

Rev. Chil. Pediatr. 59 (5): 306-311, 1988

Difusión de *H. influenzae* tipo B (HI B) en contactos intrafamiliares de niños con infecciones sistémicas por este agente

Dres. Olivia Trucco A.¹; Valeria Prado J.¹; José Cofré G.²; Jorge Vergara C.³;
María Teresa Siri A.^{1,2}; Walter Ledermann D.²; TM Mónica Córdova C.²;
Sr. Mario Portilla F.⁴

Spread of haemophilus type B in household contacts of patients with invasive infections

The high spreading rate of *Haemophilus influenzae* serotype b (Hi b) infections in children has been already established. Rifampin prophylaxis is recommended in household contacts under 4 years of age. To define the local epidemiological situation, 31 patients with invasive Hi b disease from two pediatric hospitals of Santiago Chile were studied (24 had meningitis, 3 facial cellulitis, 1 necrotic pneumoniae and 3 pleuropneumonia, one of them with pericarditis), looking for pharyngeal carriers of Hi b among household contacts: 18% of children and 5.9% of adults contacts were colonized with the microorganism. Secondary disease was also detected in one household contact aged 7 months. Carriers were treated with oral rifampin 20 mg/kg per day (maximum dose 600 mg per day) during 4 days, which resulted in eradication of the carrier state in all cases. Twelve percent of Hi b strains were ampicillin-resistant and 4% showed ampicillin-chloramphenicol combined resistance among index cases. All strains isolated from carriers were susceptible to both drugs.

(Key words: bacterial infections, *Haemophilus influenzae* type B, household contacts, carriers, eradication, rifamycins, rifampicin.)

Las infecciones sistémicas por *Haemophilus influenzae* (Hi) ocupan un lugar importante dentro de la patología infecciosa en niños menores de cuatro años, teniendo un amplio espectro de presentación clínica, siendo meningitis la forma más común; otras, como celulitis, artritis, epiglotitis, bronconeumonía, son menos frecuentes¹⁻⁵.

Hi ocupa el primer lugar entre los agentes causales de meningitis en niños entre 3 meses y 3 años; en nuestro medio es responsable del 38.6% de las meningitis ocurridas en lactantes según datos del Hospital Luis Calvo Mackenna entre los años 1980-1986^{6,7}.

Por la frecuencia ascendente y la gravedad de las infecciones por Hi, especialmente en lo que se

refiere a meningitis purulenta, que tiene una letalidad cercana al 16% y secuelas neurológicas en cerca de la mitad de los pacientes, esta problemática se mantiene como un desafío que merece preocupación permanente^{7,8}.

Aunque la gran mayoría de las infecciones sistémicas por Hi son causadas por cepas del serotipo b (Hi b), han sido reportados casos de meningitis debidas a serotipos a, e y g, manteniendo mínima frecuencia aquellas infecciones provocadas por cepas no capsuladas^{9,10}.

De acuerdo a información de estudios extranjeros, la colonización faríngea se produce predominantemente por cepas no capsuladas, alcanzando niveles de 20 a 80% en población infantil, disminuyendo con la edad hasta cifras que no superan el 10-20% en adultos. Cepas capsuladas de Hi son raramente aisladas de frotis faríngeos en población sana; está demostrado que la portación o colonización faríngea de Hi b ocurre particularmente en niños que son contactos de otros niños con enfermedad clínica por este agente y más específicamente en contactos de pacientes con meningitis, si bien otras formas de enfermedad invasiva pueden también ser alta-

1. Unidad de Microbiología, Div. Cs. Med. Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
2. Hospital Luis Calvo Mackenna. Servicio de Pediatría.
3. Hospital Exequiel González Cortés. Unidad de Infecciosos.
4. Interno de Medicina. Ayudante alumno Unidad Microbiología.

* Proyecto financiado por FONDECYT N° 030/86.

mente contagiosas. Situación similar, pero en menor grado, se ha observado en población adulta que está en contacto con enfermos que sufren de meningitis por *Hi b*^{4, 8, 10-12}.

En un estudio epidemiológico que efectuamos en dos brotes de infecciones por *Hi b* que ocurrieron en centros de atención infantil, comprobamos un alto índice de portación faríngea de cepas capsuladas entre el personal adulto que atendía a estos niños¹³.

La elevada contagiosidad de *Hi*, particularmente *Hi b*, ha sido reconocida ampliamente; el riesgo calculado de hacer meningitis en niños contactos menores de un año es de 6%, disminuyendo a 2% entre uno a cuatro años y a 0,5% entre cuatro y seis años^{14, 15}.

Otro problema que ha surgido con creciente aumento en relación a *Hi*, es el de su resistencia antimicrobiana. Desde que se detectaron las primeras cepas resistentes a ampicilina en 1974, la cifra ha ido en aumento hasta valores cercanos al 30%, y en hospitales pediátricos de Santiago hemos comprobado la presencia de cepas con resistencia combinada a ampicilina y cloramfenicol o única a este último antimicrobiano con frecuencias de 11,5 a 15,4%¹⁶⁻²².

Los mecanismos de la resistencia de *Hi* se expresan por enzimas inactivantes de origen plasmidial^{23, 24}.

Respecto a medidas preventivas, se han realizado estudios de campo en diferentes países, tanto con vacuna polisacárida contra *Hi b*, como con una vacuna mixta que tiene el polisacárido capsular *b* y toxoide diftérico con resultados promisorios²⁵⁻²⁷.

La aplicación de medidas preventivas contra este importante patógeno, requiere de un adecuado conocimiento de las características epidemiológicas de la infección por *Hi* dentro de una comunidad.

Con el propósito entonces de reunir y completar información sobre características clínicas, microbiológicas y epidemiológicas de las infecciones por *Hi* en nuestro medio, estudiamos los pacientes con infecciones sistémicas por *Hi* ingresados a dos hospitales pediátricos de Santiago para determinar la participación de los diferentes serotipos de *Hi* en infecciones sistémicas y definir su perfil de sensibilidad a distintos antimicrobianos, al mismo tiempo que investigar la frecuencia de portadores de *Hi* entre los contactos intrafamiliares adultos y niños de cada caso índice.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 31 casos de niños con infección sistémica por *Hi* (24 meningitis, 3 celulitis, 1 neumonía, 3 pleuroneumonía) ingresados al hospital Luis Calvo Mackenna y al hospital Exequiel González Cortés entre marzo de 1987 y abril de 1988. En cada caso se efectuó identificación, serotipificación y estudio de sensibilidad antimicrobiana de la cepa de *Hi* aislada.

Se estudiaron todos los contactos intrafamiliares de cada caso índice, en busca de portadores faríngeos de *Hi* capsulados, los cuales fueron también tipificados y estudiada su sensibilidad antimicrobiana. Aquellos contactos que resultaron portadores fueron tratados con rifampicina en dosis habituales y controlados para verificar la total erradicación del agente, a las 48 horas y a los 30 días.

Las cepas de *Hi* aisladas en los 31 casos de infecciones sistémicas por este agente fueron aisladas en forma paralela en placas de agar chocolate (suplementado con peptona, glucosa y extracto de levadura) y en agar base sangre adicionado de Isovitalex, las cuales fueron incubadas a 37°C, con 5 a 10% de CO₂ durante 18 a 24 horas; seguido de identificación de colonias por tinción Gram y dependencia de factores de crecimiento X, V o ambos en medio de referencia Muller Hinton y en agar corriente¹¹.

La serotipificación de cada cepa se efectuó utilizando sueros comerciales Difco, para la identificación de antígenos capsulares (polivalentes y monovalentes).

El estudio de sensibilidad se realizó mediante la técnica de Kirby Bauer modificada, para evaluar su utilidad en la identificación de cepas resistentes. Además se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) por el método de dilución en placa, efectuando diluciones seriadas del antibiótico entre 100 y 0,04 µg/mL, de los siguientes antimicrobianos: ampicilina, cloramfenicol, ceftriaxona, cefotaxima y rifampicina^{28, 29}.

En forma paralela se determinó la producción de betalactamasa en todas las cepas usando la técnica de la nitrocefina y de tiras comerciales de bencil-penicilina³⁰.

De cada paciente (caso índice) se registraron antecedentes personales, clínicos y de laboratorio en un formulario de registro de datos especialmente confeccionado.

A todos los contactos familiares de cada caso índice se les practicó hisopado faríngeo tomando la muestra con tórula humedecida en caldo cerebro-corazón, transportándola al laboratorio en medio de Amies y utilizando como medio de cultivo agar chocolate con bacitracina 300 mg/L³¹.

Se estudiaron 191 contactos, 101 adultos y 90 niños menores de 15 años.

Aquellas personas, adultos o niños, que resultaron portadores de *Hi* capsulados, fueron tratados con rifampicina 20 mg/kg x día por 4 días en niños y 600 mg/día por 4 días en adultos³²⁻³⁴.

A todos los contactos menores de 4 años se les indicó antibiótico en forma profiláctica inmediatamente de tomada la muestra; los adultos fueron tratados solamente cuando el resultado del cultivo demostró portación faríngea. Después del tratamiento se efectuaron controles de frotis faríngeo a las 48 horas y al mes de administrado el antimicrobiano.

RESULTADOS

Originalmente se incluyeron en el protocolo de estudio 30 casos índices con infecciones sistémicas por Hi b y se incorporó además 1 caso secundario que correspondió a un lactante de sexo masculino de 7 meses de edad, primo y contacto intrafamiliar del caso índice N° 2; el caso secundario ingresó al hospital con diagnóstico de meningitis purulenta 48 horas después del ingreso del caso índice, quien había ingresado con igual diagnóstico. En ambos niños se aisló Hi tipo b del líquido cefalorraquídeo.

La presentación clínica de las infecciones sistémicas por Hi estudiadas fue variada, siendo meningitis la forma más frecuente, 24 de 31 casos (77,4%) (tabla 1).

Se constató una proporción de 57,1% de pacientes del sexo masculino versus 42,9% de mujeres; 24 pacientes eran menores de 12 meses de edad (77,5%), 5 tenían entre 13 y 24 y dos entre 25 y 36 meses.

Hubo confirmación bacteriológica en todos los casos; la fuente de aislamiento del agente se muestra en la tabla 2. Se observó concordancia de 100% entre Gram y cultivo. En los 3 casos de celulitis facial se aisló Hi de los hemocultivos y en uno de ellos además de la punción subcutánea del sitio de lesión. En los casos de compromiso pulmonar este agente fue aislado de la sangre, del líquido pleural y de líquido pericárdico en el paciente que cursó con pericarditis. El serotipo b se aisló en 26 pacientes, 3 correspondieron a Hi categoría no tipificable y en 2 no se realizó.

Todos los pacientes evolucionaron favorablemente a excepción de un caso que murió a las 6 horas de su ingreso.

El aislamiento fue realizado en forma paralela en agar chocolate y en agar chocolate con Isovitalex en 25 casos, observándose crecimiento bacteriano en ambos medios; sin embargo el cultivo de *Haemophilus* resultó mejor (colonias más grandes y más abundantes, imposible de cuantificar) en el medio con Isovitalex.

Para la identificación según requerimiento de factores, resultaron igualmente eficaces ambos medios de cultivo.

El estudio de los contactos intrafamiliares reveló frecuencias de portadores faríngeos de cepas de Hi capsulados de 5,9% entre los adultos y 18,0% en niños menores de 15 años (tabla 3). En la totalidad de portadores (22 casos) el serotipo aislado fue b.

Tabla 1
Expresión clínica de infecciones sistémicas por
H. influenzae en 31 pacientes pediátricos

Cuadro clínico	Número	%
Meningitis	24	77,4
Celulitis facial	3*	9,7
Neumonía abscedada	1	3,2
Pleuroneumonía	3**	9,7
Total	31	100

* Un caso presentó, además, pericarditis.

** Un caso presentó, además, etmoiditis.

Tabla 2
Confirmación bacteriológica en 31 niños
con infecciones por *Hemophilus influenzae*

Cuadro clínico	Muestra	Gram	Cultivo	Serotipo
Meningitis	LCR	+	+	b
Celulitis facial	Hemocultivo	+	+	b*
	Cultivo lesión	+	+	
Neumonía abscedada	Hemocultivo	+	+	b
Pleuro-neumonía	Líquido pleural	+	+	b*
	Líquido pericárdico	+	+	b

* Un caso de celulitis y dos pleuroneumonías correspondieron a Hi no tipificable.

La frecuencia de portadores (adultos o niños) entre los contactos de pacientes con meningitis por Hi tipo b fue de 12,1% (19/157) y entre los contactos de otras localizaciones como celulitis o infecciones broncopulmonares se observó una frecuencia de 8,8% de portadores (3/34), diferencias no significativas.

El estudio de sensibilidad de las 43 cepas de Hi aisladas (casos y portadores) mostró buena correlación entre Kirby-Bauer modificado y concentración inhibitoria mínima (CIM). El perfil de sensibilidad demostró 12,0% de resistencia a ampicilina entre las cepas de pacientes, y 4,0% de resistencia combinada a ampicilina y cloramfenicol, con cifras globales de resistencia consideradas las 43 cepas, de 9% a ampicilina y 3% a cloramfenicol. Las cepas aisladas en los contactos

resultaron sensibles a todos los antimicrobianos (tabla 4). La resistencia a ampicilina estuvo siempre determinada por producción de betalactamasa. Las dos cefalosporinas de tercera generación estudiadas fueron muy activas frente a los Hi, con CIM bajísimas $\leq 0,04 \mu\text{g/mL}$. Todas las cepas resultaron sensibles a rifampicina, antimicrobiano usado en quimioprofilaxis y tratamiento de portadores.

En aquellos contactos que resultaron portadores de Hi capsulados (6 adultos y 16 niños) se logró la erradicación del agente con rifampicina en todos los casos, con cultivos faríngeos negativos 48 horas y un mes después del tratamiento.

Tabla 3
Frecuencia de portadores de Hi capsulados entre contactos intrafamiliares de niños con infecciones sistémicas

	Contactos		Portadores	
	(n)		(n)	%
Adultos	101		6	5,9
Niños	90		16	18,0
Total	191		22	11,5

(n): Número de sujetos.

Tabla 4
Actividad *in vitro* de 5 antibióticos frente a 43 cepas de *H. influenzae* aisladas de infecciones y de portadores

Antibióticos	CIM 90 ($\mu\text{g/mL}$)	Cepas resistentes (%)
Ampicilina	1,60	9*
Cloramfenicol	0,80	3*
Rifampicina	0,39	0
Cefotaxima	$\leq 0,04$	0
Ceftriaxona	$\leq 0,04$	0

CIM: Concentración inhibitoria mínima.

* Todas las cepas resistentes fueron aisladas en pacientes con infecciones sistémicas.

COMENTARIO

La aparición de casos secundarios en contactos de niños con infecciones sistémicas por Hi ha sido motivo de múltiples estudios, llegando a conocerse el riesgo de hacer una infección secundaria a distintas edades: 6% en contactos menores de un año, 2% entre 1 y 4 años y 0,5% entre 4 y 6 años^{14, 15}. En nuestro estudio detectamos un caso en la edad descrita como de mayor riesgo (menor de un año), 48 horas después de ingresado el caso índice, por lo cual se considera un caso secundario, los cuales pueden aparecer hasta 30 días después del contacto. En este paciente de 7 meses, que estaba en estrecha relación con un caso de meningitis, no se alcanzó a efectuar profilaxis.

Los pacientes en su mayoría eran menores de un año, en concordancia con lo relatado en la literatura. Se sabe que meningitis es la forma más frecuente de infección sistémica por Hi b, lo que también se corroboró en nuestro estudio.

Siguiendo las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría en todos los casos índices de este estudio, meningitis e infecciones pleuropulmonares, al finalizar el tratamiento con ampicilina o ceftriaxona se efectuó profilaxis con rifampicina para evitar la reintroducción de *H. influenzae* tipo b dentro del núcleo familiar y para prevenir además infecciones posteriores por este agente en el mismo paciente; episodios sucesivos por Hi b han sido descritos en el 1% de pacientes a pesar de haber recibido tratamiento adecuado en dosis y duración; este riesgo es mayor en lactantes menores de un año que presentan una respuesta inmune humoral insuficiente³⁴.

Encontramos una frecuencia de 18,0% de portación faríngea de cepas capsuladas en los contactos infantiles de nuestro estudio, lo cual coincide con lo publicado por otros autores; no observamos sin embargo una diferencia significativa de la portación entre los contactos de pacientes con meningitis. La tasa de portadores de Hi entre niños en contacto con infecciones por este agente es muy superior a la encontrada en población de la misma edad no expuesta al riesgo, como lo hemos observado en contactos de infecciones por otros agentes infecciosos o en niños de población general cuyas frecuencias van de 0 a 3%.

La resistencia de Hi b a los antimicrobianos constituye un problema serio en nuestro medio;

la frecuencia de resistencia a ampicilina ha sido variable a través de los años con valores hasta 31,6%²⁰. En las cepas aisladas de los casos índices detectamos 12,0% de resistencia a ampicilina y 4,0% de resistencia combinada a ampicilina y cloramfenicol, resultando ineficaces frente a estos casos las dos alternativas terapéuticas más frecuentemente utilizadas. Frente a las cepas resistentes se mantiene como muy buena alternativa el uso de cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona o cefotaxima que resultaron con muy buena actividad *in vitro* frente a todas las cepas de Hi aisladas.

Es válido recordar los buenos resultados terapéuticos obtenidos con el uso de ceftriaxona en meningitis por Hi b en nuestro medio³⁵. Rifampicina también resultó con una actividad de 100%, antibiótico que no se debe utilizar para tratamiento sino que se reserva para uso profiláctico, por sus potenciales efectos tóxicos sobre la función hepática y la inducción de resistencia.

Rifampicina se utilizó como quimioprofilaxis en contactos infantiles y como tratamiento de portadores adultos; resultó eficaz para erradicar la totalidad de portadores de Hi b tratados, en concordancia con la buena sensibilidad *in vitro* de las cepas. De este modo, localmente obtuvimos mejores resultados que los observados por otros investigadores que han comunicado 5 a 10% de fracasos en la erradicación de portadores nasofaríngeos de *H. influenzae* tipo b, utilizando rifampicina.

Los resultados del presente estudio muestran una elevada frecuencia de portación entre los contactos intrafamiliares de edad pediátrica y la constatación de un caso secundario, todo lo cual justificaría la profilaxis. Sabemos que no todos los pediatras comparten el planteamiento de la Academia Americana de Pediatría y los resultados obtenidos pueden ser de utilidad para la toma de decisiones a nivel local.

Finalmente, cualquier medida preventiva, pensando entre ellas el uso de una vacuna a futuro, requiere de un conocimiento acabado de la epidemiología de las infecciones por este agente y en este sentido creemos que la información obtenida es un aporte.

Es necesario, sin embargo, continuar el estudio de las infecciones sistémicas por Hi en nuestro medio para completar antecedentes que nos permitan abordar en forma racional el control de las infecciones por este patógeno.

AGRADECIMIENTOS

Laboratorios Pfizer (representante de Lepetit) donó la rifampicina (Rifaldin®) empleada en el tratamiento de portadores.

RESUMEN

Actualmente está bien documentada la difusibilidad de Hi b especialmente en niños y se ha planteado quimioprofilaxis a los menores de 4 años que son contactos de infecciones sistémicas.

Para conocer nuestra situación epidemiológica se estudiaron 31 infecciones sistémicas por Hi b en pacientes ingresados a los hospitales L. Calvo Mackenna y Exequiel González Cortés (24 meningitis, 3 celulitis faciales, 1 neumonía abscedada, 3 pleuroneumonías, una de las cuales presentó además pericarditis) y se investigó la presencia de portadores entre los contactos intrafamiliares. Se estudiaron 191 contactos (\bar{X} 6,4 por cada caso índice), encontrándose 18,0% de portadores entre los niños y 5,9% entre los adultos. Se detectó un caso secundario en un contacto de 7 meses de edad.

Se logró la erradicación de todos los portadores mediante tratamiento con rifampicina durante 4 días. Se determinó el perfil de sensibilidad a los antimicrobianos de las cepas de Hi aisladas de pacientes y portadores, observándose 12% de cepas resistentes a ampicilina y 4% de resistencia combinada a ampicilina y cloramfenicol entre las cepas de los casos índices. No se observó resistencia en Hi b aislados de portadores.

REFERENCIAS

1. Riley H.: Haemophilus influenzae infections: Part I. Crit Rev Clin Lab Scien 1981; 15: 231-264.
2. Riley H.: Haemophilus influenzae infections: Part II. Crit. Rev Clin Lab Scien 1981; 5: 277-333.
3. Eng R., Conrado M., Cleri D., Sierra M.: Non type b Haemophilus influenzae infections in adults with reference to biotype. J Clin Microbiol 1980; 11: 669-671.
4. Wallace R., Musher O., Septimus E., et al.: Haemophilus influenzae infections in adults: characterization of strains by serotypes and b-lactamase production. J Infect Dis 1981; 44: 101-105.
5. Morse S.: The Hemophilus-Bordetella group. En: Davis B., Dulbecco R., Eisen H.: Microbiology. Philadelphia. Harper & Row Publishers 1982; 694-698.

6. Smith D.: *Haemophilus influenzae*. En Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. Principles and Practice of Infectious Diseases. USA: John Wiley & Sons 1984; 1274-1279.
7. Banfi A.: Meningitis en pediatría. En: Pinto M.E., Prado V.: Series Clínicas. Santiago, Mediterráneo 1988; 51-64.
8. Herson V., Todd J.: Prediction of morbidity in *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatrics* 1977; 59: 35-39.
9. Albritton W.: Infections due to *Haemophilus* species other than *H. influenzae*. *Am Rev Microbiol* 1982; 36: 199-216.
10. Kilian M., Sorensen I., Frederiksen W.: Biochemical characteristics of 130 recent isolates from *Haemophilus influenzae* meningitis. *J Clin Microbiol* 1979; 9: 409-412.
11. Kilian M.: *Haemophilus*. En Lennette E., Balows A., Hausler W., Shadonny H., Manual of Clinical Microbiology. Washington DC, American Society for Microbiology 1985; 387-393.
12. Norden C.: *Haemophilus influenzae* infections in adults. *Med Clin North Am* 1978; 62: 1037-1046.
13. Trucco O., Reyes L., Marchant M. et al.: Enfoque epidemiológico de infecciones sistémicas por *Haemophilus influenzae* en centros de atención infantil. *Rev Chil Infectología*, 1984; 1: 83-87.
14. Granoff D., Basden M.: *Haemophilus influenzae* infections in Fresno country California. A prospective study of the effects of age, race and contact with a case on incidence of disease. *J Infect Dis* 1980; 141: 40-46.
15. Granoff D.: Spread of *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet* i, 1981; 649.
16. Campos J., Tornel S., Sanfeliú I.: Susceptibility studies of multiply resistant *Haemophilus* isolated from pediatric patients and contacts. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 15: 706-709.
17. Lerman S., Brunken J., Bollinger M.: Prevalence of ampicillin-resistant strains of *Haemophilus influenzae* causing systemic infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18(3): 474-475.
18. Scheifele D., Fussele S.: Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* colonizing ambulatory children. *Am J Dis Child* 1981; 135: 406-408.
19. Ledermann W., Cohen J., Siri M., Bangi A.: Prevalencia de *Haemophilus influenzae* productores de betalactamasa en infecciones pediátricas. *Rev Chil Pediatr* 1983; 166-169.
20. Reyes L., Prado V., Siri M.T.: Perfil de sensibilidad a los antimicrobianos de *Haemophilus influenzae* aislados de patología infantil. *Rev Chil Ped* 1984; 55(1): 54-56.
21. Yoger R.: Soft-tissue infections of ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* type b. *Am J Dis Child* 1981; 135: 410-412.
22. Schiffer M., Scheerson R., Mac Lowmy J., Robbins J.: Clinical, bacteriological and immunological characterization of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet* i, 1974: 257-269.
23. Catlin B.: Iodometric detection of *Haemophilus influenzae* betalactamase: rapid presuntive test for ampicillin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 7(3): 265-270.
24. Bryan L.: Transferable chloramphenicol and ampicillin resistance in a strain of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14(1): 154-156.
25. Peltola H., Kaythy H., Virtanen M.: Prevention of *Haemophilus influenzae* bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1984; 310: 1560-1566.
26. Daum R.: Perspective on the current *Haemophilus* vaccine. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 6-7.
27. Barkin R., Hendley J., Zahradnik J., Mac Verry P.: Capsular polysaccharide Hi type b vaccine: clinical and immunologic responses to two vaccines. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 20-23.
28. Barry A.: *Haemophilus influenzae* susceptibility test. En Lorian V. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. USA. Williams and Wilkins 1980; 6: 44-87.
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1982.
30. García J.: Género *Haemophilus*. En Lobos H., García J.; *Procedimientos y técnicas de laboratorio*. Santiago, Universitaria 1983; 108-109.
31. Chapin K., Doern G.: Selective media for recovery of *Haemophilus influenzae* from specimens contaminated with upper respiratory tract microbial flora. *J Clin Microbiol* 1983; 17(6): 1163-1165.
32. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics: Revision of recommendation for use of rifampin prophylaxis of contacts of patients with *Haemophilus influenzae* infection. *Pediatrics* 1984; 74: 301-302.
33. Chang J., Hernández J.A.: Comparison of three antibiotic regimens for eradication of *Haemophilus influenzae* type b from the pharynx of infants and children. *Pediatrics* 1980; 66(1): 136-138.
34. Lynn K., Krause P., Murphy T., et al.: Second episodes of *Haemophilus influenzae* type b disease following rifampin prophylaxis of the index patients. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 512-515.
35. Prado V., Cohen J., Banfi A. et al.: Experiencia clínica con ceftriaxona en el tratamiento de infecciones severas en pediatría. *Rev Chil Infectología* 1987; 4: 114-120.