

Control de un brote escolar de enfermedad meningocócica serogrupo B mediante quimioprofilaxis con azitromicina y ciprofloxacino

A. González de Aledo Linos y J. García Merino

Sección de Promoción de la Salud. Dirección General de Sanidad de Cantabria. Santander.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53; 412-417)

Objetivos

Comprobar la efectividad de la azitromicina como medicamento quimioprofiláctico de la enfermedad meningocócica en preescolares, y la seguridad del ciprofloxacino en niños de 6 a 16 años.

Material y métodos

En un brote escolar de enfermedad meningocócica, ante el fallo previo de la rifampicina, se realizó un segundo ciclo de quimioprofilaxis con azitromicina en educación infantil (99 niños de 3 a 5 años) y con ciprofloxacino en educación primaria y secundaria (795 niños de 6 a 16 años) y en los 58 adultos del centro. La eficacia de la quimioprofilaxis se comprobó mediante los registros de ingresos por enfermedad meningocócica, el sistema EDO y las bajas escolares, y la seguridad del ciprofloxacino mediante encuestas dirigidas a los padres y a los pediatras de la zona de influencia del colegio, destinadas a recoger la incidencia de efectos adversos osteoarticulares.

Resultados

El brote se controló con la quimioprofilaxis establecida. Se recogieron 764 encuestas (tasa de respuesta, 89,5%). La incidencia de artralgias tras ciprofloxacino fue del 0,9% en los niños y del 3,3% en adultos. Todas fueron leves y autolimitadas sin tratamiento, menos un caso (en el grupo de adultos) en que persistían un mes tras la quimioprofilaxis pero de naturaleza tan leve que no había consultado a su médico. Sólo 3 niños habían realizado consulta médica por las artralgias, por lo que la incidencia detectada por el sistema habitual de farmacovigilancia hubiera sido de 0,4% en los niños y 0% en los adultos.

Conclusiones

La azitromicina fue eficaz en el control del brote en los niños de 3-5 años. El ciprofloxacino fue seguro y eficaz, sin ningún efecto osteoarticular grave o persistente en ni-

ños, y con una incidencia de artralgias menor que en los adultos.

Palabras clave:

Meningococo. Quimioprofilaxis. Azitromicina. Ciprofloxacino.

CONTROL OF A SCHOOL OUTBREAK OF MENINGOCOCCAL B INFECTION THROUGH CHEMOPROPHYLAXIS WITH AZITHROMYCIN AND CIPROFLOXACIN

Objective

To assess the efficacy of azithromycin as a chemoprophylactic agent in meningococcal disease in pre-school aged children, and the safety of ciprofloxacin in children aged 6-16 years old.

Methods

After classic chemoprophylaxis with rifampicin failed to control a school outbreak of meningococcal disease in Cantabria (Spain), a second cycle of chemoprophylaxis was administered in the school. Azithromycin was administered in the nursery level (99 children, aged 3-5 years old) and ciprofloxacin was administered in the primary and secondary levels (795 children, aged 6-16 years old) and in the school's adult personnel (58 persons). The efficacy of chemoprophylaxis was studied through records of cases of meningococcal disease, the mandatory disease reporting system, and the school's absences. The safety of ciprofloxacin was studied using a questionnaire designed to determine the incidence of adverse osteoarticular effects, which was distributed to parents, school personnel and pediatricians within the school's area.

Correspondencia: Dr. A. González de Aledo Linos.
Valdenoja, 46, 7º 39012 Santander (Cantabria).
Correo electrónico: aaledo@cantabria.org

Recibido en enero de 2000.

Aceptado para su publicación en julio de 2000.

Results

The chemoprophylaxis administered controlled the outbreak. We collected 764 questionnaires (response rate: 89.5%). The incidence of arthralgia after ciprofloxacin was 0.9% in children and 3.3% in adults. All were mild and self-limiting without specific treatment, except in one patient (in the adult group) in whom arthralgia was present 1 month after prophylactic treatment. However, the arthralgia was so mild that the patient had not consulted her physician. Only three children had sought medical advice for arthralgia. Consequently, the incidence that would have been detected by the Spanish pharmacovigilance system would have been 0.4% in children and 0% in adults.

Conclusions

Azithromycin was effective in controlling the outbreak in children aged between 3 and 5 years. Ciprofloxacin was safe and effective, with no serious or persistent osteoarticular effects in children. The incidence of arthralgia was lower in children than in adults.

Key words:

Meningococcus. Chemoprophylaxis. Azithromycin. Ciprofloxacin.

INTRODUCCIÓN

En 1999 se produjeron en un colegio de Cantabria 4 casos de enfermedad meningocócica en 2 semanas; además, 2 casos secundarios habían seguido quimioprofilaxis habitual con rifampicina. Ante la magnitud del brote y otras circunstancias, se recomendó un segundo ciclo de quimioprofilaxis en educación infantil con azitromicina, y la quimioprofilaxis en educación primaria y secundaria con ciprofloxacino. Se trata de medicamentos con poca experiencia como quimioprofilácticos. La azitromicina sólo ha sido objeto de publicación en adolescentes¹. Por su parte, el ciprofloxacino se ha utilizado escasamente en niños (a pesar de su eficacia en adultos), debido a que su ficha técnica no recomienda su administración en niños y adolescentes, salvo en situaciones muy concretas de infecciones graves. Por ello se realizó un especial seguimiento del brote para comprobar la eficacia de la azitromicina en educación infantil (su seguridad no era objeto de duda), y la seguridad del ciprofloxacino en niños desde la edad de 6 años (su eficacia no era objeto de duda).

MATERIAL Y MÉTODOS

En las semanas 47 y 48 de 1999 en un colegio de la localidad cántabra de Torrelavega se produjo un brote escolar de enfermedad meningocócica B que afectó a 4 niños (dos confirmados bacteriológicamente, y dos sospechosos sin confirmación bacteriológica). Se trata de un colegio con dos edificios independientes, con 894 niños de 3 a 16 años (99 de educación infantil: de 3 a 5 años; y 795 de educación primaria y secundaria: de 6 a 16 años),

y en el que trabajan 58 adultos. A raíz del primer caso (una niña de 5 años) se realizó quimioprofilaxis con rifampicina a todos los niños del edificio de educación infantil, y con ciprofloxacino al personal adulto del mismo (poco más de 100 personas en total). La quimioprofilaxis se dirigió a toda la educación infantil teniendo en cuenta que existían muchas actividades en común, y el grado elevado de contagio en este nivel educativo.

Por dificultades de coordinación con el hospital de referencia por el reciente accidente que había sufrido (hundimiento de una fachada que obligó a trasladar servicios completos), la declaración del primer ingreso se demoró y la quimioprofilaxis no se aplicó de forma inmediata y simultánea. En las 2 semanas siguientes se produjeron 2 casos secundarios en educación infantil y uno en educación primaria. Teniendo en cuenta que los casos secundarios de educación infantil habían tomado rifampicina correctamente, y que el meningococo aislado del caso índice era sensible a rifampicina y a ciprofloxacino, el fallo de la quimioprofilaxis se atribuyó a no haberse realizado de forma inmediata y simultánea, lo cual disminuye su efectividad. Aunque en realidad estos 2 casos secundarios se encuentran dentro del porcentaje de fallos (6%) descrito para la rifampicina, la experiencia en los 3 años anteriores en el tratamiento de la enfermedad meningocócica C (más agresiva) había demostrado su gran eficacia, con un único fallo entre 90 intervenciones comunitarias de quimioprofilaxis que habían incluido a 6.464 personas.

En este punto se consideró: *a)* que está indicado repetir la quimioprofilaxis si se produce una nueva exposición y han transcurrido más de 2 semanas de la anterior (y el cuarto caso se produjo justo a las 2 semanas del primero)², y *b)* la alarma social creada y la sensación de que el primer medicamento había sido inoperante. Por ello se decidió realizar un segundo ciclo de quimioprofilaxis en educación infantil, y una quimioprofilaxis generalizada en todo el colegio al haberse producido más de 3 casos en más de dos aulas. Por los motivos que se detallan posteriormente se eligió la administración de azitromicina en educación infantil y ciprofloxacino para los más mayores.

Después de una reunión informativa con los padres en la que se comentaron los motivos del uso de la pauta quimioprofiláctica indicada, los efectos del ciprofloxacino en los estudios en animales, y los recientes estudios en humanos avalando su seguridad, se recogieron los impresos de autorización paterna y se administró en el propio colegio la medicación a la dosis siguiente: niños de 3-5 años, azitromicina en dosis única de 200 mg (aproximadamente 10-13 mg/kg); niños de 6 años y mayores y personal del centro, ciprofloxacino en dosis única de 500 mg (aproximadamente 23 mg/kg los más pequeños y 10 mg/kg los más mayores). Una sola niña de educación infantil presentó vómitos con la azitromicina y se prescribió ceftriaxona, mientras que en los pocos niños que vo-

mitaron el ciprofloxacino se indicó repetir la dosis, sin más complicaciones.

Para estudiar la eficacia de la azitromicina se analizaron los casos de enfermedad meningocócica en las semanas siguientes mediante contactos telefónicos con los hospitales, el sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO), y el control de las bajas escolares. Para estudiar la seguridad del ciprofloxacino se dirigió una encuesta a los padres y al personal, y otra a los pediatras de la zona de influencia del colegio, solicitando información sobre efectos secundarios de tipo osteoarticular en las 4 semanas siguientes. A los que presentaron alguno de estos efectos se les entrevistó entre un mes y un mes y medio después para comprobar su evolución.

RESULTADOS

Evolución epidemiológica

El brote se controló con la medida adoptada. Un mes y medio y 2 meses después del último ingreso se declararon otros 2 casos en dos aulas distintas, pero debido al tiempo transcurrido no se consideraron casos secundarios, sino esporádicos en el contexto de la situación epidémica que se vivía en esa zona (la definición de "caso secundario" incluye a los declarados entre 24 h y 10 días después del diagnóstico del caso índice).

Encuestas a los padres y al personal

Se recibieron 764 de las 853 enviadas a quienes habían tomado ciprofloxacino (tasa de respuesta, 89,5%). De ellas, cinco se consideraron nulas por no haberlo tomado (4 encuestas), o no responder si habían presentado reacción adversa (una encuesta). De las 759 válidas,

729 encuestas correspondieron a niños (tasa de respuesta, 91,6%) y treinta a adultos, incluyendo a una alumna repetidora de 18 años cumplidos (tasa de respuesta, 50,8%).

Efectos adversos en niños

Presentaron algún efecto adverso relacionado con el aparato locomotor 11 de los 729 que respondieron (tabla 1). Se trataba de una lumbalgia que cedió en 2-3 días sin tratamiento, 1 caso de dolores musculares en piernas que cedieron en 2-3 días sin tratamiento, y 9 casos de artralgiyas sin signos inflamatorios ni síntomas generales (incidencia de artralgia en niños, 1,2%). De estas últimas, una correspondía a un niño de 11 años con dolor en rodillas y caderas diagnosticado de enfermedad de Osgood-Schlatter y que practicaba kárate, que ya se había quejado previamente de la misma sintomatología en varias ocasiones, y que había recibido la vacuna triple vírica 11 días antes (incidencia de artralgiyas tras la vacuna anti-rubeólica en niños, 0,5%)³. Los síntomas desaparecieron sin tratamiento en 10 días, por lo que su relación causal con el ciprofloxacino es dudosa. Otro caso fue el de una niña de 9 años con artralgiyas en rodillas, tobillos y hombros, que se manifestaron 12 días después de la quimioprofilaxis y cedieron sin tratamiento en 5-6 días; toda su familia había sufrido en esos días un proceso gripal, por lo que la relación causal también es dudosa. Si se excluyen estos 2 casos, la incidencia de artralgiyas en los niños fue del 0,9%. En todos los casos las artralgiyas fueron muy leves, intermitentes y cedieron en pocos días sin tratamiento. Sólo 3 casos consultaron a su médico, que les restó importancia y no prescribió tratamiento. Se notificaron además cefaleas leves transitorias (2 casos), migraña tí-

TABLA 1. Reacciones adversas de tipo osteoarticular tras ciprofloxacino

Edad (años)	Sexo (V/M)	Reacción adversa osteoarticular/ localización de la artralgia	Comienzo (días tras la quimioprofilaxis)	Duración (días)	¿Precisó tratamiento?	Observaciones
6	M	Dolor leve de cadera, unilateral	7	2-3	No	
7	V	Dolores musculares leves en piernas	1	2-3	No	
8	V	Dolor leve en cuello y brazos	1	2	No	
9	M	Poliarticular leve en ambiente gripal	12	5-6	No	
11	V	Dolor en hombro derecho	4	2	No	
11	V	Dolor leve en caderas y rodillas	2	10	No	Osgood-Schlatter
13	V	Dolor leve en cadera izquierda y rodilla derecha	7	7	No	
13	V	Dolor leve e intermitente en caderas	4	10	No	
14	V	Dolor leve en rodillas, bilateral	1	2	No	Mismo cuadro anteriormente
15	V	Dolor bilateral en rodillas y cefalea	Mismo día	1	No	
16	V	Lumbalgia	Primera semana	2-3	No	
18	M	Dolor leve intermitente en hombro derecho	7-10	Persiste	No	
31	M	Lumbalgia leve	1	2	No	Escoliosis
51	M	Calambres en rodillas y tobillos	7	10	No	

pica que no se atribuye al medicamento (1 caso), y pocos casos de vómitos, que no pueden ser objeto de análisis puesto que no se interrogó específicamente sobre ellos.

Efectos adversos en adultos

Presentaron algún efecto adverso de tipo osteoarticular 3 de los 30 casos que respondieron. El único caso de artralgia fue el de una joven de 18 años con dolor leve intermitente en hombro derecho que se inició una semana tras la quimioprofilaxis y persistía un mes después (incidencia de artralgia en adultos, 3,3%). Es el único caso de la serie con una artralgia persistente, pero tan leve que no había consultado al médico. A pesar de ser una alumna se incluye en el grupo de adultos porque tenía 18 años cumplidos. El resto fueron un caso de calambres en piernas y otro de lumbalgia, que cedieron sin tratamiento y no requirieron consulta médica (tabla 1).

Encuestas a los pediatras

No se recibió ninguna notificación, por lo que asumimos que no se produjo ningún caso además de los notificados por los padres en las encuestas.

DISCUSIÓN

En 1997 ocurrió en Cantabria una epidemia de meningitis C que motivó un programa de vacunación descrito en otros trabajos^{4,6}. Esta campaña disminuyó la tasa de incidencia en el grupo de riesgo de 21,33/100.000 en los 12 meses previos a cero en los 12 meses posteriores. Dos años y medio después la incidencia se mantenía un 80% más baja en el grupo de riesgo y un 77,3% más baja en el conjunto de la población, siendo la efectividad vacunal en el tercer año tras la campaña del 91% (todas las edades). La tasa primaria de ataque en el grupo de riesgo, en la temporada 1998-1999 no superó el 0,87/100.000 (antes de la campaña, 14/100.000) y la letalidad descendió a cero (antes de la campaña, 11,11%). Esta disminución en la enfermedad meningocócica C no se acompañó de incremento en otros serogrupos hasta casi 3 años después, y en la actualidad se observa un incremento en las tasas de enfermedad meningocócica por serogrupo B. Al carecerse de vacuna frente a él, la única medida eficaz consiste en la quimioprofilaxis, y en esta situación tuvo lugar el brote escolar que se presenta.

La colonización asintomática del tracto respiratorio por meningococo es muy frecuente (30-40% en época epidémica) y resulta excepcional que produzca enfermedad invasiva. Más del 90% de los contagiados por una nueva cepa desarrollan anticuerpos contra ella y se convierten en portadores sanos. Los anticuerpos protectores aparecen entre 7 y 14 días después del contagio, por lo que el factor de riesgo para la enfermedad invasiva es la adquisición reciente del germen, y no su mera existencia en la faringe. Pasado este plazo, el organismo adquiere un sistema defensivo específico que excluye la posibilidad de enfer-

mar. Por esta razón la única indicación de quimioprofilaxis es la sospecha de una adquisición reciente del germen, por el antecedente de contacto estrecho con un enfermo⁷.

La quimioprofilaxis consiste en administrar un antibiótico a los contactos estrechos del caso índice para erradicar el meningococo si se hubiera producido un contagio reciente. El concepto de contacto estrecho varía según las circunstancias epidemiológicas^{2,8,9}. En España, debido a la epidemia de 1997, el concepto se ha ampliado, y en la actualidad (en el terreno escolar) se aplica en las guarderías a todo el establecimiento (niños y personal), y en el resto de centros educativos a todos los compañeros de clase, extendiéndose a todo el colegio si aparecen casos secundarios en más de dos aulas.

El antibiótico ideal para la quimioprofilaxis debe reunir unas condiciones farmacocinéticas, de eficacia, comodidad y coste que cumple perfectamente la rifampicina⁷. Pero para ser efectiva, debe cumplir algunas premisas que son tan importantes como la elección correcta del antibiótico. Debe comenzarse en las primeras 24-48 horas y aplicarse a todos a la vez en el colegio^{2,10-12}. No debe basarse en cultivos nasofaríngeos, debido al retraso que supondría, a la posibilidad de adquirir el germen tras la obtención de la muestra o de ser un falso negativo (10% de las muestras)¹³, y a que el cultivo podría dar positivo en un portador sano, situación que no es patológica sino inmunizante. Y, finalmente, no debe abusarse de la quimioprofilaxis, por el riesgo de efectos secundarios, de inducción de resistencia antibiótica¹⁴, y de erradicación de microorganismos inofensivos (como *Neisseria lactamica*) que proporcionan inmunidad natural contra el meningococo.

La pauta habitual de quimioprofilaxis en niños es rifampicina 10 mg/kg/12 h durante 2 días, con una tasa de erradicación del 94%^{14,15}. Como alternativa se recomienda ceftriaxona en dosis única⁹, en particular eficaz frente al meningococo A, con la que existe el temor de que se creen resistencias al ser uno de los antibióticos usados en el tratamiento¹⁶. Además, su administración en colectividades conlleva complicaciones prácticas porque su administración es intramuscular, se aplicaría sin la presencia de los padres, es una especialidad de uso hospitalario y por el riesgo de que pueda producirse una eventual reacción alérgica que es más grave que con la vía oral. El inconveniente de las sulfamidas es que han creado cepas resistentes, por lo que hay que comprobar la sensibilidad del caso índice^{2,9}. El ofloxacino fue eficaz en un brote escolar por serogrupo B en Noruega¹⁷ aunque, como la minociclina¹⁰, se prefiere no utilizarlos en niños, y otros antibióticos usados previamente (como la espiramicina) se han abandonado por su escasa efectividad. Por lo tanto, la elección de una alternativa a la rifampicina es difícil. Además con casi todos los antibióticos citados existe un 5% aproximadamente de fallos, es decir, en 1 de cada 20 niños no se logrará el objetivo perseguido.

En adolescentes se ha publicado la eficacia de la azitromicina en dosis única de 500 mg, con una tasa de erradicación del 93% en concreto para los serogrupos A y B¹. Sus ventajas son su comodidad (oral y dosis única), no atravesar la barrera hematoencefálica¹⁸, y ser segura a cualquier edad. Estas consideraciones aconsejaron su recomendación para la segunda quimioprofilaxis en educación infantil a pesar de no existir experiencias publicadas en preescolares (búsqueda en MEDLINE de los últimos 5 años). De la evolución del brote ya comentada puede deducirse que fue eficaz. Lamentablemente, la urgencia de la situación no permitió realizar cultivos para documentar el porcentaje de erradicación bacteriológica, pero el buen resultado clinicoepidemiológico es indudable. No obstante, como se ha descrito que los valores tisulares bajos de azitromicina podrían favorecer la aparición de resistencias, son necesarios nuevos estudios antes de poder recomendarla universalmente.

En adultos se recomienda como alternativa a la rifampicina el ciprofloxacino^{2,8,10,14,15} en dosis única de 500 mg, con una tasa de erradicación del 95%. En general se considera contraindicado en menores de 6, 12 o 18 años según distintos autores^{8,19}, porque las fluoroquinolonas han demostrado poder lesionar el cartilago articular en animales, siendo la lesión mayor cuanto más joven el animal. Pero existe gran diferencia de susceptibilidad entre las especies. La más susceptible es el perro y las más resistentes son las ratas y el mono. Las dosis utilizadas han sido muy variables, en algunos casos hasta cien veces superiores a las usadas en el hombre²⁰. A pesar de ello, en enfermedades amenazadoras para la vida sin otras posibilidades terapéuticas, se han usado en niños: en infecciones por *Pseudomonas* en fibrosis quística²¹⁻²³, infecciones urinarias complicadas y trasplante renal^{24,25}, infecciones del oído o del sistema nervioso central^{20,26}, inmunodeficiencias y neutropenia inducida por tratamientos oncológicos^{27,28}, infecciones intestinales invasivas por *Shigella*, *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Colera*^{25,29,30}, grandes quemados³¹, osteomielitis crónica²⁵, infecciones asociadas al VIH²⁵ e incluso en la sepsis neonatal²⁰. En estos casos, el tratamiento ha sido prolongado, en dosis de entre 10 y 60 mg/kg/día, y se ha descartado mediante estudios específicos (resonancia magnética, estudios anatomopatológicos, etc.) cualquier lesión articular similar a la producida en animales^{20,25,26,31}. El único efecto descrito han sido artralgias leves y autolimitadas en el 1,3% de los niños tratados. Como la principal indicación ha sido la fibrosis quística y existe una artropatía causada por esta enfermedad que afecta al 7-8% de los pacientes, es muy difícil atribuir el cuadro al ciprofloxacino en estos casos. Por eso, si se excluye a los niños con fibrosis quística, la incidencia de artralgias es del 0,06%, igual a la descrita en adultos²⁰. Si se tienen en cuenta estas consideraciones, diversos comités ya no consideran al ciprofloxacino contraindicado de forma automática en pedia-

tría, aunque debe reservarse para indicaciones concretas como las citadas^{20,26}.

Pero además, entre las indicaciones limitadas se cita la quimioprofilaxis de la enfermedad meningocócica como segunda elección, con el argumento añadido de que al tratarse de una dosis única la probabilidad de lesión articular es menor^{8,25}. A pesar de ello, son pocas las experiencias publicadas^{25,32,33}. Por ejemplo, en una epidemia de enfermedad meningocócica serogrupo B en dos poblados de Israel con una población de 11.600 habitantes (el 55% menores de 18 años) se realizó una quimioprofilaxis masiva que alcanzó al 96% de los habitantes, con ciprofloxacino para los mayores de 5 años y ceftriaxona para los menores de esa edad³³. A los niños de 6 a 12 años se les administraron 250 mg y a los mayores, 500 mg. No se informó específicamente de las complicaciones pues no era el objetivo de la publicación (que se centraba en la evolución epidemiológica del brote), pero es de suponer que si hubiera existido algún efecto significativo, al aplicarse a un grupo tan amplio se hubiera detectado y comunicado. En otro estudio se comparó el ciprofloxacino con la rifampicina, incluyendo en el grupo de ciprofloxacino a 469 niños de 2 a 18 años en quienes se administraron 15 mg/kg. No hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos, y concretamente no se observó ningún caso de artralgia, inflamación articular o secuelas del sistema locomotor^{25,32}.

Debido a las circunstancias que se dieron en el colegio (extensión del brote, fallo previo de la rifampicina y necesidad de una quimioprofilaxis inmediata y en corto tiempo, lo que sólo se podía conseguir con un medicamento oral en dosis única que pudiera administrarse antes de 24 horas del último ingreso), se tomó la decisión de aplicar ciprofloxacino en los niños mayores de 6 años y adultos. Las encuestas mostraron que los pocos casos declarados de artralgias en niños fueron leves, autolimitados y sin secuelas, y además con una incidencia (0,9%) inferior a la de los adultos (3,3%). La única artralgia persistente ocurrió en una chica de 18 años cumplidos (incluida en el grupo de adultos) y fue tan leve que no había consultado a su médico. Además, la incidencia hallada procede de la búsqueda activa de casos, pero sólo 3 niños y ningún adulto se habrían detectado por el sistema habitual de farmacovigilancia ("tarjeta amarilla") pues los demás no consultaron a su médico debido a la benignidad de la sintomatología. A través de este sistema clásico la incidencia habría sido de 0,4% en niños y de 0% en adultos. Por lo tanto, se ha presentado la incidencia máxima posible y por ello algo superior a la descrita en la bibliografía para los niños sin fibrosis quística.

Como conclusión, la azitromicina resultó eficaz en el control del brote en los niños de 3 a 5 años, y el ciprofloxacino, además de eficaz, resultó seguro, sin ningún efecto osteoarticular grave o persistente, y con una incidencia de artralgias leves y transitorias inferior en los ni-

ños que en los adultos. Por lo tanto, se considera útil y seguro como fármaco de segunda elección en la quimioprofilaxis de la enfermedad meningocócica en niños.

BIBLIOGRAFÍA

- Girgis N, Sultan Y, Frenck RW, El-Gendy A, Farid Z, Mateczun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria Meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 816-819.
- American Academy of Pediatrics. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians. *Pediatrics* 1996; 97: 404-411.
- Comité Asesor de vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en Pediatría. Asociación Española de Pediatría, 1996.
- González de Aledo Linos A, García Merino J. Seroprevalencia de anticuerpos bactericidas frente al Meningococo C en Cantabria 10 meses después de la campaña de vacunación. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72: 365-374.
- González de Aledo Linos A, García Merino J. Efectos de la vacuna de la enfermedad meningocócica en Cantabria. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72: 415-418.
- González de Aledo Linos A, García Merino J. Evolución epidemiológica de la meningitis C y finalización de la campaña de vacunación. *Bol Epidemiol Cantabria* 1999; 3: 1-4.
- Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud. Protocolo de actuación ante las meningitis. Comunidad de Madrid, 1993.
- Centers For Disease Control And Prevention. Control and prevention of meningococcal disease and Control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (No. RR-5): 1-21.
- Comité de Enfermedades Infecciosas. Academia Americana de Pediatría. Red Book de enfermedades infecciosas en Pediatría (ed. esp.), 24.ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1999; 389-394.
- Bitar CN, Steele RW. Use of prophylactic antibiotics in children. En: *Adv Pediatr Infect Dis*, eds. Mosby 1995; 10: 227-245.
- Advisory Committee on Epidemiology. Guidelines for control of meningococcal disease. *Can Dis Weekly Rep* 1991; 17: 245-249.
- Riedo FX, Plikaytis BD, Broome CV. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 643-657.
- PHLS Meningococcal Infections Working Party. The epidemiology and control of meningococcal disease. *Communicable Disease Report* 1989; 8: 3-6.
- Mayon-White RT, Heath PT. Preventive strategies on meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1997; 75: 178-181.
- Rockowitz J, Tunkel AR. Bacterial meningitis, practical guidelines for management. *Drugs* 1995; 50: 838-853.
- Schwartz B, Al-Ruwais A, A'Asi J, Broome CV, Al-Tobaiqi A, Fontaine RE et al. Comparación de la eficacia de la ceftriaxona y la rifampicina en la erradicación del estado de portador faríngeo de *Neisseria meningitidis* grupo A. *Lancet* (ed. esp.) 1988; 1: 1239-1242.
- Gilja OH, Halstensen A, Digranes A, Mylvaganam H, Aksnes A, Hoiby EA. Use of single-dose ofloxacin to eradicate tonsillopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemoter* 1993; 37: 2024-2026.
- Jaruratanasirikul S, Hortiwakul R, Tantisarasant T, Phuenpathom N, Tussanasunthornwong S. Distribution of Azithromycin into brain tissue, cerebrospinal fluid, and aqueous humor of the eye. *Antimicrob Agents Chemoter* 1996; 40: 825-826.
- Anónimo. Meningitis meningocócica: puesta al día. *Bol Ter Andaluz* 1998; 14: 1-4.
- Camp KA, Miyagi SL, Schroeder DJ. Potential quinolone-induced cartilage toxicity in children. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 336-338.
- Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 118-122.
- Schaad UB, Wedgwood J, Ruedeberg A, Kraemer R, Hampel B. Ciprofloxacin as antipseudomonal treatment in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 106-111.
- Redmond A, Sweeney L, MacFarland M, Mitchell M, Daggett S, Kubin R. Oral ciprofloxacin in the treatment of pseudomonas exacerbations of pediatric cystic fibrosis: clinical efficacy and safety evaluation using magnetic resonance image scanning. *J Int Med Res* 1998; 26: 304-312.
- Naccari F, Salpietro DC, De Sarro A, Masaracchio A, Barbieri I. Tolerance and pharmacokinetics of ciprofloxacin in the chick. Preliminary experience in subjects of pediatric age with urinary tract infections (UTI). *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1998; 99: 187-192.
- Green S, Tillotson G. Use of Ciprofloxacin in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 150-159. (discussion 160-162).
- Schaad UB, Salam MA, Aujard Y, Dagan R, Green SDR, Peltola H et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy Commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1-9.
- Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, Rytting M, Zipf T, Chan KV et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999; 86: 126-134.
- Freifeld A, Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 140-145.
- Salam MA, Dhar U, Khan WA, Bennish ML. Randomised comparison of ciprofloxacin suspension and pivmecillinam for childhood shigellosis. *Lancet* 1998; 352: 522-527.
- Thomsen LL, Paerregaard A. Treatment with ciprofloxacin in children with typhoid fever. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 355-357.
- Hegggers JP, Villarreal C, Edgar P, Wolf S, Klein GL, John SD et al. Ciprofloxacin as a therapeutic modality in pediatric burn wound infections: efficacious or contraindicated? *Arch Surg* 1998; 133: 1247-1250.
- Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK, Tillotson GS, Hart CA. Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria Meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampin. *J Infect Dis* 1995; 171: 728-731.
- Shehab S, Keller N, Barkay A, Leitner L, Leventhal A, Block C. Failure of mass antibiotic prophylaxis to control a prolonged outbreak of meningococcal disease in an Israel village. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 749-753.