



# SEIP

Sociedad Española de  
Infectología Pediátrica

[Enero 2022]

## Grupo de Trabajo de Infecciones Ambulatorias

### Revisor

Josefa Ares Alvarez. Grupo de Trabajo de Infecciones de Manejo Ambulatorio.

### Referencia del artículo

Ravinder Kaur, Naoko Fuji, Michael E. Pichichero. Dynamic changes in otopathogens colonizing the nasopharynx and causing acute otitis media in children after 13-valent (PCV13) pneumococcal conjugate vaccination during 2015–2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Aug 25. doi: 10.1007/s10096-021-04324-0. Epub ahead of print. PMID: 34432166.

### Pregunta y tipo de estudio

Estudio prospectivo longitudinal, desde enero de 2015 hasta junio de 2019. Describe los cambios en la distribución de los tres otopatógenos más frecuentes, los serotipos (ST) del *S. pneumoniae* y la susceptibilidad de los mismos a los antibióticos tras la introducción de la VCN13 (2013-2016).

### Resumen

#### 1. Material y Métodos.

Se reclutaron 589 niños de 6-9 meses, seguidos hasta los 36 meses de edad, que acudían a una clínica pediátrica que se ocupa de una población de clase media en una zona suburbana. Todos habían recibido 3 dosis de VNC13 (2, 4 y 6 meses) y un refuerzo a los 15 meses. El número de visitas fue de 2059. Se obtuvieron 1528 muestras de nasofaringe (NF) en las visitas de salud (VS) a los 6, 9, 12, 15, 18, 24 y 30-36 meses; En los episodios de otitis media aguda (OMA) entre los 6 y 36 meses, se obtuvieron 393 muestras de NF, 495 muestras de exudado del oído medio (EOM) obtenido por timpanocentesis y 138 muestras de NF a las tres semanas del diagnóstico de OMA, en las visitas de seguimiento. Se utilizaron técnicas de identificación y procesamiento microbiológico estándar para detectar *Haemophilus influenzae* (Hi), *Streptococcus pneumoniae* (Spn), *Moraxella catarrhalis* (Mc) en muestras de NF y EOM, de serotipado para Spn (reacción de Quellung), técnicas de biología molecular para el estudio de los genes capsulares, técnicas de confirmación de Hi y su clasificación en  $\beta$ -lactamasa positivos o negativos. Los aislamientos de Spn se clasificaron como susceptibles, intermedios o resistentes según los puntos de corte actuales del Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) para aislamientos no meníngeos.

Todos los niños con OMA fueron tratados con antibióticos, la mayoría con amoxicilina clavulánico (80 mg/kg/día de amoxicilina). El diagnóstico clínico de OMA fue realizado por otoscopistas validados y confirmado en base a la timpanocentesis con recogida y cultivo del EOM.

## **2. Resultados:**

Hi fue el otopatógeno aislado con más frecuencia en los cultivos de los EOM de los niños con OMA (34%) seguido de Spn (24%) y Mc (15%). Los aislamientos en NF durante las VS fueron Mc (39%), Spn (32%), Hi (12%). Los tres se hallaron en mayor proporción en las muestras de NF durante el diagnóstico de OMA. El Hi fue significativamente más bajo en las visitas de seguimiento, en comparación con las visitas de OMA. Esto sugiere que el antibiótico redujo eficazmente la tasa de detección de Hi en NF en las visitas de seguimiento de OMA.

Los serotipos (ST) más prevalentes de Spn aislados de muestras de NF en visitas de salud fueron 35B, 23B y 15B/C. El ST 35B, además, fue el más frecuente en los episodios de OMA tanto en NF como en EOM, seguido del serotipo 15B/C. A pesar de la vacunación con VCN13 se obtuvieron aislamientos de serotipos vacunales tanto en NF como en EOM, 19F>19A>3.

Se realizó la caracterización molecular de 182 SPN aislados, destacando los clones ST558 y ST199 tanto en muestras de portadores, como de pacientes con OMA.

La no susceptibilidad (resistencia + intermedia) de Spn a la penicilina y otros antibióticos fue alta, tanto en las muestras de NF como de EOM (Benzilpenicilina 33,1/39,8; amoxicilina 10,5/10,8; Ceftriaxona 16,1/17,6; Meropenen 19,8/24,8; Eritromicina 39,2/33,3; Tetraciclinas 8,3/6,3; TMP/SMX 19,7/26,9). Mostró mayor resistencia a la oxacilina en las muestras obtenidas durante el diagnóstico de OMA en comparación con las VS. Entre los Hi aislados, el 48,6% eran productores de  $\beta$ -lactamasas, con una tasa más elevada en OMA que en las muestras de NF en VS. Todos los aislamientos de Mc fueron productores de  $\beta$ -lactamasas.

## **3. Conclusiones:**

Hi fue el aislamiento más común durante la OMA entre los niños pequeños, y casi la mitad son productores de  $\beta$ -lactamasas, lo que los hace no susceptibles a la amoxicilina. Este hallazgo es importante ya que es el antibiótico empírico más recomendado en guías clínicas y consenso para la OMA en niños.

Las tasas de colonización de SPN aumentaron en comparación con años anteriores debido a serotipos no vacunales. Los serotipos que colonizan la NF o causan OMA con mayor frecuencia son 35B, 23B y 15B / C, no incluidos en la VNC13. Además han adquirido una mayor resistencia a la penicilina y otros antibióticos, especialmente en comparación con el período inmediato tras la introducción de la vacuna PCV13. Este cambio de tendencia en la sensibilidad a los antibióticos tras la VNC13 puede deberse a un cambio en la circulación de serotipos, especialmente del 35B y su asociación con el clon ST558. El segundo en frecuencia es el ST199 asociado en su mayoría al ST 15B/C, al disminuir la circulación del 19A tras la vacunación con VCN13.

Los datos de este estudio sugieren que el próximo serotipo emergente predominante será el 35B, asociado con el clon ST558. La relación entre casos de OMA y portadores asociada a este serotipo es de 1,6 (cuando la relación casos:portadores es de 1 puede considerarse un indicador de virulencia)

La frecuencia de aislamiento de MC permanece estable en NF de niños sanos y como causa de OMA.

## Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Este trabajo fue realizado por un grupo de investigación con una larga trayectoria en el estudio de la etiología de la OMA y colonización NF de niños sanos (desde 1995). Estudios dentro de una misma comunidad que han permitido observar los cambios dinámicos que se han producido y que siguen ocurriendo entre los otopatógenos a lo largo del tiempo, tanto en la colonización NF de niños sanos como en los episodios de OMA.

Otra fortaleza de este estudio es el proceso de diagnóstico de OMA, realizado por expertos en exploración otoscopia y que se confirma con el cultivo de las muestras obtenidas por timpanocentesis. Esto evita el sesgo derivado de diferentes examinadores y la posible contaminación con gérmenes del conducto auditivo externo cuando se recogen muestras de otorreas espontáneas.

La distribución de patógenos y serotipos de Spn pueden no ser representativos de otras zonas o países. Así el Spn se aísla en la NF en un 32,2% de niños sanos, que es una tasa más elevada que la encontrada en estudios recientes en nuestro país (19,9% en el trabajo de Santiago Alfayate et al 2020, en Murcia), pero comparable a otros estudios a nivel internacional (30-35%). A estas diferencias puede contribuir el diseño del estudio, el intervalo de edad y las inherentes variaciones geográficas. Sin embargo se observan coincidencias en relación a algunos ST emergentes (35B, 23B). Cabe destacar que a pesar de la vacunación universal con la VCN13 persiste la circulación de ciertos ST vacunales, como el 19F, 19A, y 3 y también la alta prevalencia de ST no vacunales con una elevada resistencia a antibióticos, como es el 35B y el 23B. Este último, además, importante por estar implicado en ENI.

Un elemento interesante en este trabajo es que se recogieron al mismo tiempo muestras del EOM por timpanocentesis y muestras de NF en los episodios de OMA. Estas muestras pareadas mostraban concordancia en los ST aislados y en la susceptibilidad a antibióticos. Esto abre la posibilidad para estudiar muestras de NF en episodios de OMA cuando el EOM no está disponible.

Factores como la presión del consumo antibiótico, predominio de determinados ST, así como el método utilizado para determinar los puntos de corte de la CMI, EUCAST en Europa, CLSI en EEUU, impiden extrapolar los resultados a diferentes entornos. Sin embargo, algunos son comparables a los obtenidos en estudios nacionales con respecto a la amoxicilina (10,5%), eritromicina (33,1%) o TMP/SMX (28.2%), entre otros.

Conocer la distribución y el reemplazo de los diferentes ST es fundamental para elaborar e implementar guías de tratamiento adecuado. Puede ser preocupante que las nuevas formulaciones de vacunas, VNC15 y VNC20, no incluyan el serotipo 35B y 23F, ambos con altas tasas de resistencia y el segundo con capacidad invasiva.

El Hi se presenta como la causa más frecuente de OMA en niños pequeños, y casi el 50% productor  $\beta$ -lactamasa. Esto, junto con el hecho de que el 100% de Mc sean productoras de  $\beta$ -lactamasa, podría justificar una discusión sobre la pauta de tratamiento de la OMA más idónea. Sin embargo, no parece razonable adoptar una actitud terapéutica general en función de los hallazgos de un estudio local. Sorprende en el estudio que antes de obtener los resultados, se haya optado por amoxicilina-clavulánico en la mayoría de las OMA, en contra de lo recomendado en la práctica totalidad de guías clínicas actuales, incluyendo la de la AAP. Por otra parte, los autores no explican, posiblemente porque no fuera el objetivo del artículo, los motivos que justifican tal elección, ni la posible influencia en sus resultados de otros factores (edad, otitis recurrentes, infecciones víricas).