

Artículo original

Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* b: disminución de la incidencia en la era postvaccinal

Dres. Héctor Abate*, Andrea Falaschi* y Beatriz García**

Resumen

Introducción. La historia natural de la enfermedad por *Haemophilus influenzae* b experimentó cambios epidemiológicos en diversas regiones del mundo, motivados por la aplicación universal de las vacunas conjugadas.

Objetivos. Describir las formas de presentación clínica de la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* b y analizar la tendencia y tasas de incidencia de la enfermedad, en los períodos previo y posterior a la vacunación.

Diseño. Trabajo descriptivo-analítico, retrospectivo, transversal y de observación.

Población y métodos. Se incluyeron los pacientes internados en el Hospital Pediátrico "Dr. Humberto Notti" de Mendoza con enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* b. Se evaluó el período comprendido entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2001.

Evaluamos edad, sexo, esquema completo de vacunación anti-*Haemophilus influenzae* b y formas clínicas de presentación de la enfermedad invasiva. Analizamos tasas de incidencia anual, riesgo relativo y tendencia de la enfermedad, comparando los períodos previo y posterior a la vacunación.

Resultados. Se incluyeron 119 pacientes, 68 varones (57%). El rango de edad fue de 1 a 60 meses, con una mediana de 8 meses. Ninguno tenía esquema de vacuna anti-*Haemophilus influenzae* b completo. Las formas clínicas de presentación más frecuentes fueron: meningitis 94 (76%) y neumonía 14 (11%). Las tasas de incidencia anual de enfermedad invasiva y de meningitis disminuyeron un 100% entre 1993 y 2001 (398,03/100.000 y 304,3/100.000 en 1993 y 0/100.000 en 2001, respectivamente).

Conclusiones. Los niños con enfermedad invasiva fueron principalmente varones, menores de 2 años. La forma de presentación más frecuente fue la meningea. Ningún paciente presentó esquema completo de vacuna para *Haemophilus influenzae* b. La incidencia de la enfermedad mostró una tendencia decreciente del año 1993 al 2001.

Palabras clave: *Haemophilus influenzae* b, vacuna, enfermedad invasiva, disminución de incidencia.

Summary

Introduction. The natural history of the disease due to *Haemophilus influenzae* type b (*Hib*) has undergone epidemiological changes caused by the application of conjugated vaccines.

Objectives. To describe the clinical presentations of the invasive disease of *Hib* in hospitalized patients. To analyze the tendency and the incidence rate of the disease in the pre and post-

vaccine periods.

Population & methods. Hospitalized patients with invasive disease in "Dr. Humberto Notti" Hospital in Mendoza, from January 1st, 1993 to December 31st, 2000.

Retrospective, transversal and observational, descriptive-analytical study. N= 119 patients hospitalized between 1993 and 2001. We evaluated: age, sex, vaccination against *Hib*, and clinical presentations. The rates of annual incidence, the relative risks and the illness tendency were analyzed comparing the pre and postvaccination periods.

Results. We included 119 patients, 68 male (57%). Age range was 1-60 months old, with a mean age of 8 months. None patient had received vaccination against *Hib*.

Most frequent clinical presentations were meningitis: in 94 (76%), and pneumonia in 14 (11%). There was a decrease of 100% in the rate of incidence of invasive disease and meningitis between 1993 and 2001 (398.03/100,000 and 304.3/100,000 in 1993 and 0/100,000 in 2001).

Conclusions. *Hib* invasive disease mainly affected male children under one year old. Most frequent presentation was the meningial one. No patient had received vaccination against *Hib*. A decreasing trend for invasive disease was observed during the interval considered.

Key words: *Haemophilus influenzae* b, invasive disease, vaccine, decreasing incidence of invasive disease.

INTRODUCCIÓN

Desde que Margaret Pittman^{1,2} describió por primera vez en 1930 las características microbiológicas del *Haemophilus influenzae* b (*Hib*) como una bacteria recubierta de polisacáridos capsulares, se han producido distintos hitos que determinaron cambios epidemiológicos en las enfermedades producidas por este microorganismo.

Antes de la incorporación de las vacunas conjugadas anti-*Haemophilus influenzae* b (anti-*Hib*), este agente era la causa más importante de patología invasiva en niños de 3 meses a 3 años.³ En el Hospital Pediátrico "Dr. Humberto Notti" de la provincia de Mendoza, Argentina, entre enero de 1992 y diciembre de

* Servicio de Infectología.

**Sección Microbiología.

Hospital Pediátrico "Dr. Humberto Notti". Guaymallén, Mendoza.
Correspondencia: Dr. Héctor Abate. Damián Hudson 168. (5500) Mendoza. servinfecto@lanet.com.ar

1998, el 55,5 % de las meningitis bacterianas correspondió a esta etiología, con el 37% de complicaciones neurológicas y 7,4% de mortalidad.⁴

Los trabajos de Fothergill y Wright⁵ correlacionaron el riesgo de enfermar en menores de 5 años, con la ausencia de anticuerpos bactericidas. Sus observaciones sirvieron de base para descubrir una vacuna efectiva para prevenir la enfermedad.

En 1985 se autorizaron las primeras vacunas hechas con el polisacárido capsular polirribosil-ribitol-fosfato (PRP), que resultaron débilmente inmunogénicas en lactantes y niños pequeños, por ser un antígeno independiente del timo.⁶ Con posterioridad se desarrollaron vacunas conjugadas anti-*Hib*, acoplando el polisacárido capsular a diversas proteínas transportadoras, que permitieron la inmunización de los lactantes desde los 2 meses de edad. En Estados Unidos de Norteamérica comenzó su aplicación en octubre de 1990.⁷

La Sociedad Argentina de Pediatría, a partir del Consenso de Vacunas de 1995,⁸ impulsó la necesidad de incorporar esta vacuna al Calendario Nacional de Inmunizaciones. Por resolución Ministerial N° 213, de abril/1997, se incorporó con carácter de obligatoria, junto con la vacuna triple viral, en el marco de la ley 22.909.⁹ Su aplicación en Mendoza se inició en el mes de febrero de 1998.

OBJETIVOS

1. Describir las formas clínicas de presentación de la enfermedad invasiva por *Hib*.
2. Analizar los cambios en las tasas de incidencia de la enfermedad, en el período anterior y posterior a la aplicación de la vacuna.

DISEÑO

Este es un trabajo observacional, retrospectivo, descriptivo-analítico y transversal.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se incluyeron los pacientes internados en el Hospital Pediátrico "Dr. Humberto Notti" de Mendoza, con diagnóstico confirmado de enfermedad invasiva por *Hib*. De acuerdo con el *Centers for Disease Con-*

trol and Prevention (CDC),¹⁰ definimos como "caso confirmado" a aquel con clínica compatible (bacteriemia, meningitis, neumonía con derrame pleural o sin él, celulitis, artritis, pericarditis y endocarditis) y aislamiento de *Hib* en líquido corporal normalmente estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, articular y pericárdico).

Este centro hospitalario es de referencia en la Región Cuyo y atiende población pediátrica de clase media y baja.

El período del estudio comprendió desde el 1 de enero de 1993 al 31 de diciembre de 2001.

Las variables analizadas fueron: edad (expresada en meses), sexo y esquema completo de inmunización anti-*Hib*. Consideramos esquema completo cuando el niño recibió al menos una dosis de vacuna conjugada a los 15 meses de vida o después, dos dosis entre los 12 y 14 meses de vida o una serie primaria de dos a tres dosis antes de los 12 meses con una dosis de refuerzo a los 12 meses o después.³

También analizamos las formas clínicas de presentación (bacteriemia, meningitis, neumonía con derrame o sin él, celulitis, artritis, pericarditis y endocarditis), las tasas de incidencia anual y la tendencia de la enfermedad, comparando el período previo y el posterior a la aplicación de vacuna anti-*Hib*.

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes que reunieron los criterios de inclusión y se volcaron en planillas individuales confeccionadas para tal fin. Se informatizaron bajo el programa EPI. INFO versión 6.04. Los resultados de

TABLA 1. *Manifestaciones clínicas de enfermedad invasiva por Hib en 119 pacientes internados, menores de 5 años (1993-01)*

| Forma clínica | N | % |
|---------------|-----|-----|
| Meningitis | 94 | 76 |
| Neumonía* | 14 | 11 |
| Celulitis * | 5 | 4 |
| Bacteriemia | 5 | 4 |
| Artritis | 2 | 2 |
| Endocarditis | 2 | 2 |
| Pericarditis | 1 | 1 |
| Total | 123 | 100 |

* Dos asociadas a meningitis.

las variables medidas en escala de proporción se expresaron mediante rangos, medias y medianas. Se incluyó la determinación de riesgo relativo (RR) y el análisis de tendencia lineal de proporciones, en las meningitis. Para realizar este análisis se tuvieron en cuenta los registros de la Sección Microbiología del hospital. Se aplicó la prueba del X^2 para la tendencia lineal, considerándose estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 119 pacientes con diagnóstico de enfermedad invasiva por *Hib*. El rango de edad fue de 1 mes a 60 meses, promedio (X) 12,8 m, y una mediana (Md) de 8 m. La distribución etaria fue la siguiente: de 0 a 5 meses, 33 pacientes (28%); de 6 a 11 meses, 45 (38%); de 12 a 23 meses, 25 (21%) y de 24 a 60 meses, 16 (13%). Sesenta y ocho fueron varones (57%) y 51 mujeres (43%).

Ninguno de los enfermos tenía esquema completo de vacuna anti-*Hib*.

En la *Tabla 1* se muestran las manifestaciones clínicas de presentación.

Las tasas de incidencia anual de enfermedad invasiva y de meningitis por *Hib*, en los pacientes internados menores de 5 años, se observan en los *Gráficos 1* y *2*.

La tendencia de la enfermedad por *Hib* en los períodos prevaccinal (1993-1997) y postvaccinal (1998-2001) fue decreciente. En el período prevaccinal los casos de meningitis por *Hib*, según los registros de bacteriología, fueron 87, que al compararlos con los 7 del período postvaccinal muestran una diferencia altamente significativa (prueba de X^2 para tendencia lineal de 25,195, valor de p : 0,00000). El valor del RR obtenido al comparar los datos de meningitis por *Hib* con el resto de las meningitis, con documentación microbiológica, fue: 5,77 (IC 95%: 2,8-11,87).

La tasa de incidencia de enfermedad invasiva por *Hib*, en pacientes internados y menores de 5 años de edad, disminuyó de 398,03/100.000 en el año 1993 a 0/100.000 en el 2001. En tanto que la tasa de incidencia de meningitis por *Hib* varió de 304,3/100.000 en 1993 a 0/100.000 en el 2001.

CONCLUSIONES

1. La enfermedad invasiva por *Hib* afectó principalmente a varones menores de 2 años de edad (87%) y la forma de presentación más frecuente fue la meningea (76%).

GRÁFICO 1. Incidencia de enfermedad invasiva por *Hib* en niños <5 años de edad, internados en el Hospital "Dr. H. Notti" (1993-2001)

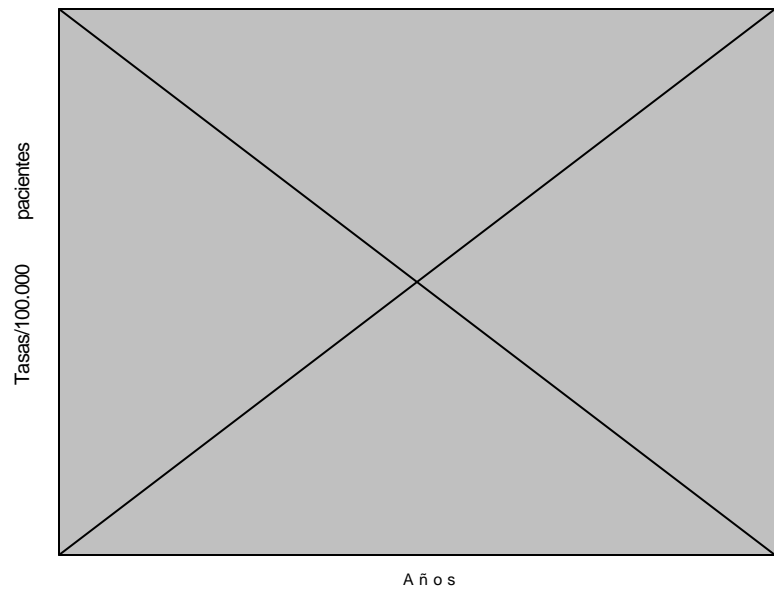
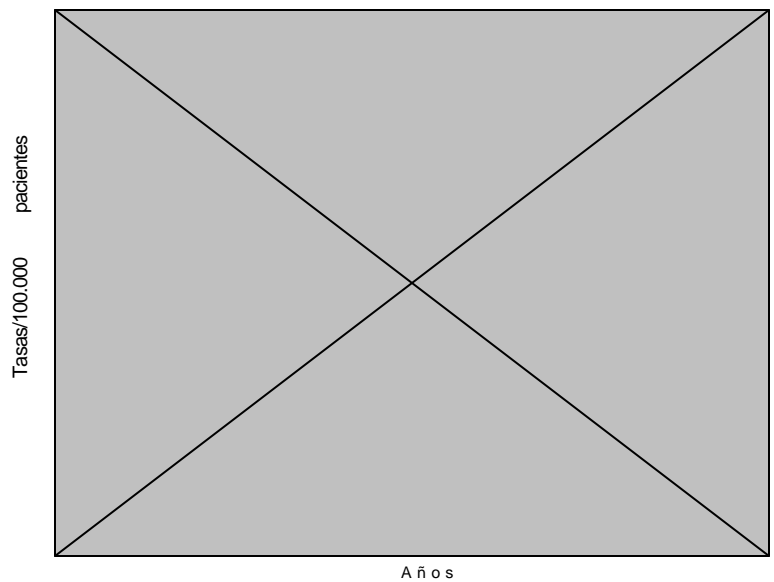


GRÁFICO 2. Incidencia de meningitis por *Hib* en niños <5 años de edad internados en el Hospital "Dr. H. Notti" (1993-2001)



2. Ninguno de los enfermos registró esquema completo de vacunación anti-*Hib*.
3. La tendencia de la enfermedad, en los períodos prevaccinal y postvaccinal, fue significativamente decreciente, al igual que las tasas de incidencia de enfermedad invasiva y de meningitis.

DISCUSIÓN

A partir de la década del 70 se observó, en todo el mundo, un aumento en la incidencia de enfermedad invasiva por *Hib* en menores de 5 años.^{11,12} En nuestro trabajo, el 100% de los enfermos perteneció a ese grupo etario y en su mayoría (87%), a menores de 24 meses.

La protección contra la enfermedad invasiva se relaciona en forma directa con los niveles de anticuerpos anti-PRP, que aumentan geométricamente a partir de los 11 meses de vida. La persistencia de anticuerpos maternos adquiridos por vía transplacentaria, la exposición reducida al agente y la protección conferida por la leche materna, disminuyen la incidencia de la enfermedad en los menores de 6 meses.^{11,13,14} Sin embargo, en nuestra casuística, 33 pacientes (28%) pertenecieron a ese grupo etario.

La mayoría de las infecciones por *Haemophilus influenzae* son infecciones mucosas como otitis media, sinusitis y bronquitis como consecuencia de la diseminación por contigüidad de cepas no capsuladas.¹⁵ No obstante, la más importante es la enfermedad invasiva, que en el 95% de los casos es producida por el *Hib*.^{12,15,16} Se caracteriza por la diseminación desde la nasofaringe a la sangre y posteriormente su localización en otros órganos. La meningitis, considerada marcadora de enfermedad invasiva por *Hib*, estuvo presente en el 76% del total de los enfermos, a diferencia de los porcentajes informados por el Hospital Garrahan (63%)¹⁷ y la provincia de Tucumán (92%).¹⁸

Si bien se han observado diferencias en la inmunogenicidad de las distintas vacunas anti-*Hib* conjugadas, los estudios de eficacia clínica muestran valores equivalentes, superiores al 95%.¹⁹⁻²¹ En Mendoza, como en el resto del mundo,^{3,19,22-24} la implementación de la vacunación obligatoria anti-*Hib* fue efectiva para reducir la inci-

dencia de la enfermedad, como mostró el análisis de tendencia lineal, con un valor de *p* altamente significativo. En relación al año 1993, se observó en el año 2001 una caída del 100% en las tasas de incidencia de enfermedad invasiva y meningitis. Fisher²⁵ también señala, en su casuística, la desaparición de la celulitis facial por *Hib* luego de la implementación de la vacuna.

En los niños inmunizados, al estimularse la secreción de inmunoglobulina A secretoria en orofaringe, se reduce la portación del *Hib*, lo que impide su transmisión. Por lo tanto, al lograr elevadas tasas de cobertura de vacunación, la enfermedad disminuye rápidamente por la disminución de individuos susceptibles, del número de portadores y de la probabilidad de infectar a susceptibles no vacunados.²⁶⁻²⁹ En Mendoza, las tasas de cobertura para la tercera dosis de vacuna cuádruple fueron del 91,41% para el año 1998 y del 93,87% para el 2001,³⁰ lo que justifica, en nuestro estudio, la tendencia decreciente en las tasas de incidencia anual de enfermedad invasiva y de meningitis, en menores de 5 años de edad (398,03/100.000 y 304,3 en 1993 y 0/100.000 en 2001, respectivamente).

Con la universalización de la vacuna anti-*Hib* estamos asistiendo a otro de los grandes avances en el campo de la prevención. Mantener tasas elevadas de coberturas vacinales no solo posibilitará controlar la enfermedad por *Hib*, sino también su eventual erradicación.

Agradecimiento

Los autores agradecen a la Dra. Angela Gentile por su inestimable colaboración y asesoramiento. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *H. influenzae*. J Exp Med 1931; 53:471-495.
2. Pittman M. The action of type specific *H. influenzae* antiserum. J Exp Med 1931; 58:683-706.
3. Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas de la American Academy of Pediatrics. 25ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 2001; 284-293.
4. Abate H, Aprá E, Barros F y col. Morbimortalidad de las meningitis bacterianas infantiles, no neonatales. Arch.argent.pediatr 1999; 97(5):300-305.
5. Fothergill LD, Wright J. *H. influenzae* meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal

- power of blood against the causal organism. *J Immunol* 1933; 24:273-284.
6. Schneerson R, Barrera O, Sutton A, Robbins J B. Preparation, characterization and immunogenicity of *H. influenzae* type b polysaccharide-protein conjugates. *J Exp Med* 1980; 152:361-376.
 7. ACIP. Recommendations of Advisory Committee on Immunizations Practices. *Haemophilus b* conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children two months of age and older. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991; 40 (RR-1):1-7.
 8. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. Consenso de Vacunas. Propuesta para la incorporación de nuevas vacunas al Calendario Nacional. *Arch.argent.pediatr* 1995; 93 (2):16-19.
 9. Ministerio de Salud y Acción Social. Normas Nacionales de Vacunación. Buenos Aires, noviembre 1997.
 10. CDC. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46 (n° RR-10):15.
 11. Ruvinsky R. Infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*). *Rev Arg Infect* 1992; 3:13-14.
 12. Makela PH, Takala A K, Peltola H, Eskola J. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *J Infect Dis* 1992; 165(1):52-56.
 13. *Haemophilus influenzae* invasive disease among children aged less than 5 years. California, 1990-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47(35):737-40.
 14. Silfverdal SA, Bodin L, Hugosson S et al. Protective effect of breast-feeding on invasive *Haemophilus influenzae* infection: A case-control study in Swedish preschool children. *Int J Epidemiol* 1997; 26:443-450.
 15. Moxon ER. *Haemophilus influenzae*. En: Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*. 4° ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, SA 1997: 2283-91.
 16. Villaseñor Sierra A, Avila Figueroa C y col. Impacto de las infecciones por *Haemophilus influenzae* en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1993; 50:415-421.
 17. Rosanova T, Lazoski J, Hernández C, Debbag R. Infecciones severas por *Haemophilus influenzae*. *Arch.argent.pediatr* 1992; 90:279-287.
 18. Torres A, Bueno A, Suárez L, Trejo A. Meningitis y patología invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Un problema de Salud Pública en Tucumán. *Rev Arg Infect* 1994; 2:3-14.
 19. Otero MC, Nieto A, Pérez Tomarit D y col. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b: estado actual de la prevención vacunal. *Enfer Infec Microbiol Clin* 1995; 13:(5):301-10.
 20. Decker M, Edwards K, Bradley R et al. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Pediatr* 1992;120:184-189.
 21. Peltola H, Eskola J, Kayty H et al. Clinical comparison of the *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid and the oligosaccharide-CRM197 protein vaccines in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148 (6):620-625.
 22. Bisgard KM, Kao A, Leake J et al. *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994-1995: near disappearance of a child vaccine preventable disease. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:229-37.
 23. Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunization conjugate vaccines. *Lancet* 1992;340:592-594.
 24. Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease in Europe: lessons learned. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (suppl):126-132.
 25. Fisher R, Benjamin D. Facial cellulites in childhood: a changing spectrum. *South Med J* 2002; 95(7):672-74.
 26. Gutiérrez Ortiz B, Coria Jiménez R, Mascareñas de los Santos C y col. Prevalencia de *Haemophilus influenzae* tipo b en la nasofaringe en niños asintomáticos en estancias del ISSSTE del sur de la ciudad de México. *Rev Enf Infecc Pediatr* 1995; 32:139-144.
 27. Takala A, Eskola J, Leinonen M et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (*Hib*) in children immunized with an *Hib* conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991;164:982-86.
 28. Roncha García R, Sosa Iglesias E. Portadores de *Haemophilus influenzae* en guarderías de las ciudades de Puebla y Minatitlán. *Rev Enf Infecc Pediatr* 1997; 10(39):80-85.
 29. Mohel Boetani J, Ajello M, Brenema M et al. Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:589-93.
 30. Ministerio de Desarrollo Social y Salud de Mendoza. Programa Provincial de Inmunizaciones. Área Estadística. Mendoza, 2000.