

Enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Impacto de la vacunación en los niños que ingresan al Centro Hospitalario Pereira Rossell

Dres. Alicia Montano¹, Gabriela Algorta², Catalina Pérez³,
Andrés Pascale⁴, Rosana Farcill⁴, Ana María Ferrari⁵

Resumen

Uruguay fue el primer país de Latinoamérica que ya en 1994 inició la vacunación masiva contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) con vacuna conjugada. Con el fin de valorar el impacto de la vacunación se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con enfermedad invasiva por Hib ingresados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en el período 1993-1999. Se registraron aislamientos de Hib procedentes de 74 pacientes. La distribución anual de los casos fue: 31 en 1993, 34 en 1994, cinco en 1995, y un caso por año desde 1996 a 1999. Se analizaron las historias clínicas correspondientes a 58 (78,4%) niños. La edad de presentación fue de 1 a 36 meses. El 58,6% se presentó en menores de 1 año. Se diagnosticó meningococcal aguda supurada en 42 casos; neumonía en ocho; multifocal en cuatro; infecciones osteoarticulares en dos; sepsis en un caso y bacteriemia en otro. En algún momento de la evolución 21 niños (36%) requirieron internación en unidades de cuidado intensivo. Fallecieron cinco niños. De los niños que presentaron enfermedad invasiva posterior a la implementación de la vacunación masiva (n=9), uno estaba bien inmunizado (tres dosis), otro había recibido una sola dosis acorde a su edad y los demás no estaban inmunizados. Se destaca la reducción dramática de las enfermedades invasivas producidas por Hib lograda con la vacunación. Esto ha permitido disminuir la mortalidad y morbilidad de enfermedades que dejan secuelas severas y simplificar pautas de tratamiento para enfermedades frecuentes como neumonía y osteoartritis.

Palabras clave: *Haemophilus influenzae* tipo b.
Vacunas contra *H. influenzae*.
Estudios retrospectivos.
Niño.
Uruguay.

Introducción

Haemophilus influenzae tipo b (Hib) es un patógeno exclusivo del hombre. Causa enfermedades invasivas graves como meningococcal aguda supurada, neumonía, infecciones osteoarticulares, celulitis, epiglotitis y puede colonizar el aparato respiratorio superior, siendo el índice de portación de 2% a 4%⁽¹⁻⁴⁾. Se destaca su importancia en la edad pediátrica: más de 90% de las enfermedades ocurren en niños de 5 años o menos, con la máxima incidencia entre los 6 y 12 meses.

La incidencia varía según los países. Se describen tasas anuales de enfermedad invasiva de 64 a 129 casos por

1. Prof. Agregada Clínica Pediátrica.
2. Prof. Agregada Bacteriología y Virología.
3. Prof. Adjunta Clínica Pediátrica. Prof. Agregada Bacteriología y Virología.
4. Residente de Pediatría.
5. Profesora Clínica Pediátrica.
Clínica Pediátrica "A". Facultad de Medicina. Universidad de la República.
Laboratorio Central. Centro Hospitalario Pereira Rossell. MSP.
Correspondencia: Dra. Alicia Montano. Clínica Pediátrica "A". Centro Hospitalario Pereira Rossell. Br. Artigas 1550.
E-mail: fermont@adinet.com.uy
Recibido: 28/2/01.
Aceptado: 2/10/01.

100.000 niños menores de 5 años previo al inicio de la vacunación contra Hib⁽¹⁻³⁾. La meningitis es la forma más común (60%), mientras que la epiglotitis es particularmente frecuente en algunos países y rara en grupos étnicos como los esquimales. Por lo general la meningitis ocurre a edades más tempranas de la vida y especialmente en las poblaciones con mayor frecuencia de la enfermedad^(2,3), determinando una mortalidad de 4% en los países desarrollados^(1,5). Los que sobreviven presentan secuelas neurológicas severas en 10% a 20%^(1,6,7). En Uruguay en el año 1993 la meningitis por Hib alcanzaba una incidencia anual de 1,5 por 100.000 habitantes (15,6 por 100.000 en menores de 5 años), con una letalidad de 9,1%⁽⁸⁾.

La frecuencia de las enfermedades invasivas graves por Hib ha disminuido notoriamente en los países donde se han aplicado planes de inmunización con vacunas conjugadas en niños menores de 4 años⁽⁸⁻¹⁴⁾.

En Uruguay, hasta setiembre de 1994, 50% de las meningitis en niños menores de 1 año eran causadas por Hib⁽⁸⁾. En ese mismo período, Hib representaba 33% en niños menores de 5 años con neumonía de etiología bacteriana confirmada⁽¹⁵⁾. El 29 de agosto de 1994 se inició en nuestro país la vacunación masiva contra Hib con la vacuna francesa, con polirribitol fosfato conjugado a toxoide tetánico (PRP-T), del laboratorio Pasteur Merieux, que se administró por vía intramuscular en región glútea. El esquema de aplicación de la vacuna se ajustó de acuerdo con la edad de inicio: menores de 7 meses, tres dosis (con intervalos de dos meses) y una dosis de refuerzo al año; entre 7 y 11 meses, dos dosis con un refuerzo entre los 12 y los 15 meses; entre 1 y 4 años una dosis única.

En el período comprendido entre el 29 de agosto de 1994 y el 31 de diciembre de 1994, se logró una cobertura de 76% en los niños de 2 meses a 4 años de edad (196.843 de 257.000)⁽⁸⁾. Como consecuencia, se observó una pronunciada disminución de los casos de meningitis por Hib y de las defunciones correspondientes (tabla 1).

En el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) se cuenta con datos de aislamiento de esta bacteria en pacientes con enfermedades invasivas antes y después de la vacunación contra Hib. En base a la información disponible se consideró importante valorar en forma retrospectiva el impacto de la vacunación en la población de niños que ingresan al CHPR.

Material y método

Se estudiaron en forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes con enfermedad invasiva por Hib ingresados en el CHPR en el período 1993-1999.

Se definió como caso de enfermedad invasiva producida por Hib aquel en que se cultivó Hib de un tejido o fluido corporal normalmente estéril. Se clasificó como

multifocal cuando había dos o más parénquimas afectados.

Se identificaron los casos a partir de los aislamientos registrados en el laboratorio de microbiología clínica del CHPR.

Los datos analizados comprendieron: sexo y edad, fecha de ingreso de la muestra al laboratorio, tejido o fluido corporal en el que se aisló Hib, patología, nivel de cuidado requerido, estado de inmunización contra Hib y evolución.

Para valorar el impacto de la vacunación por Hib se tomó como fecha de corte el 1° de enero de 1995, fecha en que los menores de 1 año habrían recibido dos dosis y los mayores de 1 año y menores de 5 años una dosis.

Resultados

Entre 1993 y 1999 se registraron en el laboratorio de microbiología del CHPR aislamientos de Hib procedentes de 74 pacientes. Se ubicaron en los archivos del hospital las

Tabla 1. Casos y defunciones de meningitis por Hib en Uruguay (1993-1999)

Años	Casos	Defunciones
1993	44	4
1994	58	5
1995	5	0
1996	1	0
1997	4	1
1998	2	0
1999	2	0
Totales	116	10

División Epidemiología. MSP.

Tabla 2. Enfermedad invasiva por Hib. CHPR 1993-1999. Edad y sexo de los niños (n=58)

Edad (meses)	Sexo		Total (%)
	Femenino n=30 (51,7%)	Masculino n=28 (48,3%)	
0-2	3	0	19,0%
3-5	3	5	
6-8	10	9	39,6%
9-11	2	2	
12-23	8	9	29,3%
24-36	4	3	

Media: 12 ± 8,9 meses. Mediana: 8 meses.
Rango: 0-36 meses

historias clínicas correspondientes a 58 (78,4%). De las 16 restantes, nueve correspondieron a 1993 y siete a 1994, todas previas a la fecha de inicio de la vacunación.

La distribución anual de los casos se muestra en la figura 1; la distribución por edad y sexo en la tabla 2.

El germen fue aislado de: líquido cefalorraquídeo (LCR) en 25 casos (43%), hemocultivo y LCR en 14 (24,1%), hemocultivo en 12 (20,7%), líquido pleural en tres (5,2%), líquido articular en dos (3,4%), punción ósea y partes blandas un caso respectivamente (1,7%).

Se diagnosticó meningitis en 42 casos (72%); neumonía en ocho (14%), de los cuales tres presentaron empiema; multifocal en cuatro (7%), siendo las asociaciones: meningitis y osteoartritis, meningitis y neumonía, neumonía y pericarditis supurada y neumonía y celulitis; infecciones osteoarticulares en dos (uno osteomielitis y el otro osteoartritis); sepsis en un caso y bacteriemia en otro.

La distribución anual de las enfermedades invasivas por Hib diagnosticadas se muestra en la tabla 3.

En cuanto al nivel de cuidado requerido por los pacientes, 63,8% (n=37) estuvo en sala general (infectocontagiosos, pediatría general) y 36,2% (n=21) requirió internación en CTI en algún momento de la evolución.

Con respecto a la duración de la internación, sólo se obtuvieron datos en 45 casos. El promedio de internación fue de 12,5 días (rango 1 a 34). Fallecieron cinco niños (8,6%), cuatro por meningitis y uno por sepsis.

Tomando como fecha de corte el 1º de enero de 1995, se registraron 49 casos antes y nueve casos después (tabla 3). En los nueve niños que presentaron enfermedad invasiva posterior a la implementación de la vacunación masiva se diagnosticó meningitis en seis, neumonía en uno, multifocal (neumonía con celulitis) en uno, y sepsis en otro. La edad media de presentación fue de 12 meses, con un rango entre 1 y 36 meses. Uno estaba bien inmunizado (tres dosis), otro había recibido una sola dosis acorde a su edad (3 meses) y los demás no estaban inmunizados. Falleció un niño de 1 mes en el período 1995-1999, en

el que se aisló Hib y *Streptococcus pneumoniae* en el hemocultivo.

Discusión

Nuestro país fue el primero en América Latina que incorporó la vacuna anti-Hib al cronograma de vacunaciones obligatorias para los menores de 5 años, en forma gratuita, aunque costaba seis dólares la dosis⁽⁸⁾. Esto se hizo efectivo por medio de un decreto del Poder Ejecutivo.

Los resultados obtenidos reflejan el extraordinario impacto que la vacunación contra Hib ha tenido en la población de niños menores de 5 años. En el ámbito de la población hospitalaria estudiada se destaca la reducción dramática lograda con la vacunación y en especial la rápida disminución que se alcanzó en los primeros cuatro meses después de la introducción de la vacuna. Desde enero de 1996 hasta diciembre de 1999, se observaron solamente cuatro casos de enfermedad invasiva por Hib en los niños asistidos en el CHPR (un caso por año).

Un impacto similar se observa en otros países que han vacunado a su población con programas como el aplicado en Uruguay⁽¹⁴⁾.

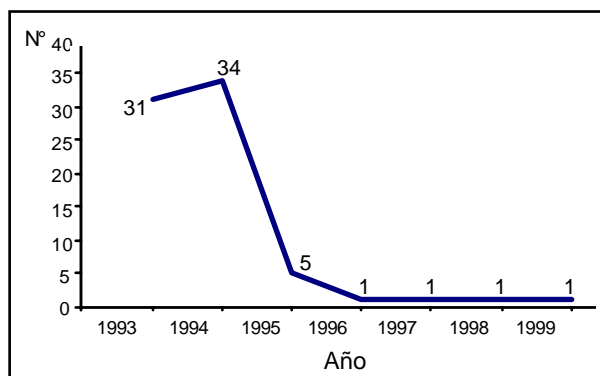


Figura 1. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Número de casos por año. N = 74. Centro Hospitalario Pereira Rossell 1993-1999

Tabla 3. Distribución anual de las enfermedades por Hib. CHPR 1993-1999. (N=58)

Año	Meningitis	Neumonía	Multifocal	Osteoarticular	Otros	Total
1993	13	4	3	1	2	23
1994	23	3	0	1	0	27
1995	3	0	1	0	0	4
1996	1	0	0	0	0	1
1997	0	1	0	0	0	1
1998	1	0	0	0	0	1
1999	1	0	0	0	0	1
Total	42	8	4	2	2	58

Otros países de Latinoamérica han incorporado obligatoriamente la vacuna con diferente esquema de administración. Por ejemplo, en Chile la vacunación se inició en julio de 1996 y se aplicó a las nuevas cohortes de niños menores de 1 año administrando tres dosis, a los 2, 4 y 6 meses. Con este esquema se logró un evidente impacto de la vacunación sobre la incidencia de meningitis causada por Hib, aunque no tan rápidamente como en Uruguay⁽¹³⁾.

De los nueve niños con enfermedad invasiva por Hib, luego de iniciada la vacunación siete no estaban inmunizados. Esto sugiere que la protección depende de la vacunación individual aunque existen publicaciones que demuestran una disminución del número de portadores por Hib luego de iniciada la vacunación masiva^(1,5,11), lo que contribuiría a la disminución general del número de casos de enfermedades invasivas por Hib.

Los niños no vacunados son susceptibles de padecer enfermedad invasiva por Hib y es fundamental asegurar la continuidad de la vacunación. En nuestro país la vacuna anti-Hib se incorporó a vacunas polivalentes a partir de 1998 y actualmente se administra como vacuna pentavalente (antitetánica, antidiftérica, antipertussis, antihepatitis B y anti-Hib). Esto podría contribuir a mejorar la cobertura con vacuna anti-Hib al evitar los problemas vinculados a su adquisición y administración por separado.

De los niños inmunizados que presentaban enfermedad invasiva por Hib, uno había recibido una sola dosis de vacuna y el otro, de 13 meses, había recibido tres dosis. La efectividad de la vacuna es de alrededor de 95%^(1,16); tal vez el niño que estaba correctamente inmunizado corresponde al porcentaje de la población en que la vacuna puede no ser eficaz.

Previo a la introducción de la vacuna, la edad, el sexo y la presentación clínica en la población analizada no difieren de los datos encontrados en la literatura^(1,3). En la distribución por edades, nuestro país se comportaba como aquellos en vías de desarrollo en los que la enfermedad por Hib más frecuente es la meningitis, predominando en menores de 1 año⁽²⁾. Llama la atención la ausencia de epiglotitis como enfermedad invasiva por Hib en nuestro medio.

El porcentaje de niños fallecidos (8,6%) es similar al encontrado en otros países^(1,2). Previo a la vacunación todas las muertes se debieron a meningitis. El diagnóstico de la niña de 1 mes fallecida después de iniciada la vacunación fue sepsis y se aislaron en el hemocultivo dos gérmenes: *S. pneumoniae* y Hib. El desafío para el futuro será conseguir una vacuna eficaz para los recién nacidos o vacunar a las madres durante la gestación^(2,17).

En el CHPR, desde 1998 no se aisló Hib de niños con neumonía, así como tampoco de niños con infecciones osteoarticulares. Esto ha llevado a modificar las pautas de tratamiento empírico inicial de neumonía utilizando anti-

bióticos de menor espectro y menor costo (penicilina y derivados o macrólidos, o ambos). Por otro lado, el tratamiento antibiótico empírico inicial para las infecciones osteoarticulares está dirigido únicamente a gérmenes Gram positivos^(18,19).

Lamentablemente existen muchos países del tercer mundo que aún no han podido implementar la vacunación contra Hib, fundamentalmente por razones económicas. Se están realizando estudios para valorar la eficacia de la vacuna con menor número de dosis y menor cantidad de antígenos⁽¹⁴⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que Hib causará tres millones de casos de enfermedad invasiva y 400.000 a 700.000 muertes en niños pequeños por año en el mundo⁽²⁰⁾. La utilización universal de la vacuna modificaría en forma dramática estas previsiones.

Cabe destacar el esfuerzo realizado por nuestro país al implantar de manera gratuita y obligatoria esta vacuna. Esto ha implicado disminuir la mortalidad y morbilidad de enfermedades que dejan secuelas severas y ha permitido simplificar pautas de tratamiento para enfermedades frecuentes como neumonía y osteoartritis.

Es fundamental continuar realizando una correcta vigilancia epidemiológica de los casos de enfermedad invasiva por Hib y de la cobertura de las vacunas ya que aún existen niños no vacunados.

Summary

Uruguay was the first Latin American country to administer massive vaccination against *Haemophilus influenzae* b (Hib) with combined vaccination. A retrospective study of patients with invasive disease caused by Hib admitted to the Centro Hospitalario Pereira Rossell from 1993 to 1999 was performed to measure the impact of vaccination. The annual distribution of the 74 patients with Hib was as follow: 31 in 1993, 34 in 1994, 5 during 1995 and one patient from 1996 to 1999.

The study included 58 case reports (78,4%), these infants were 1 to 36 months old.

Of them, 58,6% were younger than one year. Diagnoses were as follow: 42 cases of acute suppurative meningoencephalitis, 8 cases of pneumonia, multifocal accounted 4 cases, osteoarthritis 2 cases, and one patient with sepsis and one with bacteriemia.

At some time of the disease, 21 infants (36%) were sent to intensive care units. Five infants died. Of nine infants with invasive disease after massive vaccination, one was immunized (3 doses), another one had had one dosage according to its age and the rest were not immunized.

Vaccination has notably reduced incidence of invasive disease caused by Hib. This has led to a decrease in mortality and morbidity of diseases that produce severe

sequels. It has also conduced to simplify management guidelines for frequent diseases like pneumonia and osteoarthritis.

Résumé

L'Uruguay a été le premier pays de l'Amérique Latine qui en 1994 avait déjà commencé la vaccination massive contre *Haemophilus influenzae* type b (Hib) avec vaccin conjugué. Dans le but d'évaluer l'impact de la vaccination, on a réalisé une étude rétrospective des patients avec maladie envahissante par Hib hospitalisés dans le Centre Hospitalier Pereira Rossell, pendant la période 1993-1999. On a enregistré des isolements de Hib de 74 patients. La distribution annuelle des cas a été: 31 en 1993, 34 en 1994, 5 en 1995, et un cas par an depuis 1996 jusqu'en 1999. On a analysé les histoires cliniques qui correspondaient à 58 enfants (78,4%). L'âge de présentation a été de 1 à 36 mois. 58,6% s'est présenté chez les mineurs de 1 an. On a fait le diagnostic de méningo-encéphalite aiguë supurée en 42 cas; 8 pneumonies; 4 multifocaux; 2 infections ostéo-articulaires; 1 septicémie et 1 bactériémie. A un moment donné de l'évolution, 21 enfants (36%) ont été menés à des unités de soins intensifs. Cinq enfants sont morts. Parmi ceux qui ont présenté maladie envahissante postérieure à la vaccination massive (n=9), un en était bien immunisé (trois doses), un autre en avait reçu une seule dose accordée à son âge et les autres n'étaient pas immunisés. On signale la diminution drastique des maladies envahissantes provoquées par Hib atteinte avec la vaccination. Cela a permis de diminuer la mortalité et la morbidité des maladies qui laissent de sévères séquelles et de simplifier les lignes de traitement pour des maladies fréquentes telles que la pneumonie et l'ostéo-arthrite.

Bibliografía

1. **Center for Disease Control and Prevention.** *Haemophilus influenzae* tipo b. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable diseases. Atlanta: CDCP, 5ª Ed. 1999: 119-34.
2. **Clements D.** *Haemophilus influenzae* tipo b. In: Krugman S. Enfermedades infecciosas pediátricas. 10ª Ed. Madrid: Harcourt International, 1999: 140-56.
3. **Cheng Immergluck L, Daum R.** *Haemophilus influenzae*. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson H. Nelson. Tratado de Pediatría. 15ª Ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1997: 956-63 (Volumen 1).
4. **Moxon R.** *Haemophilus influenzae*. In: Mandell, GL, Douglas R. y Bennett JE. Enfermedades infecciosas. Principios y Prácticas. 4ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1997: 2283-91 (Tomo 2).
5. **Wenger JD, Hightower A, Facklam R, Gaventa S, Broome CV.** Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. J Infect Dis 1990; 162:1316-23
6. **Taylor HG, Mills EL, Ciampi A, du Berger R, Watters GV, Gold R, et al.** The sequelae of *Haemophilus influenzae* meningitis in the school-age children. N Engl J Med 1990; 323:1657-63.
7. **Pomeroy S, Jolmes S, Dodge P, Feigin RD.** Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. N Engl J Med 1990; 323:1651-7.
8. **Ruocco G, Curto S, Savio M, Laurani H, Frocht R.** Vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b en el Uruguay: experiencia e impacto. Rev Panam Salud Pública 1999; 5(3): 197-9.
9. **Slack M, Azzopardi H, Hargreaves R, Ramsay M.** Enhanced surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* disease in England, 1990 to 1996: impact of conjugate vaccines. Pediatr Infect Dis J 1998; 17:S204-7.
10. **Steinbock M.** *Haemophilus influenzae* type b infections are preventable everywhere. Lancet 1997; 349(9060):1186-7.
11. **Robbins JB, Schneerson R, Anderson P, Smith DH.** Prevention of systemic infections, especially meningitis, caused by *Haemophilus influenzae* type b. Impact on public health and implications for other polysaccharide-based vaccines. JAMA 1996; 276:1181-5.
12. **Schlyte EE, Birkhead GS, Kondracki SF, Morse D.** Patterns of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease in New York State, 1987 to 1991: the role of vaccination requirements for day-care attendance. Pediatrics 1994; 94: (6 Pt 2):1014-6.
13. **Landaverde M, Di Fabio JL, Ruocco G, Leal I, de Quadros C.** Introducción de la vacuna conjugada contra Hib en Chile y Uruguay. Rev Panam Salud Pública 1999; 5(3): 200-6.
14. **Peltola H.** Worldwide *Haemophilus influenzae* type b Disease at the Beginning of the 21st Century: Global Analysis of the Disease Burden 25 Years after the Use of the Polysaccharide Vaccine and a Decade after the Advent of Conjugates. Clin Microbiol Rev 2000; 13(2):302-17.
15. **Mogdasy M, Camou T, Fajardo C, Hortal M.** Diagnóstico etiológico de la neumonía bacteriana del niño. Rev Med Uruguay 1994; 10:34-8.
16. **Domínguez A, Prats G.** Vacuna anti *Haemophilus influenzae* tipo b. In: Salleras Sanmartí L. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Barcelona: Masson, 1998: 311-36.
17. **Mulholland K, Suara R, Siber G, Robertson D, Jaffar S, N'Jie J, et al.** Maternal immunization with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine in Gambia. JAMA 1996; 275(15):1182-8.
18. **Clínica Pediátrica "A", Clínica Pediátrica "B", Clínica Pediátrica "C". Dpto. de Emergencia Pediátrica, Hospital Pereira Rossell.** Atención pediátrica. Pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención. 5ª Ed. Montevideo: Oficina del Libro-AEM, 2000: 107-13.
19. **Peltola H, Kallio M, Unkila-Kallio L.** Reduced incidence of septic arthritis in children by *Haemophilus influenzae* type b vaccination. Implications for treatment. J Bone Joint Surg (Br) 1998; 80-B:471-3.
20. **World Health Organization.** Global program for vaccines and immunization. The WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Wkly Epidemiol Rec 1998; 73:64-8.