

Revisión

Profilaxis de las meningitis agudas bacterianas (excluido el período neonatal)

J.B. GONZÁLEZ DE LA ROSA, S. ANSÓ OLIVÁN, J.M. MERINO, T. ÁLVAREZ MARTÍN, J. SÁNCHEZ MARTÍN

Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Burgos.

RESUMEN

Objetivos: Revisar la práctica actual más común en las meningitis bacterianas agudas en Pediatría (MBA).

Métodos: Hemos realizado una revisión de los artículos de la base de datos MEDLINE. Fueron seleccionados los artículos relacionados con las meningitis bacterianas por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. Se revisaron las estrategias preventivas.

Resultados y conclusiones: Quimioprofilaxis-Estrategias preventivas: La quimioprofilaxis para *N. meningitidis* o *H. influenzae* debe realizarse en contactos cerrados (miembros de la familia, contactos en el colegio...) y los casos con tratamiento antibiótico intravenoso que es inefectivo para esterilización faríngea ¿?. El fármaco de elección para la quimioprofilaxis es la rifampicina (10-20 mg/kg/día) dividida en 2 dosis durante 2 días en caso de *N. meningitidis* y 4 días para el *H. influenzae*. Vacunas: para *N. meningitidis* está disponible y son efectivas las vacunas contra *N. meningitidis* serotipos A y C, especialmente en niños mayores de 18 meses. La vacuna frente al *H. influenzae* es muy efectiva especialmente después de 2 o 3 dosis. La incidencia de infección invasiva por *H. influenzae* tipo *b* ha disminuido considerablemente después de su uso en algunos países. Se puede disponer de la vacuna frente al *S. pneumoniae* para los 23 serotipos más comunes. Se recomienda para esplenectomizados, inmunocomprometidos y pacientes infectados por VIH.

Palabras clave: Meningitis aguda bacteriana; Profilaxis; *S. pneumoniae*; *H. influenzae*; *N. meningitidis*.

PROPHYLAXIS OF ACUTE BACTERIAL MENINGITIS (EXCLUDING THE NEONATAL PERIOD)

ABSTRACT

Objective: To review the current practice in the most common pediatric acute bacterial meningitis (ABM).

Methods: A literature review from MEDLINE data base. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* acute meningitis prevention related papers were selected, preventive strategies were reviewed.

Results and Conclusions: Preventive strategies -Chemoprophylaxis: Chemoprophylaxis for *N. meningitidis* or *H. influenzae* infection should be done to close contacts (family members, nursery and school contacts, worker care) and to case if intravenous antibiotic therapy is ineffective for pharyngeal sterilization. Rifampicin is the drug of choice (10-20 mg/kg/day in 2 divided doses for 2 and 4 days in *N. meningitidis* and *H. influenzae* chemoprophylaxis respectively). Vaccines: *N. meningitidis*: Vaccines against serotypes A and C *N. meningitidis* are available and effective, specially in patients aged 18 months or more. *H. influenzae* type *b* vaccine is very effective, specially after 2-3 doses. The incidence of invasive *H. influenzae* type *b* infection has been decreased substantially after his use in some countries *S. pneumoniae* vaccine for the 23 most common serotypes is available. It is recommended for asplenic, immunocompromised and HIV infected patients.

Key words: Acute bacterial meningitis; vaccines; Chemoprophylaxis; Preventive strategies; *S. pneumoniae*; *N. meningitidis*; *H. influenzae*.

Correspondencia: J.B. González de la Rosa. Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Avda del Cid, s/n. 09005 Burgos
Recibido: Diciembre 1998. Aceptado: Diciembre 1998

PROFILAXIS DE LAS MENINGITIS BACTERIANAS

La necesidad de establecer mecanismos que, tanto a nivel individual como colectivo, puedan ser capaces de interrumpir la transmisión del microorganismo, han de considerarse diversos aspectos que deben comenzar con la catalogación adecuada de los contactos, para centrar sobre ellos los procedimientos de quimioprofilaxis y vacunación que evidentemente persiguen objetivos diferentes, pero complementarios.

La necesidad de la quimioprofilaxis surge como consecuencia de la observación de que la frecuencia de casos aumenta considerablemente si el paciente ha estado en estrecho contacto con una persona infectada, siendo la tasa de adquisición de la enfermedad es en estas circunstancias de 500 a 800 veces mayor, lo que justifica plenamente la necesidad de establecer pautas individualizadas que traten de minimizar el riesgo. Para ello, han de definirse claramente las estrategias que persiguen conseguir la mayor eficacia en este procedimiento de control.

Neisseria meningitidis

Más del 90% de los sujetos portadores de meningococos en la nasofaringe producen anticuerpos contra el serogrupo que portan, e incluso contra otros serogrupos por inmunidad cruzada, lo que hace que los adultos a lo largo de su vida tengan una correcta protección contra los serogrupos más frecuentes, y explica que los primeros años de la vida sean los de mayor incidencia de la enfermedad meningocócica, ya que los lactantes están protegidos durante los primeros meses por los anticuerpos Ig G recibidos a través de la madre.

Si tenemos en cuenta que una semana es suficiente para desarrollar un nivel de anticuerpos protectores, el factor de riesgo de desarrollar una infección sistémica no es el estado de portador, sino la adquisición reciente del mismo⁽¹⁾.

La tasa de portadores en periodos no epidémicos de la enfermedad varía entre el 0,5% y el 10% de la población general, oscilando entre el 17% y el 50% entre los contactos cercanos al paciente con enfermedad meningocócica⁽²⁾.

La quimioprofilaxis tiene como finalidad la erradicación del meningococo de la nasofaringe, para así prevenir la prevención de casos secundarios, si bien en la mayor parte de

los casos es un problema no sólo médico, sino especialmente social, por la alarma y angustia que origina el diagnóstico de una sepsis o meningitis meningocócica.

La quimioprofilaxis debe realizarse tan pronto como sea posible, preferentemente durante las 24 horas posteriores al diagnóstico del caso primario y está indicada si no han pasado más de 10 días de la exposición. Debe repetirse si existe un contacto con un nuevo caso después de 2 semanas. Si se inicia 2 semanas después del contacto, la quimioprofilaxis no parece ser de gran eficacia, pues el 70% de los casos secundarios ya se han presentado.

Los cultivos de garganta y nasofaringe no tienen ningún valor en el momento de decidir sobre la profilaxis.

Se debe realizar en los casos siguientes:

- Personas que conviven en el mismo domicilio (contactos domiciliarios).

- Los contactos de la guardería y el parvulario, independientemente de su estado vacunal, ya que la vacunación no parece influir sobre la condición de portador, por lo que los vacunados pueden actuar igualmente como fuentes de infección.

- Los contactos cercanos de la escuela (vecinos de clase, de comedor y compañeros de juego). Si aparece un nuevo caso en la misma aula se realizará a toda la clase. Si aparecen 3 o más casos, al menos en dos clases diferentes, la profilaxis se extenderá a todo el colegio.

- Las personas, incluido el personal sanitario, que hayan estado expuestas o hayan tenido contacto con las secreciones nasofaríngeas del enfermo.

- El enfermo al ser dado de alta del hospital, sólo cuando se le haya tratado con penicilina o cloranfenicol, ya que no penetran de forma suficiente en las secreciones nasofaríngeas, especialmente en ausencia de inflamación, por lo que no erradican el meningococo de la faringe⁽³⁾.

El antibiótico de elección es la rifampicina por vía oral durante 2 días según la siguiente dosificación:

- Niños > 1 mes: 10 mg/kg/12 horas (4 dosis).

- Adultos: 600 mg/12 horas (4 dosis).

La quimioprofilaxis con rifampicina consigue la erradicación en el 72-90% de los portadores y su eficacia depende de la precocidad de su aplicación y del cumplimiento estricto de las pautas indicadas.

La rifampicina no se debe administrar a embarazadas ni a personas alérgicas al fármaco.

Debe advertirse a los pacientes sobre el cambio de color de la orina, de las lágrimas y de otros fluidos y sobre la disminución de efectividad de los anticonceptivos orales mientras se administran.

Otras alternativas para el tratamiento profiláctico son: una sola dosis oral de ciprofloxacina de 500 mg en los mayores de 18 años (no recomendado en embarazadas), o una sola dosis intramuscular de ceftriaxona de 125 mg hasta los 12 años y de 250 mg en mayores de esa edad⁽⁴⁾.

Haemophilus influenzae

Se ha demostrado la transmisión del *H. influenzae* tipo b desde los pacientes con meningitis a los contactos familiares, este riesgo es dependiente de la edad, de la asistencia a guardería y se incrementa para los contactos no vacunados menores de 4 años de edad⁽⁴⁾.

El éxito de los regímenes de profilaxis se debe a la erradicación del estado de portador nasofaríngeo de una bacteria potencialmente invasiva, previniendo la transmisión a los contactos más jóvenes, impidiendo la enfermedad invasiva en aquéllos que están colonizados.

Se debe realizar quimioprofilaxis en:

- Personas, adultos y niños, que conviven con el caso índice y que están en contacto con otros niños de riesgo (menores de 4 años con inmunización completa).

- Niños expuestos con el caso índice, independiente de su estado vacunal, ya que estos niños pueden actuar como portadores siempre y cuando acudan a guardería a la que asisten niños no vacunados.

No se recomienda la profilaxis del caso índice si ha sido tratado con cefotaxima o ceftriaxona, ya que estos fármacos, a diferencia de la ampicilina y el cloranfenicol, erradican el *H. influenzae* tipo b de la nasofaringe⁽⁵⁾.

La quimioprofilaxis debe iniciarse lo antes posible, porque la mayoría de casos secundarios se producen durante la semana siguiente a la hospitalización del caso índice.

La droga de elección es la rifampicina, que erradica el *H. influenzae* de la faringe en aproximadamente el 95% de los portadores, según la siguiente dosificación:

- Adultos y niños >1 mes: 20 mg/kg durante 4 días, en una sola toma (máximo 600 mg/día).

No se recomienda la profilaxis de las mujeres embarazadas, que estén en contacto con casos, ya que no se han establecido los efectos de la rifampicina sobre el feto.

Streptococcus pneumoniae

La única y más adecuada profilaxis de la meningitis neumocócica, es el tratamiento de los focos que pueden ser origen de bacteriemia, como la otitis media aguda o la neumonía⁽⁷⁾.

No se ha demostrado la necesidad o el beneficio del tratamiento antibiótico profiláctico en los contactos de los pacientes con infección neumocócica, por lo tanto no se recomienda la quimioprofilaxis⁽⁶⁾.

VACUNACIONES EN LAS MENINGITIS BACTERIANAS

Neisseria meningitidis

Hasta ahora, la prevención con vacuna de la infección meningocócica no se contemplaba en España, porque el serotipo B, no inmunógeno, era el responsable de la casi totalidad de los casos, pero en los últimos años estamos asistiendo a un rápido cambio en la distribución de los serotipos con incrementos del C, que tiene grandes variaciones geográficas en España, existiendo Comunidades con claro predominio del serotipo C, como Galicia, La Rioja, Extremadura, Asturias y Castilla y León con aislados del serotipo C por encima del 75%⁽⁸⁾.

Las vacunas comercializadas actualmente contienen los polisacáridos purificados y liofilizados de ciertos serogrupos de meningococos: A y C con una inmunogenicidad y una eficacia clínica bien establecida. (En España según datos del Centro Nacional de Epidemiología el número de casos declarados de meningitis se han reducido a 421 casos en el primer trimestre de 1998 frente a los 946 señalados en 1997 en el mismo periodo, tras la campaña de vacunación desarrollada en nuestro país el año pasado).

Una característica de los antígenos de naturaleza polisacáridica es la de comportarse como antígenos T independientes. Ello supone: 1) una mediocre respuesta en el desarrollo de anticuerpos IgG; 2) ausencia de inmunidad celular vinculada a las células memoria y ausencia de efecto "booster" ante nuevas exposiciones al antígeno; y 3) una mala respuesta en los niños menores de 2 años.

La respuesta de anticuerpos a los polisacáridos vacunales del meningococo C, y también a la infección natural, está determinada, fundamentalmente, por la edad. La vacu-

nación a los 3 meses de edad permite detectar anticuerpos anti-C, pero el título alcanzado es apenas el 2% del logrado por los adultos, porcentaje que sube al 10% cuando se vacuna a los 2 años de edad y la administración de nuevas dosis no mejora el título conseguido por la ausencia de efecto "booster". La eficacia protectora frente al meningococo C a partir de una o dos semanas de la vacunación aumenta progresivamente con la edad, paralelamente a la mayor competencia inmunológica y a la inmunización natural de la población⁽⁹⁾.

La respuesta a los polisacáridos del meningococo A de la vacuna se produce a edades más tempranas, la inmunización natural también sucede antes, quizás favorecida por la exposición a antígenos similares. A partir de los 3 meses de edad, ya existe cierta capacidad de respuesta y a los 12 meses de edad, la respuesta a una dosis de 50 µg en términos de porcentaje de seroconversión es ya aceptable. Otra singularidad de la respuesta al componente A de la vacuna es la existencia de una respuesta anamnésica, al menos en los niños más pequeños, cuando se administra una segunda dosis a los pocos meses de la primera⁽¹⁰⁾.

En cuanto a las reacciones adversas en la campaña de vacunación realizada en Galicia en que se administraron cerca de 500.000 dosis de vacuna, sólo se comunicaron 9 reacciones adversas significativas: una reacción anafiláctica que se resolvió bien, 2 alérgicas locales y 6 febriles. Las reacciones adversas, en general, son infrecuentes y ligeras, la más habitual es un eritema localizado que dura 1-2 días. No se ha establecido la inocuidad de la vacuna en mujeres embarazadas, por lo que sólo deben ser vacunadas si corren un riesgo significativo de infección.

La corta duración de la protección es otro limitante de esta vacuna, en la **tabla I** se resumen la duración estimada de protección frente al meningococo C, en los adultos la protección conferida por una dosis de vacuna es muy prolongada, mientras que en los niños es más relativa y parcial.

La duración de la protección frente al meningococo A, está relacionada también con la edad de la primovacuna- ción. Cuando ésta se realizó antes de los 4 años de edad, apenas un 10% de los vacunados continuaban protegidos 3 años más tarde, aumentando al 67% cuando la vacunación se practicó a los 4 o más años de edad.

La eventual necesidad de revacunación es objeto de controversia, ya que dada la ausencia del efecto "booster" en

TABLA I

Edad	Tiempo	Protegidos (%)
Adultos	5-10 años	70-90
Niños > 6 años	1 año	40-90%
Niños 2-6 años	1 año	> 20%
Niños < 2 años	0,4 años	?

los polisacáridos del grupo C, la cantidad de anticuerpos inducidos por la revacunación es similar a la de la primovacuna- ción. La Academia Americana de Pediatría recomienda la revacunación al cabo de 1 año en los primovacuna- dos antes de cumplir los 4 años y en los primovacuna- dos después de los 4 años de edad la revacunación a los 5 años, siempre que persista el riesgo de infección. No parece necesaria la revacunación de los adultos antes de que hayan transcurrido 5 años desde la inmunización inicial, ni aun en el caso de que aparezcan nuevos riesgos de exposición⁽¹¹⁾

Está en estudio la conjugación de los polisacáridos corres- pondientes con proteínas, capaces de conferir inmunidad desde los 2-3 primeros meses, convirtiéndolos en linfocitos T dependientes al igual que se ha procedido con las vacu- nas conjugadas contra el *H. influenzae* tipo b⁽¹²⁾.

La obtención de una vacuna antimeningococo B se ha visto dificultada por la semejanza existente entre sus antí- genos capsulares y ciertas estructuras de la sangre y cere- bro humano, lo que ha obligado a diseñar diferentes vías de investigación basadas en los antígenos de la membrana exter- na del germen⁽¹⁰⁾.

Haemophilus influenzae

La aplicación de la vacuna contra *H. influenzae* tipo b es la mejor forma de evitar las infecciones sistémicas y, por lo tanto, la meningitis debida a este germen, la vacunación protege a las 2-4 semanas de la primera dosis vacunal y de forma duradera tras la revacunación, originando en los paí- ses que emprendieron una vacunación masiva como EE.UU. una impresionante reducción de la enfermedad invasiva por esta bacteria⁽¹³⁾.

La vacunación frente al *H. influenzae* disminuye tam- bien el número de portadores nasofaríngeos asintomáticos, (en los vacunados y, por tanto, también la colonización

en los no vacunados) hecho que tiene un efecto beneficioso sobre los no inmunizados al disminuir las probabilidades de contraer la enfermedad (por haber menos focos de contagio), adquiriendo la llamada “inmunidad de rebaño o de grupo”.

La historia de la inmunización activa contra el *H. influenzae* se inició en Finlandia y EE.UU. en 1973 con una vacuna no conjugada de primera generación que actúa como un antígeno independiente de los linfocitos T, con lo que la inmunogenicidad es débil y no induce memoria inmunológica y los niños menores de 24 meses tienen una respuesta inmunitaria deficiente.

La segunda generación de vacunas contra el *H. influenzae*, las conjugadas formadas a partir de la unión de un polisacárido capsular con una proteína transportadora, bien con una mutante no tóxica del toxoide diftérico o con toxoide tetánico destoxificado, con el fin de aumentar su inmunidad y la memoria inmunológica al convertir la respuesta independiente del timo en dependiente de éste. Estas dos vacunas son las que de momento disponemos en España.

Las indicaciones de la vacuna frente al *H. influenzae* son las siguientes:

- Lactantes a partir de los 2 meses (tan pronto como sea posible).
- Niños menores de 5 años no vacunados (tan pronto como sea posible).
- Niños menores de 24 meses que hayan padecido una enfermedad invasiva por *H. influenzae* (un mes después del comienzo de la enfermedad). Los niños mayores de 24 meses que hayan presentado una enfermedad invasiva por *H. influenzae* no precisan vacunación, ya que la infección induce una respuesta inmunitaria eficaz.
- Niños mayores de 5 años y adultos no inmunizados y que tengan un riesgo elevado de presentar una enfermedad invasiva por *H. influenzae* (drepanocitosis, asplenia, VIH, o inmunodeficientes o que hayan recibido un trasplante de médula ósea y los tratados con quimioterapia)

Las pautas de vacunación son similares con unos preparatos o con otros, con tres dosis a intervalos de 6-8 semanas entre sí a partir de los 2-3 meses de edad, y una dosis de recuerdo a los 15-18 meses.

Los llamados fallos vacunales que pueden presentarse con las vacunas conjugadas son excepcionales, se deben a una respuesta inmunitaria deficiente por haberse admi-

nistrado un número insuficiente de dosis, por una deficiencia inmunitaria del niño vacunado, por una hiporreactividad al polisacárido vacunal o por la presencia de anticuerpos maternos elevados. Las reacciones adversas son poco frecuentes, leves y transitorias y se trata de reacciones locales leves, como dolor, eritema y tumefacción o induración en el lugar de la inyección. Las reacciones generales, como fiebre e irritabilidad son muy poco frecuentes y desaparecen en el curso de las 24 horas posteriores a la vacunación.

Como conclusión existen múltiples razones para considerar la vacuna anti-Hib muy necesaria:

- Es eficaz.
- Es efectiva.
- Es inmunizante.
- Origina anticuerpos opsonizantes y bactericidas.
- Confiere memoria inmunológica.
- Es segura.
- Causa sólo un 3-10% de reacciones adversas leves.
- Disminuye el porcentaje de portadores de Hib en la comunidad.
- Se dispone de una experiencia de 10 años desde que se obtuvo licencia para su comercialización en EE.UU.
- Se puede combinar y reconstituir con otras vacunas.
- Es selectivamente protectora en niños menores de 5 años.
- Se recomienda por parte de la Asociación Española de Pediatría desde 1995.
- Tiene un coste razonable y resulta accesible a la población más desprotegida^(7,14).

Streptococcus pneumoniae

Las estructuras antigénicas más importantes del neumococo se encuentran en la pared celular y en la cápsula, siendo los polisacáridos capsulares los principales causantes de la patogenicidad del neumococo en el huésped sano. Las diferencias que existen en la estructura química de los polisacáridos capsulares proporcionan la base para clasificar a los neumococos, diferenciándose hasta 90 serotipos diferentes. La patogenicidad depende más de la composición que de la cantidad de polisacárido producido, ya que sólo cierto número de serotipos predominan como causa de infección en humanos, mientras que otros son poco frecuentes o casi nunca causan enfermedad.

En principio, y en ausencia de lesión del epitelio respi-

ratorio el *S. pneumoniae* permanece en estado de comensal, solamente la pérdida de integridad del epitelio respiratorio, las infecciones virales, tabaquismo, la exposición a agentes irritantes o a alérgenos, así como la alteración de los reflejos neuromusculares (como sucede en la edad avanzada) predisponen a la infección.

Una vacuna eficaz frente a las infecciones neumocócicas ha de ser polivalente, conteniendo los polisacáridos capsulares que con mayor frecuencia causan infección neumocócica en una comunidad determinada.

La primera vacuna 14-valente fue comercializada en EE.UU. en 1977, siendo reemplazada en 1983 por una nueva vacuna polivalente de 23 polisacáridos capsulares, que representan aproximadamente el 85-90% de los serotipos causantes de infección neumocócica en los países desarrollados.

Uno de los problemas que plantea la vacuna de polisacáridos es su escasa inmunogenicidad en los menores de 2 años de edad, falta de respuesta relacionada con el hecho de que los polisacáridos capsulares pertenecen al grupo de antígenos independientes del timo, que apenas inducen respuesta inmunológica. Esta situación se da en el segmento poblacional con mayor incidencia de infección neumocócica (el 80% de las infecciones por neumococo en la infancia ocurren en este grupo de edad).

Otro de los inconvenientes de la vacuna es que su eficacia se limita a los serotipos presentes en la preparación. Aunque la elección de los serotipos incluidos en la vacuna se ha basado en la frecuencia con que éstos producen enfermedad, existen variaciones en la prevalencia de los distintos serotipos entre las diferentes poblaciones estudiadas.

La mayoría de los países europeos han elaborado guías de recomendación de vacunación para grupos de alto riesgo, recomendando la vacunación en los niños mayores de 2 años:

- Con enfermedades crónicas y mayor riesgo de infección neumocócica: asplenia funcional o anatómica (el paso lento de la sangre a través del bazo permite la filtración y ulterior depuración de las bacterias no opsonizadas, en consecuencia, los pacientes con esplenectomía, presentan un alto riesgo de sepsis fulminante por *S. pneumoniae* al verse alteradas la depuración y eliminación del neumococo del torrente circulatorio), anemia de células falciformes, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fistula de LCR, enfermedad de Hodgkin o cualquier tipo de inmunodepresión asociada a trasplantes o quimioterapia⁽⁷⁾.

- Niños infectados por el VIH estén o no en fase sintomática. (En este grupo de riesgo no se recomienda la revacunación antes de 3-5 años de la primovacunación).

- El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDCP) también recomienda la vacunación neumocócica en los pacientes de 2 años y mayores con patología cardiovascular crónica (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva o miocardiopatía), enfermedad pulmonar crónica (p. ej., enfisema o fibrosis quística, pero no asma) o hepatopatía crónica (p. ej., cirrosis).

Se administra por vía subcutánea o intramuscular. La dosis de vacuna (0,5 ml) contiene 25 mg de cada antígeno polisacárido.

Son frecuentes los efectos colaterales leves como eritema y dolor en el punto de la inyección. Otras complicaciones menos habituales son fiebre, mialgia y reacciones locales graves.

El futuro de la vacunación frente al *S. pneumoniae* se encuentra en las vacunas conjugadas con diferentes proteínas, (con mayor capacidad inmunógena y memoria inmunológica) y en la selección y utilización de otros antígenos del neumococo comunes a todos los serotipos que podrían proporcionar una protección cruzada frente a todos ellos⁽¹⁵⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Delgado A, Pérez Legorburu A, Martínez A. Profilaxis de las meningitis agudas. Grandes síndromes en Pediatría. Meningitis bacterianas. Bilbao: Imprenta NOAN S.A.;1997. p. 107-115.
2. Calle Purón ME, Moreno Fernández L, Leralta M, Del Rey Calero J. Prevalencia de portadores de Neisseria Meningitidis en una población escolar del área metropolitana de Madrid. *An Esp Pediatr* 1993;39:99-101.
3. Moraga Llop FA. La enfermedad meningocócica en el niño. Quimioprofilaxis antimeningocócica. Barcelona: Prous; 1997. p. 83-89.
4. American Academy of Pediatrics: Haemophilus Influenzae infections. En: Peter G, editor. 1994 Red Book: Report on the Committee of Infectious Disease. IL: American Academy of Pediatrics; 1994. p. 214.
5. Committee on infectious diseases. American Academy of Pediatrics. Haemophilus influenzae (infecciones). En: Red Book 1997. 24ª ed. (ed española): 301-313.

6. Committee on infectious diseases. American Academy of Pediatrics. Neumococos (infecciones). En: Red Book 1997 24ª ed (ed española): 399-408.
7. Corradi Giangaspro E. Meningitis bacteriana. En: Patología infecciosa del SNC. Monografías de Pediatría. Director A. Nogales Espert. 1997; p. 3-28.
8. Vázquez JA. Infección meningocócica. Informe del Laboratorio de Referencia de Meningococos sobre estado actual de serogrupos (Enero-Nov 96). *Bol Epidemiol Sem*
9. Lepow ML. Meningococcal vaccines. En: Plotkin SA, Mortimer EA (Eds). Vaccines 2nd ed. Philadelphia: Saunders;1994. p. 503-515.
10. Bayas Rodríguez JM. Vacunas antimeningocócicas. 1997 Vacunas. Barcelona: Prous; 1997. p. 51-61.
11. American Academy of Pediatrics. Meningococcal disease prevention and control strategies for practise-based physicans. *Pediatrics* 1996; **97**:404-11.
12. Corretger Rauet JM. La enfermedad meningocócica en el niño. Vacunas antimeningocócicas. Barcelona: Prous; 1997. p. 91-97.
13. Rockowitz J, Tunkel AR: Bacterial meningitis: Practical guidelines for management. *Drugs* 1995, **50**(5):838-853.
14. Moraga Llop F.A.: Vacunas contra el Haemophilus Influenzae tipo b. En: Campins A, Moraga FA editores. Vacunas 1997. Barcelona: Prous; 1997. p. 63-75.
15. Garau Alemany J. Vacunas antineumocócicas. En: Campins A, Moraga FA (editores). Vacunas 1997. Barcelona: Prous; 1997. p. 29-42.