

Aspectos terapéuticos de la meningitis bacteriana en el niño

JA Soult Rubio

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Las meningitis bacterianas son infecciones graves, que suelen afectar a niños previamente sanos, con una importante morbi-mortalidad, la cual llega a ser muy elevada en los países menos desarrollados¹. Incluso en los países desarrollados, la terapia intensiva no consigue evitar la muerte del niño o secuelas graves e irreversibles en un porcentaje significativo de casos².

TRATAMIENTO

La meningitis es la segunda forma más grave de enfermedad bacteriana invasora que el niño puede adquirir en la comunidad, después de la sepsis; por este motivo, el tratamiento de la meningitis bacteriana en el niño debe realizarse en el hospital, con antibioterapia por vía intravenosa y el tratamiento de soporte necesario según las complicaciones de la enfermedad. En ocasiones requerirá también su ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, para una adecuada monitorización de las constantes vitales y tratamiento de las complicaciones.

Antibioterapia

El tratamiento antibiótico empírico de una infección determinada, hasta la llegada de los resultados microbiológicos que demuestren la etiología y sensibilidad del germen, debe ir dirigido a los patógenos más frecuentes en cada lugar geográfico. La incidencia de los distintos gérmenes causantes de meningitis bacteriana en nuestro medio ha sufrido importantes modificaciones en los últimos años^{3,4}, algunas influenciadas por el uso de las vacunas conjugadas (figura 1). Así, hasta 1996 el más frecuente fue *Neisseria meningitidis* B, seguido de *Haemophilus influenzae* (Hib) y *Streptococcus pneumoniae*. Desde 1997 a 2000 fue *Neisseria meningitidis* C, coincidiendo

con un aumento muy significativo de su incidencia en toda España y otros países europeos. A partir de 2001 el más frecuente es, de nuevo, meningococo B, tras la introducción de la vacuna conjugada frente a meningococo C en nuestra Comunidad Autónoma, en junio de 2000. La incidencia de Hib es muy escasa desde 1998, año que se inicia la vacunación sistemática. La incidencia anual de neumococo no ha sufrido cambios significativos a lo largo de estos años, pero la disminución del número de casos de otros gérmenes, por las campañas de vacunación, hace que desde 2001 ocupe el 2º lugar en orden de frecuencias, por detrás de meningococo B. Por tanto, el tratamiento empírico actual de la meningitis bacteriana en el niño, debe ir dirigido a *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*; realizándose hasta hace pocos años con cefotaxima a dosis altas. Sin embargo, en los últimos años, la aparición progresiva de cepas de neumococos resistentes a antibióticos beta-lactámicos y macrólidos⁵ ha planteado un importante problema terapéutico, sobre todo en nuestro medio, ya que España es uno de los países con más alta prevalencia de neumococos resistentes⁶⁻⁸. Todo ello hace que la antibioterapia empírica de la meningitis bacteriana en la infancia, en los países desarrollados, haya sufrido cambios importantes en los últimos años y, en caso de sospecha de meningitis neumocócica, se recomienda asociar vancomicina⁹.

En definitiva, la terapia antibiótica inicial de las meningitis bacterianas en nuestro medio, en niños menores de 2 años de edad y/o con factores de riesgo de enfermedad neumocócica invasora, debe incluir cefotaxima a 300 mg/kg/día, repartidos en 4 dosis, y vancomicina a 60 mg/kg/día, en 4 dosis, ambos por vía intravenosa; tratamiento que debe mantenerse al menos hasta la llegada del antibiograma que confirme el germen y su sensibilidad o resistencia a betalactá-

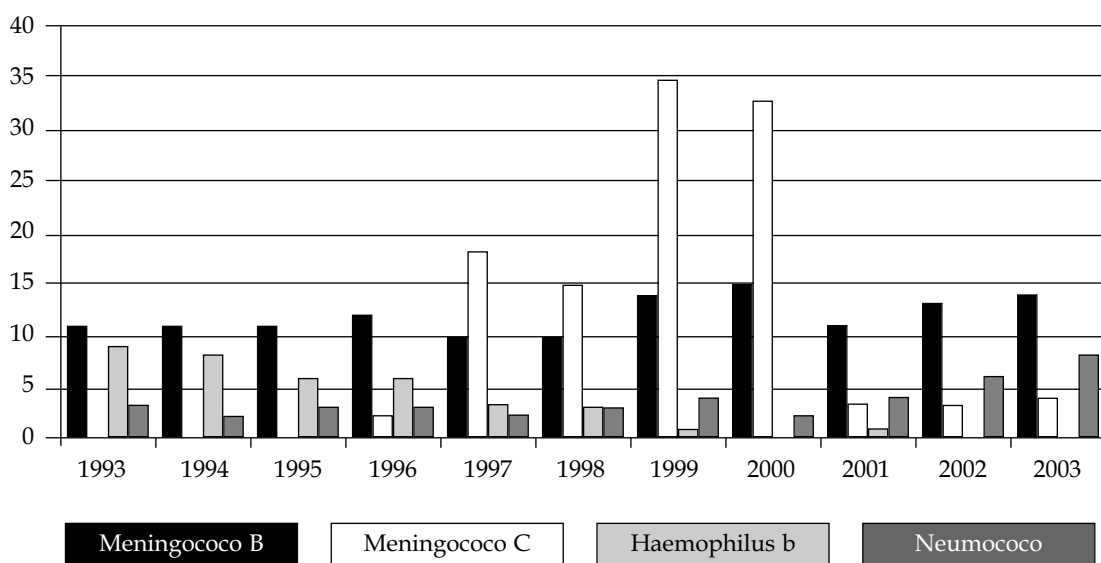


Figura 1. Etiología de las meningitis y sepsis bacterianas: 1993 - 2003. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

micos. En el resto de casos, dada la muy baja incidencia de meningitis neumocócica, se recomienda el empleo de cefotaxima a 200 mg/kg/día.

Corticoterapia

La fisiopatología de las meningitis bacterianas tiene como base fundamental la respuesta inflamatoria local, a nivel del sistema nervioso central, desencadenada por la llegada del germen al líquido cefalorraquídeo y mediada por la liberación de citocinas y otras sustancias moduladoras de la inflamación. Se considera que a mayor respuesta inflamatoria, mayor daño neurológico; de forma que, en algunas ocasiones, la reacción inflamatoria puede ser de gran intensidad y originar una hipertensión intracraneal severa, con enclavamiento y evolución fulminante a la muerte cerebral¹⁰. Asimismo, actualmente se considera que la sordera neurosensorial, secuela más frecuente en las meningitis bacterianas de la infancia, tiene lugar por una reacción inflamatoria local que lesiona de forma irreversible el nervio coclear.

Se ha demostrado que la administración de dexametasona, junto con la terapia antimicrobiana, reduce la presión intracraneal y el edema cerebral¹¹, disminuye la concentración de mediadores de la inflamación en líquido cefalorraquídeo¹², reduce la inflamación del nervio coclear¹³ y mejora el pronóstico en meningitis por *Hib*^{14,15} y por *Streptococcus pneumoniae*^{16,17}. Aunque no existen datos definitivos en meningitis meningo-

cócicas, es lógico pensar que el efecto antiinflamatorio de los corticosteroides puede también ser beneficioso en meningitis de esta etiología, sobre todo en las formas más graves, ya que esa mayor gravedad es expresión de una mayor reacción inflamatoria local. Por estos motivos, en la actualidad se recomienda el tratamiento con corticoides en los casos de meningitis bacteriana, para reducir la respuesta inflamatoria a nivel del sistema nervioso central y prevenir las complicaciones y/o secuelas⁶⁻¹⁸.

Este tratamiento se debe realizar con dexametasona, 0,6 mg/kg/día, repartidos en 4 dosis, vía intravenosa, durante 2 a 4 días. Es importante administrar el fármaco 30 minutos antes de la antibioterapia, para reducir la respuesta inflamatoria secundaria a la liberación de endotoxinas por la lisis bacteriana.

Necesidades hídricas y electrolíticas.

La meningitis bacteriana se acompaña, en mayor o menor grado, de edema cerebral y aumento de la presión intracraneal¹⁹. Durante un tiempo se consideró que era necesaria la restricción del aporte de líquidos en los casos de meningitis bacterianas, como medida terapéutica eficaz del edema cerebral y la hipertensión intracraneal; pero el avance en los métodos de monitorización hemodinámica del sistema nervioso central²⁰ ha demostrado que la restricción de líquidos en la meningitis no mejora el pronóstico; incluso hay datos que sugieren lo contrario²¹, ya que

la hipovolemia secundaria a la restricción del aporte hídrico puede ser muy nociva para la perfusión cerebral. Así, una disminución importante de la volemia, con disminución de la presión arterial media por debajo de 50 mmHg, junto al aumento de presión intracraneal, dan lugar a una disminución de la presión de perfusión cerebral y, por tanto, a una isquemia cerebral que empeora el cuadro clínico y el pronóstico²². Igualmente, la hipoosmolaridad sérica y la hiperglucemia son condiciones que facilitan el paso de agua desde el espacio intravascular al espacio intracelular y, por tanto, contribuyen a empeorar el edema cerebral²³. Por estos motivos, hoy en día se acepta que no se debe restringir el aporte de líquidos en las meningitis bacterianas y que el tratamiento hidroelectrolítico debe basarse en evitar la hipovolemia, la hiperglucemia y la hipoosmolaridad séricas.

En definitiva, la sueroterapia en las meningitis bacterianas debe adecuarse a las necesidades hídricas y electrolíticas normales del niño, según su edad y peso, sin restricciones y aportando líquidos isotónicos.

Medidas coadyuvantes

El edema cerebral y el aumento de la presión intracraneal, secundarios a la meningitis bacteriana, requieren el uso de medidas terapéuticas coadyuvantes al tratamiento antibiótico, esteroideo e hidroelectrolítico. Entre estas medidas terapéuticas se encuentra el **tratamiento postural**, que consiste en mantener la cabeza del enfermo elevada 30° sobre la horizontal, para así disminuir la presión intracraneal. También es conveniente que la cabeza esté situada en la línea media, sin lateralizar, para evitar el aumento de presión intracraneal secundario a la disminución del retorno venoso yugular. Es importante mantener una adecuada oxigenación, mediante la **administración de oxígeno** con cánula nasal o con mascarilla facial, hasta obtener una saturación de O₂ del 100%.

Deben tratarse precozmente las crisis convulsivas, complicación frecuente de la enfermedad, con **fármacos anticonvulsivantes**, para evitar un daño neurológico secundario.

En algunas ocasiones, el cuadro meníngeo se acompaña de una importante afectación sistémica, con *shock* séptico, que hace indispensable el ingreso del niño en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. En estos casos es necesaria una adecuada reposición de la volemia, así como la perfusión de fármacos inotrópicos y vasoactivos (dopamina, norepinefrina...) para mantener la estabilidad hemodinámica. Si existe alteración de la coagulación será necesaria la transfusión de hemoderivados y en caso de

insuficiencia respiratoria severa será precisa la intubación endotraqueal y la conexión a ventilación mecánica. Incluso puede ser necesario un método de depuración extrarrenal (hemofiltración continua, diálisis peritoneal...) si existe fallo renal agudo.

Finalmente, a veces es necesario el **tratamiento neuroquirúrgico** de las complicaciones, como el drenaje y limpieza quirúrgica de empiemas subdurales o la inserción de un drenaje ventricular externo transitorio en caso de obstrucción al drenaje de líquido cefalorraquídeo a nivel de 3° o 4° ventrículos. Incluso en los casos de hidrocefalia mantenida, como secuela de la enfermedad es necesaria la inserción quirúrgica de una derivación ventrículo-peritoneal permanente.

PREVENCIÓN

A pesar de un diagnóstico precoz y de un tratamiento inmediato e intensivo, la morbi-mortalidad de la meningitis bacteriana sigue siendo elevada. Por este motivo, es muy importante emplear medidas de prevención. Las estrategias de prevención de la enfermedad incluyen medidas de prevención primaria y secundaria. La prevención primaria tiene como objetivo evitar la enfermedad en grupos de riesgo, mediante la inmunización o administración de vacunas. La principal medida de prevención secundaria es la quimioprofilaxis, que tiene por objetivo eliminar los portadores sanos del germen que son los transmisores de la enfermedad.

Quimioprofilaxis

Los gérmenes que producen meningitis bacteriana en el niño tienen como reservorio el ser humano y se transmiten de persona a persona a través de la vía aérea²⁴. La quimioprofilaxis tiene por objetivo eliminar los portadores sanos del germen que son los transmisores de la enfermedad²⁵. Por este motivo, la quimioprofilaxis a los contactos directos del niño que desarrolla una meningitis bacteriana, entre los cuales debe estar el portador del germen, es un método eficaz para prevenir un 2° episodio de meningitis bacteriana (caso secundario) entre los contactos de ese portador.

La quimioprofilaxis está indicada en meningitis meningocócicas y por *Hib*, aunque esta última está prácticamente erradicada en nuestro medio gracias a la vacunación sistemática de la población infantil. Sólo deben recibir quimioprofilaxis los contactos íntimos con el caso índice, en su domicilio, guardería o colegio (tabla I).

Tabla I Quimioprofilaxis anti-meningocócica
Indicaciones

<p>Contactos en domicilio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personas que viven en el mismo domicilio • Personas que en los 10 días previos al inicio del cuadro han: <ul style="list-style-type: none"> - pernoctado en la misma habitación - tenido contacto próximo y repetido más de 4 horas/día - tenido contacto directo con secreciones ORL <p>Guarderías (< 5 años)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 caso: a los niños y personal del aula • 2 casos en 2 aulas: a los niños y personal del centro <p>Centros escolares (> 5 años)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 caso: alumnos y personal del aula • 2 casos en 2 aulas: alumnos y personal de las 2 aulas • 3 casos en 2 aulas/en un período de 1 mes: alumnos y personal del centro
--

La quimioprofilaxis antimeningocócica en niños, se realiza con rifampicina, a una dosis de 10 mg por kg, cada 12 horas (máximo: 600 mg), durante 2 días; en niños menores de 1 mes se aconseja la mitad de la dosis (tabla II). También se puede realizar con ceftriaxona²⁶, en dosis única intramuscular, en caso de contraindicación de rifampicina. En adultos, la profilaxis se puede realizar con quinolonas (ciprofloxacino o levofloxacino), que han demostrado ser eficaces en la erradicación de portadores nasofaríngeos de *Neisseria meningitidis*²⁷. Al igual que en la infancia,

Tabla II Quimioprofilaxis anti-meningocócica
Fármacos

<p>Niños (menores de 12 años):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicina: 10 mg/kg/dosis/12 h (máximo: 600 mg)/2 días/oral (menores de 1 mes: 5 mg/kg/dosis/12 h/2 días) • Ceftriaxona: 125 mg / 1 dosis / i.m. <p>Adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicina: 600 mg/12 h/2 días/oral • Ciprofloxacino: 500 mg/1 dosis/oral • Levofloxacino: 500 mg/1 dosis/oral • Ceftriaxona: 250 mg/1 dosis/i.m. <p>Embarazadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona: 250 mg/1 dosis/i.m.
--

en adultos se puede realizar la profilaxis con rifampicina (600 mg/12 h/2 días) o con dosis única de ceftriaxona por vía intramuscular (tabla II). En mujeres en edad fértil, es muy importante interrogar sobre un posible embarazo y, en caso de duda, nunca se deben administrar quinolonas, ni rifampicina, por su alto riesgo teratogénico, realizándose la quimioprofilaxis con ceftriaxona intramuscular.

En los casos de meningitis por *Hib*, en niños no vacunados, la rifampicina ha demostrado ser el fármaco más eficaz^{28, 29}. Se recomienda una dosis de 20 mg por kg, cada 24 horas (máximo: 600 mg), durante 4 días, aunque algunos estudios sugieren que el mismo tratamiento durante 2 días es igual de efectivo³⁰. En caso de meningitis por *Hib*, en un niño que acude a guarderías, se recomienda quimioprofilaxis a todos los contactos de guarderías en las que apareciera un solo caso de enfermedad invasiva por HIB³¹.

En las meningitis neumocócicas no está indicada la quimioprofilaxis a los contactos de forma general, como en las meningitis meningocócicas o por *Hib*, aunque se considera que está indicada en guarderías ante un brote de enfermedad neumocócica invasora³²; en estos casos se puede realizar con rifampicina, como en la enfermedad meningocócica, o con eritromicina³². También es importante recordar que los niños con traumatismos cráneo-encefálicos y fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden desarrollar una meningitis neumocócica por contigüidad. En estos casos, se debe realizar quimioprofilaxis al niño, mientras se mantenga la fístula de LCR³³, para erradicar toda cepa de neumococo que exista o llegue a la nasofaringe del niño y que puede pasar al sistema nervioso central a través de la fístula de LCR. La profilaxis anti-neumocócica, en áreas geográficas con bajas tasas bajas de resistencia a betalactámicos, se puede realizar con penicilina o amoxicilina por vía oral; pero en zonas con altas tasas de resistencia, se recomienda ceftriaxona, 50 mg por kg y día, vía intramuscular. En adolescentes y adultos, la profilaxis frente a neumococo se puede realizar con quinolonas, levofloxacino o moxifloxacino, en una dosis diaria.

Inmunización con vacunas.

Aunque la quimioprofilaxis puede ser útil, el método de prevención más eficaz, sin duda, es la inmunización de la población de riesgo mediante la vacunación. Hasta hace unos años sólo se disponía de vacunas de polisacáridos. Estas vacunas, al inducir una respuesta inmune T-independiente, no son eficaces en menores de 2 años, grupo de edad en

mayor riesgo de padecer meningitis bacteriana. Pero desde hace una década se han desarrollado las vacunas conjugadas, las cuales, al unir el polisacárido capsular del germen con una proteína transportadora, inducen una potente respuesta inmune T-dependiente. Esta respuesta se caracteriza por ser eficaz desde los 2 meses de edad, reforzable mediante la revacunación y con síntesis de anticuerpos de tipo IgG, de larga duración y específicos frente al polisacárido bacteriano. Las vacunas conjugadas inducen también la síntesis de anticuerpos de tipo IgA, implicados en la inmunidad de las mucosas, que tienen un papel muy importante en la transmisión de la enfermedad al evitar la colonización nasofaríngea. Este hecho contribuye a disminuir el estado de portador nasofaríngeo y, por tanto, reduce la transmisión y propagación de la enfermedad.

El desarrollo de vacunas conjugadas frente a *Hib*³⁴, *Neisseria meningitidis* C³⁵ y *Streptococcus pneumoniae*³⁶ ha supuesto un importante avance en salud pública y ha permitido controlar y erradicar los casos de enfermedad invasora por *Hib* y *Neisseria meningitidis* C en los países desarrollados. Las vacunas frente a *Hib* y meningococo C están incluidas en el calendario vacunal de nuestra Comunidad Autónoma desde 1998 y 2000, respectivamente. Actualmente se dispone de una vacuna conjugada frente a 7 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), incluida en el calendario vacunal recomendado por la Asociación Española de Pediatría³⁷ y la Academia Americana de Pediatría³⁸. Se recomienda la inmunización frente a neumococo a todos los niños menores de 2 años de edad, niños entre 2 y 5 años con otitis media de repetición³⁹ y niños mayores de 5 años con algún factor de riesgo de enfermedad invasora. Según la edad del niño, se administrará la vacuna conjugada (en menores de 2 años), la de polisacáridos 23-valente (en mayores de 5 años) o ambas de forma secuencial (en niños entre 2-5 años de edad). La vacunación secuencial pretende aprovechar la memoria inmunológica inducida por la primovacunación con la vacuna conjugada heptavalente, para obtener una mayor respuesta inmune tras la revacunación con la de polisacáridos 23-valente. Se deben administrar 2 dosis de vacuna conjugada, con un intervalo de 2 meses y continuar con la administración de la 23-valente, al menos 2 meses después. No hay que olvidar que, en todos los niños con factores de riesgo de enfermedad invasora, se recomienda continuar con la revacunación sistemática mediante la vacuna 23-valente, cada 5 años.

BIBLIOGRAFIA

1. Salih MA, Hag AI, Sid Ahmed H, Bushara M, Yasin I, Omer MI, *et al.* Endemic bacterial meningitis in Sudanese children: etiology, clinical, findings, treatment and short-term outcome. *Ann Trop Paediatr* 1990;10:203-10.
2. Kirsch EA, Barton RP, Kitcahen L, Giroir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis* 1996;15:967-79.
3. Soult JA, Macías MC, Martín C. Meningitis por *Haemophilus Influenzae* tipo b. Estudio de 99 casos. *An Esp Pediatr* 1994;40:443-8.
4. Soult JA, Fernández M, Muñoz M, Barrera M, López JD, Tovaruela A. Aumento en la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C en la provincia de Sevilla. *An Esp Pediatr* 1997;47:659-60.
5. Bouza E. Infección neumocócica. Patrones de susceptibilidad antibiótica en España. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1993;11:S15-22.
6. Alonso Palacio J, Madrigal Díez V, García Fuentes M. Meningitis neumocócicas en la población infantil de Cantabria. *An Esp Pediatr* 1992;36:441-5.
7. Asensi F, Otero MC, Pérez D, Gregori P, Ortí A. Meningitis neumocócicas. *An Esp Pediatr* 2001;54:188.
8. Soult JA, Rangel C, Muñoz M, Parrilla JS, Díaz F, López JD, *et al.* Meningitis neumocócica: características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas. *An Esp Pediatr* 2001;55:315-20.
9. Fiore AE, Moroney JF, Farley MM, Harrison LH, Patterson JE, Jorgensen JH, *et al.* Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2000;30:71-7.
10. Villani A, Onofri A, Bianchi R, Catena S, Cori M. Determination of brain death in Intensive Pediatric Therapy. *Pediatr Med Chir* 1998;20:19-23.
11. Syrogiannopoulos GA, Olsen K, Reisch JS, Mccracken GH. Dexametasone in the treatment of experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *J Infect Dis* 1987;155:213-9.
12. Mustafa M, Ramilo O, Murstola J, Mccracken GH. Modulation of inflammation and cachectin (TNF) activity in relation to treatment of experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *J Infect Dis* 1989;160:818-25.
13. Rodríguez AF, Kaplan SL, Hawkins EP, Mason EO. Effect of dexamethasone or HWA-138 in combination with antibiotics in experimental *Haemophilus influenzae* type b infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1980-4.
14. Lebel MH, Freji BJ, Syrogiannopoulos GA. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double blind controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319:964-71.

15. Havens PL, Windelberger KJ, Hoffman GM, Lee MB, Chusid MJ. Corticosteroids as adjunctive therapy in bacterial meningitis. *Am J Dis Child* 1989;143:1051-5.
16. Kennedy WA, Hoyt MJ, McCracken GH. The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis. *Am J Dis Child* 1991;145:1374-1378.
17. Quagliariello VJ, Scheld WM. New perspectives on bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1993;17:603-10.
18. The Meningitis Working Group of the British Paediatric Immunology and infections diseases Group: "Should we use dexamethasone in meningitis?" *Arch Dis Child* 1992;67:1398-401.
19. Kumar V, Singhi P, Singhi S. Changes in body water compartments in children with acute meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:299-305.
20. Okten A, Ahmetoglu A, Dilber E, Dinc H, Kalyoncu M, Ciftcibais K, et al. Cranial Doppler ultrasonography as a predictor of neurologic sequelae in infants with bacterial meningitis. *Invest Radiol* 2002;37:86-90.
21. Singhi S, Singhi P, Srinivas B, Narakesri HP, Ganguli NK, Sialy R, et al. Fluid restriction does not improve the outcome of acute meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:495-503.
22. Moller K, Larsen F, Qvist J, Wandall JH, Knudsen GM, Gjørup IE, et al. Dependency of cerebral blood flow on mean arterial pressure in patients with acute bacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000;28:1027-32.
23. Moller K, Larsen F, Bie P, Skinhoj P. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and fluid restriction in meningitis -how strong is the evidence? *Scand J Infect Dis* 2001;33:13-26.
24. Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1986;18:25-34.
25. Cuevas LE, Hart CA. Chemoprophylaxis of bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:79-91.
26. Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1988;2:1239-42.
27. Dworzack DL, Sanders CC, Horowitz EA. Evaluation of single-dose ciprofloxacin in the eradication of *Neisseria meningitidis* from nasopharyngeal carriers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1740-1.
28. Gessert C, Granoff DM, Gilsdorf J. Comparison of rifampin and ampicillin in day care center contacts of *Haemophilus influenzae* type b disease. *Pediatrics* 1980;66:1-4.
29. Li KI, Wald ER. Use of rifampin in *Haemophilus influenzae* type b infections. *Am J Dis Child* 1986;140:381-5.
30. Green M, Li KL, Wald ER, Guerra N, Byers C. Duration of rifampin chemoprophylaxis for contacts of patients infected with *Haemophilus influenzae* type b. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:545-7.
31. Band JD, Fraser DW, Ajello MA. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. *JAMA* 1984;251:2381-6.
32. Craig AS, Erwin PC, Schaffner W, Elliott JA, Moore WL, Ussery XT, et al. Carriage of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* and impact of chemoprophylaxis during an outbreak of meningitis at a day care center. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1257-64.
33. Hristea A, Chiotan M, Tudose M, Mihalcu F. The combined value of chemoprophylaxis and pneumococcal vaccine in the prevention of recurrent pneumococcal meningitis. *J Infect* 1997;34:265-7.
34. Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 1992;340:592-4.
35. English M, MacLennan JM, Bowen-Morris JM, Deeks J, Boardman M, Brown K, et al. A randomised, double-blind, controlled trial of the immunogenicity and tolerability of a meningococcal group C conjugate vaccine in young British infants. *Vaccine* 2000;19:1232-8.
36. Black S, Sinefield H, Fireman B, Lewis F, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
37. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. *An Esp Pediatr* 2003;58:257-62.
38. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Recommended childhood immunization schedule-United States, January-December 2002. *Pediatrics* 2002;108:56-7.
39. Eskola J, Kilpi T, Palmu A. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.