

SEPSIS NEONATAL PRECOZ POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Dres. G. Berberian*, M.I. Vega*, D. Gangi*, C. Barberis*, C. Alfonso*, M. Marín**

INTRODUCCION

La sepsis es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en los recién nacidos¹. Según el momento de aparición, puede ser precoz cuando se presenta antes de los 5 días de vida, o tardía luego de ese tiempo¹. Los microorganismos que con mayor frecuencia la ocasionan son el *Streptococcus agalactiae* y la *Escherichia coli*.

Las infecciones por *Haemophilus influenzae* son comunes en los niños menores de 5 años y constituyen una causa poco común de infección en los menores de 2 meses². En los últimos años se ha observado un incremento de las infecciones por *H. influenzae* en el período neonatal³. En los Estados Unidos, por ejemplo, llega a ocupar el tercer lugar dentro de los patógenos causales de sepsis precoz³. Entre el 80 y el 90 % de los serotipos predominantes en las infecciones perinatales son "no tipificables", a diferencia de los casos en niños mayores, donde el 95% corresponde a cepas capsuladas tipo "b"².

El objetivo de esta presentación es informar sobre las características bacteriológicas, clínicas y de evolución de 3 casos de infección neonatal por *H. influenzae*.

CASOS CLINICOS

Durante el período comprendido entre abril de 1994 y febrero de 1996 fueron diagnosticados 3 casos de infección por *H. influenzae* en niños menores de 28 días de vida.

CASO 1

Paciente de sexo femenino, de 2.140 gr de peso y 36 semanas de edad gestacional, nacida por parto vagi-

nal y embarazo no controlado. La madre ingresó en trabajo de parto, sin signos de infección. La ruptura de membranas se realizó de forma artificial, observándose un líquido amniótico claro. El trabajo de parto tuvo un tiempo expulsivo prolongado, provocando bradicardia y sufrimiento fetal agudo por circular de cordón (Apgar 4/8) en el recién nacido. Desde el nacimiento, el niño presentó episodios de taquipnea y un distrés respiratorio leve por lo que se le colocó un halo con oxígeno. A las 24 horas de vida aumentó la dificultad respiratoria, agregándose hipotermia, hipotonía, trastornos en la perfusión periférica, ictericia y conjuntivitis purulenta bilateral. Descartado el compromiso meníngeo, comenzó el tratamiento con ampicilina más gentamicina. El hemograma presentó un recuento de glóbulos blancos de 16.800 /mm³, con neutrófilos en cayado de 2 %, neutrófilos segmentados 66%; hemoglobina de 16,2gr %, plaquetas de 189.000 /mm³, e hiperbilirrubinemia a predominio indirecto. La radiografía de tórax mostró un infiltrado intersticial leve con atrapamiento aéreo bilateral. En el examen de la secreción conjuntival y en un hemocultivo se obtuvo desarrollo de *H. influenzae* "no tipificable" β- lactamasa positivo. El cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) fue negativo. La ecografía cerebral evidenció una hemorragia intraventricular grado II secundaria a la asfisia. La evolución fue favorable. La paciente requirió oxígeno y completó el tratamiento con cefotaxima luego del aislamiento microbiológico.

CASO 2

Paciente de sexo femenino, de 900 gr de peso y 28 semanas de edad gestacional, nacida por parto vaginal. El embarazo fue controlado, presentando como antecedente obstétrico un intento de aborto a las 16 semanas de gestación. La madre ingresó con amenaza de parto prematuro y ruptura de membranas ovulares de 18 horas de evolución. La niña nació con un Apgar 6/6, y no requirió maniobras de reanimación. Presentó un distrés respiratorio leve desde el nacimiento que necesitó de un halo con oxígeno y ampicilina más cefotaxime como tratamiento. A las 46 horas de vida aumentó la dificultad respiratoria, agregándose trastornos vasomotores, hipertonia y apneas, por lo que ingresó en asistencia respira-

* Servicios de Infectología, Neonatología y Microbiología. Hospital Santojanni

** Departamento de Microbiología, Fundación Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI)

toria mecánica (ARM). Debido al deterioro clínico se rotaron los antibióticos a imipenem más amikacina. El hemograma presentó un recuento de glóbulos blancos mm^3 39.900 / mm^3 , con neutrófilos en cayado de 6 %, neutrófilos segmentados 59%, hemoglobina de 9,9gr % y plaquetas de 150.000 / mm^3 . La punción lumbar fué traumática. La radiografía de tórax mostró un infiltrado intersticial bilateral. En el hemocultivo tomado al nacimiento se obtuvo desarrollo de *H. influenzae* "tipo b" β -lactamasa negativo. El cultivo de LCR al igual que los hemocultivos de control al tercer día de vida fueron negativos. La evolución clínica fue favorable. La paciente requirió 14 días de tratamiento antibiótico parenteral total.

CASO 3

Paciente de sexo masculino, de bajo peso con 1.300 gr para una edad gestacional de 33 semanas, nacido por parto vaginal. El embarazo no fue controlado. Presentó como antecedente un feto muerto. La madre ingresó en trabajo de parto con ruptura de membranas ovulares de 4 días de evolución y líquido amniótico fétido. El niño nació deprimido grave (Apgar 1/6) y no requirió maniobras de reanimación. Desde el nacimiento presentó dificultad respiratoria transitoria leve por lo que se le colocó un halo con oxígeno. Descartado el compromiso meníngeo, comenzó el tratamiento con ampicilina más gentamicina. El hemograma mostró un recuento de glóbulos blancos de 6.000 / mm^3 , neutrófilos en cayado de 2 %, neutrófilos segmentados 56%, hemoglobina de 16,2 gr % y plaquetas 189.000 / mm^3 . El citoquímico del LCR fue normal y el cultivo negativo. La radiografía de tórax fue normal. En el hemocultivo se obtuvo desarrollo de *H. influenzae* "no tipificable" β -lactamasa positivo.

El paciente requirió oxígeno y 10 días de tratamiento con ampicilina más gentamicina. Falleció a los 28 días de vida mientras cumplía tratamiento con vancomicina, por una sepsis intranosocomial por *Staphylococcus epidermidis* meticilino resistente.

DISCUSION

H. influenzae es causa común de infección en la edad pediátrica. Ha sido hasta la última década, motivo infrecuente de sepsis neonatal. Los 2 primeros recién nacidos con sepsis y meningitis por *H. influenzae* fueron descritos en el año 1967⁴. En los últimos años se ha reportado un aumento de casos, debido probablemente a una mayor proporción de mujeres colonizadas, o bien a una mayor infectividad de este microorganismo⁵.

La incidencia de infecciones por *H. influenzae* en el período neonatal varía según el lugar, siendo entre el 2,6% y el 7,9% del total de las sepsis en Estados Unidos^{6,7,8,9,10,11}, en tanto que en Finlandia es del 1,6%⁶. En el Servicio de Neonatología del Hospital Santojanni, durante un período de 23 meses (abril de 1994 a febrero de 1997) se registraron 123 sepsis neonatales con confirmación microbiológica, de las cuales el 23 % fueron de aparición precoz. Tres de ellas fueron por *H. influenzae*, todas de aparición precoz (0,3 casos cada 1.000 recién nacidos vivos) [datos no publicados].

La mayoría de las infecciones por *H. influenzae* en el período neonatal son adquiridas por transmisión vertical de la madre al niño⁷. La portación vaginal de este microorganismo en mujeres embarazadas oscila entre 0,3 y 1% y es generalmente asintomática^{7,8,9}. En los casos de infección neonatal, es frecuente la presencia de antecedentes obstétricos como infección genito-urinaria, amenaza de parto prematuro, ruptura prematura de membranas de más de 12 horas, secreción vaginal y corioamnionitis^{12,13,14}. En cuanto a los antecedentes obstétricos de los pacientes aquí presentados, dos no tenían control prenatal y eran madres solteras menores de 18 años. El parto fue en todos vaginal, y dos de ellas ingresaron con ruptura prematura de membranas mayor de 12 horas. En un caso hubo signos de corioamnionitis.

La prematurez y el bajo peso están presentes como antecedente entre el 83% y el 57% respectivamente². En el recién nacido, la sepsis precoz con neumonía, o el síndrome de dificultad respiratoria, son las formas clínicas de presentación más comunes. Otras localizaciones posibles son las artritis, otitis media, abscesos de cuero cabelludo, conjuntivitis, meningitis, pericarditis y celulitis post-circuncisión^{15,16}. Estos cuadros son indistinguibles de los producidos por otros organismos, coincidente con nuestros pacientes que fueron recién nacidos de pretérmino, cuya forma de presentación fue como sepsis precoz con compromiso respiratorio.

H. influenzae desarrolla en los medios habituales de cultivo. Pueden dividirse en tres tipos; las "encapsuladas tipo a, c-f", "encapsuladas tipo b" y las cepas "no capsuladas", habitualmente no tipificables. Más del 80% de las infecciones perinatales son causadas por cepas de *H. influenzae* del tipo "no b" o "no tipificables"¹⁴, mientras que en los niños mayores, el tipo "b" es responsable de más del 95 % de los casos. La sensibilidad antibiótica del *H. influenzae* debe probarse en todos los casos; siendo la mayoría de los no tipificables β -lactamasa negativos. En los casos presentados el aislamiento correspondió a *H. influenzae* "no tipificable" en dos, y el otro "tipo b" β -lactamasa negativo.

La evolución clínica del recién nacido con sepsis neonatal depende en especial de la edad gestacional, el peso al nacimiento, la precocidad del tratamiento instaurado y el adecuado manejo hemodinámico. La mortalidad de los neonatos con infección por este microorganismo varía según la literatura entre el 15,4 y el 86%². Son factores de mal pronóstico la edad gestacional menor a 30 semanas, la hipotensión y la neutropenia. La evolución fué favorable en los dos casos presentados. El caso 3 fallece, pero debido a una infección hospitalaria. En resumen, *H. influenzae* es un patógeno infrecuente dentro del período neonatal. Debe considerárselo en aquellos prematuros con sepsis precoz y compromiso respiratorio.

Realmente al momento, no existe bibliografía que avale el tratamiento durante el embarazo, debido a que se desconoce si ello realmente decolorizaría a la paciente evitando así la transmisión vertical. Por otro lado, el uso de profilaxis antibiótica intraparto (en homología con el *Streptococcus agalactiae*) con ampicilina podría ser efectivo en la transmisión de la sepsis precoz por *H. influenzae*, pero en realidad no existen datos suficientes que apoyen su utilización debido a lo infrecuente de la patología, por lo que se encuentra en evaluación.

Agradecimientos

Al Dr. Hugo Paganini que colaboró en la revisión.

REFERENCIAS

1. Klein J, Marcy S. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington, J., Klein, J. Infectious diseases of the newborn infant. Philadelphia: Saunders, 1990: 601-56. (Fourth Edition)
2. Craig A, Friesen A, Cheng Cho. Characteristic Features of Neonatal Sepsis Due to *Haemophilus influenzae*. Rev Infect Dis 1986; 8: 777-780.
3. Mendoza J, Roberts J. Early -Onset *Haemophilus influenzae* sepsis in the neonate. Jorunal of Perinatology 1991; 11: 126-129.
4. Collier AM, Connor JD. Systemic infection with *Haemophilus influenzae* in very young infants. J Pediatr 1967; 70:539-47.
5. Mazor A, Chaim W, Maymon E. Intraamniotic infection with *H. influenzae*. Report of a case and review of the literature. Arch Gynecol Obstet 1991; 249 (1): 47- 50.
6. Takala A, Pekkanen E, Eskola J. Neonatal *Haemophilus influenzae* infections. Arch of Dis Child 1991; 66: 437-440.
7. Khuri- Bulos N, McIntosh K. Neonatal *Haemophilus influenzae* infection: report of eight cases and review of the literature. Am J Dis Child 1975; 129: 57-62.
8. Wallace RJ Jr, Baker CJ, Quinones FJ, et al. Nontypable *Haemophilus influenzae* (biotype 4) as a neonatal, maternal, and genital pathogen. Rev Infect Dis 1983; 5:123-36.
9. Compognone P, Singer DB. Neonatal sepsis due to non-typable *haemophilus influenzae*. Am J Dis Child 1986; 140: 117-21.
10. Quentin R, Musser J, Mellouret M, Sizaret P, Selander R. et al. Typing of urogenital, maternal, and neonatal isolates of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in correlation with clinical source of isolation and evidence for a genital specificity of *H. influenzae* biotipe IV. J Clin Microbiol 1989; 27 (10): 2286- 94.
11. Glezen W, Englund J, Siber G et al. Maternal Immunization with the Capsular Polysaccharide Vaccine for *Haemophilus influenzae* Tipo b. J Inf Dis 1992; 165 (Suppl 1): S134-6.
12. Kinney J, Johnson K, Papasian et al. Early onset *Haemophilus influenzae* sepsis in the newborn infant. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 739-743.
13. Gibson M, Williams P. *Haemophilus influenzae* amnionitis associated with prematurity and premature membrane rupture. Obstet Gynecol 1978; 52: 70s-2s.
14. Quentin R, Goudeau A, Wallace et al. Urogenital, maternal and neonatal isolates of *Haemophilus influenzae*: identification of unusually virulent serologically no- typable clone families and evidence for a new *Haemophilus* species. J Gen Microbiol 1990; 136: 1203- 1209.
15. Wong S, Ng TI. *Haemophilus influenzae* septicaemia in the neonate: report of two cases and review
16. Freedman RM, Ingman DL, Gross Y et al. A half-century of neonatal sepsis at Yale:1928-1978. Am J Dis Child 1981: 135:140-4.