Características epidemiológicas de las infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b, en el área norte de Santiago

Alfredo Avendaño B.¹; Rosanna Lagos Z.²; Santiago Topelberg V.²;
Patricio Herrera L.¹; Jean Pierre Dattas L.²; Pamela Barraza C.²;
Francisco Olivari P.¹; Carlos Valenzuela Y.³; Isidoro Horwitz C.¹

Risk for household contacts of patients with *Haemophilus influenzae* type b infections

In order to study factors associated with the occurrence of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) invasive infections, and to assess the risk of secondary cases in the northern metropolitan area of Santiago, Chile, a controlled study was conducted on 100 households of patients admitted to the local children's hospital with Hib diseases and on 100 control households of the same community bearing a child that matched the corresponding case with respect to age, gender and geographic origin. The families were consecutively enrolled between april 1989 and december 1991; all 200 households were followed along a period of 12 month, and arrangements were made to provide immediate medical care to children with febrile episodes. Mean attack rate of Hib invasive disease was 19.9×10^5 subjects under age 5 years, without differences among the populations served by the fourteen ambulatory care facilities of the involved area. No significant differences were detected among the study and control household groups regarding to age, gender, socioeconomic level and attendance to school or day care centers, but both groups differed from the population of the area regarding the proportion on adult members, and the mean number of household members was significantly higher in the study group than in controls (6.9 vs 5.5). Both Hib colonization rate (7.4 vs 2.2%), and the proportion of households with at least one colonized member, (30 vs 9%), were higher among household of patients than in controls ($p < 0.0001$, and < 0.028 , respectively). None of the patients had a previous contact with a case of Hib disease, nor secondary cases were observed among their 117 potentially susceptible contacts. On the basis of a conservative risk estimate 500 times higher than the local attack rate, the risk of secondary Hib disease in that area of the city is significantly different from that reported in the literature ($p < 0.0008$).

(**Key words:** *Haemophilus influenzae*, household contacts, secondary cases, contact tracing, communicable disease, control, prevention.)

Haemophilus influenzae tipo b (Hib) es uno de los principales agentes etiológicos involucrados en infecciones graves de la infancia, y la primera causa de meningitis no epidémica entre los menores de 5 años¹⁻³. En países industrializados, las enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae*

tipo b son reconocidas como un problema relevante en salud pública y han motivado importantes esfuerzos destinados a conocer sus características epidemiológicas y desarrollar estrategias para su prevención. Inicialmente éstas últimas se concentraron en torno a la quimioprofilaxis de casos secundarios, descritos especialmente en comunidades norteamericanas y europeas⁴⁻⁶. Más recientemente los recursos se han canalizado al perfeccionamiento y la evaluación de vacunas para evitar casos primarios^{3,7-9}.

En Chile, la importancia clínica de las infecciones invasoras por Hib ha sido ampliamente documentada¹⁰⁻¹². Sin embargo, el conocimiento del comportamiento poblacional de estas en-

1. Departamento de Pediatría, División Ciencias Médicas Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

2. Servicio de Pediatría, Hospital Roberto del Río, Servicio de Salud Metropolitano Norte.

3. Departamento de Biología Celular y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Estudio financiado por proyecto FONDECYT 1025-89.

fermedades es escaso y la información se limita a un estudio retrospectivo en el área metropolitana⁹.

Puesto que el comportamiento de las enfermedades infecciosas puede ser muy variable de un país a otro y la planificación de intervenciones de trascendencia comunitaria exige un conocimiento acabado de la epidemiología local, en el Hospital Roberto del Río de Santiago se realizó un estudio prospectivo, destinado a conocer los aspectos epidemiológicos generales de las enfermedades invasoras por Hib en el área Norte de Santiago, analizar factores asociados a la ocurrencia de la enfermedad primaria y evaluar el riesgo de infección secundaria en los contactos de los pacientes en dicha comunidad.

Pacientes y Método

El trabajo abarcó el período comprendido entre abril de 1987 y diciembre de 1991, e incluyó los grupos familiares de 100 pacientes consecutivamente ingresados con enfermedad grave por Hib bacteriológicamente documentada y de 100 controles sanos, pareados con los anteriores por edad, sexo y consultorio de origen. El diseño y la metodología de esta investigación han sido expuestos en detalle en una publicación previa¹³.

Origen de los casos/grupos controles. Los 100 casos corresponden a pacientes con documentación bacteriológica de enfermedad invasora por Hib, consecutivamente atendidos en el Hospital Roberto del Río del Servicio de Salud Metropolitano Norte, (SSMN), entre abril de 1987 y diciembre de 1991. Durante la semana siguiente a cada hospitalización se concurrió al consultorio de origen del paciente y, luego de comprobar su domicilio, se extrajeron del tarjetero los datos de un niño de la misma edad y sexo, domiciliado al menos a 10 cuadras de distancia y sin parentesco, ni otro tipo de relación, con el enfermo. A continuación se visitó ambos hogares —el del caso índice (GFI) y el del caso control (GFC)— y se aplicó una encuesta que incluyó número y edad de los habitantes de la casa; tipo de barrio y construcción de la vivienda; ocupación, ingresos y escolaridad del jefe de familia. De acuerdo a estas variables, las familias fueron clasificadas según el método de Graffar modificado¹⁴. En los primeros 58 casos se visitó además una de las familias que habitaban la casa vecina inmediata a la del paciente (GFV). En todos los hogares encuestados se practicaron cultivos faríngeos a todos los habitantes de la vivienda. La variable "asistencia a salas cunas o jardines infantiles" se investigó encuestando a los casos índice y a un número equivalente al doble de niños controles de la comunidad. Cuando el paciente asistía a algún tipo de centro de cuidado diurno, se visitó al establecimiento correspondiente y averiguó la ocurrencia de cualquier enfermedad grave, entre los niños matriculados, durante los tres meses previos y hasta 6 meses después de la hospitalización del paciente.

Seguimiento. Todos los grupos familiares encuestados fueron visitados cada dos meses para indagar sobre episodios

mórbidos y hospitalizaciones entre los menores de 6 años. Al mismo tiempo, los investigadores estimularon y otorgaron facilidades para satisfacer la demanda espontánea de consultas por enfermedades febriles, por un período de un año a contar de la hospitalización del caso índice. Además se realizó un seguimiento bacteriológico de muestras faríngeas de todos los individuos y se investigó marcadores genéticos eritrocitarios en los pacientes y sus familiares directos (estos resultados serán comunicados en otras publicaciones).

Estudios microbiológicos. Las muestras faríngeas fueron obtenidas por hisopado con tóriculas de alginato, transportadas al laboratorio en medio de Stuart y sembradas en agar chocolate, con 5% de sangre de caballo, bacitracina (300 µg/ml) y 1% de Isovitalez®. La identificación de *Haemophilus influenzae* se realizó de acuerdo a los procedimientos habituales y la presencia de cápsula fue determinada mediante coagulación con *Staphylococcus aureus* (cepa Cowan II), sensibilizado con antiseros Difco polivalentes y monovalentes¹⁵. Los estudios de susceptibilidad a antibióticos se basaron en el método de Kirby Bauer. En todas las cepas invasoras se investigó producción de betalactamasa mediante técnica de cefalosporina cromógena y de cloramfenicol acetil transferasa, por bioensayo con cepa de *E. coli* ATCC 25922¹⁵.

Análisis de los datos. Como estadísticas descriptivas se utilizaron porcentajes, promedios y tasas (referidas al número de casos por 10⁵ habitantes menores de 5 años). Las estadísticas de dispersión fueron expresadas como error estándar e intervalos de confianza de 95%. Para las pruebas de significación se usaron los métodos de t de Student para muestras pareadas, chi cuadrado o Fisher de probabilidad exacta y de distribución binomial. El nivel de significación elegido fue $p < 0,05$ unilateral. El análisis estadístico fue realizado mediante un sistema lógico BMDP.

Resultados

Las formas de presentación clínica de los 100 casos y los respectivos sitios de aislamiento del patógeno se describen en la tabla 1; la distribución según sexo y edad de los pacientes en la tabla 2. Veinticinco de las 100 cepas aisladas eran productoras de betalactamasas y resistentes a ampicilina; cuatro de ellas resultaron, además, productoras de cloramfenicol acetil transferasa y resistentes a cloramfenicol.

El estudio abarcó un período de 50 meses: mayo de 1987 a diciembre de 1991. Veintisiete de los 100 pacientes provenían de áreas geográficas ajenas al SSMN; excluidos estos casos, la tasa promedio anual de enfermedad invasora por Hib en el área norte de Santiago fue de 19,9 por 10⁵ menores de cinco años (IC 95%: 19,95 a 19,97), y las tasas anuales fueron de 18,1; 19,4; 22,4 y 19,8 para los años 88, 89, 90 y 91, respectivamente. La incidencia de enfermedad invasora fue similar en

Tabla 1

Formas de presentación clínica y sitio de aislamiento en 100 casos de infección invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b

	Nº casos	Sólo sangre	Sitio(s) de aislamiento			
			Sólo LCR	Sólo LPL	Sangre y LCR	Sangre y LPL
Meningitis aguda	71	15	40	—	16	—
Bronconeumonía	10	10	—	—	—	—
Pleuroneumonía	8	4	—	2	—	2
Celulitis	8	7	—	—	1	—
Artritis	2	2	—	—	—	—
Osteomielitis	1	1	—	—	—	—

LCR: Líquido cefalo raquídeo. LPL: Líquido pleural.

Tabla 2

Distribución etaria y por sexo en 100 casos de infección invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b

Edades (años)	Varones	Mujeres	% de casos
0,001-0,06	11	11	22
0,061-1,00	23	19	42
1,001-1,06	7	9	16
1,061-2,00	2	8	10
2,001-3,00	2	1	3
3,001-5,00	3	1	4
5,001 o >	2	1	3

las zonas geográficas correspondientes a los 14 consultorios del área Norte, excepto en el Consultorio Colina, donde se observó un incremento significativo de la tasa promedio para el período (37,0 por 10⁵, IC 95%: 36,7 a 37,7); esta diferencia ocurrió a expensas de un incremento del número de casos en los años 1988 y 1990 (56,9 y 62,18 por 10⁵ menores de 5 años, respectivamente). Pese a que durante todo el estudio se observó una acumulación, cercana a 50% de los casos del año, en el período comprendido entre abril y julio, esta tendencia no alcanzó significación estadística ($p > 0,12$).

La composición etaria y por sexos de las familias estudiadas se expone en la tabla 3. De acuerdo a lo esperado, la distribución por edades de

los integrantes de los GFI y GFC fue similar; en ambos casos difirió de la población general del SSMN¹⁶, a consecuencia de mayor proporción de adultos en esta última y de individuos menores de 6 años en las dos primeras. Los sujetos en edad escolar (de 6 a 10 años) estuvieron igualmente representados en la población general del área Norte y en las dos muestras estudiadas; del mismo modo la proporción de familias con uno o más integrantes en esta categoría etaria fue similar en los grupos índice y controles. La distribución por edades de las familias vecinas fue similar a la descrita para la población del SSMN¹⁶. Por otra parte, las proporciones de casos y controles que asistían a salas cunas y jardines infantiles fueron similares (8 y 9% respectivamente; $p > 0,4$).

El promedio de habitantes y la proporción de familias con más de cuatro integrantes fueron significativamente mayores entre los pacientes que entre los controles (6,9 y 5,5 $p < 0,0001$, IC 95% = 0,7 a 2,14; y 79 vs 59%, $p = 0,004$), en tanto que el indicador de Graffar reveló una condición socioeconómica similar en los dos tipos de grupos familiares: 70,9 de los GFI y 66% de los GFC se ubicaron en las categorías IV y V de este indicador ($p > 0,5$), distribución que tampoco difirió de la que ha sido publicada para la población general del SSMN¹⁷. El número de personas por dormitorio fue similar en ambos tipos de familias ($x = 2,9$ y 2,5 respectivamente).

Las tasas de colonización faríngea por Hib fueron significativamente distintas entre los integrantes de los GFI y los GFC, como también entre los primeros y las 58 familias vecinas (tabla 4);

Tabla 3

Composición de 100 familias "índice", 100 controles y 58 "vecinos", según sexo y edad

Edad (años)	Índices n: 691 ^a			Controles n: 551 ^b			Vecinos n: 331 ^c		
	V	M	%	V	M	%	V	M	%
00,0 - 02,0	78	66	20,8	57	60	21,2	18	10	8,5
02,1 - 05,0	38	34	10,4	29	27	10,2	19	15	10,3
05,1 - 10,0	38	32	10,1	28	34	11,2	29	20	14,8
10,1 - 15,0	19	18	5,4	27	14	7,4	6	20	7,8
> 15,0	165	203	53,3	115	160	50,0	83	111	58,6
Total	338	353		256	295		155	176	

a: incluye casos índice. b: incluye casos control. c: incluye 58 familias.

V: varones. M: mujeres.

Tabla 4

Tasas de portación de *Haemophilus influenzae* tipo b según tipo de grupo familiar y edad

Edad (años)	Índices			Controles			Vecinos		
	Nº	Port	%	Nº	Port	%	Nº	Port	%
00,0 - 02,0	52	6	11,5	33	0	0,0	28	0	0,0
02,1 - 05,0	65	10	15,4	42	2	4,8	34	0	0,0
05,1 - 10,0	69	10	14,5	60	1	1,2	49	1	2,0
10,1 - 15,0	37	4	10,8	41	1	2,4	26	3	11,5
< 15,0	368	14	3,8	275	6	2,2	194	0	2,6
Total	591 ^a		7,4 ^d	451 ^b			2,2 ^e	331 ^c	1,2 ^f

a : no incluye casos índice

b : no incluye casos control

c : incluye 58 familias

d vs e : $p < 0,0001$ d vs f : $p < 0,0001$ e vs f : $p = 0,44$.

asociada a esta diferencia, en los GFI había mayor proporción de hogares con al menos un miembro colonizado por Hib (30 vs 9%, $p < 0,028$). La variable "tiempo de permanencia en el hogar" tuvo un comportamiento similar entre los portadores identificados en los GFI y GFC; en ambos casos, la mayoría (87,5 y 91%, respectivamente) de los individuos colonizados refirió haber permanecido en el hogar más de 16 horas diarias, durante la semana previa a la hospitalización del paciente. No obstante, en 16 de los 30 hogares índice se encontró que al menos un portador de Hib compartía el dormitorio con el paciente, situación que se observó en sólo uno de los nueve hogares control ($p = 0,028$).

En ninguno de los 100 pacientes se encontró antecedente anamnésico de contacto con un caso de enfermedad invasora por Hib. Ninguno de los 116 niños menores de 6 años expuestos a los casos índices en los respectivos hogares o en los centros de cuidado diurno ($n = 72$ contactos menores de un año), presentó episodios sugerentes de enfermedad invasora por Hib, en el período de seguimiento. En relación a lo publicado en la literatura, sobre la base de una tasa de ataque secundario intrafamiliar (conservadora), 500 veces superior a la de la población general local, la diferencia entre el número de casos esperado ($n = 11,6$) y observado ($n = 0$), entre estos 116 contactos susceptibles, resultó altamente significativa ($p < 0,000005$).

A su vez, en guarderías infantiles, el número esperado (7,2 casos), difirió significativamente del observado ($n = 0$, $p < 0,0008$).

Comentario

En el período estudiado (1987-1991), las tasas anuales de infecciones invasoras por Hib en el SSMN oscilaron entre 18,1 y 22,4 por 10⁵ menores de 5 años, cifras que se ubican en el límite inferior de los rangos de incidencia reportados en EE.UU. y Europa^{18,19}. Para el trienio 1985-1987, Ferrecio y cols. informaron, en esta misma comunidad, una tasa de 52,5 por 10⁵ menores de 5 años³, más cercana a la descrita en poblaciones norteamericanas y europeas. En esta muestra, 80% de los casos ocurrieron en niños menores de 18 meses, hallazgo que reproduce lo reportado para el área metropolitana en general, por los autores antes mencionados. No encontramos explicación para el incremento de casos observados en Colina en los años 1988 y 1990, pero esta mayor incidencia no se asoció a mayor prevalencia de portadores faríngeos de Hib. La meningitis aguda fue la forma clínica y predominante (71%) y, al igual que en otra serie nacional³, la epiglottitis estuvo ausente. La frecuencia relativa de los síndromes clínicos observada en esta casuística difiere de lo notificado en EE.UU. y Finlandia, donde a la meningitis aguda corresponden 60 y 46% de los casos respectivamente y a la epiglottitis hasta 29%¹⁹⁻²¹. Esta diferencia pudiera estar asociada a las características locales de las edades de ataque, discutidas en el párrafo anterior; en este sentido las mayores incidencias de epiglottitis han sido reportadas en los países nórdicos, donde las infecciones invasoras por Hib se presentan a edades más tardías^{19, 22}. Por otra parte, la menor frecuencia de cuadros pleuropulmonares y osteoarticulares observada en esta serie (con respecto a las norteamericanas y europeas), pudiera corresponder a subdiagnóstico de las formas de localización extrameningeas.

En EE.UU. ha quedado establecido que el contacto con un caso de infección invasora por Hib determina, para los individuos susceptibles, un riesgo de enfermedad sistémica significativamente mayor que el de la población no expuesta^{4, 6, 23}. No obstante, que en dicho país ese factor juega un papel importante en comunidades cerradas, como familias y guarderías infantiles, se

reconoce que, en más de 95% de los casos, las enfermedades graves por Hib se presentan sin antecedente de contacto con un caso similar²⁴. En esta serie, todos los episodios correspondieron a infecciones primarias y ninguno de los niños susceptibles expuestos a estos enfermos desarrolló infección grave por Hib. Esta observación permite sostener que el riesgo de enfermedad secundaria, en el área Norte de Santiago, difiere significativamente del de la comunidad norteamericana. Como una explicación a este fenómeno (en el ambiente intrafamiliar) postulamos que nuestra población se caracterizaría por una exposición ambiental precoz a Hib, la cual determinaría, por una parte, el patrón epidemiológico de acumulación relativamente temprana de los casos y, por otra, el desarrollo también temprano de inmunidad natural. En esta situación teórica, el niño enfermo representaría el único individuo susceptible del hogar, pese a que habiten en él otros miembros en edad de riesgo. Aunque esta hipótesis no explica la ausencia de casos secundarios entre los contactos de salas cunas y jardines infantiles, la asistencia a esos establecimientos resultó bastante infrecuente entre casos y controles de esta serie.

Los grupos familiares de los pacientes con enfermedad sistémica por Hib (y los de los respectivos controles), presentan una estructura etaria diferente de la población general del SSMN; esto es consecuencia lógica del factor involucrado en la selección de las familias —un miembro enfermo o en edad de riesgo de infección invasora por Hib— el cual determinó sobrerepresentación de familias jóvenes, compuestas por personas en edad fértil. Sin embargo, nuestras observaciones se alejan de lo esperado en el comportamiento de algunas de las variables clásicamente asociadas a riesgo de enfermedad primaria. Estudios extranjeros han señalado que, en las familias de niños con enfermedad invasora por Hib, la frecuencia de miembros de edad comprendida entre los 6 a 10 años es significativamente más alta que en la población general^{24, 25}, asociación que es atendible atribuir a la mayor prevalencia de colonización faríngea propia de los niños pertenecientes a esta categoría etaria. En contraste, los individuos en edad escolar de esta muestra se distribuyeron de manera similar en las familias índice, en sus correspondientes controles, y en la población general. Dado que esta muestra posee poder suficiente para detectar razones de disparidad inferiores a 1,5; concluimos

que, en la comunidad del SSMN, la presencia de escolares en el hogar no constituye un factor asociado a mayor riesgo de enfermedad primaria. Por otra parte, la asistencia a centros de cuidado diurno fue igualmente infrecuente entre casos y controles, y por ende tampoco resultó una variable asociada a incremento de riesgo de infección invasora. En cambio, encontramos una diferencia significativa en la densidad de integrantes de los hogares índice y controles, lo que reproduce observaciones en otras comunidades^{24,25}; en el caso del área Norte de Santiago, esta asociación no parece derivar de diferencias en el estrato socioeconómico de las familias, a juzgar por la homogeneidad de la distribución del indicador de Graffar y el promedio similar de personas por dormitorio en los GFI y los GFC. Asimismo, esta experiencia se asemeja a lo reportado en publicaciones extranjeras, respecto de la mayor portación faríngea de Hib en las familias de pacientes con enfermedades invasoras^{26,27}, fenómeno que afectó tanto al total de individuos como al número de grupos familiares. Otro hecho interesante fue el hallazgo de mayor frecuencia de intimidad entre portadores y casos índices, reflejado en la convivencia en dormitorios, que entre los individuos colonizados por Hib y los correspondientes controles, en los hogares respectivos.

En síntesis, la epidemiología local de las enfermedades graves por Hib difiere en varios aspectos de la descrita en países industrializados. Si bien estas observaciones provienen en una comunidad restringida y pudieran no representar al resto del país, este estudio demuestra que las infecciones invasoras por Hib poseen características regionales propias y, en consecuencia, su comportamiento local no puede ser deducido de información recopilada en otras comunidades. En el caso de infecciones invasoras por Hib, como en cualquier enfermedad infecciosa, la planificación de estrategias de control de trascendencia poblacional exige un conocimiento acabado de la epidemiología local.

Resumen

Para estudiar factores asociados a la ocurrencia de infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y evaluar el riesgo de casos secundarios en la población del área Norte de Santiago, se realizó un estudio controlado en los

grupos familiares de 100 pacientes con enfermedad grave por Hib, consecutivamente atendidos en el Hospital Roberto del Río entre abril de 1989 y diciembre de 1991 y de 100 controles sanos pareados por edad y sexo, del consultorio de origen del paciente. En todos los grupos familiares se realizó una encuesta socioeconómica y se practicó un seguimiento de un año, durante el cual se dio satisfacción a la demanda de consultas por episodios febriles entre los menores de 5 años. La tasa de ataque promedio (19,9 por 10⁵ menores de 5 años) fue similar en las poblaciones de los 14 consultorios del área de salud. Las familias de enfermos y controles fueron similares en nivel socioeconómico, composición por sexo y estratificación etaria. El número promedio de integrantes de las familias de casos ($n = 6,9$), fue significativamente mayor que en controles ($n = 5,5$; $p < 0,0001$) y en ambas la proporción de adultos fue inferior a la del área de salud. La tasa de portación de Hib (7,4 vs 2,2%) y la proporción de hogares con algún miembro colonizado (30 vs 9%), fueron significativamente mayores en las familias de casos que de controles ($p < 0,0001$ y $p < 0,028$, respectivamente). Ningún paciente tenía antecedentes de contacto previo con un caso similar y no se observaron casos secundarios entre 117 contactos menores de 5 años. Estimando un riesgo (conservador) 500 veces superior al de la población general, el de enfermedad secundaria en la comunidad del área estudiada difiere en forma significativa del descrito en otros países ($p < 0,0008$).

(Palabras clave: *Haemophilus influenzae*, contactos intrafamiliares, casos secundarios, seguimiento de contactos, enfermedades transmisibles, control, prevención.)

Agradecimientos

A los directores, enfermeras coordinadoras y auxiliares técnicos paramédicos de los consultorios que abarcó el estudio, cuya ayuda facilitó considerablemente esta tarea. A don Enrique Delgado, por su colaboración en el manejo computacional de la información.

Referencias

1. Turk DC: Clinical Importance of *Haemophilus influenzae*-1981. in: Sell SH and Write (eds): *Haemophilus influenzae* epidemiology, immunology and prevention of disease. Elsevier Biomedical. New York, Amsterdam, Oxford 1982; 3-9.

2. Ward J, Cochi S: *Haemophilus influenzae* vaccines. en: Plotkin S., Mortimer E. Vaccines. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1988: 300-332.
3. Ferreccio C, Ortiz E, Astroza L, Rivera C, Clemens J, Levine M: A population-based retrospective assessment of the disease burden resulting from invasive *Haemophilus influenzae* in infants and young children in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 488-494.
4. Ward J, Fraser D, Baraff J, Plikaytis B: *Haemophilus influenzae* meningitis: a national study of secondary spread in household contacts. *N Engl J Med* 1979; 301: 122-125.
5. Tejane A, Dobias B, Nangia B, Welkuru H: Intrafamily spread of *Haemophilus influenzae* type b infections. *Am J Dis Child* 1977; 131: 778-790.
6. Redmond S, Pichichero M: *Haemophilus influenzae* type b disease: An Epidemiologic Study With Special Reference to Day care Centers. *JAMA* 1984; 252: 2581-2584.
7. Ward J, Cochi S: *Haemophilus influenzae* vaccines. In Plotkin S.A., Mortimer A. (eds). Vaccines. Philadelphia: Saunders, 1988: 309-320.
8. Eskola J, Kayhty H, Takala A et al.: A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1381-1387.
9. Ferreccio C, Clemens J, Avendaño A et al.: The clinical and immunologic response of Chilean infants to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide tetanus protein conjugate vaccine coadministered in the same syringe with diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 764-771.
10. Herrera P, Prenzel I, Topelberg S: Infecciones graves por *Haemophilus influenzae* en el niño. I. Aspectos generales clínicos. *Rev Med Chile* 1983; 111: 808-814.
11. Herrera P, Prenzel I, Vildósola C: Empiomas pleurales por *Haemophilus influenzae* en niños. *Bol Med Hosp Inf México* 1979; 36: 665-677.
12. Herrera P, Vildósola C, Samith S: Neumopatías agudas por *Haemophilus influenzae*: aspectos clínicos y radiológicos en 210 casos. *Rev Chil Pediatr* 1985; 28: 7-9.
13. Avendaño A, Horwitz I, Dattas JP et al.: Estudio prospectivo en niños con enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* y contactos familiares: casos secundarios y cultivos faríngeos. Diseño de la investigación. *Pediatría (Santiago)* 1988; 31: 132-135.
14. Valenzuela C, Herrera P: Fenotipos A, B, O en infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b. Publicado en IV Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica y VIII Congreso Chileno de Infectología, 23 al 26 de octubre 1991, Santiago (pág. 12).
15. Lagos R, Enríquez N, Lagostena C: Dinámica de la portación faríngea de *Haemophilus influenzae* tipo b en familias del Área Norte de Santiago. Publicado en Libro de Resúmenes del IV Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica y VIII Congreso Chileno de Infectología, 23 al 26 de octubre 1991, Santiago (pág. 32).
16. Kilian M. *Haemophilus*. Laennette EH, Ballows WJ, Chapomy J: In: Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. American Societies for Microbiology, Washington D.C. 1985: 387-393.
17. Valenzuela J, Díaz E, Klages B: Empleo de un nuevo método de clasificación social. *Cuad Med Soc (Santiago)* 1976; 17: 14-22.
18. Departamento de Informática. Unidad de Estadística: Servicio de Salud Metropolitano. (Comunicación personal, en base a datos del INE).
19. Avendaño A, Valenzuela C: Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo de 6 a 20 años de edad. Área Norte de Santiago. *Pediatría (Santiago)* 1988 31: 6.
20. Munson R, Kaber H, Lenoir A and Granoff D: Epidemiology and Prospects for Prevention of Diseases Due to *Haemophilus influenzae* in Developing Countries. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Supp. 3): 588-597.
21. Takala K, Eskola J, Pettilä H, Makela H: Epidemiology of invasive *haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland before vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 297-302.
22. Granoff D, Basden M: *Haemophilus influenzae* infections in Fresno county, California: A Prospective Study of the Effects of Age, Race, and Contact with a Case on Incidence of Disease. *J Infect Dis* 1980; 14: 40-46.
23. Redmond S, Pichichero M: *Haemophilus influenzae* type b disease. *JAMA* 1984; 252: 2581-2584.
24. Murphy T, Osterholm M, Pierson L et al.: Prospective surveillance of *Haemophilus influenzae* type b disease in Dallas County, Texas, and in Minnesota. *Pediatrics* 1987; 79: 173-179.
25. Barton L, Granoff D, Barenkamp S: Nosocomial spread of *Haemophilus influenzae* type b infections documented by outer membrane proteins subtype analysis. *J Pediatr* 1983; 103: 820-824.
26. Istre G, Conner J, Broome C, Hightower A, Hopkins RS: Risk factors for primary invasive *Haemophilus influenzae* disease: Increased risk from day care attendance and school-aged household members. *J Pediatr* 1985; 106: 190-195.
27. Ounsted C: *Haemophilus influenzae* meningitis: A possible ecological factor. *Lancet* 1950; 1: 161.
28. Cochi S, Fleming D, Hightower A et al.: Primary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: A population basal assessment of risk factors. *J Pediatr* 1986; 108: 887-896.
29. Michaels R, Norden C: Pharyngeal colonization with *Haemophilus influenzae* type b: a longitudinal study of families with a children with meningitis or epiglottitis due to *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1977; 108: 887-896.