

BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

Semanas 41-52

Del 09/10 al 31/12 de 2017

2017 Vol. 25 n.º 6 / 73-84

ISSN: 2173-9277

ESPAÑA



SUMARIO

Resultados de la vigilancia epidemiológica de la enfermedad invasora por <i>Haemophilus influenzae</i> en España en el periodo 2014-2016	73
--	----

RESULTADOS DE LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD INVASORA POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* EN ESPAÑA EN EL PERIODO 2014-2016

Palmira Jurado Macías (1), Elena V. Martínez Sánchez (2,3), Rosa Cano Portero (2,3)

(1) Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

(2) Área de Análisis en Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

(3) CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III.

Resumen

El objetivo de este estudio fue describir las características epidemiológicas de los casos notificados por enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* en España en el periodo 2014-2016. Se analizaron los datos notificados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). La tasa media de notificación anual para el periodo de estudio fue de 0,44 casos/100.000 habitantes. El número de casos notificados y la tasa de notificación tuvieron una tendencia anual creciente debido a la mejora y paulatina incorporación a la notificación de las Comunidades Autónomas. En el 85% de los casos se desconoce el serotipo que causó la enfermedad. En España no existe evidencia sobre un reemplazamiento de *H. influenzae* serotipo b por otros serotipos capsulados. Los grupos de edad más afectados son el grupo de 60 y más años y el grupo de menores de un año de edad. En los casos vacunados no se identificó Hib como cepa causante de enfermedad.

Abstract

The study describes the epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease between 2014 and 2016 in Spain. We analyzed data on invasive *H. influenzae* disease reported to the National Epidemiological Surveillance Network (RENAVE). Mean rate of invasive *H. influenzae* disease for the analyzed period was 0.44 cases/100,000 population. There was an increase both in the total number and in the annual rate of invasive *H. influenzae* notified cases. This is secondary to the progressive improvement in reporting to the national surveillance system (RENAVE). The serotype is unknown in 85% of the total number of reported cases. In Spain, there is no evidence of replacement of Hib for other encapsulated serotypes. The most affected age groups were people aged 60 years and older and children under one year. Hib did not cause any case of invasive disease in vaccinated patients.

INTRODUCCIÓN

Haemophilus influenzae es un cocobacilo Gram negativo que puede causar enfermedad invasora como meningitis, neumonía o sepsis entre otras. Las cepas de *H. influenzae* pueden presentar cápsula polisacárida con 6 serotipos distintos (a, b, c, d, e y f), o no presentarla⁽¹⁾.

Hasta 1989, *H. influenzae* tipo b (Hib) era una de las principales causas de enfermedad invasora, sobre todo en niños menores de 5 años. En ese año, comenzaron los planes de vacunación nacionales frente a Hib de forma rutinaria en muchos países de Europa⁽²⁾. En España, se autorizó la vacuna frente a Hib en 1993, pero hasta 1997 no se incluyó en el calendario vacunal infantil con una pauta de primovacuna con tres dosis a los 2, 4 y 6 meses y una dosis de recuerdo a los 15-18 meses⁽¹⁾. En el año 2013 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud 23 de julio aprobó los protocolos para la vigilancia de enfermedades transmisibles en la RENAVE y se incluyó la enfermedad invasora por *H. influenzae* en el Sistema de Vigilancia de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) y en el año 2015 se publicó la modificación de los anexos que hacen referencia a la vigilancia y actualizan la relación de enfermedades objeto de vigilancia (Orden SSI/445/2015 de 9 de marzo) en dicha red⁽³⁾. Además, esta enfermedad se venía notificando de manera voluntaria por algunas CC.AA. al Sistema de Información Microbiológica.

Desde la introducción de la vacuna frente a Hib ha habido una reducción sustancial y sostenida de las infecciones causadas por este microorganismo^(2,4,5,6). Sin embargo, desde el año 2010 se han realizado diferentes estudios que han puesto de manifiesto un cambio en la epidemiología de los casos de enfermedad invasora por *H. influenzae*. Se ha observado un incremento en la tendencia de cepas no capsuladas y de los serotipos Hia, Hie y Hif^(2,7,8).

El objetivo de este estudio es describir las características epidemiológicas de la enfermedad invasora por *H. influenzae* en España durante el periodo 2014-2016.

MÉTODOS

Se analizaron los datos recogidos por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Casos notificados como EDO y completados con los notificados al Sistema de Información Microbiológica (SIM). En conjunto se dispuso de información de 14 Comunidades Autónomas (CC.AA.) y una Ciudad Autónoma durante los años 2014 a 2016. Notificaron casos de *H. influenzae* a alguno de los dos sistemas: Andalucía, Aragón, Asturias, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla y León, Cantabria, Cataluña, Extremadura, Galicia, Madrid, Navarra, País Vasco, La Rioja y Melilla.

Se definió caso confirmado de enfermedad invasora por *H. influenzae* al aislamiento o detección del ácido nucleico de *H. influenzae* en una ubicación habitualmente estéril.

La tasa para el periodo 2014-2016 se calculó sumando en el numerador los casos notificados de los tres años y en el denominador las poblaciones correspondientes, el cálculo se hizo para cada comunidad autónoma, para el total nacional y para cada grupo de edad.

Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, CC.AA. de declaración, año, fecha, enfermedad clínica, hospitalización, defunción, serotipo, estado vacunal y dosis de vacunas recibidas.

RESULTADOS

Se notificaron un total de 607 casos de enfermedad invasora en el periodo 2014-2016 procedentes de 14 CC.AA. y Melilla (tabla 1). La media anual de casos notificados durante el periodo de estudio fue de 202. El número de casos de enfermedad invasora por *H. influenzae* muestra un incremento anual del número de casos notificado (figura 1). La tasa anual media de notificación de enfermedad invasora por *H. influenzae* en dicho periodo fue de 0,44 casos/100.000 habitantes. Las CC.AA. con mayores tasas de notificación fueron Navarra (1,94 casos/100.000 habitantes), La Rioja (1,49 casos/100.000 habitantes) Galicia (1,30 casos/100.000 habitantes) y Aragón (0,98 casos/100.000 habitantes). Así mismo, las CC.AA. que presentaron menores tasas de notificación fueron Andalucía (0,16 casos/100.000 habitantes), Extremadura (0,21 casos/100.000 habitantes) y Madrid (0,29 casos/100.000 habitantes) (tabla 1).

Figura 1. Evolución anual de las tasas de enfermedad invasiva por *H. influenzae* según el grupo de edad. RENAVE y Sistema de Información Microbiológica. España, 2014-2016.

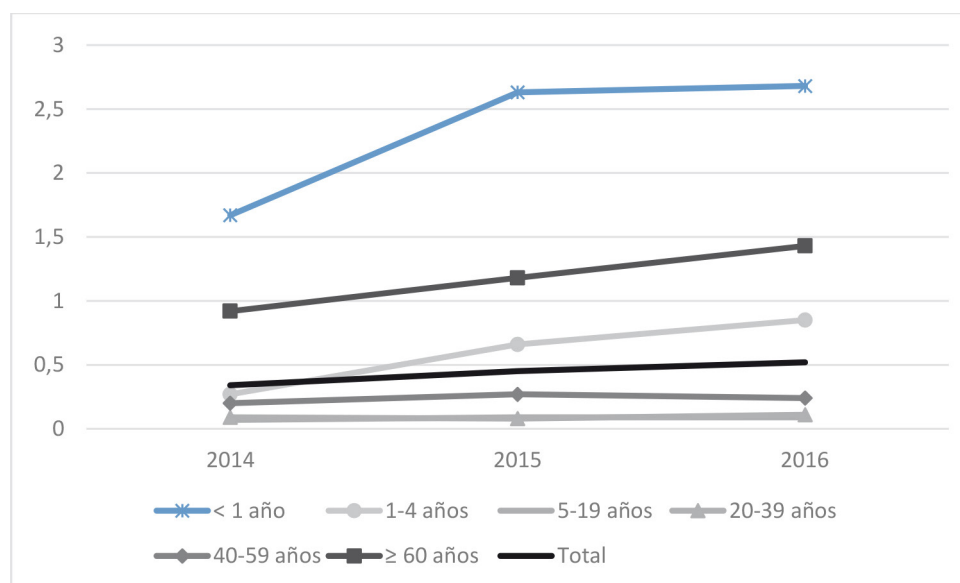


Tabla 1. Distribución por Comunidad Autónoma y año del número de casos y tasa de notificación y de la tasa anual media de enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae*. RENAVE y Sistema de Información Microbiológica España, 2014-2016.

CC.AA.	2014		2015		2016		Periodo 2014-2016	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Andalucía	1	0,01	19	0,23	21	0,25	41	0,16
Aragón	11	0,83	7	0,53	21	1,60	39	0,98
Asturias	4	0,38	8	0,77	8	0,77	20	0,64
Canarias	9	0,42	7	0,33	4	0,19	20	0,31
Cantabria	0	0	2	0,34	7	1,20	9	0,51
Castilla La Mancha	1	0,05	11	0,53	18	0,88	30	0,49
Castilla y León	14	0,56	6	0,24	18	0,74	38	0,51
Cataluña	55	0,74	52	0,70	54	0,73	161	0,72
Extremadura	1	0,09	3	0,28	3	0,28	7	0,21
Galicia	37	1,35	40	1,47	29	1,07	106	1,30
Madrid	3	0,05	23	0,36	30	0,47	56	0,29
Navarra	5	0,79	13	2,04	19	2,98	37	1,94
País Vasco	9	0,42	12	0,55	7	0,32	28	0,43
La Rioja	7	2,23	4	1,28	3	0,96	14	1,49
Melilla	0	0	1	1,18	0	0	1	0,39
Total	157	0,34	208	0,45	242	0,52	607	0,44

Las tasas de notificación más elevadas en el periodo 2014-2016 correspondieron al grupo de menores de 1 año (2,32 casos/100.000 habitantes) y al grupo de 60 y más años (1,18 casos/100.000 habitantes) (tabla 2). El 65,2% (396/607) de los casos correspondió al grupo de 60 y más años de edad (figura 3).

El 53,0% (322/605) de los casos fueron hombres. La tasa de notificación en hombres en el periodo de estudio fue de 0,47 casos/100.000 habitantes y la de las mujeres de 0,40 casos/100.000 habitantes, en ambos grupos se observa el aumento anual. La tasa de notificación por grupos de edad y sexo fue

más elevada en hombres menores de 1 año (3,11 casos/100.000 habitantes) que en mujeres de ese grupo (1,32 casos/100.000 habitantes). Lo mismo sucedió para los hombres de 60 y más años (1,46 casos/100.000 habitantes) al compararlo con las mujeres de esa edad (0,95 casos/100.000 habitantes) (tabla 2).

Figura 2. Casos de enfermedad invasora por *H. influenzae*. Distribución por grupos de edad y sexo. RENAVE y Sistema de Información Microbiológica. España, 2014-2016.

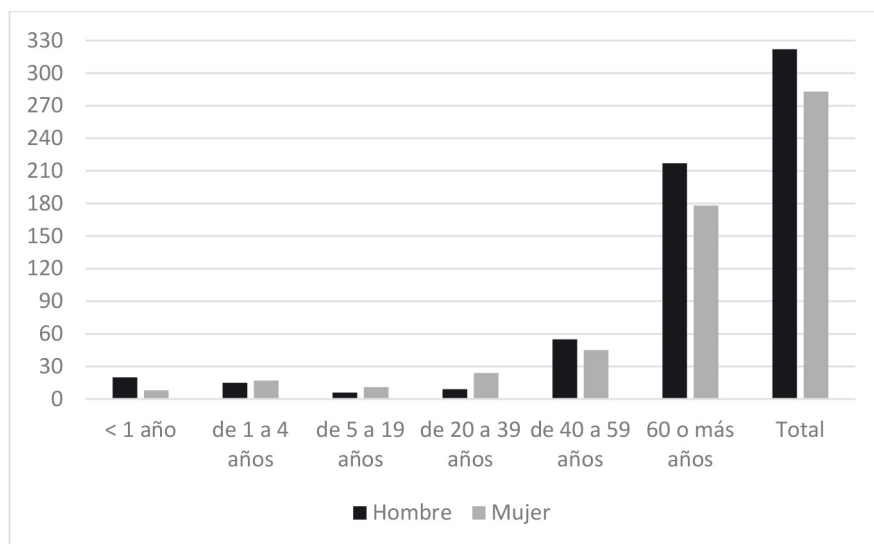
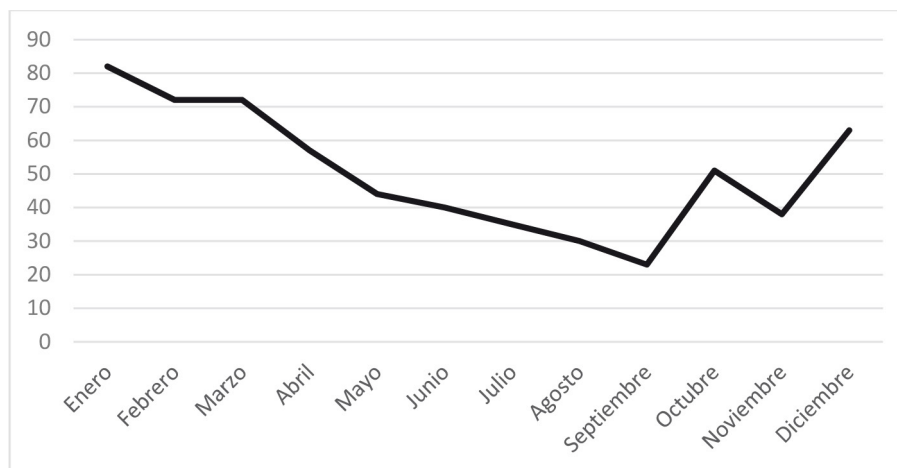


Tabla 2. Incidencia por grupo de edad y sexo de enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae*. Notificaciones a la RENAVE y Sistema de Información Microbiológica. España, 2014-2016.

Grupos edad	Notificaciones / 100.000 habitantes			
	2014	2015	2016	Total
< 1 año	1,67	2,63	2,68	2,32
Hombres	2,77	3,71	2,84	3,11
Mujeres	0,49	1,48	2,01	1,32
1-4 años	0,27	0,66	0,85	0,59
Hombres	0,10	0,64	0,88	0,54
Mujeres	0,44	0,69	0,82	0,65
5-19 años	0,07	0,09	0,09	0,08
Hombres	0,08	0,06	0,03	0,06
Mujeres	0,06	0,12	0,15	0,11
20-39 años	0,09	0,08	0,11	0,09
Hombres	0,05	0,05	0,05	0,05
Mujeres	0,13	0,10	0,17	0,13
40-59 años	0,2	0,27	0,24	0,24
Hombres	2,24	2,25	2,28	2,26
Mujeres	0,16	0,29	0,20	0,21
≥ 60 años	0,92	1,18	1,43	1,18
Hombres	1,11	1,64	1,63	1,46
Mujeres	0,75	0,82	1,28	0,95
Total	0,34	0,45	0,52	0,44
Hombres	0,37	0,52	0,53	0,47
Mujeres	0,30	0,38	0,51	0,40

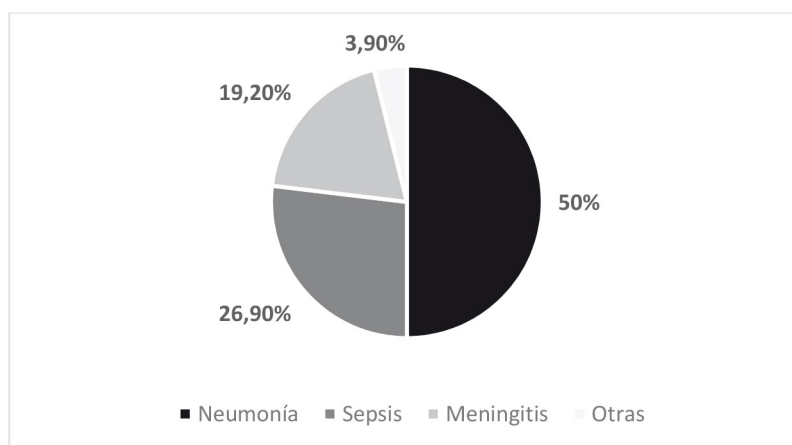
La distribución de los casos por periodos mensuales mostró un aumento en los meses de invierno (enero, febrero y marzo) con el 37,2% de los casos y disminuyó durante los meses de verano (julio, agosto y septiembre) con un 14,5% de los casos (figura 3).

Figura 3. Distribución mensual del número de casos de enfermedad invasora por *H. influenzae*. RENAVE y Sistema de Información Microbiológica. España, 2014-2016.



Se dispone de información sobre la enfermedad clínica en 26 casos (4,3%). En el 50,0% (13/26) de los casos la enfermedad clínica fue neumonía, en el 26,9% (7/26) sepsis y en el 19,2% (5/26) meningitis (figura 4).

Figura 4. Enfermedad invasora por *H. influenzae* según sintomatología clínica. RENAVE y Sistema de Información Microbiológica. España, 2014-2016.



Se dispone de información sobre el ingreso en 133 casos (21,9%). El 88,7% (118/133) de los casos precisaron ingreso hospitalario. No se vieron diferencias en cuanto a edad ni sexo en los casos hospitalizados y no hospitalizados.

La evolución se notificó en 98 casos (16,1%), de los cuales el 90,8% (89/98) sobrevivieron a la infección. Los casos fallecidos tenían una edad media mayor (75,6 años) que los que sobrevivieron (57 años) (p=0,03 U de Mann-Whitney).

En el 85% de los casos se desconoce el serotipo que causó la enfermedad (515/607). Se informó el serotipo de 92 casos (15,2%). En el 13,0% (12/92) se identificó el serotipo b; en el 2,2% (2/92) cepas no tipables; 1,1% (1/92) serotipo a; 1,1% (1/92) serotipo f y en el 27,2% (25/92) se descartó el serotipo b pero no se logró identificar una cepa concreta. También se notificaron 51 casos debidos a cepas no capsuladas (55,4%).

Se conoce el estado vacunal de 101 casos (16,6%). De ellos, 96 (95,0%) no estaban vacunados frente a Hib. Entre los casos no vacunados había cuatro casos, que por su edad, eran candidatos a haber recibido la vacuna. La enfermedad en uno de estos casos, una niña de 10 años de edad fue debida a Hib. No podemos saber si fue un fallo vacunal porque no se dispone de información del número de dosis administradas. En los casos de enfermedad invasora debidos a Hib, el 16,7% (2/12) deberían haber estado vacunados según calendario vacunal infantil. En los casos vacunados no se identificó Hib como cepa causante de enfermedad.

DISCUSIÓN

Desde la inclusión como EDO de la enfermedad invasora por *H. influenzae* en los protocolos de la RENAVE en 2013 y su posterior publicación en una orden ministerial en 2015, las CC.AA. iniciaron paulatinamente la declaración de casos de esta enfermedad. Por este motivo, el número de casos aumentó de manera progresiva en los tres años estudiados^(9,10,11). La previsión es que en los próximos años el crecimiento siga, pues todavía hay algunas CC.AA. que no han iniciado la notificación al nivel central, aunque sí vigilan la enfermedad en sus territorios. La tasa media de notificación en España para el periodo 2014-2016 (0,44 casos/100.000 habitantes) es menor que la tasa de notificación media europea (0,60 casos /100.000 habitantes) para el periodo 2007-2014⁽²⁾. La tasa de notificación en el territorio español más elevada correspondió a los niños menores de 1 año (2,32), seguida del grupo de edad de 60 y más años (1,18), al igual que sucede en Europa. Sin embargo, la magnitud de la tasa en los menores de 1 año es la mitad en España que en el resto de Europa y se mantiene inferior para todos los grupos de edad⁽²⁾. El número de casos y la tasa global de notificación continúa siendo mayor en hombres que en mujeres⁽⁶⁾.

Con respecto a la estacionalidad, la enfermedad invasora por *H. influenzae* es más frecuente en los meses de invierno que en los meses de verano tal y como se ha reportado en estudios anteriores⁽⁶⁾.

La presentación clínica más frecuente en los casos notificados fue la neumonía, seguida de septicemia y meningitis. Aunque el porcentaje de presentación difiere de los datos europeos^(2,5). En el grupo de 60 y más años de edad se identificó como sintomatología clínica más frecuente la neumonía.

La información del serotipo que causó la enfermedad se conoce en un pequeño número de casos. Las cepas no capsuladas causaron el mayor porcentaje de los casos (55,4%) en los que se dispone de esta información. Un porcentaje mayor (78,0%) de estas cepas se identificó en estudios europeos anteriores⁽²⁾. En este estudio, Hib causó el 13,0% de los casos de enfermedad invasora, siendo superior este porcentaje al europeo (9,0%) e inferior a lo descrito en estudios nacionales previos (18,0%)^(2,6). También se detectó un bajo porcentaje de serotipos Hia y Hif (1,1% respectivamente).

En conclusión, el número de casos y la tasa de notificación de enfermedad invasora por *H. influenzae* tiene una tendencia anual creciente por la mejora y paulatina incorporación a la notificación de las CC.AA. En España no existe evidencia sobre el reemplazamiento de Hib por otros serotipos encapsulados. Los grupos de edad más afectados son los que se corresponden a edades extremas de la vida (menores de 1 año y 60 y más años de edad). En los casos vacunados no se identificó Hib como cepa causante de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cano Portero R, Sierra Moros MJ, Tello Anchuela O, et al. Centro Nacional de Epidemiología, (2015). Contribución a la elaboración y revisión de los protocolos. Retrieved from <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/es/>
2. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG, Bancroft E, Ramliden M & Celentano LP. (2017). Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease, Europe, 2007–2014. *Emerging Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.3201/eid2303.161552>
3. B.O.E. (2015). Orden SSI/445/2015. *B.O.E.*, 65(17 de marzo de 2015), 24012–24015. Retrieved from https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-2837

4. Frieden TR, Harold Jaffe DW, Richards CL, Iademarco MF, Moran J S, Boyd MF, William Schaffner. (2014). Prevention and Control of Haemophilus influenzae Type b Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff (Serial) MMWR Editorial Board CDC Adoption of ACIP Recommendations. *Recommendations and Reports*, 63(1). Retrieved from <http://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted.html>.
5. Mcvernon J, Trotter CL, Slack MPE & Ramsay ME (2004). surveillance study infections in adults in England and Wales: type b Haemophilus influenzae Trends in Topic collections Trends in Haemophilus influenzae type b infections in adults in England and Wales: surveillance study. *BMJ*, 329, 655–658. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7467.655>
6. Centro Nacional de Epidemiología (2009). Enfermedad invasiva por Haemophilus influenzae en España. Sistema de Información Microbiológica. Años 1993-2008. *Bol Epidemiol Semanal* 2009 17(7):73-84.
7. Ladhani SN, Collins S, Vickers A, Litt D J, Crawford C, Ramsay ME & Slack MPE. (2012). Invasive Haemophilus influenzae serotype e and f disease, England and Wales. *Emerging Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.3201/eid1805.111738>
8. Adam HJ, Richardson SE, Jamieson FB, Rawte P, Low DE & Fisman DN. (2010). Changing epidemiology of invasive Haemophilus influenzae in Ontario, Canada: Evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination. *Vaccine*. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.075>
9. Centro Nacional Epidemiología. (2015). Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2014, 25-28. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/pdf_2016/SIM_Informe_anual_2014.pdf
10. Centro Nacional Epidemiología. (2016). Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2015, 27-29. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/pdf_2017/Informe_2015.pdf
11. Centro Nacional Epidemiología. (2017). Informe anual del Sistema de Información Microbiológica 2016, 24-27. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-sistema-informacion-microbiologica/pdf_2017/SIM_2016_provisional.pdf