

Orquiepididimitis por *Haemophilus parainfluenzae*: caso clínico y revisión de la literatura

► Ana María Togneri^{1a*}, Lucía Zaccarello^{2a}, Marcela Patricia Pérez^{3a},
María Celeste Basaez^{2a}, María Florencia Rocca^{4b}, Mónica Alejandra Prieto^{3b}

¹ Bioquímica, Especialista en Bacteriología Clínica.

² Licenciada en Bioquímica.

³ Bioquímica.

⁴ Bioquímica, Magíster en Microbiología Molecular.

^a Hospital Interzonal General de Agudos Evita. Lanús, provincia de Buenos Aires, Argentina.

^b Servicio de Bacteriología Especial, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

* Autora para correspondencia.

Resumen

Haemophilus parainfluenzae forma parte de la microbiota normal de la cavidad oral y del tracto respiratorio superior. Es un reconocido agente causal de endocarditis y, con menor frecuencia, de enfermedades como neumonía, sepsis, osteomielitis, celulitis, meningitis y gastroenteritis aguda. Aquí se presenta un caso de orquiepididimitis en un joven adulto donde *H. parainfluenzae*, confirmado por espectrometría de masas (MALDI-TOF MS), fue el único patógeno detectado. Este caso contribuye a valorar el rol de *H. parainfluenzae* como patógeno humano, aislado a partir de sitios diferentes del torrente sanguíneo y las vías respiratorias.

Palabras clave: *Haemophilus parainfluenzae*; Orquiepididimitis; Agar chocolate; MALDI-TOF MS

Orchiepididymitis due to Haemophilus parainfluenzae: case report and review of the literature

Abstract

Haemophilus parainfluenzae is part of the normal microbiota of the oral cavity and the upper respiratory tract. It is a recognised causal agent of endocarditis and, less frequently, of diseases such as pneumonia, sepsis, osteomyelitis, cellulitis, meningitis, and acute gastroenteritis. A case of orchiepididymitis in a young adult is reported, where *H. parainfluenzae*, confirmed by mass spectrometry (MALDI-TOF MS), was the only pathogen detected. This case contributes to assess the role of *H. parainfluenzae* as a human pathogen, isolated from sites other than the bloodstream and the respiratory tract.

Keywords: *Haemophilus parainfluenzae*; Orchiepididymitis; Chocolate agar; MALDI-TOF MS

Orquiepididimite por Haemophilus parainfluenzae: caso clínico e revisão da literatura

Resumo

Haemophilus parainfluenzae faz parte da microbiota normal da cavidade oral e do trato respiratório superior. É um reconhecido agente causal de

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

endocardite e, menos frequentemente, de doenças como pneumonia, sepse, osteomielite, celulite, meningite e gastroenterite aguda. Aqui é relatado um caso de orquiepididimite em um adulto jovem onde *H. parainfluenzae*, confirmado por espectrometria de massa (MALDI-TOF MS), foi o único patógeno detectado. Este caso contribui para avaliar o papel do *H. parainfluenzae* como patógeno humano, isolado de outros locais que não sejam a corrente sanguínea e o trato respiratório.

Palavras-chave: *Haemophilus parainfluenzae*; Orquiepididimite; Ágar chocolate; MALDI-TOF MS

Introducción

Haemophilus parainfluenzae es un cocobacilo gram negativo con marcado pleomorfismo celular, anaerobio facultativo, requiere nicotinamida adenina dinucleótido (NAD o factor V) para su crecimiento *in vitro*, razón por la que solamente crece en medios de cultivo enriquecidos (1) (2). Integra la microbiota de la cavidad oral y del tracto respiratorio superior (3) (4) (5). Antes de la separación de los géneros *Haemophilus* y *Aggregatibacter* se lo incluía dentro del grupo HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), responsable del 0,8 al 6,0% de las endocarditis subagudas (6) (7). Específicamente, han sido descriptos varios casos de endocarditis debidas a *H. parainfluenzae* (8) (9) (10) (11) (12). También causa neumonía (13), meningitis (14) (15) con menor frecuencia, osteomielitis (16), artritis séptica (17) (18) (19), infecciones de partes blandas (20), sepsis neonatal (21) (22), bacteriemia (23), gastroenteritis aguda (24) e infección urinaria (25). Actualmente se lo considera un patógeno urogenital emergente (26) (27).

El objetivo de este trabajo fue presentar un caso de orquiepididimitis por *H. parainfluenzae* y efectuar una revisión de la literatura relacionada con esta bacteria y con esta patología.

Caso clínico

Se trata de un varón de 29 años, sin enfermedades previas. Consultó por presentar escasa secreción uretral, dolor e hinchazón testicular unilateral de dos meses de evolución. Signo de Prehn positivo. Por ecografía se descartó torsión testicular (28) (29) (30). Refirió una relación sexual casual y consumo de drogas. Se realizaron estudios serológicos para hepatitis B y C, VDRL y HIV, todos no reactivos.

Materiales y Métodos

Estudios microbiológicos

Se cultivó el primer chorro de la orina para investigar *Neisseria gonorrhoeae* y el chorro medio para gérmenes comunes; ambos cultivos resultaron negativos. El sedimento urinario presentó 5-8 leucocitos/campo. Se realizó hisopado uretral para investigar *Chlamydia trachomatis* por

PCR y *Trichomonas* spp. por microscopía, los que resultaron negativos. Por coloración de Gram se observaron cocobacilos gram negativos y escasa reacción inflamatoria. La siembra de este hisopado en agar Thayer Martin resultó negativa, y en agar sangre de carnero al 5% con estria de *S. aureus*, desarrolló en el borde de la estria y tras 48 h de incubación en CO₂ a 37 °C, un microorganismo compatible con *Haemophilus* spp.

El aislado se derivó al Servicio de Bacteriología Especial del Laboratorio Nacional de Referencia (LNR), INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Allí se lo subcultivó en agar chocolate, a 37 °C con 5% de CO₂ y se lo identificó por pruebas bioquímicas y espectrometría de masas (MALDI-TOF MS) mediante el método directo. La muestra se analizó utilizando el equipo *Microflex LT* (software *FlexControl V3.1* Bruker Daltonics GmbH, Bremen, Alemania) en modo positivo lineal, con 30-40% de potencia láser, en un rango de masas de 2-20 kDa. El equipo se calibró externamente utilizando el estándar de prueba de *Bruker Daltonics* (BTS).

El espectro obtenido se comparó con los perfiles proteicos de referencia (7311MSPs) presentes en la base de datos, utilizando la clasificación en tiempo real *Maldi Biotyper 3.0* (RTC, *Bruker Daltonics*), según instrucciones del fabricante. Se aplicó el siguiente criterio: valor de puntaje $\geq 2,0$ se consideró como identificación confiable a nivel de especie; valor entre 1,70-1,99 indicó una identificación correcta a nivel de género y menor de 1,70 se consideró no identificable (31) (32) (33). El score obtenido en el aislado resultó 2,171 y se identificó como *H. parainfluenzae* por MALDI-TOF MS y pruebas bioquímicas convencionales. La prueba de β -lactamasa, con discos impregnados con una cefalosporina cromogénica (*Cefinase*, *Becton Dickinson*, EE.UU.), realizada en el laboratorio de origen, resultó positiva.

En base al examen clínico, los estudios por imágenes y de laboratorio, el caso se asumió como una orquiepididimitis por *H. parainfluenzae*. Se desconocen los datos del tratamiento recibido y su evolución, dado que el paciente no regresó a la consulta.

Discusión y Conclusiones

El género *Haemophilus* constituye hasta un 10% del microbioma del tracto respiratorio superior, del cual *H. parainfluenzae* representa la especie predominante (3) (4).

H. parainfluenzae requiere de medios de cultivo enriquecidos para su crecimiento, una temperatura óptima de 35 °C a 37 °C, atmósfera de 5 a 10% de CO₂ y un tiempo no menor de 48 h.

La identificación de *Haemophilus* spp. se realiza evidenciando el requerimiento de los factores V y X, las pruebas de porfirinas y la capacidad hemolítica. El requerimiento de factores se puede determinar colocando tiras o discos de papel impregnados con cada factor sobre la superficie de una placa de agar tripteína de soja, previamente inoculada con el aislado en estudio. La dependencia de los factores X y V se determina observando el patrón de crecimiento alrededor de las tiras o discos. Esta metodología, si bien es sencilla y fácil de implementar, depende de la composición del agar usado para el ensayo (2) (34). *H. parainfluenzae* requiere sólo del factor V.

Para determinar el requerimiento del factor X (hemina) se realiza la prueba de las porfirinas con ácido delta-aminolevulínico. *H. parainfluenzae* no requiere hemina pues contiene la enzima necesaria para sintetizar precursores del grupo hemo. Suele dar positivas las pruebas de o-nitrofenilgalactósido, fermentación de glucosa, sacarosa y manosa y no fermenta lactosa, xilosa, ribosa, manitol ni rafinosa. Mediante las pruebas de indol, urea y ornitina es posible diferenciar los diversos biotipos, aunque su utilidad clínica y epidemiológica es limitada.

H. parainfluenzae puede presentar resistencia sólo a ampicilina o asociada a otros antimicrobianos, como cotrimoxazol, cloranfenicol, tetraciclinas y ciprofloxacina. El mecanismo más frecuente de resistencia a la ampicilina es la producción plasmídica de una β-lactamasa TEM-1, inhibible por ácido clavulánico. Esta bacteria, resistente a la ampicilina, conserva su sensibilidad a la combinación de este antibiótico o de amoxicilina con inhibidores de beta-lactamasas y a las cefalosporinas de tercera generación. Otro mecanismo es la modificación en el dominio transpeptidasa de la proteína fijadora de penicilina 3 (PBP3), codificada por el gen *ftsI*, con pérdida de la sensibilidad a amoxicilina-ácido clavulánico y cefalosporinas (1).

En 2012 Tinguely *et al.* (35) describieron en Suiza los dos primeros aislados de *H. parainfluenzae* multirresistentes (MDR), definidos como resistentes en forma simultánea a tres o más familias de antimicrobianos. Los aislados provenían de muestras uretrales de dos varones sin vínculo entre ambos. Este perfil de resistencia también se detectó posteriormente (5) (36).

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana para *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* se encuentran estandarizadas en las guías del CLSI (*Clinical & Laboratory Standards Institute*) (37). Esta metodología no está implementada de rutina en muchos laboratorios, de ahí la importancia de realizar la detección de β-lactamasa para orientar el tratamiento.

H. parainfluenzae es aislado con mayor frecuencia en hemocultivos. El origen más común de la bacterie-

mia por *Haemophilus* spp. en adultos es la neumonía y la segunda especie más común de bacteriemia por *Haemophilus* spp., es *H. parainfluenzae*, precedido por *H. influenzae* (22). En años recientes se incrementaron las publicaciones que vinculan a *H. parainfluenzae* con infecciones en otros sitios, con especial interés en infecciones de transmisión sexual (ITS). En este sentido, se realizó una búsqueda bibliográfica en *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) usando como términos MeSH (*Medical Subject Headings*): *Haemophilus parainfluenzae*, uretritis, orquiepididimitis. A partir de los resultados obtenidos se seleccionó la información relevante relacionada con el caso presentado.

La infección urinaria (IU) por especies del género *Haemophilus* fue demostrada por varios autores (38) (39) (40) (41), quienes recomendaron investigar anomalías del tracto urinario tras su hallazgo en muestras de orina.

Blaylock *et al.* (25) en 1980 describieron el primer caso de IU por *H. parainfluenzae* en una mujer de 38 años con antecedentes de diabetes, con glomeruloesclerosis y carcinoma de mama. Del urocultivo realizado, creció *H. parainfluenzae* en recuento significativo, confirmado en una segunda muestra.

En 1984 Burns *et al.* (42) estudiaron durante 15 meses la incidencia de IU por *Haemophilus* spp., su relevancia clínica y la rentabilidad de su búsqueda, en un centro de referencia pediátrica. Sobre un total de 2600 urocultivos, en 7 creció *Haemophilus* spp. Todos los casos ocurrieron en niñas de entre 5 meses y 8 años. Tres aislados se identificaron como *H. influenzae*, tres como *H. parainfluenzae* y uno se desestimó. Los casos jerarquizados se asociaron con la presencia de anomalías del tracto urinario y antecedentes de infecciones recurrentes.

En 1990 Morgan *et al.* (43) publicaron dos casos de IU: uno por *H. influenzae* en una mujer de 89 años sin comorbilidades, quien consultó por polaquiuria y disuria y presentó un sedimento urinario patológico. El otro caso correspondió a un varón de 69 años con litiasis en la pelvis renal derecha; del urocultivo realizado tras una litotricia desarrolló *H. parainfluenzae* y constituyó el segundo caso de IU descrito en un adulto (25).

En 1994, Maggs (44) publicó el primer caso pediátrico de IU por *H. parainfluenzae*, en un varón de dos años, quien luego de un postoperatorio por hipospadia, presentó un cuadro de disuria recurrente. El autor concluyó que si la colonización uretral era posible, la infección del tracto urinario era probable. A la fecha se habían documentado pocos casos de IU por *H. parainfluenzae* en adultos (43) (45).

Galan *et al.* (46) en 1996, realizaron una búsqueda prospectiva de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* en 16 446 urocultivos sembrados en agar chocolate de pacientes internados y ambulatorios. *H. influenzae* fue aislado en 7 casos y *H. parainfluenzae* en 3.

Lopardo *et al.* (47) (48) en 1996 investigaron de forma sistemática la IU por *Haemophilus* spp. en 14 412 urocultivos. En el 0,38% de las muestras positivas (n=12) se aisló *H. parainfluenzae* en niños con uropatías; la baja incidencia de casos, coincidió con el resto de la literatura.

Hansson *et al.* (49) publicaron en 2007 una revisión de las IU ocurridas en niños durante 24 años; hallaron que en un total de 5000 episodios de IU, 16 fueron debidas a *H. influenzae*, 17 a *H. parainfluenzae* y 3 a *Haemophilus* spp. Salvo un caso, todos los niños presentaron anomalías del tracto urinario. Los autores encontraron un predominio significativo de infecciones por *H. parainfluenzae* en varones.

Estos estudios aportaron evidencia del rol de *H. parainfluenzae* como responsable de IU. Concordaron en que, por los requerimientos nutricionales para su desarrollo, la incidencia de casos no era bien conocida, la búsqueda de rutina no era costo-efectiva, pero dada la vinculación con pacientes con algún tipo de uropatía, las especies de *Haemophilus* debían ser investigadas en estos casos, más aún en orinas con sedimento patológico y reiterados cultivos negativos a los medios usados de rutina.

En relación a la uretritis por *Haemophilus* spp., en 1982 Chowdhury *et al.* (26) publicaron un caso ocurrido en un joven de 23 años, confirmado en varios cultivos, que resultaron negativos luego del tratamiento.

En 1986 Sturn (50) investigó la presencia de *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* en 2027 muestras genitales de 353 varones y 1558 mujeres. Empleó un medio adicionado con sangre equina chocolatada y antibióticos. Estudió el biotipo de los aislados, los comparó con los encontrados en muestras respiratorias y estableció el posible contacto orogenital como origen de la infección.

Vázquez *et al.* (51) en 1996 realizaron una investigación sistemática de *Haemophilus* spp. en 5572 muestras genitales de 2182 mujeres con diferentes infecciones genitourinarias y de 825 hombres con uretritis. *Haemophilus* spp. fue documentado en 155 muestras, mientras que *H. parainfluenzae* representó el 64,5% de las especies del género. *Haemophilus* sp. se aisló como único patógeno en 8 varones con uretritis, 2 casos de orquiepididimitis, 9 casos de cervicovaginitis y 2 casos de bartolinitis.

Aydin *et al.* (52) en 1998 investigaron la etiología de la uretritis en 468 varones. En 316 casos se obtuvo documentación microbiológica, 11 atribuidos a *H. parainfluenzae*. Concluyeron en que *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* debían considerarse agentes de uretritis en pacientes sintomáticos con cultivo monomicrobiano.

En 2008 Santiago *et al.* (53) documentaron un caso de conjuntivitis por *H. parainfluenzae* en un varón, 48 h después de una relación genital-oral sin protección. El paciente presentó secreción uretral y disuria, y refirió la posibilidad de haberse inoculado fluido uretral en la conjuntiva.

En 2009 Orellana *et al.* (54) investigaron los microorganismos causantes de uretritis en 1248 hisopados uretrales, durante 3 años. El porcentaje de muestras positivas resultó del 22,6%; *H. parainfluenzae* representó el 1,76% del total de positivos. Los autores consideraron que el papel de *Haemophilus* spp. en la uretritis era controvertido.

Al-Habib *et al.* (55) estudiaron la etiología de las uretritis no gonocócicas (UNG) diferentes de *Chlamydia trachomatis*. Diseñaron un estudio de casos y controles, con 240 varones sintomáticos y 40 sanos, y compararon la microbiota presente en la uretra de cada grupo. *H. parainfluenzae* fue hallado en 3 casos de UNG y en ninguno de los controles.

Deza *et al.* (27) realizaron una revisión de 52 casos de uretritis aguda (UA) con hallazgo de *Haemophilus* spp. diagnosticados entre 2013 y 2014. En el 6,8% de los casos *H. parainfluenzae* fue hallado como único germen, en pacientes sintomáticos, con lo que se asumió su rol etiológico.

Sierra *et al.* (5) revisaron 944 casos de infecciones por *H. parainfluenzae* durante el período 2013-2017 en dos hospitales de Barcelona; 18,5% de los aislados provenían de muestras urogenitales, con mayor frecuencia de adultos jóvenes, de donde hallaron un mayor número de cepas MDR.

Hsu en 2015 (56) informó tres casos de uretritis por *H. parainfluenzae*; los pacientes presentaron disuria y descarga uretral purulenta. Manifestaron haber practicado sexo no protegido con hombres.

En 2016 Frolund *et al.* (57) realizaron un estudio que incluyó 284 pacientes: 187 con UA, 24 con uretritis crónica y 73 controles. Basados en que las UNG cursan sin etiología en un 30 a 40% de los casos, realizaron PCR cuantitativa específica de especie en muestras de primer chorro de orina para *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, adenovirus, *Herpes simplex virus* 1 y 2, *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae*. En 24% de los pacientes con UNG aguda y en 33% de las UNG crónicas no se detectó el agente causal. *H. influenzae* fue documentado en el 5% de los casos de UNG aguda y en ningún caso de UNG crónica ni en los controles. Los autores concluyeron que se requerirían más estudios para valorar el papel de las bacterias habitantes de las vías respiratorias superiores en la UNG. Este estudio no incluyó técnicas culturales.

Saxena *et al.* (58) en 2018, notificaron un caso de uretritis ocurrida en un varón de 33 años que refirió haber tenido sexo oral insertivo sin protección. El paciente presentó secreción uretral y ardor.

Magdaleno-Tapia *et al.* (59) en tres años estudiaron 38 pacientes con UA con cultivo positivo para *Haemophilus* spp. *H. parainfluenzae* representó el 84% de las especies del género y los autores concluyeron que debe ser considerado como un nuevo agente causal de UNG.

En 2019 Sarier y Kukul (60) realizaron una revisión de los posibles agentes de UNG. Plantearon que es un tema controversial dado que se solapan agentes causales y agentes comensales. *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* resultaron responsables de UA, con una prevalencia para el género del 12,6%.

Ducours *et al.* (36) en 2020 revisaron en forma retrospectiva los casos de UNG por *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* durante 18 meses. *H. parainfluenzae* se encontró en 9 de las 10 muestras uretrales de los 9 pacientes estudiados; en tres casos se le asignó un rol patógeno y detectaron cuatro aislados MDR.

Estos trabajos coincidieron en que la uretritis por *H. parainfluenzae* presenta una manifestación clínica similar a la UA por otras etiologías. Se encontró una fuerte asociación de casos en hombres que practican sexo oral sin protección con hombres (35) (61) (62), dando evidencia del rol de *H. parainfluenzae* como agente de ITS.

La orquiepididimitis (OE) puede estar originada por patologías infecciosas y no infecciosas; la vía de infección más común es la extensión local de microorganismos que se propagan desde la uretra o la vejiga. Hay una clara división en su etiología en función de la edad, hábitos y conductas sexuales (30) (30) (63) (64) (65). En hombres sexualmente activos menores de 35-40 años, dos tercios de los casos son causados por agentes de ITS (66). Varones que son la pareja insertiva durante el coito anal sin protección, pueden desarrollar epididimitis (E) por organismos entéricos (67). En hombres mayores de 40 años, la bacteriuria es una causa común, generalmente secundaria a obstrucción uretral, IU o instrumentación de la vía urinaria.

La incidencia y la etiología de la OE no son bien conocidas (29) (63) (67) (68). La epididimitis no causada por *C. trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* no es una enfermedad notificada. Tampoco se realizan estudios microbiológicos en todos los varones sintomáticos, y no hay una metodología uniforme aplicada al diagnóstico etiológico.

En 2010 Ito *et al.* (62) estudiaron la etiología de la epididimitis en 56 varones menores de 40 años en Japón; un 50% se asoció a *C. trachomatis*, 8,9% a *M. genitalium*, 5,4% a *N. gonorrhoeae* y 8,9% a *U. urealyticum*.

Pilatz *et al.* (69) en 2015 identificaron ITS en el 14% de los casos de OE: 74% debidas a *C. trachomatis*, 18% a *N. gonorrhoeae* y 24% a *Mycoplasma* spp. Más del 50% de las epididimitis asociadas a ITS no ocurrieron en varones menores de 35 años. Irekpita *et al.* (64) demostraron que 17,2% de los varones con OE tenían múltiples parejas sexuales. En 2017 Chen *et al.* (66) revisaron los casos de epididimitis secundarias a ITS en 10 años. De 3667 varones con *N. gonorrhoeae* y 12 062 con *C. trachomatis*, sólo 68 tuvieron epididimitis; el 73,7% se asoció a *C. trachomatis*. Sivaraj *et al.* (70) en 2020 estudiaron 127 casos de epididimitis en pacientes de 15 a 67 años; un 11% se asoció a una ITS.

En la mayoría de los trabajos consultados se realizaron revisiones retrospectivas, enfocadas en detectar los agentes más frecuentes de ITS; no se investigó de rutina la presencia de *H. parainfluenzae* e incluso en algunos no se realizaron cultivos (30) (63) (64) (66) (67) (69) (70) (71). La identificación a nivel de especie, en algunos casos pudo resultar errónea según el método empleado (6) (26) (27) (43) (54) (56). Esto lleva a desconocer la incidencia real de infecciones causadas por *H. parainfluenzae* asociadas a ITS y marca la importancia de realizar el cultivo para detectar microorganismos emergentes y sus perfiles de resistencia. El uso de la espectrometría de masas permitió identificar en forma certera y precoz al agente causal cuando éste fue aislado (5) (35) (58).

Muchas son las evidencias encontradas que demuestran el rol etiológico de *H. parainfluenzae* en las ITS y las infecciones genitourinarias. La siembra de rutina en agar chocolate de las muestras vinculadas a estas patologías, se convierte en una herramienta accesible para su documentación microbiológica.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Bioq. ANA MARÍA TOGNERI
Fray Mamerto Esquiú 169
1833 TURDERA, Buenos Aires, Argentina.
Correos electrónicos: anatogneri66@hotmail.com
datoswhonet.evita@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Campos J. Género *Haemophilus*: interés clínico y epidemiológico. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda, Madrid. Control de calidad SEIMC. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/hparain.pdf> (Fecha de acceso: 10 de febrero de 2022).
2. Efron A, Orlando N, Lucero MC. Capítulo II. Parte IIc.4.1, Bacilos gram negativos exigentes. En: Lopardo H, Predari S y Vay C, editores. Manual de Microbiología Clínica de la Asociación Argentina de Microbiología. Vol 1, Parte IIc: Bacterias de Importancia Clínica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, 1ª ed. Asociación Argentina de Microbiología, 2021. Libro digital, PDF Archivo Digital:

- descarga ISBN 978-987-46701-8-2 1; p: 9-59. Disponible en: <https://www.aam.org.ar/descarga-archivos/BACILOS-GRAM-NEGATIVOS-EXIGENTES.pdf> (Fecha de acceso: 10 de febrero de 2022).
3. Tian GZ, Zhang LJ, Wang XL, Zhang L, Li SF, Gu CM, *et al.* Rapid detection of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in nasopharyngeal swabs by multiplex PCR. *Biomed Environ Sci* 2012; 25 (3): 367-71.
 4. Kosikowska U, Biernasiuk A, Rybojad P, Los R, Malm A. *Haemophilus parainfluenzae* as a marker of the upper respiratory tract microbiota changes under the influence of preoperative prophylaxis with or without postoperative treatment in patients with lung cancer. *BMC Microbiol* 2016; 16: 62.
 5. 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 (4): 703-10.
 6. Darras-Joly C, Lortholary O, Mainard J, Etienne J, Guillemin L, Acar J, and the *Haemophilus* Endocarditis Study Group. *Haemophilus* endocarditis: report of 42 cases in adults and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1087-94.
 7. Bläckberg A, Morenius C, Olaison L, Berge A, Rasmussen M. Infective endocarditis caused by HACEK group bacteria —a registry-based comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40: 1919-24.
 8. Giurgea LT, Lahey T. *Haemophilus parainfluenzae*. Mural endocarditis: case report and review of the literature. *Case Rep Infect Dis* 2016; 2016: 3639517.
 9. Duzenli AE, Dwyer J, Carey J. *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis associated with maxillary sinusitis and complicated by cerebral emboli in a young man. *J Invest Med High Impact Case Rep* 2017 Apr 13; 5 (2): 2324709617704003.
 10. Faure E, Cannesson O, Schurtz G, Coisne A, Vincentelli A, Faure K, *et al.* *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis in young adults. *Med Mal Infect* 2017; 47: 58-60.
 11. De Castro A, Abu-Hishmeh M, El Hussein I, Paul L. *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis with multiple cerebral emboli in a pregnant woman with coronavirus. *IDCases* 2019; 18: e00593.
 12. Christou L, Economou G, Zikou AK, Saplaoura K, Argyropoulou MI, Tsianos EV. Acute *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis: a case report. *J Med Case Reports* 2009; 3: 7494.
 13. Pillai A, Mitchell JL, Hill SH, Stockley RS. A case of *Haemophilus parainfluenzae* pneumonia. *Thorax* 2000; 55: 623-4.
 14. Cardines R, Giufré M, Ciofi degli Atti M, Accogli M, Mastrantonio P, Cerquetti M. *Haemophilus parainfluenzae* meningitis in an adult associated with acute otitis media. *New Microbiologica* 2009; 32: 213-5.
 15. Pastor QA, Brenes PA, Sedó MG. Meningitis por *Haemophilus parainfluenzae* con sordera secundaria. *Rev Clin Esc Med* 2015; 5 (5): 1-4.
 16. Cobo F, Jiménez G, Rodríguez-Granger J, Sampedro A, Aliaga-Martínez L. A rare case of osteomyelitis caused by *Haemophilus parainfluenzae*. *J Bone Jt Infect* 2017; 2 (2): 104-6.
 17. Mora A, Marimón I, Mesquida J, Pérez A. *Haemophilus parainfluenzae* septic arthritis: report of a case and review of the literature. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29 (6): 470-6.
 18. O'Neil CR, Wilson E, Missaghi B. Bone and joint infections due to *Haemophilus parainfluenzae*: case report and review of literature. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2016; 2016: 4503025.
 19. Cobo F, Jiménez G, Rodríguez-Granger J, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, Navarro-Marí JM. Clinical and microbiological findings of septic arthritis caused by *Haemophilus parainfluenzae*. *Med Mal Infect* 2017; 47 (8): 526-31.
 20. Baron J, Shamrock A, Volkman A, Westermann R. *Haemophilus parainfluenzae* septic arthritis following primary all-inside meniscus repair: a case report and review of the literature. *Iowa Orthop J* 2020; 40 (1): 111-4.
 21. Govind B, Veeraghavan B, Shalini A, Niranjan T. *Haemophilus parainfluenzae*: report of an unusual cause of neonatal sepsis and a literature review. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6 (10): 748-50.
 22. Alsuhaibani MA. Premature infant with *Haemophilus parainfluenzae* sepsis: case report and literature review. *J Trop Pediatr* 2019 Dec 1; 65 (6): 638-41.
 23. Desmett A, Sharma N, Myers J. *Haemophilus* species bacteremia in adults in the 21st century. Review of 45 episodes over an 11-year period in a large community teaching hospital. *Infect Dis Clin Pract* 2014; 22: 326-9.
 24. Olivart M, Galera E, Falguera M. Gastroenteritis aguda y *Haemophilus parainfluenzae*: una asociación previsible pero no reportada. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40: 23-4.
 25. Blaylock BL, Baber S. Urinary tract infection caused by *Haemophilus influenzae*. *Am Clin Pathol* 1980; 73: 285-7.
 26. Chowdhury M, Pareek S. Urethritis associated with *Haemophilus parainfluenzae*: a case report. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 45-6.
 27. Deza G, Martín-Ezquerria 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.
 28. Hagley M. Epididymo-orchitis and epididymitis: a review of causes and management of unusual forms. *Int J STD AIDS* 2003 Jun; 14 (6): 372-7.
 29. Nicholson A, Rait G, Murray-Thomas T, Hughes G, Mercer C, Cassell J. Management of epididymo-orchitis in primary care: results from a large UK primary care database. *Br J Gen Pract* 2010 Oct; 60 (579): e407-22.
 30. Street E, Justice E, Kopa Z, Portman M, Ross J, Skerlev M, *et al.* The 2016 European guideline on the management of epididymo-orchitis. *Int J STD AIDS* 2017; 28: 744-9.
 31. Saffert RT, Cunningham SA, Ihde SM, Jobe KE, Mandrekar J, Patel R. Comparison of Bruker Biotyper matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight

- mass spectrometer to BD Phoenix automated microbiology system for identification of gram negative bacilli. J Clin Microbiol 2011; 49 (3): 887-92.
32. De Bel A, Wybo I, Vandoorslaer K, Rosseel P, Lauwers S, Piérard D. Acceptance criteria for identification results of gram-negative rods by mass spectrometry. J Med Microbiol 2011; 60 (5): 684-6.
 33. Khot PD, Couturier MR, Wilson A, Croft A, Fisher MA. Optimization of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry analysis for bacterial identification. J Clin Microbiol 2012; 50 (12): 3845-52.
 34. Duarte Valderrama C, Rodríguez Cerquera M, Sanabria Cruz O, Realpe Delgado M. Procedimientos para el diagnóstico de neumonías y meningitis bacterianas y la caracterización de cepas de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, SIREVA II. Grupo Microbiología, Instituto Nacional de Salud Bogotá - Colombia, Organización Panamericana de la Salud. 2012.
 35. Tinguely R, Seiffert S, Furrer H, Perreten V, Droz S, Endimiani A. Emergence of extensively drug-resistant *Haemophilus parainfluenzae* in Switzerland. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57 (6): 2867-9.
 36. Ducours M, Puges M, Desclaux A, Barthod L, Peuchant O, Cazanave C. *Haemophilus* spp., an emerging multi-drug-resistant sexually transmitted pathogen. Méd Mal Infect 2020; 50 (8): 734-7.
 37. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; EE.UU. 2020.
 38. Albright F, Dienes L, Sulkowitch HW. Pyelonephritis with nephrocalcinosis caused by *Haemophilus influenzae* and alleviated by sulfanilamide: report of two cases. JAMA 1938; 110: 357-60.
 39. Rogers KB, Zinnemann K, Foster WP. The isolation and identification of *Haemophilus* spp. from unusual lesions in children. J Clin Pathol 1960; 13: 519.
 40. Granoff DM, Roskes S. Urinary tract infection due to *Haemophilus influenzae*, type b. J Pediatr 1974; 84 (3): 414-6.
 41. Schuit KE. Isolation of *Haemophilus* in urine cultures from children. J Pediatr 1979; 95 (4): 565-6.
 42. Burns TR, Hinds DB, Hawkins E. *Haemophilus* organisms: urinary tract pathogens in children? Diagn Microbiol Infect Dis 1984; 2: 251-3.
 43. Morgan MG, Hamilton-Miller JMT. *Haemophilus influenzae* and *H. parainfluenzae* as urinary pathogens. J Infect 1990; 20: 143-5.
 44. Maggs A, Fowlie P. *Haemophilus parainfluenzae*. Arch Dis Child 1994; 71 (1): 95.
 45. Ruhen RW, Genat RJ. *Haemophilus parainfluenzae* in urine. Med J Aust 1977 May 14 ;1 (20): 756.
 46. Galán F, García-Martos P, Mira J. Urinary tract infection caused by *Haemophilus* spp. in pediatrics: a rarely studied disease. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996; 14: 483-5.
 47. Lopardo H, Adragna M, Pinheiro JL, Núñez A, Mastroianni A, Rubeglio E. Infecciones urinarias por *Haemophilus* en pacientes pediátricos. VII Congreso Argentino de Microbiología. Buenos Aires. 1995.
 48. Lopardo H, Pinheiro JL, Rubeglio E. Urocultivos: experiencia de un año en el uso de CLDE y agar chocolate en un hospital pediátrico de alta complejidad. III Jornadas Rioplatenses de Microbiología, Buenos Aires, octubre de 1997. (Poster).
 49. Hansson S, Svedhem A, Wennerström M, Jodal U. Urinary tract infection caused by *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in children. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1321-5.
 50. Sturm AW. Isolation of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* from genital-tract specimens with a selective culture medium. J Med Microbiol 1986; 21 (4): 349-52.
 51. Vázquez F, Andrés MT, Palacio V, Vázquez S, de Lillo A, Fierro JF. Aislamiento de *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus parainfluenzae* en infecciones genitourinarias: revisión de 4 años. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996; 14 (3): 181-5.
 52. Aydin MD, Agaçfidan A, Güvener Z, Kadioglu A, Ang O. Bacterial pathogens in male patients with urethritis in Istanbul. Sex Transm Dis 1998; 25 (8): 448-9.
 53. Santiago JL, Ta Tang TH, Hellín T, Jaén P. Urethritis asociada a conjuntivitis tras relación de riesgo. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26 (6): 391-2.
 54. Orellana M, Gómez M, Sánchez MT, Fernández-Chacón T. Diagnóstico microbiológico de urethritis en varones. Revisión de 3 años. Rev Esp Quimioter 2009; 22 (2): 83-7.
 55. Al-Habib HM, Fathi HB. The role of aerobic and anaerobic bacteria in non gonococcal urethritis (NGU) in men. Ann Coll Med Mosul 2010; 36 (1): 99-105.
 56. Hsu MS, Wu MY, Lin TH, Liao CH. *Haemophilus parainfluenzae* urethritis among homosexual men. J Microbiol Immunol Infect 2015; 48: 450-2.
 57. Frølund M, Lidbrink P, Wikström A, Cowan S, Ahrens P, Jensen J. Urethritis-associated pathogens in urine from men with non-gonococcal urethritis: a case-control study. Acta Derm Venereol 2016; 96: 689-94.
 58. Saxena A, Dawar R, Bora U. *Haemophilus parainfluenzae* urethritis through orogenital transmission. Indian J Sex Transm Dis AIDS 2018; 39: 2, 127-9.
 59. Magdaleno-Tapial J, Valenzuela-Oñate C, Giacaman-von der Weth M, Ferrer-Guillén B, Martínez-Domenech A, García-Legaz Martínez M, et al. *Haemophilus* species isolated in urethral exudates as a possible causative agent in acute urethritis: A study of 38 cases. Actas Dermosifiliog 2019; 110 (1): 38-42.
 60. Sarier M, Kukul, E. Classification of non-gonococcal urethritis: a review. Int Urol Nephrol 2019; 51: 901-7.
 61. Chambers L, Morgan J, Lowens M, Robinson T, Romano S, Leipertz G, et al. Cross-sectional study of urethral exposures at last sexual episode associated with non-gonococcal urethritis among STD clinic patients. Sex Transm Infect Sex Transm Infect 2019 May; 95 (3): 212-8.
 62. Ito S, Hatazaki K, Shimuta K, Kondo H, Mizutani K, Yasuda M, et al. *Haemophilus influenzae* isolated from

- men with acute urethritis. *Sex Transm Dis* 2017; 44 (4): 205-10.
63. Taylor S. Epididymitis. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (Suppl 8): S770-3.
64. Irekpita E, Ogbetere F, Esezobor E. Acute epididymorchitis: a study of the predisposing factors and immediate management outcome in adult men in Irrua, Nigeria. *Clinical Audit* 2016; 8: 1-6.
65. McConaghy J, Panchal B. Epididymitis: an overview. *Am Fam Physician* 2016; 94 (9): 723-6.
66. Chen J, Gratrix J, Brandley J, Smyczek P, Parker P, Read R, *et al.* Retrospective review of gonococcal and chlamydial cases of epididymitis at 2 Canadian sexually transmitted infection clinics, 2004-2014. *Sex Transm Dis* 2017; 44 (6): 359-61.
67. Louette A, Krahn J, Vera Caine V, Ha S, Lau T, Singh A. Treatment of acute epididymitis: a systematic review and discussion of the implications for treatment based on etiology. *Sex Transm Dis* 2018; 45 (12): e104-8.
68. Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician* 2009; 79: 583-7.
69. Pilatz A, Hossain H, Kaiser R, Mankertz A, Schüttler CG, Domann E, *et al.* Acute epididymitis revisited: impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations. *Eur Urol* 2015; 68 (3): 428-35.
70. Sivaraj V, Ahamed A, Artykov R, Menon-Johansson A. Epididymitis and its aetiologies in a central London sexual health clinic. *Int J STD AIDS* 2021; 32 (1): 96-9.
71. Bonner M, Sheele JM, Cantillo-Campos S, Elkins JM. A descriptive analysis of men diagnosed with epididymitis, orchitis, or both in the emergency department. *Cureus* 2021; 13 (6): e15800.

Recibido: 25 de julio de 2022

Aceptado: 28 de diciembre de 2022