



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Importancia del papel de *Haemophilus no ducreyi* en el tracto genital femenino y su relación con la clínica



M. Neukirch^a, M. Ruiz del Pino^b, J.M. Navarro-Marí^c, J. Gutiérrez-Fernández^{b,c,*}
y A. Rosales-Castillo^{b,d}

^a Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Sección de Reproducción Humana, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs) de Granada, Granada, España

^b Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública, Universidad de Granada-ibs, Granada, España

^c Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-ibs, Granada, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-ibs, Granada, España

Recibido el 31 de enero de 2023; aceptado el 4 de junio de 2023

Disponible en Internet el 6 de julio de 2023

PALABRAS CLAVE

Haemophilus;
Mujeres;
Infección genital

Resumen

Antecedentes: Cada vez son más frecuentes los informes microbiológicos con agentes emergentes en episodios clínicos del aparato genital de sujetos con sospecha de infección, como son las especies de *Haemophilus no ducreyi* (HND). El objetivo de este trabajo es analizar la importancia clínica del aislamiento de estas especies en el tracto genital del sexo femenino.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo en un hospital universitario del sudeste español, donde se evalúan los aislamientos de HND en muestras de exudados genitales femeninos procedentes de atención sanitaria especializada entre 2016 y 2019. Se analizaron variables clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los episodios infecciosos de mujeres adultas y niñas.

Resultados: Se encontraron 45 (25 mujeres y 20 niñas) aislamientos de HND, correspondiendo al 1% del total, siendo la especie más frecuente *Haemophilus influenzae* (64,4%). En mujeres predominaron la leucorrea y el dolor abdominal, y en el 72% hubo aislamiento polimicrobiano. En niñas se aisló frecuentemente de forma aislada, con presencia de eritema vulvovaginal, flujo patológico y prurito local. Destacó la alta tasa de resistencia de *Haemophilus parainfluenzae* a azitromicina (72,7%) y cotrimoxazol (18,2%) en mujeres adultas, y la resistencia a azitromicina en niñas (25%).

Conclusiones: *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* deben tenerse en cuenta como posible agente etiológico en casos de vaginitis y cervicitis en mujeres adultas, así como en sospecha de enfermedad pélvica inflamatoria. En niñas, *H. influenzae* representa uno de los agentes microbiológicos de las infecciones vulvovaginales. La tasa de resistencia a azitromicina de *H. parainfluenzae* y a cotrimoxazol de ambas especies se debe tener presente.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josegf@ugr.es (J. Gutiérrez-Fernández).

KEYWORDS

Haemophilus;
Women;
Genital infection

Importance of the role of *Haemophilus no ducreyi* isolates in female genital tract and its clinical relationship**Abstract**

Background: The isolation of new pathogens in clinical samples from the genital tract of subjects with suspected infection, such as *Haemophilus no ducreyi* (HND) species, is becoming more frequent. The objective of this work is to analyze the pathogenic role and the clinical importance of the isolation of these species in female genital tract.

Patients and methods: We carried out an observational, descriptive, and retrospective study from a Hospital in Granada (Spain). HND isolates in female genital samples between 2016 and 2019 from specialized care were studied. Clinical, epidemiological, and microbiological variables of clinical episodes of adult women and girls were analyzed.

Results: Forty-five (25 women and 20 girls) isolates of HND were found, corresponding to 1%; the most frequent specie was *Haemophilus influenzae* (64.4%). In women, leukorrhea and abdominal pain was frequent and in 72% there was a polymicrobial isolate. In girls, it was frequently in isolation, with the presence of vulvovaginal erythema, pathological discharge, and local itching. We highlight the high rate of resistance of *Haemophilus parainfluenzae* to azithromycin (72.7%) and cotrimoxazole (18.2%) in adult women, in contrast to resistance to azithromycin in girls (25%).

Conclusions: *H. influenzae* and *H. parainfluenzae* should be considered as a possible etiologic agent in cases of vaginitis and cervicitis in adult women, as well as in suspected pelvic inflammatory disease. In girls, *H. influenzae* represents one of the microbiological agents within the etiologies of vulvovaginal infections. We highlight the rate of resistance to azithromycin in *H. parainfluenzae* and to cotrimoxazole in both species.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones del tracto genital son un motivo de consulta médica frecuente en población femenina, pudiendo llegar al 20% del volumen asistencial en la atención ginecológica¹. En la mujer adulta son especialmente frecuentes, ya que hasta el 75% experimentarán algún episodio a lo largo de su vida². Suelen dividirse en vulvovaginitis y cervicitis. Un reciente estudio en nuestro medio³ puso de manifiesto que los microorganismos más frecuentemente aislados en infecciones genitales en mujeres son *Gardnerella vaginalis* y *Candida* spp.

En el caso de las pacientes menores de 14 años el agente infeccioso más frecuentemente identificado es *Streptococcus pyogenes*, siendo *Haemophilus influenzae* el segundo en frecuencia en varios estudios⁴ e incluso el más frecuente en un amplio estudio realizado en Liverpool⁵. Otros agentes asociados a infecciones de transmisión sexual, como *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, pueden estar presentes en cuadros de vulvovaginitis secundarios a abuso sexual. No obstante, en este colectivo existen muchas otras causas no infecciosas que pueden justificar el cuadro de inflamación local, como cuerpos extraños o mala higiene local⁴.

Haemophilus comprende un género de bacterias tipo bacilos gramnegativos anaerobios facultativos, con requerimientos nutricionales especiales en los cultivos. Las dos especies más frecuentes son *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae*, generalmente agentes colonizadores del tracto respiratorio superior, pero con un papel

patógeno cada vez más importante a nivel genital⁶, siendo una causa a tener en cuenta de uretritis, sobre todo en varones con prácticas sexuales de riesgo⁷. En embarazadas, es conocida su capacidad de producir corioamnionitis, rotura prematura de membranas pretérmino y aborto séptico⁸. También se ha postulado como agente etiológico en la enfermedad pélvica inflamatoria^{9,10}.

El objetivo de nuestro estudio es conocer la importancia de la detección de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* en muestras genitales femeninas con cuadros clínicos compatibles con infección genital y su papel patógeno, describiendo variables epidemiológicas, clínicas y microbiológicas, así como la actitud terapéutica realizada.

Pacientes y métodos

Entre los años 2016 y 2019 se estudiaron en el laboratorio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada un total de 6.434 muestras de exudados genitales, por diagnóstico clínico de sospecha de episodio de infección, de las cuales 4.488 correspondían a mujeres, suponiendo los aislamientos de *Haemophilus no ducreyi* (HND) el 1% (45/4.488), tras ser sometidas las muestras a estudios de microorganismos patógenos siguiendo el Protocolo Normalizado de Trabajo¹¹ de nuestro centro. Dichas muestras procedieron de pacientes asistidos en los servicios de urgencias (generales, obstétrico-ginecológicas y pediátricas), urología y enfermedades infecciosas, que atendieron a la población de Granada capital y de los pueblos del área metropolitana de su influencia. Todos fueron episodios diferentes, ocurridos al menos

Tabla 1 Aislamiento de las diferentes especies de *Haemophilus* en cada tipo de muestra en mujeres adultas y niñas durante el periodo 2016-2019

Muestras genitales	Mujeres adultas			Niñas		
	<i>H. influenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	Total	<i>H. influenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	Total
Exudado vaginal	3	3	6	13	1	14
Exudado vulvar	0	0	0	1	3	4
Exudado endocervical	11	7	18	1	0	1
Exudado úlcera genital	0	1	1	0	1	1
TOTAL	14	11	25	15	5	20

con 6 semanas de diferencia del anterior, si es que lo hubo. Los aislamientos totales de HND en muestras genitales fueron 186, siendo en mujeres adultas 25 (13,4%; 25/186), y en niñas, 20 (10,8%; 20/186).

Para este estudio, se seleccionaron las muestras procedentes de mujeres, adultas y niñas (<14 años), y se excluyeron los episodios de varones, ya que fueron incluidos y analizados en otro trabajo de investigación¹², así como las muestras de procedencia diferente al tracto genitourinario. En total, se incluyeron 20 muestras de episodios diferentes en niñas y 25 muestras de mujeres adultas (n=45) (tabla 1).

Todas las muestras de exudados de úlcera genital y endocervical, y los exudados vulvares y vaginales de las niñas y las mujeres adultas con agresión sexual o sospecha clínica de rotura prematura de membrana pretérmino (RPMP), se cultivaron en medios de agar sangre (Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.) y agar chocolate (Becton-Dickinson), para el aislamiento de microorganismos patógenos nutricionalmente exigentes; agar Martin-Lewis (Becton-Dickinson) para *N. gonorrhoeae* y CromogenCandida (BIO-RAD, Madrid, España) para *Candida* spp. Todos los medios de cultivo se incubaron durante 48 horas en atmósfera de 5% de CO₂. Para la identificación correcta de los microorganismos que crecieron en los medios de cultivo anteriores, incluido HND, que creció en medio de agar chocolate formando colonias de tamaño medio y color verde iridiscente, se usó espectrometría de masas, MALDI-TOF (Brucker Biotyper, Billerica, MA, EE.UU.). Además, se determinó la susceptibilidad a los antibióticos (azitromicina, cefixima, cefotaxima, levofloxacino, penicilinas y tetraciclina) de HND mediante prueba de gradiente (MIC Test Strip, Liofilchem®, Italia). El desarrollo de las pruebas y la interpretación de los resultados se realizó según las recomendaciones del *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)¹³ del año 2019 para *Haemophilus*. Además, se realizó la prueba rápida de la nitrocefina para la detección de beta-lactamasa.

Además, en todas las muestras de exudados de úlcera genital y endocervical se investigó, mediante PCR multiplex a tiempo real, la presencia de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* (MAX CT/GC/TV BD, Becton-Dickinson) y *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis* y *Ureaplasma urealyticum* (MAX System, BioGX DNA, 350-011-A-MAX, Becton-Dickinson, Ámsterdam, Países Bajos). La presencia de *M. hominis* y *U. urealyticum* fue indicada en los resultados si se obtuvo en el estudio un valor de Ct ≤ 30. En los exudados vulvares y vaginales se emplearon pruebas de hibridación de ADN para detectar *G. vaginalis*, *Candida* spp.

y *Trichomonas* (AFFIRM VP8, Becton-Dickinson, Madrid, España) en el procesador BD MicroProbe.

En nuestro laboratorio, de acuerdo con nuestro Protocolo Normalizado de Trabajo¹¹, no se realiza la siembra en medio cultivo de exudados de vulva/vagina de la población adulta que no sea con sospecha de RPMP y agresión sexual. Además, diferenciamos entre los estudios en exudados vaginales/vulvar y endocervicales, buscando patógenos diferentes.

Se recogieron las variables microbiológicas: especie de *Haemophilus*, aislamiento único (cultivo monomicrobiano) o junto a otros microorganismos, tipo de muestra genital, año y estudio de resistencia a antibióticos. También se anotaron variables clínicas y epidemiológicas: sexo y edad del sujeto, manifestaciones clínicas, existencia de recidiva y tratamiento antibiótico administrado. En el caso de las mujeres adultas, también se recogieron la presencia de tabaquismo y la presencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, calculando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas.

Resultados

Se estudiaron los aislamientos correspondientes a 25 mujeres adultas. El 80% (20/25) eran de nacionalidad española, seguidas de Marruecos (2/25; 8%), Rumanía (1/25; 4%), Letonia (1/25; 4%) y Estados Unidos (1/25; 4%). La edad media fue de 33,4 años (rango 14-63). El 16% (4/25) estaban embarazadas en el momento de la extracción de la muestra. A nivel epidemiológico, se constató tabaquismo activo en 5 pacientes (20%) y no hubo ningún caso de infección por VIH. Tampoco se describieron casos de trabajadoras sexuales ni antecedentes de infección gonocócica o sífilis.

El motivo de extracción y solicitud de cultivo más frecuente fue la sospecha de infección vulvovaginal (7/25; 28%), seguido de sospecha de enfermedad pélvica inflamatoria (6/25; 24%), rotura prematura de membranas (4/25; 16%), agresión sexual (2/25; 8%) y presencia de úlcera genital (1/25; 4%).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, por orden de frecuencia, fueron: leucorrea (11/25; 44%), dolor abdominal (6/25; 24%), hidrorrea (4/25; 16%), prurito (4/25; 16%), fiebre/febrícula (4/25; 16%), disuria (2/25; 8%),

Tabla 2 Frecuencia de detección en mujeres adultas de *Haemophilus*, asociado o no a otros microorganismos

Microorganismos	<i>H. influenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	Total
<i>Haemophilus</i> spp.	5	2	7
<i>U. urealyticum</i>	2	0	2
<i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i> + <i>G. vaginalis</i>	1	0	1
<i>U. parvum</i>	1	1	2
<i>E. coli</i>	1	0	1
<i>C. glabrata</i> + <i>Rothia mucilaginosa</i> + <i>M. hominis</i> + <i>T. vaginalis</i>	0	1	1
<i>Candida glabrata</i>	1	0	1
<i>K. pneumoniae</i>		1	1
<i>G. vaginalis</i> + <i>M. hominis</i> + <i>S. aureus</i> + <i>U. urealyticum</i>	1	0	1
<i>S. aureus</i> + <i>S. agalactiae</i> + <i>N. meningitidis</i>	1	0	1
<i>U. parvum</i> + <i>M. hominis</i>	0	3	3
<i>U. urealyticum</i> + <i>U. parvum</i> + <i>C. albicans</i> + <i>M. hominis</i>	0	1	1
<i>C. albicans</i> + <i>G. vaginalis</i>	1	0	1
<i>M. hominis</i> + <i>C. trachomatis</i>	1	0	1
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>M. hominis</i>	0	1	1
TOTAL	15	10	25

náuseas/vómitos (2/25; 8%) y sensación de dinámica uterina (1/25; 4%). No se describieron metrorragias. En 3 de ellas no se describieron síntomas (12%). Con respecto a la exploración física, en 6 de los casos (24%) se constató dolor a la palpación abdominal, sin describirse casos con peritonismo. Se realizó tacto vaginal en 10 pacientes, siendo normal en 8 de ellas (80%) y doloroso en el resto (2/10; 20%). El hallazgo más frecuente al realizar la especuloscopia fue la leucorrea maloliente (6/25; 24%), seguida de hidrorrea (4/25; 16%), leucorrea grumosa (1/25; 4%) y leucorrea sanguinolenta (1/25; 4%). Fue normal en 3 pacientes (12%).

Del recuento total de especies de HND aisladas, el 56% (14/25) correspondían a *H. influenzae* y el 44% (11/25) a *H. parainfluenzae*. La procedencia de la muestra se dividió en: endocervical (18/25; 72%), vaginal (6/25; 24%) y úlcera genital (1/25; 4%) (tabla 1). El aislamiento de dichas especies fue único en 7 de los 25 casos (28%). Dentro de los episodios con aislamiento único, el 57% (4/7) presentaron manifestaciones clínicas, estando la leucorrea presente en el 100% (4/4). Le siguieron en frecuencia el prurito vaginal (50%; 2/4), la sensación distérmica (25%, 1/4) y el dolor abdominal (25%; 1/4). Además, la especuloscopia fue patológica en dos de ellas (50%).

En el resto de los episodios hubo detección simultánea de otro microorganismo (tabla 2) en muestras de diferente procedencia (endocervical y vaginal) obtenidas en el mismo acto. Las especies que con más frecuencia se detectaron de forma conjunta fueron, por orden descendente de frecuencia: *M. hominis* (32%), *U. parvum* (24%), *U. urealyticum* (20%), *Candida* (*C. albicans* y *C. glabrata*) (16%) y *G. vaginalis* (12%).

En la tabla 3 se muestran los resultados correspondientes a la tasa de resistencia de los antibiogramas realizados (n=25). En cuanto a la actitud terapéutica, no se administró tratamiento antibiótico en 7 (28%) de 25 casos. En el resto, se trató de forma empírica con antibiótico, siendo los más frecuentemente prescritos: cefalosporina de tercera generación (4/18; 22,2%), doxiciclina (4/18;

22,2%), ampicilina (3/18; 16,7%), amoxicilina/clavulánico (2/18; 11,1%) y metronidazol (2/18; 11,1%).

Se describieron únicamente tres episodios de recidivas clínicas con presencia del microorganismo en la muestra, en relación con tratamiento antibiótico inadecuado para *Haemophilus* (tetraciclina, metronidazol); todas ellas fueron tratadas de forma dirigida guiada por antibiograma (cefalosporina de tercera generación), sin describirse nueva recidiva posterior.

Con respecto a la población pediátrica, se obtuvieron 20 aislamientos significativos, desechándose uno para el cálculo de la resistencia antibiótica, por carecer de información. Todos los aislamientos procedieron del sexo femenino, con una edad media de 52 meses (rango: 7-135). En 17 (85%) de 20 pacientes, el motivo de la petición analítica fue la sospecha de infección vulvovaginal, con un episodio de úlcera genital. En 3 (15%) de estos casos no se obtuvo información clínica. En la exploración física, el hallazgo más frecuente fue el eritema vulvovaginal (12/20; 60%), seguido de úlcera genital (1/20; 5%). En 4 de ellos (20%) no hubo hallazgos exploratorios reseñables. Las manifestaciones clínicas referidas más frecuentemente fueron, por frecuencia: exudado/flujo vaginal (14/20; 70%), prurito vaginal (9/20; 45%), disuria (5/20; 25%), fiebre (4/20; 20%) y dolor abdominal (1/20; 5%). La muestra con más frecuencia cultivada (tabla 1) fue el exudado vaginal (14/20; 70%), seguido del exudado vulvar (4/20; 20%), endocervical (1/20; 5%) y de úlcera genital (1/20; 5%). La especie de HND (tabla 1) más comúnmente aislada en este grupo de población fue *H. influenzae* (15/20; 75%), seguido de *H. parainfluenzae* (5/20; 25%). Fue un aislamiento único en el 70% (14/20) de los casos. En los 6 restantes (30%) se aislaron de forma concomitante enterobacterias colonizantes.

En la tabla 3 se muestran los resultados correspondientes a la tasa de resistencia de los antibiogramas realizados en niñas (n=19). Por otra parte, en cuanto a la actitud terapéutica, en 11 (55%) de los 20 casos no se administró tratamiento antibiótico empírico. De ellos, tras los

Tabla 3 Tasas de resistencia de los antibiogramas realizados en las muestras correspondientes a mujeres adultas y niñas

	Pen		Cef 3. ^a		Carba	Mcr	Quin	Tetra	Sulf
Adultos (n = 25)	AMC/CVA	AMP	CFIX	CTX	MEPM	AZT	LVFX	TC	SXT
<i>H. parainfluenzae</i> (n = 11)	0	0	0	0	0	72,7	9,1	100	18,2
<i>H. influenzae</i> (n = 14)	7,1	14,3	0	0	0	28,6	7,1	0	21,4
Niñas (n = 19)	AMC/CVA	AMP	CFIX	CTX	MEPM	Mcr	LVFX	Tetra	Sulf
<i>H. parainfluenzae</i> (n = 6)	0	33,3	0	0	0	25	0	0	25
<i>H. influenzae</i> (n = 13)	23,1	15,4	0	0	0	7,7	0	0	15,4

AMC/CVA: amoxicilina-ácido clavulánico; AMP: ampicilina; AZT: azitromicina; Carba: carbapenemes; Cef 3.^a: cefalosporinas de tercera generación; CFIX: cefixima; CTX: cefotaxima; LVFX: levofloxacino; Mcr: macrólidos; MEPM: meropenem; Pen: penicilinas; Quin: quinolonas; Sulf: sulfamidas; SXT: trimetoprim-sulfametoxazol; TC: tetraciclina; Tetra: tetraciclinas.

Cada cifra representa el porcentaje (%) de cepas resistentes a cada uno de los antibióticos estudiados (representados en columnas) de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae*, tanto en mujeres adultas como en niñas.

resultados del cultivo, no se administró antibiótico posteriormente en 4, aunque sí antisépticos tópicos (clorhexidina, povidona yodada) y lavados locales (suero fisiológico, jabones neutros hipoalérgicos). En los restantes 7 sí se administró antibioterapia dirigida por antibiograma (amoxicilina/clavulánico [2], amoxicilina [4], trimetoprim/sulfametoxazol [1]). De los casos restantes (9/20; 45%), se administró de forma empírica amoxicilina/clavulánico (3), mupirocina tópica (2), amoxicilina (1) y ampicilina (1). En 2 casos no se obtuvo dicha información.

Se obtuvo la curación en el 95% de los casos, describiéndose únicamente una recidiva clínica a los 6 meses, que fue tratada posteriormente de forma dirigida con amoxicilina/clavulánico y curada.

Discusión

Cada vez es más conocido el papel de HND como agente etiológico en uretritis no gonocócicas en varones; no obstante, hay menos descripciones en la literatura al respecto en relación con infecciones genitales en mujeres adultas. En nuestro estudio, se aisló en el 2,9% (186/6.434) del total de muestras genitales recibidas durante ese periodo, correspondiendo, como se ha dicho previamente, al 1% de los aislamientos en muestras genitales femeninas.

En los años noventa comenzaron las primeras descripciones en la literatura sobre la colonización del tracto genital femenino por especies del género *Haemophilus*, con una frecuencia, según los estudios, del 0,3 al 2%, porcentaje similar al de nuestra serie^{14,15}. Posteriormente se han ido realizando estudios más amplios; por ejemplo, en embarazadas¹⁶, donde se encontró una prevalencia del 9% de portadoras. Uno de los más recientes¹⁷, realizado en los Países Bajos, describió una prevalencia del 0,8%, con predominio en niñas menores de 12 años y mujeres mayores de 51 años.

En el caso de población pediátrica femenina, *H. influenzae* suele ser el segundo agente infeccioso en frecuencia en las vulvovaginitis infecciosas, después de los estreptococos beta hemolíticos grupo A¹⁸⁻²⁰.

La baja frecuencia de detección de *Haemophilus* spp. podría deberse a que, con frecuencia, en la práctica habitual los cultivos quedan en un segundo plano, e incluso son indebidamente sustituidos por pruebas moleculares,

imposibilitándose la detección de patógenos oportunistas como *Haemophilus* spp.²¹.

En comparación con los estudios realizados en varones^{22,23}, destacamos que no se objetivó ningún caso con infección VIH en mujeres adultas. Si bien existe la posibilidad de que se identifique *Haemophilus* en contexto de portador asintomático, en cuyo caso no estaría indicado el tratamiento antibiótico por ser un hallazgo incidental, en los episodios con sintomatología local con aislamiento único lo más probable es que sea debido a su potencial patogenicidad. Por otra parte, en los casos en los que existan co-aislamientos es difícil discernir cuál es el papel patógeno de los mismos, pudiendo potenciarse entre ellos al existir una alteración de la microbiota y ambiente local, aunque en estos casos parece razonable administrar un tratamiento empírico que cubra dichas posibilidades. Además, se debe considerar que la metodología empleada (hibridación para vaginosis y PCR positiva con CT ≤ 30) detectan cargas microbianas elevadas, con independencia de su significación clínica.

Con respecto a los antibiogramas, destacamos fundamentalmente la alta tasa de resistencia a macrólidos encontrada en las cepas de *H. parainfluenzae* en mujeres adultas, mayor que la descrita en estudios previos²⁴ y a trimetoprim/sulfametoxazol, generalmente en torno al 20%. En niñas, la sensibilidad de *H. parainfluenzae* a macrólidos fue mayor (75%).

En cuanto a *H. influenzae*, en mujeres adultas se obtuvieron tasas de resistencia superiores al 20% a macrólidos y trimetoprim/sulfametoxazol, esta última menor que la descrita en estudios previos²³, siendo menores en niñas.

La sensibilidad encontrada a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos fue prácticamente del 100%, en consonancia con la literatura^{22,23}.

En los casos pediátricos, destacamos que en aproximadamente la mitad de ellos no se instauró tratamiento antibiótico de forma empírica, aunque sí posteriormente, con los resultados del antibiograma. En el 20% de los casos el cuadro se resolvió con lavados/antisépticos locales (suero fisiológico, jabón neutro, clorhexidina, povidona yodada), sin tratamiento antibiótico oral o tópico. Probablemente el uso de antisépticos locales esté más indicado en el tratamiento de vulvovaginitis inespecíficas en niñas sin aislamientos microbiológicos por su efecto local limitado. No obstante, en el caso de identificación de una especie

potencialmente patógena debe administrarse de forma conjunta un tratamiento antibiótico dirigido para evitar recidivas e incluso erradicar el estado de portador en dichos casos.

En las mujeres adultas, en cambio, a nivel de actitud terapéutica, se administró tratamiento antibiótico empírico en el 72% de los casos, siendo los más utilizados la combinación de cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona/cefditoreno) y doxiciclina, combinación generalmente utilizada ante la sospecha inicial de infección de transmisión sexual. Se describieron únicamente tres episodios de recidivas clínicas con presencia del microorganismo en la muestra, y todas ellas fueron tratadas guiándose por antibiograma de forma exitosa. En comparación con los estudios realizados en varones⁶, la tasa de recidiva tras tratamiento es muy baja. Además, estos tres episodios estaban relacionados también con una actitud terapéutica antibiótica empírica inapropiada.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. Por una parte, al tratarse de un estudio retrospectivo puede haber cierto sesgo de selección de pacientes y se carece de grupo control para una mejor comparación. El tamaño muestral también es una limitación; no obstante, debe tenerse en cuenta que la tasa de detección de estas especies es mucho menor en este grupo poblacional que en varones. En el caso de las niñas, no se ha recogido en la historia la existencia de infección respiratoria previa, lo cual podría ser un factor de riesgo asociado a la infección genital por estos patógenos²⁵.

Como conclusión, resaltamos la importancia de detectar *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* en cuadros de infección vulvovaginal y enfermedad pélvica inflamatoria en mujeres adultas, y en vulvovaginitis en pacientes pediátricos. Destacamos la creciente resistencia a macrólidos en aislados clínicos de *H. parainfluenzae*, sobre todo en mujeres adultas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Consentimiento del paciente

El protocolo del estudio se llevó a cabo con arreglo a la Declaración de Helsinki y las consideraciones éticas de la investigación epidemiológica. Este fue un estudio no intervencionista, con ninguna investigación adicional a los procedimientos rutinarios. El material biológico se utilizó solo para el diagnóstico estándar de infecciones del tracto genital, siguiendo las prescripciones de los médicos. No se realizó muestreo adicional ni modificación del protocolo diagnóstico de rutina. Se realizaron los análisis de datos utilizando una base de datos completamente anónima, donde los sujetos fueron sustituidos por episodios infecciosos

diferentes, ocurridos al menos con 6 semanas de diferencia del anterior, si es que lo hubo. La entidad que concedió el permiso para acceder y utilizar los datos fue la Unidad de Gestión Clínica de Microbiología Clínica del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, España. La realización de este estudio fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía dentro del Proyecto «Importancia clínica del aislamiento de microorganismos *Haemophilus no ducreyi* en muestras de exudados uretrales y rectales». Se siguieron los protocolos de nuestra institución sobre la publicación de los datos de los pacientes, y se autorizó trabajar con su consentimiento oral para su publicación.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.gine.2023.100892](https://doi.org/10.1016/j.gine.2023.100892).

Bibliografía

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Actualizado 2016. Prog Obstet Ginecol. 2016;59:350–62.
2. Sorlózano-Puerto A, Esteban-Sanchís P, Heras-Cañas V. Estudio prospectivo de la incidencia de patógenos genitales oportunistas y estrictos que crecen en medios de cultivo artificiales. Rev Lab Clin. 2018;11:123–30.
3. Pérez-Torralba C, Ruiz-Olivares M, Sanbonmatsu-Gámez S, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Increased infections by herpes simplex virus type 1 and polymicrobials of the genital tract, in the general population of a Spanish middle city. Rev Esp Quimioter. 2021;34:320–9.
4. Cox RA, Slack MP. Clinical and microbiological features of *Haemophilus influenzae* vulvovaginitis in young girls. J Clin Pathol. 2002;55:961–4.
5. Pierce AM, Hart CA. Vulvovaginitis: Causes and management. Arch Dis Child. 1992;67:509–12.
6. Bosch J, Goncá A, Ros R, Carceller C. *Haemophilus influenzae* e infección genital. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1991;9:624–6.
7. Xiaoming W, Jing L, Yuchen P, Huili L, Miao Z, Jing S. Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40:1253–61.
8. Ruiz del Pino M, Rosales-Castillo A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Clinical significance of isolation of *Haemophilus no ducreyi* in genital samples. Systematic review. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimce.2022.11.003>.
9. Mitchell CM, Anyalechi GE, Cohen CR, Haggerty CL, Manhart LE, Hillier SL. Etiology and diagnosis of pelvic inflammatory disease: Looking beyond gonorrhea and Chlamydia. J Infect Dis. 2021;224 Suppl.2:S29–35.

10. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018;29:108–14.
11. Ruiz-Olivares M, Foronda-García-Hidalgo C, Sanbonmatsu-Gámez S, Gutiérrez-Fernández J. Recent prevalence among females from the general population of agents responsible for sexually transmitted infections and other genital infections. *Aten Primaria*. 2020;52:799–801, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2019.11.009>.
12. Ruiz del Pino M, Rosales-Castillo A, Hidalgo-Tenorio C, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Isolation of *Haemophilus no ducreyi* in samples from the genital tract of men: Its clinical relationship. *Rev Int Androl*. 2023 [en prensa].
13. EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2019. Disponible en: <https://eucast.org/>
14. Verweij PE, Meis JF. Colonization of the female genital tract with *Haemophilus influenzae*. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:758.
15. Ault KA. Vaginal flora as the source for neonatal early onset *Haemophilus influenzae* sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:243.
16. Cardines R, Daprai L, Giufrè M, Torresani E, Garlaschi ML, Cerquetti M. Genital carriage of the genus *Haemophilus* in pregnancy: Species distribution and antibiotic susceptibility. *J Med Microbiol*. 2015;64:724–30.
17. Bruins MJ, Dos Santos CO, Damoiseaux RAMJ, Ruijs GJHM. Bacterial agents in vulvovaginitis and vaginal discharge: A 10-year retrospective study in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:2123–8.
18. Hu BF, Hua CZ, Sun LY, Chao-Fang, Zhou MM. Microbiological findings of symptomatic vulvovaginitis in Chinese prepubertal girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2021;34:799–804.
19. Myhre AK, Bevanger LS, Berntzen K, Bratlid D. Anogenital bacteriology in non-abused preschool children: A descriptive study of the aerobic genital flora and the isolation of anogenital *Gardnerella vaginalis*. *Acta Paediatr*. 2002;91:885–91.
20. Vives A, da Silva GVM, Alonso-Tarrés C, Suarez JB, Palmisano F, Cosentino M. *Haemophilus urethritis* in males: A series of 30 cases. *Rev Int Androl*. 2021;19:160–3.
21. Vázquez F, Andrés MT, Palacio V, Vázquez S, de Lillo A, Fierro JF. Aislamiento de *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* en infecciones genitourinarias: una revisión de 4 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1996;14:181–5.
22. Deguchi T, Ito S, Hatazaki K, Horie K, Yasuda M, Nakane K, et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* strains isolated from the urethra of men with acute urethritis and/or epididymitis. *J Infect Chemother*. 2017;23:804–7.
23. Deza G, Martin-Ezquerro G, Gómez J, Villar-García J, Supervia A, Pujol RM. Isolation of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in urethral exudates from men with acute urethritis: A descriptive study of 52 cases. *Sex Transm Infect*. 2016;92:29–31.
24. Sierra Y, González Díaz A, Tubau F, Imaz A, Cubero M, Càmarà J, et al. Emergence of multidrug resistance among *Haemophilus parainfluenzae* from respiratory and urogenital samples in Barcelona, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:703–10.
25. Chen X, Chen L, Zeng W, Zhao X. *Haemophilus influenzae* vulvovaginitis associated with rhinitis caused by the same clone in a prepubertal girl. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43:1080–3.