

*Prevención de las Otitis Recurrentes con Vacuna Conjugada contra el *S. pneumoniae* (VcP)*

Ron Dagan

¿Es posible reducir las otitis medias recurrentes (OMAR) con el uso de las vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* (VcP)?

La respuesta a esta pregunta no es simple, como les voy a mostrar, y solo el futuro podrá revelar si los resultados de los estudios ya realizados lo confirmará o no. El *Streptococcus pneumoniae* coloniza la nasofaringe y, en menor grado, la orofaringe de personas previamente saludables. La colonización de las vías aéreas antecede a las infecciones y es el primer paso para que se establezcan las enfermedades de mucosa (otitis y sinusitis) y las dolencias invasivas. La colonización de las vías respiratorias también es esencial para la transmisión del *Streptococcus pneumoniae* de una persona a otra, pues la transmisión ocurre a partir del contacto con las secreciones respiratorias de personas previamente colonizadas. Para evitar la transmisión, es esencial que las vacunas contra *Streptococcus pneumoniae* sean efectivas en reducir la colonización de las vías aéreas.

Para analizar el efecto de las vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* (VcP) en OMAR es preciso considerar su efecto en la colonización de las vías respiratorias por *Streptococcus pneumoniae* y, consecuentemente, en la diseminación de esos organismos.

Diversos estudios realizados por diferentes investigadores, con diferentes tipos de vacunas conjugadas, administradas en niños de varias edades y que residían en diferentes lugares, mostraron claramente que las vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* son capaces de reducir la transmisión de las serotipos vacunados (STV).

La vacuna conjugada producida por el laboratorio Wyeth (Prevenar®) que contiene 7 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* conjugados con la proteína CRM₁₉₇ (mutante de la toxina diftérica), fue capaz de reducir el número de portadores de los siete serotipos (STV) incluidas en ella. Los cinco serotipos de *Streptococcus pneumoniae* más asociados a resistencia a los antibióticos son 6B, 9V, 14, 19F y 23F; todos ellos están incluidos en la vacuna conjugada 7-valente; por lo tanto, además de reducir el número de portadores de los STV, esa vacuna está asociada a la reducción de la tasa de personas colonizadas por *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, macrólidos, sulfas y con resistencia a múltiples antibióticos.

A pesar de diversos estudios que han demostrado que el uso de diferentes vacunas

conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* es capaz de reducir el número de portadores de los STV y cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a los antibióticos, el uso de esas nuevas vacunas está asociado a la ocurrencia de un fenómeno inesperado y preocupante – el “**fenómeno de sustitución**”, que se caracteriza por la sustitución de los STV por otros serotipos de *Streptococcus pneumoniae* o por otras bacterias. Entender el fenómeno de la sustitución es extremadamente importante para que podamos comprender el impacto de las vacunas conjugadas sobre las infecciones respiratorias.

Como ejemplo del fenómeno de sustitución, podemos citar el estudio de O’Brian y colaboradores, conducido en Arizona (18th ESPID, Istanbul, Marzo 2001), con indios americanos. Comparando el grupo de niños que recibió una vacuna conjugada con la proteína CRM heptavalente (Prevenar®) con el grupo control (no vacunado), el grupo vacunado tiene una reducción en la tasa de colonización por el STV del 23%, en compensación, ese grupo fue más colonizado por los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* no incluidos en la vacuna conjugada y, en total, la tasa de colonización por *Streptococcus pneumoniae* no fue diferente en los dos grupos (65% en el grupo vacunado vs. 62% en el grupo control).

La otitis media (OM) normalmente es precedida por infecciones virales, esto ocurre porque esas infecciones causan alteraciones locales en la mucosa y disfunción de la trompa de Eustaquio o tuba auditiva, que facilitan la invasión del oído medio por bacterias que colonizan las vías respiratorias. Si los *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna conjugada (STV) fueron sustituidos por otras bacterias patógenas, el impacto de la vacunación en la ocurrencia de OM será bajo o nulo.

Los dos mayores estudios realizados específicamente con el objetivo de analizar la eficacia de las vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* en la prevención de la otitis media aguda (OMA) fueron realizados en Finlandia; con vacunas conjugadas heptavalentes conteniendo la proteína CRM₁₉₇ o la proteína de la membrana externa del meningococo (OMP). En ambos se verificó una reducción no significativa en la ocurrencia de las otitis en general, más hubo impacto significativo en la reducción de las otitis causadas por los STV. En el primer estudio, conducido por Eskola et al (2001), fue utilizada la vacuna conjugada con la proteína CRM₁₉₇ y la efectividad de esa vacuna contra las otitis causadas por los STV fue de 57%; entretanto, en ambos estudios hubo un aumento en el número de casos de OMA causadas por serotipos de *Streptococcus pneumoniae* no incluidos en esas vacunas (27 a 33%), aumento de otitis causadas por *H. influenzae* no tipificables (9 a 11%) y *M. catarrhalis* (1 a 16%). A pesar de la protección conferida contra OMA causada por los STV, el impacto en la reducción del número total de casos de OMA fue muy bajo debido a la sustitución de los STV por otras bacterias que también causan OMA.

En otro estudio, realizado en Pittsburgh (McEllistrem et al, ICAAC 2002, Abstr #733), en que fue evaluada la incidencia de otitis media, antes y después del inicio de la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* en aquella región. Se observó una caída en las otitis causadas por los serotipos incluidos en la vacuna, con excepción del 19F y, nuevamente, una tendencia a aumentar los casos de OMA

asociados a serotipos de *Streptococcus pneumoniae* no incluidos en la vacuna.

¿Cuál es la relevancia de esos resultados?

¿Se puede concluir que las vacunas conjugadas no tienen ninguna importancia en la prevención de las otitis o será que su utilización puede modificar las otitis, en términos de gravedad y/o recurrencia?

Para responder estas preguntas, realizamos un estudio prospectivo (Dagan et al, JID 181;1332-9, 2000), en que evaluamos casi mil casos de OM por el *Streptococcus pneumoniae*, comprobada por timpanocentesis y cultivo, y verificamos que los serotipos 6B, 9V, 14, 19F, 23F eran los más frecuentemente aislados de niños con otitis media recurrente. Como esos serotipos son los más asociados a resistencia bacteriana y están incluidos en la vacuna, creemos que la vacuna conjugada puede tener impacto en la reducción de la OMA recurrente de mayor gravedad, a pesar de ser poco efectiva en la prevención de OMA no recurrente. Este hecho fue confirmado tanto en los Estados Unidos como en Finlandia, donde los niños vacunados fueron menos sometidos a procedimientos quirúrgicos, como colocación de tubos de ventilación (reducción de 20% y 40%, respectivamente).

Cuanto más problemáticos sean los episodios de OMA, mayores serán los beneficios de las vacunas conjugadas, principalmente, cuando la vacunación es administrada precozmente. En un estudio realizado en la región norte de California para evaluar efectos de la vacuna conjugada con la proteína CRM (Prevenar®) sobre la otitis media, Fireman et al (Pediat Infect Dis J 22:10-16), analizaron el impacto de la vacuna de acuerdo con el número de otitis y demostraron que el porcentaje de reducción de las otitis fue más elevada en niños que tenían antecedentes de mayor número de episodios previos de otitis.

Yo podría interrumpir la discusión en este punto, pero existen aún otras cuestiones que ser analizadas, como la edad de vacunación y el tipo de bacterias aisladas después de la vacunación.

En Holanda, Veehoven et al, (Lancet 2003) condujeron un estudio doble ciego y randomizado para evaluar el impacto del uso de vacunas contra *Streptococcus pneumoniae* en tres grupos de niños con edades entre uno y siete años e historia de otitis media recurrente. En ese estudio, los niños con edades entre 12 a 24 meses recibieron dos dosis de vacuna conjugada 7-valente, seguidas, después de seis meses, por una dosis de la vacuna polisacárida y el grupo control recibió una vacuna no- *Streptococcus pneumoniae* (contra hepatitis A o B). Al contrario de lo que se esperaba, a pesar de que los niños vacunados tienen menor número de otitis causadas por los STV, ellos tuvieron mayor número de episodios de OMA (29%), en comparación con el grupo control. A pesar de que la vacuna conjugada no tuvo beneficio en esos niños, vale recordar que la vacunación fue iniciada después del año de edad, no siendo posible extrapolar esos datos para poblaciones vacunadas más precozmente.

Con relación al fenómeno de sustitución, hay cuestionamientos importantes sobre la resistencia bacteriana. Si hubo sustitución por bacterias menos resistentes a los antibióticos ¿Esto beneficiará a los niños?

En un estudio conducido en Israel, con casi 2500 cepas de *Streptococcus*

pneumoniae, se evaluó el perfil de resistencia a los antibióticos. La mayoría de las cepas aisladas estaban constituidas por serotipos incluidos en la vacuna conjugada 7-valente, o ST relacionados a los STV, la mayoría de esas cepas (80%) eran resistentes a la penicilina, 50% presentaban resistencia plena y 27% presentaban multi-resistencia. De los ST no incluidos en la vacuna conjugada, 73% eran resistentes a la penicilina, mas la mayoría de las cepas presentaban resistencia parcial, no siendo identificadas cepas con resistencia plena a la penicilina o cepas con resistencia múltiple a antibióticos. Entretanto, a través de técnicas de biología molecular pudimos identificar cinco nuevos clones de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina en Israel. Esos clones podrían sustituir los STV y causar OMAR. Por lo tanto, en el futuro, deberán ser desarrolladas nuevas vacunas conjugadas con mayor espectro de cobertura.

Podemos concluir que el uso de vacunas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* reduce la transmisión de los STV y de los ST relacionados a los tipos incluidos en la vacuna, más aumenta la posibilidad de colonización de las vías respiratorias por otras bacterias. Como los STV son los más resistentes a los antibióticos, la vacuna conjugada debe reducir la colonización y la transmisión de *Streptococcus pneumoniae* resistentes, que son los más identificados en casos de OMAR; sin embargo, la posible sustitución de los STV por otras bacterias puede complicar el tratamiento de las OMA, teniendo en vista que muchas de las cepas de *H. influenzae* y *M. catarrhalis* producen la enzima beta-lactamasa y no son sensibles a la amoxicilina, actualmente recomendada como antibiótico de primera línea para tratar niños con OMA.

Cuestiones relacionadas al momento ideal de vacunación y al resultado de la sustitución de esos serotipos incluidos en la vacuna por serotipos no incluidos de *Streptococcus pneumoniae* resistentes, aún precisan de más evaluaciones.

Así, he mostrado que hoy hay esperanza en la reducción de un problema recurrente y prolongado, que podemos reducir la resistencia y modificar la enfermedad.

Pero, percibimos claramente que tenemos conocimiento apenas de una parte pequeña de lo que realmente sucede. Es preciso tener mucho cuidado y evaluar cual será el efecto de la vacuna en el futuro, porque la vacuna está modificando la flora y podemos tener muchas sorpresas en este proceso.

Lecturas recomendadas

1. Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis.* 2005 Aug 1;192(3):367-76.
2. Porat N, Arguedas A, Spratt BG, Treffer R, Brilla E, Loaiza C, Godoy D, Bilek N, Dagan R. Emergence of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* clones expressing serotypes not present in the antipneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2004 Dec 15;190(12):2154-61.

3. Dagan R. The potential effect of widespread use of pneumococcal conjugate vaccines on the practice of pediatric otolaryngology: the case of acute otitis media. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Dec;12(6):488-94.
4. Dagan R. The potential of pneumococcal conjugate vaccines to reduce antibiotic resistance. *Adv Exp Med Biol.* 2004;549:211-9.
5. Dagan R, Kayhty H, Wuorimaa T, Yaich M, Bailleux F, Zamir O, Eskola J. Tolerability and immunogenicity of an eleven valent mixed carrier *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-diphtheria toxoid or tetanus protein conjugate vaccine in Finnish and Israeli infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Feb;23(2):91-8.