



# Parte Epidemiológico Semanal (Weekly epidemiological record/ Relevé épidémiologique hebdomadaire)

27 de SEPTIEMBRE de 2013, Año 88

No. 39, 2013, 88, 413–428

<http://www.who.int/wer>

## ÍNDICE

413 Vacunación contra *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib)

Documento de posición de la OMS – julio 2013

## Vacunación contra *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib)

### Documento de posición de la OMS – julio de 2013

#### Introducción

De conformidad con su cometido de brindar orientación a los Estados Miembros en asuntos de política sanitaria, la OMS publica una serie de documentos de posición actualizados regularmente sobre vacunas y combinaciones de vacunas contra enfermedades que afectan a la salud pública internacional. Estos documentos se refieren principalmente al uso de las vacunas en programas de inmunización a gran escala. En ellos se resume la información básica esencial sobre las enfermedades y las vacunas, y al final se enuncia la posición actual de la OMS sobre el uso de estas últimas a nivel mundial.

Los documentos han sido examinados por expertos de la OMS y expertos externos y son analizados y aprobados por el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS

(<http://www.who.int/immunization/sage/en>). Se usa la metodología GRADE para evaluar sistemáticamente la calidad de los datos disponibles. En

[http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf) se proporciona una descripción del proceso seguido para elaborar los documentos de posición sobre vacunas.

Los documentos de posición van dirigidos principalmente a los funcionarios nacionales de salud pública y a los directores de los programas de inmunización, pero también pueden ser de interés para los organismos internacionales de financiación, los fabricantes de vacunas, la comunidad médica, los medios de información científica y el público.

Este documento sobre vacunas contra *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib), que reemplaza al correspondiente documento de posición de la OMS de 2006, reseña importantes avances en la materia. Las recomendaciones sobre el uso de vacunas anti-Hib han sido objeto de debate por última vez por parte del SAGE en su reunión de abril de 2013; los datos científicos presentados en dicha ocasión pueden consultarse en el enlace siguiente:

<http://www.who.int/immunization/sage/previous/es/>.

#### Antecedentes

##### Epidemiología

En el año 2000, antes de la introducción generalizada de la vacuna anti-Hib en países de escasos recursos, *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) causaba como mínimo 8,13 millones de casos de enfermedad grave en niños de 1 a 59 meses de edad (intervalo de incertidumbre: 7,33–13,2 millones de casos) y 371 000 muertes (intervalo de incertidumbre: 247 000–527 000).<sup>1</sup> A la sazón, 62 Estados Miembros notificaron el uso de una vacuna anti-Hib en sus programas de inmunización nacionales. En 2008, 136 Estados Miembros de la OMS habían introducido la vacuna, y se

<sup>1</sup> Watt JP et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*, 2009, 374:(9693) 903-911.

estimaba en 203 000 el número de muertes atribuibles a Hib en los menores de 60 meses (intervalo de incertidumbre: 136 000–281 000).<sup>2</sup>

*Haemophilus influenzae* de tipo b coloniza la mucosa húmeda de la nasofaringe humana y desde allí puede transmitirse a otras personas por medio de las gotículas de secreciones nasofaríngeas. Solo una proporción muy pequeña de portadores de Hib acaban padeciendo una forma clínicamente manifiesta de enfermedad, pero aquellos cuya nasofaringe ha sido colonizada constituyen fuentes importantes de diseminación del microorganismo. La prevalencia de la colonización nasofaríngea varía en función de la edad, el lugar geográfico, la densidad de la población, los factores socioeconómicos y la cobertura vacunal. En la era prevacunal, un 3–5% de niños en edad preescolar en los países desarrollados eran portadores asintomáticos de Hib, y la prevalencia disminuía progresivamente a medida que aumentaba la edad. Estudios realizados en poblaciones no vacunadas de países asiáticos revelaron que las tasas de colonización en los menores de 5 años variaban considerablemente, desde un valor muy bajo de 0,6–1,3% en Taiwán y Hong Kong hasta 6–8% en la India y Tailandia.<sup>3</sup>

La infección y la enfermedad por Hib comienzan con la colonización de la nasofaringe. Después de la colonización, la bacteria puede causar enfermedad ya sea: i) a través de la invasión del torrente sanguíneo con propagación secundaria a otros sitios del cuerpo dando lugar a meningitis, neumonía y otras enfermedades graves tales como artritis séptica, osteomielitis, pericarditis, celulitis y epiglotitis (conocidas colectivamente como «enfermedades invasivas por Hib»), o ii) mediante la propagación por contigüidad a los senos paranasales o al oído medio dando lugar a sinusitis y otitis media.

En las poblaciones no vacunadas, el Hib es la causa preponderante de meningitis bacteriana no epidémica en los menores de 12 meses. Factores ambientales, como el hacinamiento en las viviendas, la ventilación deficiente de las habitaciones y la exposición al humo ambiental y, sobre todo, al aire contaminado del interior de las casas, se han asociado a un mayor riesgo de enfermedades por Hib.<sup>4,5</sup>

Aunque las enfermedades por Hib pueden afectar a cualquier franja etaria, más del 90% de los casos de enfermedad invasiva por Hib ocurren en los menores de 5 años. En la meningitis por Hib, el 59% de los casos registrados en menores de 5 años (IC del 95%: 55–62%) se dan en lactantes menores de 12 meses. No obstante, esta proporción varía según las regiones y las cifras de mortalidad. En las regiones de baja mortalidad y en Europa, la proporción de casos en lactantes menores de 12 meses es del 37–46%, pero en los entornos de elevada mortalidad de África y Asia se aproxima al 80% y varía entre el 68 y el 86% en otras partes del mundo. Aunque el 20% (IC del 95%: 18–23%) de los casos notificados de meningitis por Hib suceden en lactantes menores de 6 meses, esta cifra también varía considerablemente. En las regiones de baja mortalidad y en Europa, la proporción de casos en dicha franja etaria es del 9–13%, pero fluctúa entre el 20 y el 46% en otras partes.<sup>6,7</sup>

La incidencia de enfermedades por Hib es relativamente baja en los dos primeros meses de vida, probablemente a causa de la protección conferida por los anticuerpos maternos que atraviesan la placenta. En los niños mayores de 24 meses que gozan de buena salud, la infección por Hib suele generar una respuesta inmunitaria potente. Así, en la mayor parte de las poblaciones, son los lactantes de entre 4 y 18 meses de vida quienes soportan la mayor carga de morbilidad, aunque la edad a la que se manifiesta el pico de morbilidad varía considerablemente.<sup>8</sup> Una excepción a la regla general la constituyen los niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), quienes pueden contraer una enfermedad por Hib a una edad mayor.<sup>9</sup> Un estudio sudafricano reveló que el 25% (5/19) de los niños con infección por el VIH aquejados de neumonía bacteriémica eran mayores de 2 años. Se ha observado una situación similar con la meningitis por Hib.<sup>10</sup>

En general, los niños infectados por el VIH presentan un riesgo 5,9 veces mayor (IC del 95%: 2,7–12,6%) de contraer una forma invasiva de enfermedad por Hib que los niños no infectados por dicho virus.<sup>10</sup> También son más propensos a contraer una neumonía bacteriémica por Hib que una meningitis por Hib. En comparación con los niños

<sup>2</sup> *Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008. Disponible en [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/burden/Pneumo\\_hib\\_estimates/en/](http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/).

<sup>3</sup> Chandran A, Watt JP, Santosham M. *Haemophilus influenzae* vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia, PA, Saunders-Elsevier, 2013, pp. 560–621.

<sup>4</sup> Wenger J. Epidemiology of *Haemophilus Influenzae* type b disease and impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccines in the United States and Canada. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1998, 17: S132–S136.

<sup>5</sup> Tarr PI, Peter G. Demographic factors in the epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis in young children. *The Journal of Pediatrics*, 1978, 92: 884–888.

<sup>6</sup> Global literature review of *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* invasive disease among children less than 5 years of age 1980–2005. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009. Disponible en [http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO\\_IVB\\_09.02\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IVB_09.02_eng.pdf); consultado en septiembre de 2013.

<sup>7</sup> *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002. Disponible en [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_V&B\\_02.18.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.18.pdf); consultado en septiembre de 2013.

<sup>8</sup> Briere E et al. Age at Hib disease, and the implications for different schedules, November 2012. Disponible en [http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/november/Hib\\_sanderson.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/november/Hib_sanderson.pdf); consultado en septiembre de 2013.

<sup>9</sup> Mangtani P et al. *Haemophilus influenzae* type b disease in HIV-infected children: A review of the disease epidemiology and effectiveness of Hib conjugate vaccines. *Vaccine*, 2010, 28:1677–1683.

<sup>10</sup> Madhi SA et al. Reduced effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2002, 21(4):315–321.

no infectados por el VIH, el riesgo de contraer una meningitis por Hib es apenas mayor en los infectados por el virus; no obstante, se ha visto que 5/7 (el 71%) de los infectados por el VIH frente a 7/30 (el 33%) de los no infectados por el virus padecerán una forma más grave de meningitis, con secuelas neurológicas importantes en los supervivientes. Los niños infectados por el VIH con meningitis por Hib también son más propensos a contraer una neumonía concurrente e infecciones locales, como otitis media, mastoiditis o sinusitis.<sup>9</sup>

#### Impacto de la vacunación

Las vacunas anti-Hib conjugadas se han venido utilizando desde comienzos de los años 1990 y su administración se considera una intervención sanitaria extremadamente eficaz. En marzo de 2013, 184 países (el 95% de los Estados Miembros de la OMS, que representan el 81% de los niños nacidos en 2012) habían incluido tales vacunas en sus programas de inmunización. El uso de vacunas anti-Hib conjugadas ha logrado pronunciados descensos, superiores al 90%, de las enfermedades invasivas por Hib en los países que han incluido estas vacunas en los programas de inmunización nacionales.<sup>11, 12</sup>

La colonización nasofaríngea por Hib también ha disminuido considerablemente en las poblaciones que gozan de una amplia cobertura de inmunización contra la bacteria, lo cual se debe en parte a la protección colectiva que confiere el uso de vacunas anti-Hib conjugadas.<sup>13</sup>

#### El patógeno

*Haemophilus influenzae* es un cocobacilo gramnegativo que existe en forma tanto encapsulada como no encapsulada, según la cepa; ambas formas pueden causar infección. Las cepas no encapsuladas suelen producir enfermedades como otitis media y sinusitis, por propagación por contigüidad a partir de la nasofaringe, mientras que las infecciones secundarias a la invasión del torrente sanguíneo son características de las cepas encapsuladas.

Las cepas encapsuladas se clasifican con arreglo a la composición química de la cápsula polisacáridica. Se han identificado seis serotipos: a, b, c, d, e y f. De éstos, el serotipo b es responsable de prácticamente el 95% de todas las formas invasivas de enfermedad por *Haemophilus influenzae*. Otros serotipos y cepas no encapsuladas pueden causar otitis media en los niños y enfermedad en los ancianos y las poblaciones inmunodeprimidas.<sup>14</sup>

La cápsula de Hib se compone de polímeros constituidos por unidades repetidas de polirribosilribitolfosfato (PRP), que es el principal factor asociado a la virulencia del microorganismo. La estructura de la cápsula le permite a la bacteria eludir la fagocitosis y por ende facilita su diseminación a través de la circulación sanguínea; por lo tanto, la cápsula de PRP es un determinante importante de la patogénesis de la enfermedad invasiva. Un anticuerpo dirigido específicamente contra la cápsula se asocia a protección contra la enfermedad. Como otros polisacáridos de origen bacteriano, el PRP induce una respuesta humoral timoindependiente. Los niños son incapaces de generar una respuesta contundente a antígenos polisacáridicos puros antes de los 18 meses de vida y por eso son extremadamente propensos a contraer enfermedad invasiva por Hib.<sup>14</sup>

#### Enfermedad

La enfermedad invasiva por Hib se presenta con más frecuencia en forma de meningitis (que constituye el 50–65% de las infecciones invasivas por esta bacteria), pero también como neumonía bacteriémica, bacteriemia, celulitis, epiglotitis, artritis séptica, osteomielitis y pericarditis.

Las enfermedades provocadas por la propagación directa a partir de la nasofaringe se consideran usualmente no invasivas e incluyen la neumonía no bacteriémica, la otitis media, la sinusitis y la conjuntivitis. El tiempo que transcurre entre la infección por Hib y la aparición de los síntomas varía entre 2 y 10 días.

La meningitis por Hib no puede diferenciarse de la meningitis causada por otros patógenos bacterianos basándose solamente en una exploración clínica; la presentación clínica de la meningitis bacteriana puede variar considerablemente. Los síntomas más frecuentes son la fiebre de inicio brusco, la cefalea, las convulsiones y uno o más de los signos siguientes: rigidez de nuca, alteración de la consciencia u otros signos meníngeos (por ejemplo, fotofobia). En los menores de 6 meses, los signos y síntomas pueden ser inespecíficos, pero a menudo entrañan abombamiento de las fontanelas. Incluso con tratamiento médico apropiado, el 5% de los niños con meningitis por Hib fallecen y el 20–40% de los supervivientes sufren secuelas graves, como ceguera, sordera y dificultades de

---

<sup>11</sup> 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, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012. 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](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); consultado en septiembre de 2013.

<sup>12</sup> Morris SK, Moss WJ, Halsey N. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness. *The Lancet Infectious Diseases*, 2010, 8: 435–443.

<sup>13</sup> Jackson C et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* Type b Vaccines Administered According to Various Schedules: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Data, *Pediatric Infectious Diseases Journal*, post-acceptance, July 2013, online PDF version only: [http://journals.lww.com/pidj/Abstract/publishahead/Effectiveness\\_of\\_Haemophilus\\_influenzae\\_Type\\_b.98281.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Abstract/publishahead/Effectiveness_of_Haemophilus_influenzae_Type_b.98281.aspx)

<sup>14</sup> Immunological basis for immunization series-module 9: *Haemophilus influenzae* type b. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009. Disponible en [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597869\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597869_eng.pdf); consultado en septiembre de 2013.

aprendizaje.<sup>15</sup> En los entornos con escasos recursos, las tasas de mortalidad son significativamente mayores, pudiendo variar entre el 20 y el 60%.<sup>6, 16</sup>

La neumonía por Hib es clínicamente indistinguible de la que provocan otras bacterias. Entre los síntomas figuran la tos, la fiebre, la respiración rápida (más de 40 respiraciones por minuto) y el tiraje subesternal.<sup>17</sup>

La epiglotitis aguda es la hinchazón e inflamación de la epiglotis y los tejidos circundantes y puede conducir a una obstrucción respiratoria aguda. Esta forma de enfermedad por Hib era corriente entre los niños mayores de América del Norte y Europa en la era prevacunal; rara vez se registra en los países en desarrollo donde la enfermedad por Hib afecta a los niños de menor edad. Sus síntomas pueden ser fiebre alta, dolor de garganta, dificultad para deglutir y estridor.

### Diagnóstico

Ante la sospecha clínica de meningitis por Hib, el diagnóstico etiológico puede hacerse mediante: aislamiento de Hib del líquido cefalorraquídeo (LCR); aglutinación en látex o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positivas para Hib en el LCR; observación de un LCR purulento cuya tinción de Gram muestre cocobacilos gramnegativos; o por crecimiento de Hib en hemocultivo. La infección en otros sitios puede comprobarse mediante la demostración de la presencia de Hib o de componentes específicos de esta bacteria en el líquido o tejido corporal afectado. No obstante, el cultivo de Hib requiere condiciones especiales de crecimiento y transporte; la administración de tratamiento antibiótico antes del muestreo bacteriológico puede impedir el aislamiento del microorganismo.<sup>18</sup>

Es difícil identificar la causa bacteriana de la neumonía. Los hemocultivos son un medio preciso de identificación de un agente bacteriano como causa de neumonía, pero, por los motivos explicados anteriormente, sólo dan positivo en una pequeña proporción de casos de neumonía bacteriana, entre ellos los causados por Hib. El cultivo de aspirados pulmonares también es preciso, pero este procedimiento se lleva a cabo en raras ocasiones debido a su carácter cruento. Por consiguiente, es probable que la carga de neumonía por Hib esté subestimada.

### Tratamiento

Las enfermedades por Hib se combaten con antibióticos adecuados, tratamiento sintomático y tratamiento complementario de las secuelas. La elección de la terapia depende de la presentación de la enfermedad y de las características locales de la resistencia a los antibióticos. La resistencia a los antibióticos es un desafío creciente. Los primeros aislados de Hib resistentes a los antibióticos se notificaron en Europa y los Estados Unidos entre los años 1972 y 1974, y en la actualidad el 20–30% de los aislados son resistentes a la ampicilina. Las cepas resistentes ya se han propagado a todas las regiones del mundo.

La *neumonía* se trata con distintas pautas terapéuticas que dependen de la gravedad clínica de la enfermedad. En la mayoría de los casos, los niños no inmunodeprimidos de 2 a 59 meses aquejados de neumonía todavía pueden ser tratados con amoxicilina oral. Para los de la misma franja etaria que presenten una neumonía muy grave, se recomiendan la ampicilina y la gentamicina por vía parenteral. Los niños inmunodeprimidos (como los infectados por el VIH) también deben recibir esta última pauta, con independencia de la gravedad evaluada de la neumonía. Se puede usar la ceftriaxona como tratamiento de segunda línea en los niños con neumonía grave cuando falle el tratamiento de primera línea.<sup>17</sup>

La *meningitis* debe tratarse por vía parenteral. En la mayoría de los casos, sigue siendo adecuado el uso de ampicilina o de cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima).<sup>19</sup> Si hay signos de hipoxemia, se debe suministrar oxígeno.<sup>17</sup>

La *epiglotitis* es una urgencia médica. Todo niño que presente síntomas de epiglotitis debe recibir tratamiento con antibióticos y asistencia respiratoria sin demora.

### Vacunas

La observación de que la baja incidencia de enfermedad por Hib en niños mayores y adultos se correlacionaba con la presencia en el suero de anticuerpos bactericidas dirigidos contra el polisacárido capsular de Hib, el PRP, llevó al desarrollo de una vacuna elaborada exclusivamente con el polisacárido capsular de tipo b. En 1977 se demostró que esta vacuna anti-PRP confería protección a niños de mayor edad en Finlandia, pero luego resultó que era ineficaz en los menores de 18 meses.<sup>20</sup> Dos propiedades inmunológicas limitan su uso en los lactantes y niños pequeños: la

<sup>15</sup> Edmond K et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2010, 10(5):317–328

<sup>16</sup> de Jonge RC et al. Predicting sequelae and death after bacterial meningitis in childhood: a systematic review of prognostic studies. *BMC Infectious Diseases*, 2010, 10:232. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/232>; consultado en septiembre de 2013.

<sup>17</sup> *Pocket Book of Hospital Care for Children*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013. Disponible en [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/child\\_hospital\\_care/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/); consultado en septiembre de 2013.

<sup>18</sup> Bacterial meningitis (including *Haemophilus influenzae* type b (Hib), *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999. Disponible en [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/meningitis\\_surveillance/en/](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/meningitis_surveillance/en/); consultado en septiembre de 2013.

<sup>19</sup> Gentamicin is not useful for treatment of meningitis since it does not cross the blood-brain barrier.

<sup>20</sup> Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1998, 17:S126–S132.

escasa capacidad inmunógena de los antígenos polisacarídicos en los niños pequeños y su incapacidad para inducir una memoria inmunitaria. Los esfuerzos para vencer las limitaciones del PRP mediante el enlace covalente (conjugación) de éste con antígenos proteínicos dependientes de linfocitos T condujeron a la elaboración de vacunas más eficaces. Cuando el PRP se conjuga con una proteína transportadora, se induce una respuesta inmunitaria humoral (de estimulación de linfocitos B) timodependiente frente al PRP que genera una inmunidad más duradera y una memoria inmunitaria.<sup>21</sup>

#### Formulaciones actuales

Todas las vacunas actualmente autorizadas contra las enfermedades por Hib son conjugadas, pero difieren en la proteína transportadora, el método de conjugación química, el tamaño del polisacárido y el adyuvante utilizados, lo cual les confiere propiedades inmunitarias ligeramente distintas.<sup>14</sup> Se han utilizado cuatro tipos de proteínas transportadoras para elaborar las vacunas anti-Hib autorizadas: el toxoide diftérico (PRP-D), el toxoide tetánico (PRP-T), una variante no tóxica de la toxina diftérica CRM 197 (PRP-CRM197) y un complejo proteínico de la membrana externa de *Neisseria meningitidis* de tipo B (PRP-OMP). El PRP-D resultó ser menos inmunógeno que el resto de los conjugados en los niños menores de 18 meses y por eso se ha retirado del mercado.

Existen diversas formulaciones de la vacuna anti-Hib: la vacuna anti-Hib conjugada líquida (monovalente), la vacuna anti-Hib conjugada líquida combinada con la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP) y/o la vacuna contra la hepatitis B; la vacuna anti-Hib conjugada combinada con antígenos meningocócicos, la vacuna anti-Hib conjugada liofilizada más un diluyente salino (monovalente) y la vacuna anti-Hib liofilizada que se administra con una DTP líquida o con una DTP asociada a otros antígenos, como la vacuna antipoliomielítica inactivada o la vacuna contra la hepatitis B.

Todas las vacunas anti-Hib deben conservarse entre +2 y +8 °C. La vacuna anti-Hib líquida nunca debe congelarse. La vacuna liofilizada puede congelarse hasta el momento de su reconstitución. No obstante, dado que el líquido que suele utilizarse para reconstituirla es el que contiene la DTP, que no puede congelarse, se recomienda conservar la vacuna anti-Hib liofilizada también a temperaturas de entre +2 y +8 °C. Las recomendaciones de los fabricantes varían de una formulación a otra; para más detalles, deben consultarse los prospectos informativos de los productos.

#### Administración y pautas de vacunación recomendadas por los fabricantes

La vacuna anti-Hib conjugada se administra por vía intramuscular en la cara anterolateral del muslo o, en los niños mayores, en el músculo deltoides sobre la cara externa de la parte superior del brazo. La dosis convencional es de 0,5 ml.

Según las especificaciones de los fabricantes, la vacuna anti-Hib se administra en forma de una serie primaria de 2 o 3 dosis, y la primera dosis debe administrarse lo antes posible a partir de las 6 semanas de vida. El intervalo entre dosis debe ser de 4 semanas como mínimo. La serie primaria debe completarse a la edad de 6 meses.

Las pautas de vacunación actualmente en uso son: 3 dosis primarias sin ninguna dosis de refuerzo (3p+0); 2 dosis primarias, a un intervalo de 8 semanas entre sí, más una dosis de refuerzo (2p+1); y 3 dosis primarias más una dosis de refuerzo (3p +1).

Según las instrucciones de la mayoría de los fabricantes, la dosis de refuerzo puede administrarse entre los 12 y los 18 meses de vida, lo cual dependerá de las formulaciones. Algunos fabricantes recomiendan una dosis de refuerzo a la edad de 5 años.

Los fabricantes indican que la vacuna anti-Hib puede inyectarse, sin riesgos ni pérdida de eficacia, al mismo tiempo que las vacunas habituales de los programas de inmunización nacionales. La vacuna anti-Hib que se administre como inyección separada simultáneamente con otras vacunas debe inyectarse en un lugar distinto del cuerpo. No debe mezclarse en el vial ni en la jeringa con ninguna otra vacuna, a menos que se haya fabricado y esté aprobada específicamente para ser usada de esa forma.

#### Inmunogenia, eficacia y efectividad

Los estudios de IgG anti-PRP efectuados en animales y humanos revelaron que el título necesario para obtener una protección breve contra la enfermedad invasiva por Hib es de 0,15 µg/ml. Estudios sobre el terreno han permitido fijar un umbral de 1 µg/ml, un mes después de finalizar la serie de primovacunación, como el título requerido para conferir una protección duradera contra la enfermedad invasiva por Hib.<sup>14</sup> Observaciones ulteriores sugieren que la inducción de la memoria inmunitaria puede ser un marcador más pertinente de protección a largo plazo,<sup>22</sup> pero las autoridades sanitarias siguen usando esos umbrales para la evaluación clínica de la vacuna, además de otros datos sobre el isotipo y la composición en subclases, la avidéz y la actividad funcional de los anticuerpos, incluida la actividad bactericida sérica de éstos.<sup>21</sup>

<sup>21</sup> WHO Expert Committee on biological standardization (Annex 1). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2000, WHO Technical report series 897. Disponible en [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_897.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_897.pdf); consultado en septiembre de 2013.

<sup>22</sup> Eskola J et al. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *The Lancet*, 1999, 354 (9195): 2063–2068.

Las vacunas anti-Hib conjugadas actualmente disponibles tienen características inmunológicas diferentes, que dependen de la proteína transportadora. Tras una dosis, el PRP-OMP induce títulos de anticuerpos anti-PRP superiores a los umbrales establecidos de 0,15 µg/ml o 1 µg/ml en una mayor proporción de niños que el resto de las vacunas anti-Hib conjugadas.<sup>14</sup> Por este motivo, se ha utilizado en poblaciones en las que la enfermedad de inicio temprano tiene una gran incidencia. No obstante, el PRT-T y la PRP-CRM197 inducen títulos elevados de anticuerpos anti-PRP tras una serie de 3 dosis primarias.<sup>23</sup> Todas las vacunas anti-Hib conjugadas generan una respuesta potente cuando se administran como dosis de refuerzo en el segundo año de vida, pero la respuesta de refuerzo que induce el PRP-OMP se considera más atenuada que la inducida por el PRP-T y la PRP-CRM197.<sup>14</sup>

No hay pruebas concluyentes de que la respuesta inmunitaria a las vacunas anti-Hib conjugadas combinadas o monovalentes sea distinta.<sup>24</sup> No obstante, algunos datos indican que la combinación de la vacuna anti-Hib conjugada con la vacuna acelular contra la tos ferina (DTaP-Hib) genera una respuesta humoral menor que la combinación de la vacuna anti-Hib conjugada con la vacuna celular contra la tos ferina (DTwP-Hib) o que la administración separada de una vacuna anti-Hib conjugada y una vacuna acelular contra la tos ferina (DTaP).

La introducción de la vacuna anti-Hib redujo drásticamente las enfermedades por Hib notificadas en los países que la utilizan, con independencia de su grado de desarrollo o situación económica.<sup>11</sup>

Los ensayos controlados aleatorizados (ECA) y los estudios observacionales de la efectividad clínica de las vacunas anti-Hib contra la meningitis, la neumonía y otras formas de enfermedad invasiva por Hib han mostrado que la vacuna anti-Hib protege eficazmente contra tales enfermedades.<sup>13, 25, 26</sup>

También se han observado descensos significativos de las cifras de colonización nasofaríngea por Hib tras la introducción de las vacunas anti-Hib conjugadas. Ello ha dado por resultado una disminución de la incidencia de enfermedad por Hib considerablemente mayor que la atribuida directamente a los efectos de la vacuna, lo cual sugiere que el uso generalizado de la vacuna ha inducido una protección colectiva.<sup>26</sup>

#### Pautas de vacunación

Los datos disponibles indican que se necesitan por lo menos 3 dosis para obtener una elevada eficacia y efectividad vacunales. Las dosis se pueden administrar ya sea como 3 dosis primarias, con (3p+1) o sin (3p+0) dosis de refuerzo, o bien como 2 dosis primarias con una dosis de refuerzo (2p+1).

Las revisiones sistemáticas de estudios observacionales y de ECA han revelado que las pautas de vacunación con 2 y 3 dosis primarias actualmente en uso confieren niveles similares de protección a corto plazo. No obstante, uno de los ECA permitió constatar que el uso de 2 dosis primarias más una dosis de refuerzo induce un título de anticuerpos anti-PRP superior a 1 µg/ml en una mayor proporción de vacunados que la utilización de 3 dosis primarias.<sup>11, 13, 26, 27</sup>

Dos ECA en los que se comparó una pauta de 3 dosis primarias más una dosis de refuerzo (3p+1) con otra pauta de 2 dosis primarias más una dosis de refuerzo (2p+1) revelaron que ambas pautas inducían respuestas inmunitarias similares.<sup>28</sup>

La comparación, en dos ECA, de una pauta de 3 dosis primarias más una dosis de refuerzo (3p+1) con otra pauta de 3 dosis primarias sin dosis de refuerzo (3p+0) puso en evidencia que la primera inducía una respuesta inmunitaria, por encima de un umbral establecido, mayor que la segunda.<sup>11, 13, 26, 29</sup>

Los datos disponibles dan a entender que al cabo de 5 años de uso de vacunas anti-Hib conjugadas, con la pauta de 3p+0, se ha obtenido una disminución sostenida de la meningitis en niños pequeños de varios países en desarrollo. Una evaluación reciente de 4 países sudamericanos puso de manifiesto que, 6–10 años después de la introducción de la vacuna, las tasas de meningitis por Hib en los países que utilizaban dosis de refuerzo eran similares a las de los países que no utilizaban dichas dosis.<sup>11</sup>

---

<sup>23</sup> Watt J, Levine O, Santosham M. Global reduction of Hib disease: what are the next steps? Proceedings of the meeting, Scottsdale, Arizona, September 22–25, 2002. *The Journal of Pediatrics*, 2003,143: S163–S187.

<sup>24</sup> Bar-On ES et al. 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) (Review). *Cochrane Database systematic reviews*, 2012.

<sup>25</sup> Grading of scientific evidence –Table 1: Clinical effectiveness of Hib vaccine against Hib invasive disease. Disponible en [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/Hib\\_effectiveness.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/Hib_effectiveness.pdf)

<sup>26</sup> Low et al. Comparing *Haemophilus influenzae* type b Conjugate Vaccine Schedules: A Systematic Review and Meta-Analysis of Vaccine Trials, *Pediatric Infectious Diseases Journal*: post-acceptance, June 2013, online PDF version only: [http://journals.lww.com/pidj/Abstract/publishahead/Comparing\\_Haemophilus\\_influenzae\\_type\\_b\\_Conjugate.98295.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Abstract/publishahead/Comparing_Haemophilus_influenzae_type_b_Conjugate.98295.aspx)

<sup>27</sup> Grading of scientific evidence –Table 2: Hib vaccination schedules: 3 primary doses versus 2 primary doses plus one booster dose. Disponible en [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/Hib\\_schedule\\_3p0\\_vs\\_2p0.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/Hib_schedule_3p0_vs_2p0.pdf)

<sup>28</sup> Grading of scientific evidence –Table 3: Hib vaccination schedules: 3 primary doses plus one booster dose versus 2 primary doses plus one booster dose. Disponible en [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/Hib\\_schedule\\_3p0\\_vs\\_2p1.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/Hib_schedule_3p0_vs_2p1.pdf)

<sup>29</sup> Grading of scientific evidence –Table 4: Hib vaccination schedules: 3 primary doses plus one booster versus 3 primary doses only. Disponible en [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/Hib\\_schedule\\_3p1\\_vs\\_2p1.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/Hib_schedule_3p1_vs_2p1.pdf)

## Edad en el momento de la vacunación

La edad de la vacunación puede ser importante para la capacidad inmunógena y la efectividad de la vacuna. Un estudio realizado en niños británicos reveló que la respuesta inmunitaria a una dosis de refuerzo de PRP-T aumentaba con la edad.<sup>30</sup> Los datos de 6 estudios de cohortes indican que el inicio de la vacunación a una edad mayor puede traer aparejada una mayor efectividad vacunal contra la enfermedad invasiva por Hib,<sup>13, 27</sup> pero también hay que sopesar la edad de inicio y de incidencia máxima de la enfermedad, que pueden variar entre poblaciones. Datos de países específicos dejan entrever la necesidad de una primovacunación temprana en los entornos con características epidemiológicas que favorecen la transmisión elevada de Hib a una edad menor.<sup>31</sup>

## Duración de la protección

Aunque existen indicios de una disminución a lo largo del tiempo de la proporción de personas que, habiendo recibido la vacuna anti-Hib, presentan títulos de anticuerpos superiores a los umbrales establecidos, solo se dispone de escasos datos que indican que tal disminución se asocia a un aumento de enfermedad clínica. Después de haber logrado un control satisfactorio de las enfermedades por Hib con un pauta de 3 dosis primarias, algunos países han señalado un ligero aumento de la incidencia, aunque dicho aumento es mucho menor que los niveles observados en la era prevacunacional.<sup>11, 32</sup> No obstante, es posible que tales rebotes no ocurran sino hasta muchos años después de la introducción de la vacuna, como sucedió en el Reino Unido, donde, tras una década de lucha fructuosa contra la bacteria, se ha comunicado un rebote de enfermedades invasivas por Hib que exigió la introducción de una dosis de refuerzo.<sup>33</sup>

La información disponible en la actualidad es insuficiente para determinar si es necesario o no administrar una dosis de refuerzo, lo cual puede depender de la epidemiología local, de las vacunas coadministradas, de la posibilidad de refuerzo natural y de otros factores. Esta incertidumbre pone de relieve la importancia de proseguir con la vigilancia óptima de las enfermedades por Hib.

## Intervalo entre dosis

Las revisiones sistemáticas no han arrojado ninguna diferencia sistemática ni clínicamente importante, en cuanto a capacidad inmunógena o al desenlace de la enfermedad, entre la administración de 3 dosis primarias a intervalos cortos (p.ej., 4 semanas) y su inyección a intervalos más largos (p.ej., 8 semanas). No obstante, cabe destacar que el único intervalo utilizado entre las dosis primarias de los estudios en los que se evaluó la pauta de 2+1 fue el intervalo de al menos 8 semanas.

## Grupos de riesgo especiales

Algunos datos (procedentes sobre todo de Sudáfrica) dejan entrever que los niños con infección por el VIH podrían beneficiarse de una dosis de refuerzo, con independencia del número de dosis primarias recibidas y de la terapia antirretrovírica.<sup>9</sup>

Datos recientes indican que los individuos con inmunodepresión por causas distintas del VIH corren un mayor riesgo de infección por *Haemophilus influenzae* no tipable. No se dispone de suficiente información para determinar si existe un riesgo significativo de contraer enfermedades por Hib, de modo que no hay motivo para propiciar el uso de una dosis de refuerzo en tales poblaciones.<sup>34, 35</sup>

## Acontecimientos adversos

Tras la administración de una vacuna anti-Hib se observan con frecuencia reacciones en el sitio de la inyección; el 20–25% de los vacunados sienten dolor en el lugar de la inyección en algún momento en las 24 horas que siguen. Los porcentajes no varían con el lugar de la inyección. Estas reacciones suelen ser leves y pasajeras y remiten espontáneamente en un plazo de 3 días.<sup>36</sup> La fiebre afecta al 2% de los vacunados.<sup>37</sup>

No es frecuente observar acontecimientos adversos graves tras la administración de una vacuna anti-Hib, ya sea que se inyecte como vacuna monovalente o bien combinada con otros antígenos, lo cual hace de esta vacuna una de las más inocuas actualmente disponibles. En un estudio de más de 4000 lactantes no se apreciaron diferencias en

---

<sup>30</sup> Southern J et al. Immunogenicity of a fourth dose of *Haemophilus influenzae* type b Hib conjugate vaccine and antibody persistence in young children from the United Kingdom who were primed with acellular or whole cell pertussis component-containing Hib combinations. *Clinical Vaccine Immunology*, 2007, 14 (10): 1328–1333.

<sup>31</sup> Galil K SR. Reemergence of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska. *Journal of Infectious Disease*, 1999, 179:101–106.

<sup>32</sup> Von Gottberg A. Invasive disease due to *Haemophilus influenzae* serotype b ten years after routine, South Africa, 2003–2009. *Vaccine*, 2012, 30(3): 565–571.

<sup>33</sup> Ladhani S et al. Long-Term Immunological Follow-Up of Children with *Haemophilus influenzae* serotype b vaccine failure in the United Kingdom. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 49:372–380.

<sup>34</sup> Hawdon et al. Antibody against *Haemophilus influenzae* protein D in patients with chronic conditions causing secondary immunodeficiency. *Vaccine*, 2012, 30(7):1235–1238.

<sup>35</sup> Samuelson et al. Characterization of *Haemophilus influenzae* isolates from the respiratory tract of patients with primary antibody deficiencies: evidence for persistent colonizations. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1995, 27(4):303–313.

<sup>36</sup> Fritzell BPS. Efficacy and safety of a *Haemophilus* type b capsular polysaccharide-tetanus protein conjugate. *Journal of Pediatrics*, 1992, 121:355–362.

<sup>37</sup> Valdheim CM et al. Safety evaluation of PRP-D *Haemophilus influenzae* type b conjugate in children immunized at 18 months of age and older: Follow-up study of 30 000 children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1990, 9:555–561.

cuanto al tipo y la frecuencia de acontecimientos adversos significativos entre los lactantes que recibieron una vacuna anti-Hib conjugada y aquellos que recibieron el placebo.<sup>38</sup>

No se ha registrado anafilaxia durante los ensayos clínicos previos a la autorización de estas vacunas. La farmacovigilancia permitió identificar muy pocos casos posibles; los datos disponibles no permiten sacar conclusiones definitivas sobre la posible existencia de una relación de causalidad entre la vacuna anti-Hib y la anafilaxia.<sup>39</sup>

### Costoefectividad

Una revisión de los estudios de costoefectividad permitió identificar 17 artículos en los que se analiza la relación costoefectividad del uso de la vacuna anti-Hib en 14 países.<sup>40</sup> Se han utilizado distintos métodos para calcular los beneficios, por ejemplo, la comparación de los costos anuales de la vacunación anti-Hib con las ganancias obtenidas gracias a la disminución de la enfermedad, o los costos por AVAC (año de vida ajustado en función de la calidad) ganado, de modo que es imposible realizar comparaciones entre países. No obstante, la mayoría de los estudios han llegado a la conclusión de que la vacunación anti-Hib era una buena inversión. Solo en dos informes —uno proveniente de Moscú, en el que se estimaron costos mucho mayores por AVAD (año de vida ajustado en función de la discapacidad) evitado (debido al costo elevado de la vacuna y a la baja incidencia de las enfermedades por Hib), y otro procedente de Corea del Sur— se encontró que la vacuna anti-Hib no era costoefectiva.

Desde la publicación de estos artículos, los precios de la vacuna anti-Hib han disminuido considerablemente debido al ingreso de otros fabricantes en el mercado. Un análisis de costoefectividad regional de la vacuna anti-Hib fundado en estos precios menores de la vacuna, así como en nuevos indicios de una pérdida significativa de productividad debido a las secuelas de la meningitis en un entorno con ingresos bajos,<sup>41</sup> permitió llegar a la conclusión de que la vacuna anti-Hib ahorra gastos o es muy costoefectiva en los países de ingresos bajos y medios.<sup>42</sup>

### Posición de la OMS

En vista de la seguridad y de la eficacia comprobadas de las vacunas anti-Hib conjugadas, la OMS recomienda su inclusión en todos los programas de inmunización de lactantes. La vacunación es el único medio eficaz para prevenir las enfermedades por Hib y está cobrando cada vez más importancia dada la creciente resistencia de la bacteria a los antibióticos.

El uso de vacunas anti-Hib debe formar parte de una estrategia amplia de lucha contra las neumonías, que incluya la lactancia exclusivamente natural durante 6 meses, el lavado de las manos con jabón, la mejora del abastecimiento de agua y del saneamiento, la disminución de la contaminación del aire en los hogares y una mejor gestión de los casos en la comunidad y los establecimientos sanitarios.<sup>43</sup>

La OMS recomienda la aplicación de una de las pautas de inmunización anti-Hib siguientes: 3 dosis primarias sin dosis de refuerzo (3p+0); 2 dosis primarias más una dosis de refuerzo (2p+1); o 3 dosis primarias con una dosis de refuerzo (3p+1).

En los países en los que la carga máxima de morbilidad grave por Hib recae en los lactantes pequeños, la administración de 3 dosis vacunales en las primeras semanas de vida puede aportar un mayor beneficio.

En ciertas condiciones (p. ej., cuando el pico de morbimortalidad se manifiesta más tarde o cuando las disminuciones de las tasas de enfermedad no logran mantenerse plenamente tras la administración sistemática de la vacuna anti-Hib), puede resultar ventajoso administrar una dosis de refuerzo según la pauta 2p+1 o 3p+1.

La edad a la que se administra la primera dosis y el número de dosis primarias se han de fijar tras tomar en consideración los datos epidemiológicos locales, la presentación de la vacuna (vacuna anti-Hib conjugada monovalente o combinada con otros antígenos) y la forma de integrarlos en el programa general de inmunización sistemática. Como las enfermedades por Hib graves son más frecuentes en los niños de 4 a 18 meses, la inmunización debe comenzar a partir de las 6 semanas de vida o lo antes posible después de esa edad.

---

<sup>38</sup> US Centers for Disease Control and Prevention. *Haemophilus b* conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). Combined diphtheria, tetanus. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 40 (RR1): 1–7.

<sup>39</sup> *Information sheet on observed rate of vaccine reactions*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (Department of Global Vaccine Safety, Immunization, Vaccines and Biologicals), 2012. Disponible en [http://www.who.int/entity/vaccine\\_safety/initiative/tools/HiB\\_Vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf](http://www.who.int/entity/vaccine_safety/initiative/tools/HiB_Vaccine_rates_information_sheet.pdf); consultado en septiembre de 2013.

<sup>40</sup> Griffiths UK. Economic evaluations of *Haemophilus influenzae* type b vaccine: systematic review of the literature. *Expert Reviews Pharmacoeconomic Outcomes Research*, 2009, 9(4):333–346.

<sup>41</sup> Griffiths UK et al. Costs of meningitis sequelae in children in Dakar, Senegal. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31(11):e189–195.

<sup>42</sup> Griffiths UK, (2013). Cost-Effectiveness of *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine in Low- and Middle-Income Countries: Regional Analysis and Assessment of Major Determinants. *Journal of Pediatrics*, 2013, 163(1 Suppl):S50–S59.e9.

<sup>43</sup> *Ending Preventable Child Deaths From Pneumonia and Diarrhoea by 2025: The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud/Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), 2013. Disponible en [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/news\\_events/news/2013/gappd\\_launch/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/news_events/news/2013/gappd_launch/en/); consultado en septiembre de 2013.



El intervalo entre dosis debe ser de al menos 4 semanas, si se administran 3 dosis primarias, y de por lo menos 8 semanas, si se administran 2 dosis primarias. En caso de que se administre una dosis de refuerzo, ésta debe inyectarse por lo menos 6 meses después de haber finalizado la serie primaria.

Si se ha interrumpido el ciclo de vacunaciones, éste debe reanudarse sin repetir la dosis previa. Los niños a los que se empiece a vacunar tarde, pero que aún no hayan cumplido los 12 meses de edad, deben finalizar el ciclo (p.ej., deben recibir 3 dosis primarias o 2 dosis primarias más una dosis de refuerzo). Cuando se administre una primera dosis a un niño mayor de 12 meses, se recomienda la administración de una sola dosis. No es necesario administrar vacuna anti-Hib a niños sanos que hayan cumplido los 5 años de edad.

La vacuna anti-Hib conjugada está contraindicada en las personas con antecedentes de alergia a cualquiera de los componentes de la vacuna. No se tiene conocimiento de otras contraindicaciones o precauciones.

Es importante establecer y mantener una vigilancia óptima de las enfermedades por Hib a fin de supervisar el impacto y la evolución de la epidemiología de la enfermedad a lo largo del tiempo. La vigilancia deberá comprender no solamente la franja de edades destinataria de la inmunización sino también las franjas etarias siguientes a fin de registrar el impacto de la vacunación sobre la distribución de la enfermedad por edades y de identificar la necesidad de administrar una dosis de refuerzo, así como el momento oportuno para hacerlo.

En algunos países se ha observado un aumento de la incidencia de las enfermedades por Hib varios años después de la introducción de la vacuna, pero dichos aumentos eran muy pequeños en comparación con las disminuciones globales de las enfermedades por Hib posteriores a la introducción de la vacuna. Los aumentos de la frecuencia de casos de enfermedad por Hib deben investigarse sin demora, registrando la edad, el estado de la vacunación anti-Hib, el tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis de la vacuna anti-Hib y el estado serológico con respecto al VIH de los individuos afectados. ■