

## Sumario

Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en España. Sistema de Información Microbiológica. Años 1993-2008 . . . . . 73

Estado de las enfermedades de Declaración Obligatoria . . . . . 77

Resultados de la declaración al Sistema de Información Microbiológica . . . . . 81

# Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en España. Sistema de Información Microbiológica. Años 1993-2008

## Introducción

*Haemophilus influenzae* es un cocobacilo gram negativo que puede ser capsulado (tipable) pudiéndose clasificar en 6 tipos antigénicamente diferentes (tipos a-f) o no capsulado (no tipable). La enfermedad invasiva por *H. influenzae* incluye síndromes clínicos de meningitis, septicemia, epiglotitis, neumonía, artritis séptica, celulitis, osteomielitis y pericarditis<sup>1</sup>.

El hombre es el único reservorio de *H. influenzae*. Las tasas de portador asintomático varían según los estudios de un 0-9% siendo mucho más altas en niños que en adultos<sup>2</sup>. La inmunización disminuye la probabilidad de que un individuo sea portador.

El modo de transmisión es a través de gotitas y secreciones nasofaríngeas. El periodo de incubación se desconoce; probablemente sea breve, de dos a cuatro días. El periodo de transmisibilidad puede abarcar un periodo prolongado, aun sin secreciones nasales. Deja de ser transmisible en las 24 a 48 horas siguientes al comienzo del tratamiento eficaz con antibióticos.

Antes de la utilización generalizada de las vacunas conjugadas *H. influenzae* tipo b (Hib) era el responsable del 90-95% de la enfermedad invasiva en niños menores de 5 años. En España en 1993 y 1994 se estimó una incidencia de enfermedad invasiva por *H. influenzae* en menores de 5 años de 12,4 casos por 100.000 habitantes<sup>3</sup>. Estudios en diversas Comunidades Autónomas muestran una disminución de la incidencia del 90% en menores de 5 años después de la introducción de la vacuna en 1998. En Cataluña<sup>4</sup> en el periodo 1992-1999 se registró una media de 18,8 casos anuales de enfermedad invasiva por cada 100.000 niños menores de 5 años siendo la tasa de 2 en el año 2000. Otro estudio

realizado en la Comunidad Valenciana<sup>5</sup> que analizó la enfermedad invasiva por *H. influenzae* antes y después de la campaña de vacunación en esa comunidad encontró durante los 5 años del estudio un total de 36 casos disminuyendo la tasa de 3,56 casos por 100.000 habitantes menores de 15 años de edad en 1996 a 0,30 en el año 2000.

Desde la introducción de la vacuna conjugada frente a *H. influenzae* en el calendario vacunal en España en 1998 el porcentaje de coberturas de vacunación ha ido aumentando desde un 81,6 % en 1998 a un 96,3% en 2007.

La introducción de la vacuna conjugada conlleva, naturalmente, una mayor proporción de casos atribuidos a cepas no serotipo b por la reducción en la enfermedad por Hib. Sin embargo, al contrario de lo que ha pasado con el programa de vacunación conjugada frente a neumococo, no hay evidencia que sugiera que la vacunación en masa frente a Hib en la infancia ha llevado a un reemplazamiento de serotipos ni en los portadores ni en la enfermedad. Un reciente informe de posición de la Organización Mundial de la Salud sobre la vacuna conjugada de Hib concluye que "hasta el momento, el reemplazo de cepas bacterianas no ha sido un rasgo prominente de la inmunización en masa de Hib"<sup>6</sup>. En España tampoco se ha evidenciado este reemplazo después de la introducción de la vacuna<sup>7, 8</sup>.

Con el objeto describir las características epidemiológicas de la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en España en cuanto al tipo de población afectada y la tendencia de la frecuencia de la enfermedad en el tiempo y su variación estacional se han analizado los datos recogidos en el Sistema de Información Microbio-

lógica (SIM) de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica correspondientes a los años 1993 a 2008.

## Resultados

Definimos caso de enfermedad invasiva por *H. influenzae* al aislamiento o detección de genoma de *Haemophilus influenzae* de un sitio normalmente estéril.

El total de casos de enfermedad invasiva notificados al SIM desde 1993 a 2008 fue de 1.117 casos procedentes de 39 laboratorios de microbiología clínica de 9 Comunidades Autónomas (tabla 1). Para el estudio de tendencia temporal se seleccionaron los 1.098 casos procedentes de los laboratorios que notificaron de manera constante durante todo el periodo de estudio. La mediana de casos anuales notificados durante todo el periodo fue de 67 casos (rango: 49-99).

El número de casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* para todas las edades muestra una disminución desde 1995 hasta el 2008 y luego se estabiliza. Cuando se analiza la tendencia por grupos de edad se observa que en el grupo de menores de 5 años el número de casos disminuye desde 1995 hasta el año 2000 estabilizándose desde entonces mientras que en el grupo de mayores de 15 años se observa un aumento del número de casos durante todo el periodo (figura 1).

La distribución de los casos por periodos de cuatro semanas muestra un aumento en los meses de invierno (30,5% de los casos) disminuyendo durante los meses de verano (14,5% de los casos) (figura 2).

Se dispone de información sobre edad y sexo en 1.020 casos. El 54% (551/1.020) de los casos fueron hombres predominando este sexo en todos los grupos de edad. El 24% (245/1.020) de los casos fueron menores de 5 años de edad y el 36% (367/1.020) mayores de 65 (figura 3). Hasta 1998 (año de introducción de la vacuna en el calendario) el 29,5% (84/285) de los casos eran meno-

res de 5 años y el mismo porcentaje mayores de 65. En el periodo posterior a la introducción de la vacuna (1999-2008) el porcentaje en menores de 5 años se redujo a un 8% (43/528) y aumentó en mayores de 65 a un 52% (275/528).

Todos los casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* notificados fueron diagnosticados por aislamiento el 76% (846/1.117) en sangre y el 19% (214/1.117) en LCR. La distribución por grupo de edad y sexo es diferente cuando el aislamiento de *H. influenzae* es en LCR que cuando es en sangre. En el primer grupo el 58% (111/191) de los casos son menores de 5 años y predomina en hombres en los grupos más jóvenes cambiando este predominio en los grupos de edad mayores. Para el grupo de casos con aislamiento en sangre ocurre lo contrario, el 75% (543/723) de los casos se dan en mayores de 20 años (45% en mayores de 65 años) y predomina en hombres en todos los grupos de edad.

### Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b

De los 1.117 casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* declarados desde 1993 el 18% (196/1.098) se han notificado como serotipo b. El resto se han notificado como *H. influenzae* sin especificar si son no tipables o si no se ha realizado la tipificación. La mediana de casos anuales notificados durante todo el periodo fue de 7,5 casos (rango: 3-29) (figura 4).

Cuando se analiza la tendencia por grupos de edad se observa que en el grupo de menores de 5 años el número de casos disminuye desde 1995 mientras que en el grupo de mayores de 15 años se observa una estabilidad del número de casos durante todo el periodo (figura 4).

El 57% (112/196) de los casos de enfermedad invasiva por Hib fueron hombres y el 65% (127/196) menores de 5 años.

Tabla 1

Distribución por Comunidad Autónoma y año del número de casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*. Sistema de Información Microbiológica España, 1993-2008.

COMUNIDAD AUTÓNOMA	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
Aragón	5	7	9	7	10	3	4	2	1	5	6	8	6	5	7	6	91
Asturias														9	5	5	19
Canarias	11	13	11	6	8	6	3	0	2	5	3	0	0	0	0	0	68
Castilla-La Mancha	1	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	2	1	3	4	16
Castilla y León	3	0	2	1	4	4	4	1	3	4	2	3	7	6	6	3	53
Cataluña	39	42	49	52	44	38	29	29	34	39	42	43	27	36	25	34	602
La Rioja	3	2	5	3	1	4	1	6	5	0	2	4	1	1	0	2	40
Navarra	2	2	1	2	0	5	0	2	2	3	1	0	2	4	4	3	33
País Vasco	15	25	22	9	8	8	6	18	13	11	11	5	10	7	13	14	195
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>92</b>	<b>99</b>	<b>80</b>	<b>75</b>	<b>68</b>	<b>49</b>	<b>59</b>	<b>60</b>	<b>67</b>	<b>67</b>	<b>64</b>	<b>55</b>	<b>69</b>	<b>63</b>	<b>71</b>	<b>1.117</b>

Figura 1

Tendencia temporal de los de casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*. Sistema de Información Microbiológica. España, 1993-2008

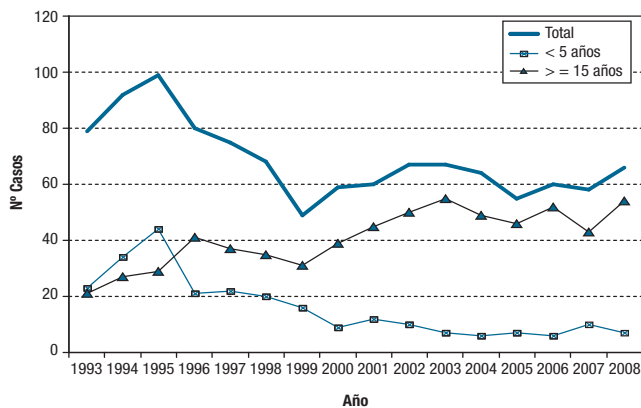


Figura 3

Distribución por grupo de edad y sexo de los casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*. Sistema de Información Microbiológica. España, 1993-2008

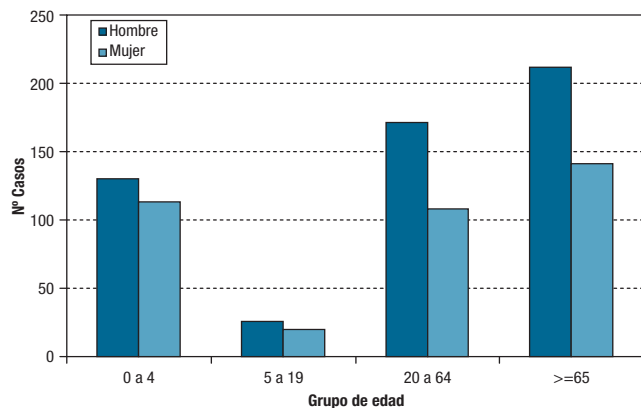


Figura 2

Distribución por periodos de cuatro semanas del número de casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*. Sistema de Información Microbiológica España, 1993-2008

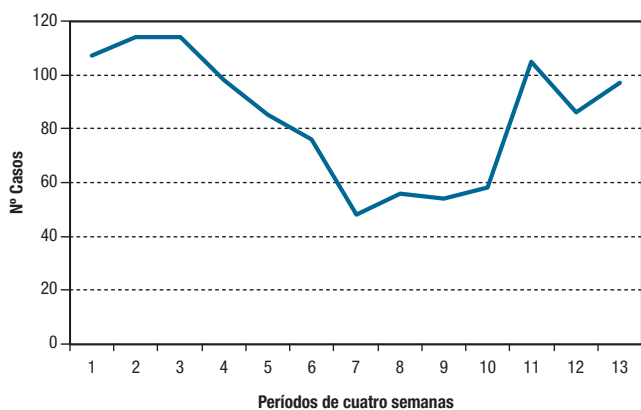
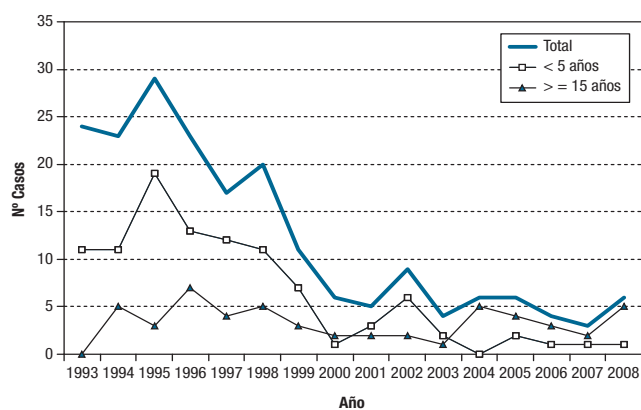


Figura 4

Distribución anual del número de casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Sistema de Información Microbiológica. España, 1993-2008



## Comentarios

Las características epidemiológicas de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* han cambiado desde la introducción de la vacuna conjugada frente a Hib en niños menores de 5 años. Hay numerosos estudios que describen una disminución de la incidencia de la enfermedad invasiva por Hib en este grupo de edad del 99% después de la introducción de la vacuna<sup>9-12</sup>. En España hay varios estudios en Comunidades Autónomas que también muestran una disminución similar<sup>4-5</sup>. El análisis de los datos del SIM ha mostrado la misma tendencia descendente en el tiempo aunque la disminución de los casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* en menores de 5 años comienza en 1995, tres años antes de la introducción de la vacuna en el calendario vacunal. Esto podría ser debido a que la vacuna estaba siendo utilizada desde su comercialización en España en 1993.

En adultos la situación epidemiológica de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* es diferente. Un estu-

dio reciente sobre el cambio de la epidemiología de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* llevado a cabo en Illinois entre 1996 a 2004 muestra un aumento de la incidencia en adultos, especialmente en personas mayores de 65 años<sup>9</sup>. El análisis de los datos del SIM muestra un aumento del número de casos de enfermedad invasiva desde 1999 aunque cuando analizamos los casos de enfermedad invasiva por Hib la tendencia se ha mantenido estable en adultos desde 1993. El aumento de incidencia en adultos se debe en algunos estudios a cepas de *H. influenzae* no tipables hecho que no podemos constatar en nuestro estudio por no tener suficiente información sobre el serotipado de las cepas.

Antes de la introducción de la vacuna el riesgo de enfermedad invasiva por *H. influenzae* era mayor entre los 6 y 12 meses de edad, más del 85% de los casos ocurrían en menores de 5 años y más del 65% en menores de 2 años. En nuestro estudio el 29% de los casos eran menores de 5 años antes de la introducción de la vacuna y este porcentaje bajó a un 8% después de la introducción de la misma aumentando, en cambio este por-

centaje en los mayores de 65 años. El número de casos notificados de enfermedad invasiva por *H. influenzae* en hombres es mayor que en mujeres para todos los grupos de edad. La distribución por sexo y edad varió según el cuadro clínico de presentación. En el grupo de aislamientos en LCR observamos un predominio en menores de 5 años y en hombres para este grupo de edad y de mujeres para el grupo de edad de mayores de 65 años. En cambio los aislamientos en sangre fueron más frecuentes en hombres para todos los grupos de edad y el 42% fueron mayores de 65 años.

En relación a la estacionalidad en el estudio de 1998 de incidencia de enfermedad invasiva en España<sup>3</sup> se encontró un marcado patrón estacional con un pico en los meses fríos del año ocurriendo el 53,3% de los casos entre los meses de octubre y enero. En la Comunidad Valenciana se encontró que la infección presentaba un patrón estacional con máxima incidencia en invierno y primavera<sup>5</sup>. En nuestro estudio hemos encontrado un pico en invierno acumulando en esos meses el 30,5% de los casos de todo el año.

La enfermedad invasiva por *H. influenzae* ha disminuido en niños menores de 5 años de edad desde la introducción de la vacuna conjugada frente a Hib en el calendario. Sin embargo, ha aumentado en los últimos años en adultos y probablemente debido a cepas de *H. influenzae* no tipables. Por ello es necesario, además de continuar con la vigilancia de la enfermedad invasiva por *H. influenzae*, profundizar en el desarrollo de estudios sobre esta enfermedad en la población adulta.

## Bibliografía

- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Vol. 2. New York: Churchill Livingstone; 2005:2369-78.
- Shamez Ladhani, Fiona Nely, Paul T. Heath, bernadette Nazareth, Richad Roberts, Mary P.E. Slack, Jodie McVernon, Mary E. Ramsay. Recommendations for the prevention of secondary *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease. Journal of Infection (2009) 58, 3-14.
- I. Pachón, A. Muñoz, A. Tormo, C. Amela, P. Martín, J. Villoita, J. Campos. Estudio de incidencia de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en España. Bol Epidemiol Semanal 1998; 6 (5), 49-52.
- Domínguez A. "Enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* b en Cataluña: impacto de la vacunación". En: Campins Martí M y Moraga Llop FA: Vacunas 2001. Prous Science, Barcelona 2001; 89-92.
- M Goicoechea Sáez, AM Fullana Montoro, P Momparler Carrasco, MJ Redondo Gallego, J Brines Solanes y FJ Bueno Cañigral. Enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* antes y después de la campaña de vacunación en la población infantil de la Comunidad Valenciana (1996-2000). Rev Esp Salud Pública 2002; 76: 197-2006.
- WHO. WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Wkly Epidemiol rec 2006; 81: 445-52.
- Campos J, Román F, Oteo J et al. Infections due to *Haemophilus influenzae* serotype e: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Infect Dis 2003; 37: 841-5.
- J Campos, M Hernando, F Román, M Pérez-Vázquez, B Aracil, J Oteo, E Lázaro, F de Abajo and the Group of Invasive *Haemophilus* Infections of the Autonomous Community of Madrid, Analysis of Invasive *Haemophilus influenzae* Infections after Extensive Vaccination against H. influenzae Type b. J Clin Microbiol 2004; 42: 524-529.
- Dworkin MS, Park L, Borchardt SM. The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease, especially in persons > or = 65 years old. Clin Infect Dis. 2007; 44 :810-6.
- Tsang RS, Mubareka S, Sill ML, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* in Manitoba, Canada, in the postvaccination era. J Clin Microbiol 2006; 44: 1530-35.
- Centers for Disease Control and Prevention. Progress towards elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children: United States, 1987-1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47:993-8.
- Bisgard KM, Kao A, Leake J, Strebel PM, Perkins BA, Wharton M. *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994-1995: near disappearance of a vaccine-preventable childhood disease. Emerg Infect Dis 1998; 4:229-37.

## Análisis de datos y realización del informe:

M<sup>a</sup> José Pardo, Lucía Sobrino, Martina García, Luisa Velasco, Pilar Soler.  
Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.