

Spray Nasal con Estreptococo Alfa-Hemolítico como Profilaxis a Largo Plazo contra la Otitis Media Recurrente

Krister Tano

Introducción

Los niños con otitis media recurrente (OMAR) constituyen un gran problema de salud. Asumiendo que en mi país (Suecia) la incidencia de otitis media aguda (OMA) sea la misma de Finlandia, los episodios de OMA deben ser responsables por aproximadamente un millón de visitas a los médicos por año (Suecia, nueve millones de habitantes). Alrededor de 5 % de los niños son “*otitis prone*”, o sea, son niños con tendencia a tener varios episodios de otitis, alrededor de seis episodios de OMA al año. Muchas estrategias para la prevención de las OMA han sido probadas, siendo el tratamiento profiláctico el más común, en los días de hoy, la colocación de tubos de ventilación (TV). Seis meses de seguimiento o *follow-up*, demostraron que la inserción de TV es eficaz. Entretanto, la colocación de TV tienen sus desventajas. Existen los riesgos inherentes de la anestesia, de la cicatrización timpánica, más las visitas secuenciales al médico para control de los TV. En algunos países, los niños con OMAR reciben profilaxis a largo plazo con antibióticos, siendo un factor de riesgo importante para el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos comúnmente utilizados.

Este es un problema global, aumentando cada día, por eso la búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento en la prevención de la OMAR.

La interferencia bacteriana en el tracto respiratorio superior ha sido ampliamente estudiada. En estos trabajos, hay evidencias de que la flora bacteriana normal, en especial el *Streptococcus* alfa-hemolítico o alpha-haemolytic streptococci (AHS), podría promover un sistema de defensa no específica contra infecciones de las vías aéreas superiores, tales como la amigdalitis y la otitis media. Es bien conocido el caso del yogurt que, conteniendo lactobacilos especiales, puede auxiliar en el tratamiento de la diarrea, causada por bacterias patógenas. También ya fue demostrado que, en la disminución de la recurrencia de amigdalitis, un “*spray*” oral conteniendo AHS, presenta un buen efecto inhibitor *in vitro*, en el estreptococo beta-hemolítico (*Streptococcus pyogenes* del Grupo A – SGA). Sprunt et al mostraron que es posible restaurar la flora normal de la garganta en niños que recibieron altas dosis de antibióticos, instilando AHS a través de las narinas. Estos estudios demostraron que este método de interferencia bacteriana es seguro y podría ser empleado con éxito *in vivo*.

El objetivo del presente estudio fue investigar si un “*spray*” nasal conteniendo

AHS, con buena actividad inhibitoria *in vitro* para los tres patógenos más habituales de la otitis media (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*), podría ser una profilaxis eficaz para niños con OMAR y, por lo tanto, una alternativa tanto para el tratamiento de esta afección con TV, como para el tratamiento con antibióticos, al ser usados ampliamente y por largo plazo.

Material y Método

Los pacientes fueron seleccionados entre niños con historia de OMAR, que fueron referidos al especialista, en el departamento de ORL en Boden y Umea (Suecia). Los niños incluidos en el estudio tenían ≤ 3 años de edad, con historia de por lo menos tres episodios de OMA, durante los últimos seis meses o seis episodios de OMA en el último año. Fueron incluidos un total de 43 pacientes de ambos sexos, randomizados, para un grupo que recibió el tratamiento activamente, y otro que recibió placebo. La edad media fue de 21 meses, para ambos grupos. El estudio inició en 1998 y terminó en el 2000. Todos los pacientes fueron tratados y evaluados por el mismo especialista otorrinolaringólogo (Krister Tano). Solamente pacientes con oídos medios sin derrame (pneumatoscopias normales) fueron incluidos en el estudio.

Pacientes con otitis media con efusión (OME), también conocida como otitis media serosa o secretora, en una o ambos oídos, fueron excluidos del estudio. La randomización fue realizada por un técnico sin acceso a información sobre los pacientes incluidos en el estudio, o a los médicos involucrados en el mismo.

Terapéutica incluida en el estudio

Fue utilizada una suspensión de 10% de leche descremada y 0,9% NaCl con cinco cepas seleccionadas de AHS (conteniendo más de 10 CFU/ml) mantenidas congeladas. Estas cepas de AHS fueron escogidas con base a la buena actividad inhibitoria *in vitro*, del grupo de los tres patógenos más comunes en la otitis media: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificados y *M. catarrhalis*. El AHS fue seleccionado debido a su excelente capacidad de adhesión a las células epiteliales de la adenoides cuando fue probado *in vitro*.

Usar el “*spray*” una vez al día debería ser suficiente para asegurar que el AHS permanezca en la nasofaringe, durante el intervalo de tiempo del tratamiento. Las cinco cepas de AHS incluían dos cepas de *S. mitis* y una de *S. oralis*, en proporciones iguales.

La leche descremada con 0,9 NaCl fue utilizado como placebo en el grupo control, y se mantuvo congelado. Los pacientes fueron tratados con una atomización (50ul) en cada narina, una vez al día, por cuatro meses. A los padres se les dio 8 frascos de suspensión congelada, en la primera visita, y el paciente inició el tratamiento el mismo día.

Los pacientes visitaron al investigador (Krister Tano) cada dos meses, durante 6 meses y fueron examinados con el otomicroscopio en todas las visitas. Fue hecho un “*swab*” de la nasofaringe en la primera visita - visita 1 (día 0), en la segunda visita - visita 2 (2 meses), en la tercera visita (4 meses) y en la visita 4 (6 meses).

Los pacientes recibieron instrucciones para que visitasen a su médico regular o habitual, en cada sospecha de un episodio agudo de otitis media, y se les solicitó a

los padres una copia de los datos médicos de cada uno de estas consultas (para ser enviados a nuestro Departamento de ORL). Cada episodio de OMA diagnosticado (otalgia, abultamiento y señales de inflamación de la membrana timpánica, con movilidad reducida) fue tratado con antibiótico. Entretanto, los pacientes continuaron con el “*spray*” nasal.

Si los pacientes no presentaban episodios de OMA durante el período de tratamiento, el caso fue evaluado como exitoso. Si los pacientes presentaban OME en las visitas de seguimiento, esto fue también registrado, más el tratamiento también fue evaluado como exitoso es estos pacientes que no presentaron un nuevo episodio de OMA.

Resultados

Terminamos el estudio con 16 niños del grupo activo que recibió el “*spray*” nasal con AHS y con 20 niños en el grupo que recibió placebo, pues solamente estos completaron el período integral de tratamiento. En cuanto a los episodios de OMA, siete niños del grupo activo (40%) y ocho del grupo placebo (40%) fueron evaluados como falla durante el período del estudio. Por lo tanto, no hubo diferencia entre los grupos, con relación al desempeño primario del tratamiento. Cinco niños, cuatro del grupo activo y uno del grupo placebo, presentaron más de un episodio de OMA. En el grupo activo, seis niños tuvieron OME en por lo menos un oído, en por lo menos una de las visitas de seguimiento. En el grupo placebo este número fue de 10. La diferencia no alcanzó significancia estadística. No hubo diferencia en términos de episodios de OMA si el niño frecuentó o no una guardería. A pesar de que los números son muy pequeños para cálculos estadísticos, hay una tendencia en los niños del grupo con AHS a presentar sus episodios de OMA y OME al comienzo del tratamiento, y una disminución de la frecuencia de los mismos, a medida que iban llegando al final del tratamiento, en cuanto al grupo placebo mostró una tendencia opuesta.

No hubo alteraciones significativas en los patógenos del oído medio y en la nasofaringe en ambos grupos.

El patógeno predominante, el *S. pneumoniae*, fue identificado en 50% de los pacientes incluidos en el estudio, en cuanto que 16% no presentaron patógenos de oído medio en sus muestras de nasofaringe.

Los efectos colaterales más comunes fueron la tos (n=3) y la rinitis (n=3). Trece de los 43 pacientes incluidos en el estudio, seis en el grupo placebo, se les colocó tubos de ventilación, ya fuera durante el estudio, o durante el período de seguimiento entre los 8-20 meses. Los otros 30 pacientes permanecieron sin tubos aún después de concluir el estudio.

Discusión

En el presente trabajo, los niños con OMAR utilizaron el “*spray*” nasal conteniendo AHS, una vez al día, durante cuatro meses. No hubo diferencia significativa en los episodios recurrentes de OMA entre el grupo que usó el “*spray*” de AHS y el grupo que utilizó placebo. Tampoco hubo diferencia significativa en la flora de la nasofaringe, para los patógenos del oído medio, entre los dos grupos. Episodios de OME fueron observados en los dos grupos en aproximadamente 50% de los niños. Si hubo una disminución total de episodios de OMA en todo el grupo de

niños que recibió el “*spray*” de AHS (100 episodios de OMA en los meses que antecedieron al estudio, para 20 episodios durante los seis meses subsecuentes). Al final del estudio, solamente 13 de los 43 niños necesitaron TV. Esto puede ser compatible con la historia natural de la OMAR. A pesar de que no hubo diferencia significativa, existen tres factores en el presente estudio que sugieren un efecto positivo en el grupo estudiado (que recibió el “*spray*” de AHS) al final del período de tratamiento: a) solo una falla ocurrió en este grupo entre los pacientes que iniciaron el tratamiento durante el verano; b) una disminución en la cantidad de *H. influenzae* en el grupo estudiado; c) en el grupo que recibió placebo, hubo una tendencia al aumento en el número de episodios de OMA, después del término del tratamiento, lo que estaría indicando un efecto positivo en el uso del “*spray*” nasal diario, en caso de que tuviésemos la oportunidad de continuar el estudio por un período más prolongado. Probablemente un estudio realizado con un mayor número de niños, revelaría una diferencia estadística significativa entre los dos grupos estudiados. Por otro lado, la terapéutica utilizada sugiere que el “*spray*” de AHS una alternativa verdadera para el uso de profilaxis con antibióticos, o la colocación de TV.

El presente estudio sugiere que es difícil influenciar la flora normal de la nasofaringe, a pesar de que los resultados pudiesen sugerir un efecto positivo en el grupo que recibió el AHS al final del período de tratamiento. La flora bacteriana normal debe tener una importancia significativa en la protección contra infecciones del tracto respiratorio superior. Varias hipótesis pueden explicar porque el estudio presente con AHS falló en demostrar un efecto protector contra la OMA cuando se comparó con placebo. Una razón para la falla, podría ser la baja dosis de bacterias usadas en el “*spray*”. Sprunt et al. descubrieron que era necesario inyectar una cierta cantidad de AHS en la nasofaringe para obtener un cambio en la flora. La investigadora encontró que por lo menos 10^6 CFU/ml debería ser dado a los niños para obtener una alteración más estable de la flora normal. A pesar de que las pruebas en niños saludables mostraron que la presencia de bacterias instiladas por lo menos 12 horas después de la aplicación del “*spray*” nasal, no indica necesariamente una alteración más permanente en la flora de la nasofaringe.

Otra posibilidad es que los niños en el presente estudio no recibieran tratamiento antibiótico antes del inicio del tratamiento con el “*spray*” nasal. Puede ser necesario erradicar la flora pre-existente, antes de usar el “*spray*”, por tanto las cepas de AHS tendrían así, un mejor chance de adherirse al epitelio de la nasofaringe. Para ser obtenida una colonización más permanente con el “*spray*” nasal, una alternativa sería seleccionar cepas de AHS con adherencia superior, usando un mecanismo de adhesión más competitivo.

Antes de realizar nuevos estudios clínicos, con la intención de usar la flora normal como profilaxis para la OMAR, es importante evaluar *in vivo* las posibilidades de alterar la flora normal, de una manera más permanente. Serían necesarios estudios *in vitro* y clínicos, para elucidar si un “*spray*” nasal conteniendo AHS con buena actividad inhibitoria para los patógenos del oído medio, pueda tener su eficacia comprobada en la profilaxis de la OMAR.

Lecturas recomendadas

1. Niemelä M, Uhari M, Möttönen M, Pokka T. Costs arising from otitis media. *Acta Paediatr.* 88 (1999) 553-556.
2. Fujimori I, Hisamatsu P, Kikushima K, Goto R, Murakami Y, Yamada T. The nasopharyngeal bacterial flora in children with otitis media with effusion. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 253 (1996) 260-263.
3. Brook I, Gober A. In vitro bacterial interference in the nasopharynx of otitis media prone and non-otitis media prone children, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 126 (2000) 1011-1013.
4. Tano K, Grahn-Håkansson E, Holm SE, Hellström S. Inhibition of OM pathogens by alpha-hemolytic streptococci from healthy children, children with SOM and children with rAOM. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 56 (2000) 185-190.
5. Sprunt K, Leidy G, Redman W. Abnormal colonization of neonates in an ICU: conversion to normal colonization by pharyngeal implantation of alpha hemolytic *Streptococcus* strain 215. *Pediatr. Res.* 14 (1980) 308-313.
6. Tano K. A nasal spray with alpha-haemolytic streptococci as long term prophylaxis against recurrent otitis media. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 62 (2002) 17-23.