminuir en

las provincias de Alicante y Valencia hacia final del periodo de estudio, frente a un incremento mantenido en la incidencia en la provincia de Castellón. Siendo las incidencias en los tres últimos años del periodo en Valencia de 32, 23 y 24 casos por 100.000, en Alicante de 17, 16 y 17 casos por 100.000 y para Castellón de 25, 38 y 44 casos por 100.000 (figura 5). Promedio de estancia: En los hospitales de la CV la estancia media por neumonía neumocócica es de $10,6 \pm 9,4$ días (con un mínimo de un día, un máximo de 142, y una mediana de 8), oscilando, entre 6,3 días en menores de 5 años y 12,5 días en la población entre 46-64 años, no mostrando diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas en cuanto a la duración del ingreso (tabla 3). Las personas mayores de 64 años generaron 52.547 estancias durante el periodo, siete veces más que los menores de 5 años. La población entre 46 y 64 años es la que posee el promedio de estancia mayor con 12,5 días de estancia media. No se observaron diferencias significativas entre las estancias medias generadas

Tabla 3

Número de estancias generadas por años. Estancias medias calculadas para el período y por años, separando géneros y por grupos de edad

Año	Número de estancias (días)	Género		Estancias medias por grupo de edad					Total (\bar{X} días)
		Hombres \bar{X} días(DE)	Mujeres \bar{X} días(DE)	0-5 años	6-14 años	14-44 años	45-64 años	≥ 65 años	
1995	13.145	11,5(9,8)	10,6(9,0)	5,9	5,5	12,0	13,5	12,5	11,2
1996	14.756	10,1(8,5)	10,0(10,2)	5,5	5,3	10,4	12,5	11,2	11,7
1997	13.389	10,4(8,5)	11,0(8,6)	5,5	6,0	9,5	11,8	11,9	11,2
1998	13.628	11,0(9,2)	10,3(8,4)	5,9	7,0	10,7	12,4	11,6	11,0
1999	12.565	11,3(9,9)	10,0(7,6)	7,2	11,6	10,3	12,0	11,2	10,5
2000	10.569	10,9(10,9)	10,3(10,2)	7,3	7,0	11,9	12,1	11,2	10,3
2001	11.219	10,3(9,9)	9,8(9,4)	6,1	7,8	10,7	13,0	10,5	10,1
Total	89.236	10,29(9,0)	10,3(9,0)	6,3	6,6	10,7	12,5	11,5	10,6

DE: desviación estándar. \bar{X} : Media

por hombres o mujeres, aunque son los hombres los que generan mayor número de estancias (1,75 veces más). Los menores de 5 años, tienen un promedio de estancia más bajo (tabla 3).

DISCUSIÓN

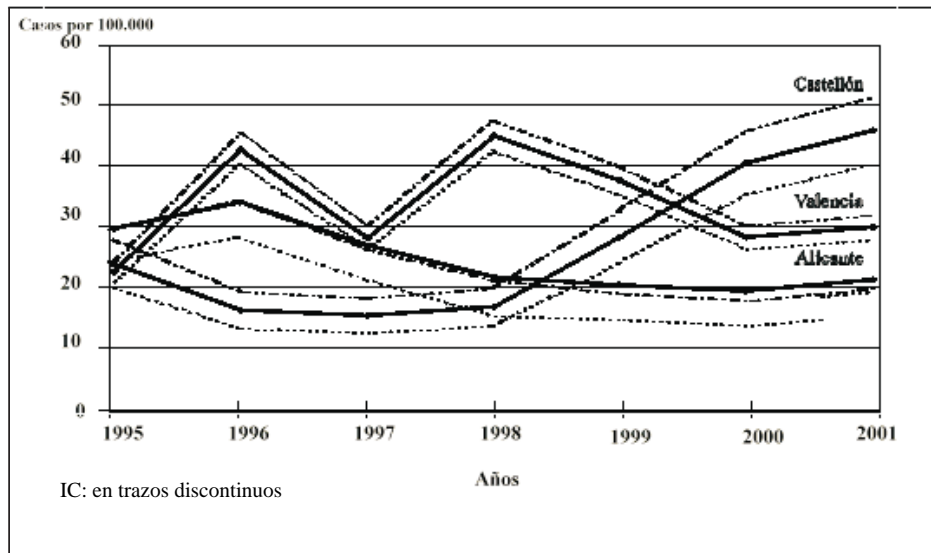
La incidencia global encontrada para todo el periodo fue de 29 por 100.000, similar a la de 26,2 encontrada en Cataluña¹³ o en EEUU^{14,15}, y superior a las incidencias de 4,7 por 100.000 en Finlandia¹⁶ o de 1,6 por 100.000 en Suiza¹⁷. En EEUU, la incidencia de enfermedad invasora por neumococo fue en 1998 de 24 casos por 100.000 para todas las edades y de 61 por 100.000 para los mayores de 65 años^{14,18}, cifras ligeramente inferiores a las encontradas en este estudio para el mismo año. Fedson *et al.* aportan unos datos de entre 50 y 60 casos por 100.000 para las personas mayores de 65 y de entre 27 y 62 casos por 100.000 en población general en países como Finlandia,

Dinamarca, Israel, Australia, Inglaterra, Gales, Suecia y Noruega^{19,20}, coincidiendo con las incidencias aportadas por otros autores¹⁹⁻²². En nuestro estudio los sujetos mayores de 64 años presentaron una incidencia de 101 casos por 100.000 (rango entre 81 y 121). Las variaciones en la incidencia podrían deberse a las diferencias en los criterios de diagnóstico, a la variabilidad en la práctica médica en diferentes países o a la monitorización de los casos^{13,23,24}. Remarcar que si las neumonías neumocócicas con aislamiento del Neumococo representaron el 14,1% del total de neumonías, es evidente que la carga que supone esta forma clínica de la enfermedad es muy superior a la estimación que a partir del CMBD hemos hecho tanto nosotros como otros autores, que las sitúan entre el 10-25% del total de neumonías^{2,20}.

La razón entre hombres y mujeres, siempre mayor que 1, coincide con los datos reseñados por otros autores^{16,25-27}. La diferente prevalencia de factores de riesgo que se han asociado a la aparición de la neumonía,

Figura 3

Incidencia de la neumonía neumocócica por cada año del periodo de estudio en cada una de las provincias de la Comunidad Valenciana



como el consumo de tabaco, podrían explicar estas diferencias. Los resultados por grupos de edad coinciden con los encontrados por otros autores^{6,28-30}. La incidencia de la neumonía neumocócica en mayores de 64 años tiende a disminuir y estabilizarse en los últimos años del estudio.

Desde el punto de vista territorial y de forma global para todo el periodo la incidencia es sensiblemente superior en la provincia de Valencia frente a las otras dos. Sin embargo, el análisis de la evolución muestra diferencias en otros sentidos. Así mientras que en Valencia la incidencia desciende bruscamente en el año 2000, manteniéndose en el año siguiente, en Alicante la situación es estable y en Castellón se incrementa de forma progresiva, superando de forma significativa la incidencia de las otras provincias. Esta situación sólo podría explicarse por diferencias en la práctica médica, ya que no existen aparentemente otras circunstancias que pueda explicarla. Estudios posteriores podrían aclarar mejor cual es la causa de estas diferencias.

Respecto a las estancias medias en los hospitales por afección neumocócica no existen diferencias significativas referidas al género, aunque las medias de estancias son más elevadas en hombres. Se concluye, que los menores de 15 años tienen las estancias medias más cortas y que el grupo de entre 45-64 años tiene las estancias medias más largas. Los mayores de 64 años generan mayor número de estancias por año. Respecto al total de las neumonías no se concluye que la permanencia en los hospitales sea diferente dependiendo del tipo de neumonía pues no se dan diferencias estadísticamente significativas.

La incidencia por edades y su diferencia entre distintos grupos de edad podría deberse a factores ambientales, hábitos de vida u otras razones intrínsecas a los modos de vida de la población a partir de la adolescencia, así como a diferencias en el sistema inmunitario en las edades extremas de la vida. Estos factores podrían explicar la diferencia entre incidencia (y razón de casos) en hombres y mujeres a partir de cierta edad, hecho que no se percibe en la población infantil.

La dificultad para conocer la magnitud de la morbimortalidad en la infección neumocócica, radica en la dificultad del diagnóstico y en la intensidad con que se utilicen los medios disponibles, que explicarían en parte las diferencias en la importancia relativa de los distintos serotipos en distintas localizaciones geográficas³¹.

Con los datos encontrados en este estudio parece razonable seguir recomendado la vacunación en las personas mayores de 64 años, a pesar de la controversia existente en cuanto a la efectividad de las vacunas disponibles. El gran número de casos así como el elevado coste que supone atenderlos justificaría la inversión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Macfarlane JT, Finch RG, Ward MJ, Macrae AD. Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982; Jul 31; 2(8292): 255-8
2. Musher D. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Bennett JE & Dolin R, Editores. Principles and Practice of infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.p.2128-46.
3. Ashton CM, Petersen NJ, Soucek J, Menke TJ, Yu HJ, Pites K et al. Geographic variation in utilization rates in veterans affairs hospitals and clinics. *N Engl J Med* 1999; 340:32-9.
4. Almirall J, Casado M, Valls F, Morato I, Agudo A, Priu R et al. Estudio prospectivo de las neumonías extrahospitalarias atendidas en un hospital general. Error diagnóstico. *Med Clin (Barc)* 1991; 97:250-4.
5. World Health Organization. Pneumococcal vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74:177-84
6. Vacuna contra el Neumococo. Guía Práctica para Profesionales Sanitarios. Valencia: Generalitat Valenciana; 2001. Monografía Sanitaria núm 34.
7. Registro de mortalidad de la CV. Área de Epidemiología. Dirección General para la Salud Pública. Conselleria de Sanitat. (citado el: 01.05.2003). Disponible en: http://dgsp.san.gva.es/isum/Direct.jsp?ISUM_Shortcut=MORT_ESTADIST
8. Centers for Disease Control and Prevention. Defining the public health impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report a working group. *MMWR* 1996; 45:1-20.
9. Instituto Nacional de Estadística. (citado:10.04.2003). Disponible en: www.INE.es
10. Sleeman K, Knox K, George R, Miller E, Waight P, Griffiths D et al. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: vaccination implications. *J Infect Dis* 2001; 183: 239-46.
11. Almirall J, Morato I, Riera F, Verdaguer A, Priu R, Coll P et al. Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993; 6:14-8.
12. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275:134-41.
13. Domínguez A, Salleras L, Cardeñosa N, Ciruela P, Carmona G, Martínez A., et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. *Vaccine* 2002; 20:2989-94.
14. 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.
15. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348:1737-45.
16. Eskola J, Takala AK, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonem M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992; 268:3323-27.
17. Venetz I, Schopfer K, Mühlemann K. The Swiss Pneumococcal Study Group. Paediatric invasive pneumococcal disease in Switzerland 1985-1994. *Int J Epidemiol* 1998; 27:1101-4.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49 (No. RR-9):1-35.

19. Fedson DS & Scott AG. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not know. *Vaccine* 1999; 17:S11-9.
20. Fedson DS: The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review. *Vaccine* 1999; 17:S85-90.
21. Butler JC & Schuant A. Epidemiology of pneumococcal infections in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15:11-9.
22. Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1996; 275:194-8.
23. Ortvqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E, Kallings I, Leinonen M, Kalin M. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumoniae requiring hospitalisation. *Eur Resp J* 1990;3:1105-13.
24. Ramón de Juanes J, Gil A, González A, Arrazola P, Ansedo JC. Hospitalizaciones por neumonía adquirida en la comunidad en dos hospitales generales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:243.
25. Salkinlampi V, Herva E, Haikala R, Liimatainen O, Renkonen OV, Leinonen M. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* in adults in Finland. *Epidemiol Infect* 1997; 118:7-15.
26. Olivier C, Begne P, Cohen R, Floret D. Meningites à pneumocoque de l'enfant. *Bull Epidemiol Hebdom* 2000; 16:67-9.
27. Porath A, Schlaeffer F, Leiberman D. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalised adults. *J Infect* 1997; 34:41-8.
28. 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.
29. De Benoist AC, Laurent E, Goulet V. Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocitogenes*, méningocoque, pneumocoque, streptocoque groupe A et groupe B en France en 1997-evolution 1991-1997. *Bull Epidemiol Hebdom* 1999; 15:57-9.
30. Laurische H, Grimand O, Waight P, Johnson AP, George RC, Miller E. Pneumococcal bacteremia and meningitis in England and Wales, 1993 to 1995. *Commun Dis Public Health* 1998; 1:22-7.
31. Hausdorff WP, Siber G & Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* 2001;357:950-2.