



Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo *b* en lactante menor: Reporte de caso

Haemophilus influenzae type b meningitis in a young infant: A case report

María Concepción Rocha Arrieta^{*‡}, Nelson Muñoz[†]

Resumen

En muchos países las tasas morbilidad y mortalidad producidas por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) han disminuido en más del 95% desde la aprobación, por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para introducir las vacunas conjugadas contra este patógeno. Sin embargo, en países en vía de desarrollo como Colombia, que cuenta con amplia cobertura de vacunación aún se presentan manifestaciones de infecciones invasivas potencialmente mortales, debido a la no identificación de este germen. Presentamos un caso de efusión subdural en un lactante menor, secundario a meningitis por Hib, la cual se identificó mediante PCR en tiempo real (RT-PCR). La importancia de esta prueba radica en que tiene mayor sensibilidad (95%) versus los métodos de cultivo de LCR y hemocultivos que han demostrado no ser lo suficientemente efectivos para establecer un diagnóstico etiológico de meningitis bacteriana, además permite evaluar el impacto de la vacunación especialmente por que existen informes de la reemergencia de meningitis por Hib en distintas partes del mundo.

Palabras clave: *Haemophilus influenzae*, Meningitis, PCR.

* Pediatra, Universidad de Cartagena, Colombia.

† Pediatra, Universidad de Cartagena. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena. Grupo Niños Heroicos Universidad de Cartagena, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena, Colombia.

‡ Contacto: rochamariac201@gmail.com

Recepción: 24/06/2020. Aceptación: 18/09/2020

Cómo citar este artículo: Rocha-Arrieta MC, Muñoz N. Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b en lactante menor. Reporte de caso. 2020;11(1-2):82-88. DOI: [10.17533/udea.hm.v11n1a06](https://doi.org/10.17533/udea.hm.v11n1a06)

Abstract

In many countries, the morbidity and mortality rates caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib) have decreased by more than 95% since the World Health Organization (WHO) approved the introduction of conjugated vaccines against this pathogen. However, in developing countries like Colombia, which has extensive vaccination coverage, there are still manifestations of potentially fatal invasive infections due to the non-identification of this germ. We present a case of subdural effusion in an infant secondary to Hib meningitis, which was identified by real-time PCR (RT-PCR). The importance of this test is that it has a higher sensitivity (95%) versus cultures of cerebrospinal fluid (CSF) and blood that have proven not to be effective enough to establish an etiological diagnosis in bacterial meningitis. It also allows the evaluation of the impact of vaccination, especially because there are reports of the re-emergence of Hib meningitis in different parts of the world.

Key words: *Haemophilus influenzae*, Meningitis, PCR.

Introducción

La meningitis bacteriana (MB) es un proceso inflamatorio piógeno agudo que compromete las leptomeninges, estructuras que cubren el sistema nervioso central con una tasa de mortalidad, en los países en desarrollo, entre el 5,3% al 26,2%.¹⁻³ En los sobrevivientes a esta enfermedad, el riesgo promedio de secuelas es del 20%, siendo la más frecuente la pérdida de la audición (33%).² Es por eso que ante la sospecha de MB no debe haber retraso en el inicio de antibióticos adecuados y medidas adyuvantes.⁴

El panorama y pronóstico respecto a esta entidad ha tenido un importante viraje en la era posvacunal; entre 1970 y 1980 en los Estados Unidos se identificó a *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*) como el principal agente causal de MB, seguido de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocytogenes*, en menores de 5 años.⁵ Luego de la implementación la vacuna contra el Hib en 1990, las infecciones invasoras por este han disminuido considerablemente, no solo en los Estados Unidos sino en

todos los países que han implementado este esquema de inmunización.^{6,7} A pesar que desde el año 2000 se cuenta con la vacunas conjugadas contra neumococo (reflejado en una reducción del 55-60% de MB), este se mantiene como principal agente causal de MB en los niños mayores de 1 mes de vida.^{7,8}

En Colombia en el año 2019 se notificaron 1258 casos probables de MB de los cuales el Instituto Nacional de Salud (INS) confirmó que el 3,4% de los casos correspondían a *H. influenzae*, 8,8 % por *N. meningitidis*, el 16,3% por *S. pneumoniae* y el 17% por otros agentes, un 12,5% permanecieron probables y el porcentaje restante fue descartado.⁹

Es importante destacar que el diagnóstico etiológico de MB, representa un reto para los clínicos porque los signos clásicos de meningitis no están presentes en las etapas tempranas de la infección y varían en la forma de presentación acorde a la edad del paciente.⁸⁻¹¹ Las diferentes escalas de predicción, así como parámetros del laboratorio (niveles de proteína C reactiva -PCR-, conteo de glóbulos blancos y neutrófilos), han mostrado ser poco asertivas y sensibles para distinguir el origen bacteriano o viral de la MB.^{12,13}

Se considera que el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) es el patrón de oro para el diagnóstico de la MB, con una positividad entre el 80-90 % de los casos;¹⁴ no obstante, esta prueba presenta limitaciones porque puede variar por el agente causal, el estadio de la enfermedad y la edad del niño;^{10,12} además, con el uso previo de antibióticos, la sensibilidad del cultivo de LCR se reduce hasta en un 70%, y es mucho menor (59%) cuando el antibiótico se administra durante las 24 horas anteriores a la punción lumbar.¹⁵

Los métodos ofrecidos por la biología molecular para el estudio del LCR, como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR, del inglés *real-time polymerase chain reaction*) ha mostrado una mejor sensibilidad y especificidad con valores del 95% y 90%, respectivamente,^{14,16} debido a que no presenta las limitaciones de los otros estudios para el diagnóstico etiológico de la meningitis infecciosa, haciendo cada vez más urgente la necesidad de su implementación como método de rutina dentro del algoritmo diagnóstico de la MB,¹⁴ sobre todo en países con limitantes económicas como el nuestro, en el cual la carga de la enfermedad esta subestimada.^{12,17}

Es importante anotar que pese a la reducción de la tasa de incidencia de los principales causantes de MB, con el advenimiento de la vacunación, recientemente, se ha reportado la reemergencia de gérmenes que se consideraban “controlados” como lo es el caso de *H. influenzae* tipo b (Hib).^{6,18}

El 20% de los lactantes son colonizados en el primer año de vida y más de la mitad antes de los 5 años están en condición de portador asintomático para *H. influenzae* no capsulados que forman parte de la microbiota de la nasofaringe;¹⁹ es muy infrecuente la colonización por los capsulados como el tipo b en zonas con apropiada cobertura de vacunación;¹⁹ sin embargo en poblaciones no vacunadas, el Hib es el principal causante de MB no epidémica con mayor impacto en los niños entre los 4 y 18 meses;²⁰ incluso aunque reciban el antibiótico indicado, la tasa de mortalidad es cercana al 5%, y en los supervivientes la tasa de secuelas neurológicas oscila entre el 20 y 40%.²¹

El objetivo de este reporte es resaltar la importancia de la RT-PCR en el abordaje diagnóstico de meningitis bacteriana.

Presentación del caso

Lactante masculino de 6 meses de edad, procedente de zona rural del departamento de Bolívar, costa norte colombiana. nace de 35 semanas de gestación por cesárea motivada por desprendimiento prematuro de la placenta que requiere estancia en unidad de cuidados intensivos neonatal durante un mes; sin nuevas hospitalizaciones con esquema de vacunación incompleto para la edad, recibió a los 2 meses BCG, 1 dosis de PENTAVALENTE (DPT, Hib, Hepatitis B) Neumococo y Rotavirus.

El lactante Ingresa a urgencias por presentar un cuadro clínico de 2 días de fiebre, tos seca, y exoftalmos bilateral. Al examen físico se presenta irritable, hipertenso, bradicárdico, con fontanela anterior a

tensión, marcado esfuerzo respiratorio, llenado capilar lento y pulsos débiles acompañado de frialdad distal; se ingresa con impresión diagnóstica de shock séptico secundario a neuroinfección e hipertensión endocraneana, se inicia soporte inotrópico, ventilatorio, antibióticos empíricos intravenosos (cefotaxima y vancomicina), dexametasona y manitol. Laboratorios al ingreso: hemograma sin cambios significativos, PCR elevada (140 mg/dl), TAC cerebral simple sin evidencia de alteraciones, hemocultivos (1 y 2), a las 15 horas, el Gram reportó cocobacilos Gram-negativos.

Posterior a estabilización hemodinámica se realiza punción lumbar a las 24 horas (luego del inicio de antibióticos), el citoquímico de LCR registra leucocitos: 3800/mm³, neutrófilos 5%, linfocitos 95%; glucosa: 76 mg/dL; proteínas: 276 g/dL; el gram y cultivo fueron negativos para bacterias al igual que los cultivos finales de sangre y orina, por lo que se retira el tratamiento con vancomicina.

El paciente evoluciona satisfactoriamente, el día 7 luego del ingreso, es extubado y tolera retiro de soporte inotrópico. A las 96 horas se toma TAC de control simple y contrastado (Fig. 1) que mostró colecciones extra-axiales secundarias a inflamación meníngea, el concepto de neurocirugía es hidrocefalia externa sin repercusión clínica; sin embargo, el paciente al día siguiente presenta chupeteo, movimientos estereotipados intermitentes, con registro EEG que reporta actividad irritativa cortical, para lo cual se trató con levetiracetam, ante este nuevo evento y con el reporte enviado por instituto nacional de salud (INS) de la RT-PCR del LCR positivo para *H. influenzae* tipo b, el caso es llevado a junta médica donde se revisan nuevamente las imágenes considerando efusión subdural frontal bilateral con signos de tabicación incipiente; neurocirugía realiza drenaje de la colección subdural y se obtiene LCR cetrino con salida de gran presión, y con cultivo de colección estéril. El paciente es manejado con cefotaxima hasta completar 21 días con evolución satisfactoria, sin nuevas crisis convulsivas y sin datos de hipertensión endocraneana.



Figura 1. TAC control contrastado. Se puede apreciar un aumento del espacio subaracnoideo en forma bilateral asimétrica en regiones frontoparietales, siendo un poco más importante del lado izquierdo con pobre definición de los surcos cerebrales, sin daño intraparenquimatoso.

Discusión

A pesar del alto impacto de la vacunación en los últimos años, la MB continúa presentándose sobre todo en poblaciones con poca cobertura de inmunización o retrasos en el esquema, como se describe en este paciente.^{6,18}

Así como lo reporta la literatura, en este caso también se puede evidenciar un dilema respecto a la interpretación del citoquímico de LCR en el que se encuentra leucocitosis a expensas de neutrófilos en más del 90% de los casos de MB; sin embargo, en este paciente hubo una marcada linfocitosis, la cual se ha reportado en el 10% de los casos.²² Hasta la fecha no se ha demostrado que el uso previo de antibióticos disminuya el número de neutrófilos en LCR.²³

En nuestro país, al igual que en otros países en vía de desarrollo, un porcentaje importante de los cultivos de LCR y hemocultivos son negativos por múltiples causas, entre las que se encuentra la calidad de los servicios de microbiología,^{10,14} y las inherentes al germen, particularmente el Hib es lábil ante cambios bruscos de temperatura que inhiben su crecimiento.²⁴ Por otro lado, el uso de antibiótico previos a la punción lumbar como en este lactante, es una causa importante para no obtener crecimiento en los cultivos de LCR;¹⁵ sin embargo, a las 15 horas en el Gram del hemocultivo se logró identificar cocobacilos Gram negativos,

sin crecimiento tanto en el hemocultivo final como en el cultivo de LCR, aunque los hemocultivos son negativos en más del 40%.¹⁰ El gram es muy orientador en algunos casos cuando se han administrado antibióticos, lo que conlleva a una rápida esterilización del LCR,¹⁰ lo cual nos habla indirectamente de la alta sensibilidad del Hib a las cefalosporinas de tercera generación.⁸

En este caso se logra la identificación del Hib por medio de la RT-PCR, que dada su alta sensibilidad permite mejorar el rendimiento diagnóstico de MB por *S. Pneumoniae*, *N. meningitidis* y Hib con un incremento en el diagnóstico en un 52%, 85% y 20%, respectivamente.^{16,14} Aunque la RT-PCR no está disponible en la mayoría de los centros hospitalarios, la importancia de esta prueba radica en que permite conocer la carga de la enfermedad, la incidencia de los principales agentes infecciosos y el impacto de la vacunación no solo para meningitis sino también para neumonía y sepsis de los principales agentes bacterianos inmunoprevenibles.^{17,25}

Por otro lado, este caso se suma a la evidencia creciente de la reemergencia del Hib en tiempo de vacunación; con la RT-PCR se recupera el diagnóstico y se disminuyen ostensiblemente los subregistros; es así como en 2006, el Reino Unido informó el incremento de casos de meningitis por Hib, por lo tanto modificó el esquema de vacunación lo cual redujo drásticamente

la incidencia de enfermedad invasora.²⁶ Recientemente, un estudio realizado en Argentina reportó que si bien la disminución de MB por Hib estuvo controlada desde 1998 con la introducción de las vacunas conjugadas, varias publicaciones reportaron el incremento de meningitis por Hib a partir de 2014, especialmente en menores de 2 años;⁶ no obstante, hasta la fecha no hay consenso sobre las razones por las cuales se está presentando este fenómeno, y se ha considerado que los pacientes vacunados antes del año de vida y que no recibieron la dosis de refuerzo tienen una disminución en los títulos de anticuerpos entre los 2 y 4 años cuando se comparan con los niños que sí tuvieron esta dosis después del año de edad;²⁶ otra consecuencia de la ausencia de esta dosis es que no se logra un óptimo efecto de rebaño.²⁷

En cuanto a los calendarios de vacunación, hasta la fecha, cada país opta por diferentes esquemas en función de la tasa de infecciones invasoras y el porcentaje de niños colonizados por Hib así: tres dosis primarias (dosis 3p + 0), dos dosis primarias más un refuerzo (2p + 1 dosis) o tres dosis primarias más un refuerzo (3p + 1 dosis);²⁸ y aunque hasta la fecha la OMS no ha recomendado un esquema en particular, se ha hecho un esfuerzo para que los países hagan mediciones continuas de los niños colonizados por Hib, dado que estos datos se asocian con la presentación de infecciones graves y permiten adoptar esquemas de vacunación específicos para cada región evaluando el impacto de la vacunación.^{17,28}

Brasil tiene un esquema para Hib de 3p+0 y reporta una tasa de portadores sanos en menores de 5 años, posterior a la introducción de la vacuna en 1999, de 0,6% en la población vacunada, esto se correlaciona con la baja tasa de meningitis por este germen.²⁸ Algunos países industrializados han optado por ofrecer una dosis de refuerzo después del año dado la reemergencia de infecciones invasoras;^{27,28} sin embargo, estos lineamientos no son seguidos en Latinoamérica.¹⁷

En el 2012, un estudio solicitado por la OMS, evaluó el impacto de dos calendarios de vacunación en Chile y Colombia con dosis de 3p +0 vs Argentina y Uruguay con dosis de 3p+1; este estudio no encontró diferencias significativas respecto a la incidencia de meningitis, ni tampoco en el porcentaje de menores de 5 años colonizados por Hib.¹⁷ Es im-

portante anotar que esta evaluación fue sobre meningitis por Hib y no se tuvo en cuenta la neumonía y la sepsis como presentación de infección grave por este germen.

El caso del paciente reportado en este informe presentó un esquema incompleto de vacunación para la edad, y está acorde con los registros de meningitis en población no vacunada para Hib;^{6,18} es importante destacar que la eficacia de la vacuna oscila entre el 84 y el 100%;¹⁸ y en Colombia no se ha reportado fracaso de vacunación,²⁵ por lo que se resalta la relevancia de realizar y cumplir con el esquema de vacunación.

Este caso se reporta con el fin de reflexionar sobre la necesidad de tipificación del germen en MB y estar atentos a posibles complicaciones agudas como la efusión subdural que tiene una incidencia del 50-70%, donde la mayoría cursan asintomáticas (80-90%); sin embargo, el 10-15% presentan manifestaciones clínicas que necesitan manejo quirúrgico,²⁹ en el caso de este paciente fueron las crisis convulsivas.

En infecciones severas por Hib antes de los 24 meses de edad, los niños están en riesgo de desarrollar un segundo episodio de la enfermedad, por lo que la Sociedad Americana de Pediatría recomienda que en estos niños se debe reiniciar el esquema de vacunación con igual calendario de un niño no vacunado. La inmunización se debe iniciar un mes después de la aparición de la enfermedad invasora, o tan pronto como sea posible.³⁰

Conclusión

La prueba de RT-PCR permite superar el sub-diagnóstico de los principales agentes causales de MB; y aunque ha sido de inclusión lenta en los centros de referencia hospitalaria, se hace cada vez más urgente incluir esta prueba en el algoritmo diagnóstico de MB, con el fin de implementar políticas de salud pública que aminoren la carga por enfermedades inmunoprevenibles.

Consideraciones éticas: este estudio de caso clínico se consideró de riesgo mínimo y cumplió con las normas éticas para la investigación en humanos contempladas en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- VanDemark M.** Acute bacterial meningitis: current review and treatment update. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2013 Sep;25(3):351-61. doi: 10.1016/j.ccell.2013.04.004.
- Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I.** Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010 May;10(5):317-28. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70048-7.
- Lukšić I, Mulić R, Falconer R, Orban M, Sidhu S, Rudan I.** Estimating global and regional morbidity from acute bacterial meningitis in children: assessment of the evidence. *Croat Med J.* 2013 Dec;54(6):510-8. doi: 10.3325/cmj.2013.54.510.
- van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR.** Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet.* 2012 Nov 10;380(9854):1693-702. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61186-6. PMID: 23141618.
- Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al.** Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med.* 2011 May 26;364(21):2016-25. doi: 10.1056/NEJMoa1005384. PMID: 21612470.
- Gentile Á, Martínez AC, Juárez MD V., Lución MF, Burgo C, Della Latta MP, et al.** Haemophilus influenzae type B meningitis: Is there a re-emergence? 24 years of experience in a children's hospital. *Arch Argent Pediatr.* 2017 Jun 1;115(3):227-233. doi: 10.5546/aap.2017.eng.227. PMID: 28504487.
- Bottomley MJ, Serruto D, Sáfadi MA, Klugman KP.** Future challenges in the elimination of bacterial meningitis. *Vaccine.* 2012 May 30;30 Suppl 2:B78-86. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.099. PMID: 22607903.
- Swanson D.** Meningitis. *Pediatr Rev.* 2015 Dec;36(12):514-24; quiz 525-6. doi: 10.1542/pir.36-12-514. PMID: 26628732.
- Instituto nacional de salud Colombia,** Comportamiento de meningitis bacteriana y enfermedad meningocócica Vigilancia en Salud Pública de la Tosferina en Colombia. SIVIGILA. 2020 Abr;(16) Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_16.pdf
- Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D.** Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet.* 2012 Nov 10;380(9854):1684-92. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61185-4. PMID: 23141617
- Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL.** Does this child have bacterial meningitis? a systematic review of clinical prediction rules for children with suspected bacterial meningitis. *J Emerg Med.* 2013 Oct;45(4):508-19. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.03.042.
- Julián-Jiménez A, Morales-Casado MI.** Usefulness of blood and cerebrospinal fluid laboratory testing to predict bacterial meningitis in the emergency department. *Neurologia.* 2019 Mar;34(2):105-113. doi: 10.1016/j.nrl.2016.05.009.
- Casado MI, Alonso FM, Pinedo BL, Julián-Jiménez A.** Acute meningitis in the pediatric emergency department: diagnostic yield of procalcitonin and C-reactive protein. *Pediatr Emerg Care.* 2014 Nov;30(11):849-50. doi: 10.1097/PEC.0000000000000273.
- Sacchi CT, Fukasawa LO, Gonçalves MG, Salgado MM, Shutt KA, Carvalhanas TR, et al.** Incorporation of real-time PCR into routine Public Health Surveillance of Culture Negative Bacterial meningitis in São paulo, Brazil. *PLoS One* 2011;6(6):e20675. doi: 10.1371/journal.pone.0020675.
- Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al.** Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017 Mar 15;64(6):e34-e65. doi: 10.1093/cid/ciw861.
- Wu HM, Cordeiro SM, Harcourt BH, Carvalho MGS, Azevedo J, Oliveira TQ, et al.** Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae meningitis diagnosis. *BMC Infect Dis.* 2013 Jan 22;13:26. doi: 10.1186/1471-2334-13-26.
- García S, Lagos R, Muñoz A, Picón T, Rosa R, Alfonso A,** Impact of vaccination against Haemophilus influenzae type b with and without a booster dose on meningitis in four South American countries. *Vaccine.* 2012 Jan 5;30(2):486-92. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.10.101.
- Giufrè M, Lindh E, Cardines R, Pezzotti P, Cerquetti M.** Invasive Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in children in Italy, after 20 years of routine use of conjugate Hib vaccines. *Vaccine.* 2020 Sep 29;38(42):6533-6538. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.022.
- Murphy TF.** Current and Future Prospects for a Vaccine for Nontypeable Haemophilus influenzae. *Curr Infect Dis Rep.* 2009 May;11(3):177-82. doi: 10.1007/s11908-009-0027-1.
- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al.** Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.*

- 2009 Sep 12;374(9693):893-902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6.
21. **Zarei AE, Almeshdar HA, Redwan EM.** Hib Vaccines: Past, Present, and Future Perspectives. *J Immunol Res.* 2016; 2016:7203587. doi: 10.1155/2016/7203587.
 22. **Suthar R, Sankhyan N.** Bacterial Infections of the Central Nervous System. *Indian J Pediatr.* 2019 Jan;86(1):60-69. doi: 10.1007/s12098-017-2477-z.
 23. **Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al.** Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics.* 2008 Oct;122(4):726-30. doi: 10.1542/peds.2007-3275.
 24. **Castillo D, Harcourt, B., Hatcher, C., Schmink, S., Thomas, J., Novak, R, Mair, R.** Identification and Characterization of Haemophilus influenzae. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis Caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenzae. WHO Manual, 2 edition. 2011 Dic 10. 105-156.
 25. **Rodríguez MK, Agudelo CI, Duarte C.** Aislamientos invasivos de Haemophilus influenzae en menores de 5 años: Distribución de los serotipos y de la sensibilidad antimicrobiana, SIREVA II, Colombia 2002-2013. *Infectio* 2015 Apr 19(2):67-74. doi.org/10.1016/j.infect.2014.12.005
 26. **Johnson NG, Ruggeberg JU, Balfour GF, Lee YC, Liddy H, Irving D, et al.** Haemophilus influenzae type b reemergence after combination immunization. *Emerg Infect Dis.* 2006 Jun;12(6):937-41. doi: 10.3201/eid1206.051451
 27. **Jackson C, Mann A, Mangtani P, Fine P.** Effectiveness of Haemophilus influenzae type b vaccines administered according to various schedules: systematic review and meta-analysis of observational data. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Nov;32(11):1261-9. doi: 10.1097/INF.0b013e3182a14e57.
 28. **Zanella RC, De Brandileone MCC, Andrade AL, Ogasavara CT, Fiório CE, Brandão AP, et al.** Evaluation of Haemophilus influenzae type b carrier status among children 10 years after the introduction of Hib vaccine in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015 Sep;110(6):755-9. doi: 10.1590/0074-02760150140.
 29. **Wang X, Zhang X, Cao H, Jing S, Yang Z, Cheng Z, et al.** Surgical Treatments for Infantile Purulent Meningitis Complicated by Subdural Effusion. *Med Sci Monit.* 2015 Oct 20;21:3166-71. doi: 10.12659/msm.895747.
 30. **American Academy of Pediatrics.** Haemophilus influenzae infections. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.373-375