

Ponencia

Cambios clínicos y terapéuticos de las otitis con la vacunación antineumocócica

F. Baquero-Artigao

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid

La otitis media aguda (OMA) es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en pediatría. La incidencia máxima se produce entre los 6 y los 18 meses de vida, y a los 3 años el 80% de los niños ha presentado al menos un episodio (1). Debido a su elevada prevalencia, es una de las enfermedades que generan mayor gasto antibiótico en los países desarrollados (2). Sin embargo, más del 80% de los casos se resuelven espontáneamente, sin necesidad de tratamiento antibiótico (3), por lo que se calcula que hay que tratar entre 8 y 16 enfermos para que uno se beneficie (4). Esto ha conducido en los últimos años al desarrollo de guías de actuación que propugnan un manejo de la infección sin antibióticos en casos seleccionados. Esta selección debe basarse en un correcto diagnóstico, lo cual no siempre es sencillo. Tras el tratamiento antibiótico de una OMA o acompañando a infecciones respiratorias de vías altas puede hallarse exudado en el oído medio. La otitis media serosa o exudativa resultante puede originar molestias leves, sensación de hipoacusia y alteraciones en la otoscopia, siendo la causa más frecuente de sobrediagnóstico de la OMA. De la misma forma, la OMA puede infradiagnosticarse en niños con síntomas leves y dificultad para la visualización del oído medio, en especial por la presencia de cerumen en el conducto auditivo. Para intentar solventar estos problemas, las Academias Americanas de Pediatría y de Médicos de Familia han publicado un reciente consenso sobre el diagnóstico de la OMA (5). Según este consenso, el diagnóstico debe basarse en tres criterios: 1) comienzo agudo, en menos de 48 horas; 2) presencia de otorrea o de signos de ocupación del oído medio por neumatoscopia; y 3) signos (fuerte enrojecimiento) o síntomas (otalgia, irritabilidad o alteración inexplicable del sueño) de inflamación timpánica. El diagnóstico es seguro si el niño presenta otorrea o tiene otalgia reciente y un tímpano abombado o con movilidad disminuida. El diagnóstico será sólo probable en caso de alteraciones timpánicas evidentes sin otalgia, o de otalgia sin abombamiento timpánico.

Además del diagnóstico, otros factores críticos para establecer la necesidad de antibioticoterapia en la OMA son la edad de niño y las manifestaciones clínicas asociadas. Se ha demostrado que el beneficio de los antibióticos es mayor en los lactantes menores de 2 años, ya que presentan síntomas más persistentes y más probabilidad de complicaciones. La presencia de otorrea o de OMA bilateral se ha relacionado con una mayor posibilidad de fracaso terapéutico, lo que señala a estos casos como los más indicados para ser tratados (6).

Teniendo en cuenta todos estos factores, en el mencionado consenso de las Academias Americanas de Pediatría y de Médicos de Familia (5) los autores diferencian a los niños por grupos de edad, y dividen el diagnóstico en seguro o proba-

ble para considerar la antibioticoterapia. En los niños menores de 6 meses se recomienda la administración de antibióticos incluso cuando sólo hay diagnóstico de sospecha, con el fin de prevenir recurrencias y evitar complicaciones. Entre los 6 y 24 meses está indicado el tratamiento antibacteriano si el diagnóstico es seguro, y en los casos de diagnóstico probable con síntomas graves como dolor intenso, otorrea, irritabilidad o fiebre >39 °C. Por encima de los 2 años no se recomienda antibioticoterapia incluso ante un diagnóstico cierto, excepto si hay síntomas graves. En un estudio realizado en el ámbito extrahospitalario, esta estrategia redujo la necesidad de tratamiento antibiótico en dos de cada tres niños (7).

El tratamiento antibiótico empírico debe dirigirse a las dos principales bacterias causantes de OMA en nuestro medio: *Streptococcus pneumoniae* (35%) y *Haemophilus influenzae* (25%) (8). Según datos procedentes del último estudio de Sensibilidad a los Antimicrobianos Utilizados en la Comunidad en España (SAUCE), la resistencia global a la penicilina en el neumococo es de un 44% y son productores de betalactamasas un 20% de los aislamientos de *H. influenzae* (9). A pesar de que la resistencia del neumococo a la penicilina está en descenso, los aislamientos procedentes del oído medio son los que tienen porcentajes de resistencia más elevados, especialmente en los niños que han recibido tratamiento antibiótico previo (10). Por esto, el interés se ha centrado en la utilización de vacunas que prevengan la aparición de OMA. La introducción de la vacunación sistemática frente a *H. influenzae* tipo b en España ha tenido muy poco efecto sobre la OMA, ya que la mayor parte de las cepas de *Haemophilus* aisladas en niños son no tipificables. La vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente no es inmunógena en los niños menores de 2 años, por lo que el interés recae en la nueva vacuna neumocócica conjugada heptavalente (11), que incluye siete serotipos de neumococo (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y se encuentra comercializada en nuestro país desde junio de 2001. Sin embargo, los dos principales ensayos clínicos en niños han demostrado un beneficio muy modesto (6% a 7%) en la prevención de la OMA (12, 13). En el estudio finlandés (12), aunque la vacuna muestra un 57% de eficacia en la prevención de las otitis por los serotipos incluidos en la vacuna, hay un incremento de un 33% en las producidas por serotipos no vacunales. Curiosamente, también se encuentra un aumento de un 11% en las otitis por *H. influenzae* no tipificables. Este incremento también se ha demostrado en dos recientes estudios americanos (14, 15), que hallan que *H. influenzae* ha pasado a ser la principal bacteria causante de OMA en los niños vacunados, por delante del neumococo (56% a 57% frente a 31%). En cuanto al efecto de la vacunación sobre la resistencia a los antibióticos, se ha observado una disminución global de la resistencia a la penicilina en los neumococos en niños vacunados, al incluir la vacuna los serotipos más resistentes (16). Sin embargo, en los últimos años se ha objetivado un incremento en la resistencia de los serotipos no vacunales (17), que podría estar mediada por un mecanismo de transformación capsular (18). Esta situación podría reducir todavía más el efecto de la vacunación antineumocócica sobre la OMA, que conduciría a medio plazo a una situación muy similar a la de la era prevacunal. Todo ello ha quedado refrendado en un reciente metaanálisis que concluye que la vacunación antineumocócica no es una herramienta adecuada para la prevención de la OMA, ni siquiera en niños con otitis recurrente (19).

Actualmente están en desarrollo otras vacunas antineumocócicas conjugadas que amplían el espectro de la heptavalente a nueve serotipos (incluyendo el 1 y el 5) y once serotipos (incluyendo también el 3 y el 7F). La primera ha demostrado una eficacia en la prevención de la otitis media del 17% en los niños de 1 a 3 años de edad (20). Más prometedora es la vacuna antineumocócica 11-valente conjugada con la proteína D, una lipoproteína de superficie de *H. influenzae*, que ha demostrado una eficacia del 57% frente a la OMA neumocócica causada por serotipos vacunales y de un 35% frente a la producida por *H. influenzae* no tipificable (21).

El principal objetivo del tratamiento antibiótico debe ser la erradicación de la bacteria del oído medio. Diversos estudios han demostrado una buena correlación entre erradicación bacteriológica y eficacia clínica en la OMA (22). La capacidad de erradicación de un antibiótico puede predecirse a partir de la relación entre las concentraciones que alcanza en el lugar de la infección y su actividad antimicrobiana. El parámetro más importante para los antibióticos betalactámicos es el tiempo que su concentración en el oído medio supera la concentración mínima inhibitoria del microorganismo ($t > CMI$). Para lograr la erradicación bacteriana del oído medio, este tiempo debe superar el 40% del intervalo entre dosis. En la OMA, sólo la amoxicilina a dosis altas (80-100 mg/kg/día) consigue $t > CMI$ superiores al 40% frente al neumococo resistente, por alcanzar altas concentraciones en el oído medio (23). Su asociación con ácido clavulánico amplía el espectro frente a *H. influenzae* productor de betalactamasas. Sin embargo, la erradicación espontánea de *H. influenzae* es más alta que la del neumococo (50% frente a 20%), y la otitis neumocócica suele ser más agresiva y con mayor frecuencia de complicaciones. Además, sólo el 25% de los aislamientos de *H. influenzae* procedentes de niños con OMA en nuestro medio son productores de betalactamasas (8), por lo que muchos autores siguen considerando a la amoxicilina como el tratamiento de elección. Sin embargo, la generalización de la vacuna antineumocócica en nuestro medio podría modificar esta elección. Como ya

se ha mencionado, en los países en que la vacuna antineumocócica tiene una alta cobertura, *H. influenzae* se ha convertido en el principal agente etiológico de la OMA, desplazando a *S. pneumoniae*. Además, la producción de betalactamasas es mayor en los aislamientos de niños vacunados (14, 15). *H. influenzae* es frecuente en la otitis recurrente del niño mayor y puede producir complicaciones, especialmente otorrea y mastoiditis, en un 4% a 18% de los casos (24). Con las tasas de aislamiento y de resistencia de la era prevacunal sólo el 7% de las otitis en nuestro medio estaban causadas por *H. influenzae* productor de betalactamasas. Sin embargo, con las actuales cifras de frecuencia en Estados Unidos, y sin considerar un aumento en la producción de betalactamasas, este porcentaje se situaría alrededor del 15%, lo cual podría convertir a amoxicilina-ácido clavulánico en la primera opción terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Teele, D.W., Klein, J.O., Rosner, B. *Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston: A prospective, cohort study*. J Infect Dis 1989; 160: 83-94.
2. Finkelstein, J.A., Metlay, J.P., Davis, R.L. y cols. *Antimicrobial use in defined populations of infants and young children*. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 395-400.
3. Rovers, M.M., Schilder, A.G., Zielhuis, G.A., Rosenfeld, R.M. *Otitis media*. Lancet 2004; 363: 465-473.
4. González de Dios, J., Ochoa, C., Álvarez, G. *Manejo racional de la antibioterapia en las infecciones otorrinolaringológicas en la infancia: Revisión crítica de las mejores pruebas científicas*. Acta Otorrinolaringol Esp 2006; 57: 66-81.
5. American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. *Clinical Practice Guideline. Diagnosis and management of acute otitis media*. Pediatrics 2004; 113: 1451-1465.
6. Rovers, M.M., Glasziou, P., Appelman, C.L. y cols. *Antibiotics for acute otitis media: A meta-analysis with individual patient data*. Lancet 2006; 368: 1429-1435.
7. Marchetti, F., Ronfani, L., Conti, S., Tamburlini, G. and the Italian Study Group on Acute Otitis Media. *Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media. A prospective, observational study in primary care*. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159: 679-684.
8. Del Castillo, F., García-Perea, A., Baquero-Artigao, F. *Bacteriology of acute otitis media in Spain: A prospective study based on tympanocentesis*. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 541-543.
9. Pérez-Trallero, E., García-de-la-Fuente, C., García-Rey, C. y cols. *Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled-resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1965-1972.
10. Del Castillo, F., Baquero-Artigao, F., García-Perea, A. *Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in children with acute otitis media in Spain*. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 94-97.
11. Fletcher, M.A., Fritzell, B. *Brief review of the clinical effectiveness of Prevenar® against otitis media*. Vaccine 2006; 20: in press.
12. Eskola, J., Kilpi, T., Palmu, A. y cols. *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media*. N Engl J Med 2001; 344: 403-409.
13. Black, S., Shinefield, H., Fireman, B. y cols. *Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group*. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 187-195.
14. Casey, J.R., Pichichero, M.E. *Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003*. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 824-828.
15. Block, S.L., Hedrick, J., Harrison, C.J. y cols. *Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media*. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 829-833.
16. McEllistrem, M.C., Adams, J.M., Patel, K. y cols. *Acute otitis media due to penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine*. Clin Infect Dis 2005; 40: 1738-1744.
17. Huang, S.S., Platt, R., Rifas-Shiman, S.L. y cols. *Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004*. Pediatrics 2005; 116: E408-E413.
18. Porat, N., Arguedas, A., Spratt, B.G. y cols. *Emergence of penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae clones expressing serotypes not present in the antipneumococcal conjugate vaccine*. J Infect Dis 2004; 190: 2154-2161.
19. Straetemans, M., Sanders, E.A., Veenhoven, R.H. y cols. *Pneumococcal vaccines for preventing otitis media*. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD001480.
20. Dagan, R., Sikular-Cohen, M., Zamir, O. y cols. *Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory disease infections and antibiotic use in day-care-center attendees*. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 951-958.
21. Prymula, R., Peeter, P., Chrobok, V. y cols. *Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: A randomised double-blind efficacy study*. Lancet 2006; 367: 740-748.
22. Dagan, R., Leibovitz, E. *Bacterial eradication in the treatment of otitis media*. Lancet Infect Dis 2002; 2: 593-604.
23. Piglansky, L., Leibovitz, E., Raiz, S. y cols. *Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children*. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 405-412.
24. Leibovitz, E., Jacobs, M.R., Dagan, R. *Haemophilus influenzae: A significant pathogen in acute otitis media*. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 1142-1152.