

176

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"DR. FEDERICO GÓMEZ"

CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD
INVASIVA POR *Haemophilus influenzae* TIPO b EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"DR. FEDERICO GÓMEZ"
1991-2000.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

P R E S E N T A :

SUBDIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DR. RODOLFO NORBERTO JIMÉNEZ JUÁREZ

U. N. A. M.

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARICRUZ JUÁREZ ESCOBAR



MÉXICO, D.F.

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

SEPTIEMBRE, 2002

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A DIOS NUESTRO SEÑOR,
PORQUE GRACIAS A EL SE
ME HA PERMITIDO LLEGAR
HASTA DONDE ESTOY

A MIS PADRES QUE ME DIERON
LA HERENCIA MAS GRANDE
QUE ES LA EDUCACIÓN

A ROCIO, RODRIGO Y EMILIO POR SU
COMPENSIÓN Y EL TIEMPO QUE HAN
SACRIFICADO PARA AYUDARME
A LOGRAR MIS METAS.

A LOS NIÑOS DE MÉXICO
POR BRINDARNOS LA
OPORTUNIDAD DE APRENDER.

ANTECEDENTES.

Las enfermedades infecciosas en pediatría han sufrido importantes oscilaciones a través de los tiempos. Es conocido desde Hipócrates las fluctuaciones tanto en estaciones del año como en gravedad de ciertas enfermedades infecciosas, que en un principio se trato de explicar por factores climáticos. Dos mil años más tarde Sydenham llamo nuevamente la atención sobre estos fenómenos y trato de explicarlo por las condiciones climáticas y cósmicas. Poco después en el siglo XIX el descubrimiento de las bacterias hizo olvidar las especulaciones anteriores, para asignar a la etiología microbiana el factor principal en las enfermedades infecciosas. Sin embargo, durante el siglo XX se observo que el conocer la biología de las bacterias no basta para explicar las oscilaciones de las enfermedades infecciosas a través de los tiempos, por estos hechos en la actualidad las enfermedades infecciosas se tienden a tomar atención al ecosistema en el que se esta trabajando, la biología de las bacterias, y las características del huésped en el que se desarrolla la infección, y explicar las enfermedades infecciosas de la interrelación de estos tres factores. Durante toda la historia de la humanidad las enfermedades infecciosas han sido un problema de salud pública en todo el mundo, por lo que se han buscado acciones para promover y proteger la salud. Uno de los mejores ejemplos que hay es que la simple mejora en las condiciones de vida ha contribuido a la disminución de la morbilidad de las enfermedades infecciosas y la demostración más clara la ofrecen las diferencias que hay entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo, ya que en estos las enfermedades infecciosas tiene una alta morbilidad y además son la principal causa de mortalidad. De acuerdo al INEGI en estadísticas de 1999 la neumonía y gastroenteritis ocupan el segundo y tercer lugar de mortalidad en México en la edad pre-escolar y las neumonías ocupan el cuarto lugar en la edad escolar.

Las formas invasivas de la enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) son: meningitis, neumonía, septicemia, artritis séptica, epiglotitis, celulitis e incluso nefritis tubulo-intersticial, y se presentan con mayor frecuencia en niños menores de 4 años y en personas que tienen susceptibilidad a infecciones por gérmenes encapsulados (agammaglobulinemia, VIH/SIDA, anemia de células falciformes, etc). De acuerdo al reporte de Peltola² la enfermedad invasiva más frecuente por Hib (excluyendo la neumonía no bacterémica) en todo el mundo es la meningitis ocupando un 52% del total, en segundo lugar esta la neumonía con 12%, posteriormente le siguen la epiglotitis con 10% y la sepsis con 8%. Al momento de separar los datos entre países subdesarrollados y desarrollados

observamos que hay una mayor incidencia en meningitis en países subdesarrollados con una tasa de 60 por 100,000 habitantes menores de 4 años contra una tasa de 32 por 100,000 habitantes menores de 4 años en países desarrollados, en otras entidades como son la artritis séptica, osteomielitis, celulitis y otras sin incluir la neumonía no bacterémica las tasas de incidencia para países subdesarrollados y desarrollados son las mismas con 12 por 100,000 menores de 4 años y en cuanto a la epiglotitis curiosamente la mayor incidencia esta en los países desarrollados con una tasa de 13 por 100,000 menores de 4 años, mientras que en países subdesarrollados es de <1 por 100,000 menores de 4 años. La mortalidad de estas entidades también se obtuvieron por separado encontrándose un mayor porcentaje de mortalidad en países en desarrollo; la meningitis con un porcentaje de mortalidad de 30% en países en vías de desarrollo, y de 5% en países desarrollados, en epiglotitis un porcentaje de 20% en países en desarrollo y de 2% en países desarrollados y en entidades como artritis séptica, osteomielitis, celulitis excluyendo la neumonía no bacterémica el porcentaje de mortalidad fue de 10% en países en vías de desarrollo y de 2% en países desarrollados. Los datos del estudio de Peltola² no incluyen la neumonía no bacterémica en la mayor parte de sus datos ya que en la mayor parte de los estudios realizados en el mundo al evaluar la enfermedad invasiva por Hib se refiere a la neumonía que presenta bacteriemia y que los estudios para determinar etiología de neumonías sin bacteriemia son costosos, invasivos y a veces no es viable su realización. Sin embargo, hay una serie de estudios en donde se realizó punción-aspiración pulmonar para determinar el agente etiológico, se han reportado incidencias sumamente altas por Hib, como en Nueva Guinea²⁹ donde la incidencia es de 2,860 casos por 100,000 menores de 4 años por un año.

En México tanto la meningitis como la neumonía son dos problemas de salud pública ya que de acuerdo a las estadísticas del INEGI en 1999 la neumonía ocupó el tercer lugar de mortalidad infantil y la cuarta causa de muerte en edad escolar, mientras que la meningitis ocupó el décimo lugar en mortalidad infantil y el decimonoveno en la población escolar.

En México se considera de acuerdo a las estadísticas del INEGI que la neumonía es la tercera causa de muerte en la población infantil con una tasa de mortalidad de 112.6/10,000 nacidos vivos registrados y la cuarta causa de muerte en la población escolar con una tasa de mortalidad de 8.1/10,000, sin que se especifiquen etiologías, mientras que la meningitis ocupa el décimo lugar en mortalidad infantil con una tasa de mortalidad de 4.8/10,000 nacidos vivos registrados, mientras que en la etapa pre-escolar ocupa el lugar número

19 con una tasa de 0 5/10,000, también sin que se describa por el agente etiológico.

En América Latina existen estudios sobre la etiología de las neumonías por el método de punción-aspiración pulmonar sabiéndose que *Haemophilus influenzae* es el segundo agente causal de las neumonías, sin embargo no hay datos específicos sobre sus serotipos, incluyendo Hib³¹ por lo que de forma directa no se ha logrado detectar su verdadera incidencia y lo que se ha hecho es recurrir a datos indirectos, en un estudio reciente en Gambia³² se evaluó la eficacia de vacuna conjugada para Hib (PRP-T) en la prevención de la neumonía y la meningitis encontrándose una disminución del 25% de la incidencia en neumonías, de acuerdo a estos datos, si consideramos que el 25% de las neumonías son causadas por Hib la tasa de incidencia en países subdesarrollados estaría calculada en 300 por 100,000 menores de 4 años por año, lo que hablaría de una incidencia cinco veces mayor que la de meningitis.

H influenzae tipo b (Hib) es un coco-bacilo gram negativo el cual es causa de múltiples enfermedades en el ser humano, es una bacteria capsulada, lo que le brinda protección de la fagocitosis por parte de las células del sistema reticuloendotelial y a que es necesario que para su fagocitosis primero sea opsonizado por anticuerpos y por el sistema del complemento *H influenzae* tipo b coloniza la orofaringe de aproximadamente del 2 al 5% y se ha encontrado que los pacientes con formas invasivas invariablemente son portadores de la bacteria³, por lo que se asume que la puerta de entrada de las formas invasivas pudiera ser a partir del epitelio respiratorio^{15, 16}. Además mediante el modelo de la rata lactante se ha demostrado la presencia de la bacteria en la sangre horas después de la colonización de la nasofaringe (cuando no hay anticuerpos contra la cápsula) debido a esto la eliminación de Hib del torrente sanguíneo no es eficiente y la bacteria puede entrar y reproducirse en el líquido cefalorraquídeo vía plexos coroides a través del rompimiento de los capilares inflamados, y de esta misma forma puede alojarse --posterior a una bacteriemia- en cualquier otro sitio estéril del organismo, siendo este el mecanismo por el cual se desarrollan las formas invasivas

Algunos niños tienen una mayor susceptibilidad a infecciones invasivas por Hib, estas en su mayoría tienen que ver con factores del huésped, en especial su sistema inmune. Hib al ser una bacteria encapsulada tiene como barrera de defensa su cápsula que le permite evitar la opsonización por anticuerpos no

específicos y con ello evitar su depuración por el sistema retículo-endotelial; es por esto que el sistema inmune humoral juega un rol trascendental en la defensa del organismo contra Hib, por lo que todo paciente que tenga déficit de la inmunidad humoral, tiene una mayor susceptibilidad de enfermedad invasiva por Hib, ejemplos de estos son: agamaglobulinemia, déficit selectivo de IgG₂¹⁹, deficiencias del complemento, etc.; además los pacientes asplénicos tienen una mayor susceptibilidad para este tipo de infecciones debido a que en este órgano es donde se lleva a cabo la depuración de bacterias ya opsonizadas por el sistema retículo-endotelial

Se han descrito factores de riesgo de tipo social⁶ como el que la madre sea soltera, el grado de escolaridad materna, la presencia de hacinamiento, la presencia de más de un fumador en casa y algunos de estos influyen de manera especial en que los niños no sean vacunados de forma adecuada, ya sea con esquemas incompletos con la vacuna conjugada contra Hib, con inmunizaciones tardías o incluso con un nulo esquema de inmunizaciones, la presencia de fumadores en casa puede aumentar el riesgo de portadores asintomáticos y con ello facilitar que se presenten enfermedades por Hib^{3,6}.

La mortalidad de la infección por Hib es de 15-23% (ver tablas 1 y 2) en menores de 4 años en todo el mundo de acuerdo con la revisión de Peltola², la meningitis fue la principal causa de muerte (30%), y la enfermedad invasiva más frecuente (53%), la neumonía fue la segunda enfermedad más importante con una mortalidad del 13 al 24%.

La incidencia de las enfermedades invasivas por *H. influenza b* (Hib) ha disminuido en la última década en todo el mundo posterior al inicio de la vacunación contra este microorganismo^{2,5,6}, el impacto de esta vacuna a incidido en la morbilidad infantil en todos los países en donde se ha implementado y ha hecho que en algunos de los países tanto desarrollados como en vías de desarrollo forme parte de los programas oficiales de vacunación como ocurre en Chile, E U A. y México⁴ (1999)

Debido a la elevada morbilidad y mortalidad de estas infecciones en todo el mundo, se desarrolló una vacuna en la década de los setentas basado en el polirribosil ribitol fosfato (PRP) constituyente antigénico capsular. En varios estudios se demostró que no infería adecuada inmunidad en menores de 18 meses: por ejemplo en un estudio doble ciego de Peltola³¹ en 1974 realizado en Finlandia en una serie de 50,000 niños vacunados, para determinar la

eficacia en la inducción de la inmunidad en niños de 3 meses a 5 años encontró que tres semanas después de la primera dosis de la vacuna Hib-PRP en menores de 18 meses los títulos de anticuerpos se encontraban por debajo de los títulos considerados como protectores ($0.15 \mu\text{cg/ml}$). En los niños de 3 a 5 meses 91% no tenían niveles de anticuerpos protectores, en el grupo de 6 a 11 meses 58% y en el grupo de 12 a 17 meses el 20%, el 50% de los niños menores de 18 meses tenían menor cantidad del título de anticuerpos considerados como protectores aun después de un año y medio de haber recibido dos dosis de la vacuna. Además, no se observó erradicación de los portadores de nasofaringe

Posteriormente, se desarrolló la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b, la cual consiste en una proteína que está asociada al polisacárido con lo que se mejora la presentación y procesamiento del antígeno y de esta forma despierta una mejor respuesta inmune en el huésped, proporcionando una inmunidad elevada que supera el 90% de efectividad (tabla 3) y con lo que se ha logrado disminuir importantemente la morbilidad por enfermedad invasiva. A la fecha actual se cuentan con tres tipos de vacunas conjugadas: 1) Polisacárido PRP asociado a toxoide diftérico de cepa mutante; 2) Polisacárido PRP asociado a toxoide tetánico; 3) Polisacárido PRP asociado al complejo de proteínas de membrana externa de *N. meningitidis*

Dentro de la evaluación de la vacuna conjugada contra Hib ligada a toxoide diftérico Eskola³⁴ y colaboradores en 1987 publicaron un estudio realizado en Finlandia en donde participaron 60,000 niños, en este estudio se aplicó las dosis a los 3, 4, 6 y 14 meses, se evaluó la respuesta serológica posterior a la vacunación encontrándose que los títulos de la media geométrica a los 4 y 6 meses son $0.07 \mu\text{cg/ml}$ y a los 7 meses de $0.42 \mu\text{cg/ml}$, (después de tres dosis de la vacuna) no se registró los títulos de anticuerpos posterior al refuerzo a los 14 meses de edad. El porcentaje de protección de esta vacuna en contra de enfermedad invasiva por Hib fue del 83%. Black²⁶ y colaboradores realizaron un estudio en población de E.U.A. en donde participaron 61,080 niños, a los cuales se les vacunaron a los 2, 4 y 6 meses, encontrándose una efectividad del 100% con un intervalo de confianza del 95% cuando habían recibido dos y tres dosis y solo se encontraron dos casos de enfermedad invasiva por Hib cuando solo recibieron 1 dosis. (Efectividad de 74%)

Dentro de la evaluación para la vacuna conjugada contra Hib ligada al complejo de proteínas de membrana de *N. meningitidis* Santosham²⁷ realizó un estudio doble ciego en población de Indios Navajos de E.U.A. (en los

cuales hay una mayor prevalencia de enfermedades invasivas por Hib) de 1988 a 1990, aplicándoles la vacuna o placebo; la primera dosis fue entre los 42 y 90 días de vida, la segunda dosis a los 70 días y la tercera dosis a los 146 días de vida. Participaron 5190 niños; recibiendo la vacuna 2588 niños y el resto fue el grupo control, se encontró que dos meses después de la primera dosis el 90% de los niños tenían títulos de anticuerpos protectores con una media geométrica de 0.97 $\mu\text{cg/ml}$, dos meses después de la segunda dosis el 91% de los niños vacunados tenían anticuerpos protectores y la media geométrica del título de anticuerpos fue de 1.35 $\mu\text{cg/ml}$, no se dió la tercera dosis y a los 8 meses de la segunda dosis el porcentaje de niños con anticuerpos protectores disminuyó a 76% con una media geométrica de títulos de anticuerpos de 0.4 $\mu\text{cg/ml}$ al igual que a los 18 meses de edad, los títulos de anticuerpos obtenidos en el grupo vacunado fue estadísticamente significativo en relación con el grupo control. La efectividad de la vacuna en la prevención de enfermedad invasiva por Hib fue de 93%.

En cuanto a la vacuna conjugada con toxoide tetánico Hodgson²⁸ realizó un estudio en el Reino Unido en menores de 6 meses aplicando esta vacuna a los 2, 3 y 4 meses de edad y los resultados encontrados fueron una alta inmunogenicidad con una disminución estadísticamente significativa en los niños vacunados de enfermedades invasivas por Hib, calculándose una efectividad de la vacuna del 95% sin que se estudiaran porcentajes de seroconversión

En países latinoamericanos como Chile se ha disminuido hasta en 90% la incidencia de enfermedad invasiva por H. Influenza b³⁵ de acuerdo con el reporte de Lagos en 1996 en donde se evaluó a la vacuna conjugada PRP-T encontrándose una efectividad del 91.7% para los niños que recibieron tres dosis de la vacuna. Se reporto además una protección del 91.3% contra meningitis y 80% contra neumonía y empiema. Sin que se reporte porcentaje de seroconversión.

En México se ha comenzado la inmunización en niños pequeños ha partir de los 2 meses de edad en forma privada a partir de 1992 y como parte del programa de Vacunación Universal por parte de la Secretaria de Salud a población abierta a partir de enero de 1999, sin que se tengan cifras objetivas sobre la incidencia y mortalidad de las formas invasivas por *H influenzae* tipo b antes y después de la era vacunal, ha pesar de que la vacuna forma parte del esquema básico de vacunación oficial desde hace tres años (1999) y

como esquema piloto en clínicas el Instituto Mexicano del Seguro Social desde 1993.

En México existen los tres tipos de vacunas para su aplicación, para la población abierta se hace con la vacuna pentavalente la cual contiene la vacuna conjugada contra Hib (PRP-OMP) la vacuna DPT y la vacuna contra hepatitis B. A nivel privado se cuentan con las tres vacunas conjugadas contra Hib (PRP-OMP, PRP-D, PRP-I). La Academia Americana de Pediatría¹⁸ (AAP) recomienda la vacunación con dosis a los 2,4 y 6 meses de edad con una dosis de refuerzo a los 18 meses. El esquema de vacunación oficial en México es una dosis a los 2, 4 y 6 meses sin refuerzo a los 18 meses (de acuerdo a la cartilla Nacional de Vacunación). De tal manera que no sabemos con exactitud si se ha logrado disminuir la incidencia y la morbi-mortalidad de las infecciones invasivas por Hib en niños menores de 4 años y que alternativas pueden ofrecerse.

JUSTIFICACIÓN.

Haemophilus influenzae tipo b es una bacteria que provoca infecciones sistémicas de gran importancia en la edad pediátrica como meningitis, neumonía, sepsis, artritis séptica entre otras, las cuales son una de las principales causas de hospitalización y de gastos médicos y económicos durante las mismas, además de que las secuelas dejan incapacidad funcional en los pacientes afectados con los subsiguientes gastos económicos para la familia y la sociedad. Durante la década anterior se comenzó con el uso rutinario de la vacuna contra Hib en menores de 18 meses en los países industrializados con lo que en estos países se observó una disminución importante de la incidencia de la enfermedad invasiva por Hib, en México se comenzó la vacunación universal contra Hib en 1999 como parte de los programas oficiales de vacunación. Sin embargo no existen datos reales sobre la incidencia y mortalidad de la enfermedad invasiva por *H influenzae* tipo b antes y posterior al inicio del empleo de la vacuna conjugada en México por lo que consideramos importante evaluar esta situación epidemiológica durante la década pasada.

OBJETIVO.

1. Se determinó la incidencia y la mortalidad de las enfermedades invasivas por *H influenzae* tipo b en la población pediátrica ingresados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el periodo del 1 enero de 1991 al 31 de diciembre de 2000.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio descriptivo, retrospectivo y retrolectivo para lo que se realizó una revisión de expedientes de todos los pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México, con alguna enfermedad invasiva por Hib. El análisis estadístico se llevó a cabo con la prueba de Xi cuadrada con tablas de 2x2 para la asociación entre variables cualitativas, además de las medidas de tendencia central para las variables cuantitativas continuas. La mortalidad se expresó como porcentaje de los casos de la serie y la morbilidad con respecto a los ingresos por año al Hospital Infantil de México de niños menores de 5 años.

JUSTIFICACIÓN.

Haemophilus influenzae tipo b es una bacteria que provoca infecciones sistémicas de gran importancia en la edad pediátrica como meningitis, neumonía, sepsis, artritis séptica entre otras, las cuales son una de las principales causas de hospitalización y de gastos médicos y económicos durante las mismas, además de que las secuelas dejan incapacidad funcional en los pacientes afectados con los subsiguientes gastos económicos para la familia y la sociedad. Durante la década anterior se comenzó con el uso rutinario de la vacuna contra Hib en menores de 18 meses en los países industrializados con lo que en estos países se observó una disminución importante de la incidencia de la enfermedad invasiva por Hib, en México se comenzó la vacunación universal contra Hib en 1999 como parte de los programas oficiales de vacunación. Sin embargo no existen datos reales sobre la incidencia y mortalidad de la enfermedad invasiva por *H influenzae* tipo b antes y posterior al inicio del empleo de la vacuna conjugada en México por lo que consideramos importante evaluar esta situación epidemiológica durante la década pasada.

OBJETIVO.

1. Se determinó la incidencia y la mortalidad de las enfermedades invasivas por *H influenzae* tipo b en la población pediátrica ingresados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el periodo del 1 enero de 1991 al 31 de diciembre de 2000.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio descriptivo, retrospectivo y retrolectivo para lo que se realizó una revisión de expedientes de todos los pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México, con alguna enfermedad invasiva por Hib. El análisis estadístico se llevó a cabo con la prueba de Xi cuadrada con tablas de 2x2 para la asociación entre variables cualitativas, además de las medidas de tendencia central para las variables cuantitativas continuas. La mortalidad se expresó como porcentaje de los casos de la serie y la morbilidad con respecto a los ingresos por año al Hospital Infantil de México de niños menores de 5 años.

JUSTIFICACIÓN.

Haemophilus influenzae tipo b es una bacteria que provoca infecciones sistémicas de gran importancia en la edad pediátrica como meningitis, neumonía, sepsis, artritis séptica entre otras, las cuales son una de las principales causas de hospitalización y de gastos médicos y económicos durante las mismas, además de que las secuelas dejan incapacidad funcional en los pacientes afectados con los subsiguientes gastos económicos para la familia y la sociedad. Durante la década anterior se comenzó con el uso rutinario de la vacuna contra Hib en menores de 18 meses en los países industrializados con lo que en estos países se observó una disminución importante de la incidencia de la enfermedad invasiva por Hib, en México se comenzó la vacunación universal contra Hib en 1999 como parte de los programas oficiales de vacunación. Sin embargo no existen datos reales sobre la incidencia y mortalidad de la enfermedad invasiva por *H influenzae* tipo b antes y posterior al inicio del empleo de la vacuna conjugada en México por lo que consideramos importante evaluar esta situación epidemiológica durante la década pasada.

OBJETIVO.

1. Se determinó la incidencia y la mortalidad de las enfermedades invasivas por *H influenzae* tipo b en la población pediátrica ingresados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el periodo del 1 enero de 1991 al 31 de diciembre de 2000.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio descriptivo, retrospectivo y retrolectivo para lo que se realizó una revisión de expedientes de todos los pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México, con alguna enfermedad invasiva por Hib. El análisis estadístico se llevó a cabo con la prueba de Xi cuadrada con tablas de 2x2 para la asociación entre variables cualitativas, además de las medidas de tendencia central para las variables cuantitativas continuas. La mortalidad se expresó como porcentaje de los casos de la serie y la morbilidad con respecto a los ingresos por año al Hospital Infantil de México de niños menores de 5 años.

CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Niños menores de 5 años al momento del diagnóstico.
2. Ingresados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
3. Caso corroborado , ya sea en vida o pos-mortem de enfermedad invasiva por Hib (meningitis, neumonía, artritis séptica, osteomielitis, sepsis), abarcando el periodo del 1 de enero de 1991 al 31 de diciembre de 2000.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

1. Mayores de 5 años.
2. Caso no confirmado por laboratorio de enfermedad invasiva por Hib.
3. Diagnóstico realizado fuera del tiempo que abarca el estudio.
4. Expediente extraviado o incompleto

HIPÓTESIS

Al ser un estudio de serie de casos, descriptivo no requiere hipótesis.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Enfermedad invasiva: Es una enfermedad sistémica como meningitis, artritis séptica, sepsis, neumonía, que es producida por Hib corroborándose su etiología por laboratorio, mediante cultivo de la bacteria de algún sitio estéril del organismo o bien por coagulación en látex

Edad: Variable cuantitativa discontinua medida en meses para menores de 1 año y años y meses para mayores de 1 año.

Sexo: Variable dicotómica femenino o masculino de acuerdo a fenotipo.

Esquema de vacunación: Variable cuantitativa discontinua, medida en número de dosis de la vacuna conjugada contra Hib al momento del diagnóstico de la enfermedad invasiva.

Sepsis: Foco localizado de infección (óseo, articular, neumónico, meningitis, etc) asociado a datos de respuesta inflamatoria sistémica

CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Niños menores de 5 años al momento del diagnóstico.
2. Ingresados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
3. Caso corroborado , ya sea en vida o pos-mortem de enfermedad invasiva por Hib (meningitis, neumonía, artritis séptica, osteomielitis, sepsis), abarcando el periodo del 1 de enero de 1991 al 31 de diciembre de 2000.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

1. Mayores de 5 años.
2. Caso no confirmado por laboratorio de enfermedad invasiva por Hib.
3. Diagnóstico realizado fuera del tiempo que abarca el estudio.
4. Expediente extraviado o incompleto

HIPÓTESIS

Al ser un estudio de serie de casos, descriptivo no requiere hipótesis.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Enfermedad invasiva: Es una enfermedad sistémica como meningitis, artritis séptica, sepsis, neumonía, que es producida por Hib corroborándose su etiología por laboratorio, mediante cultivo de la bacteria de algún sitio estéril del organismo o bien por coagulación en látex

Edad: Variable cuantitativa discontinua medida en meses para menores de 1 año y años y meses para mayores de 1 año.

Sexo: Variable dicotómica femenino o masculino de acuerdo a fenotipo.

Esquema de vacunación: Variable cuantitativa discontinua, medida en número de dosis de la vacuna conjugada contra Hib al momento del diagnóstico de la enfermedad invasiva.

Sepsis: Foco localizado de infección (óseo, articular, neumónico, meningitis, etc) asociado a datos de respuesta inflamatoria sistémica

CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Niños menores de 5 años al momento del diagnóstico.
2. Ingresados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
3. Caso corroborado , ya sea en vida o pos-mortem de enfermedad invasiva por Hib (meningitis, neumonía, artritis séptica, osteomielitis, sepsis), abarcando el periodo del 1 de enero de 1991 al 31 de diciembre de 2000.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

1. Mayores de 5 años.
2. Caso no confirmado por laboratorio de enfermedad invasiva por Hib.
3. Diagnóstico realizado fuera del tiempo que abarca el estudio.
4. Expediente extraviado o incompleto

HIPÓTESIS

Al ser un estudio de serie de casos, descriptivo no requiere hipótesis.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Enfermedad invasiva: Es una enfermedad sistémica como meningitis, artritis séptica, sepsis, neumonía, que es producida por Hib corroborándose su etiología por laboratorio, mediante cultivo de la bacteria de algún sitio estéril del organismo o bien por coagulación en látex

Edad: Variable cuantitativa discontinua medida en meses para menores de 1 año y años y meses para mayores de 1 año.

Sexo: Variable dicotómica femenino o masculino de acuerdo a fenotipo.

Esquema de vacunación: Variable cuantitativa discontinua, medida en número de dosis de la vacuna conjugada contra Hib al momento del diagnóstico de la enfermedad invasiva.

Sepsis: Foco localizado de infección (óseo, articular, neumónico, meningitis, etc) asociado a datos de respuesta inflamatoria sistémica

Neumonía: Infección del parénquima pulmonar caracterizada por fiebre, tos con expectoración, A la exploración física pudiéndose encontrar estertores crepitantes, aumento de la transmisión de las vibraciones vocales, submatidez

Artritis séptica: inflamación supurativa del espacio articular caracterizado por aumento de volumen, limitación de la movilidad articular, calor y eritema local

Meningitis: Estado inflamatorio de las leptomeninges y del espacio subaracnoideo. Clínicamente se manifiesta en la etapa del recién nacido y lactante por fiebre, rechazo a la vía oral, crisis convulsivas y alteraciones del estado de alerta. En niños mayores se puede presentar por cefalea, vómitos, fiebre, crisis convulsivas, alteraciones del estado de alerta y signos de Kerning, Brudzisnky, Binda y rigidez de nuca a la exploración física.

RESULTADOS.

Durante los diez años de la revisión del estudio 46 pacientes presentaron enfermedad invasiva por Hib, de los cuales se excluyeron a 14 de ellos por estar extraviado el expediente clínico. Se incluyeron en el estudio 32 pacientes 7 de ellos presentaron dos enfermedades invasivas por Hib (39 eventos de enfermedad invasiva en 32 pacientes) durante el mismo internamiento. De los 32 pacientes incluidos en el estudio 17 fueron hombres y 15 fueron mujeres, ocupando el 53.1% y el 46.9 respectivamente con una relación hombre mujer de 1:1.1 (tabla 7).

La edad de presentación en esta serie tuvo un rango de cuatro meses de edad a 3 años 5 meses de edad, con una moda y mediana de nueve meses, presentándose en el 87% en pacientes menores de 18 meses de edad (tabla 4). Al dividir la información por quinquenios, de 1991 a 1995 se encontró el mismo rango de edad que para toda la serie la moda fue de 6 meses y la mediana de 7 meses (tabla 5). En el segundo quinquenio que abarco de 1996 a 2000 el rango de edad, la moda y la mediana fueron los mismos que para toda la serie, presentándose en niños menores de 18 meses en el 63% de los casos (tabla 6).

En cuanto al esquema de vacunación treinta y un pacientes no contaban con ninguna dosis de vacuna conjugada contra Hib, y en un caso la información no se encontró en el expediente.

Con respecto al estado nutricional 28 pacientes estaban eutróficos al momento del diagnóstico, dos presentaban desnutrición de segundo grado y dos presentaban desnutrición de tercer grado (tabla 8).

Solo el 18.7% de los pacientes presentaron alguna enfermedad concomitante a su ingreso las cuales son las siguientes, desnutrición grado II en dos casos, desnutrición grado III en dos casos, un paciente con transposición de grandes vasos un paciente con hidrocefalia congénita y un paciente con asfixia perinatal, broncodisplasia pulmonar y enfermedad por reflujo gastro-esofagico (tabla 9).

En cuanto a la incidencia se encontraron veintidós casos de enfermedad invasiva por Hib (56.4%) de 1991 a 1995 y diez y siete casos de 1995 a 2000 (43.6%). Con un pico de 12 casos en 1995 y otro de 7 casos en 1997 (grafica 1)

La enfermedad invasiva que se presentó con mayor frecuencia fue la meningitis con 28 casos (71.9%) con un rango de edad de presentación de cuatro meses a 3 años 5 meses de edad con una moda y mediana de nueve meses, se presentó en menores de 18 meses en el 71.4% de los casos (gráfica 2). Al separar los datos por quinquenios encontramos que la meningitis de 1991 a 1995 se presentaron catorce casos y de 1996 a 2000 14 casos (50% en cada quinquenio). El total de pacientes ingresados al hospital con diagnóstico de meningitis bacteriana en menores de 5 años de 1991 a 2000 fue de 157 por lo que el 17.8% de estas fueron producidas por Hib, en el primer quinquenio se encontró una frecuencia de meningitis por Hib del 12.8%, mientras que en el segundo quinquenio que abarco de 1996 a 2000 fue de 29% y la incidencia calculada de la meningitis por Hib fue de 0.89. En las tablas 10 y 11 se colocan los casos de meningitis por año así como el porcentaje de meningitis producidas por Hib en cada año.

La segunda causa de enfermedad invasiva fue la sepsis con ocho casos (20.5%) con un rango de edad de presentación de seis meses a 2 años, con una mediana de 9 meses. Seis casos de sepsis ocurrieron de 1991 a 1995 y 2 casos de 1996 a 2000, hubo 7 casos en menores de 18 meses lo que corresponde al 87.5%.

El tercer lugar lo ocupó la neumonía complicada con empiema con tres casos (7.6%) el rango de edad fue de 6 meses a 13 meses. Dos pacientes de 1991 a 1996 mientras que en el segundo quinquenio del estudio hubo solo 1 caso.

Hay que señalar que en siete pacientes se presentó en el mismo internamiento sepsis y meningitis por Hib de forma concomitante (17.9%).

De los cultivos se encontró que solo veintiocho de ellos tuvieron reporte de sensibilidad, encontrándose para ampicilina diez y seis cepas sensibles (61.5%), diez resistentes (38.4) y dos sin sensibilidad por falta de reactivo. Con respecto a cloranfenicol se encontraron veintiún cepas sensibles (75%) y siete resistentes (25%) y para cefotaxima y ceftriaxona las veintiocho cepas fueron sensibles (100%) (tabla 12).

Durante el periodo del estudio hubo una defunción, lo que representa un porcentaje de mortalidad del 3.1% para esta serie. La paciente desarrollo hipertensión endocraneana la cual fue la causa directa de la muerte a los 4 días de su ingreso.

DISCUSIÓN.

Como ya se ha mencionado, Hib es una bacteria causante de enfermedades invasivas muy importantes en los niños debido a la gravedad de estas ya que pueden ocasionar discapacidad e incluso la muerte, el sexo es una variable en donde nosotros no encontramos diferencia en la frecuencia de presentación siendo igual para varones que para mujeres, de la misma forma, la edad de presentación que encontramos en nuestra serie fue mayor en menores de 18 meses con el 87% de los casos y más común a los 9 meses de vida lo cual coincide con el reporte de Broome^{37,19}, en donde la enfermedad invasiva se presenta en menores de 18 meses con picos en su incidencia entre los 6 y los 11 meses de edad en los E.U.A. antes de la introducción de la vacuna conjugada. No encontramos diferencias en la incidencia cuando se agrupo por quinquenios solo se observo una discreta disminución de la frecuencia de la enfermedad invasiva en el segundo periodo en donde ocupo el 63% contra 87% del primer quinquenio, posiblemente debido a que en 1999, la secretaria de Salud implementó la vacunación contra Hib para la población abierta y que desde 1992 algunos médicos a nivel del ejercicio privado iniciaron la vacunación contra Hib con la vacuna conjugada.

No se encontró asociación o predisposición con alguna enfermedad de base relacionada con la enfermedad invasiva por Hib. De los factores de riesgo reportados en la literatura como asplenia funcional o anatómica e inmundeficiencias humorales nosotros no encontramos ningún paciente que las presentara, solo dos pacientes tenían desnutrición de tercer grado (6 25%) sin embargo no se ha reportado correlación con la enfermedad invasiva por Hib, en nuestra serie el estado de nutrición no influyo en la frecuencia de la enfermedad invasiva por Hib, estando el 81% de los pacientes eutróficos, lo que significa que no es una enfermedad de inmunocomprometidos, ya que los niños sanos son la población susceptible.

Con relación a la vacunación en 31 de los 32 pacientes no contaban con una sola dosis de vacuna conjugada contra Hib y en un paciente se desconocía el esquema de vacunación, por lo que en ningún niño se previno la enfermedad. Es muy importante resaltar el papel de las inmunizaciones en nuestro panorama actual en donde se debe de tener una cultura médica preventiva, sobre todo si ya esta demostrada la eficacia de la vacunación con estudios controlados con bases sólidas y científicas, además de demostrar que el costo-beneficio tanto para los individuos como para la sociedad es mayor con la prevención de este tipo de enfermedades.

La enfermedad invasiva más frecuente en nuestra serie fue la meningitis, el segundo lugar lo ocupó la sepsis y el tercero la neumonía. En el meta-análisis de Peltola² se reportó también a la meningitis como la enfermedad invasiva por Hib más frecuente en todo el mundo con el 52%, en segundo lugar a neumonía con el 12%, a diferencia de nosotros la sepsis fue el segundo, en tercer lugar la epiglottitis con el 10% nosotros diferimos de ellos ya que no constatamos ningún caso de epiglottitis y en cuarto lugar la sepsis con el 8%. La neumonía probablemente no se encontró tan frecuente debido a la dificultad técnica para documentar el agente etiológico, ya que no ha todos los pacientes ingresados con neumonía se les tomó hemocultivo y al bajo porcentaje de bacteremias (20% o menos).

Hay que tomar en cuenta que nuestra serie no es representativa de lo que ocurre a nivel nacional ya que es un hospital de referencia de tercer nivel por lo que muchos pacientes con enfermedad invasiva por Hib podrían ingresar a centros de menor complejidad por lo que la incidencia podría estar por debajo de las cifras reales

La meningitis bacteriana es la enfermedad invasiva por Hib más frecuente e importante por la gravedad que por si misma implica en el periodo agudo y por las secuelas que produce. Nosotros observamos dos picos de mayor frecuencia, en 1995 con 7 casos y en 1997 con 5 casos, ambos antes de que se iniciara en México la vacunación contra Hib para la población abierta. Llama la atención que la frecuencia de la meningitis por Hib en el segundo quinquenio del estudio se elevó a más del doble (12.8% en el primer quinquenio vs 29% del segundo quinquenio) lo cual se pudiera explicar que en nuestro medio en este periodo no teníamos una cobertura nacional, ya que a partir de 1999, se inició la aplicación en forma masiva a todos los niños a partir de los 2 meses de edad, y nuestro estudio abarcó hasta el año 2000 cuando la vacuna tenía menos de un año de circulación en nuestro medio. Igual de alarmante el hecho de que en el año 2000 se hayan ingresado 6 niños por meningitis y 3 de ellos fuera producida por Hib (50%), lo que nos indica que este programa requiere de estar constantemente evaluado a nivel nacional, así como de una vigilancia epidemiológica estricta.

En nuestra serie los pacientes con neumonía solo incluyeron aquellos que presentaron derrame pleural y del total de los pacientes ingresados con diagnóstico de empiema pleural en los 10 años de duración del estudio, el empiema por Hib se reportó solo en 4.6%, aun cuando anteriormente Villaseñor¹ había reportado en el hospital Infantil de México una frecuencia de

empiema pleural por Hib del 28%, esta disminución de la frecuencia de derrame pleura posiblemente se deba a que los médicos de primer contacto están diagnosticando de forma más temprana neumonías y dándoles manejo oportuno disminuyendo la frecuencia de los derrames pleurales independientemente de la etiología.

De los cepas aisladas se midieron sensibilidad a los antibióticos más frecuentemente utilizados, como la ampicilina, cloranfenicol y cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona), no se encontraron resistencias a las cefalosporinas de tercera generación por lo que en la actualidad las podemos considerar como tratamiento de elección en enfermedad invasiva por Hib por su baja toxicidad y la alta sensibilidad que muestra esta bacteria a las cefalosporinas de tercera generación. Se encontró una resistencia a la ampicilina del 38.5% por lo que este antibiótico ha dejado de ser de primera línea para infecciones por Hib y debemos de tener muy en cuenta este porcentaje de resistencias cuando se inicie con este antibiótico el tratamiento empírico de neumonías adquiridas en la comunidad. Para cloranfenicol se encontró una resistencia del 25% de las cepas aisladas que deberá de tomarse en cuenta si es que por alguna razón se emplea este fármaco. Llama la atención el aumento en las cepas resistentes con respecto al estudio de 1987 de Arredondo³² y colaboradores en donde ellos reportaron 9% de cepas resistentes a ampicilina y cloranfenicol, lo que muy probablemente este en relación al uso indiscriminado de antibióticos. No se midieron de forma intencionada sensibilidad a cefalosporinas de segunda generación, por su mala penetración a SNC no se recomienda como tratamiento para meningitis por Hib.

De acuerdo con los puntos anteriormente expuestos podemos considerar que las enfermedad invasiva por Hib en su generalidad sufrieron una pequeña disminución en su frecuencia en nuestra serie durante la década de 1991 a 2000 probablemente debido a la implementación de la vacuna en un inicio en medio privado y posteriormente en población abierta. La edad de presentación no se ha modificado con lo referido en la literatura mundial, siendo más frecuente en el menor de 18 meses, y en nuestra serie presentando picos de mayor frecuencia a los 7 y 9 meses.

No encontramos correlación entre el estado de nutrición de nuestros pacientes y una mayor predisposición a presentar enfermedad invasiva por Hib, tampoco encontramos correlación entre alguna enfermedad de base y mayor incidencia de enfermedades invasivas por Hib.

La enfermedad invasiva que con mayor frecuencia se presentó fue la meningitis, al igual que lo reportado en la literatura mundial, siendo esta causa de discapacidad y siendo la responsable de la única defunción que encontramos en nuestro periodo de estudio.

La sepsis por Hib se encontró en segundo lugar de presentación, siendo más importante que otro tipo de enfermedades invasivas en nuestro medio, debiendo ser un micro-organismo que se debe de cubrir de forma intencionada en los pacientes en los que se sospeche de sepsis sobre todo en el menor de 18 meses.

La neumonía es probablemente la enfermedad invasiva por Hib más frecuente en todo el mundo sin embargo es difícil de diagnosticar su etiología, en nuestra serie todos los casos de neumonía por Hib se diagnosticaron cuando estaban complicadas con derrame pleural y ha pesar de ser solo tres casos en esta serie en todo paciente menor de 4 años, con neumonía complicada con derrame tenemos la obligación de tratar de realizar diagnóstico etiológico y cubrir de forma empírica Hib. Hacen falta estudios para determinar susceptibilidad de las cepas de Hib productoras de neumonía complicada para determinar sensibilidad a cefalosporinas de segunda generación que podrían ser una buena opción de tratamiento.

De acuerdo a la sensibilidad de las cepas aisladas de Hib podemos recomendar como tratamiento elección para la enfermedad invasiva por Hib las cefalosporinas de tercera generación, debido a su baja toxicidad y la buena cobertura que tiene sobre este micro-organismo, en meningitis definitivamente son el tratamiento de elección debido a su buena penetración a sistema nervioso central. En el caso de las neumonías una opción de tratamiento son las cefalosporinas de segunda generación, que teóricamente tiene una buena actividad contra Hib, sin embargo debido al desarrollo de resistencias hay que re-evaluar en ensayos clínicos si continúan siendo una buena opción de tratamiento de acuerdo al patrón de susceptibilidades.

Por último se deberá de re-evaluar posteriormente la situación epidemiológica de las enfermedades invasivas por Hib y su cambio en relación con la vacunación contra Hib en la población abierta.

ANEXO I

TABLA 1: Incidencia y mortalidad de formas invasivas de Hib sin considerar neumonía.

	PAISES DE 0-4 AÑOS	DESARROLLADOS TODOS LOS GRUPOS DE EDAD	PAISES EN DE 0-4 AÑOS	DESARROLLO TODOS LOS GRUPOS DE EDAD	TODO EL DE 0-4	MUNDO TODOS LOS GRUPOS DE EDAD
INCIDENCIA SIN INCLUIR NEUMONIA	57X10 ⁶	4 5X10 ⁶	72X10 ⁶	9X10 ⁶	71X10 ⁶	3X10 ⁶
NUMERO DE CASOS EXCIUYENDO NEUMONIA	48 000	58,000	397,000	428,000	445 000	486,000
NO. DE MUERTES EXCLUYENDO NEUMONIA	1700	4,000	106,800	110,200	108,500	114,200
PORCENTAJE DE MORTALIDAD	4	7	25	25	24	23

TABLA 2: Incidencia y mortalidad de formas invasivas de Hib considerando neumonía antes de la era vacunal.

	PAISES DE 0-4 AÑOS	DESARROLLADOS TODOS LOS OTROS GRUPOS	PAISES EN DE 0-4 AÑOS	DESARROLLO TODOS LOS OTROS GRUPOS	TODO EL DE 0-4 AÑOS	MUNDO TODOS LOS OTROS GRUPO S
INCIDENCIA INCLUYEND O NEUMONIA	63X10 ⁶	5.5X10 ⁶	370X10 ⁶	55X10 ⁶	370X10 ⁶	40X10 ⁶
No de casos incluyendo neumonía.	53 000	70 000	2.1x10	2.1x10	2.2x10	2.2x10 ⁶
No de muertes incluyendo neumonía	2.000	4650	325,000- 500 000	510.000	340.000- 515 000	>520 00 0
Porcentaje de mortalidad (%).	4	7	15-25	20	15-23	20

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 3 : Eficacia de protección de vacunas conjugadas contra Hib en estudios prospectivos aleatorizados.

<i>Vacunas conjugadas.</i>	<i>País</i>	<i>Edad de vacunación (meses)</i>	<i>de Eficacia</i>	<i>Referencia</i>
Toxoide diftérico (PRP-D)	E U A., Finlandia	2,4,6. 3,4,6	43% 94%	24, 25
Toxoide diftérico mutante. (PRP-CRM, HbOC)	E.U.A	2,4,6	100%	26
Otra proteína de membrana (PRP-OMP)	E.U.A.	2,3	93%	27
Toxoide tetánico (PRP-I)	Reino Unido	2,3,4.	95%	28

Tabla 4 Edad de presentación de enfermedad invasiva por Hib 1991-2000

<i>RANGO</i>	<i>4m - 41 m.</i>
MODA	9 m
MEDIANA	9 m
<DE 18 Meses	87%

Tabla 5: Edad de presentación de enfermedad invasiva por Hib. 1991-1995

<i>RANGO.</i>	<i>4m - 41 m</i>
MODA	6m
MEDIANA	7m
<DE 18 MESES	87%

Tabla 6: Edad de presentación de enfermedad invasiva por Hib 1996-2000

<i>RANGO</i>	<i>4m - 41m</i>
MODA	9m
MEDIANA	9m
<DE 18 MESES	63%

Tabla 7: Presentación de enfermedad Invasiva por Hib según sexo.

	<i>HOMBRE</i>	<i>MUJER</i>
	<i>S</i>	<i>S</i>
NUMERO	21	18
PORCENTAJE	53.8%	46.2%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

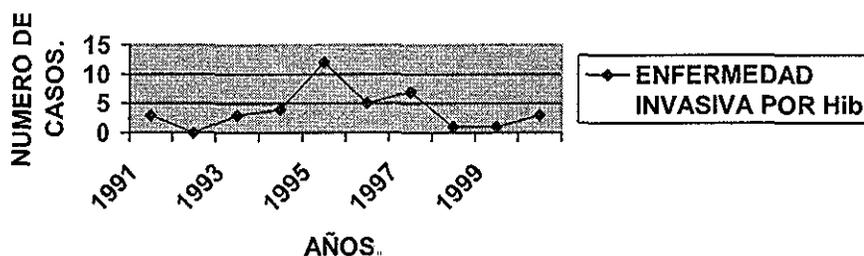
Tabla 8: Estado nutricional de pacientes con enfermedad invasiva por Hib.

ESTADO NUTRICIONAL	NUMERO DE CASOS (%)
SIN DESNUTRICIÓN.	28 (87.5%)
DESNUTRICIÓN GII.	2 (6.25)
DESNUTRICIÓN G III.	2 (6.25%)
TOTAL.	32 (100%)

Tabla 9: Enfermedad asociada al momento del ingreso.

ENFERMEDAD ASOCIADA	NUMERO
DESNUTRICIÓN G III	2
DESNUTRICIÓN GII	2
TRANSPOSICIÓN DE GRANDES VASOS	1
HIDROCEFALIA CONGENITA	1
ASFIXIA PERINATAL, BDP, ERGE, DESNUTRICIÓN GII	1

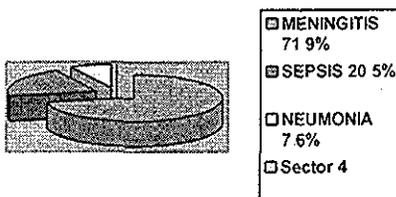
CAMBIOS EN LA PRESENTACION DE LAS ENFERMDADES INVASIVAS POR Hib EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO. 1991-2000.



Grafica 1

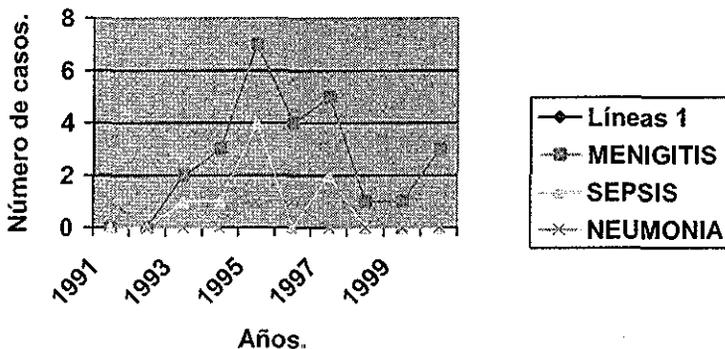
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ENFERMEDAD INVASIVA POR
Hib.



Grafica 2

CAMBIOS EN LA PRESENTACION
DE ENFERMEDAD INVASIVA POR
Hib. HOSPITAL INFANTIL DE
MEXICO 1991-2000.



Grafica 3

Tabla 10: Porcentajes de meningitis por Hib en menores de 5 años.
Hospital Infantil de México. 1991-1995.

	1991	1992	1993	1994	1995	Total
Todas las meningitis.	20	27	25	15	22	109
Meningitis por Hib.	2	0	2	3	7	14
Porcentaje de meningitis por Hib	10%	0%	8%	20%	31.8%	12.8%

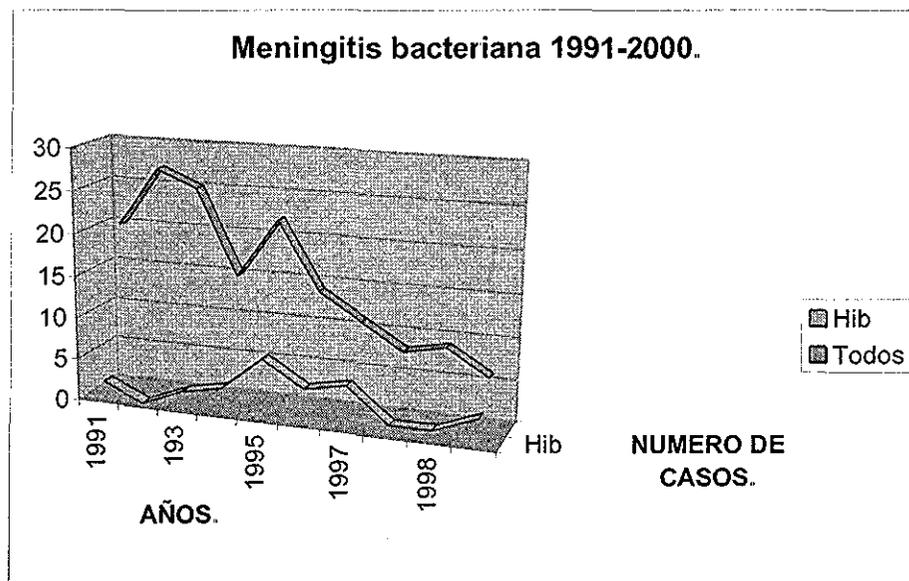
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 11: porcentaje de meningitis por Hib en menores de 5 años
Hospital Infantil de México. 1996-2000.

	1996	1997	1998	1999	2000	Total
Todas las meningitis.	14	11	8	9	6	48
Meningitis por Hib	4	5	1	1	3	14
Porcentaje de meningitis por Hib	28.5%	45.4%	12.5%	11.1%	50%	29%

Tabla 12: Sensibilidad de las cepas aisladas de Hib a diferentes antibióticos

ANTIBIOTICO.	SENSIBLE	RESISTENTE	TOTAL
AMPICILINA.	16 (61.5%)	10 (38.5%)	26 (100%)
CLORANFENICOL.	21 (75%)	7 (25%)	28 (100%)
CEFOTAXIMA.	28 (100%)	CERO	28(100%)
CEFTRIAXONA.	28(100%)	CERO	28 (100%)



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 3:

Hoja de captura de datos , sensibilidad a antibioticos

PACIENTE	AMPICILINA	CLORANFENICOL	CEFOTAXIMA	CEFTRIAXONA
1	S	S	S	S
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	S	S	S	S
5	S	S	S	S
6	0	0	0	0
7	0	0	0	0
8	R	R	S	S
9	S	S	S	S
10	RR	R	S	S
11	0	0	0	0
12	S	S	S	S
13	0	0	0	0
14	S	S	S	S
15	R	S	S	S
16	0	0	0	0
17	0	S	S	S
18	0	0	0	0
19	0	0	0	0
20	S	S	S	S
21	S	S	S	S
22	R	S	S	S
23	R	R	S	S
24	R	R	S	S
25	0	0	0	0
26	R	R	S	S
27	S	S	S	S
28	0	0	0	0
29	S	S	S	S
30	R	R	S	S
31	S	S	S	S
32	S	S	S	S
33	S	S	S	S
34	S	S	S	S
35	0	S	S	S
36	S	S	S	S
37	S	S	S	S
38	R	S	S	S
39	R	R	S	S

BIBLIOGRAFÍA:

1. VILLASEÑOR SA , AVILA FC , SANTOS PJ Impacto de las infecciones por *Haemophilus influenzae* en niños mexicano. Bol. Med Hosp. Infant. Mex. 1993 50; 415-19.
2. 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 advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000. 13;302-17
3. SOSA EG. PORTILLO L. Adherencia de *H influenzae*. Enf Infec y Microbiol. 1998;18;63-9
4. WENGER JD DiFABIO JL, LANDAVERDE M. LEVINE OS. GAAFAR I. Introduction of Hib conjugate vaccines in the non industrialized world: experience in four "newly adopting" countries. Vaccine 2000;18;736-42.
5. PELTOLA H. AAVITSLAND P. HANSEN KG JONSDOTTIR KE NOKLEBY H. ROMANUS V Perspective: A five-country analysis of the impact of four different *Haemophilus influenzae* type b conjugates and vaccination strategies in Scandinavia JID. 1999;179;223-29.
6. JAFARI HS. ADAMS WG. ROBINSON KA. Et al. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines and persistence of disease in disadvantaged populations. Am. J- Public. Healt ,1999; 89; 364-68.
7. McCOLLOUGH M. progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children United States 1987-1997 (commentary) . Ann. Emerg Med. 1999;34:110-111-
8. GALIL K. SINGLETON R. LEVINE OS. FITZGERALD MA et al Reemergence of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in a well vaccinated population in remote Alaska JID 1999;179; 101-6
9. PERDUE DG BULKOW LR GELLIN BG, et al. Invasive *Haemophilus influenzae*, disease in Alaskan residents aged 10 years and older before and after infant vaccination programs JAMA, 2000; 283; 3089-94.
10. DAGAN R. FRASER D. ROITMAN M. et al. The Israeli pediatric bacteremia and meningitis group. Effectiveness of a nationwide infant immunization program against *Haemophilus influenzae* b. Vaccine; 1999; 17;134-41
11. CDC. *Haemophilus influenzae* invasive disease among children aged < 5 years-California,1990-96 JAMA; 1998;;280; 1130-31.
12. MOXON ER. HEATH PT. BOOY R, et al The impact of Hib conjugate vaccines in preventing invasive *H. influenzae* diseases in the UK. Vaccine 1999;17; S11-S13.

13. CDC. Progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children-United States,1987-1997. JAMA; 1999;281 ; 409-10.
14. LUCAS AH. GRANOFF DM. Imperfect memory and the development of *Haemophilus influenzae* type b disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20; 235-9.
15. SHACKELFORD PG. IgG subclasses: importance in pediatric practice *Pediatrics in Review*. 1993; 14; 291-96.
16. SANTOSHAM M. ENGLUND JA. MCINNES P. et al. Safety and antibody persistence following *Haemophilus influenzae* type b conjugate or pneumococcal polysaccharide vaccines given before pregnancy in women of childbearing age and their infants *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20; 931-40.
17. KURILLA S. KAYHTY H. LEENA S. et al. Comparison of five different vaccination schedules with *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Pediatr*1996; 128; 524-30.
18. ANDERSON P., INGRAM DL. PICHICHERO ME. PETER G. A high degree of natural immunologic priming to the capsular polysaccharide may no prevent *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19:589-91.
19. BISGARD KM. WENGER JD. Recommendations for the use of *Haemophilus influenzae* type b vaccines among children in the United States. *Pediatric annals* 1997; 26; 361-65
20. MOREIRA-RIOS MN. Vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tupe b. Mito y realidades. *Rev Med IMSS* 2000, 38; 31-37.
21. GOMEZ DE LEON-CRUCES P. CABRERA-CONTRERAS R. Vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b pasado, presente y futuro. *Salud publica Mex*. 1992; 34: 274-286.
22. SINGLETON R. BULKOW LR. LEVINE OS. Et al. Experience with the prevention of invasive *Haemophilus influenzae* type b by vaccination in Alaska: The impact of persistent oropharyngeal carriage. *J Pediatr* 2000; 137; 313-20.
23. MOREIRA- RIOS MN. Dos vacunas antipoliomieliticas:ventajas y desventajas. *Rev Med IMSS* 1999;37:221-25
24. ESKOLA J. KÄYTHY H. TAKALA K. PELIOLA H. Et al. A randomized prospective field trial conjugate vaccine in the protection of infants of young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl. J Med* 1990; 323: 1382-87

25. WARD J, BRENNEMAN G, LETSON W et al. Limited efficacy of a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Alaska native infants. N. Engl. J. Med. 1990; 323; 1393-1401
26. BLACK SB, SHINEFIELD HE, FIREMAN B. Et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccines in the United States population of 61,080 children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1991; 10: 97-104
27. SANTOSHAM M, WOLF M, REID R. Et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting in *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein complex. N. Engl. J. Med. 1991; 324: 1767-1772.
28. BOOY R, HODGSON L, CARPENTER R. et al. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-I. *Lancet* 1994; 344: 362-66
29. LEHEMAN D. Epidemiology of acute respiratory tract infections, especially those due to *Haemophilus influenzae*, in Papua New Guinea children. *J. Infect. Dis.* 1992; 165; S20-S25.
30. PELTOLA H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Latin America and the Caribbean. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16; 780-87.
31. MORAYTA-RAMIREZ A, HILL-JUAREZ JM, et al. Meningitis bacteriana. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 1987; 44; 8; 486-91.
32. ARREDONDI JL, ESPINOZA LE, ZEPEDA H. Infección por *Haemophilus influenzae*- Problema actual en pediatría. *Bol. Med. Hosp. Méx.* 44; 777-85
33. MULHOLLAND K, HILTON S. et al. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet.* 1997; 349; 1191-1201.
34. PELTOLA H, KÄYHTY H, SIVONEN A, MÄKELÄ H. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: A double-blind field study of 100,000 vaccines 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics.* 1977; 60; 730-37.
35. ESKOLA J, PELTOLA H, TAKALA AK. Et al. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. N. Engl. J. Med. 1987; 317; 717-21.
36. LAGOS R, HORWITZ I, TORO J, et al. Large scale postlicensure, selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine: practicality and effectiveness in preventing invasive *Haemophilus influenzae* type b infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996; 15; 216-22.
37. BROOME CV. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b infections in the United States. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1986; 6; 779-82.