

11237
38
30j-



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

"Infección por Haemophilus influenzae"

SECRETARÍA DE SALUD
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
MAY 29 1992

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de



MEDICA

PRESENTA

TESIS CON
ENCUADRE ORIGINAL

DR. C. ENRIQUE CIAU YAH

Director de Tesis:
Dr. Demóstenes Gómez Barreto

México, D. F.

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I. JUSTIFICACION.....	1
II. INTRODUCCION.....	3
III.MATERIAL Y METODO.....	5
IV. OBJETIVOS.....	6
V. RESULTADOS.....	7
VI. GRAFICAS.....	10
VII. COMENTARIOS Y CONCLUSIONES.....	18
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	21

I. JUSTIFICACION

En la actualidad, la infección por Haemophilus Influenzae está ocupando un lugar preponderante como problema prioritario de salud que necesita ser controlado, ya que ocupa uno de los primeros lugares como causa de infección en los pacientes a temprana edad, reportándose hasta en un 91% de los pacientes que están en contacto con el germen después de los 6 meses de nacido, siendo una causa de infección invasiva del germen, por lo que se justifica que es de importancia conocer el patrón epidemiológico de presentación de la enfermedad provocada por este germen, con el fin de planear las técnicas para el control de este problema a edades menores de meses se menciona que es posible que paciente pueda estar protegido por los anticuerpos suministrados por la madre del paciente.

El hombre es el único portador conocido, encontrándose a nivel de vías aéreas superiores, sobre todo el tipo no capsulado y considerándose el tracto respiratorio bajo como técnicamente estéril, por lo que obtener muestra de esta región mediante aspirado bronquial o punción diagnóstica, no siempre es técnicamente posible para todos los casos.

Existen algunos reportes parciales de la incidencia en nuestro país sobre el H. Influenzae como el realizado en el CMN anteriormente o como el realizado en el Hospital Infantil de México para los pacientes con diagnóstico de meningitis.

Dos características epidemiológicas importantes en el caso de meningitis por *H. Influenzae* es su alta mortalidad y una alta proporción de sobrevivientes que cursa con secuelas neurológicas graves en países en desarrollo (gambia) de hasta un 26-39% y un 25% que cursa con secuelas graves, planear estrategias de prevención son de vital importancia, por lo que necesitamos saber el comportamiento epidemiológico de este germen en nuestra comunidad.

II. INTRODUCCION

El *H. Influenzae* es un cocobacilo gramnegativo, pleomórfico pequeño con seis tipos capsulares antigénicamente distintos (de la a la f) y cepas no encapsuladas sin tipos determinados. Las enfermedades invasivas en niños y lactantes son provocadas por las capas encapsuladas, casi siempre del serotipo b, una excepción en la sepsis neonatal que puede ser provocada por organismos no tipificables: por lo general la enfermedad local del tracto respiratorio es causada por cepas sin tipos determinados que son los constituyentes frecuentes de la flora normal del tracto respiratorio superior, normalmente se considera estéril al tracto respiratorio inferior.(15)

La fuente del organismo es el tracto respiratorio superior, dándose generalmente la colonización asintomática, reportándose por algunos autores hasta un 80% de portadores asintomáticos, aunque se refiere que suele encontrarse en un rango del 60 al 90% de cepas no tipificables, el aislamiento de las cepas del tipo b suelen obtenerse en un 2 al 5% .(7)

La enfermedad es más común en los niños de los 3 meses a los 3 años de edad, en lactantes y niños pequeños, este organismo es una de las causas más frecuentes de meningitis, otitis media, epiglotitis, artritis séptica y otras infecciones invasivas.

Dentro de los factores que predisponen la infección por *H. Influenzae*, se encuentran la drepanocitosis, la asplenia y síndromes por deficiencia de anticuerpos.

La literatura menciona que las condiciones preexistentes para el desarrollo de la enfermedad sistémica son la prematuridad y en segundo lugar las alteraciones malignas asociadas a quimioterapia, así como la enfermedad de células falciformes y las inmunodeficiencias, aunque la mayoría de ellas no cursan con antecedentes. (12)

Se considera que alrededor de 10 días, es el tiempo de incubación del germen.

El H. Influenzae es responsable del 30% de los cuadros de bronconeumonía, vistos en la edad pediátrica, siendo estos más frecuentes en los rangos de edad ya citados, así como del 20 al 30% de las causas de meningitis; en cuanto a los cuadros de otitis media causada por H. influenzae se considera como causadas en su mayoría por el tipo no tipificable y sólo un 10% por el serotipo b. (5)

Se estima un incremento de 10 veces en 20 años de los casos por H. influenzae en los niños con sepsis por gram negativos, considerándose que un 20-40% presentan choque y un 75% de los pacientes anteriores fallecen, la enfermedad por H. influenzae es responsable de un 40% de las muertes por choque séptico.

III. MATERIAL Y METODO

Se revisaron en forma retrospectiva y de manera descriptiva los expedientes de 212 pacientes, con el diagnóstico de infección por *Haemophilus influenzae*, basándose como diagnóstico de certeza el aislamiento del germen en diversos sitios de la economía, por lo que se revisaron los resultados de cultivos de las libretas que se encuentran en el Departamento de Microbiología de los pacientes que se encontraron hospitalizados en el rango de tiempo comprendido entre enero de 1986 a diciembre de 1990.

Los criterios de inclusión fueron: niños de cualquier edad y sexo, en los cuales se aislara el germen tratado de diversos sitios del cuerpo

Se estudiaron las siguientes variables: Edad, sexo, lugar de origen, sitio de aislamiento del germen, tiempo de evolución y de estancia en el servicio, diagnóstico principal y el estado nutricional y en algunos casos condiciones de egreso.

El estado de nutrición se analizó, utilizando los criterios según las tablas de crecimiento de Ramos Galván para niños mexicanos.

Aunque se incluyó a todos aquellos pacientes en los que se hubiera aislado el germen durante la revisión de expedientes se descartó a aquellos en los que su expediente clínico no se encontrara en el Departamento de Bioestadística durante la revisión.

IV. OBJETIVOS

1. Conocer la incidencia de las enfermedades infecciosas causadas por *Haemophilus influenzae* especie, en el lapso de tiempo comprendido de 5 años en el Hospital Infantil de México "Federico Gomez).
2. Conocer el espectro patológico, así como la historia natural de la infección por *H. influenzae* en los pacientes que presentan dicha sintomatología.

V. RESULTADOS

La edad promedio de los niños estudiados comprendió el lapso comprendido entre los 1 a 3 años de edad con un número total de 46 pacientes que comprenden el 21% del total de pacientes estudiados, con un rango de variación de 3 días de nacido hasta los 16 años de edad; fueron revisados 212 expedientes, de los cuales 116 fueron del sexo masculino (54.7%) y 96 fueron del sexo femenino (45.3%). Los diagnósticos principales encontrados fueron en orden de frecuencia: bronconeumonía con un total de 84 casos (39.6%), meningitis con 41 casos (19.3%) y sepsis con un total de 43 casos (20.2%) (ver gráfica 1) menos casos encontrados reportados se encontró otitis con 18 aislamientos (8.4%), el resto de diagnósticos formulados se encontró la infección de tejidos blandos (4.2%) artritis séptica (1.8%), la infección de las vías aéreas superiores (3.3%) y conjuntivitis (2.8%); el total de enfermedades invasivas causadas por H. Influenzae, especie encontrado fue un total de 172 casos que comprenden el 80.9% del total de casos reportados.

Entre los pacientes que desarrollaron meningitis, la edad de presentación más frecuente se refiere entre los 3 meses al año de edad (ver gráfica 2) con un total de 26 casos, que comprende el 63.4% del total de los pacientes con meningitis y un total del 12.2% del total de los pacientes, la edad de menor frecuencia de los pacientes con meningitis se encuentra en los pacientes mayores de 5 años de edad (ver gráfica 2) con un solo caso (2.4%).

Entre los pacientes con diagnósticos de bronconeumonía, la mayor incidencia se encontró entre los pacientes

menores de 3 años de edad (ver gráfica 3) con 60 pacientes, un 71.4% del total de los pacientes con bronconeumonía, que representa un total de 28.2% del total de pacientes, la menor incidencia (ver gráfica 3) se reporta entre los pacientes con edades comprendidas de 3 a 5 años con un total de 8 casos, que representa un 9.5% de los pacientes con bronconeumonía.

En lo referente a los pacientes con sepsis, la mayor incidencia se encontró en los pacientes de 2 meses a un año de edad (ver gráfica 4) con 16 casos (37.3%); entre las causas de sepsis desarrollada en los pacientes se refiere la gastroenteritis como la causa más frecuente con 13 casos (30%). No hubo diferencias significativas entre la edad de los pacientes con diagnóstico de infección de piel y tejidos blandos, artritis séptica y conjuntivitis, aunque el número total de estos pacientes no fue significativo.

En cuanto a los días de estancia (gráfica 10) en el servicio hospitalario, se encontró una estancia de menos de una semana con 64 casos (30.0%) y de una a dos semanas, 60 pacientes (28.3%), se encontró una permanencia significativa de pacientes en el servicio por más un mes con 42 pacientes (19.8%). No hubo diferencias significativas entre el tiempo de padecimiento actual y el tiempo de permanencia en el servicio.

En lo referente al sitio de aislamiento, el sitio más frecuente referido fue el aislamiento por aspirado bronquial (ver gráfica 13) con 57 casos (26.5%), así como el cultivo en líquido cefalorraquídeo, 41 casos

y 19%, juntos forman un total de 45% de aislamientos. Los sitios menos frecuentes de aislamiento del germen se reporta en orina y secreción vaginal con un solo caso (0.46%).

En lo tocante al sitio de origen de los pacientes, se encontró la mayor incidencia en los originarios del Estado de México con 86 casos (40.5%) y procedentes del D.F., 63 casos con un 29.7%, que representan el 70% del total de los pacientes admitidos. (ver gráfica 14).

Se revisó el estado nutricional de los pacientes encontrando que un total de 99 pacientes no se referían con desnutrición (46.6%) y que un total de 17 pacientes (8%) cursaron con desnutrición de tercer grado (Ver gráfica 16).

En cuanto al número de defunciones, 37 que representó el 17.4% de los pacientes admitidos, la mayor incidencia se encontró con el diagnóstico previo de sepsis, 20 casos un 54% del total de defunciones y un 9.4% del total de pacientes admitidos, la meningitis ocupó el segundo lugar de defunciones con 9 (24.3%) ; la menor causa registrada fue por insuficiencia respiratoria con 1 por CRUP (2.7%), (ver gráfica 17); la edad más frecuente de muertes ocurridas (gráfica 18) fue de menos de un año de edad con 23 defunciones con un 63% y un 10.8% del total de pacientes.

En suma, se reportó que la edad pico de aislamiento de H. influenzae fue entre el lapso de edad comprendido de 3 meses a 1 año, 66 casos con 31.1% .

VI. GRAFICAS

GRAFICA 1
NUMERO DE PACIENTES POR DIAGNOSTICO EN
RELACION CON LA EDAD.

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA
Bronconeumonía	84 (39.6%)
Meningitis	41 (19.3%)
Sepsis	43 (20.2%)
Piel y tej. b.	9 (4.2%)
Artritis séptica	4 (1.8%)
Otitis	18 (8.4%)
I.V.A.S.	7 (3.3%)
Conjuntivitis	6 (2.8%)

GRAFICA 2
NUMERO DE PACIENTES CON BRONCONEUMONIA
Y FRECUENCIA POR EDAD

EDAD	FRECUENCIA
Menos 3/12	19(22.6%)
3/12-1 año	20(23.8%)
1-3 años	21(25%)
3-5 años	8(9.5%)
Más de 5 años	16(19%)

GRAFICA 3

NUMERO DE PACIENTES CON MENINGITIS Y FRECUENCIA DE EDAD

EDAD	FRECUENCIA
Menos 3/12	3 (7.3%)
3/12-1 años	26(63.4%)
1-3 años	9 (21.9%)
3-5 años	2(4.8%)
Más de 5 años	1 (2.4%)

GRAFICA 4

NUMERO DE PACIENTES CON SEPSIS Y FRECUENCIA POR EDAD

EDAD	FRECUENCIA
Menos 3/12	11(25.5%)
3/12-1 año	16(37.2%)
1-3 años	5(11.6%)
3-5 años	1(2.3%)
Mas de 5 años	10(23.2%)

GRAFICA 5

NUMERO DE PACIENTES CON INFECCION DE PIEL Y
TEJIDOS BLANDOS Y FRECUENCIA POR EDAD

EDAD	FRECUENCIA
Menos 3/12	1 (11.1%)
1-3 años	2 (22.2%)
3-5 años	3 (33.3%)
Más de 5 años	3 (33.3%)

GRAFICA 6
 NUMERO DE PACIENTES CON ARTRITIS SEPTICA
 Y FRECUENCIA POR EDAD

EDAD	FRECUENCIA
3/12-1 años	2 (50%)
1-3 años	2 (50%)

GRAFICA 7
 PACIENTES CON OTITIS Y FRECUENCIA DE EDAD

EDAD	FRECUENCIA
1-3 años	5 (27.7%)
3-5 años	6 (33.3%)
Más de 5 años	7 (38.8%)

GRAFICA 8
 PACIENTES CON IVAS Y FRECUENCIA POR EDAD

EDAD	FRECUENCIA
3/12-1 año	2 (28.5%)
1-3 años	1 (14.2%)
3-5 años	1 (14.2%)
Más 5 años	3 (42.8%)

GRAFICA 9
PACIENTES CON CONJUNTIVITIS Y FRECUENCIA POR EDAD

EDAD	FRECUENCIA
Menos 3/12	3 (50%)
1-3 años	1 (16.6%)
3-5 años	1 (16.6%)
Más 5 años	1 (16.6%)

GRAFICA 10
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

DIAS	FRECUENCIA
Menos 1 sem.	64(30.1%)
7-14 días	60 (28.3%)
15-21 días	32(15%)
22-28 días	14(6.6%)
Más un mes	42(19.8%)

GRAFICA 11.
TIEMPO DE PADECIMIENTO ACTUAL

DIAS	FRECUENCIA
Menos 1 sem.	88(41%)
7-14 días	46(21.6%)
15-21 días	25(11.8%)
22-28 un mes	3(1.41%)
Más de un mes	50(23.5%)

GRAFICA 12
RELACION ENTRE ESTANCIA Y PADECIMIENTO ACTUAL

PADECIMIENTO ACTUAL	Menos 1 sem.	7-14 días	15-21 días	22-28 días	Más 1 mes
Menos 1 sem.	24(11.3%)	25(11.7%)	18(8.5%)	1(0.47%)	20(9.4%)
7-14 días	15(7%)	11(5.1%)	7(3.3%)	5(2.3%)	8(3.6%)
15-21 días	6(2.8%)	7(3.3%)	3(1.4%)	5(2.3%)	4(1.8%)
22-28 días	1(0.47%)	0	1(0.47%)	0	1(0.47%)
Más un mes	18(8.5%)	17(8%)	3(1.4%)	3(1.4%)	9(4.2%)

GRAFICA 13
SITIOS DE AISLAMIENTO

SITIO	FRECUENCIA
Broncoaspirado	57(26.5%)
Hemocultivo	36(17%)
Liq. cefalorraquídeo	41(19%)
Oído	16(7.4%)
Ojo	24(11.1%)
Punción pleural	8(3.72%)
Absceso	11(5.1%)
Cateter	4(1.8%)
Sec de herida	10(4.6%)
Nariz	6(2.8%)
Sec. vaginal	1(0.46%)
Orina	1(0.46%)

GRAFICA 14
DISTRIBUCION POR LUGAR DE ORIGEN

ESTADO	FRECUENCIA
Edo. de México	86(40.5%)
D.F.	63(29.7%)
Zac.	8(3.8%)
Gto.	9(4.2%)
Hgo.	8(3.8%)
Pueb.	11(5.2%)
Gro.	3(1.41%)
Ver.	4(1.9%)
Jal.	2(0.94%)
Chis.	2(0.94%)
Mor.	4(1.9%)
Mich.	3(1.41%)
Tlax.	4(1.91%)

GRAFICA 15
DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD

EDAD	FRECUENCIA
Menos 3 meses	37(17.4%)
3/12-1 año	66(31.1%)
1-3 años	46(21.7%)
3-5 años	22(10.3%)
Más 5 años	41(19.4%)

GRAFICA 16
DISTRIBUCION POR ESTADO NUTRICIONAL

ESTADO NUTRICIONAL	FRECUENCIA
Sin DNT	99(46.6%)
DNT G I	60(28.3%)
DNT GII	36(16.9%)
DNT GIII	17(8%)

GRAFICA 17
DISTRIBUCION DE DEFUNCIONES POR DIAGNOSTICO

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA
Bronconeumonía	7(18.9%)
Meningitis	9(24.3%)
Sepsis	20(54%)
Crup	1(2.7%)

GRAFICA No. 18
DEFUNCIONES POR EDAD

EDAD	FRECUENCIA
Menos 1 año	23(62%)
1-3 años	5(13.5%)
3-5 años	4(10.8%)
Más 5 años	5(13.5%)

GRAFICA 19
DISTRIBUCION POR SEXO

SEXO	FRECUENCIA
Masculino	116(54.7%)
Femenino	96(45.3%)

GRAFICA 20
DISTRIBUCION DE LAS CAUSAS DE SEPSIS

CAUSA	FRECUENCIA
GEPI	13
Uretritis	1
Anemia aplásica	1
Onfalitis	1
Crisis convul.	2
Cistecercosis	1
Leucemia	3
IVU	1
Guillan Barre	1
Perf. Intes.	1

VII. COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Existe en la literatura mundial numerosos estudios en los cuales se refiere la incidencia de infección por H. influenzae especie (7)(9)(12)(17); se estima un incremento de hasta 10 veces la infección por este germen en los últimos 20 años (10).

El conocimiento de la diversidad de los factores condicionantes para el desarrollo de la enfermedad por H. Influenzae es de vital importancia para la planeación de la estrategia para combatir este padecimiento, en el presente estudio se encuentra una incidencia mayor de esta patología en áreas urbanas y conurbanas, como se puede observar que un 70% de la muestra es de esta índole, en acuerdo a los reportes de la literatura; entre los factores que se mencionan para el desarrollo de esta patología se tiene que en espacios cerrados o donde se congrega una gran cantidad de personas, el número de contactos se incrementa significativamente. (9)

El único reservorio conocido es el humano, encontrándose a nivel de las vías respiratorias superiores y en menor cantidad en otras superficies, de allí la razón de la alta incidencia de infecciones del tracto respiratorio que se reporta en la literatura, en el presente estudio se corrobora que la enfermedad predominante fue infección por bronconeumonía con un 39.6% del total de las infecciones por dicho germen.

En los países industrializados en los que se cuenta con un mejor control de calidad, el índice de aislamiento

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

del germen parece ser más elevado que los reportados en los países en vías de desarrollo, además para que un caso resulte positivo, como por ejemplo en el hemocultivo, se necesita la participación de diversos factores, ya bien sea porque la cantidad de sangre sea insuficiente, o bien cuando en el cultivo el número de bacterias sea muy disminuido; existen diferentes técnicas para el aislamiento del germen, como la coagulación en latex y el método de ELISA que sin embargo no es accesible en nuestro país, se mencionan otros estudios como la detección del Ag que no son más sensibles o rápidos que el hemocultivo.

Se reporta una incidencia de infección por H. Influenzae del 91% aproximadamente después de los seis meses, en nuestro estudio se encontró cerca del 82%, la ocurrencia posterior a los 3 meses. (9)

En los países industrializados un 25% de los casos ocurren antes de los 6 meses, existiendo 2 picos de incidencia, antes de los 18 meses y una posterior de los 3 años de edad, con nosotros se reportó un porcentaje del 17.4% antes de los 3 meses y un solo pico máximo entre los 3 meses y el año de edad, lo que discrepa ligeramente de los reportes establecidos.

Se menciona al H. Influenzae como una causa importante de infecciones invasivas, siendo la más frecuente la meningitis, epiglottitis, bronconeumonía y celulitis, en concordancia con los hallazgos de nuestra revisión con un total del 80.9% de infecciones invasivas a distin-

to nivel. (7)(12)(17).

Una incidencia global del 1.8% de defunciones producidas por el germen reportadas en la literatura, discrepa del 17% encontrado en nuestro estudio, sin embargo como se apuntó anteriormente, en los países en desarrollo participan diversos factores en el cuadro clínico de presentación, por lo que la información debe ser tomada con reserva.

Por último, los reportes de la literatura, mencionan hasta un 12.1% de factores preexistentes, como la enfermedad por anemia de células falciformes y las enfermedades malignas relacionadas con radioterapia, nosotros reportamos que de los pacientes que desarrollaron sepsis, cuatro de ellos cursaron con inmunosupresión (16%).

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Alphen Loek Van, Bijmer Henk. Molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatrics Supp* 1990; 636-641.
2. Berkowitz Carol D, Ward Joel I Et Al. Persistence of antibody and booster response to reinmunization with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccines in children initially immunized at 15 to 24 months of age. *Pediatrics* 1990; 85:288-292.
3. Caesson Bo, Lagergard Teresa. Antibody response to outer membrane of non capsulated *Haemophilus influenzae* from the nasopharynx of children with pneumonia. *Pediatrics* 1991;10:104-109.
4. Campell S Witt, Montgomery Janet Et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b antigens in the serum and urine of patients with pneumonia in Papua New Guinea; Comparison of latex agglutination and counterimmunoelectrophoresis. *Rev. Infec. Dis* 1990; 12:Supp; 1001-1005.
5. Davies Delc, King Susan. Psoas abscess caused by *Haemophilus influenzae* type b. *pediatr infect dis* 1991; 10:411.
6. Faven Howard D, Meningitis caused by nontypable *Haemophilus influenzae* in a four month old infant. *Pediatr Infec Dis* 1991; 10:254.
7. Feigin Ralph D. Tratamiento de enfermedades infecciosas 2nd ed. México. Interamericana 1988.
8. Funkhouser Ann, Steinhoff Mark Et al. *Haemophilus*

- influenzae disease and immunization in developing countries. Rev Infec Dis 1991; Supp 13: 542-554.
9. Gervaix Alain, Suter Susanne. Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae type b infections in Geneva Switzerland. Pediatr Infec Dis 1991;10:370-374.
 10. Mertsola Jussi, Cope Leslie D Et Al. Detections of experimental Haemophilus influenzae type b bacteraemia and endotoxaemia by means immunolimus assay. J Intec Dis 1991; 164:353-358.
 11. Moxon Richard. Enfermedades infecciosas 2nd ed, México. Interamericana.
 12. Nesheim Steven R, Wilcox W Dean Et al. Systemic Haemophilus influenzae disease in children. Clin Pediatr 1986; 25:605-609.
 13. Niederman L Gerard, Marciak John. Haemophilus influenzae abscess after diphtheria-tetanus toxoid pertussis immunization. Pediatr Infec Dis 1990;9:597.
 14. Peltola Heikki, Terje Rod Et A. Life-threatening Haemophilus influenzae infections in Scandinavia: A five country analysis of the incidence and the main clinical and bacteriologic characteristics. Rev Infec Dis 1990 12:708-713.
 15. Plotkin Peter. Enfermedades infecciosas en Pediatría 20 Edic. Edit. Panamericana. 1991:185-190.
 16. Read Robert C, Wilson Robert. Interaction of nontypable Haemophilus influenzae with human respiratory mucosa invitro. J Infec Dis 1991;163:549-558.
 17. Redmond Stephen R, Pichichero Michael. Haemophilus influenzae type b disease. JAMA 1984; 252:2581-2584.

18. Rothstein Edward P, Madore Dace Et al. Comparison of antigenuria after immunization with three Haemophilus influenzae type B conjugate vaccines. *Pediatr Infec Dis J.* 1991;10:311-313.
19. Schercher Abdul P. Neonatal Haemophilus influenzae type b sepsis. *Pediatr Infec Dis J* 1990; 9:918-921.
20. Takala AK, Sarvas H Et al. Suceptibility to invasive Haemophilus influenzae type b disease and the immunoglobulin G2m(n) allotype. *J Infec Dis* 1991;163:637-639.
21. Thomas AT, Chusid Michael J Et al. Cerebral infaction in Haemophilus influenzae type b meningitis. *Clin Pediatr* 1986;25:610-611.
23. Turner Ronald, Cimino Carolyn. Prospective comparison of the immune response of infants to three vaccines. *Pediatr Infec Dis* 1991;10:121-2.
24. Viceps Dace Madore, Jhonson Cytia L et al. Safety and immunologic response to Haemophilus influenzae type b oligosaccharide-CRM 197, 85:331-336.
25. Ward J, Breneman Et al. Limited efficacy of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Alaska native infants. *N Engl J Med* 1990 1323:1393.