

No es tan famoso como su primo pero nos trae problemas todos los días

Aproximadamente un tercio de los episodios de otitis media aguda son causados por Haemophilus Influenzae no tipificable y es el agente que más frecuentemente es responsable de las otitis medias crónicas. Recientes esfuerzo por comprender la respuesta inmune a dicho germen y su radical importancia han permitido desarrollar una vacuna, aún en ensayo clínico, que incluye el factor de virulencia de superficie, la proteína D



PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL

Haemophilus influenzae no tipificable: patógeno en pediatra

Timothy F. Murphy, MD, Howard Faden, MD, Lauren O. Bakaletz, PhD, Jennelle M. Kyd, PhD, Arne Forsgren, MD, PhD, Jose Campos, MD, PhD, Mumtaz Virji, PhD, and Stephen I. Pelton, MD

The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 28, Number 1, January 2009

Las especies de Haemophilus Influenzae son cocobacilos gram negativos tanto capsulados como no capsulados. Aquellos capsulados pueden tipificarse a través de los polisacáridos de su cápside en seis serotipos (a-f), mientras que los no capsulados no pueden tipificarse dado a que sus cadenas no son reactivas. El serotipo B es el causante de enfermedades invasivas como meningitis y epiglotitis en niños e infantes. En aquellos países donde se introdujo la vacuna conjugada contra el serotipo B se ha logrado un descenso dramático en la incidencia de infecciones por dicho germen. El resto de los serotipos capsulados (a,c,d,e,f) rara vez causan infecciones en humanos.

Haemophilus Influenzae no tipificable y Haemophilus Influenzae B representan diferentes cepas, que atacan diferentes poblaciones de pacientes, con diferentes manifestaciones y son genéticamente diferentes el uno del otro. Este artículo se enfoca en caracterizar el rol del Haemophilus Influenzae no tipificable como patógeno en la población pediátrica.

Manifestaciones clínicas

Haemophilus Influenzae no tipificable es una causa de morbilidad significativa tanto en niños como en adultos. En adultos, la manifestación clínica más frecuente es la infección del tracto respiratorio, principalmente en pacientes con enfermedad obstructiva crónica causando colonización crónica y reagudizaciones. En niños, en cambio, las manifestaciones clínicas más comunes son la otitis media, sinusitis, conjuntivitis y neumonía. Rara vez, en huéspedes inmunosuprimidos o neonatos, puede

causar enfermedades invasivas como meningitis o bacteriemia.

Otitis media

Acorde a los resultados de cultivos de líquido del oído medio, el Haemophilus Influenzae no tipificable es el segundo agente causal en frecuencia (luego del Streptococco Pneumoniae) siendo responsable de 25-35% de los episodios de otitis media aguda.

Inicialmente se produce la colonización de nasofaringe, migrando luego al oído medio a través de la trompa de Eustaquio. La otitis media aguda causada por Haemophilus Influenzae no tipificable, en comparación con el Streptococco Pneumoniae, es más propenso a causar fiebre con menor otorrea asociado a episodios recurrentes, fallas en el tratamiento, compromiso bilateral, conjuntivitis concomitante y otitis luego de finalizado un curso de 2 semanas de antibiótico-terapia.

Dada la incorporación, desde el año 2000, de la vacuna antineumocócica se ha constatado un aumento en la proporción de otitis medias agudas causadas por Haemophilus Influenzae no tipificable.

Otitis media recurrente

Los niños con antecedente de 4 o más episodios de otitis media aguda al año o que han experimentado efusión en el oído medio en los últimos 8 meses se consideran propensos a presentar otitis. La causa más frecuente de otitis media recurrente en estos pacientes es el Haemophilus Influenzae no tipificable. Esto cuadros se asocian a dolor, secuelas auditivas, trastornos en el aprendizaje y necesidad de colocación de diábolos.

Si bien no se puede predecir cuales niños serán propensos a sufrir otitis, existen factores de riesgo asociados tales como: concurrencia a guarderías, primer episodio de otitis media a edad temprana, alimentación por fórmula, hermano con antecedente de otitis a repetición, sexo masculino y colonización temprana de nasofaringe por gérmenes como *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *S. Pneumoniae*.

En cuanto a la conjuntivitis y sinusitis, el *Haemophilus Influenzae* no tipificable es el agente causal bacteriano más frecuente en niños, tanto en episodios agudos como en crónicos.

Infección respiratoria en pacientes con fibrosis quística

En pacientes con Fibrosis Quística, el *Haemophilus Influenzae* no tipificable es un germen que típicamente infecta en estadios tempranos de la enfermedad, causando daño e inflamación local que predispone a posterior infección por *Pseudomona Aeruginosa*.

Neumonía

Las infecciones del tracto respiratorio en infantes y niños son una causa global de mortalidad. Si bien, se desconoce la etiología de los cuadros de neumonía en países desarrollados, se ha aislado *Haemophilus Influenzae* en muestras del tracto respiratorio. No se ha estudiado aún la proporción de *Haemophilus Influenzae* no tipificable y serotipos B.

Infecciones invasivas

Luego de la incorporación de la vacuna contra *Haemophilus Influenzae* B, se ha constatado un descenso en las infecciones invasivas por *H. Influenzae*. Algunos estudios han demostrado que dado este fenómeno han aumentado los casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus Influenzae* no tipificable, incluyendo casos de meningitis y bacteriemia. En pacientes inmunosuprimidos, como por ejemplo pacientes portadores de HIV, las infecciones por *Haemophilus Influenzae* no tipificable son más frecuentes, siendo las cepas de dicho germen variadas genética y fenotípicamente.

Dinámica de la colonización nasofaríngea

El nicho ecológico de *Haemophilus Influenzae* es el tracto respiratorio humano. La colonización en nasofaringe con *Haemophilus Influenzae* no tipificable ocurre en estadios tempranos de la infancia. Esencialmente, se asume que todos los niños se colonizan eventualmente con dicho germen, con mayor incidencia en guarderías. Los patrones de colonización son variados en los primeros dos años de vida: colonización breve, colonización prolongada y colonización recurrente.

El aparente aumento en la proporción de colonización nasofaríngea y otitis media causado por *Haemophilus Influenzae* no tipificable se asume secundario a la incorporación de vacunas como anti neumocócica y anti *Haemophilus B*, como fenómeno de desplazamiento.

La transmisión es persona a persona, a través de gotas aéreas o contacto directo con secreciones infectadas. Esta transmisión ocurre con mayor frecuencia en niños que concurren a guardería.

Los pacientes colonizados en el primer año de vida con *H. Influenzae*, *S. Pneumoniae* y *M. Catarrhalis* presentan 4 veces mayor para los primeros dos agentes y 2 veces mayor en cuanto al último, de presentar otitis media recurrente respecto de niños no colonizados. Si bien se desconoce el posible impacto que la prevención de dicha

colonización puede tener en cuanto a reducir los episodios de otitis media crónica, es un área de gran interés para futuros estudios.

Patogenia de la infección

El *Haemophilus Influenzae* no tipificable presenta adherencia específica a múltiples tipos de células y receptores en el tracto respiratorio incluyendo células epiteliales, macrófagos, mucina y receptores del activador plaquetario, entre otros. Si bien se lo considera un patógeno extracelular, se encuentra también dentro de células epiteliales y macrófagos del tracto respiratorio. La interacción entre dicho germen y las células humanas desencadena una respuesta inflamatoria con activación de múltiples patrones inflamatorios. Los mecanismos innatos de inmunidad son los que determinarán la colonización por *Haemophilus Influenzae* no tipificable y su habilidad para competir con otras bacterias.

Tratamiento

Recientemente se ha detectado que un 20-35% de las cepas de *Haemophilus Influenzae* no tipificable son productoras de beta lactamasas por lo que son resistentes a amoxicilina. Además también producen modificaciones en las proteínas que se unen a la penicilina, logrando de esta forma un segundo mecanismo de resistencia.

Si bien la otitis media es una enfermedad autolimitada, el tratamiento antibiótico reduce el tiempo de enfermedad, disminuye el índice de recaídas y mejora el control de los síntomas que el tratamiento observacional.

El tratamiento antibiótico prolongado (administrado diariamente) reduce el número de episodios anuales de 3 a 1,5 perdiéndose dichos beneficios al discontinuar el tratamiento. A pesar de estos efectos beneficiosos, el uso de antibióticos preventivos en forma prolongada es desaconsejada por sus posibles efectos adversos (como la selección de bacterias resistentes a antibióticos) y su efecto beneficioso transitorio.

Si bien las manifestaciones más frecuentes de infección por *Haemophilus Influenzae* no tipificable son la otitis media aguda y la sinusitis, los cuales requieren tratamiento antibiótico oral, la infección invasiva por dicho germen requiere tratamiento parenteral siendo los antibióticos de primera línea las cefalosporinas de amplio espectro.

En cuanto a la conjuntivitis, el tratamiento indicado son los colirios antibióticos de uso tópico.

Desarrollo de la vacuna para haemophilus influenzae no tipificable

La vacuna conjugada anti *H. Influenzae* tipo B está compuesta por un polisacárido capsular unido a proteínas carriers y ha logrado un dramático descenso en la enfermedad invasiva por *H. Influenzae*, especialmente la meningitis. Sin embargo, al no presentar cápsula, el *H. Influenzae* no tipificable, la vacuna es inefectiva.

Estudios recientes realizados por Prymula et al en Eslovaquia y República Checa han demostrado la eficacia en la combinación de la vacuna polisacárida anti neumocócica y la proteína D del *H. Influenzae*. La lipoproteína D es una proteína de superficie del *H. Influenzae* que permite la colonización ciliar en nasofaringe, facilita la progresión a otitis media aguda y la adherencia y entrada a monocitos. En dichos estudios, se constató un 57,6% de eficacia para la otitis causada por neumococo y un 35% para la causada por *H. Influenzae*. Si bien este último porcentaje debe mejorarse para su aplicación masiva, es la prueba fehaciente de que

puede desarrollarse una vacuna efectiva para la otitis media causada por H. Influenzae. Actualmente, se encuentran en estudios preclínicos múltiples antígenos como potenciales vacunas anti H. Influenzae que prometen un progreso significativo a futuro.

Traducción: Dra Clara Hernandez

