

## GÉNERO *Haemophilus*: INTERÉS CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO

José Campos

Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda, Madrid.

Entre los miembros del género *Haemophilus*, el más patógeno para el ser humano es *Haemophilus influenzae*, seguido de *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi* y *H. aphrophilus*. Desde el punto de vista clínico, *H. influenzae* causa dos clases de infección, una invasora, generalmente aguda, grave y producida por cepas con cápsula polisacárida, sobre todo el serogrupo b (Hib) aunque otros serogrupos también pueden producirla, y otra no invasora, generalmente debida a cepas no capsuladas, menos graves, pero más frecuentes y que, generalmente, afectan al tracto respiratorio, aunque también pueden afectar a otras mucosas. Sin embargo, esta norma general tiene numerosas excepciones, ya que las cepas no capsulares han sido descritas como patógenos invasores en pacientes con inmunidad deprimida (neonatos, ancianos y pacientes con enfermedades de base importantes). Asimismo, algunas cepas capsulares como, por ejemplo, del serogrupo f, causan infecciones del aparato respiratorio. Así pues, detectar la presencia de cápsula polisacárida es de interés clínico, microbiológico y de salud pública.

Pfeiffer describió *H. influenzae* por primera vez en 1892. En los años 30, Pittman identificó seis serogrupos basados en la composición de la cápsula polisacárida. En 1988, se aplicaron las primeras vacunas conjugadas eficaces para prevenir la infección por *H. influenzae* serogrupo b; desde entonces, la mayoría de los países occidentales la han incluido en sus programas nacionales de vacunación, siendo el resultado una reducción drástica en el número de infecciones. No obstante, según la OMS, la frecuencia de infecciones graves por *H. influenzae* del serogrupo b continúa siendo elevada, con no menos de dos millones de casos anuales; esto es debido a que la vacuna no se utiliza en un gran número de países subdesarrollados pero, a su vez, muy poblados.

### IDENTIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN

El género *Haemophilus* está formado por bacilos o cocobacilos gram negativos con marcado pleomorfismo. Generalmente, requieren los factores de crecimiento protoporfirina (factor X) y/o nicotinamida adenina dinucleótido (NAD, o factor V). También pueden requerir otros factores de crecimiento, razón por la que generalmente se utilizan medios enriquecidos para su cultivo y por la que se les denomina bacterias exigentes. La demostración del requerimiento de los factores X y V no es una prueba definitiva de identificación de *Haemophilus*, ya que otras especies como *Actinobacillus* y *Pasteurella* también pueden manifestar dependencia.

*H. parainfluenzae* es miembro de la flora normal de la orofaringe. Ejemplos de infecciones que puede causar son las otitis, conjuntivitis, absceso dental, neumonía, empiema, septicemia, endocarditis, artritis, osteomielitis, infecciones hepatobiliares, meningitis, absceso cerebral, e infecciones urinarias y genitales, tanto uretrales como prostáticas.

Los métodos más habituales de identificación presuntiva de *Haemophilus* se basan en determinar la dependencia de los factores X y V mediante la utilización de discos impregnados con estas sustancias; sin embargo, se han demostrado errores en la identificación debido a la posibilidad de arrastrar esos mismos factores a partir de los medios iniciales de crecimiento, que los pueden contener en abundancia. El modo más fiable para determinar el requerimiento del factor X es mediante la prueba de la porfirina; *H.*

*parainfluenzae*, que no es dependiente del factor X porque es capaz de sintetizarlo, produce una reacción positiva típica. Además, *H. parainfluenzae* suele dar positivo en la prueba de la ONPG, es lactosa negativa, suele fermentar la glucosa, la sacarosa y la manosa y no fermenta la xilosa, la ribosa, el manitol y la rafinosa. Mediante las pruebas del indol, la urea y la ornitina es posible diferenciar tanto *H. influenzae* como *H. parainfluenzae* en diversos biotipos aunque su utilidad clínica y epidemiológica es limitada.

## **SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS**

Tanto *H. influenzae* como *H. parainfluenzae* pueden presentar resistencia sólo a la ampicilina o bien asociada a resistencia múltiple a otros fármacos, como el cotrimoxazol, cloramfenicol, tetraciclinas y aminoglucósidos. El mecanismo más frecuente de la resistencia a la ampicilina es la producción plasmídica de una  $\beta$ -lactamasa tipo TEM-1 y, más raramente, del tipo ROB-1, ambas inhibidas por el ácido clavulánico, por lo que estas cepas conservan su sensibilidad a la combinación amoxicilina-clavulanato y a las cefalosporinas de tercera generación. Otro mecanismo, más raro, inferior al 5% en todos los estudios seriados, es la pérdida de afinidad de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), en cuyo caso se observa una pérdida de la sensibilidad a amoxicilina-clavulanato y cefalosporinas. Ocasionalmente, se han descrito algunas cepas con sensibilidad disminuida a amoxicilina-clavulanato, de significado todavía dudoso. No se han descrito  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado. Hay casos de resistencia a la rifampicina y las fluorquinolonas, aunque raros.

## **VACUNA CONJUGADA**

Las vacunas conjugadas anti-Hib difieren en su composición bioquímica y su capacidad antigénica y, pueden variar respecto a su eficacia a largo plazo y su efecto sobre los portadores sanos. Sería deseable mantener una vigilancia en los portadores sanos de Hib u otros serotipos de *Haemophilus*, en poblaciones vacunadas con vacunas conjugadas. Algunas de las cuestiones debatidas en torno a la gran eficacia de las vacunas conjugadas Hib es el posible aumento de la incidencia de otros serogrupos (sustitución de serogrupos) o bien de cepas no capsulares. Otro tema de salud pública importante es la posible aparición de fallos vacunales, es decir, casos de infecciones invasoras (sobretudo meningitis y sepsis) en niños adecuadamente vacunados según su edad.

Antes de la inclusión en el calendario vacunal de la vacuna conjugada frente a *H. influenzae* b, la incidencia anual de la enfermedad grave por este microorganismo en niños menores de cinco años, era entre 15-60 casos/100000 habitantes, con variaciones geográficas amplias. Alrededor del 60% de los casos eran meningitis. Los países con una buena cobertura vacunal de la población infantil, han obtenido reducciones de la incidencia en torno al 90-100% de los casos. En contraste con las cifras prevacunales anteriores, en el año 1998, en un estudio prospectivo europeo se obtuvo una incidencia media de 2,88/100000 en menores de 5 años. Diversos estudios han demostrado que la inmunización con la vacuna conjugada, también reduce la frecuencia de portadores sanos de Hib. Aunque la infección por Hib predomina sobre todo en niños pequeños, también pueden aparecer infecciones en la población adulta, la cual podría servir como reservorio del microorganismo.

Se estima que, en los países más ricos del mundo, que son los que pueden permitirse la financiación de la vacunación generalizada (con vacuna conjugada frente al Hib), se evitan unos 40000 casos de enfermedad invasora anuales. Sin embargo, la OMS al considerar cifras de incidencia mundiales, afirma que esta cifra representa tan sólo el 10% del total de casos invasores por este microorganismo.

Después de la vacunación masiva contra el Hib, sigue siendo importante la determinación del tipo capsular por dos motivos fundamentales: a) para evaluar la eficacia vacunal y la posibilidad de aparición de fallos vacunales y b) para evaluar los cambios en la

epidemiología de la enfermedad invasora por otras cepas capsulares o cepas sin cápsula demostrable. Las infecciones graves, incluyendo meningitis, pueden ocurrir en niños bien vacunados en cuyo caso se plantea la posibilidad de un fallo vacunal o bien que la infección está causada por otros serogrupos o cepas no capsuladas. Es importante la evaluación cuidadosa de la presencia o ausencia de cápsula polisacárida. Para evitar la posibilidad de resultados falsos positivos y negativos de la aglutinación con sueros específicos comerciales, se puede realizar el genotipado mediante la amplificación por PCR de secuencias específicas de cada uno de los seis serogrupos conocidos.

Aunque la enfermedad por Hib actualmente se produce en niños demasiado pequeños para que hayan recibido las dosis completas de vacunación, ocurren casos de verdadero fallo vacunal. Estos pueden estar relacionados con fallos de la propia vacuna o del huésped. Se conocen algunos factores predisponentes del fallo vacunal como son la prematuridad, la inmunodeficiencia y otros, pero en un porcentaje elevado de casos no se detecta ningún factor de riesgo.

## **INFECCIONES POR SEROTIPOS NO-B**

La especificidad de serogrupo de la vacuna contra el Hib y su protección frente a la situación de portador sano ha dado lugar a una cierta preocupación sobre la posibilidad de la sustitución de Hib por otros serogrupos. En teoría, otros serogrupos, o bien cepas sin cápsula polisacárida demostrable podrían reemplazar el nicho de Hib, lo cual tendría lugar primero en portadores sanos vacunados, e iría seguido por un aumento de las infecciones producidas por cepas no-b. Algunos autores han sugerido esta posibilidad pero, hasta la fecha, no ha sido claramente demostrada. Después del amplio uso de la vacuna conjugada no se ha constatado la sustitución por otros serogrupos, lo que podría estar relacionado con la baja frecuencia del número de portadores infantiles de Hib en la época prevacunal, generalmente inferior al 5%. Se ha detectado una cierta tendencia al aumento del número de casos de *H. influenzae* de otros serotipos tales como el e y el f, pero ello podría estar relacionado con un aumento de la vigilancia de los microbiólogos o de los factores de riesgo que con frecuencia acompañan a la infección por otros serogrupos.

En el estudio europeo antes mencionado, entre los años 1996 a 1998, después de las campañas de vacunación contra el Hib (en la mayoría de países europeos), la mayor parte de las cepas no-b causantes de enfermedad invasora en la población general fueron no capsulares. En efecto, en este período se produjeron 830 casos de enfermedad invasora por cepas no capsulares, 522 de Hib y 114 casos de cepas capsulares no-b, de las que 83 fueron del serogrupo f, 25 del serogrupo e y seis de otros serogrupos. El diagnóstico clínico más frecuente fue de septicemia, y no meningitis, como solía ser en la época prevacunal.

Los datos disponibles sugieren que la epidemiología y el significado clínico de los serotipos e, f y otros, son diferentes a los del Hib, ya que la mayoría suceden en adultos con enfermedades de base como inmunosupresión y enfermedades respiratorias crónicas. Sin embargo, los niños pequeños, incluso vacunados con la vacuna contra Hib, pueden también infectarse y, en ese caso, el cuadro clínico no difiere del ocasionado por el Hib, de ahí la necesidad de un tipado capsular cuidadoso para diferenciar un posible caso de fallo vacunal de una reinfección por un serogrupo capsular distinto del b.

## **BIBLIOGRAFÍA**

ANÓNIMO. CENTERS FOR DISEASES CONTROL. Progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children-United States, 1987-91. MMWR 1998; 47:993-998.

- BARBOUR ML, PHIL D. Conjugate vaccines and carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *Emerg Infect Dis* 1996; 2:176-182.
- FALLA TJ, CROOK DWM, BROPHY LN, MASKELL D, MOXON ER. PCR for capsular typing of *Haemophilus influenzae*. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2382-2386.
- 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 the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:302-317.
- RAMSAY M. An evaluation of *Haemophilus influenzae* vaccination and description of risk factors for Hib vaccine failure in Europe, 1996-1998. Final report. Biomed II. European Community, 2000.
- STRAUSBAUGH LJ. *Haemophilus influenzae* infections in adults: a pathogen in search of respect. *Postgrad Med* 1997; 101:91-196.
- WAGGONER-FOUNTAIN LA, HENDLEY JO, CODY EJ, PERRIELLO VA, DONOWITZ LG. The emergence of *Haemophilus influenzae* types e and f as significant pathogens. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1322-1324.