

Santiago, 25 de enero de 1996

**VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE CUADRO INVASIVOS
PRODUCIDOS POR EL HAEMOPHILUS INFLUENZAE b**

INTRODUCCIÓN

Haemophilus influenzae b (Hib) es un cocobacilo Gram negativo, capsulado, productor de infecciones severas bacterémicas, comúnmente denominadas “Enfermedades invasoras” y otras de menor gravedad que, por limitarse al tracto respiratorio superior, pueden ser denominadas “Enfermedades de diseminación canalicular”. Entre las bacterémicas se describen: septicemias, meningitis aguda, celulitis de mejilla u otras localizaciones, artritis, neumonía, pericarditis, epiglotitis, bacteremia sin foco (“oculta”) y, ocasionalmente, otras.

Entre las de diseminación canalicular se describen: otitis media, sinusitis adenoiditis agudas, conjuntivitis, celulitis periorbitarias consecutivas a sinusitis aguda.

CONCEPTOS MICROBIOLÓGICOS

Dentro del género Haemophilus y especie influenzae, se reconocen seis serotipos de antigenicidad capsular diferente: a, b, c, d, e y f, siendo el b el serotipo de mayor trascendencia clínica en pediatría. Sin embargo, los Haemophilus influenzae más abundantes en patología médica son aquellos que carecen de cápsula y se denominan por tanto “no tipificables”. Mientras que estos acapsulados constituyen parte de la flora microbiana residente en el 60 a 90% de los niños o adultos y ocasionan casi exclusivamente enfermedades de diseminación canalicular a toda edad, los Hib se recuperan tan sólo en un 2 a 5% de las secreciones faríngeas de preescolares y raramente en adultos. La mayor virulencia de Hib radica en su capacidad de eludir la fagocitosis en individuos que carecen de inmunidad específica. Este poder antifagocitario es conferido por su cápsula polisacárida – poliribofosfato (en inglés: PRP).

INMUNIDAD ESPECÍFICA

La portación faríngea transitoria del Hib desde los 18 meses de vida es un inductor de inmunidad humoral específica: probablemente contribuyen a este fenómeno natural otras especies bacterianas residentes en las mucosas y con antigenicidad cruzada con Hib. Se ha establecido que una concentración sérica de anticuerpos anti PRP superior a 0,1 microgramo/ml confiere resistencia al poder invasor del Hib. En esto se basa el empleo de vacunas elaboradas con la cápsula bacteriana. Gracias a esta elevación natural y progresiva de los anticuerpos anti PRP, las enfermedades invasoras causadas por el Hib son infrecuentes sobre los cuatro años de vida. Se sabe, además, que las

vacunas conjugadas con diferentes proteínas disminuyen en forma considerable la condición de portación faríngea del Hib, probablemente por el desarrollo de inmunidad local, impactando favorablemente en el control de la infección y posterior enfermedad invasora en comunidades con altas coberturas de vacunación. De este último concepto puede inferirse que la portación natural del Hib debe ser un buen inductor de inmunidad local faríngea, razón por la cual es improbable su hallazgo en faringe de adultos y niños mayores.

EPIDEMIOLOGÍA

El patrón epidemiológico de las infecciones por Hib en nuestro país es similar al de la población pediátrica general norteamericana, es decir, una elevada incidencia de enfermedad en etapas muy precoces de la infancia. Las infecciones graves por Hib son reconocidas en Chile como un problema de Salud Pública, con una mayor cuantificación de la situación epidemiológica en la Región Metropolitana en base a información de laboratorio.

Extrapolando esta situación a nivel nacional, se estima una tasa de 39,5 casos de enfermedad invasiva por 100.000 menores de 5 años. El 80% de los casos corresponde al menor de 18 meses.

La transmisión se produce de persona a persona por contacto directo con un portador asintomático o con un caso clínico o a través de la vía respiratoria.

Se estima que el 60% de los cuadros clínicos invasores causados por Hib corresponden a Meningitis Bacteriana Aguda (M.B.A.) cuya letalidad oscila entre 5 y 30%; las secuelas neurológicas mayores y menores alcanzan al 30% de los casos. El impacto de morbimortalidad de otras formas clínicas no ha sido estimado en forma sistemática.

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y SU JUSTIFICACIÓN

La introducción, a partir del 2º semestre de 1996, de la vacunación anti Hib en lactantes al Programa Ampliado de Inmunizaciones, debe acompañarse de la evaluación de su impacto en las cohortes vacunadas, mediante la vigilancia exhaustiva de las enfermedades invasoras causadas por Hib en ellos.

DEFINICIONES

Caso sospechoso: Todo niño entre dos meses y menor de cinco años de edad que presenta un cuadro clínico sugerente de bacteremia presuntamente causada por Hib, caracterizado por fascie séptica: meningitis bacteriana aguda, septicemia, artritis séptica, celulitis facial o con otras localizaciones y sin puerta de entrada cutánea, neumonía condensante o pleuroneumonía adquiridas en la comunidad, pericarditis purulenta, epiglotitis, bacteremia “oculta”.

Caso probable: Caso sospechoso, cuyas muestras (hemocultivos, L.C.R. u otras provenientes de cavidades estériles) sean positivas al Gram, examen directo para cocobacilos Gram (-), o al cultivo, en el laboratorio de origen local, para *Haemophilus* sp.

Caso compatible: Aquel en que cumpliendo los requisitos de enfermedad invasora y procedimientos de laboratorio para la identificación de género y especie, no se efectuó la serotipificación, quedando rotulado como *Haemophilus influenzae*.

Caso confirmado: Es el caso probable cuyas muestras sean positivas para *Haemophilus sp.* y que se confirma por el Laboratorio del Hospital Base del Servicio de Salud o por el de Referencia Nacional del Instituto de Salud Pública (I.S.P.) mediante las pruebas bioquímicas y serológicas que es tipo b.

Toda cepa proveniente de casos confirmados deberá enviarse al Instituto de Salud Pública. A su vez, si el Servicio no dispone de recursos para confirmar las muestras, éstas deberán enviarse al I.S.P.

Contacto: Cualquier persona que vive o que ha compartido con un caso probable de enfermedad invasora causado por Hib al menos cuatro horas diarias durante los cinco días previos a la hospitalización. El factor más importante es la duración del contacto con el caso índice.

NOTA: No se considera en estas categorías el hallazgo de Hib en secreciones de patología respiratoria alta o en mucosas de individuos asintomáticos.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE Hib

Ver anexo 1

INVESTIGACIÓN DEL CASO

1. La investigación del caso sospechoso debe ser iniciada por el personal de enfermería que tiene el primer contacto con el paciente. Se le deberá tomar hemocultivos (2), L.C.R. u otros fluidos de cavidades cerradas, según indique el médico tratante y en las condiciones señaladas en el anexo 1.
2. Si las muestras del caso sospechoso resultan positivas para *Haemophilus sp.* se inicia el proceso de investigación como Caso Probable de infección invasora ocasionada por Hib. Por lo tanto, es imprescindible la comunicación oportuna por parte del laboratorio al equipo de epidemiología de resultados positivos para Hib.
3. Se informará dentro de 24 horas al encargado de Epidemiología del Servicio de Salud vía télex, fax o teléfono, con los siguientes datos:
 - nombre
 - edad
 - comuna
 - hospital
 - fecha de investigación
 - hipótesis diagnóstica

El equipo de Epidemiología debe enviar la ficha de investigación del caso probable al Departamento de Epidemiología del Nivel Central, con todos los datos del caso y manejo de contactos, en el plazo máximo de tres semanas desde el inicio de la investigación.

NOTIFICACIÓN

Una vez confirmado el diagnóstico, la notificación de la enfermedad invasora por Hib debe ingresarse a través del RMC-14 a los sistemas de notificación habituales.

MEDIDAS DE CONTROL

I. DEL PACIENTE:

1. Medidas preventivas: aislamiento respiratorio del paciente, hasta 24 horas después del inicio de la terapia antimicrobiana.
2. Antibioterapia: en caso de Meningitis Bacteriana Aguda (M.B.A.), se utilizan las cefalosporinas de 3ª generación. En otras localizaciones puede considerarse otras alternativas: Ampicilina, Cloramfenicol, Cefuroxima, asociaciones con inhibidores de betalactamasa, según experiencia local y disponibilidad de recursos.
3. Duración del tratamiento: en caso de M.B.A., neumopatía no complicada, artritis, epiglotitis y bacteremia oculta, se trata por 7 a 10 días. En caso de pericarditis, neumonía supurativa u otras, según la respuesta clínica, se trata por 14 días.
4. Quimioprofilaxis (Q.P.): con el objetivo de erradicar el Hib del portador, todo caso de enfermedad invasora que no haya recibido cefalosporina de 3ª generación debe recibir quimioprofilaxis, pues es la única forma de asegurar la erradicación del agente causal. El ideal es dar la Rifampicina mientras el niño está hospitalizado y cuando tolera bien la vía oral.

II. DE CONTACTOS

Frente a un caso índice probable o confirmado, deberá efectuarse la investigación de contactos en el hogar.

1. Si hay menores de cinco años en el hogar, se procederá a realizar la Q.P., toda vez que existan en este grupo etario niños no vacunados contra Hib. En este caso, se debe administrar Q.P. a todos los integrantes del hogar, adultos y niños. No se justifica Q.P. si todos los niños bajo cinco años pertenecientes al grupo familiar están vacunados.

Quimioprofilaxis: Rifampicina.

Individuos hasta 30 Kg. de peso: 20 mg. x Kg. día en una sola toma, por cuatro días.

Adultos y niños sobre 30 Kg. de peso: 600 mg. x Kg. día en una sola toma, por cuatro días.

Nota: la frecuencia diaria y la duración es diferente a lo recomendado para la enfermedad meningocócica; sin embargo, si se hubiese iniciado quimioprofilaxis con el esquema para esta última enfermedad y se confirma Hib, se recomienda prolongar por dos días más, de acuerdo con esta norma.

La Q.P. se deberá iniciar lo antes posible, dentro de las 48 horas después del diagnóstico del caso probable, sin límite máximo de días, dado que el objetivo es erradicar el Hib.

Si en el hogar no viven menores de cinco años, no corresponde hacer quimioprofilaxis.

La definición de esquema completo o incompleto de vacuna anti-Hib dependerá del esquema de vacunación que haya recibido y la edad del niño.

2. Si un integrante del grupo familiar es inmunocomprometido (con alteraciones del sistema inmune humoral, celular o mixtas), aunque haya recibido su esquema de vacunación completo, recibirán quimioprofilaxis todos los contactos del hogar, cualquiera sea su edad.
3. Contactos de jardín infantil, salas cunas e instituciones cerradas: si el contacto del caso índice con los niños de la institución es de 25 horas por semana o más y existen menores de cinco años con esquema de vacunación incompleta, corresponde indicar la quimioprofilaxis.
Si en un período inferior a 60 días se presentan dos casos, la Q.P. se extenderá a todos los niños y al personal.

ESQUEMAS DE INMUNIZACION VIGENTES EN CHILE

(Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) M.M.W.R. 1993: 42:1-12)

Vacuna		Edad de vacunación	Serie primaria
HbOC (HIB TITER MR)	PRP-T (Act HIB MR)	2 – 4 y 6 meses	3 dosis
HbOC-DPT (Tetramune MR)	PRP-DT (TETRA act HIB MR)	2 – 4 y 6 meses	3 dosis
PRP-OMP (Pedvax HIB MR)		2 y 4 meses	2 dosis

Registre claramente en la ficha de investigación el tipo de vacuna, edad y dosis recibidas por el paciente.

Vacunación completa:

3 dosis de vacuna anti Hib autorizada en el país en niños vacunados a partir de los 2 meses de vida.

2 dosis de vacuna anti Hib autorizada en el país en niños vacunados a partir de los 6 meses de vida.

1 dosis de vacuna anti Hib autorizada en el país en niños vacunados a partir de los 18 meses de vida.

ANEXO 1

INTRODUCCIÓN

Haemophilus influenzae es un cocobacilo gram negativo, pleomórfico, que solamente crece en medios de cultivo enriquecidos, pues requiere de hemina (factor X) y NAD (factor V) para su desarrollo. Para su cultivo en laboratorio se recomienda el uso de agar chocolate. El agar sangre corriente (sangre de cordero) no proporciona los elementos nutritivos necesarios para su desarrollo, sin embargo, se puede sugerir la utilización del fenómeno de satelitismo sembrando una estria de *Staphylococcus aureus*, que proporcionará NAD o factor V. Esta placa no debe reemplazar al agar chocolate, puesto que su rendimiento es menor.

Los medios de cultivo utilizados para tales fines deben someterse a control de calidad para asegurarse que permiten buen crecimiento de este microorganismo.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Es absolutamente necesario investigar los casos sospechosos con estudios bacteriológicos.

a) Tipo de muestra:

1. Hemocultivo: obtener 2 muestras de sangre de acuerdo al protocolo de rutina para pediatría (ver Manual de Procedimientos Técnicos de Laboratorio Clínico, Instituto de Salud Pública, 1994).
2. Líquido cefaloraquídeo: tomar una muestra de LCR a todos los niños menores de 6 meses sospechosos y a todos los niños con compromiso de sistema nervioso central. Procesar la muestra de acuerdo al Manual de Procedimientos Técnicos de Laboratorio Clínico, Instituto de Salud Pública, 1994. No se recomienda el uso de técnicas rápidas (aglutinación o coaglutinación) puesto que han sido reportadas como de menor sensibilidad y especificidad, además de su alto costo. Estos ensayos no pueden reemplazar al cultivo y tinción de gram.
3. Otros líquidos o muestras normalmente estériles: líquido articular, pleural, aspirado de abscesos y otros. Proceder de acuerdo al Manual de Procedimientos Técnicos de Laboratorio Clínico, Instituto de Salud Pública, 1994.

b) Tinción de Gram: todas las muestras obtenidas deben ser examinadas con tinción de Gram. Es importante en muestras de LCR recorrer microscópicamente toda la lámina antes de reportarla como negativa.

c) Incubación e identificación: los medios de cultivo una vez sembrados, deben ser incubados a 35 - 37°C, en una atmósfera con 5 - 10 % de CO₂ (esto puede conseguirse en un tarro de vela y la humedad es dada por toalla de papel húmeda al fondo). Examinar diariamente hasta por 72 horas antes de informarse como negativo. El hemocultivo debe incubarse 7 días antes de informar como negativo.

Las colonias de *H. influenzae*, a las 24 horas, miden alrededor de 1 mm de diámetro y son translúcidas o ligeramente grises. Dan un olor característico, debido a la producción de indol a partir del triptofano del medio.

El estudio del requerimiento de factores X y V es una de las características más importantes que permite el diagnóstico de especie.

- d) **Susceptibilidad:** aproximadamente 15 a 30% de las cepas Hib aisladas en Chile son resistentes a la Ampicilina por el mecanismo de producción de β lactamasa. Este fenómeno es fácilmente detectable a través del test de la Cefinasa. Ver Manual de Procedimientos Técnicos de Laboratorio Clínico, Instituto de Salud Pública, 1994.

Entre el 15 al 20% de los Hib en Chile son resistentes al Cloramfenicol. Esta resistencia se detecta fácilmente con el test de CAT (Cloramfenicol Acetil Transferasa).

El National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) recomienda la utilización del medio HTM (Haemophilus Test Medium) para estudios de susceptibilidad (difusión en agar). Desafortunadamente, desde su introducción la experiencia ha sido menos que satisfactoria, especialmente para detectar resistencia a la Ampicilina en las cepas resistentes por el mecanismo de alteración de PBP (Penicillin binding proteins). Afortunadamente, este mecanismo de resistencia es raro (0,1 a 1%). El otro gran problema de HTM es la falta de crecimiento apropiado de algunas cepas y en la lectura de las zonas de inhibición por la aparición de bordes difíciles de interpretar. Debido a todo esto, el control de calidad del HTM debe ser acucioso (usar Cepa Hib ATCC 10211) y el envío de cepas al ISP es importante para hacer CIM. El E-Test puede también ser utilizado, pero es de alto costo.

- e) **Envío de cepas al Instituto de Salud Pública:** todas las cepas aisladas de las muestras mencionadas que sean sospechosas de H. influenzae deben ser enviadas al I.S.P. para mayores estudios. Esto incluirá identificación definitiva de especie, serotipificación, biotipificación y susceptibilidad a antimicrobianos.

Modo de envío:

- Sembrar la cepa en frasco o tubo de agar chocolate
- Incubar 24 horas en 5-10% en CO₂
- Sellar el tapón con parafilm, cinta adhesiva u otro
- Envolver el tubo en papel absorbente y colocarlo en un envase resistente
- Adjuntar formulario para envío de cepas al I.S.P., con todos los datos requeridos y enviar a temperatura ambiente.