

## REPORTE DE CASO

# Enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae*. A propósito de dos casos en lactantes menores

## *Haemophilus Influenzae* Invasive Disease: A Report of Two Cases in Young Infants / Doença invasora por *Haemophilus influenzae*. A propósito de dois casos em lactantes menores

Álvaro Hoyos Orrego<sup>1,2</sup>, Lina Giraldo Escobar<sup>3</sup>, Mónica Trujillo Honeysberg<sup>1,4</sup>

### RESUMEN

En la actualidad, la enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* es un evento poco común en niños, particularmente, luego de la introducción de una vacuna altamente efectiva contra este microorganismo. Se presentan los casos de dos lactantes menores, previamente sanos, a quienes se les aisló de sangre y líquido cefalorraquídeo *H. influenzae*, dentro del contexto clínico de una sepsis y meningitis bacteriana. En el paciente pediátrico no vacunado o con esquemas de vacunación incompletos contra *H. influenzae* tipo b, debe considerarse este agente dentro del diagnóstico diferencial etiológico de los casos de infección bacteriana invasora.

**Palabras clave:** *Haemophilus influenzae*; bacteriemia; meningitis; inmunidad.

### ABSTRACT

Today, invasive disease due to *Haemophilus influenzae* is an extremely rare event in children, especially after the introduction of highly effective conjugated vaccines against this microorganism. We report two cases of previously healthy infants with *H. influenzae* within the clinical context of sepsis and bacterial meningitis. In unvaccinated pediatric patients or patients with incomplete vaccination schedules against *H. influenzae* type b, this pathogen should be considered in the differential etiological diagnosis of invasive bacterial infection.

**Keywords:** *Haemophilus influenzae*; bacteremia; meningitis; immunity.

### RESUMO

Na atualidade, a doença invasora por *Haemophilus influenzae* é um evento pouco comum em crianças, particularmente, após da introdução de uma vacina altamente efetiva contra este microrganismo. Se apresentam os casos de duas lactantes menores, previamente saudáveis, a quem se lhes isolou de sangue e líquido cefalorraquidiano *H. influenzae*, dentro do contexto clínico de uma sepse e meningite bacteriana. No paciente pediátrico não vacinado ou com esquemas de vacinação incompletos contra *H. influenzae* tipo b, deve considerar-se este agente dentro do diagnóstico diferencial etiológico dos casos de infecção bacteriana invasora.

**Palavras chave:** *Haemophilus influenzae*; bacteriemia; meningite; imunidade.

Fecha de recibido:

25 de febrero de 2014

Fecha de aprobación:

10 de junio de 2014

1. MD pediatra microbiólogo clínico, Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
2. Fellow de infectología pediátrica Universidad CES.
3. MD residente de pediatría, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
4. MD pediatra infectóloga, Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Dirección de

correspondencia: Álvaro Hoyos Orrego. Correo electrónico: alvaromicro@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

*Haemophilus influenzae* es un coco bacilo gramnegativo habitante normal de la flora del tracto respiratorio superior del hombre. Existen varios serotipos de *H. influenzae*; sin embargo, el serotipo b se caracteriza por su virulencia y hasta hace muy poco, antes de la introducción de la vacuna conjugada, era la principal causa de meningitis bacteriana aguda (MBA) y neumonía complicada en niños menores de cinco años<sup>1,2</sup>. Luego de la introducción de la vacuna contra *H. influenzae* tipo b (Hib) de manera oficial al Programa Ampliado de Inmunización (PAI) colombiano, en mayo de 1998, los casos de enfermedad invasiva por este agente disminuyeron de manera dramática<sup>1,3</sup>, al igual que lo observado y reportado en el contexto mundial. A continuación se presentan dos casos recientes de MBA y bacteriemia.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso clínico 1

Paciente masculino de ocho días de vida, residente en área urbana del municipio de Barbosa, Antioquia. Consultó por cuadro de 24 horas de evolución que se inició con irritabilidad, seguido de fiebre subjetiva, ictericia y dificultad para alimentarse. El paciente fue producto de una madre trigestante, de 26 años, con un embarazo de 39 semanas y un parto institucional sin complicaciones. Ambos, madre e hijo, fueron dados de alta a las 24 horas post parto. Los antecedentes patológicos maternos previos y durante el embarazo fueron negativos. No hubo historia de contactos epidemiológicos recientes intradomiciliarios, fiebre materna, ruptura prematura de membranas o de infección urinaria periparto. Al ingreso, como hallazgos positivos al examen físico, se encontró un paciente febril, de aspecto tóxico, con llenado capilar >2 segundos, oximetrías variables al aire ambiente (86-94%), deshidratado, sin dificultad respiratoria, icterico grado III/III, fontanela anterior de 2 x 2 cm normotensa, 2 600 gr de peso y un perímetro cefálico de 32.4 cm. Con base en lo anterior la impresión diagnóstica inicial fue una sepsis neonatal tardía. En la Tabla 1 se muestran los resultados más relevantes de los paraclínicos realizados.

### Caso clínico 2

Paciente masculino de 50 días de vida, remitido del área urbana del municipio de San Roque, Antioquia. Consultó por cuadro clínico de dos días de evolución que se inició con fiebre objetiva de 40°C, asociado con irritabilidad, rechazo a la alimentación y llanto inconsolable. No había

historia de contacto epidemiológico intradomiciliario reciente. Como antecedentes personales de importancia, fue un recién nacido pretérmino de 36 semanas con peso adecuado al nacimiento (2 910 gr) que requirió ser hospitalizado durante siete días por síndrome de dificultad respiratoria, sin requerimientos de ventilación mecánica. Al ingreso se encontró un paciente afebril, no tóxico, llenado capilar <2 segundos, sin síndrome de dificultad respiratoria, fontanela anterior normotensa, con un llanto continuo de tono alto, inconsolable y sin contacto visual con sus padres. La impresión diagnóstica inicial fue una meningitis de etiología a esclarecer. En la Tabla 1 se muestran los resultados más relevantes de los paraclínicos realizados.

Luego de obtener los resultados preliminares de los laboratorios ordenados y de conocer el reporte inicial de los estudios del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los dos pacientes, se inició el cubrimiento antibiótico empírico. En el primer caso, se inició manejo con ampicilina más gentamicina y en el segundo caso, ceftriaxona más vancomicina, según los protocolos institucionales. En ambos pacientes, los hemocultivos y cultivos de LCR fueron positivos para *H. influenzae*. Cuando se identificó el agente etiológico, se ajustó la terapia antibiótica y se completó el tratamiento por 10 días con cefotaxima en el primer caso y ceftriaxona en el segundo caso. Ambos pacientes evolucionaron hacia la mejoría y sin requerir soporte ventilatorio ni inotrópico; los hemocultivos y cultivos de LCR de control fueron negativos (lo que confirma la depuración de la bacteriemia y la esterilización del LCR). Los dos pacientes fueron dados de alta en condición estable y con seguimiento ambulatorio estricto con énfasis en la valoración de la audición y desarrollo neurológico.

## DISCUSIÓN

En la actualidad la enfermedad invasora por *H. influenzae* se considera un evento raro. En el Laboratorio de Microbiología de la Clínica Universitaria Bolivariana no es frecuente aislar este tipo de microorganismo a partir de hemocultivos y LCR de niños, y en un lapso de tiempo corto (entre febrero y octubre de 2012) se presentaron los casos del presente reporte. Es interesante anotar que uno de los casos ocurrió en un recién nacido de ocho días de vida, edad que se considera atípica para infecciones por *H. influenzae*, tanto tipificables o no tipificables<sup>4</sup>.

*Haemophilus influenzae* es un bacilo gramnegativo, no móvil ni formador de esporas. La variedad en su morfología permite que se identifiquen a la coloración por gram, desde formas cocobacilares hasta bacilos filamentosos. Para su cultivo y aislamiento requiere de condiciones

**Tabla 1.** Hallazgos relevantes por laboratorio en dos casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*.

Paraclínicos	Caso clínico 1	Caso clínico 2
Leucocitos	12 720 / $\mu$ L	3 380 / $\mu$ L
Neutrófilos	65%	53%
Monocitos	20%	11.5%
Linfocitos	12%	34%
Plaquetas	169 300	486 000
Hemoglobina	17.7	8.70
Hematocríto	51.8%	26.4%
PCR	13.9 mg dL	21.9 mg dL
<b>Estudio del LCR</b>		
Aspecto	Turbio	Turbio
Leucocitos	32 160/ $\mu$ L	3 960/ $\mu$ L
Neutrófilos	95%	98%
Glucosa	10 mg dL	0.40 mg dL
Proteínas	860 mg dL	297 mg dL
Glóbulos rojos	2 240 / $\mu$ L	106/ $\mu$ L
pH	7.53	7.64
Cultivo LCR	H. influenzae	H. influenzae
Coloración de gram	Reacción leucocitaria abundante, no se observaron bacterias	Reacción leucocitaria abundante, no se observaron bacterias
Antígenos bacterianos en LCR	NR	Positiva para antígenos de Hib
<b>Hemocultivos</b>		
Hemocultivos No. 1 y 2	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>
	Ampicilina: R.	Ampicilina: S.
	Amoxi Clavulonato: R.	Amoxi Clavulonato: S.
	Cefalotina: S.	Cefalotina: R.
	Tetracilina: S.	Tetracilina: S.
	Ofloxacina: S.	Ofloxacina: S.
Antibiograma	TMT-SMX: S.	TMT-SMX: S.
	Rifampicina: S.	Rifampicina: S.
	Cloranfenicol: S.	Cloranfenicol: S.
	Cefuroxima: S.	Cefuroxima: S.
	Cefaclor: S.	Cefaclor: S.
	Cefotaxima: S.	Cefotaxima: S.

PCR: proteína C reactiva; LCR: líquido cefalorraquídeo; NR: no realizado; S: sensible; R: resistente; I: intermedio; Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b.

especiales, lo que lo cataloga como un agente “fastidioso”<sup>5</sup>. Puede llegar a ser anaeróbico facultativo y tardar hasta 48 horas para crecer en los medios adecuados. *H. influenzae* puede agruparse en agentes capsulares o tipificables. El polisacárido capsular está compuesto principalmente por polirribitol ribosa fosfato y es a su vez el principal factor de virulencia<sup>5</sup>. Según el componente capsular se clasifican en seis serotipos (serotipo a al f). El principal serotipo,

por sus características de virulencia y patogenicidad, es el b<sup>1,5</sup>, el cual ha sido responsable de las principales enfermedades invasivas atribuidas a *H. influenzae*. Las especies carentes de cápsula se denominan no tipificables y se consideran agentes causales de infecciones del tracto respiratorio superior, principalmente, y rara vez se asocian con enfermedad invasiva<sup>5</sup>. En el aislamiento del primer caso clínico, no fue posible realizar la serotipificación

del agente aislado. En el aislamiento del segundo caso clínico, el uso de una prueba inmunológica a través de la aglutinación de partículas de látex para la detección de antígenos bacterianos en LCR, permitió identificar el serotipo b de *H. influenzae*. La especificidad de esta prueba para identificar Hib en el LCR es del 100%, según la casa comercial<sup>6</sup>.

Posterior a la introducción de la vacuna contra Hib de manera oficial al PAI colombiano, en mayo de 1998, los casos de enfermedad invasiva por este agente disminuyeron de manera dramática<sup>1,3</sup>. En 1997 se presentaron 141 casos confirmados de enfermedad invasiva por *H. influenzae*, correspondientes a 16 departamentos y a la ciudad de Bogotá. Luego de la introducción de la vacuna contra Hib, los casos disminuyeron de manera progresiva y se presentaron 57, 48 y 33 casos en los años 1999, 2000 y 2001, respectivamente. Hay que tener en cuenta que la cobertura vacunal contra Hib para el año 2001 solo alcanzó un promedio de 60%<sup>1</sup>. Para la semana epidemiológica 52 del año 2012, el Instituto Nacional de Salud de Colombia, a través del Boletín Epidemiológico Semanal, había reportado 42 casos confirmados de MBA por Hib<sup>3</sup>. La incidencia anual reportada en el mundo de MBA por Hib es de 31 casos/100 000 personas por año en menores de cinco años y la mortalidad en población no inmunizada es del 43%<sup>7</sup>. A pesar de los esfuerzos de vacunación masiva, en algunas partes del mundo, en las que la vacunación contra Hib no se ha implementado de manera rutinaria, Hib continúa siendo la principal causa de MBA en la edad pediátrica<sup>7</sup>.

¿Por qué ocurrieron estos dos casos de enfermedad invasora? La pregunta permite plantear algunas hipótesis. Primero, ninguno de los dos pacientes había iniciado el calendario de vacunaciones correspondiente a las dosis de vacuna contra Hib (el cual se inicia a los dos meses, continúa a los cuatro y seis meses), lo que quiere decir que no tenían inmunidad adquirida previa. Segundo, las madres de los pacientes eran mujeres adultas en la tercera década de la vida y sin historia de inmunización contra Hib, ya que la vacuna se introdujo oficialmente al PAI en mayo de 1998. Lo anterior permite plantear la posibilidad de ausencia de inmunidad contra Hib en las madres y el no paso de anticuerpos específicos (inmunidad pasiva) hacia sus hijos. Tercero, pudo ocurrir colonización de la nasofaringe en los pacientes a partir de un contacto cercano sin inmunidad previa contra Hib. Se sabe que la vacuna induce inmunidad y puede reducir el estado portador en nasofaringe en individuos adecuadamente vacunados<sup>8-10</sup>. Cuarto, la edad de los pacientes es una variable crítica para las infecciones bacterianas serias (ocho y 50 días de

vida, respectivamente); la translocación bacteriana a partir de una mucosa colonizada por un agente virulento en un individuo inmaduro inmunológicamente, es un factor que juega un papel clave en el desarrollo de la enfermedad<sup>7,8</sup>.

La enfermedad invasora por *H. influenzae* se presenta con mayor frecuencia entre los seis y 12 meses de vida<sup>8</sup>. Sin embargo, ambos casos presentados ocurrieron a edades tempranas. La meningitis por *H. influenzae* durante el período neonatal es un evento raro, tanto por *H. influenzae* encapsulado como por no encapsulado<sup>4</sup>. En algunas series la incidencia reportada de meningitis por Hib en menores de tres meses es de <0.3%<sup>4</sup>. Durante el período neonatal la presentación clínica de la meningitis es inespecífica y no es frecuente el abombamiento de las fontanelas y los síntomas o signos neurológicos son de mal pronóstico<sup>4</sup>, por lo que requiere un alto índice de sospecha clínica para hacer un diagnóstico y tratamiento oportunos.

En conclusión, la enfermedad invasora por *H. influenzae* en la actualidad es un evento poco frecuente, especialmente después de la introducción de la vacuna contra Hib. Sin embargo, pueden existir los portadores nasofaríngeos asintomáticos en la población no inmune que sirven como reservorio y fuente de contagio a individuos susceptibles. La inmunidad en rebaño (disminución del estado portador en población no vacunada) inducida por la vacuna puede disminuir con el tiempo y facilitar la aparición de casos nuevos<sup>9</sup>. Esto último ha sido reconocido por algunos autores en lugares en los que se ha presentado un aumento del número de casos de la enfermedad invasiva por Hib<sup>10,11</sup>. Por lo anterior, en el paciente pediátrico no vacunado o con esquemas de vacunación incompletos contra Hib, este agente debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial de la etiología de los casos de infección bacteriana invasora. Siempre se debe solicitar al laboratorio de Microbiología las pruebas de antibiograma y serotipificación del aislamiento para efectos de tratamiento adecuado del paciente y vigilancia epidemiológica. En la actualidad, se considera que los factores de riesgo para enfermedad invasora son los extremos de las edades, la falta de un esquema de vacunación completo y la inmunosupresión.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Ovalle MV, Agudelo CI, Muñoz N, Castañeda E, Gallego CR, Núñez S, *et al.* Vigilancia de los serotipos y susceptibilidad antimicrobiana de *Haemophilus influenzae* en Colombia, 1994-2002. *Biomédica*. 2003; 23:194-201.
2. Cruces P, Donoso A, Camacho J, Llorente M. Infección invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. *Rev Chil Infect*. 2006; 23:50-54.
3. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal: Semana epidemiológica 52 de 2012 (23 al 29 de diciembre de 2012) [Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2012 [Fecha de acceso 1de agosto de 2013]. Disponible en: <http://www.ins.gov>.
4. Nizet V, Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7. ed. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2011. p. 222-275.
5. Murphy T. *Haemophilus* Species, Including *H. influenzae* and *H. ducreyi* (Chancroid). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7. ed. Philadelphia: Saunder; 2010. p. 2911-2916.
6. BD Directigen™. Meningitis Combo Test. For detection of *Haemophilus influenzae* type b, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* K1, grupo B *Streptococcus* and *Neisseria meningitidis* groups A, B, C, Y and W135. Becton, Dickinson and Company. Sparks, Maryland; 2010.
7. Agrawal S, Nadel S. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Epidemiology and management*. *Pediatr Drugs*. 2011; 13:385-400.
8. Nudelman Y, Tunkel A. Bacterial meningitis. *Epidemiology, pathogenesis and management update*. *Drugs*. 2009; 69:2577-2596.
9. Pfallard A, Perrett K, Beverly P. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nature Reviews*. 2009; 9:213-220.
10. Horowitz I, Baorto E, Davis J, Barisciano L. *Haemophilus influenzae* type b meningitis in a previously healthy child. *Pediatr Emer Care*. 2010; 26:759-762.
11. Ladhani SN, Ramsay M, Slack PE. The impact of *Haemophilus influenzae* serotype b resurgence on the epidemiology of childhood invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales. *Pediatric Inf Dis J*. 2011; 30:893-895.