



11237 76  
24.  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
SECRETARIA DE SALUD**

**DETERMINACION DE LA FRECUENCIA DE PORTADORES  
ASINTOMATICOS DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B  
Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE NO TIPIFICABLE EN LA  
POBLACION INFANTIL Y ADULTA DE LA GUARDERIA  
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRIA MEDICA  
PRESENTA LA  
DRA. ALICIA LESMES COMBARIZA**

**ASESOR:  
DRA. ALMA LETICIA AKE CASTILLO**



**MEXICO**

**1997**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

DETERMINACION DE LA FRECUENCIA DE PORTADORES ASINTOMATICOS DE  
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE NO  
TIPIFICABLE EN LA POBLACION INFANTIL Y ADULTA DE LA GUARDERIA  
DEL HOSPITAL GENERAL " DR.MANUEL GEA GONZALEZ".

*Jul*

HOSPITAL GENERAL  
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION

Dr. CARLOS A. RIVERO LOPEZ  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

*[Signature]*

HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
SUBDIRECCION  
DE INVESTIGACION

Dra. MARIA DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS  
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACION

*[Signature]*

FACULTAD  
DE MEDICINA  
☆ ABR. 11 1997! ☆  
SECRETARIA DE SERVICIOS  
ESCOLARES  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO  
MMN

Dr. ERNESTO ESCOBEDO CHAVEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA  
SUBDIRECTOR DEL SERVICIO DE PEDIATRIA

*[Signature]*

DRA. ALMA LETICIA AKE CASTILLO  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PEDIATRIA  
ASESOR DE TESIS

**COLABORADORES**

**DRA. RAQUEL DAVALOS OROZCO  
MEDICO GENERAL ADSCRITO AL CENDI DEL HOSPITAL GENERAL DR.  
MANUEL GEA GONZALEZ**

**Q.B.P. DAVID MONCADA BARRON  
SERVICIO DE BACTERIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA  
GONZALEZ**

**Q.C. LEONARDO FLORES GARCIA  
SERVICIO DE BACTERIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA  
GONZALEZ**

**DR. ERNESTO ESCOBEDO CHAVEZ  
SUBDIRECTOR DEL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ**

**DEDICATORIAS**

**A LA MEMORIA DE MIS PADRES**

**ALICIA COMBARIZA RINCON Y  
PEDRO ANTONIO LESMES MEDINA**

A MIS HERMANOS  
POR EL APOYO INCONDICIONAL  
QUE ME HA LLEVADO  
A REALIZAR TODOS MIS OBJETIVOS

A MI TIA NOHEMI, GRACIELA,  
SOBRINOS, TIOS Y TODA MI FAMILIA  
PORQUE A PESAR DE LA DISTANCIA  
SIEMPRE CREARON UN VINCULO DE CERCANIA  
POR SU CONSTANTE PREOCUPACION POR MI

A PATY, HUGO, DEYNER, KATIA Y JULIAN,  
MIS HERMANOS DE MEXICO  
QUIENES EN EL DIARIO COMPARTIR  
ALEGRARON MI ESTANCIA EN ESTE BONITO PAIS

A GISELA Y DOÑA ALICIA  
POR SU CONFIANZA Y  
SINCERA AMISTAD



A CAROLINA LEZAMA  
QUIEN CON SU ETERNA AMISTAD  
ME HA IMPULSADO A SEGUIR ADELANTE  
Y LOGRAR LAS METAS PROPUESTAS

A FERNANDO  
POR SU APOYO, CONFIANZA  
Y PERMANENTE ESTIMULO PARA  
REALIZAR SIEMPRE MI MAXIMO ESFUERZO

A LA DRA. ALMA LETICIA AKE  
POR SU COLABORACION EN ESTE TRABAJO  
Y POR LA AMISTAD Y EL APOYO ACADEMICO  
QUE SIEMPRE FUERON EL PILAR EN MI  
FORMACION COMO PEDIATRA

A CARMEN FERNANDEZ, SUS PADRES  
Y DEMAS FAMILIA  
PORQUE SIEMPRE ME HICIERON SENTIR  
COMO UN MIEMBRO MAS DE SU HOGAR

A LOS NIÑOS DE MEXICO  
DE QUIENES CONSERVARE SIEMPRE  
EL RECUERDO DE SU SONRISA  
Y PERFECCIONARE LA ENSEANZA  
QUE DE ELLOS ADQUIRI PARA EXPRESARLA  
EN TODOS LOS NIÑOS DEL MUNDO

A MEXICO Y MIS AMIGOS MEXICANOS

A MI QUERIDA COLOMBIA Y MIS AMIGOS  
COLOMBIANOS

UN GRAN HOMBRE  
ES AQUEL QUE NO HA PERDIDO  
SU CORAZON DE NIÑO...

Mencio

## INDICE

I.	ANTECEDENTES	1
II.	MATERIAL Y METODOS	5
III.	RESULTADOS	6
IV.	DISCUSION	12
V.	CONCLUSION	13
VI.	BIBLIOGRAFIA	14

## ANTECEDENTES

En lactantes y preescolares el *Haemophilus Influenzae* (Hi) es el principal agente etiológico de infecciones como meningitis, otitis, sinusitis, epiglotitis, artritis séptica, bacteremia, celulitis, neumonía, empiema y ocasionalmente en meningitis y sepsis neonatal (1). Este microorganismo es un pequeño cocobacilo Gram-negativo, pleomórfico capsulado ( con 6 serotipos antigenicamente distintos del a al f ) ó no capsulado, que fue aislado por Pfeiffer en 1892 y para su crecimiento en el medio de cultivo requiere de la presencia de hemina (factor X) y NAD (factor V) (2,3). Se debe incubar a 37° C durante 24-48 horas con una tensión parcial de CO<sub>2</sub> al 10% y macroscópicamente las colonias tienen forma redonda irregular o convexa de color blanquecino transparente, sin olor característico (4,5). Las cepas capsuladas, especialmente las de tipo b, causan las infecciones invasivas más severas en lactantes y niños, siendo en 1986 la etiología más frecuente de meningitis bacteriana en los niños de Estados Unidos (70% en menores de 5 años) (6), y además el *Haemophilus Influenzae* de tipo b (Hib) es el responsable del 21% de los casos de meningitis purulenta en escolares, aislándose cepas no capsuladas ( no tipificables) en un 5% de huespedes normales, constituyéndose así también germen importante en las enfermedades invasivas por Hi en adultos (7,8,9,10).

Según diversos estudios las personas en contacto prolongado con pacientes enfermos por Hi tienen mayor riesgo de adquirir la infección especialmente los menores de 4 años y así la colonización asintomática es más frecuente en los contactos familiares que en la población general reportándose prevalencia en éstos del 32% para Hib y 3,5% para *Haemophilus influenzae* no tipificable (HiNT). Trollfors demostró este mayor riesgo en familiares y contactos de niños con enfermedad invasiva para Hib (meningitis y epiglotitis) y en la mayoría la infección del tracto respiratorio superior precede a las enfermedades meningíticas (11,12)..

Las medidas de control para niños expuestos o personas en contacto con niños que tienen enfermedad invasiva incluyen su observación cuidadosa por el mayor riesgo de infección y además se indica la quimioprofilaxis con rifampicina, ya que ésta erradica el Hib de la faringe en el 95% de los portadores. Se recomienda la profilaxis en contactos hogareños, ya sean familiares o personas en contacto con el paciente por más de 4 horas en los 5-7 días previos a la hospitalización, en pacientes menores de 48 meses a pesar de que estén inmunizados.

La profilaxis se debe iniciar durante la hospitalización del paciente ya que el 54% de los casos secundarios se presentan después de la 1ª semana del ingreso al hospital. En las guarderías, la prevención con rifampicina cuando ha habido un solo caso de enfermedad invasiva por Hib, está controvertida y se dice que debe darse a los contactos menores de 2 años expuestos por más de 25 horas. En cambio sí se recomienda darla a todos los niños y personal que los cuida cuando se reportan 2 ó más casos en un periodo de 60 días. No se recomienda para mujeres embarazadas por posibles efectos teratogénos de la rifampicina. La dosis de erradicación indicada es de 20 mg/k/día por 4 días (dosis máxima 600 mg) disminuyéndose a 10mg/k/día en menores de un mes de edad (1,13,14).

Actualmente en la prevención juega un papel muy importante la inmunización ya que con el uso de la vacuna ha disminuido notoriamente la incidencia y mortalidad de meningitis por Hib en menores de 5 años. Según diferentes reportes, a partir de 1990 (con la aprobación oficial del uso de la vacuna conjugada) en Estados Unidos, han disminuido sustancialmente las muertes y hospitalización debidas a meningitis por Hib y aunque la razón de este fenómeno aún no está bien aclarada, parece que un factor que juega papel importante en ella es la disminución de portadores nasofaríngeos, reduciendo así la exposición de niños no vacunados al microorganismo. Es importante así reconocer la necesidad de continuar evaluando el uso de las nuevas vacunas conjugadas para asegurar su eficacia inmunogénica en diversas poblaciones y conocer exactamente el efecto de éstas sobre los portadores nasofaríngeos (15,16,17,18,19). Se estimó que para 1991 de 10,000 a 16,000 casos de enfermedad invasiva (meningitis, artritis, osteomielitis, celulitis y otras) debida al Hib fueron prevenidos por la vacuna (20).

El hombre es el huésped natural del Hi y su principal localización es a nivel de vías respiratorias superiores, aunque también puede colonizar la vagina (vía de adquisición para los neonatos). Diferentes estudios han demostrado que al año de edad el 50% de los niños habían sido colonizados en nasofaringe. La vía de transmisión es de persona a persona a través de inhalación de las gotitas de Flügge que contienen el microorganismo, siendo así las vías respiratorias y los ojos los sitios primarios de colonización (1,4). Spinola y otros estudiaron el patrón de adquisición y diseminación del HiNT en niños de 3 años demostrando que los portadores asintomáticos nasofaríngeos tienen mayor riesgo para desarrollar otitis media aguda, ya que al parecer los organismos entran a la sangre a partir de la nasofaringe e invaden áreas del tejido blando. La tasa de portadores asintomáticos nasofaríngeos de Hib y HiNT varía del 3 al 10% y del 15 al 85% respectivamente, y ésta se incrementa hasta 6 veces durante los episodios de infecciones respiratorias superiores, facilitando la invasión del epitelio respiratorio y/o sanguíneo (21,22). Poblaciones cerradas de niños como son los centros de atención infantil, por ejemplo las guarderías, permiten que existan portadores en más del 50% los cuales incrementan la incidencia de las infecciones por Hi. Así un estudio realizado en 800 niños sanos de guardería mostró una prevalencia de portadores nasofaríngeos de Hib y HiNT de 9 y 6% respectivamente y una encuesta realizada en 639 niños sanos encontró una prevalencia de 1 y 20% respectivamente (23,24). Además, según estudio realizado en 1986 en niños sanos de una guardería se reportó una prevalencia de 18.1% de portadores de Hi, observándose una mayor frecuencia en niños de 2 a 3 años de edad (25). En estudio realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI se encontró Hi en el 65% de lactantes y 34.8% de preescolares asintomáticos, siendo de éstas 75% cepas no tipificables y un 9.2% Hib (26).

En Noviembre de 1996 se publicó un estudio de 5 años realizado en 3 estancias infantiles en la ciudad de Puebla, donde se incluyeron 618 niños menores de 5 años, encontrándose una frecuencia de 32% de portadores de Hi y de éstos el 19.2% pertenecían al serotipo b y 72.7% fueron no tipificables(28).



Las enfermedades invasivas por Hib son una causa importante de morbilidad en entidades como meningitis y neumonía complicada en nuestro medio, especialmente en niños de 2 meses a 5 años, equiparable a lo observado en otros países en vías de desarrollo como desarrollados. Específicamente en nuestro Hospital hemos encontrado al Hib como agente etiológico en un 12 % de las meningitis bacterianas en menores de 5 años (27), y aunque ignoramos su prevalencia en otros tipos de enfermedad como otitis y neumonía suponemos que es elevada.

Se ha descrito que la tasa de portadores asintomáticos nasofaríngeos de Hib y HiNT en la edad pediátrica varía de 3-10% y 15-85% respectivamente, misma que se incrementa hasta 6 veces durante los episodios de infección respiratoria superior, facilitando así la invasión del epitelio respiratorio y sanguíneo. Además se ha aislado en forma significativamente mayor en niños con amígdalas hipertroóficas o infecciones respiratorias en relación a controles sin hipertrofia.

En nuestro medio se carece de estudios representativos de la epidemiología actual de las infecciones por Hib y HiNT en nuestro país. Por tal razón consideramos importante determinar la prevalencia de portadores asintomáticos nasofaríngeos de Hib y HiNT, tomando en cuenta el impacto potencial que tendría la implementación de un programa rutinario de aplicación de vacunas conjugadas, así como tratamiento de erradicación de Hib en los contactos familiares y de la misma guardería, todo ello en relación a la prevención de la morbilidad y disminución de secuelas y potencial mortalidad.

El objetivo de este estudio fué determinar la frecuencia de portadores asintomáticos nasofaríngeos de Hib y HiNT en la población infantil y adulta de una guardería de Hospital.

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, abierto, observacional y transversal.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó el estudio de Agosto de 1994 a Marzo de 1995 en la Guardería del Hospital General Dr. Manuel Gea González en el cual se incluyó a los niños que asisten a la misma y el personal adulto que allí labora. Se seleccionaron niños menores de 5 años y adultos clínicamente sanos, excluyéndose aquellos con sintomatología de infección de vías respiratorias superiores y todos aquellos que hubieran recibido tratamiento de erradicación para Hib en los últimos 30 días ó tratamiento con antibiótico y/o antiséptico oral 15 días previos al estudio, y todos aquellos con el antecedente de aplicación de la vacuna Vs Hi.

Se realizó toma de dos muestras faríngeas (de amígdala y pared posterior) con hisopo estéril, las cuales se colocaron en medio de transporte de "Stuart" (Bioxon) y se sembraron en medio de cultivo de gelosa-chocolate enriquecido con hemina y NAD en las dos horas siguientes a la toma, y se incubaron a 37° C durante 24 horas. Se indentificó la bacteria mediante la observación de la morfología característica de las colonias macroscópicamente, tinción de Gram, biotipificación por la reacción de oxidasa y serotipificación por coagulación.

Los datos se procesaron y analizaron utilizando estadística descriptiva.

## RESULTADOS

La población comprendida en éste estudio fué de 120 niños y 40 adultos, excluyéndose del primer grupo 2 niños por administración de antibiótico y 2 por antecedente de aplicación de vacuna Vs Hi, y del segundo grupo 2 adultos por antecedente de administración de antibiótico, incluyéndose finalmente para la toma de exudado faringeo 116 niños y 38 adultos. De los niños incluidos 98 pertenecían al grupo de edad de 18 meses a 5 años (84.4%) y 19 adultos se ubicaron en el intervalo de 20 a 30 años (50%). De todas las muestras obtenidas se aisló Hi en 9 niños (7.7%) y en ningún adulto (Cuadro 1). De los 9 aislamientos positivos 2(22.2%) fueron portadores de Hib y 7(77.7%) portadores de HiNT(Grafica 1), y de estos 6(66.6%) pertenecían al grupo de 3 a 5 años de edad (Cuadro 2).

De las muestras positivas 8(88.9%) correspondieron al sexo femenino (perteneciendo a éste grupo los portadores de Hib), y 1(11.1%) al masculino, ubicándose todos en el grupo de edad de 18 meses a 5 años y las 2 portadoras de Hib pertenecían al mismo grupo escolar (Cuadro 3). Se valoró el estado nutricional encontrándose 88 niños eutróficos(74.1%), 12 niños con desnutrición aguda de primer grado(10.3%) y 18 niños obesos(15.5%), reportándose sólo un niño desnutrido como portador asintomático de Hi, ya que los otros 8 portadores fueron niños eutróficos(Cuadro 4). El número de miembros por familia fué de 4 en promedio, descartándose el hacinamiento como factor de riesgo para portar Hi. El nivel socioeconómico no fué valorable dada la heterogenicidad de la población incluida, ya que a la guardería asisten hijos de personal de intendencia, médico y paramédico.

Llama la atención la falta de información sobre la profilaxis con la vacuna Vs Hi, ya que sólo 2 niños se encontraban protegidos con ésta y fueron excluidos del estudio.

# CUADRO 1

## FRECUENCIA DE PORTADORES ASINTOMATICOS

Población	Número de muestras	Cultivo + H.Influenzae(%)	Cultivo - H.Influenzae (%)
Niños	116	9 (7.7)	107 ( 92.2)
Adultos	38	0 ( 0 )	38 (100.0)
Total	154	9 (5.8)	145 ( 94.2)

## **CUADRO 2**

### **DISTRIBUCION POR EDAD**

<b>Edad</b>	<b>Cultivo + Hib (%)</b>	<b>Cultivo - HiNT (%)</b>	<b>Total</b>
<b>0 a 3 años</b>	<b>0 (0.0%)</b>	<b>3 (33.3%)</b>	<b>3 (33.3%)</b>
<b>3 a 5 años</b>	<b>2 (22.2%)</b>	<b>4 (44.4%)</b>	<b>6 (66.6%)</b>
<b>Total</b>	<b>2 (22.2%)</b>	<b>7 (77.7%)</b>	<b>9 (100.0%)</b>

# CUADRO 3

## DISTRIBUCION POR SEXO

Sexo	Cultivo + Hib (%)	Cultivo + Hi no tipificable (%)	Total Portadores (%)
Femenino	2 (22.2)	6 (66.7)	8 ( 88.9)
Masculino	0 ( 0 )	1 (11.1)	1 ( 11.1)
Total	2 (22.2)	7 (77.7)	9 (100.0)

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

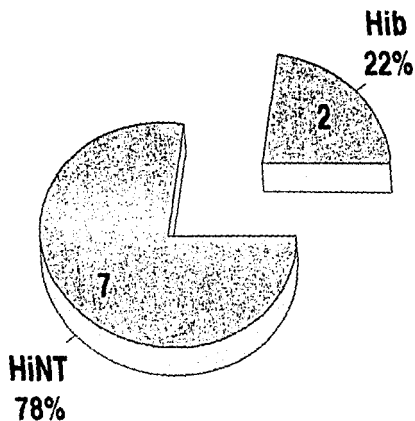
# **CUADRO 4**

## **ESTADO NUTRICIONAL**

<b>Estado Nutricional</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Eutróficos</b>	<b>86</b>	<b>74.1</b>
<b>Desnutrición de I Grado</b>	<b>12</b>	<b>10.3</b>
<b>Obesos</b>	<b>18</b>	<b>15.5</b>
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>100.0</b>

# GRAFICA 1

## DISTRIBUCION DE PORTADORES DE Hi





## DISCUSION

En este estudio encontramos que el porcentaje de aislamiento de Hi, independientemente de su serotipo, fué menor (7,7% vs 32%) a lo publicado recientemente por Juárez y col.(28), probablemente debido a que utilizaron el medio de gelosa hemina bacitracina extracto de levadura (GHBEC) selectivo para Hi. La frecuencia de aislamiento fué menor a pesar de que tomaron las muestras a fines de la época de otoño e invierno, y como se ha descrito previamente el invierno es la mejor estación del año para aislar con más frecuencia el Hi; y así mismo no se encontró ningún adulto como portador y éste fenómeno probablemente se deba a que tanto los niños como los adultos son automedicados con antibióticos de amplio espectro erradicándose el Hi(23,25).

El porcentaje de colonización nasofaríngea por Hib (22,2%) y HiNT (77,7%) en los niños estudiados fué similar al encontrado en el estudio realizado en Puebla por Juárez y col.(28) quienes reportaron un 19,2% de portadores de Hib y 72,7% de portadores de HiNT, pero difiere de lo publicado en 1981 por Guiscafé y col.(23) quienes reportaron un 9% de portadores de Hib y 6% de HiNT, ya que resembraron las cepas catalogadas como no tipificables en medios de cultivo enriquecidos con factores X y V, facilitando la producción de una mayor cantidad de polisacáridos capsulares e incrementando su serotipificación. Así mismo nuestros resultados difieren de los valores publicados por Villaseñor y col.(24) en 1992, quienes identificaron un 1% de portadores de Hib y 20% de cepas de HiNT en niños mexicanos expicado probablemente porque incluyeron niños de 1 a 15 años edad. A pesar del tiempo nuestros resultados fueron similares a los reportados anteriormente por Spinola y col. (21) en 1986 y en 1994 por Miranda y col.(26).

En cuanto al sexo encontramos una mayor frecuencia de portadores asintomáticos en el sexo femenino(88%) en relación al masculino(11%) a diferencia de los reportado por Takala y col.(19) en 1989, y esto probablemente lo explicamos porque la mayor parte de la población de la guardería pertenece al sexo femenino.

En relación a la edad se ha descrito que se aísla con mayor frecuencia en niños de 2 a 3 años (25-28) y una tendencia disminuir conforme aumenta la edad, pero en este estudio encontramos que los portadores se encuentran en el grupo de edad de 18 meses a 5 años, siendo más frecuente en niños de 4 años (44%).

En cuanto a la prevención es importante destacar que cuando se realizó el estudio sólo 2 niños (1,6%) de toda la población de la guardería se encontraban protegidos con la aplicación de la vacuna Vs Hi, pero posteriormente en Noviembre de 1995 debido a que se presentó un caso índice de un lactante con Meningitis Bacteriana por Hib con secuelas, se realizó un programa de vacunación masiva de todos los niños que acuden a la guardería y actualmente el 99% se encuentran vacunados.

Finalmente consideramos que deben realizarse estudios similares en nuestro medio, para poder implementar un programa rutinario de prevención y así disminuir la potencial mortalidad de enfermedades graves causadas por Hi y la frecuencia de portadores asintomáticos. Además estudios de este tipo podrán en un futuro ayudar en la valoración del impacto que tendrá la aplicación de la vacuna Vs Hi.

#### CONCLUSION

La frecuencia de portadores asintomáticos de Hib (22,2%) y HiNT (77,7%) en la población que acude a la guardería fue muy similar a lo publicado previamente, por lo cual se debe enfatizar en el implemento de medidas de prevención y específicamente en la aplicación de la vacuna para prevenir la aparición de enfermedades sistémicas graves causadas por este microorganismo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American Academy of Pediatrics. HAEMOPHILUS INFLUENZAE INFECTIONS En: Red Book of Comittee on Infectious Diseases, Twenty second ed. Illinois 1991: 220-229.
2. Friesen CA, Cito CT. CHARACTERISTICS FEATURES OF SEPSIS DUE TO HAEMOPHILUS INFLUENZAE Rev Infect 1986; 8: 777-780.
3. Moxon ER, HAEMOPHILUS INFLUENZAE En: Mandell GL, Douglas RG, Benertt JE, ed. PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTS DISEASES New York: Churchill Livingstone Inc, 1990: 1820-1828.
4. Arredondo JL, Espinoza LE, Zepeda H. INFECCIONES POR HAEMOPHILUS INFLUENZAE PROBLEMA ACTUAL EN PEDIATRIA Bol Med Hosp Infant Mex 1987; 44: 77-785.
5. Yamanaka N, Faden H. ANTIBODY RESPONSE TO OUTER MEMBRANE PROTEIN OF NONTYPEABLE HAEMOPHILUS INFLUENZAE IN OTITIS PRONE CHILDREN Pediatrics 1993; 122: 212-218.
6. Wonger JD, Hightower AW, Flackman RR, Gaventa S, Broome CV, the bacterial Meningitis Study Group. BACTERIAL MENINGITIS IN THE UNITED STATES: REPORT OF A MULTISTATE SURVEILLANCE STUDY J Infect Dis 1990; 162: 1316-1323.
7. Wood PR, Lorhr JA, Hendley JO. HAEMOPHILUS INFLUENZAE MENINGITIS IN OLDER CHILDREN Am J Dis Child 1990; 144: 1287.
8. Murphy TF, Apicella MA NONTYPEABLE HAEMOPHILUS INFLUENZAE A REVIEW OF CLINICAL ASPECTS, SURFACE ANTIGENS AND THE HUMAN IMMUNE RESPONSE TO INFECTION. Rev Infect Dis 1987; 9: 1-15.
9. Wallace RJ, Musher DM, Septimus ES y col. HAEMOPHILUS INFLUENZAE INFECTIONS IN ADULTS: CHARACTERIZATION OF STRAINS BY SEROTYPES, BIOTYPES AND B-LACTAMASA PRODUCTION J Infect Dis 1981; 144: 101-106.
10. Booy R, Hodgson S, Slack M y col INVASIVE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B DISEASE IN THE OXFORD REGION Arch Dis in Childhood 1993; 69: 225-228.

11. Campbell LR, Arnold SZ, Richard M HOUSEHOLD SPREAD OF INFECTION DUE TO HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B Pediatrics 1990; 66: 115-117.
12. Trollfors B INVASIVE HAEMOPHILUS INFLUENZAE INFECTIONS IN HOUSEHOLD CONTACTS OF PATIENTS WITH HAEMOPHILUS IN FLUENZAE MENINGITIS AND EPIGLOTITIS Acta Paediatr Scand 1991; 80: 795-797.
13. American Academy of Pediatrics REVISION OF RECOMENDATION FOR USE OF RIFAMPIN PROPHYLAXIS OF CONTACTS OF PATIENTS WITH HAEMOPHILUS INFLUENZAE INFECTION Pediatrics 1984; 74: 301-302.
14. Kumate J, Gutierrez G, Muñoz O, Santos JI MENINGOENCEFALITIS BACTERIANA. En: MANUAL DE INFECTOLOGIA, Mendez Editores, México DF, 13<sup>a</sup> Ed, 1992: 265-275.
15. Schoerndorf K, Adams W, Kiely J, Wenger J NATIONAL TRENDS IN HAEMOPHILUS INFLUENZAE MENINGITIS MORTALITY AND HOSPITALIZATION AMONG CHILDREN 1980 THROUGH 1991 Pediatrics 1994; 93: 663-668.
16. Phillips C EPIDEMIOLOGY OF BACTERIAL MENINGITIS Paediatr Annals 1994; 23: 67-68.
17. Micher J, Arredondo JL NUEVA DECADA CON NUEVAS VACUNAS: PREVENCIÓN CONTRA INFECCIÓN SISTÉMICA POR HAEMOPHILUS IN FLUENZAE TIPO B Enfermedades Infecciosas y Microbiología 1992; 12: 32-38.
18. Turner R, Cimino C, Sullivan B PROSPECTIVE COMPARISON OF THE IMMUNE RESPONSE OF INFANTS TO THREE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B VACCINES Paediatr Infect Dis J 1991; 10: 108-112.
19. Takala AK, Eskola J, Leimonen M y col REDUCTION OF OROPHARYNGEAL CARRIAGE OF HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B (Hib) IN CHILDREN IMMUNIZED WITH AND Hib CONJUGATE VACCINE J Infect Dis 1991; 164: 982-986.
20. Adams WG, Deaver KD, Colch y col DECLINE OF CHILDHOOD HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B (Hib) DISEASE IN THE Hib VACCINE ERA Jama 1993; 269: 221-226.
21. Spinola SM, Peacock J, Denny FW, Smith DL, Cannon JB EPIDEMIOLOGY OF COLONIZATION BY NON-TYPABLE Hi IN CHILDREN: A LONGITUDINAL STUDY J Infect Dis 1986; 154: 100-109.

22. Faden H, Stancevich J, Brodsky L, Bernstein J, Ogra PL  
CHANGES IN NASOPHARYNGEAL FLORA DURING OTITIS MEDIA OF  
CHILDHOOD *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 623-626.
23. Guiscafre H, García MM, Jaime CM y col FRECUENCIA DE  
HAEMOPHILUS INFLUENZAE RESISTENTE A AMPICILINA Y DE  
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE RESISTENTE A PENICILINA EN PORTADORES  
SANOS *Arch Invest Med (Mex)* 1981; 12: 141-150.
24. Villaseñor SA, Herrera BE, Arroyo MJ, Vásquez SP, Santos  
JI PREVALENCIA DE PORTADORES SANOS DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE  
EN NIÑOS SANOS DE CD. NEZAHUALCOYOLT XII Reunión Anual de la  
Asociación Mexicana de Infectología (Poster 65-5) Huatulco,  
Oaxaca México Octubre 1992.
25. González MJ FACTORES DE VIRULENCIA ASOCIADOS A CEPAS  
AISLADAS DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE EN NIÑOS LACTANTES Y  
PREESCOLARES Tesis Experimental de Grado Universidad Nacional  
Autónoma de México 1986, México D.F.
26. Miranda NM, Velázquez AR, Solórzano SF, Trejo PJ,  
Guiscafre GH, Echaniz AG. PATRONES DE SENSIBILIDAD DE  
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE Y HAEMOPHILUS INFLUENZAE AISLADOS DE  
NASOPHARYNGE DE PORTADORES ASINTOMÁTICOS EN LA EDAD  
PEDIÁTRICA. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994; 51: 444.
27. Escobedo ChE, Aké CA, Vargas PC. SEVERIDAD Y FRECUENCIA DE  
SECUELAS EN LOS DIFERENTES CASOS DE MENINGOENCEFALITIS EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS. REVISIÓN DE CASOS DE UN HOSPITAL  
GENERAL EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS. (En prensa)
28. Juárez AE, Mancilla GS, López MA, Portillo GL, Sosa IE.  
PORTADORES DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE EN TRES ESTANCIAS  
INFANTILES DE LA CIUDAD DE PUEBLA. *Bol Med Hosp Infant Mex*  
1996; 53: 538-543.