

Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*: reporte de 14 casos luego de un año de iniciada la pandemia por COVID-19

Ximena Juárez^a, Rebeca Flores Yavi^a, Romina Balboa^a, Erika Matteucci^a,
Carmen Burundarena^a, María F. Causarano^a, Sandra Miranda^a, Patricia Dondoglio^a,
Cecilia Echave^a, Rosana Pereda^b, Aldo Cancellara^a 

RESUMEN

El *Haemophilus influenzae* (Hi) causa enfermedad invasiva (EI). Se distinguen cepas capsuladas, como el serotipo b (Hib), y cepas no tipificables (HNT). Al año de declarada la pandemia por COVID-19, observamos un aumento de casos.

Se describen las características clínico-epidemiológicas de niños con EI por Hi internados en el hospital (julio 2021-julio 2022). Hubo 14 casos; 12 previamente sanos. Aislamientos: Hib (n = 6), Hi serotipo a (n = 2), HNT (n = 5), 1 no se tipificó. Mediana de edad: 8,5 meses (RIC 4-21). Manifestaciones: meningitis (n = 5), neumonía (n = 6), celulitis (n = 2), artritis (n = 1). Nueve presentaron vacunación incompleta para Hib.

Observamos un incremento de EI por Hi de 2,5 veces respecto a años previos. Estos datos sugieren el resurgimiento de Hib por la caída de las coberturas de vacunación y porque otras cepas de Hi no b están en aumento.

Palabras clave: meningitis; *Haemophilus influenzae* tipo b; epidemiología.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02805>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02805.eng>

Cómo citar: Juárez X, Flores Yavi R, Balboa R, Matteucci E, et al. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*: reporte de 14 casos luego de un año de iniciada la pandemia por COVID-19. Arch Argent Pediatr 2023;121(4):e202202805.

^a Servicio de Infectología; ^b Servicio Bacteriología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Ximena Juárez: ximenasjuarez@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5-8-2022

Aceptado: 13-10-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Se distinguen 2 tipos de cepas de *Haemophilus influenzae* (Hi): capsuladas y no capsuladas o no tipificables (HNT). De las capsuladas, el serotipo b (Hib) es el más virulento y causa enfermedad invasiva (EI), como meningitis, neumonía, epiglotitis, en áreas en donde no hay adecuadas coberturas de vacunación. Los niños no vacunados contra Hib presentan mayor riesgo de EI al igual que aquellos con otros factores, como inmunosupresión, exposición al tabaco, ausencia de lactancia, hacinamiento, asistencia a guardería y nivel socioeconómico bajo.¹

Haemophilus influenzae tipo b (Hib) era una importante causa de EI en niños en la era prevacunal. En Argentina, antes de que se instituyera la vacunación, era la primera causa de meningitis bacteriana documentada en los niños menores de 5 años.² Desde la incorporación al calendario de inmunizaciones de la vacuna contra Hib en 1998, el número de casos descendió significativamente, con una tasa nacional menor de 0,1 casos/100 000 habitantes sostenida desde 1999 hasta 2011.³ En áreas con vacunación rutinaria, la prevalencia ha disminuido y el nicho ecológico de las cepas de HNT ha crecido.^{4,5} En general, estas son menos virulentas y causan infecciones leves de vía aérea superior; ocasionalmente pueden causar EI en inmunocomprometidos.¹

Como consecuencia de la pandemia por COVID-19, se estima que al menos 25 millones de niños menores de un año no recibieron las vacunas que les correspondían en el 2020 y al menos 17 millones de niños no recibieron ninguna vacuna.⁶ En Argentina en el 2020, se observó un 64,2 % de disminución en la aplicación de vacunas: para la pentavalente, la disminución para la primera dosis fue del 74,9 %.⁷

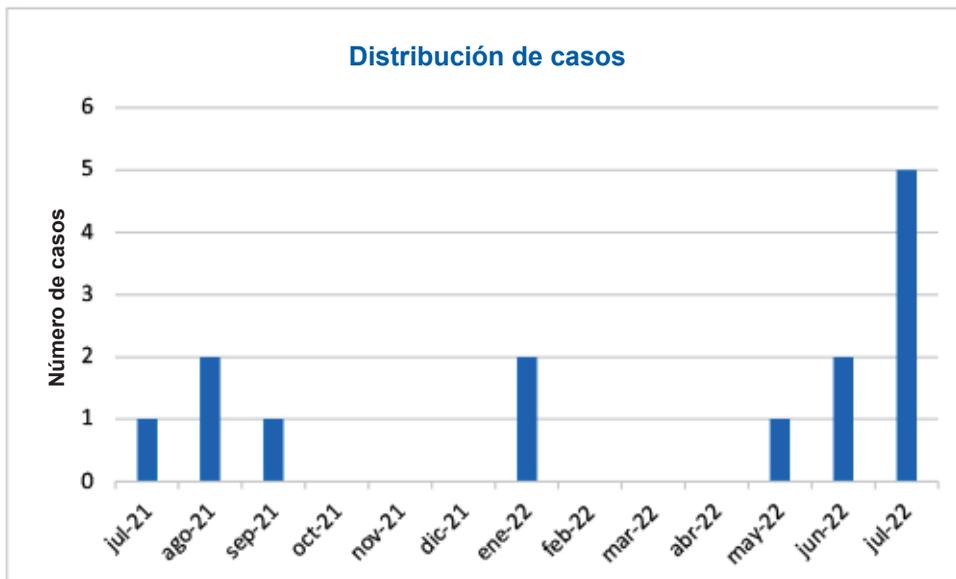
En el último año observamos en nuestro hospital un aumento de casos de EI por Hi con respecto a años previos. El objetivo es describir las características clínicas y epidemiológicas de 14 casos de EI en niños internados, las formas clínicas de presentación, estado de inmunización y evolución con el tratamiento.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se incluyeron niños menores de 18 años con diagnóstico de EI por Hi internados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde entre el 1 de julio de 2021 y el 31 de julio de 2022.

La búsqueda de pacientes se realizó a través de los registros de microbiología a partir del aislamiento de Hi. Las variables registradas fueron fecha de ingreso, edad, sexo, procedencia, focos clínicos, antecedentes, vacunación, evolución, complicaciones al alta, hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR) y cultivos de otros sitios estériles.

FIGURA 1. Distribución temporal de casos de enfermedad invasiva



Se consideró El el aislamiento de Hi en sitios estériles (LCR, sangre, líquido articular, pleural, pericárdico) y vacunación completa para Hib acorde a edad, según cita.¹

Se analizaron los datos con EpiInfo versión 7.2. Se describieron las variables utilizando proporciones con sus intervalos de confianza (IC95%). Para variables continuas, se utilizó promedio y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico, según correspondiera.

Consideraciones éticas

Se obtuvo consentimiento informado escrito de los padres de todos los pacientes incluidos en el estudio.

CASOS CLÍNICOS

Se diagnosticaron 14 niños con EI por Hi. La mayoría de los casos ocurrieron en invierno (Figura 1). La mediana de edad fue 8,5 meses (RIC 4-21). Con respecto a las cepas de Hi

aisladas, 6 casos correspondieron a Hib; 5, a HNT; 2, a Hi serotipo a (Hia), y un Hi no se tipificó. Cinco casos presentaban vacunación completa para la edad. En las Tablas 1 y 2, se presentan las características de los pacientes.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con aislamiento de Hib fueron meningitis y celulitis.

Entre los pacientes con HNT, 4 tuvieron foco pulmonar y 3 de ellos presentaron coinfecciones; uno cursó neumonía necrotizante y se aisló *Streptococcus pneumoniae* y HNT en líquido pleural; otro fue una niña con neumonía bifocal y coinfección con virus sincicial respiratorio (VSR), y el último correspondió a un neonato que presentó coinfección con rinoenterovirus.

Dos casos presentaron EI por Hia. El primer caso se trató de un lactante de 4 meses sano que presentó un cuadro grave de meningitis. El otro caso fue un niño con diagnóstico de encefalopatía no evolutiva que cursó una neumonía con buena evolución.

TABLA 1. Características clínicas microbiológicas y evolutivas de los pacientes con enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*

Id	Sexo	Edad (m)	Sano	PRO	ST	Aislamiento	Foco	LCR	COINF.	COMPLIC.
								cél./gluc/prot		
1	V	4	SÍ	PBA	Hia	HC y LCR	Meningitis	7300/2/2,5	NO	Empiema subdural
2	M	11	SÍ	PBA	Hib	HC	Artritis	N	NO	No
3	V	96	SÍ	PBA	Hib	HC	Neumonía derrame	NR	NO	No
4	M	8	SÍ	PBA	Hi	LCR	Meningitis		NO	Empiema subdural
5	V	21	SÍ	PBA	Hib	HC	Celulitis facial	N	NO	No
6	V	7	SÍ	CABA	Hib	LCR y HC	Meningitis	2200/<2/1,3	NO	Isquemia cerebral
7	V	74	SN	PBA	Hia	HC	Neumonía empiema	NR	NO	No
8	M	5	SÍ	PBA	Hib	HC	Celulitis preseptal	N	NO	No
9	V	9	SÍ	PBA	HNT	HC Y LCR	Meningitis	1700 < 2/2	NO	No
10	M	20	SÍ	PBA	HNT	HC	Neumonía	10/73/0	VSR (IFI)	No
11	V	4	SÍ	CABA	Hib	LCR y HC	Meningitis	4400/37/1	NO	Empiema subdural
12	V	24	SÍ	CABA	HNT	LP	Neumonía necrotizante	NR	Spn (CC)	No
13	M	0,1	DiGeorge	PBA	HNT	HC	Neumonía	N	NO	No
14	V	0,1	SÍ	PBA	HNT	HC	Neumonía	N	RV (PCR)	No

Id: identificación, V: varón, M: mujer, m: meses.

PRO: procedencia, PBA: provincia de Buenos Aires, CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

SN: secuela neurológica.

ST: serotipos, Hia: *Haemophilus influenzae* a, Hib: *Haemophilus influenzae* b, Hi: *Haemophilus influenzae*,

HNT: *Haemophilus influenzae* no tipificable.

HC: hemocultivos, LCR: líquido cefalorraquídeo, cél.: células/mm³, gluc: glucosa (mg/dL), prot: proteínas (gr/L).

COINF.: coinfección, VSR: virus sincicial respiratorio, Spn: *Streptococcus pneumoniae*, RV: rinoenterovirus.

COMPLIC.: complicaciones, NR: no reportado.

IFI: inmunofluorescencia indirecta.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

CC: cultivo convencional.

TABLA 2. Serotipos de *Haemophilus influenzae* y su relación con la vacunación para Hib y el foco de infección

Serotipo de <i>Haemophilus influenzae</i>	Vacunación Hib		Focos de infección
	Completa	Incompleta	
Hib (n = 6)	1	5	Meningitis n = 2 Celulitis n = 2 Artritis n = 1 Neumonía n = 1
Hia (n = 2)	1	1	Meningitis n = 1 Neumonía n = 1
HNT (n = 5)	3	2	Neumonía n = 4 Meningitis n = 1

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b, Hia: *Haemophilus influenzae* tipo a, HNT: *Haemophilus* no tipificable.

Se realizó evaluación inmunológica a todos los pacientes con EI. Fue normal para la edad en todos, excepto en 2 de los casos en que se aisló HNT: uno presentó sospecha de síndrome de DiGeorge y otro se encuentra en estudio.

Todos recibieron tratamiento con ceftriaxona; las formas meníngeas durante una mediana de 18 días (RIC 14-24) y las restantes durante 14 días (RIC 10-22). Los niños con meningitis recibieron dexametasona durante 48 horas. Seis pacientes requirieron cuidados intensivos. No hubo fallecidos. De las 5 formas meníngeas, 4 presentaron complicaciones en la internación y se encuentran en seguimiento para evaluar secuelas neurológicas a largo plazo.

DISCUSIÓN

Se describen 14 casos de EI; 6 con aislamiento de Hib. Los 2 casos de meningitis por Hib fueron menores de 1 año y presentaron secuelas, tal como describe la literatura.¹

Durante los años 2018, 2019 y 2020, se diagnosticaron en nuestro hospital 6, 5 y 3 casos de EI por Hi respectivamente; de estos correspondieron a Hib 5, 2 y 2 aislamientos. Los 14 casos presentados en nuestro estudio en el transcurso de 13 meses representan un aumento de 2,5 veces la frecuencia de EI con respecto a años previos.

En Argentina el número de aislamientos de Hi en EI, durante los últimos 5 años, se encuentra en disminución: 202 casos en 2016, 151 en 2019 y 49 en 2020. Los serotipos que predominan en menores de 2 años son HNT, seguido de Hib y el Hia en tercer lugar.⁸ En la población caucásica de Norteamérica y Europa,

el *Haemophilus influenzae* serotipo f (Hif) es la causa más común de EI en adultos. En neonatos, inmunocomprometidos y adultos mayores, predominan HNT.⁴

En nuestro trabajo, la mayoría de los niños presentaron vacunación incompleta para la edad para Hib. Como consecuencia de la pandemia por COVID-19, al menos 17 millones de niños no recibieron ninguna vacuna⁶ y las coberturas a nivel mundial con tres dosis de la vacuna contra Hib para el año 2022 fueron de un 70 %.⁹ Según datos del Ministerio de Salud, en Argentina durante el año 2020 las coberturas de quintuple a los 6 meses cayeron el 10 % respecto al 2018.¹⁰

El 36 % (n = 5) en nuestra serie correspondió a HNT. Al igual que sucede a nivel nacional, en otros países los casos de EI por HNT se encuentran en alza. En Canadá se incrementaron un 5,6 % durante 2014-2018 a expensas de HNT en la mayoría de los casos, y en menor medida por el Hia y el Hif.¹¹ En Estados Unidos, el HNT es la causa más frecuente de EI por Hi en todas las edades.¹ En nuestra serie, 5 pacientes presentaron aislamiento de HNT, 2 fueron neonatos y 2 presentan sospecha de inmunodeficiencia.

Dos niños presentaron aislamiento de Hia, que ha resurgido como una causa de meningitis en niños aborígenes de Norteamérica¹² y reemplaza en estas poblaciones al Hib como mayor causa de EI. En nuestra serie, el niño con foco meníngeo presentó una evolución grave similar a Hib, como describen otros autores.^{1,4,12}

Durante la pandemia, muchos niños no recibieron las vacunas correspondientes para su edad. Los datos presentados sugieren, por un

lado, el resurgimiento del Hib como consecuencia de la caída de las coberturas y, por otro, que otras cepas virulentas de Hi no b parecen también estar en aumento, al igual que se ha reportado en otros países.

Enfatizamos la importancia de completar y recuperar esquemas de vacunación para evitar el resurgimiento de patógenos inmunoprevenibles, así como alentar el desarrollo de nuevas vacunas, que amplíen la cobertura a otros serotipos causantes con posibilidad de emerger.

La importancia de nuestro estudio radica en alertar a la comunidad médica del resurgimiento de esta infección. Al ser un estudio retrospectivo, como limitaciones se puede señalar que subestima la frecuencia de secuelas de detección tardía y otras alteraciones inmunológicas. Tampoco evaluamos variables demográficas que pueden impactar en la incidencia de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Se presentaron 14 casos de EI en 13 meses, 5 con foco meníngeo y 9 con vacunas incompletas. Se observó un incremento de EI por Hi de 2,5 veces con respecto a años previos a la pandemia por COVID-19. ■

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. Págs.345-35.
2. Vacuna anti-Haemophilus Influenzae B (Hib). En: Abate H, Aquino AP, Bakir J, Barcán L, et al. Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina. Buenos Aires: ProNaCEI/Ministerio de Salud; 2012:236-9. [Acceso: 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-nacionales-de-vacunacion-argentina-2012>
3. Romanin V, Chiavetta L, Salvay MC, Chiolo M, et al. Vacuna anti-Haemophilus influenzae de tipo b (Hib) en el Calendario Nacional de Argentina: portación nasofaríngea de Hib tras 8 años de su introducción. *Arch Argent Pediatr*. 2007; 105(6):498-505.
4. Tsang RSW, Ulanova M. The changing epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease: Emergence and global presence of serotype a strains that may require a new vaccine for control. *Vaccine*. 2017; 35(3):4270-5.
5. Collins S, Ramsay M, Campbell H, Slack MP, Ladhani SN. Invasive Haemophilus influenzae type b disease in England and Wales: Who is at risk after 2 decades of routine childhood vaccination? *Clin Infect Dis*. 2013; 57(12):1715-21.
6. UNICEF. La pandemia de COVID-19 causa un importante retroceso en la vacunación infantil, según nuevos datos de la OMS y UNICEF. [Acceso: 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.unicef.org/es/comunicados-prensa/pandemia-covid19-causa-importante-retroceso-en-vacunacion-infantil>
7. Torres F, Domínguez P, Aruanno ME, Macherett MJ, et al. Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en la administración de vacunas del Calendario Nacional de Inmunizaciones en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(3):198-201.
8. Corso A, Efron A, Galletti P, Lucero C, et al. Caracterización de los aislamientos de Haemophilus influenzae, Argentina, 2020. En: Informe Argentina SIREVA II 2020:14-8. [Acceso: 4 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2021/12/Informe-Argentina-SIREVA-II-2020.pdf>
9. World Health Organization. UNICEF and WHO warn of perfect storm of conditions for measles outbreaks, affecting children. [Acceso: 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-04-2022-unicef-and-who-warn-of--perfect-storm--of-conditions-for-measles-outbreaks--affecting-children>
10. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Coberturas de Vacunación por Jurisdicción: Calendario Nacional de Vacunación 2009-2020. Ministerio de Salud Argentina. [Acceso: 13 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-12/coberturas-de-vacunacion-por-jurisdiccion-cnv-2009-2020.pdf>
11. McTaggart LR, Cronin K, Seo CY, Wilson S, et al. Increased incidence of invasive Haemophilus influenzae disease driven by non-type B isolates in Ontario, Canada, 2014 to 2018. *Microbiol Spectr*. 2021; 9(2):e0080321.
12. Ulanova M, Tsang RSW. Haemophilus influenzae serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(1):70-82.