

Microbiología de la Otorrea Espontánea en Niños Italianos con Otitis Media Aguda

*Paola Marchisio, Elena Baggi, Calogero Sathya Sciarrabba,
Luca Ruggiero, Leonardo Terranova,
Susanna Esposito y Nicola Principi*

La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad común de infantes y niños pequeños. En los primeros tres años de vida casi todos los niños experimentan al menos un episodio de esta enfermedad y alrededor del 50% de ellos sufren de episodios recurrentes¹. La OMA es principalmente una enfermedad bacteriana y el *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae*, no tipificable, la *Moraxella catarrhalis*, y el *Streptococcus pyogenes* son los patógenos que juegan el mayor papel etiológico². En la mayoría de los casos, aún en los más severos, la membrana timpánica (MT), a pesar de lucir con hiperemia y abultada, se mantiene intacta. Sin embargo, en un número de niños, ocurre una perforación espontánea de la MT y el líquido del oído medio pasa al canal auditivo externo³. Porque en muchos de estos casos la perforación se repara espontáneamente al cabo de unos días, sin ningún problema clínico ulterior, se le considera una complicación leve de la OMA. Las más reciente guías para el diagnóstico y manejo de la OMA no consideran la OMA con otorrea, como una enfermedad especial, con características peculiares. Solo en algunos casos se indica la perforación timpánica como una signo de severidad, lo que lleva a la prescripción de antibióticos sistémicos, para evitar problemas clínicos ulteriores⁴⁻⁶. Más aún, su prevención, en niños con episodios de OMA recurrente, es significativamente más difícil que la prevención de casos no complicados^{7,8}. El conocimiento de la etiología de la OMA con otorrea puede ser útil para planear medidas terapéuticas y preventivas adecuadas para los niños, incluyendo vacunación contra el neumococo, especialmente para aquellos con OMA recurrente.

Nosotros evaluamos la etiología de la OMA complicada con una perforación espontánea de la MT, en niños que viven en Milán, Italia, en un periodo de un año, en donde, desde el 2011, más del 90% de los niños, en su primer año de vida, recibieron la vacuna PCV13.

Pacientes y métodos

Se evaluaron los especímenes del líquido del oído medio tomados de niños con OMA con perforación espontánea, consecutivamente vistos entre Abril 1, 2015 y Marzo 31, 2016. Fueron excluidos los niños con tubos de ventilación, anomalías craneo-faciales, o con condiciones crónicas del oído medio (incluyendo perforación crónica de la membrana timpánica), inmunodeficiencias primarias o secundarias, síndrome genéticos o dismórficos, quienes habían recibido antibióticos en las 2 semanas previas y aquellos que recibieron antibióticos tópicos (p.e., en el oído y/o en la nariz).

El diagnóstico de la OMA con otorrea se basó en síntomas agudos (p.e., fiebre, irritabilidad, o dolor de oído) que duraron ≤ 3 días más la otorrea dentro de las siguientes 12 horas a la perforación, y fue confirmado por un otoscopista validado (PM). El líquido del oído medio fue obtenido luego de que el grueso del líquido de otorrea había sido removido, y el conducto auditivo externo había sido limpiado con un aplicador de algodón seco. Bajo visualización otoscópica directa, se recolectó el fluido remanente ubicado cerca de la perforación, usando una torunda de alambre flexible ultra-delgada (medio de transporte y preservación Copan eNAT, de Brescia, Italia). Si ambas membranas timpánicas se habían perforado, solo una era considerada y una torunda se tomaba para cada paciente. Todas las torundas fueron procesadas dentro de las 4 horas siguientes a la recolección del espécimen.

La historia clínica del paciente fue revisada, y sus datos demográficos y clínicos fueron ingresados a una base de datos computarizada. Los niños que, en el momento del reclutamiento, tenía una historia de ≥ 3 episodios de OMA en los previos 6 meses, o de ≥ 4 en el año previo, fueron considerados como portadores de una OMA recurrente. La condición de los pacientes de vacunados contra el neumococo fue establecida por medio de la consulta del cuadro oficial de vacunación emitido por el Servicio de Vacunación de la Región de Lombardía. El esquema de vacunación contra neumococo recomendado por el Ministerio de Salud de Italia incluye tres dosis de PCV en el primer año de vida; la PCV7 fue usada de septiembre 2002 a noviembre 2010, y fue después sustituida por la PCV13. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Área B de Milán, Italia, y se obtuvo un consentimiento informado por escrito de los padres o guardianes legales de los pacientes.

ADN genómico bacteriano fue extraído de especímenes clínicos por un sistema semi-automático de extracción de ADN. La presencia de *S. pneumoniae* (y sus serotipos), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* (*Streptococcus pyogenes* del grupo A - GAS, o beta-hemolítico) fue evaluada por medio de PCR en tiempo real, usando *sets* específicos de oligo-sondas.

Resultados

Un total de 177 niños (103, 58.2%, masculinos; edad media \pm desviación estándar, 3.5 ± 2.7 años) fueron reclutados. De ellos, 65 (36.7%) tenían < 2 años de edad, 70 (39.6%) 2-4 años, y 42 (23.7%) ≥ 5 años. Una historia de OMA recurrente estaba presente en 100 (56.5%) de los niños (**Tabla 1**).

Tabla 1. Población de estudio.

	Nº niños = (%) 177
Género (masculinos)	103 (58.2)
Edad (grupos)	
< 2 años	65 (36.7)
2-4 años	70 (39.6)
> 5 años	42 (23.7)
Historia de OMA recurrente	100 (56.5)
OMA	
PCV7 o PCV13	162 (91.5)

Las muestras de líquido del oído medio fueron positivas en 144 (81.3%) niños y negativas en 33 (18.6%). *S. pneumoniae* fue identificado en 48 (27.1%) sujetos, *H. influenzae* no tipificable en 90 (50.8%), *M. catarrhalis* en 46 (26.0%) y *Streptococcus* del grupo A (GAS) en 62 (35.0%). **Tabla 2.**

Tabla 2. Microbiología de 177 niños italianos con otorrea (abril 2015 a marzo 2016)

<i>S. pneumoniae</i>	27.1%
<i>H. influenzae</i>	50.8%
<i>M. catarrhalis</i>	26.0%
<i>Streptococcus</i> grupo A GAS	35.0%

La comparación de los resultados con aquellos de nuestro estudio previo⁹, que evaluó la etiología de la otorrea con cultivos tradicionales, fue reportada en la **Figura 1**

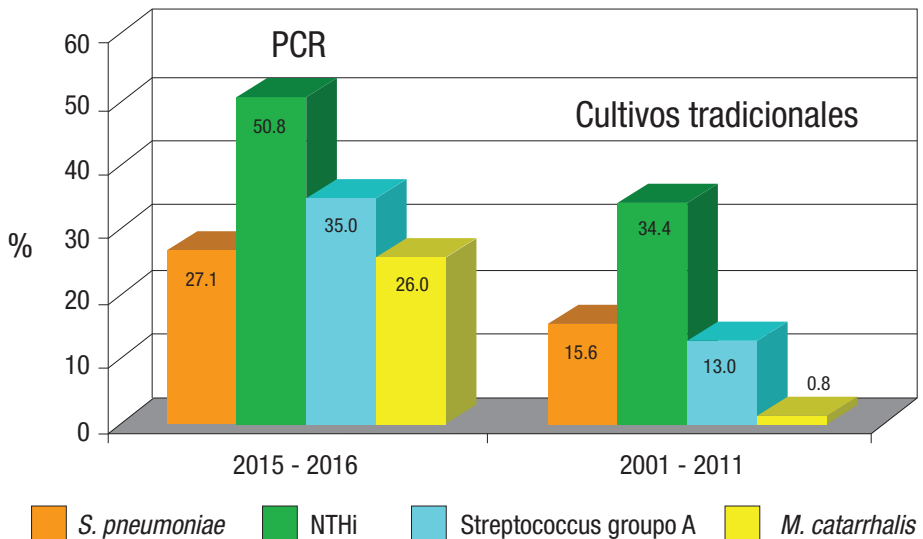


Figura 1. Etiología de la otorrea con cultivos tradicionales y PCR

Una etiología mixta fue detectada en más de la mitad de los niños. La co-infección más común fue el *H. influenzae* no tipificable y la *M. catarrhalis*. **Tabla 3.**

Tabla 3. Etiología mixta

Nº de niños con etiología mixta	76/144 (52.8%)
2 patógenos*	53 (36.8%)
3 patógenos	21 (14.6)
4 patógenos	2 (1.4%)

*más común: NTHi mas *M. catarrhalis*

Entre los casos positivos por *S. pneumoniae*, 96% y 93% en los grupos de niño de <2 años y de 2-4 años de edad, respectivamente, resultaron completamente vacunados con PCV13. De los niños ≥ 5 años de edad, 60% habían recibido la PCV7 y 40% habían recibido la PCV13. Todos ellos habían recibido vacuna para neumococo en el primer año de vida. La distribución de los serotipos neumocócicos se muestra en la siguiente figura. En la mayoría de los casos se detectaron serotipos no incluidos en la PCV13, independientemente de la edad, y de una historia de OMA recurrente. **Figura 2**

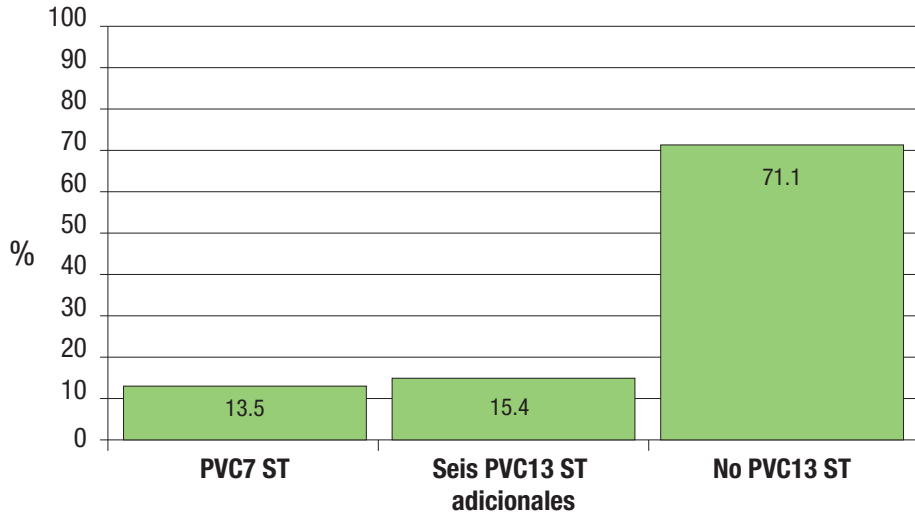


Figura 2. Distribución de los serotipos de neumococo

Comentarios

La etiología de la OMA está cambiando en los niños italianos y esto puede tener implicaciones relevantes para la práctica diaria.

El *H. influenzae* no tipificable es el patógeno predominante en la otitis media aguda asociada con una perforación espontánea en niños italianos. El estreptococo beta hemolítico beta del grupo A (GAS) está confirmado como la principal causa de la otorrea espontánea. El papel de la *M. catharralis* está definitivamente emergiendo.

El papel del *S. pneumoniae* es aún relevante, a pesar de una inmunización completa con la PCV13. Luego de alrededor de 5 años desde la introducción de la PCV13 en el Gran Milán en Italia, la mayoría de los casos de neumococo de OMA con otorrea están asociados con serotipos no incluidos en la vacuna. A pesar de que no hay datos indicando cuáles fueron los serotipos asociados con la OMA, complicada con otorrea, en el periodo de pre-vacunación en esta área, este hallazgo sugiere que un fenómeno significativo de reemplazo se ha desarrollado, reduciendo el efecto potencial de la PCV13 sobre la incidencia de la OMA.

El papel de los serotipos no-PCV13 como causa de una enfermedad por neumococo ha sido ya reportado en estudios con relación a enfermedad invasiva por neumococo y OMA. Sin embargo, la prevalencia de la OMA con otorrea debido a estos serotipos encontrados en este estudio es la mayor jamás reportada. En ese sentido, nuestros datos son diferentes de aquellos reportados por otros autores, que evidencian solo un papel limitado de los serotipos no-PCV13 como causa de la OMA¹⁰ y en contraste con aquellos reportados por Ben-Shimon *et al.*, quienes encontraron un fenómeno marginal de reemplazo, no estadísticamente significativo¹¹. Estas diferencias podría explicarse por el hecho de que este estudio, contrario a otros, fue conducido a lo largo de varios años luego de la introducción de la PCV13 e involucró a niños que vivían en el área con una cobertura muy alta de vacunación con PCV13. Para ser totalmente evidente, el reemplazo requiere un prolongado tiempo de uso de la vacuna y una alta cobertura de vacunación¹². En conclusión, nuestro estudio sugiere que el papel de los patógenos potencialmente capaces de producir beta lactamasas debería ser tomado en cuenta cuando se planean estrategias terapéuticas para la OMA, y esto incluye debatir sobre el papel de la amoxicilina como medicamento de primera escogencia para la OMA complicada por otorrea.

Además, nuestro estudio destaca la importancia de un monitoreo estricto de la distribución del neumococo después de la introducción de la PCV para poder evaluar la protección real ofrecida por la vacunas disponibles y la necesidad de una protección diferente para la OMA neumocócica.

Referencias bibliográficas

1. Teele DW, Klein JO, 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. Ngo CC, Massa HM, Thornton RB, Cripps AW. Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11: e0150949.
3. Berger G. Nature of spontaneous tympanic membrane perforation in acute otitis media in children. *J Laryngol Otol.* 1989;103:1150-1153.
4. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, *et al.* Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:1209-1216
5. Kitamura K, Iino Y, Kamide Y, Kudo F, Nakayama T, Suzuki K, *et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan - 2013 update. *Auris Nasus Larynx.* 2015;42:99-106.
6. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, *et al.* The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013;131:e964-999.
7. Marchisio P, Consonni D, Baggi E, Zampiero A, Bianchini S, Terranova L, *et al.* Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:1055-1060
8. Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, Dusi E, Fusi M, Nazzari E Efficacy of injectable trivalent virosomal-adjuvanted inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in children with recurrent complicated or noncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:855-859.

9. Marchisio P, Bianchini S, Baggi E, Fattizzo M, Galeone C, Torretta S, Principi N, Esposito S. A retrospective evaluation of microbiology of acute otitis media complicated by spontaneous otorrhea in children living in Milan, Italy. *Infection*. 2013; 41: 629-35
10. Rodrigues F, Morales-Aza B, Turner KM, Sikora P, Gould K, Hinds J. Multiple Streptococcus pneumoniae serotypes in aural discharge samples from children with acute otitis media with spontaneous otorrhea. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3409-11.
11. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R, *et al*. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1724-32.
12. Jokinen JT, Ahman H, Kilpi TM, Mäkelä PH, Käyhty MH. Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *J Infect Dis* 2004; 190: 545-50.