



BOLETIN

Instituto de Salud Pública de Chile

Vol. 2, No. 14, octubre 2012.

Vigilancia de laboratorio de *Haemophilus influenzae* tipo b. Chile 2007 – 2012*

1. Antecedentes

El género *Haemophilus* se encuentra dentro de la familia *Pasteurellaceae*, la cual incluye a bacterias que requieren medios enriquecidos para su crecimiento. El *Haemophilus influenzae* (también conocido como bacilo de Pfeiffer) fue aislado por primera vez por Richard Pfeiffer, durante la epidemia de influenza de 1892. Microscópicamente se caracteriza por su pleomorfismo (1).

Según las propiedades antigénicas de la cápsula se describen seis tipos diferentes que se designan con letras, desde la a hasta la f. Este microorganismo se transmite a través de las gotas de Pflügge, ingresa al organismo, coloniza transitoriamente la faringe y sólo una pequeña proporción de casos se disemina por vía hematógena y produce enfermedad invasora (2). El hacinamiento, la concurrencia a jardines infantiles y la convivencia con un caso índice, son factores asociados a mayor riesgo de portación y enfermedad por Hib (3, 4).

El *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) se encuentra habitualmente en las fosas nasales y la garganta de individuos sanos que preferentemente viven en regiones en las que no se lleva a cabo vacunación específica. Ocasionalmente, *Haemophilus influenzae* puede invadir el torrente sanguíneo y causar infecciones y enfermedades en otras partes del organismo, como meningitis y neumonías (3,4). Hasta la inclusión de la vacuna conjugada, el tipo b era

responsable de aproximadamente 70% de las meningitis bacterianas agudas y era la segunda causa de neumonía bacteriana del lactante en Chile. Además de los cuadros infecciosos ya mencionados, este agente puede provocar bacteriemia, epiglotitis, celulitis, osteomielitis, pericarditis y artritis séptica (5, 7, 8).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que el *Haemophilus influenzae* tipo b, es responsable de unos 3 millones de enfermedades graves y de unas 360.000 defunciones anuales en el mundo; en su mayoría debidas a meningitis y neumonía. Casi todas las víctimas son menores de cinco años y los más vulnerables son los niños de 4 a 18 meses de edad debido a la inmadurez en su respuesta a los antígenos polisacáridos (9).

El Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud en su último informe correspondiente al año 2011, incluye la información epidemiológica acerca de la incidencia de enfermedades invasoras por Hib en menores de 5 años. En Chile, a partir del 1 de julio de 1996 se implementó la vacunación programática contra *Haemophilus influenzae b* mediante el uso de una vacuna conjugada, con un esquema de aplicación a los 2, 4 y 6 meses de edad; con esta medida las enfermedades invasoras por Hib en menores de 5 años cambiaron su tendencia, produciéndose una disminución en la curva epidemiológica. La tasa de notificación anual oscila entre 0,5 casos a 1,5 casos por 100.000 habitantes; llegando en el 2011 a una tasa de 0,7 por cien mil habitantes, con 10 casos notificados. El mayor número de casos en los últimos dos años han sido en la Región Metropolitana, aunque la mayor tasa se detectó en el 2010 en O´Higgins y el 2011 en la Región de Los Ríos (6).

2. Materiales y métodos

Se analizaron todas las cepas de *H. influenzae* tipo b confirmados por el ISP en el periodo comprendido entre enero de 2007 y junio de 2012.

En Chile, según el Decreto Supremo (DS.) Nº 158, la enfermedad invasora por Hib, es de notificación universal, obligatoria e inmediata. Además, en este DS. se especifica que este agente está sujeto a vigilancia para la resistencia de los antimicrobianos y así, los laboratorios públicos y privados que identifiquen este agente deberán notificar y enviar las cepas al Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), donde se realizará confirmación de laboratorio, serotipificación y vigilancia de resistencia a antibióticos.

La confirmación de laboratorio se realiza mediante técnicas bacteriológicas convencionales, tales como crecimiento en agar chocolate, tinción de gram, requerimientos de los factores de crecimiento (XV, X, V), serotipificación con antiseros a, b, c, d, e y f, y biotipificación mediante producción de indol, producción de la enzima ornitina descarboxilasa y producción de la enzima ureasa.

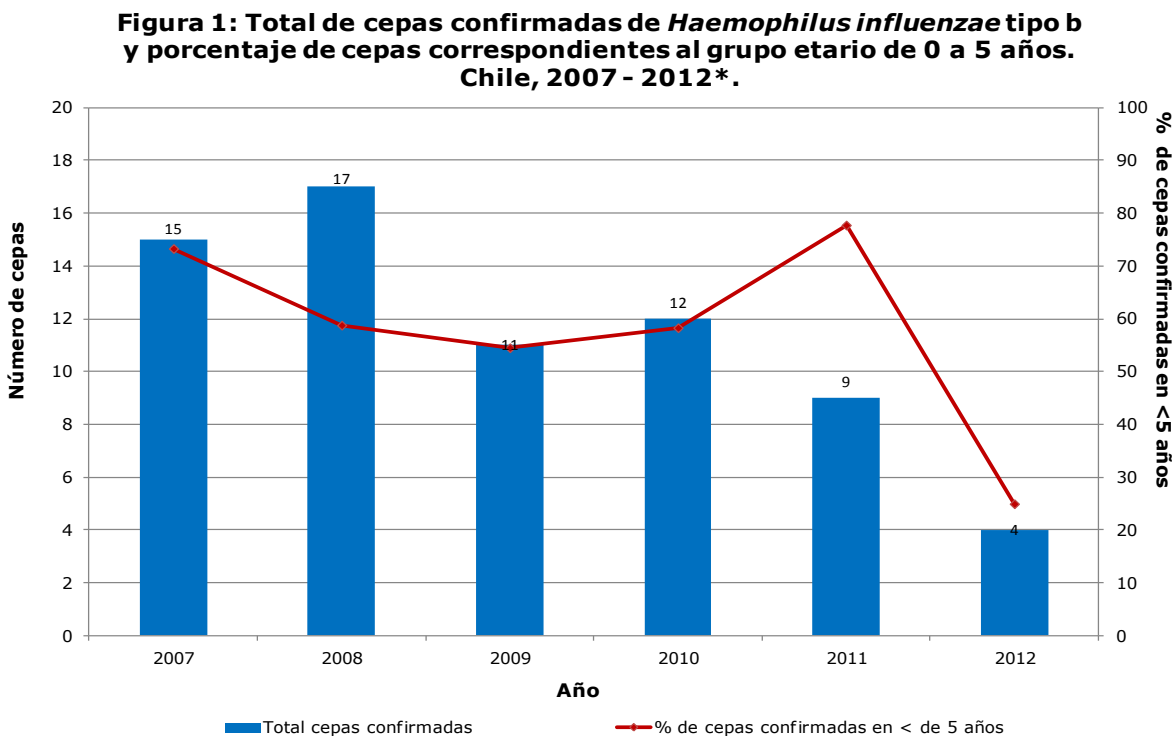
La vigilancia de resistencia antimicrobiana se realiza mediante la técnica de difusión en disco en agar HTM y la determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM), según estándar CLSI vigente. Es importante recordar a los laboratorios del país que deben realizar la prueba de betalactamasa a todos los aislamientos de *H. influenzae*, prueba que es reconfirmada en el Laboratorio de Referencia ISP.

Los datos obtenidos mediante la vigilancia de laboratorio se capturaron y procesaron en el paquete Excel 2007 y el software estadístico Stata 11. Para el análisis de las cepas se depuró la base de modo de asegurar que los análisis correspondan a casos. Los resultados se representaron en tablas y gráficos para su mejor comprensión.

3. Resultados vigilancia de laboratorio de *Haemophilus influenzae* tipo b, 2007 – 2012*

En el periodo comprendido entre enero de 2007 y junio 2012, el Laboratorio de Referencia de Meningitis Bacteriana del ISP, ha confirmado 68 cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Del total de confirmadas, 42 corresponden al grupo etario de 0 a 5 años, y de 6 cepas no se tiene información de la edad.

La figura 1 muestra el número de cepas confirmadas de *Haemophilus influenzae* tipo b y el porcentaje de cepas correspondiente al grupo etario de 0 a 5 años, por año. Se observa una disminución en el número de cepas confirmadas entre los años 2007 y 2012, especialmente en el grupo de 0 a 5 años. Sin embargo, se observa en el año 2008 el mayor número de cepas confirmadas (17); y en el 2011 el mayor porcentaje de confirmación en los menores de cinco años (77,8%), 7 cepas correspondían a menores de 5 años de las 9 confirmadas en el año.



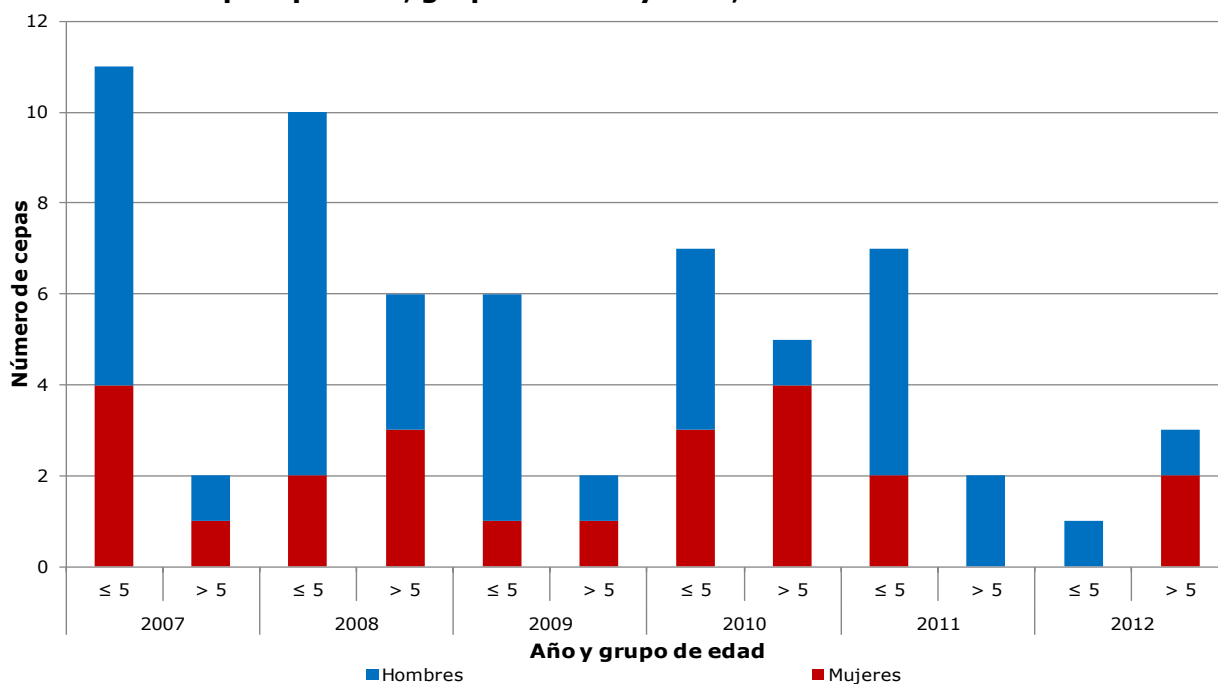
Fuente: Laboratorio de Referencia Meningitis Bacteriana. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

* Información hasta Junio 2012.

Cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b por año y sexo.

La figura 2 muestra el número de cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b por sexo y grupo de edad, para cada año del periodo. En el grupo etario de 0 a 5 años, el mayor número de cepas confirmadas pertenecían al sexo masculino (30 cepas de 42), y en los mayores de 5 años predominó el sexo femenino (11 cepas de 20).

Figura 2: Número de cepas confirmadas de *Haemophilus influenzae* tipo b por año, grupo de edad y sexo, Chile 2007 – 2012*.



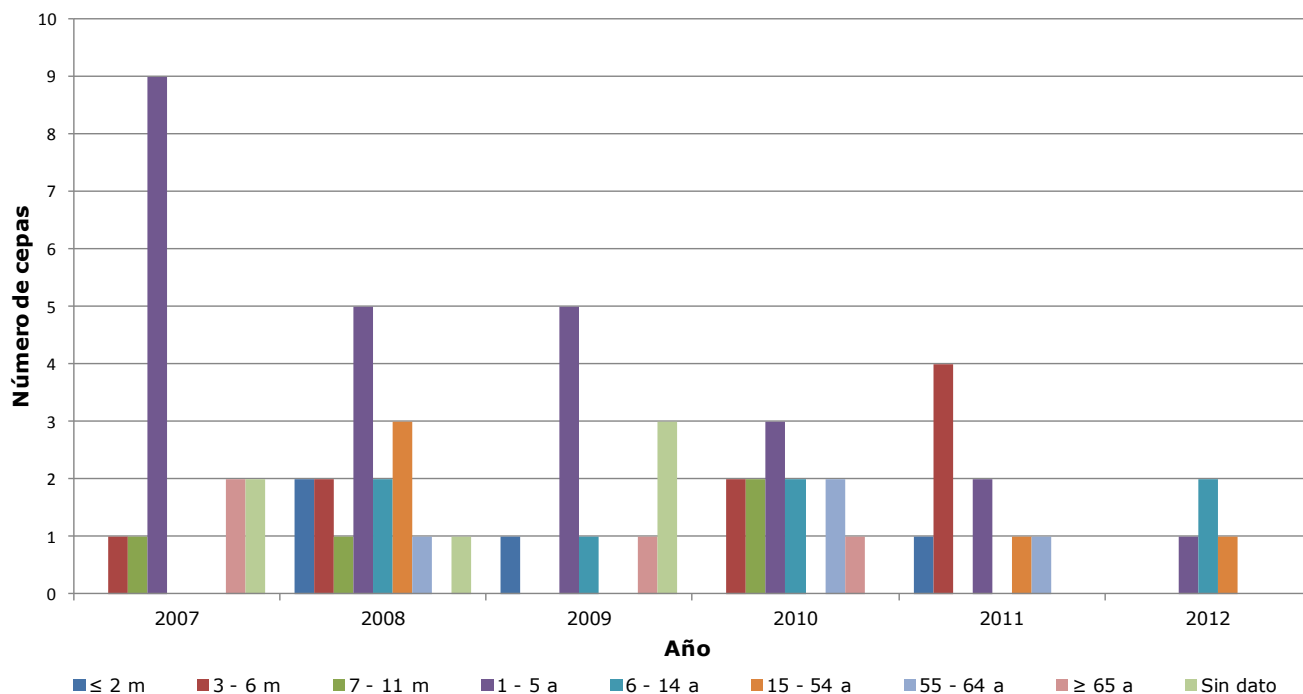
Fuente: Laboratorio de Referencia Meningitis Bacteriana. Instituto de Salud Pública de Chile, 2012.
* Información hasta Junio 2012.

Cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b por año y grupos de edad.

El grupo más afectado en el período 2007 - 2012 fueron los de 1 y 5 años (36,8% de las cepas confirmadas), seguido por los de 3 a 6 meses (13,2% de las cepas confirmadas). Se destaca que, a excepción del grupo etario de 1 a 5 años, en los restantes grupos no se supera a 4 cepas cada año.

En la figura 3, se observa que entre el 2007 y el 2011 hubo una disminución del número de cepas confirmadas, pero se observó un aumento en las confirmaciones en el grupo de 3 a 6 meses de edad en el año 2011.

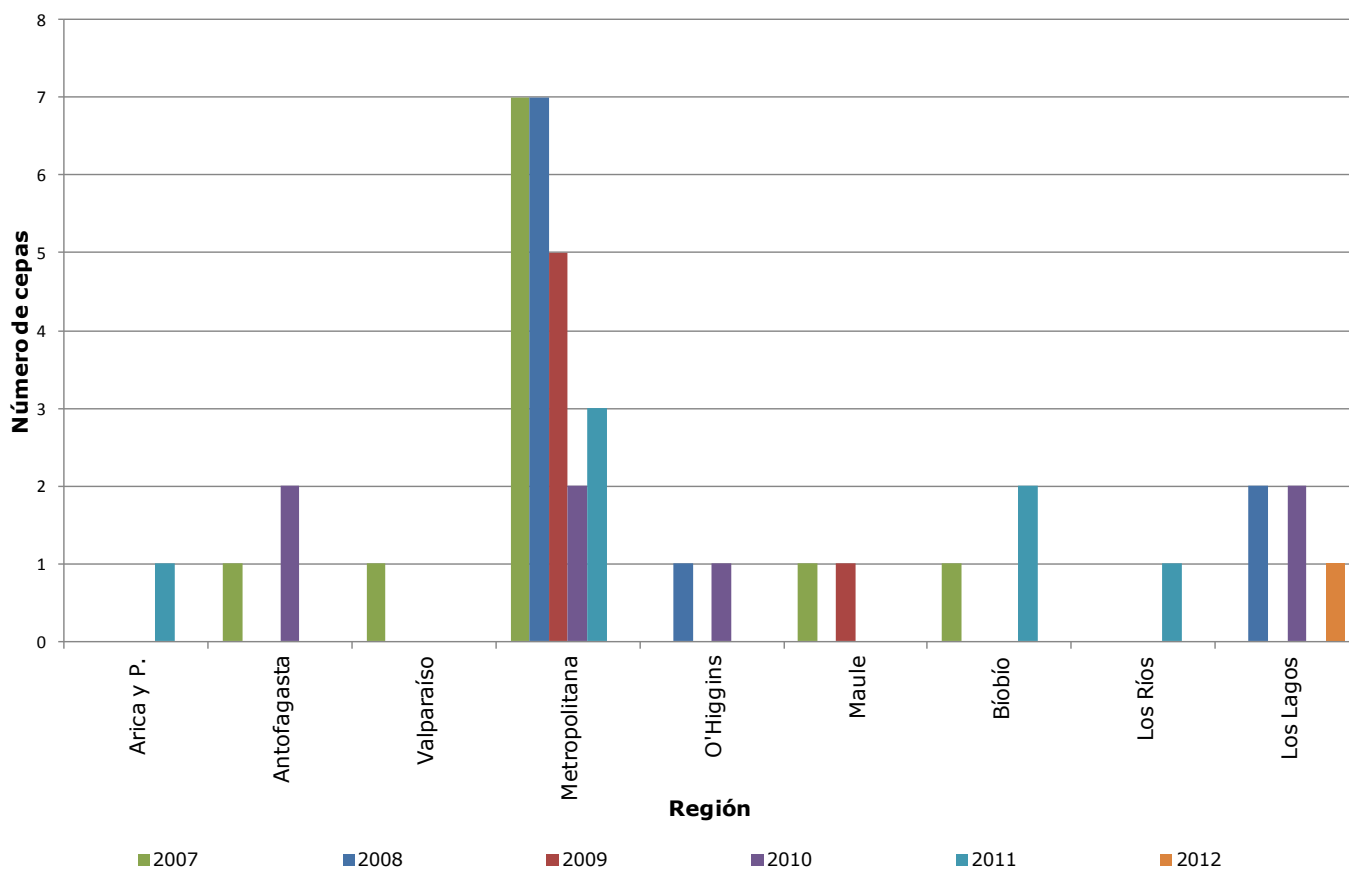
Figura 3: Número de cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b, por año y grupos de edad. Chile, 2007 -2012*.



Cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b correspondientes al grupo de 0 a 5 años, por año y Región.

El mayor número de confirmaciones de *Haemophilus influenzae* tipo b en el grupo etario de 0 a 5 años, se presentó en la Región Metropolitana (57,1%). Sin embargo, desde el año 2009 se observa una disminución en el número de cepas confirmadas. Le sigue la Región de Los Lagos con un 11,9%, y las regiones de Antofagasta y del Biobío con 7,1%.

Figura 4: Número de cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b, por año y región. Chile, 2007 -2012*.



Fuente: Laboratorio de Referencia Meningitis Bacteriana. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

* Información hasta Junio 2012.

Cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b correspondientes al grupo etario de 0 a 5 años, por Servicio de Salud y Región.

En la tabla 1 se observa que la mayoría de las cepas confirmadas del grupo etario de 0 a 5 años, corresponden a la Región Metropolitana, principalmente a los Servicios de Salud Metropolitano Sur, Metropolitano Sur Oriente y Metropolitano Norte.

Tabla 1: Número de cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b en el grupo etario de 0 a 5 años, por Región y Servicio de Salud. Chile, 2007 -2012*.

| Región | SS | Total SS | Total Región |
|--------------------|------------------------|----------|--------------|
| Arica y Parinacota | Arica | 1 | 1 |
| Antofagasta | Antofagasta | 2 | 3 |
| | Privado | 1 | |
| Valparaíso | Valparaíso San Antonio | 1 | 1 |
| Metropolitana | M. Central | 3 | 24 |
| | M. Occidente | 1 | |
| | M. Norte | 5 | |
| | M. Sur | 8 | |
| | M. Sur Oriente | 5 | |
| | M. Oriente | 2 | |
| L. B. O'Higgins | L. B. O'Higgins | 2 | 2 |
| Maule | Maule | 2 | 2 |
| Biobío | Concepción | 1 | 3 |
| | Talcahuano | 1 | |
| | Ñuble | 1 | |
| Los Ríos | Valdivia | 1 | 1 |
| Los Lagos | Reloncaví | 2 | 5 |
| | Chiloé | 1 | |
| | Osorno | 1 | |
| | Privado | 1 | |
| Total | | | 42 |

Fuente: Laboratorio de Referencia Meningitis Bacteriana. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

* Información hasta Junio 2012.

Análisis de Susceptibilidad Antimicrobiana

En el periodo 2007 – 2012, se analizó la susceptibilidad de todas las cepas confirmadas de *Haemophilus influenzae* tipo b, a distintos antimicrobianos.

La Tabla 2 muestra el número y porcentaje de cepas sensibles, intermedias y resistentes, para cada uno de los antimicrobianos. La susceptibilidad a Ampicilina Sulbactam se estudió los años 2007 y 2008, a Amoxicilina/A. clavulánico desde 2009 en adelante, y la susceptibilidad a Meropenem desde 2010 en adelante.

Los antimicrobianos a los cuales un menor porcentaje de cepas resultó sensible fueron Ampicilina, seguido de Trimetoprim Sulfametotaxol y Cloranfenicol. Los porcentajes de sensibilidad no mostraron una diferencia a través de los años.

Tabla 2: Resultados susceptibilidad a antimicrobianos de cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b. Chile, 2007 -2012*.

| Antimicrobiano | n | Sensible | | Intermedia | | Resistente | |
|----------------------------|----|----------|-------|------------|------|------------|------|
| | | N° cepas | % | N° cepas | % | N° cepas | % |
| Ampicilina | 68 | 37 | 54% | 2 | 3% | 29 | 43% |
| Cloranfenicol | 68 | 63 | 93% | 0 | 0% | 5 | 7% |
| Trimetoprim Sulfametotaxol | 68 | 54 | 79% | 0 | 0% | 14 | 21% |
| Amoxicilina/A. clavulánico | 36 | 36 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0% |
| Cefuroxima | 68 | 68 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0% |
| Cefaclor | 68 | 66 | 97% | 2 | 3% | 0 | 0% |
| Ceftriaxona/Cefotaxima | 68 | 68 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0% |
| Ciprofloxacino | 68 | 68 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0% |
| Azitromicina | 68 | 68 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0% |
| Meropenem | 25 | 25 | 25/25 | 0 | 0/25 | 0 | 0/25 |
| Ampicilina Sulbactam | 32 | 32 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0% |

Fuente: Laboratorio de Referencia Meningitis Bacteriana. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

* Información hasta Junio 2012.

4. Conclusión

Durante el período 2007 – 2012 el ISP ha confirmado 68 cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b, de las cuales 42 (62%) corresponden al grupo etario de 0 a 5 años.

El 62% de las cepas confirmadas de *Haemophilus influenzae* tipo b corresponden al sexo masculino.

Las regiones que concentran el mayor número de cepas confirmadas de *Haemophilus influenzae* tipo b correspondientes al grupo etario de 0 a 5 años, son la Metropolitana, Los Lagos, Antofagasta y Biobío.

El mayor número de cepas confirmadas de *Haemophilus influenzae* tipo b por el ISP en el periodo de estudio, se presentó en el año 2008, y a partir del 2009 se ha presentado una disminución en el número de confirmaciones.

En general se observó un porcentaje alto de sensibilidad a los antimicrobianos, a excepción de Ampicilina, Trimetoprim Sulfametotaxol y Cloranfenicol para los cuales se observaron porcentajes de sensibilidad de 53%, 79% y 93% respectivamente.

5. Bibliografía

1. Nodarse R, Bravo R, Pérez S. Meningoencefalitis por *Haemophilus influenzae* en un adulto. Revista Cubana de Medicina Militar. 2000; 29 (1).
2. Romanin V, Chiavetta L, Salvay M, Chiolo M, Barrios A, Califano G, García S, Gentile A. Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) en el calendario nacional de Argentina: portación nasofaríngea de Hib tras dos años de su introducción. Archivos Argentinos de Pediatría. 2007; 105 (6).
3. Feigin. RD, Cherry JD. *Haemophilus influenzae*. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed. Filadelfia: WB Saunders. 1992: 1117-1140.
4. Forleo-Neto E, de Oliveira CF, Maluf CO. Decreased point prevalence of *Haemophilus influenzae* type b oropharyngeal colonization by mass immunization of Brazilian children less than 5 years of age with Hib polyribosylribitol phosphate polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in combination with Diphtheria-Tetanus-toxoids-Pertussis vaccine. J Infect. Dis. 1999; 180:1154-8.
5. Cruces P, Donoso A, Camacho J, Llorente M. Infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. Rev. Chil. Infect. 2006; 23 (1): 50-54.
6. Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud de Chile. Informe de *Haemophilus influenzae* tipo B. 2011. Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/HIB/Hib_TipB2011.pdf
7. Slack MP, Azzopardi HJ, Hargreaves RM, Enhanced surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* disease in England, 1990-1996: Impact of conjugate vaccines. Pediatr Infect SDis. 1998; 17:204-207.

8. Torrent A, Flotats M. Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* serotipo b. Una enfermedad inmunoprevenible. *Vacunas*. 2006; 7 (2): 96-97.
9. Makwana N, Riordan FA. Bacterial meningitis: The impact of vaccination. *CNS Drugs*. 2007; 21(5): 35-36.

Agradecimientos

Agradecemos especialmente a todas las personas que han participado en la recolección, envío, recepción, procesamiento y registro de las muestras, así como aquellas que han participado en la revisión de este documento.