ARGENTINA

Arch Pediatr Urug 2009; 80(1): 51-59

ARTÍCULO ORIGINAL

Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) en el Calendario Nacional de Argentina: portación nasofaríngea de Hib tras ocho años de su introducción

Dres. Viviana Romanin [1], Laura Chiavetta [2], María C. Salvay [1], María J. Chiolo [3], Mabel Regueira [2], Adriana Barrios [2], Gloria Califano [3], Salvador García [4], Angela Gentile [1]

Resumen

Introducción. *En el contexto del "Protocolo para una evaluación del Impacto de los Programas de Vacunación contra Haemophilus influenzae tipo b, en cuatro países latinoamericanos", auspiciado por la OPS, se efectuó un estudio en Argentina luego de 8 años de introducción de la vacuna anti-Hib.*

Objetivos. *Estimar el impacto de la vacunación anti-Hib mediante la evaluación de la tasa de portación nasofaríngea. Identificar factores asociados a la portación de Haemophilus influenzae.*

Métodos. *Estudio de corte transversal, junio 2005-abril 2006, en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" y el Hospital de NIños "Dr. Pedro de Elizalde".*

Las muestras de hisopado nasofaríngeo se procesaron en el INEI-ANLIS "Dr. Carlos Malbrán", se realizó cultivo en agar chocolate con bacitracina, se identificó H. influenzae mediante Gram, oxidasa, catalasa, requerimiento de factores y prueba de la porfirina. La serotipificación capsular se realizó por aglutinación en lámina con antisueros específicos y su confirmación por reacción en cadena de la polimerasa.

Población. *900 niños de 1 año y 700 de 5 años, con 3 y 4 dosis de vacuna, respectivamente.*

Resultados. *Hi se detectó en el 40% (641/1.600) de las muestras; entre los Hi, 4,8% (31/641) fueron capsulados. Los Hi capsulados fueron: 3 serotipo a, 1b, 3c, 5d, 7e y 12f. Sólo un niño de 1 año fue portador de Hib (tasa= 0,06%). Los factores asociados a la portación de Hi fueron: la edad, convivir con algún hermano menor de 18 años y concurrir a jardín maternal.*

Conclusiones. *Se halló una tasa de portación nasofaríngea de Hib muy baja, de 0,06%; por ello, no se pudieron analizar asociaciones. La edad, los contactos familiares y los extradomiciliarios se asociaron con la portación de Haemophilus influenzae.*

Palabras clave: HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B
VACUNAS CONTRA HAEMOPHILUS
ESTUDIOS TRANSVERSALES

1. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".
2. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas "Dr. Carlos Malbrán".
3. Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde".
4. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Ciudad de Buenos Aires.

La idea original y la confección del Protocolo, estuvieron a cargo de la Organización Panamericana de la Salud. El Protocolo fue aprobado por los Comités de Docencia e Investigación y Bioética de los hospitales de niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" y "Dr. Pedro de Elizalde.

Summary

Introduction. *As a part of the PAHO supported protocol "Evaluation of the impact of Haemophilus influenzae b vaccination programs in four Latinamerican countries", a study took place in Argentine 8 years after introduction of Hib vaccine.*

Objective. *To evaluate the impact of Hib vaccination measuring Nasopharyngeal Colonization (NC) rate and to identify factors associated to Haemophilus influenzae (HI) carrier status.*

Methods. *Cross-sectional study –from June 27th 2005 to April 12th 2006– in two pediatric hospitals, HNRG and PE. Nasopharyngeal swab specimens were processed in the INEI-ANLIS "Dr. C. Malbrán"; samples were cultured in chocolate agar medium containing bacitracin. Hi was identified with technics of Gram, oxidase, catalase, growth factors (V-X-XV) and test of porphyrin. Capsular serotypification was made by agglutination in lamina with specific antisera and the confirmation by polymerase chain reaction.*

Population. *900 children of 1 year of age, vaccinated with 3 doses and 700 children of 5 years, with 4 vaccine doses.*

Results. *Hi was detected in 40% (641/1.600) of samples, among Hi, 4,8% (31/641) were encapsulated (3 serotypes a, 1 b, 3 c, 5 d, 7 e, and 12 f). Only one child of 1 year was NC carrier of Hi type b (0.06%).*

Conclusions. *We found a very low NC Hib (0.06%) rate, for this reason associations could not be analyzed. The age, household and day care center contacts were associated with NC by Haemophilus influenzae.*

Key words: HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B
HAEMOPHILUS VACCINES
CROSS-SECTIONAL STUDIES

Introducción

Haemophilus influenzae es un cocobacilo gramnegativo que puede o no ser capsulado. De acuerdo con las propiedades antigénicas de la cápsula se describen seis tipos diferentes que se designan con letras minúsculas, desde la *a* hasta la *f*. Este agente se trasmite a través de las gotas de secreción respiratoria, ingresa al organismo, coloniza transitoriamente la nasofaringe (de semanas a meses) y sólo en una pequeña proporción de casos se disemina por vía hematógena para provocar enfermedad invasiva. En la era prevacunación se observó que, en el primer año de vida, el 2,8% de los niños sanos presentaban cultivo nasofaríngeo positivo para Hib, porcentaje que ascendía al 4% a los cinco años de edad; asimismo, 30%-90% de los niños pueden portar Hi no capsulados. El hacinamiento, la concurrencia a jardines maternales y la convivencia con un caso índice de enfermedad invasiva son factores que se asocian a mayores tasas de portación y de enfermedad por Hib [1-12].

Las manifestaciones clínicas difieren notablemente según el microorganismo posea o no cápsula.

Hasta el advenimiento de las vacunas conjugadas el tipo hallado con mayor frecuencia en infecciones invasivas era el b, causante de más del 95% de las enfermedades invasivas por Hi, y el segundo lugar correspondía al f. Hib era el agente etiológico más frecuente de la meningitis aguda bacteriana en menores de 5 años (exceptuando el período neonatal).

La mayoría de estas infecciones se daba en menores de 5 años, con mayor frecuencia en los menores de 1 año. La enfermedad invasiva también puede afectar otros órganos y sistemas; los cuadros más comunes son: epiglotitis, neumonía, artritis y celulitis [1,2,4,13,14].

Las cepas no capsuladas se asocian más con otro tipo de patología; pueden causar infección respiratoria, como otitis, sinusitis, traqueítis, bronquitis y neumonía; ocasionalmente en neonatos, sepsis y meningitis. En los casos de meningitis, debe estudiarse la condición del huésped [2,13].

Las vacunas Hib conjugadas comenzaron a utilizarse a fines de la década de 1980. Se dispone de datos epidemiológicos sobre la localización meníngea, cuya documentación bacteriológica es más factible. En la era prevacunación, la incidencia en EE.UU. comunicada, en promedio, era de 54 casos por 100.000; en Europa, 23 por 100.000 y en América latina oscilaba entre 20 y 50 por 100.000; luego de la introducción de la vacuna la incidencia cayó a menos de 1 caso por 100.000. En nuestro país, la meningitis por Hib mostró un marcado descenso en las tasas de incidencia desde el año 1998, luego de la incorporación de la vacuna al Calendario Nacional de Inmunizaciones. Las tasas nacionales se mantienen en

alrededor de 0,1 casos por 100.000 habitantes desde 1999; en el año 2006 se registraron 16 casos de meningitis por Hib en todo el país (figura 1) [15,16].

Pocas vacunas han logrado una disminución tan brusca de la carga de enfermedad y en tan poco tiempo como lo han hecho las de tipo conjugado. Existen indicios de que reducen la tasa de portación nasofaríngea en los niños vacunados por producción de Ig A secretoria local; esta situación elimina la portación y, por ende, la trasmisión; de modo tal que disminuye el riesgo de exposición en los no vacunados (protección gregaria o "de rebaño") [17-20].

En los programas de vigilancia epidemiológica, el estudio de la portación de Hib en niños adecuadamente vacunados se propone como un indicador útil para el monitoreo de la efectividad de los esquemas. Este estudio fue planteado para generar información que posibilitara evaluar el esquema de tres dosis y un refuerzo que adoptó el país en su Calendario Nacional. Futuros estudios en países que presentan un régimen de sólo tres dosis permitirán ampliar la información científica y corroborar la efectividad de las intervenciones.

Objetivo

- Estimar el impacto de la vacunación Hib en el país mediante la evaluación de la tasa de portación nasofaríngea al año de edad (tres dosis de vacuna) y a los cinco años de edad (cuatro dosis de vacuna).
- Identificar factores asociados a la portación de *Haemophilus influenzae.*

Población

La población comprendió a niños sanos de 1 y 5 años que acudían al Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez" o al Hospital "Dr. P. de Elizalde" para ser vacunados o para sus controles de salud. El procedimiento de selección estuvo a cargo de personal especialmente entrenado para conducir la encuesta de portación.

Criterios de inclusión para el grupo de 1 año:

- Edad ≥ 12 meses < 18 meses de vida.
- Haber recibido tres dosis primarias de vacuna Hib conjugada durante el primer semestre de vida (± 1 mes).
- No haber recibido el refuerzo de vacuna Hib conjugada en el segundo año de vida.
- Sin síntomas ni signos de enfermedad aguda en los siete días precedentes a la toma de muestra.
- No ser contacto intradomiciliario de un participante en el estudio.
- Consentimiento informado para la participación, firmado por la madre, el padre o el tutor legal.

Criterios de inclusión para el grupo de 5 años:

- Edad ≥ 60 meses y < 72 meses de vida.
- Haber recibido 3 dosis primarias de vacuna Hib conjugada durante el primer semestre de vida (± 1 mes).
- Haber recibido una dosis de refuerzo de vacuna Hib conjugada durante el segundo año de vida.
- Sin síntomas ni signos de enfermedad aguda en los 7 días precedentes a la toma de muestra.
- No ser contacto intradomiciliario de un participante en el estudio.
- Consentimiento informado para la participación, firmado por la madre, el padre o el tutor legal.

Material y métodos

Diseño del estudio

Observacional, de corte transversal, prospectivo en la recolección de datos.

Tamaño muestral

El cálculo se hizo en base a una tasa de portadores estimada para el grupo de 1 año de 1,0% (intervalo de confianza de 95%, 0,5-1,9) y de 3,0% para los de 5 años (intervalo de confianza de 95%, 1,9-4,5). El número de niños a estudiar correspondió a un total de 1.600 participantes repartidos en 900 niños de 1 año y 700 de 5 años.

Consentimiento informado

Se solicitó consentimiento informado de acuerdo a las normativas y lineamientos éticos estipulados en las pautas para la investigación en seres humanos CIOMS-2002, de la Organización Mundial de la Salud-Organización Panamericana de la Salud [21]. Este protocolo fue aprobado por los Comités de Docencia e Investigación y de Ética de los centros participantes.

Recolección de datos

Los datos de interés para el estudio de portación fueron registrados en un formulario individual de recolección de datos. La primera parte se destinó a la identificación del participante; la segunda permitía verificar los criterios de inclusión y documentar las fechas de administración de la vacuna Hib; una tercera sección interrogó acerca de contactos intradomiciliarios y extradomiciliarios y la última fue destinada a consignar la obtención de la muestra de secreción nasofaríngea.

Obtención y transporte de muestras de hisopado nasofaríngeo

Las muestras se obtuvieron con hisopos de alginato de calcio con mango flexible de aluminio.

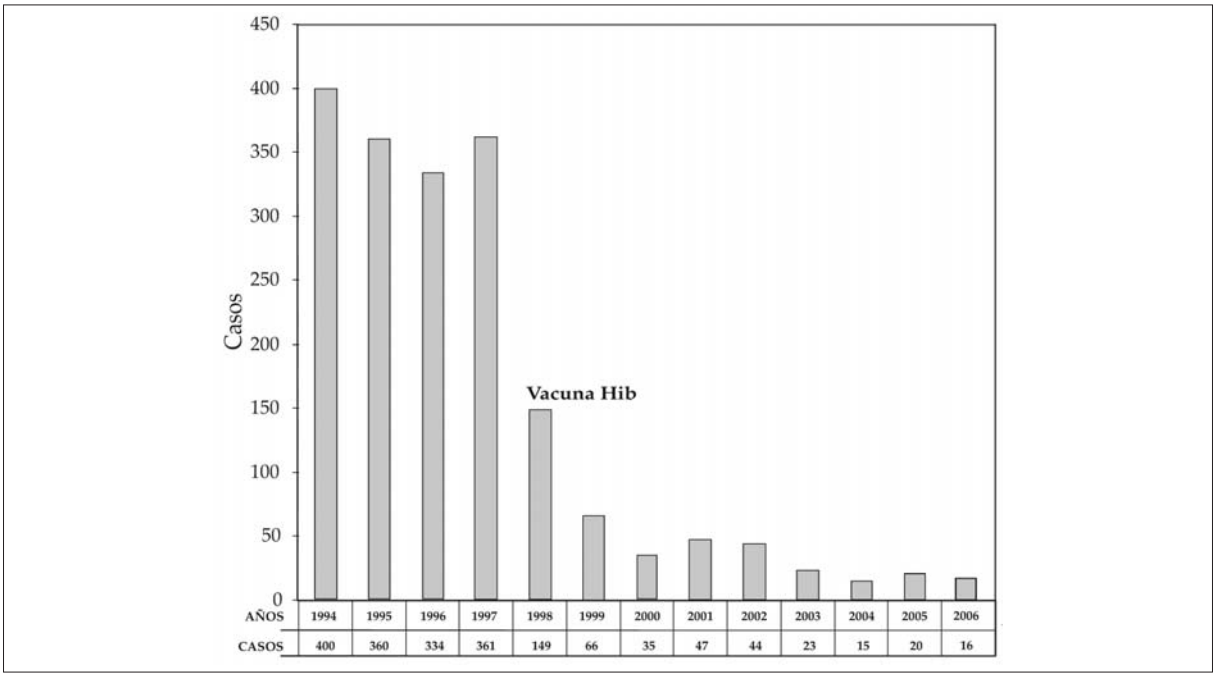

Figura 1. Distribución anual de casos de meningitis por *Haemophilus influenzae.* Argentina 1994-2006
Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SI.NA.VE)
Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación.

El hisopo se introducía siguiendo el piso de la nariz hasta tocar la pared posterior de la nasofaringe, donde permanecía al menos cinco segundos antes de ser retirado y colocado en el medio de transporte STGG (caldo tripticasa soyaglucosa-glicerol-leche descremada bacteriológica) para ser trasladado dentro de las 8 h al laboratorio de referencia para su procesamiento.

Procesamiento de las muestras

Se realizó cultivo en agar chocolate con bacitracina, se identificó *Haemophilus influenzae* mediante Gram, oxidasa, catalasa, requerimiento de factores y prueba de la porfirina. Se realizó detección de β-lactamasa por cefalosporina cromogénica y pruebas bioquímicas para biotipificación.

La serotipificación capsular se realizó por aglutinación en lámina con antisueros específicos de tipo y su confirmación por reacción en cadena de la polimerasa.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante el programa Epi Info versión 6.04 (CDC, Atlanta). La prueba de X^2 con la corrección de Yates o la exacta de Fisher, según correspondiera, se emplearon para comparar las proporciones entre los grupos analizados (variables categóricas). Los factores de riesgo fueron analizados mediante la razón de probabilidades (*Odds Ratio* [OR]) como medida de asociación, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para determinar los factores predictores independientes se efectuó un análisis multifactorial y para las variables categóricas se empleó el modelo de regresión logística múltiple (SPSS versión 11.5). Una probabilidad (p) < 0,05 fue considerada estadísticamente significativa.

Resultados

Desde el 27 de junio de 2005 hasta el 12 de abril de 2006 se enrolaron en el estudio 1.640 pacientes, de los cuales 1.600 cumplieron todos los criterios de inclusión (800 en cada hospital); 56,25% (900/1.600) correspondieron al grupo de 1 año mientras que 43,75% (700/1.600) pertenecieron al grupo de 5 años (figura 2).

El análisis de los contactos domiciliarios reveló que 61% (970/1.600) compartía el hogar con hermanos menores de 18 años y el 15% (239/1.600) convivía con otros menores (no hermanos); por lo tanto, predominó la población que compartía el hogar con algún otro menor (69%= 1.110 niños).

Por otra parte, el 36% compartía el hogar con más de dos adultos.

En cuanto a los contactos extradomiciliarios, sólo 6% del grupo de niños de 1 año concurría a jardín mater-

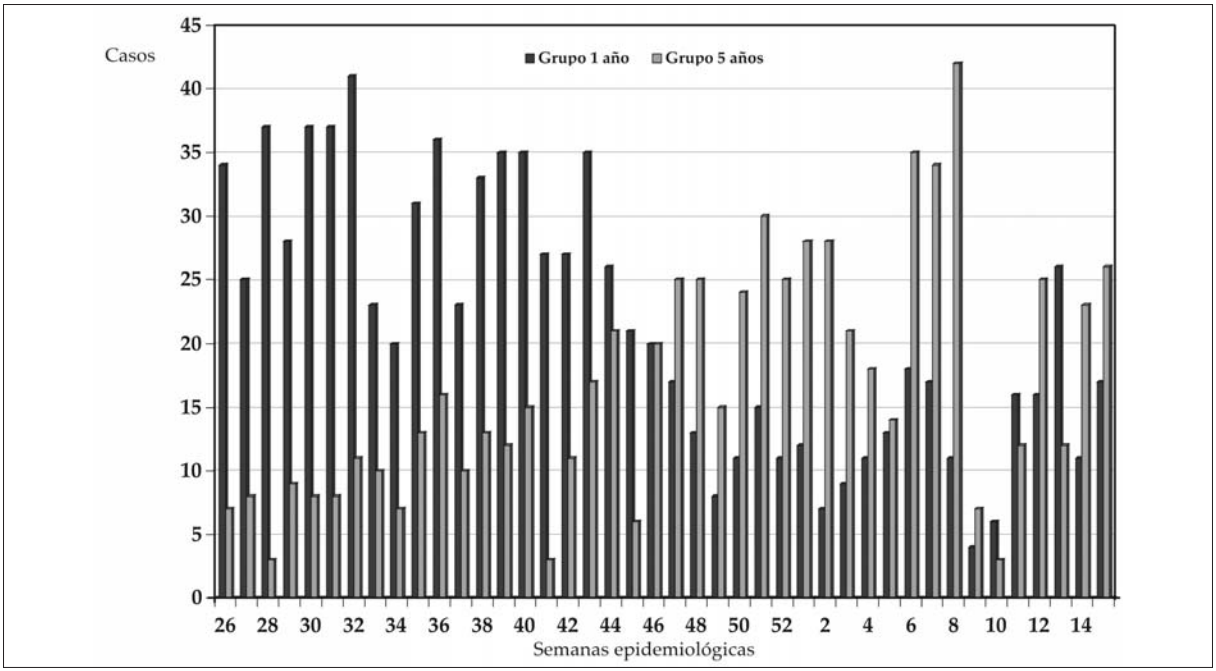

Figura 2. Casos incorporados por semana epidemiológica. 27 de junio 2005 - 12 de abril 2006. N=1.600

Tabla 1. Tasas de portación nasofaríngea de *Haemophilus influenzae*

Grupo	No capsulados %	Capsulados %	Hi capsulados tipo b %	Hi capsulados no b %
Ambos grupos n=1.600	38,1 (610)*	1,94 (31)	0,06 (1)	1,87 (30)
Grupo de 1 año n=900	41,3 (372)	2,22 (20)	0,11 (1)	2,11 (19)
Grupo de 5 años n= 700	34,0 (238)	1,57 (11)	0	1,57 (11)

* Número entre paréntesis: cifra absoluta de aislamientos de *Haemophilus influenzae.*

nal; mientras que en el grupo de cinco años, el 83% asistía a algún establecimiento preescolar.

Datos de portación

El aislamiento bacteriológico fue positivo para *Haemophilus influenzae* en el 40% (641/1.600) de las muestras. El 44% (392/900) de los cultivos (hisopados nasofaríngeos) en los niños de 1 año fueron positivos; mientras que en los de 5 años los cultivos fueron positivos en el 36% de los casos (249/700).

El 95,2%(610/641) de las muestras de *Haemophilus influenzae* correspondieron a no capsulados mientras que 4,8% (31/641) de ellas resultaron capsulados.

En los niños de 1 año el 94,9% (372/392) y el 5,1% (20/392) correspondieron a no capsulados y a capsulados, respectivamente, mientras que en el grupo de 5 años el 95,6% (238/249) fueron no capsulados y el 4,4% (11/249) capsulados (tabla 1).

Las características de los 31 Hi capsulados fueron las siguientes:

- Distribución de serotipos: tres aislamientos fueron serotipo a, un serotipo b, tres serotipo c, cinco serotipo d, siete serotipo e, 12 serotipo f. Correspondían al grupo de 1 año: dos aislamientos serotipo a, un serotipo b, dos serotipo c, un serotipo d, cuatro serotipo e, 10 serotipo f.
  Sólo un niño de un año con tres dosis de vacuna fue portador de *Haemophilus influenzae* tipo b, por lo que resultó una tasa de portación de 0,06% para el total de la muestra, de 0,11% para el grupo de un año y de 0% para el grupo de 5 años (tabla 1).
- Distribución de biotipos: 24 biotipo I, 6 biotipo II y un biotipo IV (entre los cuales pertenecían al grupo de 1 año: 16 biotipo I, 3 biotipo II y 1 biotipo IV).

Tabla 2. Factores asociados a la portación nasofaríngea de *Haemophilus influenzae* en el análisis univariado

Factor	Nº de niños	Haemophilus influenzae	
	n	n	OR
Edad			
Grupo de 1 año	900	392 (44)*	1,40 (1,13-1,73)** p= 0,001
Grupo de 5 años	700	249 (36)	referencia
Hermanos< 18 años			
Alguno	970	409 (42)	1,25 (1,01-1,55) p= 0,04
Ninguno	630	232 (37)	referencia
Concurrir a jardín maternal			
Sí	54	34 (63)	2,32 (1,26-4,28) p=0,005
No	846	358 (42)	referencia

* Número entre paréntesis: porcentaje.
** Número entre paréntesis: intervalo de confianza 95%.

- Producción de betalactamasa: 3 de 31 aislamientos capsulados resultaron positivos (9,7%), lo cual representó el 10% (2/20) de los Hi capsulados del grupo de 1 año y el 9,1% (1/11) de los niños de 5 años.

Factores de riesgo asociados a la portación

Al realizar el análisis unifactorial, los factores asociados a la portación de *Haemophilus influenzae* fueron: la edad (los niños del grupo de 1 año presentaron mayores tasas que los de 5 años), convivir con algún hermano menor de 18 años y concurrir a jardín maternal (tabla 2). No se encontró asociación entre la portación de *Haemophilus influenzae* y la convivencia con menores de 18 años que no fueran hermanos o con más de 2 adultos; tampoco con la concurrencia a preescolar.

Debido a que sólo un niño fue portador de *Haemophilus influenzae* tipo b y sólo 3 muestras de *Haemophilus influenzae* poseían betalactamasa no se pudieron analizar asociaciones en estas poblaciones.

El análisis multifactorial identificó los siguientes factores predictores independientes asociados a la portación de *Haemophilus influenzae*: edad (1 año); convivencia con algún hermano menor de 18 años; concurrencia a jardín maternal (tabla 3).

Discusión

El hallazgo de *Haemophilus influenzae* en el 40% de las muestras de nuestro estudio concuerda con los de otros autores que dan cifras del 3%-19% para adultos y del 44%-81% en niños menores de dos años. Los factores que intervienen en la portación son múltiples y no están totalmente claros. Los mecanismos del huésped responsables de la eliminación de los patógenos no son bien conocidos, pero una buena respuesta inmunitaria local podría prevenir la colonización y limitaría su duración; frente a una respuesta local pobre, la portación se prolongaría. Se describen tres patrones de portación: eliminación rápida de la cepa inicial, colonización prolongada con la cepa inicial y colonización secuencial con diferentes cepas. Los adultos en general se colonizan con una sola cepa, los niños tienen varias al mismo tiempo. La duración de la colonización con Hi no capsulados varía de 2 semanas a 5 meses. Dentro de los 3 meses, el 90% de las cepas iniciales se hace indetectable y el 78% de los niños permanecen colonizados menos de 2 meses. En ocasiones, las diferencias en la portación pueden atribuirse a diferencias metodológicas, como: toma de muestra, técnicas de cultivo, número y secuencia de muestras [1,2,22].

Como sucede con otros gérmenes de la vía respiratoria, como *Streptococcus pneumoniae* varios factores favorecen la portación de *Haemophilus influenzae*: edad, condiciones de hacinamiento y convivencia con otros menores (tanto en el hogar como en instituciones).22-25 En nuestro estudio, los niños del grupo de 1 año presentaron mayores tasas de portación (44%) que los niños de 5 años (36%) y ser contacto domiciliario (hermanos) de

Tabla 3. Factores asociados a la portación nasofaríngea de *Haemophilus influenzae* en el análisis multifactorial (n=1.600)

Factor	Haemophilus influenzae		
	OR	IC95%	p
Edad			
Grupo de 1 año	1,43	(1,16-1,76)	p= 0,001
Grupo de 5 años		referencia	
Hermanos< 18 años			
Alguno	1,40	(1,13-1,73)	p= 0,001
Ninguno		referencia	
Concurrir a jardín maternal			
Sí	2,41	(1,36-4,28)	p= 0,002
No		referencia	

menores de 18 años también resultó un factor asociado a la portación. Por otra parte, si bien sólo 6% del grupo de niños de 1 año concurrían a jardín maternal, se encontró en ellos mayor proporción de portadores de Hi.

La población de nuestro estudio, cuyo criterio de inclusión requería un esquema de vacunación completa para la edad, presentó una tasa de portación de Hib muy baja, de 0,06% para el total de la muestra, de 0,11% para el grupo de 1 año y ausencia de portación para el grupo de 5 años. Las bajas tasas de portación halladas en el estudio permiten asumir que el esquema del país, con tres dosis iniciales y un refuerzo, es un esquema realmente efectivo.

En la distribución de biotipos predominó el biotipo I. Los microorganismos que se aíslan de pacientes con meningitis son, sobre todo, biotipo I [(1)]. En los niños estudiados, el serotipo predominante dentro de las formas capsuladas fue el f, lo cual refleja cierta coincidencia con lo que sucedía en la etapa prevacunación, en la cual el f era el segundo serotipo de importancia en la enfermedad invasiva por Hib [(2)]. Con posterioridad a la reducción de la incidencia de esta patología no se observaron fenómenos de reemplazo por otros serotipos capsulados diferentes al b o por cepas no tipificables [(26,27)]. De todos modos, una vigilancia epidemiológica continua permitirá controlar esta evolución.

Los programas de inmunización contra Hib mostraron una efectividad que superó lo esperado en función de las tasas de cobertura de vacunación alcanzadas en la comunidad. Este efecto de inmunidad colectiva (gregaria) o protección "de rebaño", es atribuido a la capacidad de las vacunas conjugadas de reducir la portación nasofaríngea de Hib y, por ende, el riesgo de exposición de los individuos no inmunizados [(15,17,18)].En contraposición con lo anteriormente mencionado, algunos autores han encontrado, pese a tener altas coberturas de vacunación, tasas de 2,2%-13,2% de portadores de Hib, por lo que habría que considerar otros factores intervinientes en la reducción de la portación: esquemas, tipo de vacuna utilizada y características de la población.22 En Gran Bretaña, la enfermedad invasiva se redujo desde el comienzo de la vacunación en 1992, pero una combinación de factores todavía no bien aclarados determinó que la incidencia comenzara a aumentar desde 1999. Se ha descripto el primer brote de Hib (2002) en un jardín de infantes en niños con vacunación completa para su calendario (tres dosis en el primer año de vida, sin refuerzo en el segundo año), 10 años después de la introducción de la vacuna al Calendario Nacional [(28,29)].

Con estos datos, más el descenso de la incidencia de Hib evidenciado por el sistema de vigilancia epidemiológica, un cambio del esquema en nuestro país (implementación de un esquema de tres dosis como existe en otros países de Latinoamérica) no sería oportuno, ya que la efectividad del esquema actual es realmente importante.

Nuestro estudio refleja la prevalencia de portación de Hib en población seleccionada, adecuadamente va-

cunada para la edad. El monitoreo de la efectividad de los programas de inmunización y la evaluación de los progresos hacia la eliminación de la enfermedad requiere acciones de vigilancia sostenida de la enfermedad en su conjunto, que abarca diferentes aspectos. Consideramos que se debería: notificar todas las formas invasivas de Hi en forma completa (con inclusión de: edad, procedencia, antecedente de vacunación, formas clínicas) y no sólo los casos de meningitis, como se realiza actualmente; trabajar en conjunto con redes de laboratorio para realizar la serotipificación estandarizada de todos los aislamientos de enfermedad invasiva por Hi. Esto último constituiría un indicador de la sensibilidad del sistema de vigilancia y permitiría detectar la aparición de enfermedad invasiva por cepas no b, cuya importancia clínica no puede ser soslayada, sobre todo en meningitis, y cuyo comportamiento debe ser estrechamente monitorizado a fin de detectar tempranamente eventuales cambios en el patrón epidemiológico [14,16,27,30].

Por último, este estudio permite avanzar en la búsqueda de información para lograr el esquema óptimo para el país; los datos indican que, por el momento, el Calendario actual en relación a esta vacuna no debería sufrir modificaciones.

Conclusiones

Se halló una tasa de portación nasofaríngea de Hib muy baja, de 0,06%; por ello no se pudieron analizar asociaciones. La edad, los contactos familiares y los extradomiciliarios se asociaron a la portación de *Haemophilus influenzae.*

Agradecimientos

A todo el plantel de enfermería de ambos vacunatorios, cuya desinteresada y valiosa colaboración nos permitió lograr el adecuado desarrollo de este trabajo.

Referencias bibliográficas

1. **Mendelman PM.** Haemophilus influenzae. En: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed. Filadelfia: WB Saunders; 1992. Págs. 1117-1140.
2. **American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases.** Haemophilus influenzae. En: Pickering LK (ed). Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2003. Págs. 357-365.
3. **Moxon ER.** Haemophilus influenzae. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. Buenos Aires: Panamericana; 2002. Págs. 2877-2888.
4. **Centers for Disease Control and Prevention.** Haemophilus influenzae type b. En: Atkinson W, Humiston S (eds). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 5th ed. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 1999. Págs. 119-134.
5. **Michaels RH, Poziviak CS, Stonebraker FE, et al.** Factors affecting pharyngeal Haemophilus influenzae type b colonization rates in children. J Clin Microbiol Infect Dis 1976; 4: 413-7.
6. **Howard AJ, Dunkin KT, Millar GW.** Nasopharyngeal carriage and antibiotic-resistance of Haemophilus influenzae in healthy children. Epidemiol Infect 1988; 100: 193-203.
7. **Gessner B, Sutanto A, Steinhoff M, et al.** A population based survey of Haemophilus influenzae type b nasopharyngeal carriage prevalence in Lombok Island, Indonesia. Pediatr Infec Dis J 1998; 17:S179-82.
8. **Montgomery JM, Lehman D, Smith T, et al.** Bacterial colonization of the upper respiratory tract and its association with acute lower respiratory infection in Highland children of Papua New Guinea. Rev Infect Dis 1990; 12: S1006-16.
9. **Bijlmer HA, Evans NL, Campbell H, el al.** Carriage of Haemophilus influenzae in healthy Gambian children. Trans R Soc Trop Med Hyg 1989; 83: 831-5.
10. **Hussey GD, Coetzee G, Hitchcock J, et al.** Carriage of Haemophilus influenzae in Cape Town children. S Afr Med J 1994; 84: 135-7.
11. **Gómez E, Moore A, Sánchez J, Kool J, et al.** The epidemiology of Haemophilus influenzae type b carriage among infants and young children in Santo Domingo, Dominican Republic. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 782-6.
12. **Forleo-Neto E, de Oliveira CF, Maluf CO, et al.** Decreased point prevalence of Haemophilus influenzae type b oropharyngeal colonization by mass immunization of Brazilian children less than 5 years of age with Hib polyrribosylribitol phosphate polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in combination with Diphtheria-Tetanus-toxoids-Pertussis vaccine. J Infect Dis 1999; 180: 1154-8.
13. **Comité Nacional de Infectología Pediátrica.** Haemophilus influenzae b. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2000. Págs. 597-608.
14. **Slack MP, Azzopardi HJ, Hargreaves RM, et al.** Enhanced surveillance of invasive Haemophilus influenzae disease in England, 1990-1996: impact of conjugate vaccines. Pediatr Infect Dis J 1998; 17:S204-207.
15. **Peltola H.** Worldwide Hib disease at the beginning of the 21st. Century: Global Análisis 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: 302-317.
16. Enfermedades Inmunoprevenibles e Inmunizaciones. Meningitis por Haemophilus influenzae. Boletín Epidemiológico Nacional. Ministerio de Salud de la Nación; 2002. Págs. 18-19.
17. **Barbour M, Mayon-White R, Coles C, et al.** The impact of conjugate vaccine on carriage of Haemophilus influenzae type b (Hib). J Infect Dis 1995; 171: 93-8.
18. **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: 982-6.

19. **Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E, et al.** Carriage of Haemophilus influenzae type b in children after widespread vaccination with conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 589-93.
20. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)/Organización Mundial de la Salud. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Ginebra 2002. Disponible en: http://www.bioetica.ops-oms.org/E/docs/CIOMS.pdf, [Acceso el 9 Junio de 2005].
21. **García Rodríguez J, Fresnadillo Martínez M.** Dynamics of nasopharyngeal colonization by potencial respiratory pathogens. J Antimicrobial Chemotherapy 2002; 50:S59-73.
22. **Peerbooms P, Engelen M, Stokman D, et al.** Nasopharyngeal carriage of potential bacterial pathogens related to day care attendance, with special reference to the molecular epidemiology of Haemophilus influenzae. J Clin Microbiol 2002; 40: 2832-6.
23. **Da Silva B, Marin J.** An epidemiological study of Haemophilus influenzae at a Brazilian day care center. Braz J Infect Dis 2001; 5: 260-8.
24. **St Sauver J, Marrs CF, Foxman B, et al.** Risk factors for otitis media and carriage of multiple strains of Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae. Emerg Infect Dis 2000; 6: 622-30.
25. **Lipsitch M.** Bacterial Vaccines and Serotype replacement: lessons from Haemophilus influenzae and prospects for Streptococcus pneumoniae. Emerg Infect Dis 1999; 5: 336-45.
26. Progress toward elimination of Haemophilus influenzae Type b invasive disease among infants and children-United States, 1998-2000: Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 2002; 51: 234-7.
27. **McVernon J, Morgan P, Mallaghan C, et al.** Outbreak of Haemophilus influenzae type b disease among fully vaccinated children in a day-care center. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 38-41.
28. **Trortter CL, Ramsay ME, Slack MP.** Rising incidence of Haemophilus influenzae type b disease in England and Wales indicates a need for a second catch-up vaccination campaign. Commun Dis Public Health 2003; 6: 55-8.
29. **Sciarrota J, Vay C, Rocca Rivarola M, et al.** Meningitis por Haemophilus influenzae tipo C en un paciente previamente sano. Rev Hosp Niños B. Aires 2001; 43:213-215.

Correspondencia: Dra. Viviana Romanin
Correo electrónico: vromanin@arnet.com.ar

Las referencias bibliográficas presentadas en Archivos de Pediatría del Uruguay son adaptadas a la normativa de Vancouver. Las citas de los artículos pertenecientes al Cono Sur se presentan como en la versión original, siendo responsable de su presentación el Comité Editorial del país correspondiente.