

Neumonía por *Haemophilus influenzae* tipo b en niños: Presentación de 24 casos

M.C. Otero Reigada, B. Ferrer Lorente, D. Pérez Tamarit, MB Ferrer Lorente, I. Rodríguez Escribano, M. Santos Duránte*, F. Asensi Botet

Resumen. *Objetivo:* La revisión de las características epidemiológicas y clínicas de la neumonía por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), así como la puesta al día del tratamiento son los objetivos de este trabajo, dado el aumento de la incidencia de la enfermedad invasiva, los cambios en la sensibilidad de este microorganismo y la gravedad de la infección pulmonar en el niño. *Material y métodos:* Se revisan 24 niños diagnosticados de neumonía por Hib (1973-92). Los criterios fueron: cuadro clínico de neumonía, imagen radiológica compatible y aislamiento del microorganismo. *Resultados:* Su incidencia anual fue de 7,8/100.000 niños menores de 5 años. Predominó el sexo femenino (58,3% vs 41,6%). El 58,3% de los niños eran menores de 1 año y el 83,3% menores de 2 años. Fiebre tuvieron (95,8%) de los niños. El hemocultivo fue positivo en 21 casos (87,5%), el líquido pleural en 2 (8,3%) y el aspirado bronquial profundo en uno. El 62,5% de las cepas fueron resistentes a ampicilina y el 100% sensibles a cefalosporinas de 2ª y 3ª generaciones. Tres lactantes con enfermedad de base fallecieron (12,5%). *Conclusiones:* Afecta preferentemente a niños menores de 2 años. La clínica es indistinguible de la causada por otros microorganismos. El hemocultivo es la técnica más útil para confirmar el diagnóstico. La resistencia actual obliga a considerar la asociación amoxicilina-ácido clavulánico como tratamiento empírico de elección, siendo las cefalosporinas una alternativa válida. La mortalidad es elevada en niños con enfermedad de base.

An Esp Pediatr 1996;45:380-385.

Palabras clave: *Haemophilus Influenzae* tipo b. Neumonía. Niños.

PNEUMONIA DUE TO HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE b IN CHILDREN: PRESENTATION OF 24 CASES

Abstract. *Objective:* Due to the higher incidence in invasive infections, the changes observed in the sensitivity of this microorganism during the last decade and the seriousness of pulmonary infections in children, the objective of this paper is to review the clinical and epidemiological characteristics of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) pneumonia, as well as to give an update of treatment. *Patients and methods:* Twenty-four children diagnosed between 1973 and 1992 are reviewed using the following criteria: clinical manifestations of pneumonia, radiology and isolation of the microorganism. *Results:* The annual average was 7.8 cases/100,000 children under 5 years of age. More females were affected (58.3% vs 41.6%). Of the cases studied, 58.3% of the children were under one year and 83.3% under 2 years of age. Fever was the most common clinical manifestation (95.8%). Blood cultures were positive in 21 cases (87.5%); pleural effusion culture

contributed to the diagnosis in two other cases (8.3%) and deep bronchial aspirate in one other case. Of the *Haemophilus influenzae* type b strains 62.5% were resistant to ampicillin and 100% were sensitive to second and third generation cephalosporins. Three infants with chronic illness died (12.5%). *Conclusions:* Hib pneumonia is an infection usually affecting children younger than 2 years of age. Its clinical manifestations are indistinguishable from those of other microorganisms. Blood culture is the most useful technique to confirm the diagnosis. The increase in resistance to classical treatment (ampicillin) obliges us to consider amoxicillin-clavulanic as the selected empirical treatment. Second and third generation cephalosporins may be considered a good alternative. There is a high mortality in children with chronic illness.

Key words: *Haemophilus influenzae* type b. Pneumonia. Children.

Introducción

Haemophilus influenzae es un cocobacilo gramnegativo, pleomorfo, aerobio y anaerobio facultativo que puede poseer o no cápsula. Las cepas no capsuladas forman parte de la flora bacteriana normal del tracto respiratorio superior y ocasionalmente son responsables de otitis media, sinusitis y bronquitis del adulto. Las cepas capsuladas se pueden aislar de la nasofaringe en un 2-5% de los niños y poseen un polisacárido específico, el polirribosil-ribitol-fosfato que posibilita su clasificación en 6 tipos (a-f). Estas cepas y en particular las del tipo b, son las que causan infección invasiva en el niño en al menos el 95% de las ocasiones. Aunque Weinberg et al.⁽¹⁾ llaman la atención sobre la alta proporción de pacientes con bacteriemia por cepas no capsuladas en recién nacidos y en niños inmunodeprimidos es *Haemophilus influenzae* tipo b en EE.UU. y norte de Europa, el responsable de la mayor parte de las formas invasivas de la enfermedad⁽²⁻⁴⁾. La incidencia de neumonía por Hib varía mucho según los trabajos publicados, debido en parte a que en este tipo de infección, aun después de una investigación exhaustiva, se identifica el microorganismo causal solamente en el 30-50% de los casos⁽⁵⁾. Dada la gravedad de esta infección que puede comprometer la vida del niño, las escasas series publicadas en nuestro país, el progresivo aumento de cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b resistentes a la ampicilina, y sobre todo la posibilidad actual de prevenirla, conducen al interés de la revisión de sus características epidemiológicas y clínicas con una puesta al día del tratamiento.

Material y pacientes

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 24 niños diagnosticados de neumonía por *Haemophilus influenzae*

Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas.

*Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Infantil "La Fe" Valencia.

Correspondencia: M^a Carmen Otero Reigada. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil "La Fe".

Avenida de Campanar 21. 46009 Valencia.

Recibido: Junio 1995

Aceptado: Febrero 1996

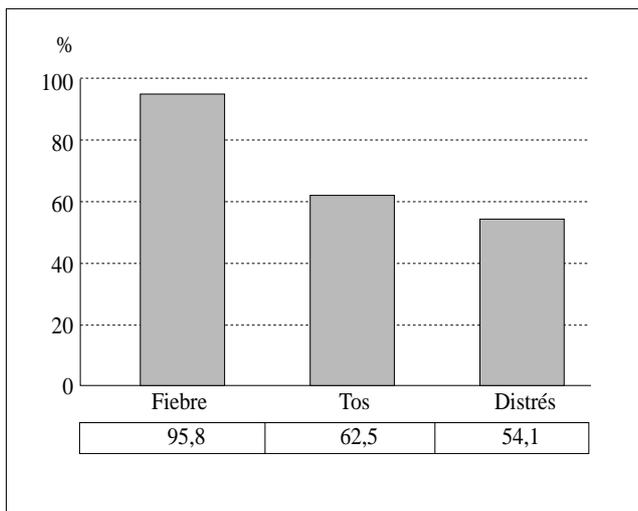


Figura 1. Características clínicas.

tipo b, entre 1973 y 1993 en el Hospital Infantil “La Fe” de Valencia. Los criterios diagnósticos fueron: clínica de neumonía, comprobación radiológica, aislamiento del microorganismo en hemocultivo, cultivo de líquido pleural y/o aspirado bronquial profundo. Los parámetros valorados al ingreso y durante la evolución fueron: edad al diagnóstico, antecedentes infecciosos y tratamiento previo, días de evolución clínica, sintomatología, exploración física, imagen radiográfica, analítica complementaria, características microbiológicas del microorganismo aislado, estudio de sensibilidad, tratamiento, complicaciones y mortalidad.

En los casos en que se realizó hemocultivo, la sangre se inoculó en frascos de medio líquido *Pedi-bact*[®] incubados a 37°C y con lectura automatizada (sistema *Bact-Alert*[®], de *Organon Teknika*[®]) y cuando hubo crecimiento se identificó el microorganismo con tinción de naranja de acridina y/o con el método de Gram. Así mismo, se realizaron subcultivos en medios de tioglicolato y agar-chocolate en CO₂. La siembra de secreciones respiratorias se realizó en medio líquido de tioglicolato y en placas de agar-sangre, incubándose a 37°C y en atmósfera de 5-7% de CO₂ el agar-chocolate. Si se trataba de líquido pleural, se realizó además tinción mediante el método de Gram y cultivo prolongado en medios líquidos de *Bactec plus aerobic*[®] y *Bactec plus anaerobic*[®] a 37°C y con lectura automatizada (sistema *Bactec 9240*[®], de *Becton-Dickinson*), para microorganismos de crecimiento lento o difícil y/o sometidos a tratamiento antibiótico previo.

La identificación y el serotipado de las cepas de *Haemophilus influenzae* se hizo por métodos microbiológicos habituales; la producción de β-lactamasas se detectó por el método de la cefalosporina cromógena (*Nitrocefim*[®]).

La sensibilidad frente a los distintos antibióticos de uso habitual se hizo por método de difusión en agar (agar-chocolate) y ocasionalmente realizando concentración mínima inhibitoria (CMI) por métodos habituales manuales y/o automáticos (*Microscan*[®] o *Vitek*[®]).



Figura 2. Absceso pulmonar.



Figura 3. Derrame pleural.

Resultados

Veinticuatro niños cumplieron los criterios diagnósticos de neumonía por *Haemophilus influenzae* tipo b como único foco de infección. Su incidencia anual en nuestra área fue de 7,8/100.000 niños menores de 5 años. En un período de 20 años (1973-92) se identificaron 214 casos de infección invasiva, la neumonía ocupó el segundo lugar (11,2%), después de la meningitis (67,3%). Las características demográficas pueden verse en la tabla I; Niñas fueron 14 (58,3%) y niños 10 (41,6%). La edad de los niños osciló entre dos meses y 10 años con una media de 1,50 ± 1,99 años. El 58,3% de los niños eran menores de 1 año, 83,3% menores de 2 y el 95,8% de 5 años. Dieciséis pacientes (66,6%) presentaban infección respiratoria superior previa a su ingreso y 6 de ellos (37,5%) habían sido tratados en régimen ambulatorio con amoxicilina o eritromicina.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (temperatura ≥ 38°) en el 95,8% y tos en el 62,5% de los niños

Tabla I Neumonía por *Haemophilus influenzae* tipo b: edad, sexo y antecedentes

Edad	< 5 años	23
	< 12 meses	14
	> 5 años	1
Sexo	niños	10
	niñas	14
Antecedentes	IRS previa	16

Tabla II *Haemophilus influenzae* tipo b. Tratamiento: inicial y cambios

Antibiótico inicial	Nº niños	Cambio antibiótico
Penicilina y derivados	9	4
Amox./clav.	4	0
Ampicilina		
+	3	1
Aminoglucósido		
Cefalosporinas 1ª gener.	3	1
Cefalosporinas 3ª gener.	4	0

(Figura 1). La auscultación pulmonar fue patológica en 14 de los 24 niños (58,3%). El análisis de sangre periférica reveló leucocitosis $\geq 15.000/\text{mm}^3$ en 17 (70,8%) niños y leucopenia $\leq 3.000/\text{mm}^3$ en uno. Se encontró desviación izquierda en dos niños (índice porcentaje neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales $\geq 0,21$). La imagen radiográfica fue: condensación alveolar, afectación segmentaria atelectásica y/o afectación intersticial. Un paciente presentó un absceso pulmonar (Figura 2) y tres derrame pleural (Figura 3).

El aislamiento de *Haemophilus influenzae* tipo b se realizó: en el hemocultivo en 21 niños (87,5%), en líquido pleural en otros 2 (8,3%) y en cultivo puro, en el aspirado bronquial profundo de un niño intubado. Quince cepas (62,2%) fueron resistentes a la ampicilina, por producción de β -lactamasas y el 100% sensibles a cefalosporinas de 2ª y 3ª generaciones. La eritromicina fue testada en 12 cepas siendo resistente en 5 casos (41,6%).

El tratamiento antibiótico utilizado y los cambios o su adaptación -realizados en 6 casos- pueden verse en la tabla 2. Seis niños precisaron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (25%) requiriendo ventilación mecánica 3 de ellos. Durante la evolución de la enfermedad 4 niños sufrieron complicaciones: tres presentaron derrame pleural acompañante -uno de ellos con pnoneumotórax- y un niño de tres meses de edad sufrió una hemorragia intracraneal quedando con una hemiparesia residual del miembro superior derecho. Fallecieron 3 (12,5%) niños con enfermedad de base (dos cardiopatías congénitas y un síndrome polimalformativo). La duración media de la estancia hospitalaria fue de $19,33 \pm 18,26$ días (intervalo 2-71 días).

Tabla III Neumonía por *Haemophilus influenzae* tipo b. Distribución mundial en relación con la enfermedad invasiva

Area geográfica	Autor (Referencia)	Período	Incidencia neumonía
Michigan (EE.UU.)	Dajani et al. ⁽³⁾	1974-77	14,6% (3ª)
Denver (EE.UU.)	Todd et al. ⁽⁶⁾	1973-74	14% (2ª)
Atlanta (EE.UU.)	Nesheim et al. ⁽⁷⁾	1974-84	14,4% (2ª)
Dallas (EE.UU.)	Murphy et al. ⁽⁵⁸⁾	1983-84	11% (3ª)
Minesota (EE.UU.)	Murphy et al. ⁽⁵⁸⁾	1983-84	3% (5ª)
Oxford (G.B.)	Tudor-Williams et al. ⁽⁶²⁾	1985-87	3% (5ª)
Manchester (G.B.)	Quigley et al. ⁽¹⁸⁾	1989	6% (3ª)
Gales (G.B.)	Howard et al. ⁽⁵⁶⁾	1988-90	8% (4ª)
Finlandia	Takala et al. ⁽⁵⁷⁾	1985-86	3,3% (6ª)
Victoria (Australia)	Gilbert et al. ⁽⁶¹⁾	1985-87	4% (5ª)
Nueva Zelanda (Australia)	Voss et al. ⁽⁶⁰⁾	1981-87	8,7% (3ª)
Ginebra (Suiza)	Gervais et al. ⁽⁵⁹⁾	1976-89	8,7% (3ª)
Zaragoza (España)	De Juan et al. ⁽¹⁰⁾	1981-90	6,9% (4ª)
Vizcaya (España)	Gutiérrez et al. ⁽⁸⁾	1979-83	27% (2ª)
Valencia (España)	Otero ⁽²⁹⁾	1971-90	11,2% (2ª)

Discusión

En nuestro medio la neumonía por *Haemophilus influenzae* tipo b ocupa el segundo lugar después de la infección meningéa, semejante a lo encontrado en otras series publicadas⁽⁶⁻⁸⁾ pero diferente a lo descrito por otros autores quienes encuentran una incidencia más elevada de epiglotitis^(3,9,10) (Tabla 3).

En general, en EE.UU. se admite que entre los 6 meses y los 2 años, el Hib es el microorganismo causal más frecuente de neumonía bacteriana, con un pico de máxima incidencia por debajo del primer año de edad^(2,10). Estos datos concuerdan con los hallados en nuestra serie, en la que el 58,3% de los niños son menores de un año y un 83,3% menores de 2. Sin embargo no hay que descartar esta etiología en el niño mayor ya que en el año 1992, uno de los niños tenía 10 años y era inmunocompetente. Esto ya ha sido comentado por otros autores⁽¹¹⁾, que alertan acerca de la tendencia al aumento de esta infección en niños mayores y adultos jóvenes en países desarrollados. Hasta hace unos años *Haemophilus influenzae* ocupaba el segundo lugar en frecuencia, después del *Streptococcus pneumoniae*, como causa de neumonía bacteriana en la edad pediátrica. Sin embargo, un estudio multicéntrico recientemente realizado en nuestro país, demuestra que la incidencia de neumonía por ambos microorganismos en el momento actual es similar⁽¹²⁾.

La infección respiratoria previa es un hallazgo frecuente en la historia clínica. Dieciséis de los 24 niños (66,6%) presentaron infección de vías respiratorias superiores previamente al diagnóstico. Las infecciones víricas, muy frecuentes en los dos primeros años de vida, pueden potenciar la patogenicidad bacteriana y predisponer al desarrollo de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*^(13,14).

Su cuadro clínico es indistinguible de la causadas por otros microorganismos. El comienzo suele ser gradual, con signos de dificultad respiratoria, tos y fiebre elevada. El grado de afectación del estado general es muy variable y la necesidad de hospitalización depende no sólo de la sintomatología del niño, sino también de los factores de su entorno. En nuestra serie todos los pacientes requirieron hospitalización en función de la clínica acompañante y/o ambiente sociocultural. Por el contrario, en una serie de 17 niños con neumonía y bacteriemia por *Haemophilus* publicada por el Boston City Hospital⁽¹⁵⁾, en un período de 5 años, sólo 4 requirieron ingreso hospitalario. La imagen radiográfica pulmonar es muy variable sin predominio claro de ningún patrón e indistinguible de la causada por otros microorganismos. Se puede encontrar afectación alveolar, segmentaria, lobar, patrón intersticial e incluso derrame pleural y/o absceso pulmonar. En la fase precoz de la enfermedad la primera radiografía puede ser normal como ocurrió en dos de los casos de la serie, por lo que si existe una fuerte sospecha clínica es aconsejable la repetición de la radiografía 8-12 horas más tarde. Dado que se trata de un microorganismo muy invasivo y que puede asociarse con meningitis, se recomienda la realización de una punción lumbar en todo niño con neumonía aunque no tenga signos meníngeos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Su asociación con epiglotitis y meningitis también apoyan la necesidad de realizar una radiografía de tórax a cualquier niño con infección invasiva por este microorganismo⁽¹⁹⁾.

Con frecuencia, pero no siempre, existe leucocitosis con neutrofilia absoluta, VS elevada y/o una proteína C reactiva alta. Estos datos pueden ser útiles para el diagnóstico, si bien todos son comunes en la mayoría de las infecciones bacterianas y no orientan sobre la etiología del cuadro neumónico⁽²⁰⁾.

La mayoría de los pacientes presentan bacteriemia en algún momento de la enfermedad, aunque las cifras varían mucho de unas series a otras. Marshall *et al.* documentan bacteriemia en el 8% de los niños con fiebre y neumonía por *Haemophilus influenzae*, sin que su hallazgo implique mayor gravedad⁽¹⁵⁾, mientras que Ginsburg *et al.* la encuentran en el 75% de los casos⁽¹⁷⁾. El hemocultivo es la técnica que con más frecuencia confirma el diagnóstico bacteriológico. Debe ser una técnica habitual al ingreso en todo niño febril, para poder así aislar el microorganismo coincidiendo con la bacteriemia inicial⁽¹⁵⁾. La punción del derrame pleural aumenta las posibilidades diagnósticas^(5,21). Otros métodos como la identificación de antígenos bacterianos en secreciones y fluidos corporales, son hoy posibles mediante inmunoelectroforesis contracorriente (CIE), aglutinación de látex y ELISA. La detección en orina del antígeno polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b es otra técnica diagnóstica poco utilizada pero rápida y útil que puede contribuir al diagnóstico^(22,23).

El tratamiento antibiótico se debe iniciar de forma empírica tan pronto como se sospeche el diagnóstico, basándose para ello en la epidemiología del entorno.

En la década de los 70, aparecen las primeras cepas resistentes a ampicilina debido principalmente a la producción de β -

lactamasa. La incidencia varía según el serotipo y biotipo del microorganismo, el lugar de la infección y el origen geográfico del paciente. Su número ha aumentado lentamente⁽²⁴⁾. Hasta hace unos años, la ampicilina era el tratamiento de elección para *Haemophilus influenzae*, sin embargo ha dejado de serlo al detectarse, una tasa elevada de resistencias *in vitro*. En Europa parece haberse estabilizado el porcentaje de cepas resistentes a ampicilina, pero la incidencia varía de unos países a otros⁽²⁵⁾. En el estudio colaborativo realizado en España en 1990, la tasa de cepas de *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina fue del 40,3%⁽²⁶⁾. Gómez *et al.* encuentran resistencia a ampicilina con más frecuencia en la población pediátrica que en los adultos⁽²⁷⁾. En el hospital "La Fe" de las cepas de *Haemophilus influenzae* aisladas en 1990 y 1991 un 68,1% y 65,6% respectivamente mostraban resistencia⁽¹²⁾ a este antibiótico. Entre 1971-1990 la resistencia de *Haemophilus* aislados en 19 casos de neumonía fue de 62,5%, por producción de β -lactamasas⁽²⁹⁾ y este porcentaje se mantiene en los dos últimos años. Los efectos tóxicos hematológicos del cloranfenicol junto con la aparición de resistencias a la ampicilina^(25,26,30,31), han derivado en la utilización de otros antibióticos alternativos, menos tóxicos y más seguros, para el tratamiento empírico de la neumonía en este grupo de edad.

La combinación amoxicilina-clavulánico confirma su eficacia tanto *in vitro* como *in vivo*^(28,32-36) como una opción válida de tratamiento, siempre que no se sospeche infección meníngea concomitante. Otra alternativa son las cefalosporinas de 2ª y 3ª generaciones, de las que actualmente disponemos preparados de absorción oral que permiten continuar el tratamiento de forma ambulatoria⁽³⁶⁻⁴⁰⁾. Las primeras son bien toleradas y útiles aunque requieren vigilancia en caso de sospecha de afectación meníngea, ya que algunas cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b muestran una baja sensibilidad a la cefuroxima^(41,42). Las cefalosporinas de tercera generación, frente a las cuales no se han comunicado resistencias^(36,43-45) o se ha hecho en pocas ocasiones⁽⁴⁶⁾, no conviene utilizarlas de forma indiscriminada en infecciones leves, para poder así conservar su eficacia en los próximos años. *Haemophilus influenzae* tipo b es solo moderadamente susceptible a los macrólidos, en nuestro medio el 20% de las cepas son resistentes. Aunque se refieren curaciones con eritromicina oral⁽²⁸⁾, lo cierto es que los estudios *in vitro* demuestran que este macrólido no es una buena alternativa en las infecciones graves, dado el alto porcentaje de cepas resistentes o de sensibilidad intermedia^(28,33,34,39,44). Actualmente disponemos de nuevos preparados que han mejorado su eficacia frente a este microorganismo como claritromicina y azitromicina^(47,48).

En nuestra serie el tratamiento fue variado. Fue necesario el cambio del antibiótico inicial en 6 niños, en 5 de ellos por confirmarse la producción de β -lactamasas y en otro debido a mala evolución clínica. En cuanto a la vía de administración del tratamiento y su duración, se considera que en general suele ser suficiente mantener el antibiótico por vía parenteral durante 4 ó 5 días para erradicar la bacteriemia y los focos metastásicos⁽⁴⁹⁾. Posteriormente se puede continuar por vía oral, de acuerdo con la sensibilidad de la cepa aislada, hasta completar un total de

10 a 14 días⁽⁵⁰⁾. En caso de que exista derrame pleural suele ser necesario el drenaje quirúrgico para conseguir la mejoría clínica⁽⁵¹⁾.

En el manejo de estos niños no se debe olvidar la importancia de los cuidados de mantenimiento y la vigilancia intensiva del niño sobre todo en aquellos que tienen enfermedades de base y/o malnutrición crónica ya que el pronóstico se agrava⁽⁵²⁾. Los tres niños fallecidos presentaban patología de base (dos cardiopatías congénitas y un síndrome polimalformativo). En uno de los niños con cardiopatía congénita que había ingresado para estudio angiográfico, el cuadro clínico fue fulminante y el diagnóstico de neumonía *postmortem*, no llegando a recibir ningún tratamiento.

En la edad pediátrica, dado el aumento de incidencia de *Haemophilus influenzae* tipo b en nuestro medio, se debe pensar en este microorganismo ante un cuadro neumónico, sobre todo en niños menores de 5 años. Por otra parte, la aparición cada vez más frecuente de cepas resistentes al tratamiento clásico⁽⁵³⁾ obliga a considerar como tratamiento antibiótico empírico inicial, la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico^(37,54) y como alternativas las cefalosporinas de 2ª y 3ª generaciones⁽⁵⁵⁾. Esperamos que un diagnóstico precoz, una terapéutica adecuada y la aplicación universal de la vacuna, conduzcan en un plazo corto de tiempo al control de esta infección en nuestro país.

Bibliografía

- Weinberg GA, Ghafoor A, Shaq Z, Nomani NK, Kabeer M, Anwar F, Burney MI, Qureshi AW, Musser JM, Selander RK, Granoff DM. Clonal analysis of *Haemophilus influenzae* isolated from children from Pakistan with lower respiratory tract infections. *J Infect Dis* 1989;**160**:634-643.
- Broome CV. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b infections in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:779-782.
- Dajani AS, Asmar BI, Thirumoorthi MC. Systemic *Haemophilus influenzae* disease: an overview. *J Pediatr* 1979;**94**:355-364.
- Peltola H, Rod TO, Jansdattir K, Böttiger M, Coolidge JA. Life-threatening *Haemophilus influenzae* infections in Scandinavia: a five-country analysis of the incidence and the main clinical and bacteriologic characteristics. *Reviews of Infections Diseases* 1990;**12**:708-715.
- Pneumonia in Childhood. *Lancet* 1988;**2**:741-743.
- Todd JK, Bruhn FW. Severe *Haemophilus influenzae* infections. *Am J Dis Child* 1975;**129**:607-611.
- Nesheim SR, Wilcox WD. Systemic *Haemophilus influenzae* disease in children. A 10-year retrospective study of an urban hospital population. *Clinical Pediatrics* 1986;**60**:5-609.
- Gutiérrez C, Llorente V, Berganza A, Gaztelurrutia L. Infecciones sistémicas a *Haemophilus influenzae* en un hospital infantil. *An Esp Pediatr* 1985;**23**:398-396.
- Peltola H, Kayaty H, Virtanen M, Mäkelä PH. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteriemic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1984;**310**:1566-1569.
- De Juan Martín F, Campos Calleja C, Bustillo Alonso M, Baldovin Ballesteros I, Elviro Mayoral L. Infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b en la infancia (1981-1990). *An Esp Pediatr* 1993;**39**:111-115.
- Rian M, Hunt M, Snowberger T. Changing pattern of epiglottitis. *Clin Pediatr* 1992;**31**:532-534.
- Asensi-Botet F, Otero MC, Pérez Tamarit D, Santos M. Multicentre study of the efficacy and safety of cefotaxime in the treatment of bacterial pneumonia in hospitalized paediatric patients. *Eur Respir Rev* 1994; (en prensa).
- Takala AK, Meurman O, Kleemola M, Kela E, Rönberg P-R, Eskola J, Mäkelä H. Preceding respiratory infection predisposing for primary and secondary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *Pediatr Infect Dis J* 1993;**12**:189-195.
- Nicholson KG. Influenza. *Curr Opin Infect Dis* 1994;**7**:168-172.
- Marshall R, Teele DW, Klein JO. Unsuspected bacteriemia due to *Haemophilus influenzae*: outcome in children not initially admitted to hospital. *J Pediatr* 1979;**95**:690-695.
- Freij BJ, Kusmiesz H, Nelson JD, McCracken GH. Parapneumonic effusions and empyema in hospitalized children: a retrospective review of 227 cases. *Pediatr Infect Dis* 1984;**3**:578-591.
- Ginsburg CM, Howard JB, Nelson JD. Informe sobre 65 casos de *Haemophilus influenzae* de tipo b. *Pediatrics* (ed esp) 1979;**8**:161-165.
- Quigley C, Kaczmarek EB, Jones DM, Haycox AR. *Haemophilus influenzae* type b disease in North-West England. *J Infect Dis* 1993;**26**:215-220.
- Asmar BI, Slovis TL, Reed JO, Dajani AS. *Haemophilus influenzae* type b pneumonia in 43 children. *J Pediatr* 1978;**93**:389-393.
- Peter G. The child with pneumonia: diagnostic and therapeutic considerations. *Pediatr Infect Dis J* 1988;**7**:453-456.
- Olsina M, Ferrer A, Alegre J, Falca V, Fernández de Sevilla T, Crespo E. Aislamiento de *Haemophilus influenzae* spp. en muestras de líquido pleural: revisión de 11 años. *Enf Infect Microbiol Clin* 1994;**12**:235-240.
- Janai H, Stutman HR, Marks MI. Invasive *Haemophilus influenzae* type b infections: a continuing challenge. *Am J Infect Control* 1990;**18**:160-166.
- Kalin M, Grandien M. Rapid diagnostic methods in respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis* 1993;**6**:150-157.
- Cohen R, Dabernat H, Varon E, Bingen E, GESLIN P. Resistencia de *Haemophilus influenzae* responsables de infecciones de las vías respiratorias. *Med Mal Infect* 1992;**22**:87-94.
- Kayser FH, Morenzoni G, Santanam P. The second European collaborative study on the frequency of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;**8**:810-817.
- Perea EJ, García MC, Clavijo MJ, Piédrola G, Campos J, García-Rodríguez JA, García-Sánchez E, Cisterna R, Alvarez M, Martín Luengo F, Rodríguez A, Tejero MD, Begueiro B, Pérez de Molino M, Martín R, Verdager R, García de Lomas J, Gimeno C, Bouza E, Rodríguez M. Resistencias en *Haemophilus influenzae* en España. Segundo estudio (1990). *Enf Infect y Microbiol Clin* 1993;**11**:19-28.
- Gómez D, Peman J, Jordan M, Sarrión A, Roman J, Gobernado M. Ampicillin-resistant *Haemophilus*. *J Chemother* 1991;**3** (supl 4):126-127.
- Drona F, Ramírez M, Martínez P, Urríos E, Merino E, Azofra L. Neumonía bacteriémica por *Haemophilus influenzae* curada con eritromicina oral. *Enf Infect y Microbiol Clin* 1990;**8**:324.
- Otero MC. Importancia del *Haemophilus influenzae* en patología pediátrica. Tesis Doctoral. Hospital Universitario "La Fe". Departamento de pediatría y microbiología 1993.
- De Juan Martín F, Aisa Iriarte ML, Boné Calvo J, Moles Calandre B. Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b, resistente a ampicilina.

- cilina y cloranfenicol. *An Esp Pediatr* 1984;**21**:153-156.
- 31 Rodríguez-Alvial C, Picazo JJ, Porres MC, Gutiérrez M. Resistencia ampicilina-cloranfenicol en *Haemophilus influenzae* (1981-1985). *Infectologica* 1986;**VII/105**:22-24.
 - 32 Wallace JR RJ, Steele LC, Brooks DL, Luman JI, Wilson RW, McLarty J.W. Amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections caused by beta-lactamase positive *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1985;**27**:912-915.
 - 33 Varela Morlon MC, López Yepes ML. Estudio comparativo de la actividad "in vitro" de amoxicilina-clavulánico y otros agentes antimicrobianos frente a *Haemophilus influenzae*. *Análisis Clínicos XIV* 1989;**54**:51-52.
 - 34 Liljequist BO, Gezelius L. In vitro activity of amoxicillin plus clavulanic acid against *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis*. *Eur J Clin Microbiol* 1986;**5**:615-621.
 - 35 García de Lomas J, Dasi MA, Borrás R, Millán E, Buesa FJ. Actividad in vitro de la asociación amoxicilina/ácido clavulánico frente a patógenos respiratorios. *Rev Esp Microbiol Clin* 1988;**suppl.1**:49-55.
 - 36 Dabernat H, Delmas C, Lareng MB. Infections respiratoires a *Haemophilus influenzae*: intérêt du cefuroxime axetil. *Med Mal Infect* 1991;**21**:22-26.
 - 37 Juncosa Morros T, Latorre Otin C, Sanfeliu Sala I. Sensibilidad de cepas de *Haemophilus sp* a diversos antimicrobianos y, en especial, a la asociación amoxicilina-ácido clavulánico. *Rev Esp Microbiol Clin* 1987;**2**:165-168.
 - 38 Kumar A, Kelly KJ. In vitro activity of cefixime (CL 284635) and other antimicrobial agents against *Haemophilus* isolates from pediatric patients. *Chemother* 1988;**34**:30-35.
 - 39 Fernández-Roblas R, Jiménez Arriero M, Rodríguez-Tudela JL, Soriano F. In-vitro activity of amoxicillin/clavulanic acid and five other oral antibiotics against clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis*. *J Antimicrobial Chemother* 1988;**22**:867-872.
 - 40 Lopardo H, Fernández M, Ruboglio E. Actividad in vitro de cefalosporinas orales frente a cepas de *Haemophilus influenzae*. *Rev Esp Quimioterap* 1992;**5**:134-136.
 - 41 James PA, Hossain FK, Lewis DA, White DG. β -Lactam susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains showing reduced susceptibility to cefuroxime. *J Antimicrob Chemother* 1993;**32**:239-246.
 - 42 Jacobs RF, Wright MW, Deskin RL, Bradsher RW. Delayed sterilization of *Haemophilus influenzae* type b meningitis with twice-daily ceftriaxone. *JAMA* 1989;**259**:392-394.
 - 43 Mortensen JE, Larocco M, Himes SL, Inderlied C, Daly JA, Campos JM, Mendelman PM. Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Haemophilus influenzae* to ampicillin-sulbactam. *Diag Microbiol Infect Dis* 1990;**13**:341-344.
 - 44 Garlaschi ML, Rusconi F, Colombo R, Conio F, Sideri S, Varotto F, Arghittu M, Passerini C, Sala A. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in northern Italy. Collaborative study on pediatric infectious diseases. *Eur J Epidemiol* 1993;**9**:64-60.
 - 45 Barradas P, Zamith M, Videira W, Cardosa T, Marques RA, Avila R. Therapy of lower respiratory tract infections: a comparison of ceftriaxone and cefotaxime. *Chemother* 1989;**35** (supl 2):33-40.
 - 46 Soult Rubio JA, Macías Díaz MC, Martín Garrudo, Ponce González F, Muñoz Saez M, Menéndez Ruiz M, Tovaruela Santos A, Navarro González J. Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo B: estudio de 99 casos. *An Esp Pediatr* 1994;**40**:443-448.
 - 47 Neu HC. New strategies for the 1990's: antibacterial therapy. *International J Antimicrob Agents* 1991;**1**:47-50.
 - 48 Rodríguez WJ, Wiedermann BL. The role of newer oral cephalosporins, fluorquinolones, and macrolides in the treatment of pediatric infections. *Adv Pediatr Infect Dis* 1994;**9**:125-159.
 - 49 Faden HS, Howard S. Treatment of *Haemophilus influenzae* type b epiglottitis. *Pediatrics* 1979;**63**:402-407.
 - 50 Flores Antón B, Medina Monzón C, Espino Hernández M, Sánchez Díaz JI, Mar Molinero F, Melian Machín A, Ruiz Contreras J. Tratamiento de la epiglottitis aguda. *An Esp Pediatr* 1991;**35**:389-391.
 - 51 Cohen GJ. Management of infections of the lower respiratory tract in children. *Pediatr Infect Dis J* 1987;**6**:317-323.
 - 52 Shann F, Barker J, Poore P. Clinical signs that predict death in children with severe Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*, 1989;**8**:852-855.
 - 53 Deulofeu F, Nava JM, Bella F, Pineda V, Martí C, Grau M, Garau J, Lite J, Uriz S, Morera MA, Font B, Fontanals D, Durán P, Calderón A. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en la comarca del Vallés (1987-1989). IV Congreso de la Sociedad Española de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Madrid 1990.
 - 54 García Iglesias MC, Perea EJ. Actividad comparada de carumonam con ceftriaxona, cefotaxima, ciprofloxacina, ofloxacina y amoxicilina/ácido clavulánico. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1988;**6**:127-129.
 - 55 Mensa Pueyo J. Indicaciones de la cefotaxima en las infecciones de vías respiratorias. *Rev Esp Quimioterap* 1991;**4**(Supl.4):31-33.
 - 56 Howard AJ, Dunkin KT, Musser JM, Palmer SR. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease in Wales. *Br Med J* 1991;**24**:441-445.
 - 57 Takala AK, Eskola J, Peltola H, Makela H. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland before vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1989;**8**:297-302.
 - 58 Murphy TV, Granoff DM, Pierson LM, Pastor P, White KE, Clements JF, Osterholm MT. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in children > 5 years of age in Minnesota and in Dallas County, Texas; 1983-1984. *J Infect Dis* 1992;**165** (suppl.1):S7-S10.
 - 59 Gervais A, Suter S. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in Geneva, Switzerland, 1976 to 1989. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:370-374.
 - 60 Voss L, Lennon D, Gillies M. *Haemophilus influenzae* type b disease in Auckland children 1981-87. *NZ Mes J* 1989;**102**:149-151.
 - 61 Gilbert GL, Clements DA, Broughton SJ. *Haemophilus influenzae* type b infections in Victoria, Australia, 1985 to 1987. *Pediatr Infect Dis J* 1990;**9**:252-257.
 - 62 Tudor-Williams G, Frankland J, Isaacs D, Mayon-White RT, McFarlane JA, Slack MP, Anderson E, Rees DG, Moxon ER. *Haemophilus influenzae* type b disease in Oxford region. *Arch Dis Child* 1989;**64**:517-519