

# *Dificultad Para Tratar la Otitis Media Aguda (Complicada, Recalcitrante): Implicaciones Microbiológicas y Prevención por Vacunación*

*Eugene Leibovitz*

## **Introducción**

La dificultad para tratar la otitis media aguda (OMA, complicada, recalcitrante) es un problema pediátrico común, afecta alrededor del 20% de los niños en su primer año de vida<sup>1</sup>. Incluye 2 entidades mayores: OMA persistente y OMA recurrente. Aún se debate si estas reflejan verdaderamente la persistencia de la infección original o una nueva infección.

La erradicación bacteriana en la OMA, aunque deseable, puede ser difícil de lograr en la práctica diaria. El uso del método de la “doble timpanocentesis” ha hecho posible la evaluación de la erradicación bacteriana durante el tratamiento antibiótico de la OMA y también la asociación entre erradicación bacteriana y la curación clínica<sup>2</sup>. Este método requiere que el cultivo del fluido del oído medio (FOM) sea obtenido por timpanocentesis inmediatamente antes de iniciar el tratamiento y también durante el tratamiento (usualmente después de 3-5 días de tratamiento antibiótico).

Discutiremos la importancia de la erradicación bacteriana del FOM y también de los patógenos nasofaríngeos en la OMA, con particular énfasis en la prevención de los subsecuentes episodios recurrentes. Se presentará la información disponible del posible impacto de la vacuna conjugada contra el *Streptococcus pneumoniae* 7 valente (PCV-7) en la ocurrencia de la dificultad para tratar OMA en niños.

## **OMA Persistente (sin respuesta)**

Si los signos y síntomas de la OMA persisten por  $\geq 48-72$  horas después de iniciado el antibiótico, probablemente indica que la terapia antimicrobiana falló para tratar la infección original.

Sin embargo, es debatible si la OMA persistente refleja una persistencia de la infección original (como resultado de la falla de respuesta a la terapia antibiótica y a la falla de erradicación del patógeno original) o a una nueva infección (persistencia o reaparición de los signos y síntomas clínicos, y aislamiento de un nuevo patógeno).

Un estudio del efecto del tratamiento antibiótico en la prevalencia de patógenos del FOM aislados subsecuentemente en casos de OMA que fallaron un curso de terapia antibiótica encontró que el *Streptococcus pneumoniae* fue más prevalente en pacientes con OMA que habían recibido un tratamiento antibiótico recientemente<sup>3</sup>. Además, la resistencia a penicilina de *S. pneumoniae* aislados fue

más alta en aquellos que habían recibido antibióticos recientemente comparados con los no tratados recientemente.

### **OMA Recurrente (OMAR)**

Los niños menores de 2 años tienen un riesgo mayor de OMAR y de efusión en el oído medio persistente después de un episodio de OMA<sup>1,4</sup>. Los determinantes conocidos de recurrencia después de un episodio de OMA incluyen la edad, el sexo masculino, la historia de hermano con OMAR, la falta de lactancia materna, la falla de tratamiento clínico primario, enfermedad bilateral, tabaquismo pasivo, guardería, estación del año e historia de OMAR.

La OMAR clínica es definida como la reaparición de la OMA después de completar exitosamente el tratamiento antibiótico con mejoría/curación clínica de un episodio inicial de OMA. La verdadera OMAR bacteriológica es definida por la presencia de la recurrencia de un organismo idéntico al aislado en el episodio origina de OMA.

La **OMAR** es común en los niños que son “otitis-prone” (**definida como aquellos niños con  $\geq 3$  episodios de OMA en los 6 meses previos o  $\geq 4$  episodios en 1 año previos a la OMA actual**). Alrededor del año de edad, más del 60% de los niños han tenido 1 episodio de OMA y el 17% han sufrido al menos 3 episodios de OMA. La comprensión de la dinámica de la recurrencia de la OMA es importante para su apropiado manejo terapéutico.

#### **Microbiología de la OMA recurrente: correlación con los patógenos de la OMA original**

En un estudio llevado a cabo para determinar la relación entre los patógenos aislados de OMA en 108 casos de OMAR clínica temprana (3-4 semanas después de completar el tratamiento antibiótico del episodio inicial de OMA) y los patógenos originales causantes del episodio inicial de OMA, Leibovitz *et al*<sup>4</sup> encontraron que la mayoría de los episodios de OMAR que ocurrieron en el primer mes después de haber completado la terapia antibiótica fueron nuevas infecciones. Las verdaderas recaídas representaron solo el 28% de todos los casos. De estas, el *S. pneumoniae*, *H. influenzae* no tipificable, o ambos (infección mixta) fueron aislados en el 43%, 40% y 17%, respectivamente. Muchas de las verdaderas recaídas bacteriológicas de OMAR se desarrollaron en las dos primeras semanas después de completar la terapia antibiótica, pero incluso durante este tiempo, muchas de las recurrencias fueron causadas por un nuevo patógeno. *H. influenzae* no causó recaídas bacteriológicas verdaderas en la OMAR más allá de los 14 días después de completar la terapia<sup>4</sup>.

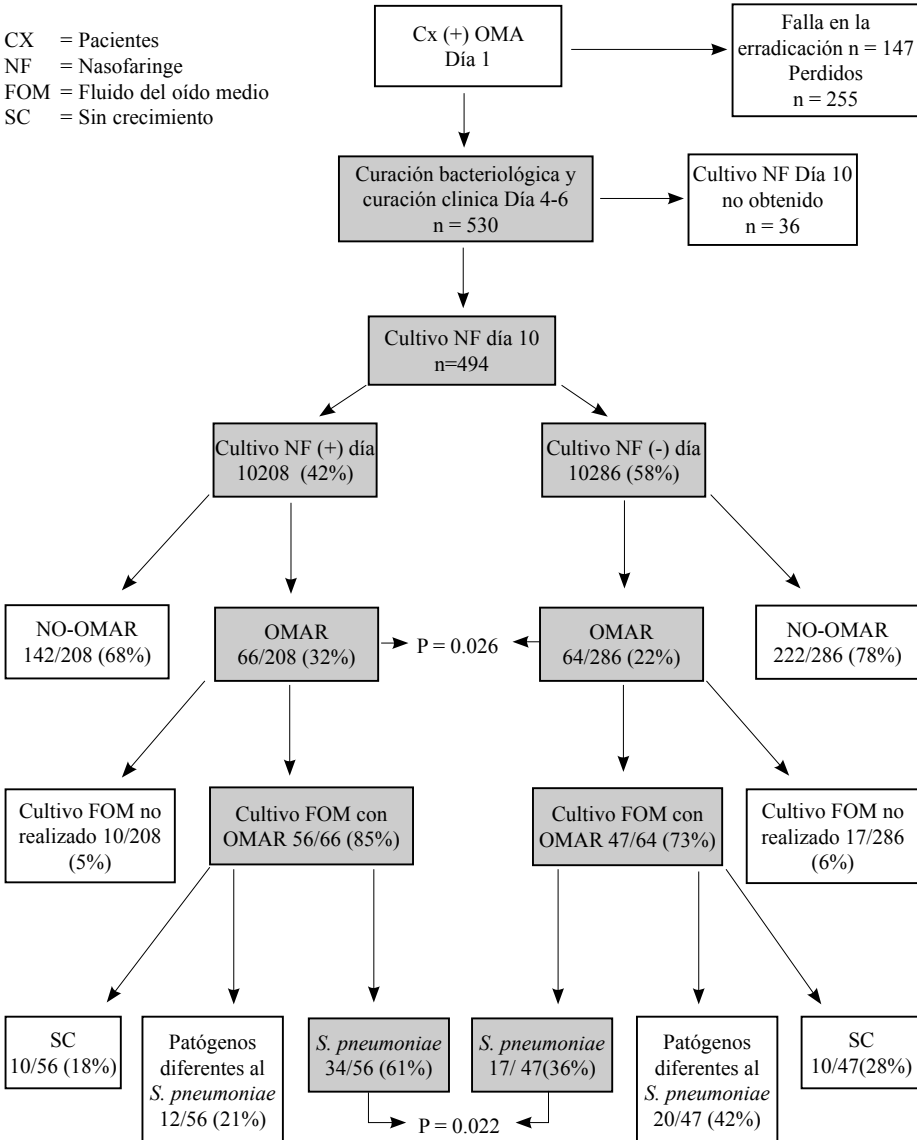
#### **La erradicación de los patógenos en el episodio inicial de OMA y su relación con la ocurrencia y la microbiología de los episodios subsecuentes de OMA**

La relación entre la erradicación de patógenos de la nasofaringe y del FOM y la recurrencia de la OMA ha sido estudiada en dos estudios<sup>5,6</sup>.

Libson *et al.*<sup>5</sup> exploraron la reacción entre la colonización nasofaringea con *S. pneumoniae* al final de la terapia de un episodio inicial de OMA y la etiología del siguiente episodio de OMA con ocurrencia en las tres primeras semanas después de completar la terapia. Se obtuvieron los cultivos nasofaríngeos de 494 (93%) de 530 pacientes al final de un exitoso (mejoría/curación clínica y erradicación bacteriológica) tratamiento antibiótico por OMA (**Algoritmo**).

**Algoritmo.** Relación entre colonización nasofaringea con *S. pneumoniae* al final de la terapia antibiótica de un episodio inicial de OMA y la etiología del siguiente episodio de OMA ocurrido en las tres semanas siguientes después de completar la terapia.

- CX = Pacientes
- NF = Nasofaringe
- FOM = Fluido del oído medio
- SC = Sin crecimiento



Al final de la terapia, los cultivos nasofaríngeos en 208 (42%) de 494 pacientes fueron positivos para el *S. pneumoniae*. La OMAR se presentó en 130 (26%) de los 494 pacientes: 66 (32%) de 208 con cultivos nasofaríngeos positivos con *S. pneumoniae* y 64 de 286 (22%) sin cultivos positivos para el *S. pneumoniae* al final de la terapia ( $p = 0.026$ ). El FOM fue positivo para el *S. pneumoniae* en la OMAR en 34 (61%) de 56 pacientes con cultivos nasofaríngeos positivos para el *S. pneumoniae* al final de la terapia ( $p = 0.022$ ). El mismo serotipo se identificó en 24 (80%) de los 30 *S. pneumoniae* pares (nasofaríngeo al final de la terapia y FOM en la recurrencia de OMAR); la identificación completa entre los microorganismos aislados se realizó mediante electroforesis de gel de campo pulsado en 22 (96%) de los 23 pares de *S. pneumoniae* disponibles para examinación. Los autores concluyeron que la portación nasofaríngea de *S. pneumoniae* al finalizar un tratamiento exitoso de OMA predispone a la recurrencia clínica temprana<sup>5</sup>.

En un estudio se analizaron los resultados de 673 pacientes con OMA con cultivo positivos enrolados en varios estudios de doble-timpanocentesis, Asher *et al.*<sup>6</sup> reportaron que el fracaso en erradicar los patógenos del FOM durante el tratamiento antibiótico se asoció con recurrencias clínicas de OMA, aún en pacientes que mostraron una curación/mejoría clínica al final del tratamiento antibiótico. En el día 4-6 de tratamiento, 189/673 (28%) de los pacientes tenían un cultivo del FOM positivo. Los pacientes con mejoría/curación clínica en el día 11-14 (final del tratamiento) aún con un cultivo positivo del FOM en el día 4-6, tuvieron episodios de OMAR recurrentes más a menudo (53/151, 35%) que aquellos que tuvieron un cultivo negativo del FOM (114/476, 24%;  $p = 0.007$ ). Cuarenta y uno (77%) de los 53 pacientes con cultivos positivos (en el día 4-6) y con mejoría/curación en el día 11-14 se sometieron a timpanocentesis cuando la OMA recurrió, y 29/41 (71%) tuvieron cultivos positivos en la recurrencia. La identificación mediante la electroforesis de gel de campo pulsado entre patógenos en la recurrencia y aquellos que persistieron en el FOM al día 4-6 encontró que 19/29 (66%) dato que puede ser comparado con 31/86 (36%) de los pacientes evaluados con recurrencia y cultivos negativos en el FOM al día 4-6 ( $p = 0.005$ ), demostró que la OMAR fue mayormente causada por patógenos inicialmente presentes en el FOM y que persistieron durante el tratamiento.

Ambos estudios, parecen indicar que un alto porcentaje de OMAR clínicos son mayormente causados por patógenos persistentes en el FOM y/o nasofaríngeo que no fueron erradicados por el tratamiento antibiótico inicial. Estos hallazgos resaltan la importancia de la erradicación bacteriana en la prevención de los episodios de OMAR.

### **El papel de la vacuna pneumocócica 7-valente (PCV-7) en la reducción de la dificultad para tratar la OMA**

Un análisis del impacto de la PCV-7 en la OMA en el grupo inicial de prueba del Northern California Kaiser Permanente de 37.868 niños seguidos por más de 3,5 años después de la inmunización, reveló que la PCV-7 redujo las visitas por otitis en 7.8%, la prescripción de antibióticos en 5,7% y la colocación de

tubos en 24%<sup>7</sup>. Además, la frecuencia de episodios de otitis media se redujo en 10% en niños con 3 visitas y 26% en aquellos con 10 o más visitas por otitis en 6 meses. En un estudio de población en Tennessee y Rochester, NY, después de la introducción de la vacuna en el esquema de inmunización rutinario de los niños en Estados Unidos, Poehling *et al*<sup>8</sup> reportaron una reducción significativa (mayor que lo previamente reportado en varios estudios clínicos previos) en las visitas por otitis media, con una disminución de 430 visitas para 118 visitas/1.000 niños, respectivamente. La frecuencia de los episodios de otitis media declinó de 28% para 17% respectivamente (comparando las cohortes de nacimiento del 1998-1999 con la de 2000-2001), mientras que la inserción de tubos de ventilación disminuyó de 23% para 16% respectivamente. Recientemente, Zhou *et al*<sup>9</sup> reportaron un descenso del 42,7% para 41,9%, respectivamente, en el número de visitas ambulatorias y prescripción de antibióticos atribuibles a OMA entre 1997-1999 al 2004 en una población pediátrica < 2 años vacunados con la PCV-7.

En un estudio doble ciego randomizado, 74 niños belgas de 1-7 años de edad con historia de OMA recurrente fueron inmunizados con la PCV-7 y reforzados luego con la vacuna pneumocócica 23-valente, y se les siguió por 26 meses<sup>10</sup>. Los autores reportaron que no hubo una reducción en el número de episodios de OMA en el grupo vacunados comparados con el grupo control, sin cambios en el total de portadores de pneumococo en nasofaringe. Estos resultados son decepcionantes y sugieren que el impacto de la PCV-7 puede ser mucho mayor si es administrada en la infancia temprana y que puede no ser útil una vez que la OMA recurrente ya está establecida.

### Conclusiones

Hemos mostrado que muchos de los episodios de OMAR que ocurren durante el mes siguiente después de completar una terapia antibiótica son infecciones nuevas. Hemos demostrado que el fracaso en la erradicación de los patógenos en el FOM y en la nasofaringe durante el tratamiento antibiótico del episodio inicial de OMA se asocia con alta incidencia de OMAR clínicos, aún si los pacientes mostraron una mejoría clínica o aún si se curaron al final del tratamiento. La mayoría de esas recurrencias se debieron a patógenos en el FOM o en la nasofaringe que no eran erradicados por el tratamiento antibiótico inicial. Por lo tanto, los estudios aquí presentados enfatizan claramente la importancia de la erradicación bacteriana en la prevención de la OMAR. La inmunización rutinaria con PCV-7 en los Estados Unidos ha llevado a una impresionante disminución del número de casos de OMA difíciles de tratar.

### Referencias bibliográficas

1. Arrieta A, Singh J. Management of recurrent and persistent acute otitis media: new options with familiar antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S115-S124.

2. Dagan R, Schneider S, Givon-Lavi N, Greenberg D, Leiberman A, Jacobs M, Leibovitz E. Failure to achieve early bacterial eradication increases clinical failure rate in acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2007
3. Leibovitz E, Raiz S, Piglansky L, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, et al. Resistance pattern of middle ear fluid isolates in acute otitis media recently treated with antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 463–9.
4. Leibovitz E, Greenberg D, Piglansky L, Raiz S, Porat N, Press J, et al. Recurrent acute otitis media occurring within one month from completion of antibiotic therapy: relationship to the original pathogen. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 209–16.
5. Libson S, Dagan R, Greenberg D, Porat N, Trepler R, Leiberman A, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* at the completion of successful antibiotic treatment of acute otitis media predisposes to early clinical recurrence. *J Infect Dis* 2005; 191: 1869–75.
6. Asher E, Dagan R, Greenberg D, Givon-Lavi N, Libson S, Porat N, et al. Persistence of pathogens despite clinical improvement in antibiotic-treated acute otitis media is associated with clinical and bacteriologic relapse. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 296–301.
7. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
8. Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007; 119: 707-15.
9. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics* 2008; 121: 253-260.
10. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomized study. *Lancet* 2003; 361: 2189-2195.