Meningitis por *Haemophilus influenzae* b: ¿estamos ante una reemergencia? 24 años de experiencia en un hospital pediátrico *Haemophilus influenzae* type B meningitis: Is there a re-emergence? 24 years of experience in a children's hospital

Dra. Ángela Gentile^a, Dra. Ana C. Martínez^a, Dra. María del V. Juárez^a,
Dra. María F. Lución^a, Dra. Candela Burgo^a, Dra. María P. Della Latta^a,
Dra. Solana Rapaport^a, Dra. Viviana Romanin^a y Bioq. Marisa Turco^b

RESUMEN

Introducción. *Haemophilus influenzae* b era la principal causa de meningitis bacteriana en menores de 5 años. Después de la introducción de la vacuna al calendario (1998), se observó un descenso significativo de la incidencia, pero, en los últimos años, hubo un aumento. Los objetivos de este estudio fueron describir las características y analizar la curva epidémica de los casos de meningitis por *Haemophilus influenzae* b (MHib) comparando los períodos pre- y posvacunación. **Material y métodos.** Estudio de series temporales. Se incluyeron todos los pacientes internados por MHib en el Hospital de Niños "R. Gutiérrez" (enero de 1992-mayo de 2016). Se compararon las tasas de hospitalización antes (prevacunación) y después (posvacunación) de la introducción de la vacuna. Se dividió la etapa posvacunación en tres períodos similares.

Resultados. Fueron admitidos 85 pacientes con MHib (73,3% prevacunación). Las características clínicas y sociodemográficas de los casos en ambos períodos no mostraron diferencias. Prevacunación: 10,5 casos/año; y posvacunación: 0,7 casos/año. A partir de 2014, se observó un aumento. Tasa de letalidad: 4,8% (todos prevacunación). Datos posvacunación (n= 15): 40% del esquema primario completo, 40% del esquema atrasado para la edad. Reducción global de la tasa hospitalaria de MHib de 89,8% (IC 95%: -82,79-93,96%; p < 0,001) en el período posvacunación. Al analizar los diferentes períodos posvacunación, se observa una caída en la reducción a lo largo del tiempo.

Conclusiones. Se observó una disminución muy importante de las hospitalizaciones por MHib pos introducción de la vacuna, pero, en los últimos años, se evidenció un aumento de estos casos sin modificaciones en las características de los pacientes.

Palabras clave: *Haemophilus influenzae* tipo b, vacunas, estudios de series temporales.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.227>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.227>

Cómo citar: Gentile Á, Martínez AC, Juárez M del V, et al. Meningitis por *Haemophilus influenzae* b: ¿estamos ante una reemergencia? 24 años de experiencia en un hospital pediátrico. Arch Argent Pediatr 2017;115(3):227-233.

INTRODUCCIÓN

Haemophilus influenzae b (Hib) es un cocobacilo Gram-negativo, cuyo huésped exclusivo es el hombre. La colonización faríngea por Hib es relativamente común, en especial, con las cepas no tipables (30-90%) y las capsuladas tipo no b. La tasa de portación hallada para Hib, en la era prevacunación oscilaba entre el 3% y el 5%.^{1,2} El principal reservorio son los lactantes y niños pequeños que portan el microorganismo en el tracto respiratorio superior;^{1,3,4} el hacinamiento, la concurrencia a jardín maternal y la convivencia con un caso de enfermedad invasiva son factores que se asocian a mayores tasas de portación y de enfermedad por Hib.⁵

En Argentina, antes de que se instituyera la vacunación, este microorganismo era la primera causa de meningitis bacteriana documentada en los menores de 5 años, con una mortalidad de, aproximadamente, el 5% (a pesar de un tratamiento adecuado) y un 25-35% de secuelas neurológicas.⁶

Los primeros países de América en incorporar vacunas contra Hib fueron Chile, en 1994, y Uruguay, en 1996.⁷ La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó su incorporación en 1997 y, a finales del año 2015, se había introducido ya en 191 países.^{4,8}

En la actualidad, se estima que la cobertura mundial con tres dosis de la vacuna contra Hib es de 64%, con grandes disparidades entre las regiones. En las Américas, se calcula que es del 90%, mientras

- a. División Promoción y Protección de la Salud, Área Epidemiología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- b. Bacteriología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Ángela Gentile,
angelagentile21@gmail.com

Aspectos éticos-regulatorios:

El estudio se realizó en el marco de la vigilancia epidemiológica obligatoria (Ley 15465/60).

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 18-8-2016

Aceptado: 29-12-2016

que, en las regiones del Pacífico Occidental y Sudeste Asiático, es solo del 25% y el 56%, respectivamente.⁸

Desde la introducción de la vacuna contra Hib (en forma de cuádruple conjugada) en 1998 al calendario de inmunizaciones de Argentina, el número de casos descendió significativamente de 400 casos anuales a 16 casos en 2006 (tasa nacional menor de 0,1 caso/100 000 habitantes sostenida desde 1999 a 2011).⁹ Este fenómeno puede explicarse no solo por la vacuna en sí, sino por la protección de rebaño que ella confiere. A partir del año 2005, se administra la vacuna contra Hib combinada como quíntuple. En el ámbito de la salud privada, se administran combinaciones con *pertussis* acelular; sin embargo, el porcentaje de la población que recibe estas últimas combinaciones es tan bajo que no inciden en la cobertura del país.¹⁰

En el marco del Programa Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Meningitis en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG), se notifican diariamente en forma activa todos los casos sospechosos de manera individual e inmediata. En Argentina, durante los últimos años, se ha registrado un aumento de casos notificados de meningitis por Hib (MHib).¹¹ En concordancia con el último informe del Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis (SIREVA II), en 2014, se notificaron 51 casos de MHib, 76,4% en menores de 12 meses y 96% en menores de 24 meses. De acuerdo con este informe, el tipo b continúa siendo el serotipo más frecuente (47,7%) en enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae*.¹²

Frente a la hipótesis de que se podría estar asistiendo a una reemergencia de esta enfermedad invasiva, los objetivos del presente trabajo son describir las características de los pacientes con dicha infección y analizar la curva epidémica de los casos de MHib comparando los períodos pre- y posvacunación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico cuasiexperimental de series temporales de casos de MHib.

Criterios de inclusión: todos los pacientes internados con diagnóstico de MHib detectados en el marco del Programa de Vigilancia Epidemiológica de Meningitis en el HNRG durante el período de enero de 1992-mayo de 2016 (24 años).

El HNRG es un hospital pediátrico de tercer nivel de atención que provee asistencia, fundamentalmente, a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y al área metropolitana.

Criterios de exclusión: a) pacientes con meningitis bacteriana sin rescate o con rescate de otros gérmenes; b) pacientes con meningitis intrahospitalarias.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico de MHib se realizó por lo siguiente:

- Evaluación clínica: presencia de signos y síntomas sugerentes de meningitis aguda y/o
- Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR): se realizó citoquímico, tinción de Gram, métodos rápidos de detección de antígenos y cultivo y/o
- Otros estudios bacteriológicos (hemocultivos).

En algunos casos, por la gravedad clínica, no se pudo realizar la punción lumbar, pero han sido incluidos por clínica y laboratorio confirmatorio.

Definiciones teóricas

- Comorbilidades: inmunodeficiencias primarias o adquiridas de cualquier tipo.
- Complicaciones: neurológicas (hidrocefalia, absceso cerebral, colección subdural, paresia, parálisis cerebral, convulsiones persistentes o que aparecían más allá de las 72 h); no neurológicas (supuradas y no supuradas).
- Estado al egresar: fallecido, alta con secuelas, alta sin secuelas.

No se realizó un seguimiento del paciente posterior al alta para la evaluación de secuelas a largo plazo.

Caso: cuadro clínico y/o citoquímico de LCR compatibles con meningitis bacteriana más identificación de polisacáridos capsulares específicos o aislamiento del Hib en el LCR y/o sangre.

Se recolectaron los datos en una ficha epidemiológica en la que constaba la fecha de ingreso, los datos demográficos, la fecha de inicio de síntomas, los antecedentes personales y de enfermedad actual, el estado de vacunación, los hallazgos del LCR y hemocultivos, las complicaciones y la evolución durante la internación y el tiempo de hospitalización.

Se consideró, para este estudio, el período 1992-1997 como prevacunación y el período 1999-2016 como posvacunación. El año 1998 fue el año de la intervención, por lo que fue excluido del análisis de series temporales, pero no del análisis

descriptivo de los casos. La etapa posvacunación se dividió en tres períodos similares para comparar la serie (1º: 1999-2005; 2º: 2006-2011; 3º: 2012-2016).

Análisis de datos

Se realizó, en primer lugar, un análisis descriptivo, calculando mediana y rango intercuartílico para las variables continuas. El estadístico utilizado para diferencias de medianas fue Mann-Whitney. Para los datos categóricos, se utilizaron proporciones con sus intervalos de confianza del 95% y el test de χ^2 con la corrección de Yates como estadístico. El análisis se realizó con el programa Epi Info v. 7 (CDC, Atlanta). Se consideró significativo un error alfa menor de 5%. Las reducciones en las tasas de hospitalización para cada período posvacunación se calcularon como reducción absoluta de riesgo.

RESULTADOS

Entre los años 1992 y 2016, fueron admitidos 85 pacientes con MHib (Figura 1). El 73,3% de los casos se presentaron en el período previo a la vacunación; el mayor número de casos ocurrió en 1993 (19 casos) (Figura 2).

Se compararon las características clínicas y sociodemográficas de los casos en ambos períodos, sin incluir el año 1998 por ser el

de transición. No se hallaron pacientes con inmunosupresión en ninguno de estos períodos. Se obtuvo muestra de citoquímico de LCR en 70 pacientes (82,3%) (Tabla 1).

En el período prevacunación, el promedio de internación fue de 10,5 casos por año de MHib. La presentación de estos en el período posvacunación fue esporádica, con un promedio de 0,7 casos/año; sin embargo, a partir del año 2014, se observó un aumento en el número de casos hospitalizados (Figura 2).

La mortalidad durante toda la serie fue de 4,8%; fallecieron 4 niños, todos entre 1992 y 1998.

Se obtuvieron los datos de vacunación de los 15 casos ocurridos entre 1999 y 2016: 6/15 habían completado el esquema primario de 3 dosis (dos con esquema atrasado). Seis niños tenían esquema atrasado para la edad, 4/6 con menos de 3 dosis.

Se observó una reducción global de casos de MHib por 10 000 egresos hospitalarios de 89,8% (IC 95%: -82,79-93,96%; $p < 0,001$) en el período pos introducción de la vacunación contra Hib.

Al analizar los diferentes períodos posvacunación, se observa que esta reducción disminuye a lo largo del tiempo (Figura 3).

Las diferencias en la reducción de casos resultaron significativas en la comparación entre el primero y el tercer período posintroducción.

FIGURA 1. Flujograma de proceso de selección e inclusión de casos

LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; Hib: *Haemophilus influenzae* b.

DISCUSIÓN

Esta investigación muestra el impacto producido posterior a la introducción de la vacuna contra Hib en nuestra población y el aumento de la enfermedad en los últimos 3 años. Esto coincide con lo ocurrido a nivel local¹³ y mundial, donde se observa el impacto sustancial durante los últimos 20 años, con casos esporádicos de enfermedad invasiva.¹⁴ La vigilancia epidemiológica activa y permanente sobre los eventos de notificación obligatoria

permite conocer el patrón con que se presentan las diversas patologías y los cambios que en ellas ocurren y, así, tomar decisiones fundamentales de salud pública. En el marco del programa de vigilancia del Hospital, se pudo identificar tanto el resurgimiento de casos de MHib como las características y su evolución.

Con respecto a la población en estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los períodos pre- y posvacuna en relación con las características

TABLA 1. Características de los casos según el período de vacunación. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" (N= 78)

Características de la población	Período prevacunación, 1992-1997 (n = 63)	Período posvacunación, 1999-2016 (n = 15)	OR (IC)	P
Características clínicas y sociodemográficas				
Edad en meses (mediana; rango IQ)	8 (6-12)	9 (4-18)	----	0,10
Sexo masculino (%)	68,2 (43)	60 (9)	1,43 (0,44-4,57)	0,76
Procedencia (pcia. de Buenos Aires) (%)	67,2 (41)	71,4 (10)	1,21 (0,34-4,37)	0,98
Derivación de otro hospital (%)	22,2 (14)	33,3 (5)	0,57 (0,16-1,94)	0,57
Evolución durante la internación				
Tiempo de internación en días (mediana; rango IQ)	15 (11-18)	16 (15-20)	----	1,0
Complicaciones (%)				
Total	53,9 (34)	50 (6)	1,17 (0,34-4,03)	0,94
Neurológicas	76,4 (26)	66,6 (4)	1,62 (0,24-10,57)	1,0
Sepsis / shock séptico	8,8 (3)	16,6 (1)	0,48 (0,04-5,62)	0,88
Artritis séptica	5,8 (2)	16,6 (1)	0,31 (0,02-4,11)	0,93
Secuelas (%)	26,6 (16)	7,1% (1)	4,72 (0,57-39,1)	0,22
Características del LCR (n= 70)				
Celularidad (rango)	20 incontables	3 incontables	---	---
Glucorraquia en g/dl (mediana; rango IQ)	10 (5-32)	12 (5-46)	---	0,47
Proteinorraquia en mg/dl (mediana; rango IQ)	115 (71-181,5)	143 (87-191)	---	0,57
Cultivo				
Cultivo de LCR positivo (%) (n= 68)	95,2 (60)	53,3 (8)	17,5 (3,74-81,68)	< 0,001
Hemocultivo positivo (%) (n= 45)	58,9 (33)	85,7 (12)	0,23 (0,04-1,17)	0,11

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; rango IQ: rango intercuartílico; LCR: líquido cefalorraquídeo.

FIGURA 2. Serie temporal de casos de meningitis por *Haemophilus influenzae b*. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". 1992-2016 (N= 85)

Hib: *Haemophilus influenzae b*.

sociodemográficas y la evolución clínica que pudieran explicar el aumento de los casos. La mediana de edad para ambos períodos se encuentra dentro del rango etario esperado para el pico de incidencia de esta enfermedad, entre los 6 y los 18 meses de vida⁴ (la mayoría, en menores de 12 meses).^{14,15} En relación con el rescate de germen según el medio de cultivo (hemocultivo o LCR), las diferencias halladas podrían explicarse por ser nuestro Hospital un centro de alta complejidad que recibe derivaciones del área metropolitana con tratamiento antibiótico endovenoso ya comenzado. Los resultados de esta investigación son coincidentes en cuanto a la mortalidad descrita relacionada con la MHib (5%) y la presentación de secuelas (20–60%).³

En esta serie, se observó una drástica reducción de los casos de MHib en el período posvacuna, similar al descenso observado en otros países que han incluido la vacuna en sus programas de inmunización.¹⁵⁻¹⁸

Sin embargo, en varios países, se ha observado un aumento de la enfermedad años después de la introducción.^{14,19} Este aumento podría ser explicado, entre otros factores, por la disminución de la protección indirecta o de rebaño, la reducción de anticuerpos en niños vacunados en la infancia (antes del año de vida) sin dosis de refuerzo, el surgimiento de cepas de mayor virulencia y transmisibilidad o bien por los diferentes tipos de vacunas utilizadas, que, muchas veces, conducen a errores programáticos.

La protección de rebaño se consigue con la dosis de refuerzo después del año de vida.^{20,21} Con respecto a ella, se deben mencionar las investigaciones de Ramsay²² y Landhani,²³ que estiman que contribuye, al menos, a un tercio de la reducción observada posterior a la introducción de la vacuna. Se debe tener en cuenta que casi el 20% de los niños del área geográfica de la cual provienen los pacientes de nuestro estudio carecen de esta dosis de refuerzo.

Además, cabe considerar la caída de los anticuerpos en niños vacunados antes del año de vida (con esquema primario) en comparación con aquellos que han recibido la dosis de refuerzo entre los 12 y los 48 meses.²³ En ausencia de este refuerzo, los niveles de anticuerpos inducidos por la vacunación en la infancia caen durante los 2-3 años siguientes.²⁴

Booy²⁵ ha investigado todos los casos de enfermedad invasiva por Hib producidos durante los 3 años posteriores a recibir, al menos, una dosis de la vacuna contra Hib conjugada en niños del Reino Unido y ha identificado dos tipos de fallas de la vacuna: aparente (temprana) y verdadera (tardía).

Teniendo en cuenta la gravedad de esta enfermedad, es importante estudiar factores predisponentes específicos del huésped, genética, patrón de la inmunidad natural y prevalencia de portación nasofaríngea. En nuestro estudio, no se detectaron situaciones clínicas de inmunosupresión.

FIGURA 3. Reducción de casos por período

Hib: *Haemophilus influenzae b*; IC: intervalo de confianza.

No hay pruebas concluyentes de que la respuesta inmune a las vacunas contra Hib conjugadas combinadas o monovalentes sea distinta.²⁶ No obstante, algunos datos indican que las vacunas combinadas acelulares (contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular –DTPa–/Hib) generan una respuesta humoral menor que las celulares (difteria, tétanos y tos ferina de célula completa –DTPw–/Hib) o que la administración conjunta de monovalente Hib conjugada y vacuna acelular (DTPa).^{16,21}

A raíz del aumento de casos en niños británicos relacionado con el uso generalizado de la vacuna acelular combinada (DTPa-Hib), se estudió la concentración de anticuerpos contra polirribosilribitol-fosfato (*polyribosylribitol phosphate*; PRP, por sus siglas en inglés) y la afección antes y después de un refuerzo contra Hib en 176 niños de 2-4 años que habían recibido tres dosis de DTP-Hib (fuera celular o acelular) en la infancia. Los pacientes que recibieron el esquema primario contra DTPa-Hib tuvieron concentraciones de anticuerpos 50% menores que los que recibieron las primeras 3 dosis contra DTPw-Hib. La portación de Hib fue 2,1% en los participantes estudiados, lo que implicaba que estaba circulando en este grupo de edad susceptible.²⁷

El resurgimiento de Hib también se ha observado en países que utilizaron vacunas celulares, como es el caso de Chile, que, en 2006, incorporó una dosis de refuerzo a los 18 meses luego del aumento de casos de enfermedad invasiva por Hib.²⁸

En Alemania, se evaluó que la eficacia de las vacunas hexavalentes (DTPa/virus de la hepatitis B –VHB–/vacuna antipoliomielítica inactivada –IPV–/Hib) fue de 90,4% para la serie primaria y de 100% para una serie primaria completa con un refuerzo.²⁹ La efectividad de un esquema de DTPa-Hib combinado a los 3, 5 y 11 meses también ha sido exitosa en Suecia, donde la incidencia en menores de 4 años fue de 0,4/100 000 entre 2005 y 2008.³⁰

Estos resultados obligan a la realización de estudios con ambas vacunas que permitan medir su efectividad y dar respuestas como herramientas de salud pública.

Otro factor para considerar es la virulencia. Luscher describió un grupo de casos en Alaska relacionado con una cepa de Hib con incrementada transmisibilidad y virulencia.³¹

Este estudio tiene algunas limitaciones. No se realizó el seguimiento de los pacientes a largo plazo, por lo cual podrían haber presentado

secuelas tardías que no fueron consignadas. Además, al ser un estudio de base hospitalaria, no es posible inferir resultados en la población real. Tampoco se analizaron otras variables sociodemográficas que podrían influir en los resultados, como nivel socioeconómico, condiciones de vivienda, hacinamiento, asistencia a guarderías o jardines, número y edad de convivientes.

CONCLUSIÓN

Se observó una disminución muy importante de las hospitalizaciones por MHib pos introducción de la vacuna, pero, en los últimos años, se evidenció un aumento de estos casos sin modificaciones en las características de los pacientes. ■

Agradecimientos

Al plantel de las salas de clínica médica del Hospital de Niños “R. Gutiérrez” por su generosa colaboración con la vigilancia epidemiológica a lo largo de todos estos años.

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. En Pickering LK ed. *Red Book*. 20150. *Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Págs.368-76.
2. Comité Nacional de Infectología. *Haemophilus influenzae* de tipo b. En *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. 4.ª ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012. Págs.541-9.
3. Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, et al. Prevention and control of *Haemophilus influenzae* type b disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR-1):1-14.
4. García S, Lagos R, Muñoz A, Picón T, et al. Impact of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b with and without a booster dose on meningitis in four South American countries. *Vaccine* 2012;30(2):486-92.
5. Forleo-Neto E, De Oliveira CF, Maluf CO, Bataglin C, et al. Decreased point prevalence of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) oropharyngeal colonization by mass immunization of Brazilian children less than 5 years old with Hib polyribosylribitol phosphate polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in combination with Diphtheria-Tetanus toxoids-Pertussis vaccine. *J Infect Dis* 1999;180(4):1153-8.
6. Vacuna anti-*Haemophilus Influenzae* (Hib). En Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina. Buenos Aires: ProNaCEI. Ministerio de Salud; 2012:236-9. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000451cnt-2013-06_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf.
7. Landaverde M, Di Fabio JL, Ruocco G, Leal I, et al. Introducción de la vacuna conjugada contra Hib en Chile y Uruguay. *Rev Panam Salud Pública* 1999;5(3):200-6.
8. Organización Mundial de la Salud. Cobertura Vacunal. Septiembre de 2016. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/es/>.

9. Romanin V, Chiavetta L, Salvay MC, Chiolo M, et al. Vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) en el Calendario Nacional de Argentina: portación nasofaríngea de Hib tras 8 años de su introducción. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(6):498-505.
10. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas. Panorama regional y perfiles de país: Argentina. Washington DC: OPS; 2012:52-5. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?option=com_content&view=article&id=18&Itemid=129&lang=es.
11. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Dirección de Epidemiología. Departamento de Bacteriología Clínica INEI-Anlis-Malbrán. Alerta por aumento de casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Ministerio de Salud; 2012. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/immunizaciones/alerta-n5-2012-hib.pdf>.
12. Requeira M, Corso A, Efron A, Lucero C. Información sobre la vigilancia de las neumonías y meningitis bacterianas. SIREVA II. 2014 *Haemophilus influenzae*. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2015/09/Tablas-vigilancia-SIREVA-II-Hi-2014-Argentina1.pdf>.
13. Greenberg-Kushnir N, Haskin O, Yarden-Bilavsky H, Amir J, et al. *Haemophilus influenzae* Type b Meningitis in the Short Period after Vaccination: A Reminder of the Phenomenon of Apparent Vaccine Failure. *Case Rep Infect Dis* 2012;2012:950107.
14. World Health Organization. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – July 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013;88(39): 413-26.
15. Vescina C, Palau J, Bettiol M, Agosti MR, et al. Tendencia de la Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en un hospital pediátrico de referencia. *Rev Argent Microbiol* 2013;45(Supl 1):12.
16. Watt JP, Chen S, Santosham M. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine: review of observational data on long term vaccine impact to inform recommendations for vaccine schedules. Geneva: World Health Organization; 2012. [Acceso: 4 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/5_Review_observational_data_long_term_vaccine_impact_recommendations_vaccine_schedules_Watt_J_et_al_2012.pdf.
17. Collins S, Ramsay M, Campbell H, Slack M, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* Type b Disease in England and Wales: Who Is at Risk After 2 Decades of Routine Childhood Vaccination? *Clin Infect Dis* 2013;57(12):1715-21.
18. Howie S, Oluwalana C, Secka O, Scott S, et al. The Effectiveness of Conjugate *Haemophilus influenzae* Type B Vaccine in The Gambia 14 Years After Introduction. *Clin Infect Dis* 2013;57(11):1527-34.
19. Efron A, Moscoloni M, Reijtman V, Regueira M. Vigilancia de serotipos en infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* en la Argentina en la era de la vacuna conjugada contra el serotipo b durante el período 2005-2010. *Rev Argent Microbiol* 2013;45(4):240-7.
20. Jackson C, Mann A, Mangtani P, Fine P. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* Type b Vaccines Administered According to Various Schedules: Systematic Review and Meta Analysis of Observational Data. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(11):1261-9.
21. Morris SK, Moss WJ, Halsey N. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis* 2010;8(7):435-43.
22. Ramsay M, McVernon J, Andrews N, Heath P, et al. Estimating *Haemophilus influenzae* Type b Vaccine Effectiveness in England and Wales by Use of the Screening Method. *J Infect Dis* 2003;188(4):481-5.
23. Landhani S, Slack M, Heys M, White J, et al. Fall in *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) disease following implementation of a booster campaign. *Arch Dis Child* 2008;93(8):665-9.
24. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, et al. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA* 2000;284(18):2334-40.
25. Booy R, Heath PT, Slack PE, Begg N, et al. Vaccine failures after primary immunisation with *Haemophilus influenzae* type-b conjugate vaccine without booster. *Lancet* 1997;349(9060):1197-202.
26. Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* b (Hib). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD005530.
27. Johnson N, Ruggeberg J, Balfour G, Lee C, et al. *Haemophilus influenzae* Type b Reemergence after Combination Immunization. *Emerg Infect Dis* 2006;12(6):937-41.
28. Cruces RP, Donoso AF, Camacho A, Llorente M. Infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. *Rev Chil Infect* 2006;23(1):50-4.
29. Kalies H, Grote V, Siedler A, Grondahl B, et al. Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: Germany's experience after 5 years of licensure. *Vaccine* 2008;26(20):2545-52.
30. Hallander H, Lepp T, Ljungman M, Netterlid E, et al. Do we need a booster of Hib vaccine after primary vaccination? A study on anti-Hib seroprevalence in Sweden 5 and 15 years after the introduction of universal Hib vaccination related to notifications of invasive disease. *APMIS* 2010;118(11):878-87.
31. Lucher L, Reeves M, Hennessy T, Levine O, et al. Reemergence, in Southwestern Alaska, of Invasive *Haemophilus influenzae* Type b Disease Due to Strains Indistinguishable from Those Isolated from Vaccinated Children. *J Infect Dis* 2002;186(7):958-65.