

Prevención de OMA con PCVs: Mitos y Verdades

Adriano Arguedas

Director Instituto de Atención Pediátrica

Profesor de Pediatría, Universidad de Ciencias Médicas

San José, Costa Rica

Cartagena - 2011



Otitis Media Aguda

- Una de las enfermedades más frecuentes en pediatría
- Patógenos más frecuentes:
 - S. pneumoniae*
 - H. influenzae (no tipificable)*
 - M. catarrhalis*
 - S. pyogenes*
- Se indican antibióticos usualmente a niños entre 6 meses y 2 años de edad.

Otitis Media Aguda

- **> 30 millones de casos**
- **2/3 de todos los niños habrán presentado un episodio (3 años)**
- **1/3 de todos los niños habrán presentado un episodio (3 años)**
- **\$ 5.3 billones anualmente**

OMA

Incidencia en Diferentes Centros

Autor	Ciudad	Población	Episodios/niño/año
Teele et al. ^a	Boston	877	1.2
Fireman et al. ^b	California	16,152	1.8
Eskola et al. ^c	Finland	832	1.2

1.4 episodios / niño/ año

^a J Infect Dis 1989;160:83-94

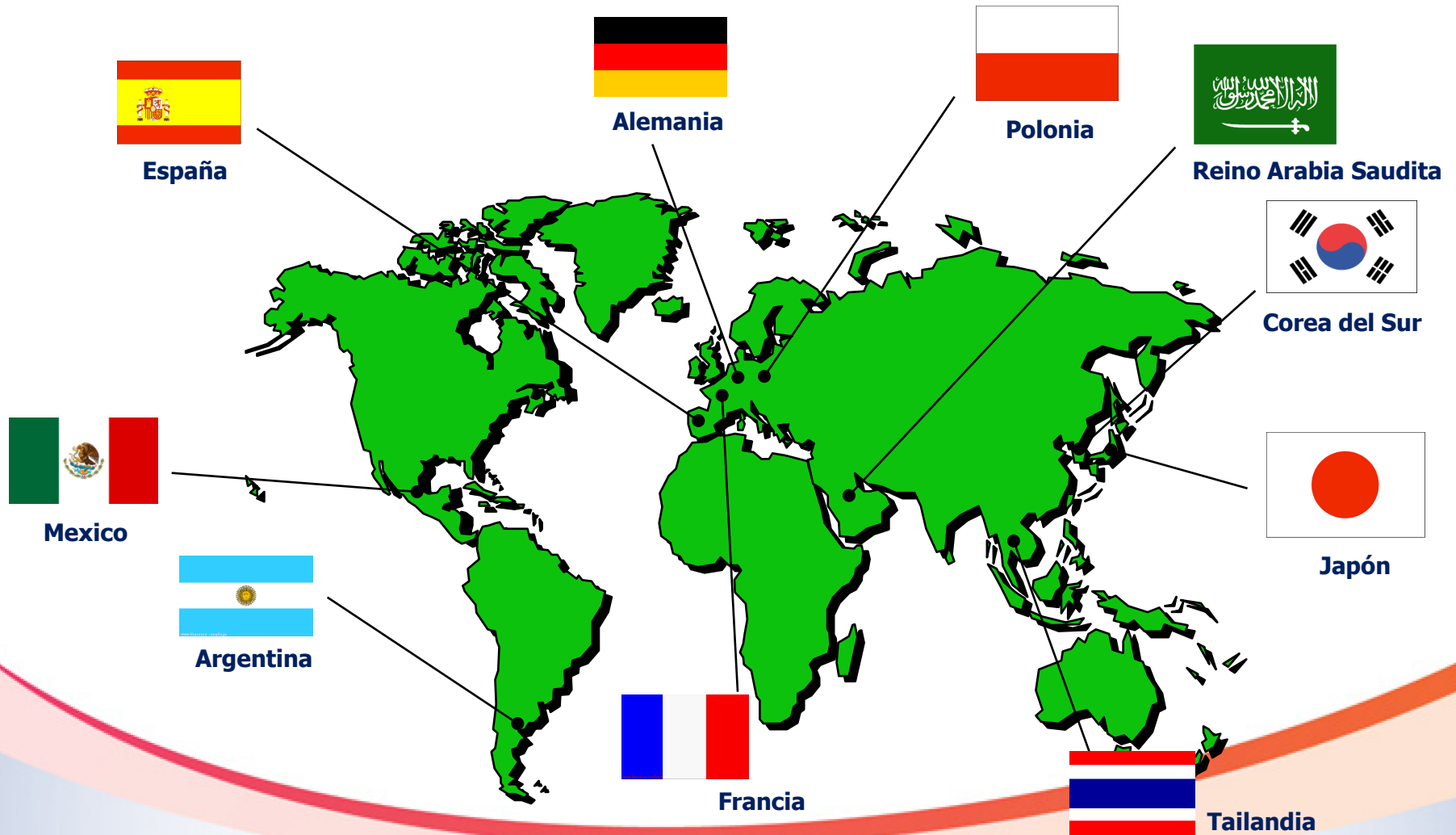
^b Pediatr Infect Dis J 2003;22:10-16

^c N Engl J Med 2001;344:403-9

Conocimiento Pediátrico y Actitudes sobre la Otitis Media: Resultados de un Estudio Multinacional

- **Diseño:** Estudio multicéntrico con una entrevista “cara a cara” por 40 minutos con un cuestionario validado por país.
- **Población:** 2000 Pediatras (100 Médicos Generales en Francia).
- **Período del Estudio:** 20 Octubre al 1 de Diciembre del 2006.

Países Participantes



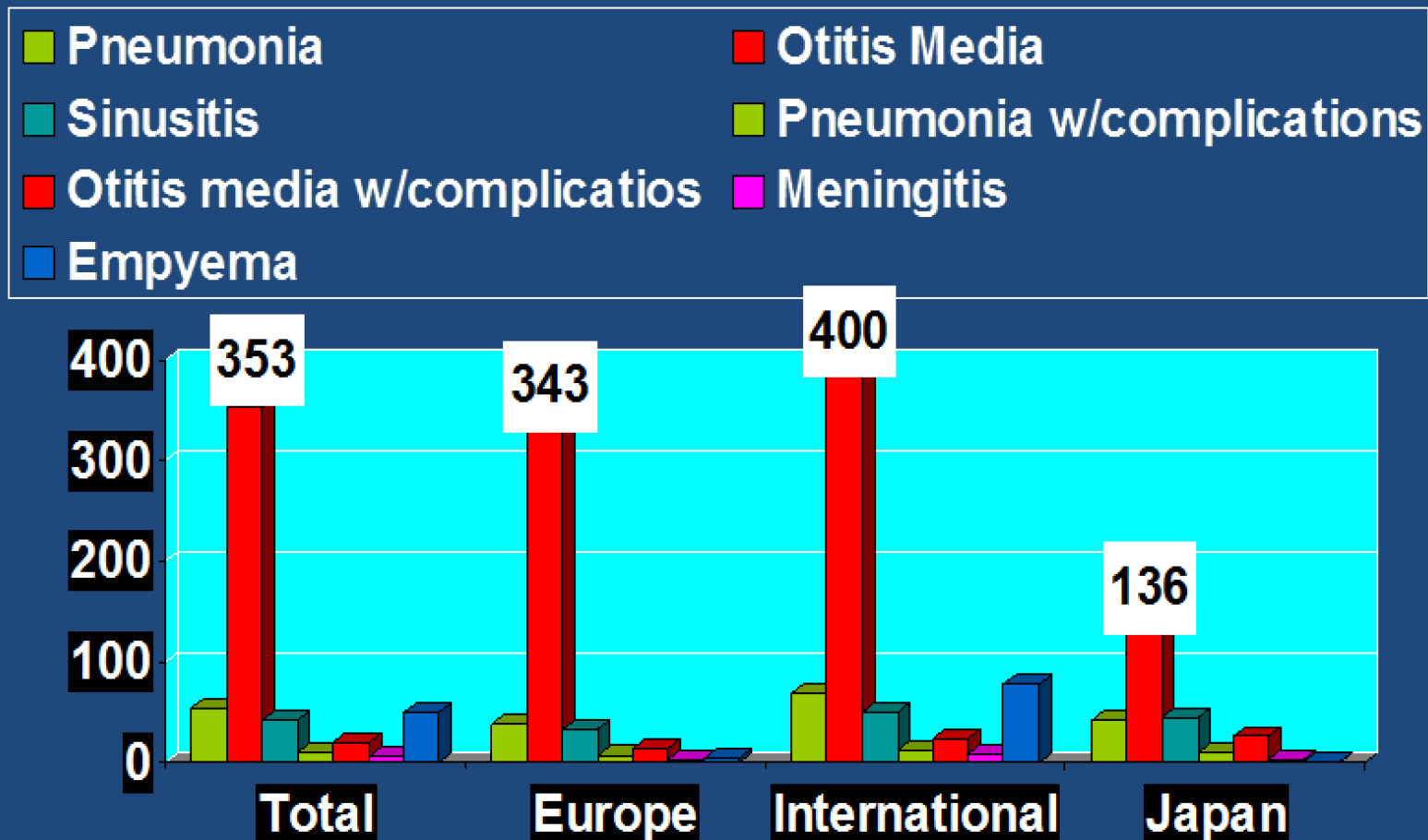
Criterios para Selección de los Médicos

Criterios de selección:

- **Pediatras en todos los países, excepto:**
 - **Francia – 50% Pediatras, 50% Médicos generales**
- **En práctica entre 5 y 30 años**
- **Prescribe vacunas a niños menores de 5 años**
- **Al menos un 1% de sus pacientes son niños menores de 5 años**

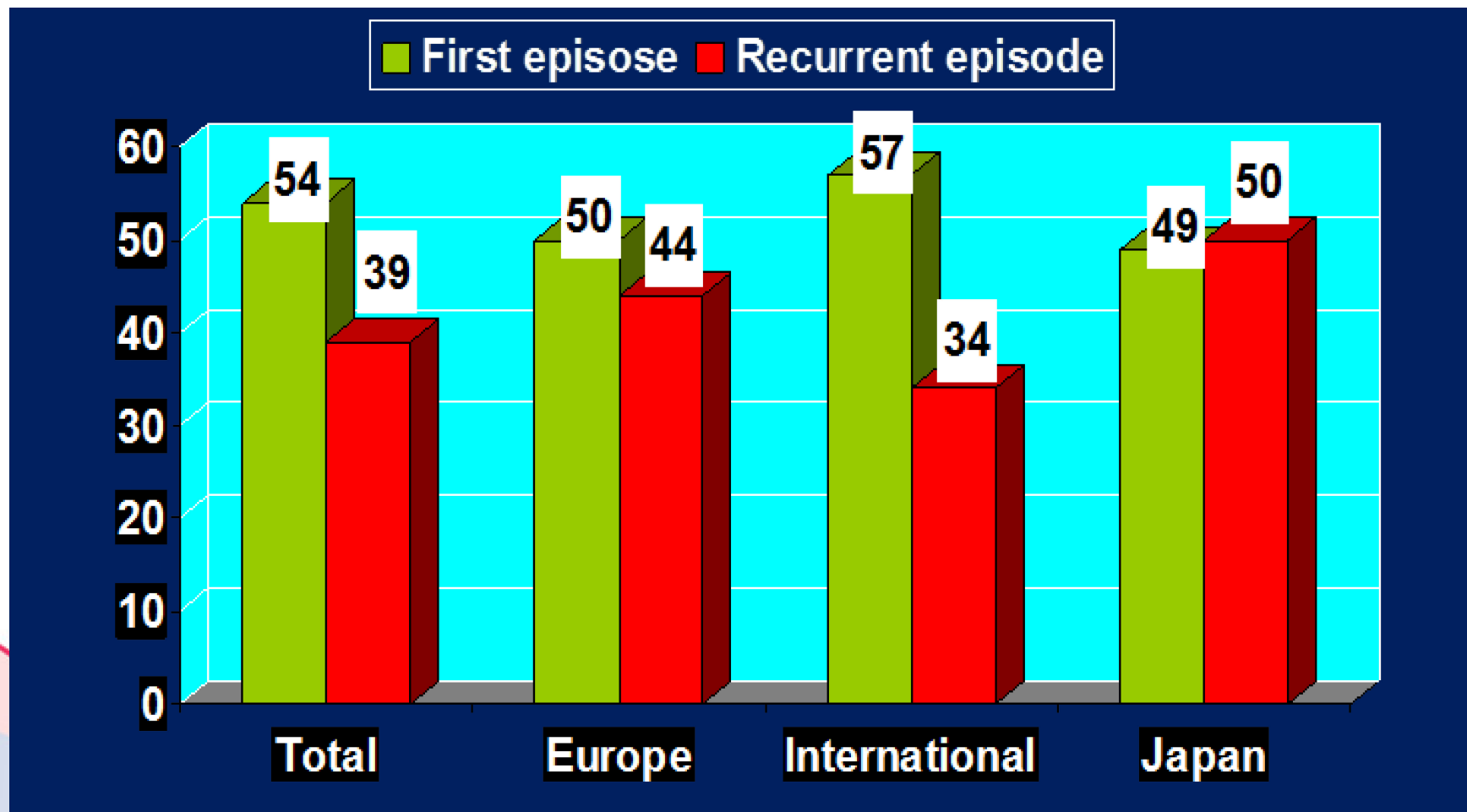
Conocimiento Pediátrico y Actitudes sobre la Otitis Media: Resultados de un Estudio Multinacional

¿Cuántos pacientes con los siguientes diagnósticos ha atendido en el último año - Números ?

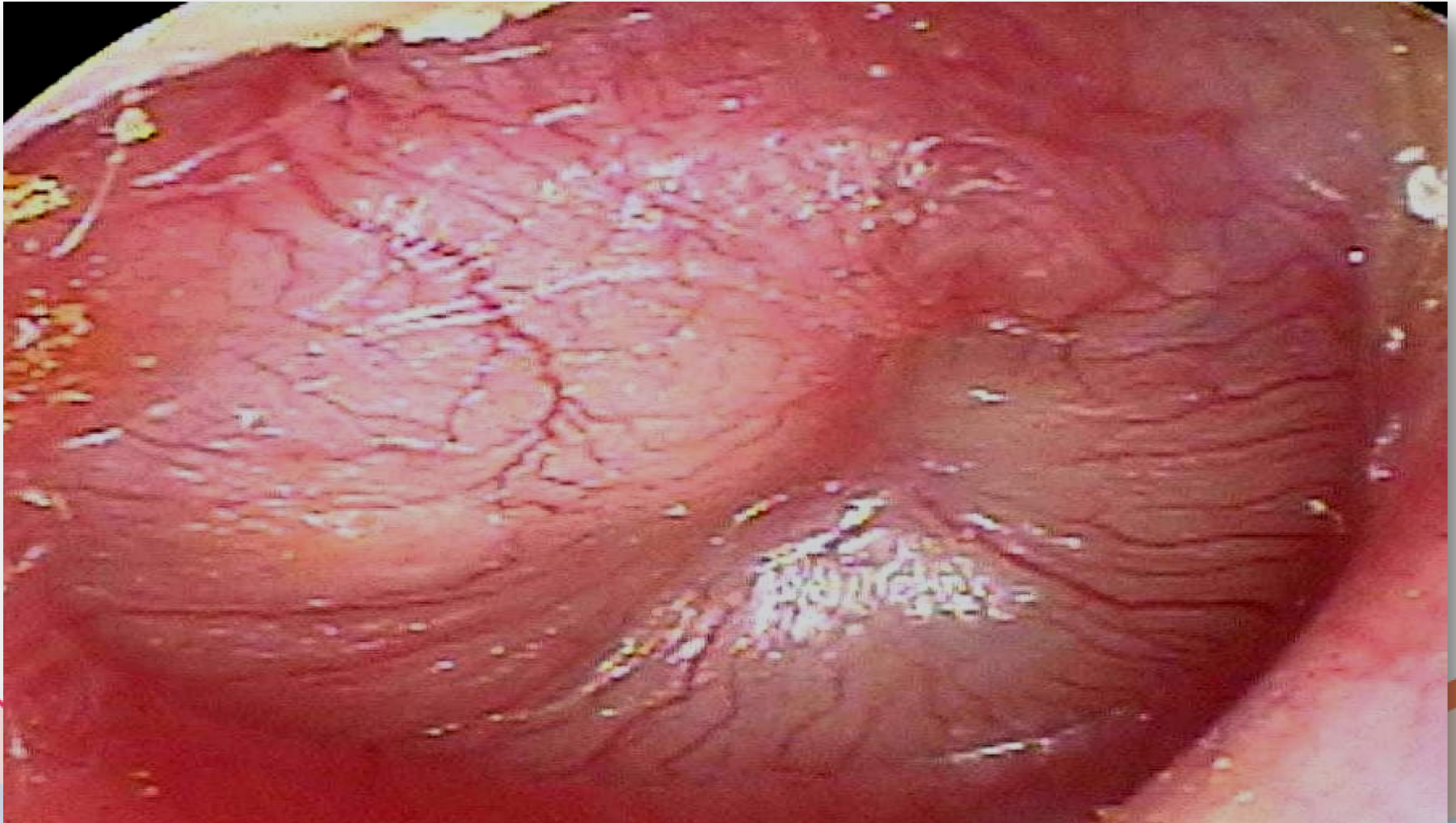


Conocimiento Pediátrico y Actitudes sobre la Otitis Media: Resultados de un Estudio Multinacional

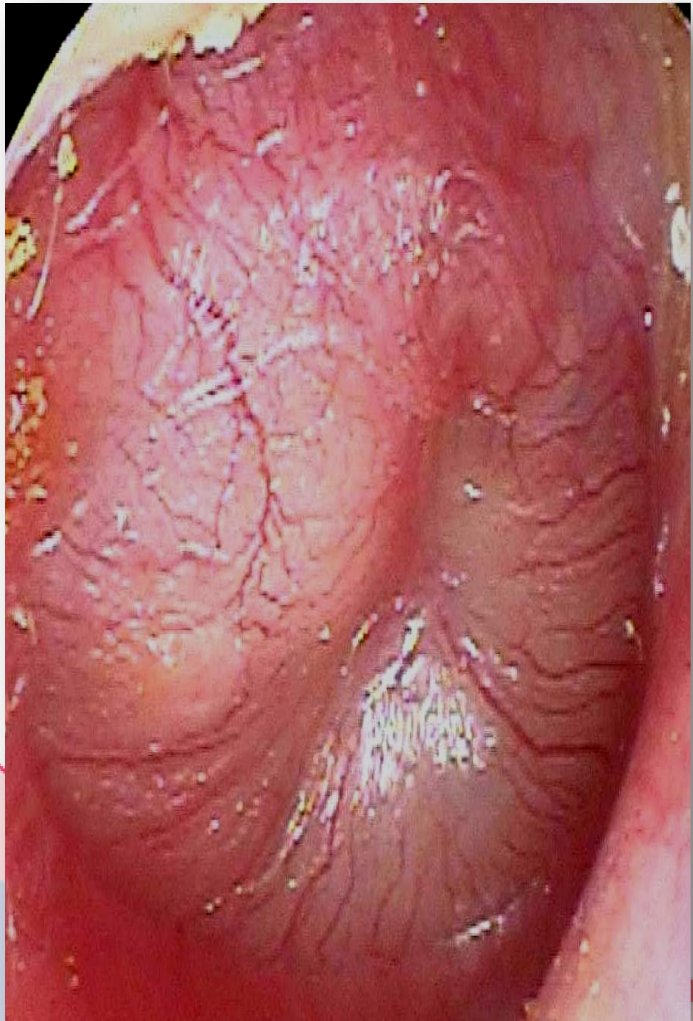
¿Cuántos pacientes menores de 5 años de edad atiende con el primer episodio de otitis media o con otitis media recurrente ?



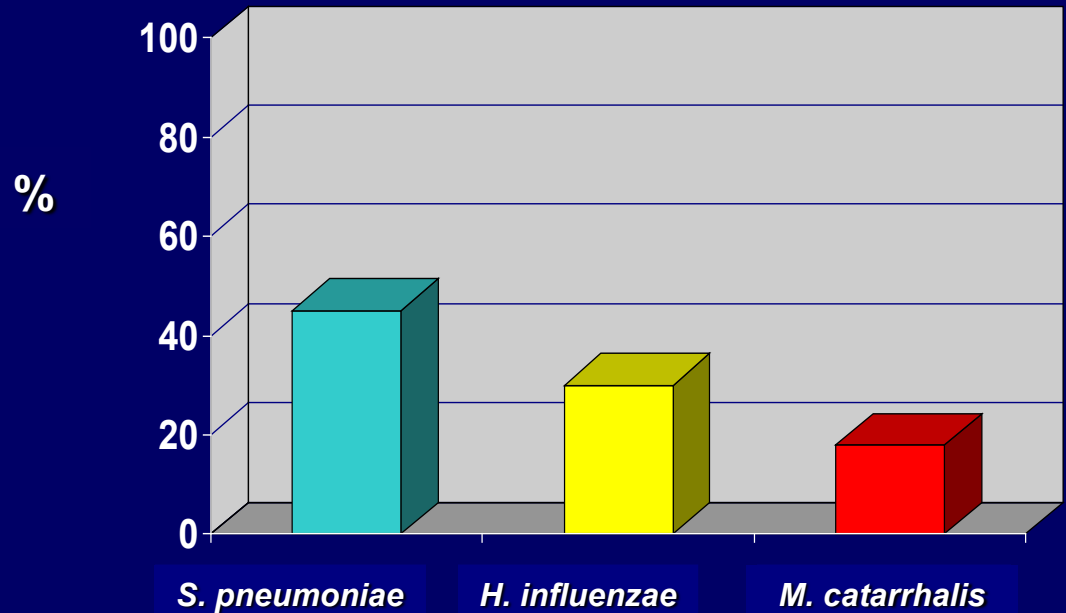
Otitis Media: Patógenos



Otitis Media - Microbiología

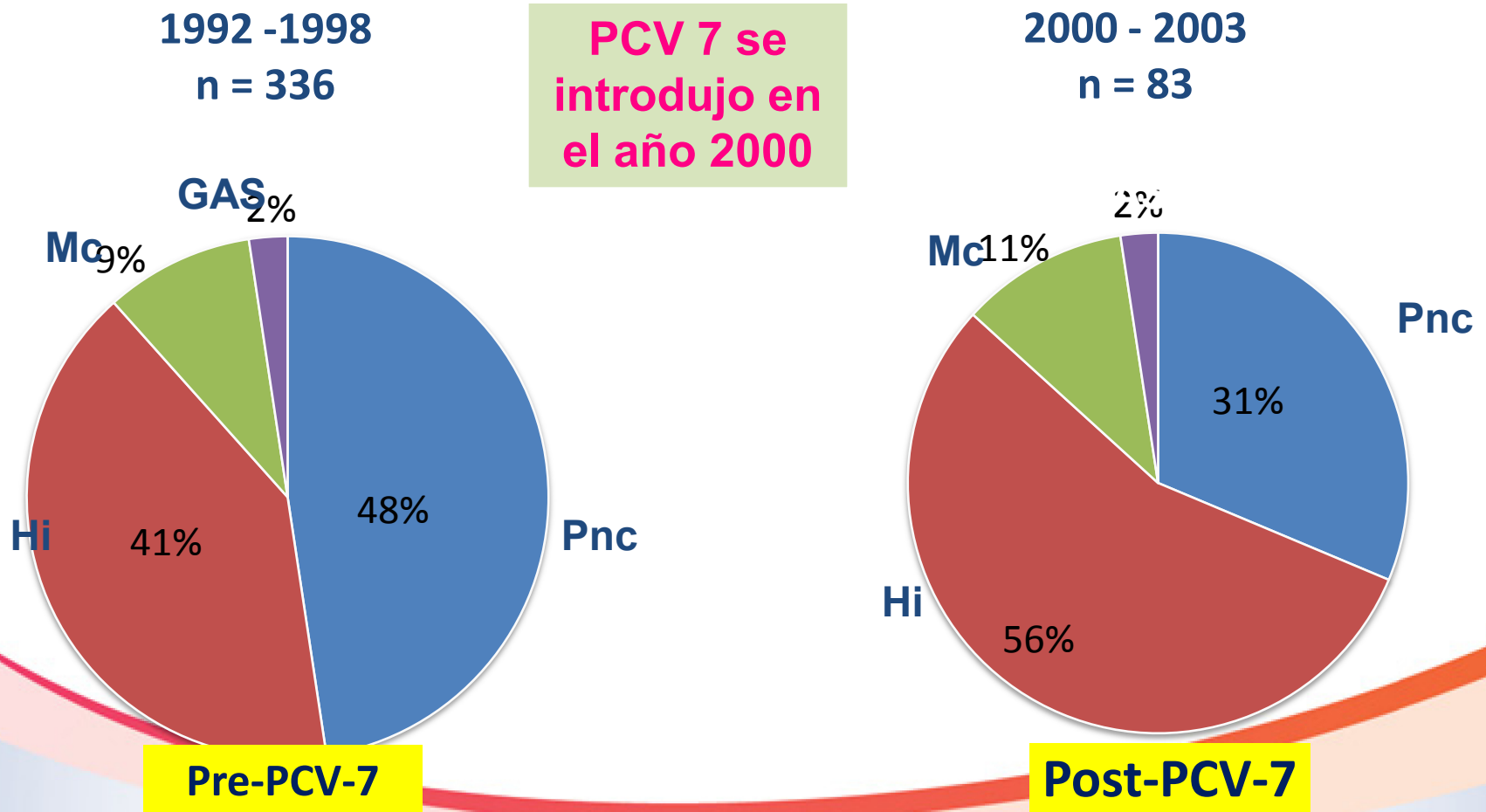


Acute Otitis Media Microbiology - USA



Modificación en la microbiología de la otitis media aguda (OMA) luego de la incorporación de PCV 7

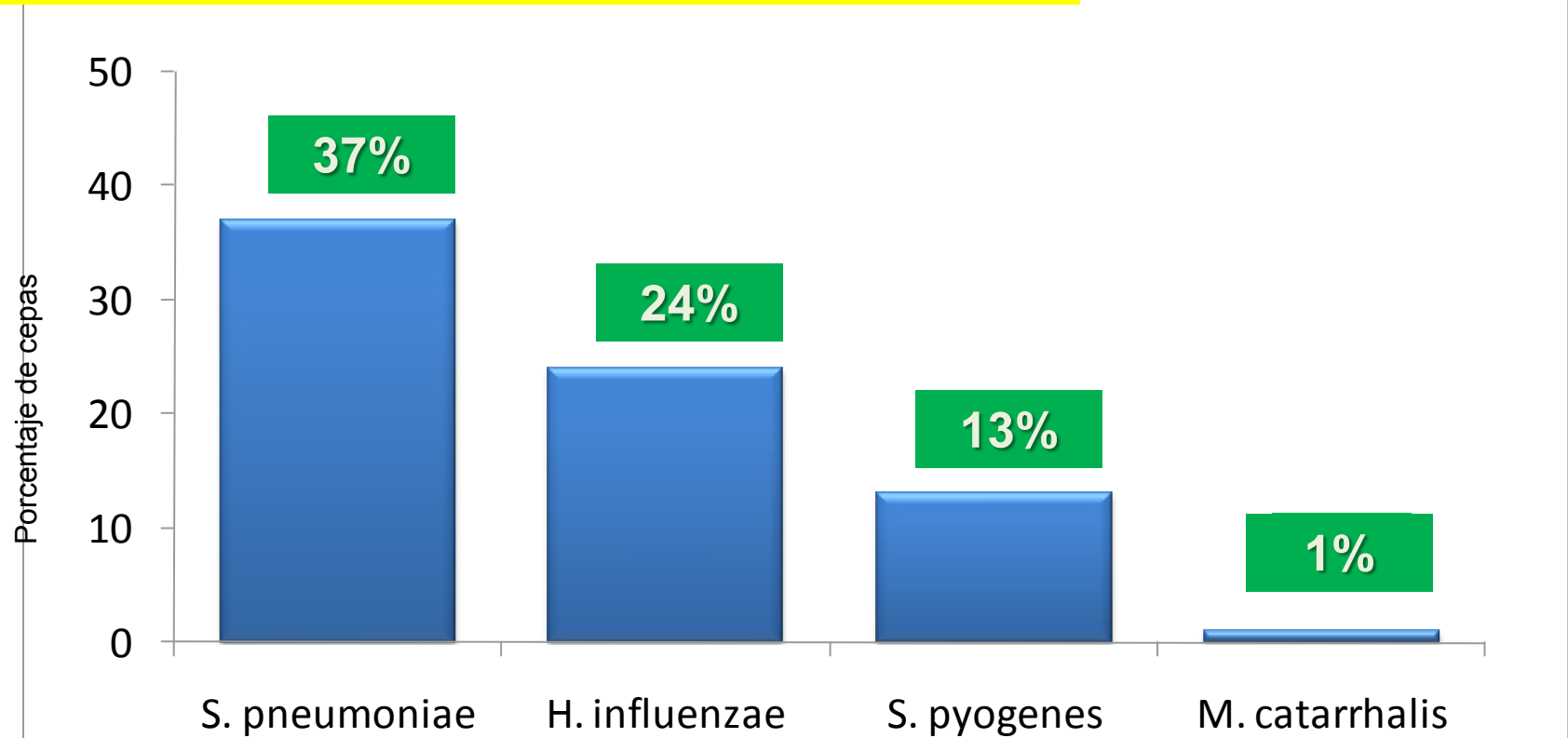
Proporción de agentes bacterianos produciendo OMA



América Latina

Otitis Media Aguda (Chile, 1998-1999)

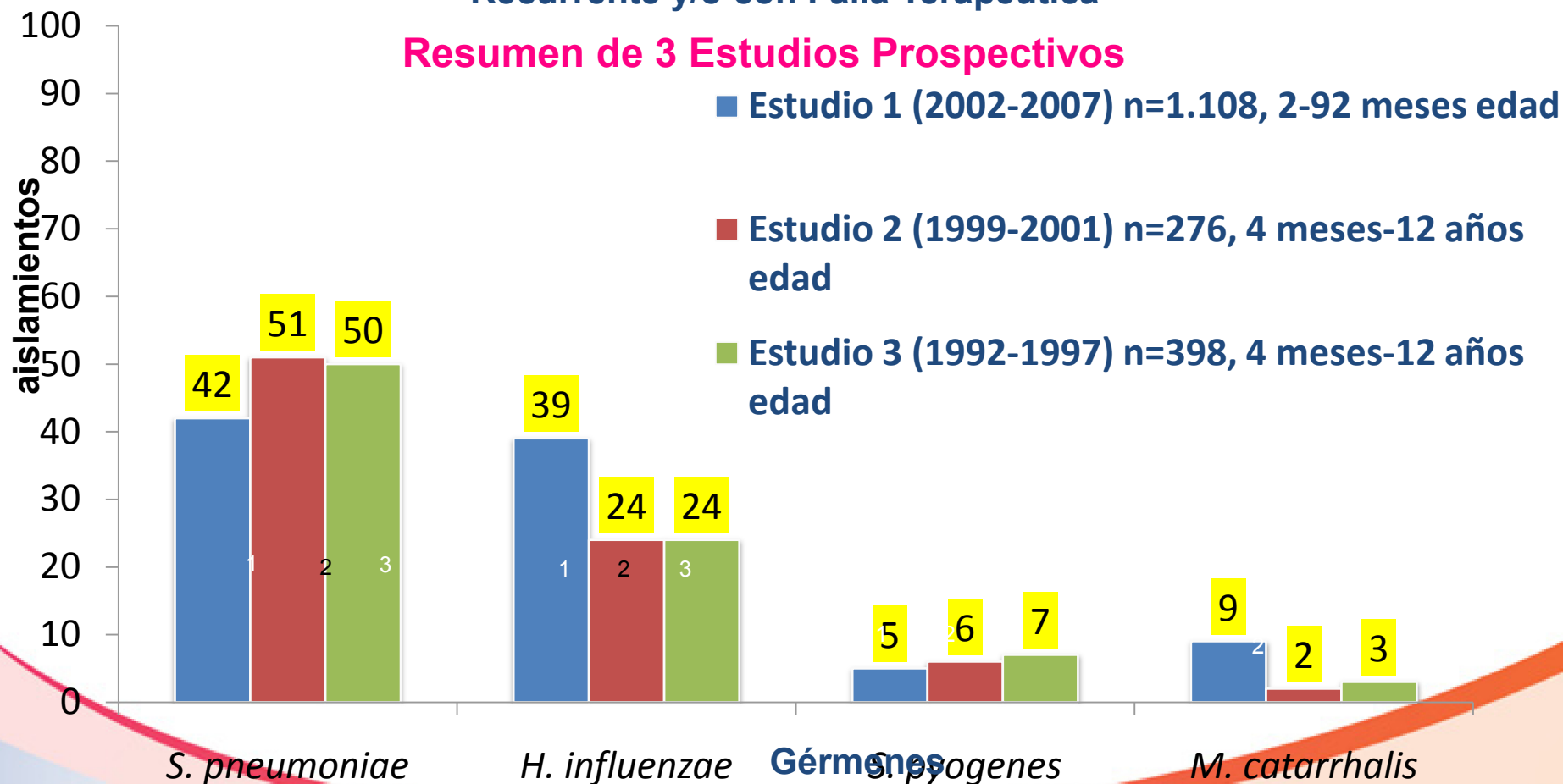
N: 140 cultivos positivos / 170 participantes (82%)



América Latina: Distribución de Gérmenes Causantes de Otitis Media (Costa Rica)

Bacteriología de los Aislamientos del Oído Medio de Niños con Otitis Media Aguda, Recurrente y/o con Falla Terapéutica

Resumen de 3 Estudios Prospectivos



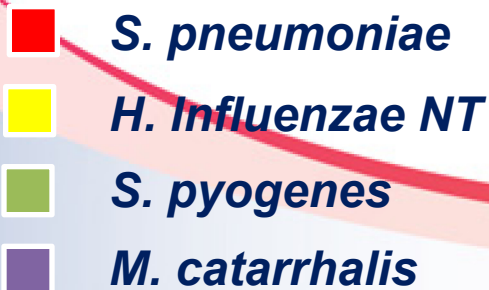
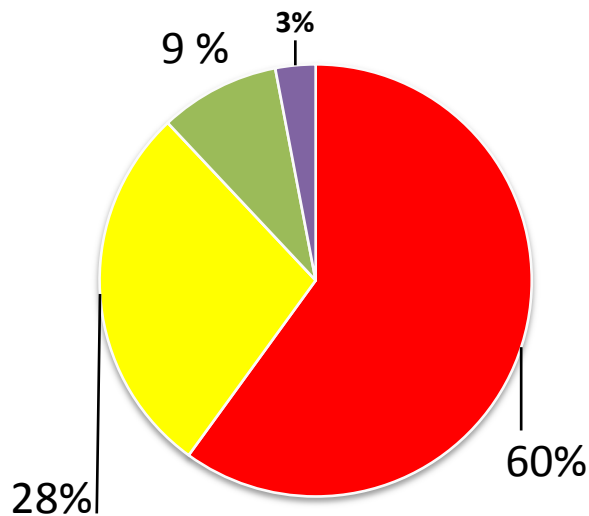
1. Aguilar L, et al Int J Ped Ent (73) 2009; 1407-1411
2. Arguedas A, et al. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:1063-1068.
3. Arguedas A, et al. Pediatr Infect Dis J. 1998;17:680-689.

Microbiología de la otitis media en Costa Rica

Pre- y Post - PCV 7

NO PCV-7

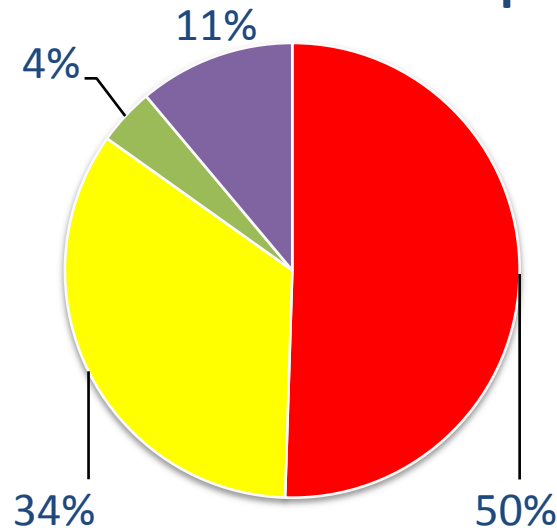
1992 – 2001
N: 197 cepas



PCV-7

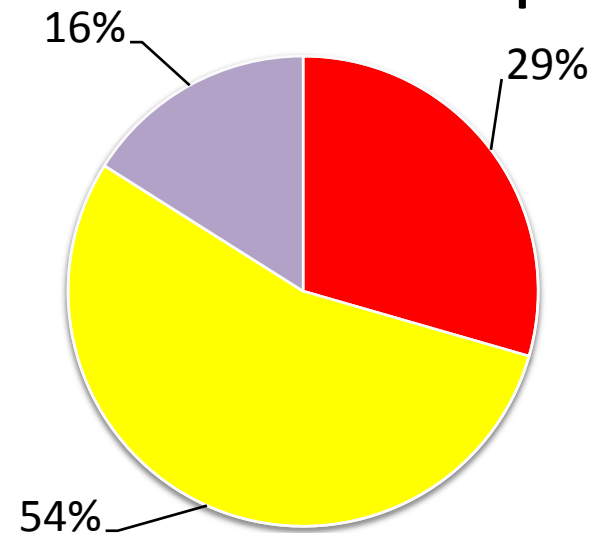
Privado y Grupos de alto riesgo

2004 – 2008
N: 750 cepas



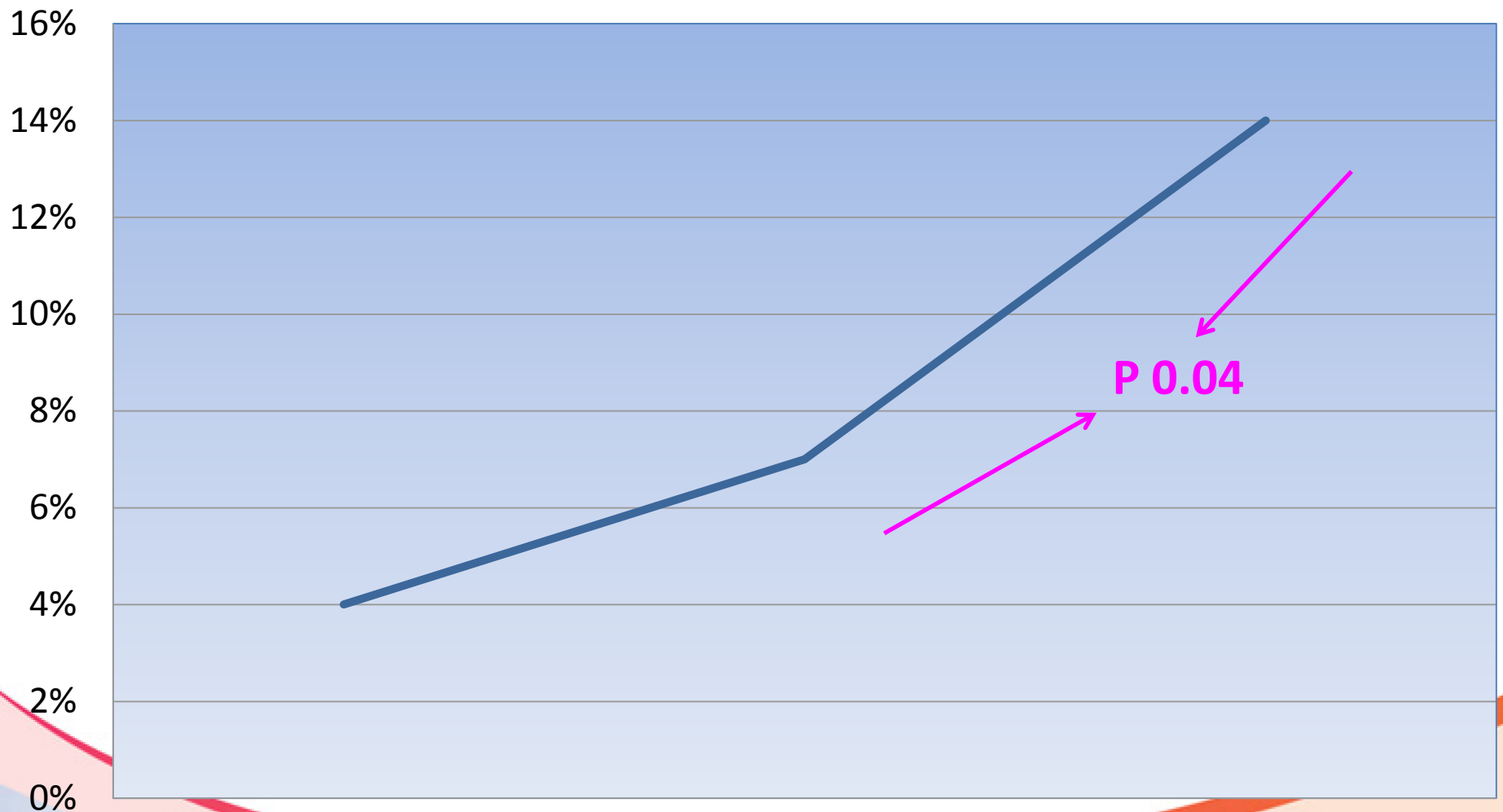
Sector Público

2009-2010
N: 68 cepas



1. Aguilar L, et al Int J Ped Ent (73) 2009: 1407-1411
2. Arguedas A, et al. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:1063-1068.
3. Arguedas A, et al. Pediatr Infect Dis J. 1998;17:680-689.
4. Arguedas A, on going Epi-OMA clinical trial, 2010

Otitis Media Aguda in Costa Rica: *H. influenzae* Productores de BL



Aguilar L, et al Int J Pediatr (13) 2009: 1407-1411
Arguedas A, et al. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:1063-1068.
Arguedas A, et al. Pediatr Infect Dis J. 1998;17:680-689

1999-2001

2002-2007

Otitis Media

H. influenzae no tipificable

- Germen que frecuentemente produce otitis media recurrente o fallas terapéuticas
- Resistencia Antimicrobiana: producción de Beta-lactamasas y cepas no productoras de BL
- Patógeno productor de Biofilm
- Patógeno que cuesta más erradicar durante tratamiento
- Causa más frecuente de falla terapéutica y de recaída clínica

Historia de la Otitis Media en Relación con el germen Bacteriano

- OM producida por *S. pneumoniae* raramente se resuelve espontaneamente¹

Patógeno	Resolución espontánea
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20%
<i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable	60%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	80%

- La OM por *S. pneumoniae* tiene mayor posibilidad de presentar complicaciones:
 - Perforación espontanea de la membrana timpánica ²
 - Necesidad de tubos timpánicos³
 - Complicaciones supurativas graves^{3,4} (meningitis, absceso cerebral, mastoiditis)
 - Pérdida auditiva³

¹Klein JO. *Pediatric Infect Dis J* 1993;12:973-5.

²Leibowitz E. Presented at ICAAC 2007.

³Bluestone C. *Pediatric Infect Dis J* 2000;19:S37-46.

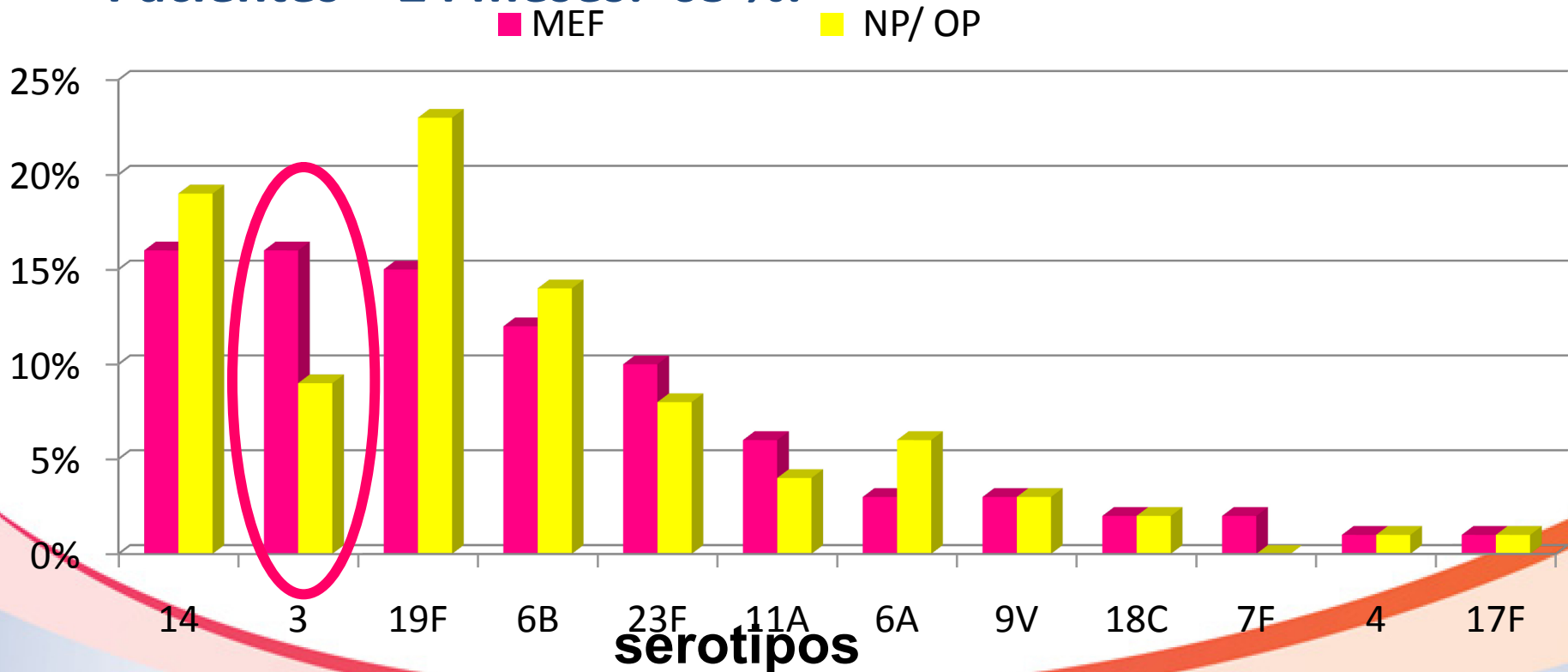
⁴Katz A. *Pediatric Infect Dis J* 2003;22:78-82.

S. pneumoniae Serotipos en Costa Rica

- **Objetivo:** Establecer los serotipos y clones de *S. pneumoniae* más frecuentes en niños costarricenses con OM.
- **Años de estudio:** 2002, 2003, 2004, 2005.
- **Muestras:** Oído Medio, Nasofaringe y Orfaringe.
- **Susceptibilidad antimicrobiana:** Penicilina, TMP/SMX, cefalosporinas, macrólidos y quinolonas.

S. pneumoniae Serotipos en Costa Rica

- 110 muestras del oído medio (MEF) y 207 de nasofaringe / orofaringe (NP/OP)
- Edad media: 15 meses (rango: 3 – 47).
- Pacientes < 24 meses: 65 %.



S. pneumoniae Serotipo 3

La mayoría de cepas tienen una apariencia mucoide y una cápsula gruesa

Serotipo 3 en Agar



Serotipo 3 Aislado de un Caso de OMA

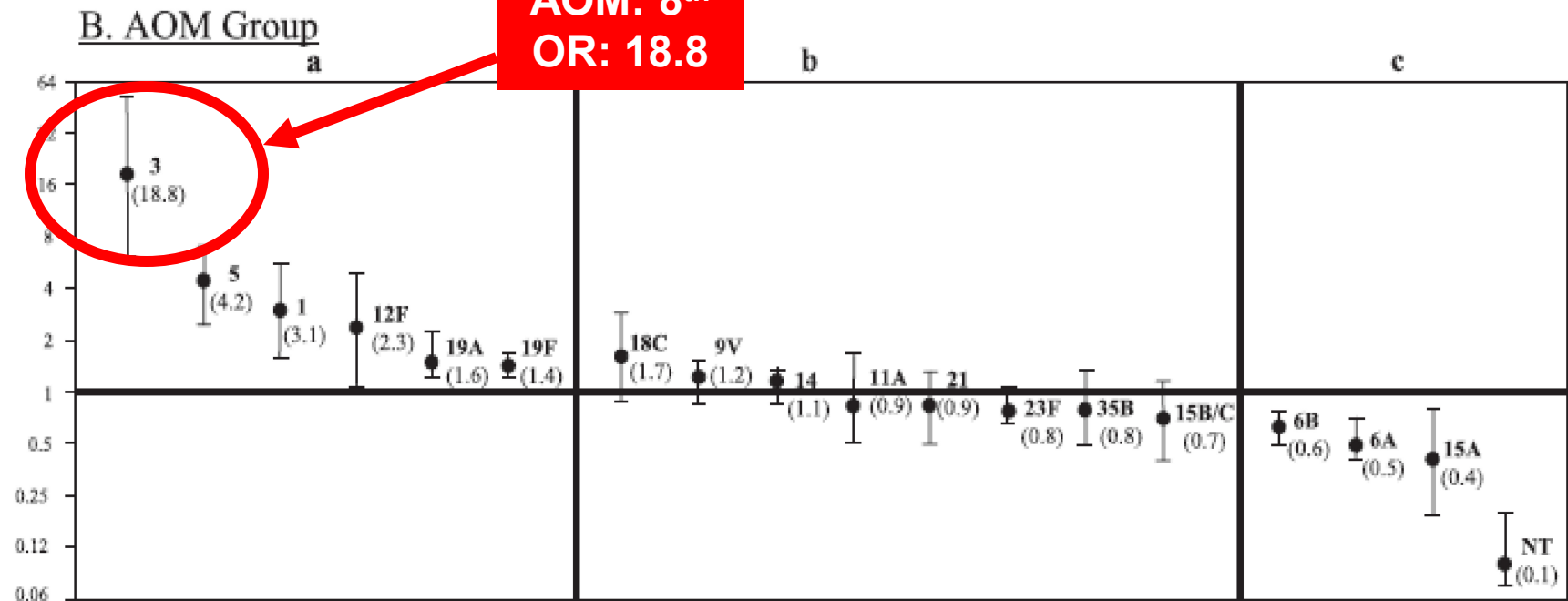


Site-Specific Disease Potential of Individual *Streptococcus pneumoniae* Serotypes in Pediatric Invasive Disease, Acute Otitis Media and Acute Conjunctivitis

Dror S. Shouval, MD, David Greenberg, MD, Noga Givon-Lavi, PhD, Nurith Porat, PhD, and Ron Dagan, MD

Study Period: 2000 – 2004
AOM: 3200 Children
NP: 1763

AOM: 8th
OR: 18.8

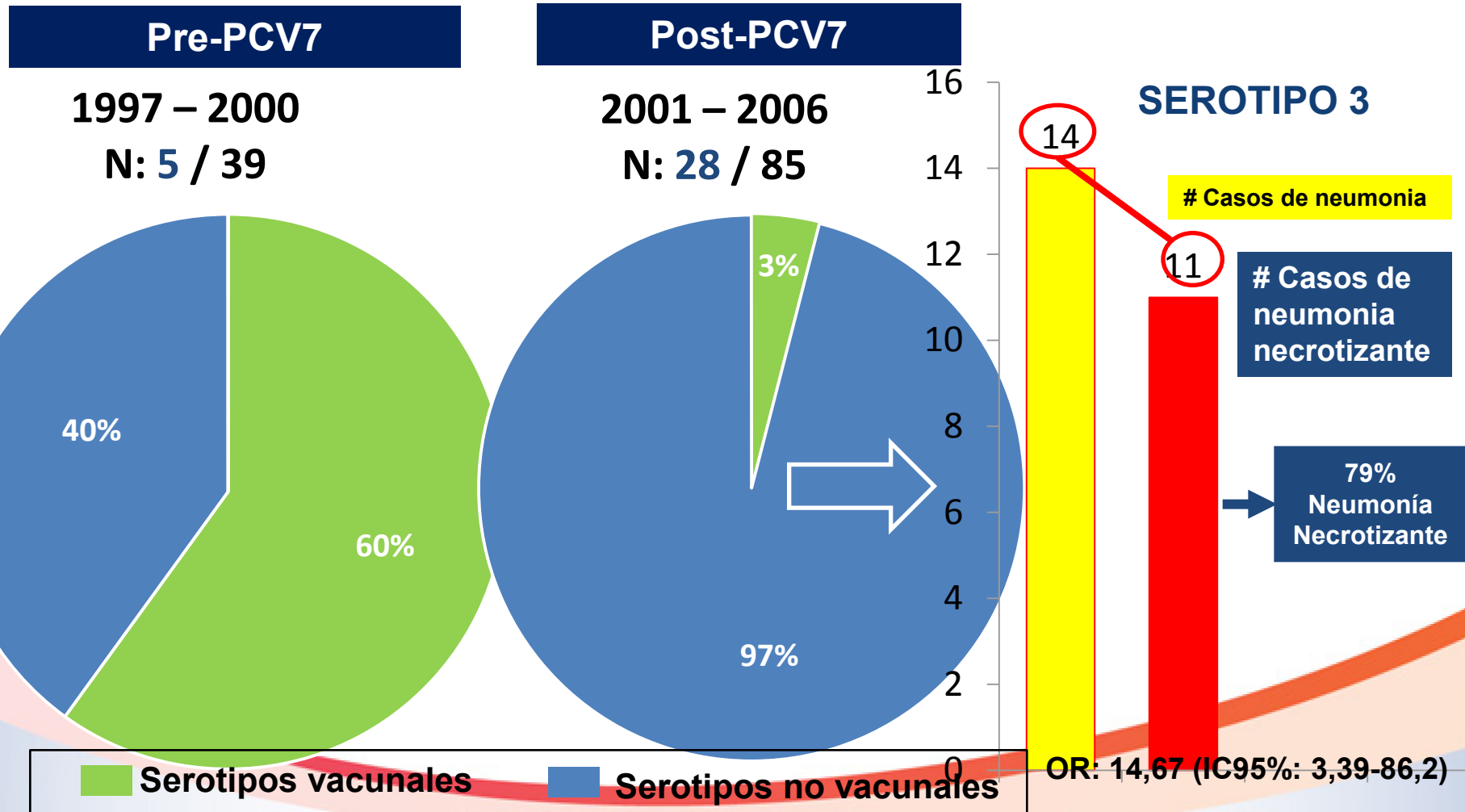


América Latina: Características de pacientes costarricenses con Otitis Media producto del serotipo 3 en el líquido del oído medio

- **Edad promedio:** 27 meses (60% > 24 meses de edad) (< vs. > 24 meses; $P = 0.031$)
- **Estación:** seca > lluviosa ($P = 0.02$)
- Presencia en la **nasofaringe** como factor de riesgo
- **Cepas:** 100% mucoides
94% Susceptibles a la Penicilina
(Tipo 3 vs. otros; $P = 0.003$)

Serotipo 3: Neumonía Necrotizante

- Estudio retrospectivo en Utah en pacientes <18 años de edad
- 124 pacientes con neumonía neumococcica pre y post PCV7 (33 necrotizante)



Impacto de PCV7 en OM/1997-2004

- **Objetivo:** Estimar el efecto de PCV7 en las tasas de visitas ambulatorias por OM en niños <2 años de edad para la población vacunada.
- **Métodos:** Análisis retrospectivo de base de datos (MarketScan) de una población definida, que incluyó un promedio de > 500.000 personas por año en observación en niños menores de 2 años de edad

PCV7

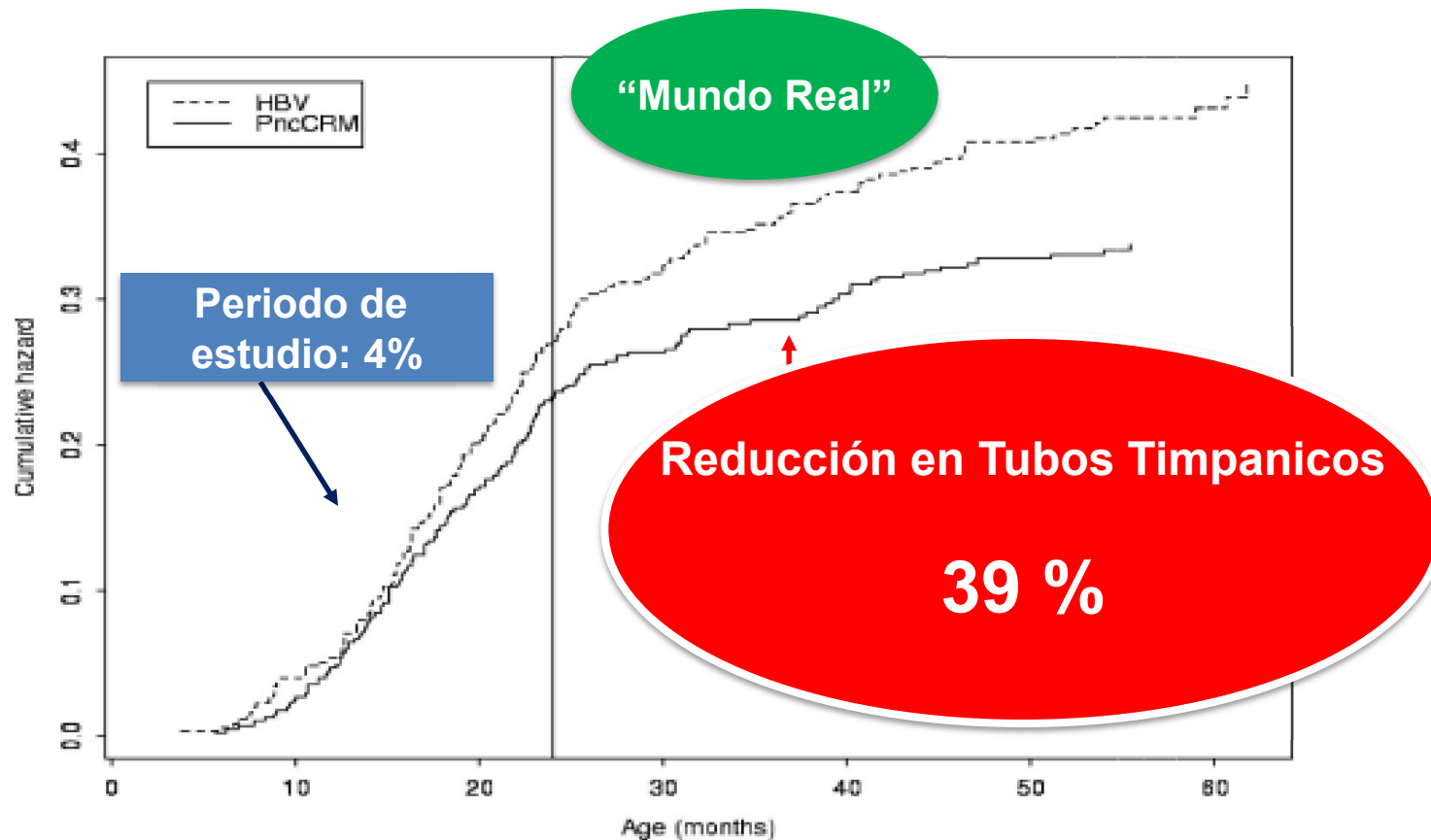
Parámetro	Periodo 1997-1999	Periodo 2004	Disminución
OMA visitas relacionadas ^a	2,173	1,244	42.7% (42.4-43.1)
Prescripción de antibióticos atribuidos a OMA ^a	1,244	722	41.9%
Costos directos de OMA (visitas y antibióticos)	\$ 1.41 bill		

^apor 100 personas por año

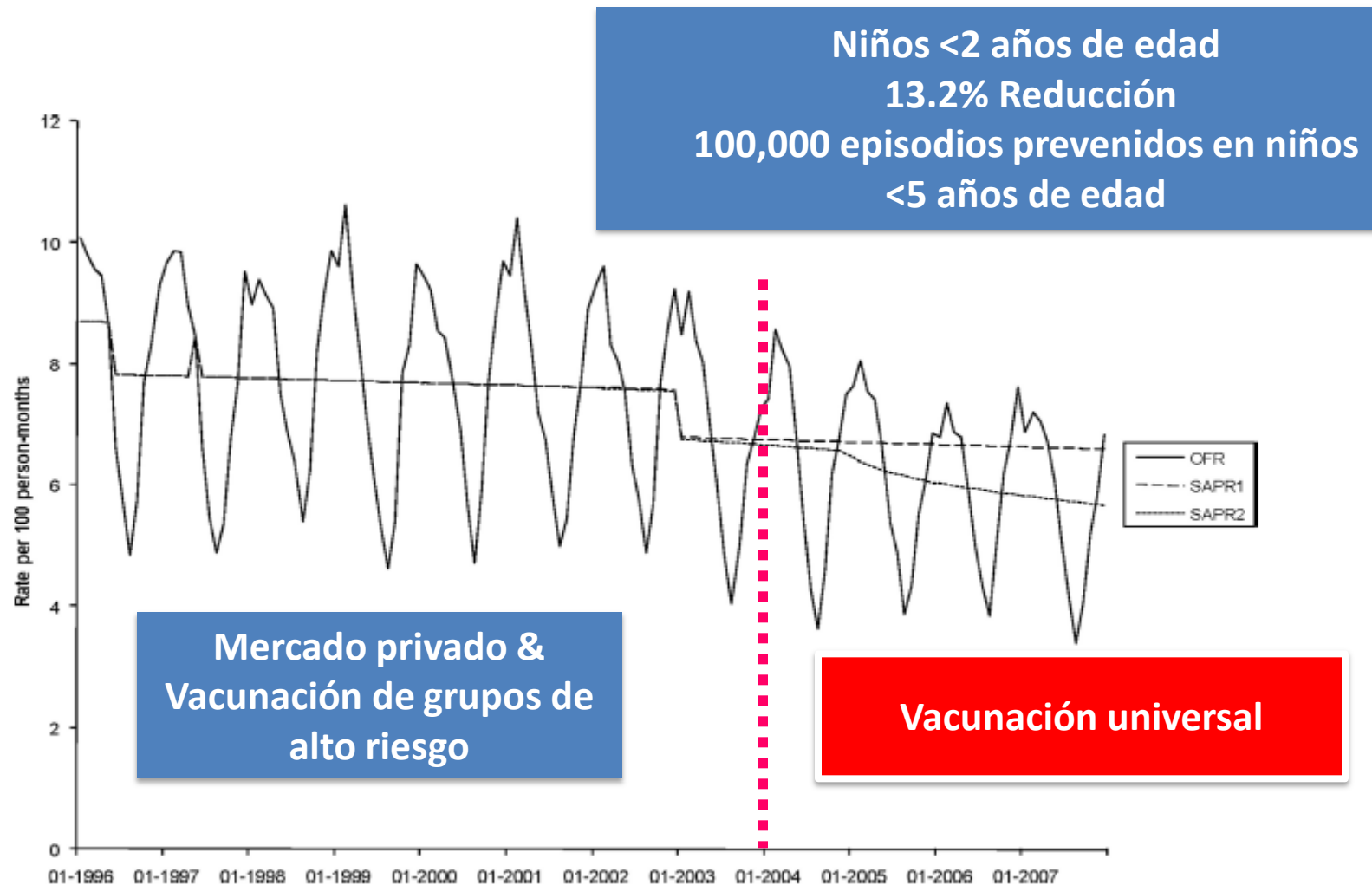
- 1) Introducción de PCV7 en 2000
- 2) Abordaje de observación sin tratamiento
- 3) Menos prescripciones por OMA

Impacto de la vacuna PCV7 en la introducción de Tubos Timpánicos en niños

Estudio Finlandés de seguimiento:
756 niños (403 PCV7 vacunados /353 controles)
Visita única: 4-5años de edad



Impacto de PCV 7 en OM en Quebec, Canadá (2+1) / Reducción de OMA



Modelo de la frecuencia mensual de los reclamos médicos por otitis media en niños menores a 5 años de edad en la provincia de Quebec, 1996-2007.

Impacto de PCV 7 en la Epidemiología de OM Complicada por Otorrea

- **Antecedentes:** Estudio observacional, basado en el Departamento de Emergencias diseñado para examinar el efecto de PCV 7 en la epidemiología de la otorrea
- **Lugar:** Hospital de Niños en Atenas, Grecia
- **PCV 7:** Introducida en esquema público en Enero del 2006
- **Objetivos:** Valorar la incidencia y agentes antimicrobianos de la otorrea en niños menores de 14 años de edad antes y después de la introducción de PCV 7

Impacto de PCV 7 en la Epidemiología de OM Complicada por Otorrea

Período 2000 - 2003

Visitas Emergencias: 259,731

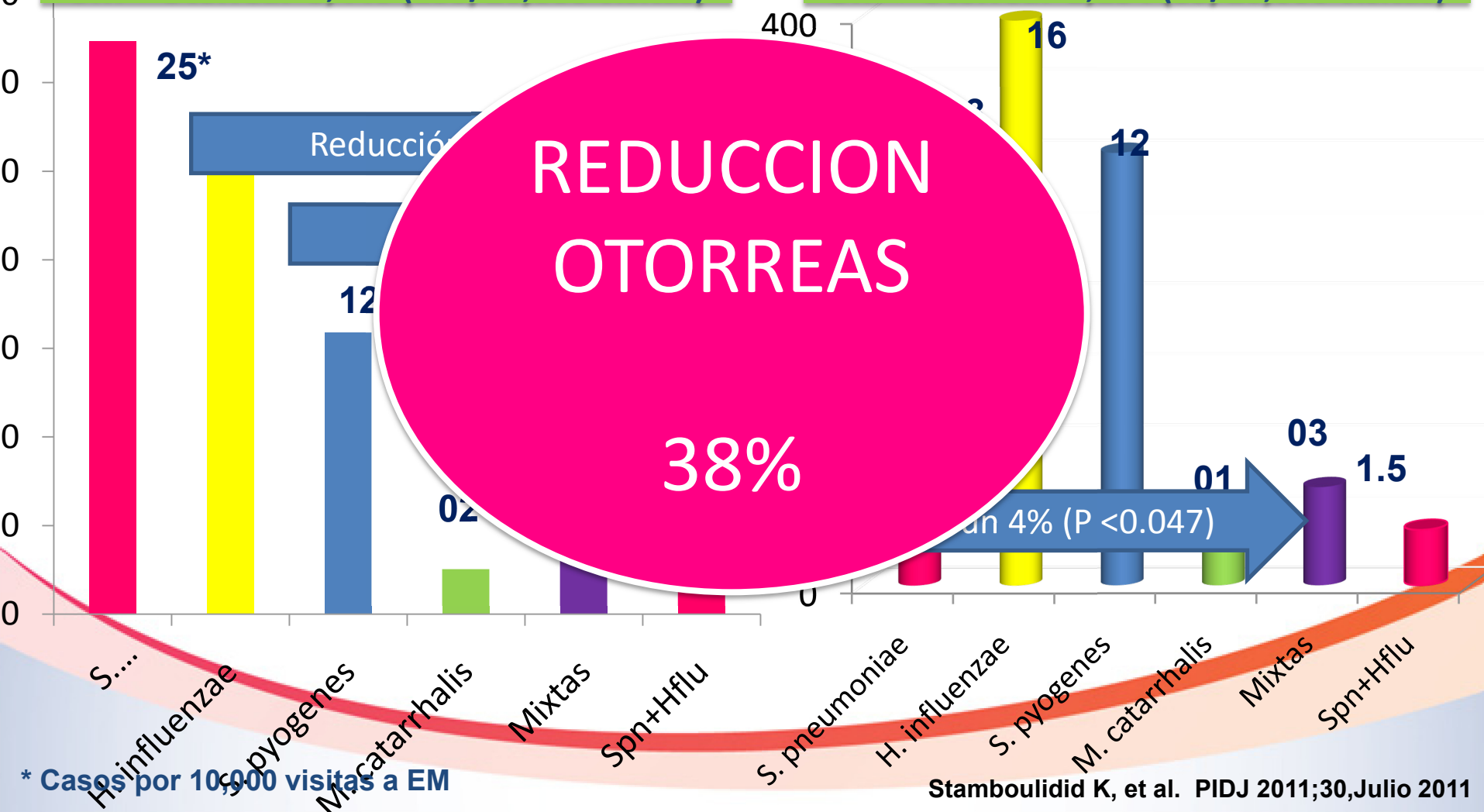
OM + Otorrea: 3,446 (133/10,000 visitas)

PCV 7

Período 2005 - 2008

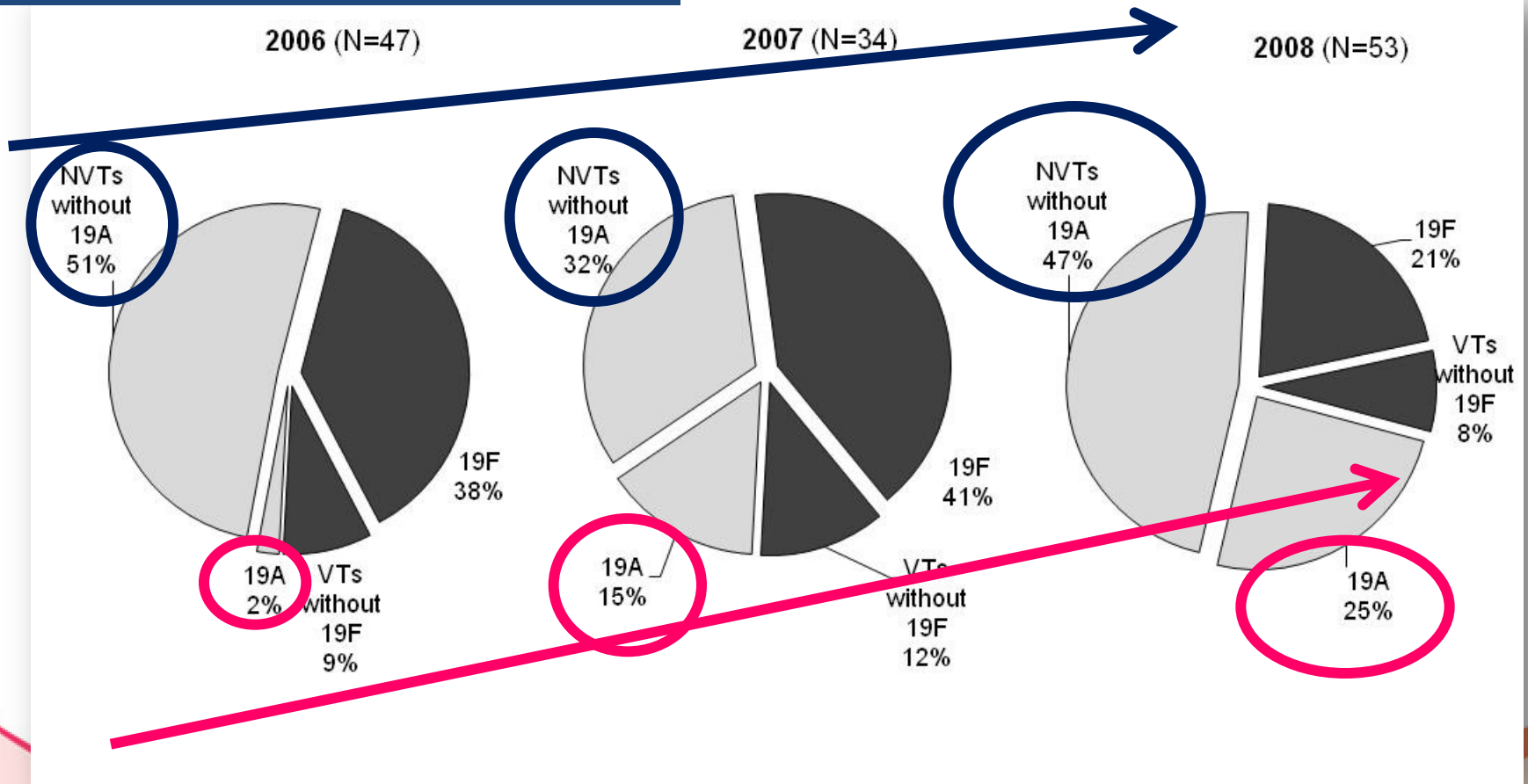
Visitas Emergencias: 252,157

OM + Otorrea: 2,134 (85/10,000 visitas)

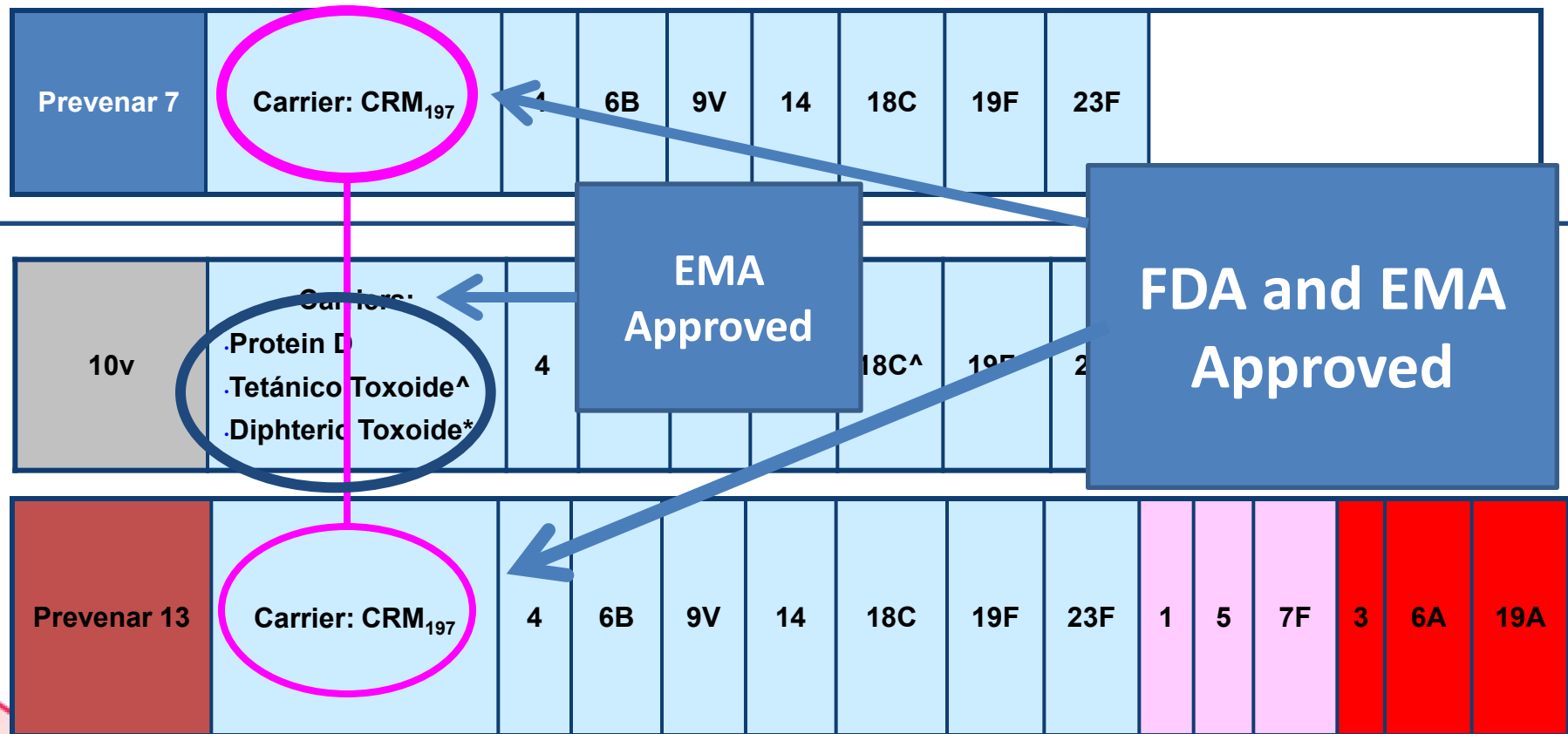


Impacto de PCV 7 en la Epidemiología de OM Complicada por Otorrea

134 cepas de *S. pneumoniae*



Vacunas Conjugadas contra el *S. pneumoniae*



Aprobación de PCV-10 por la EMEA

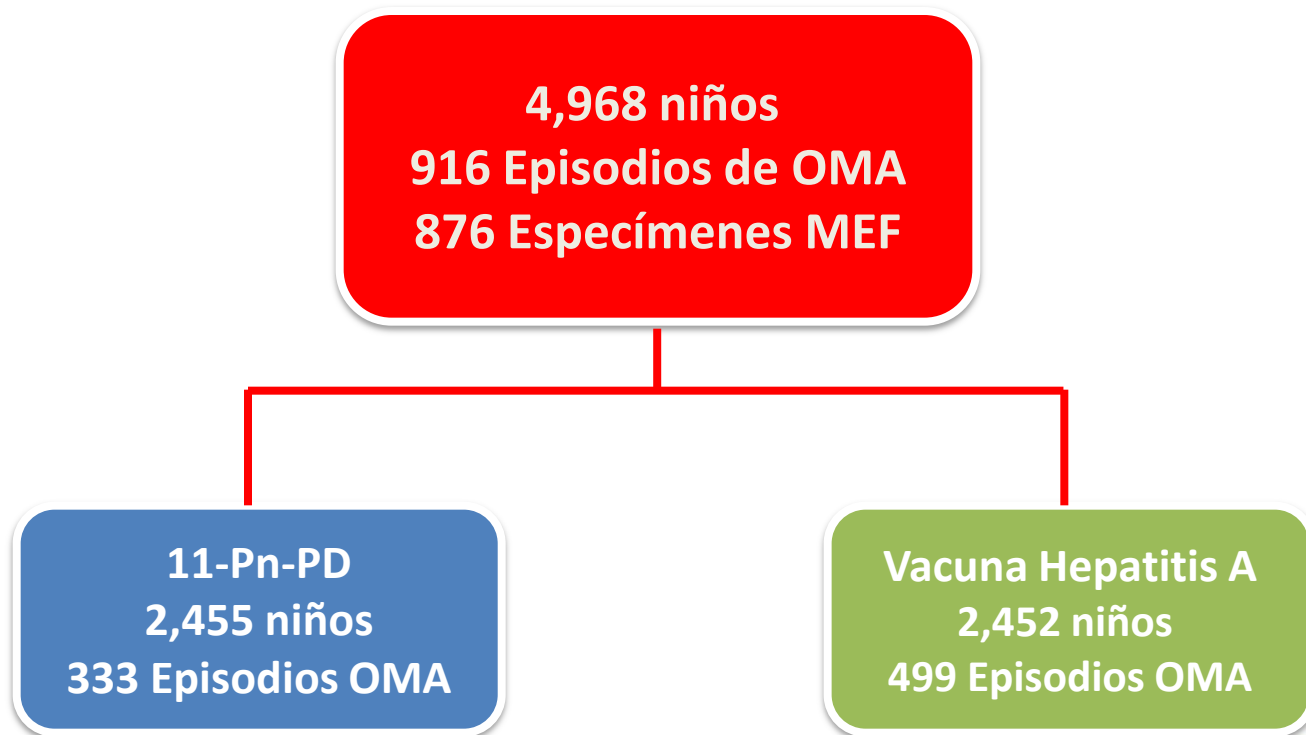
- Aprobada inicialmente por la EMEA y la Agencia Canadiense de reglamentación (actualmente aprobado en 23 países)
 - Para infantes y niños de 6 semanas a 5 años
 - Para la prevención de la enfermedad invasora causada por los serotipos vacunales de *S. pneumoniae* incluyendo sepsis, meningitis, neumonía bacterémica y bacteremia¹
 - Para la prevención de la otitis media causada por serotipos vacunales de *S. pneumoniae*¹
 - No esta aprobada por la EMEA para la prevención de Otitis por *H. influenzae* (Chile, Costa Rica)
- No esta aprobada para la prevención de neumonias NO BACTEREMICAS**
- COMPAS / Finlandia

Aprobación de PCV-10 por la EMEA

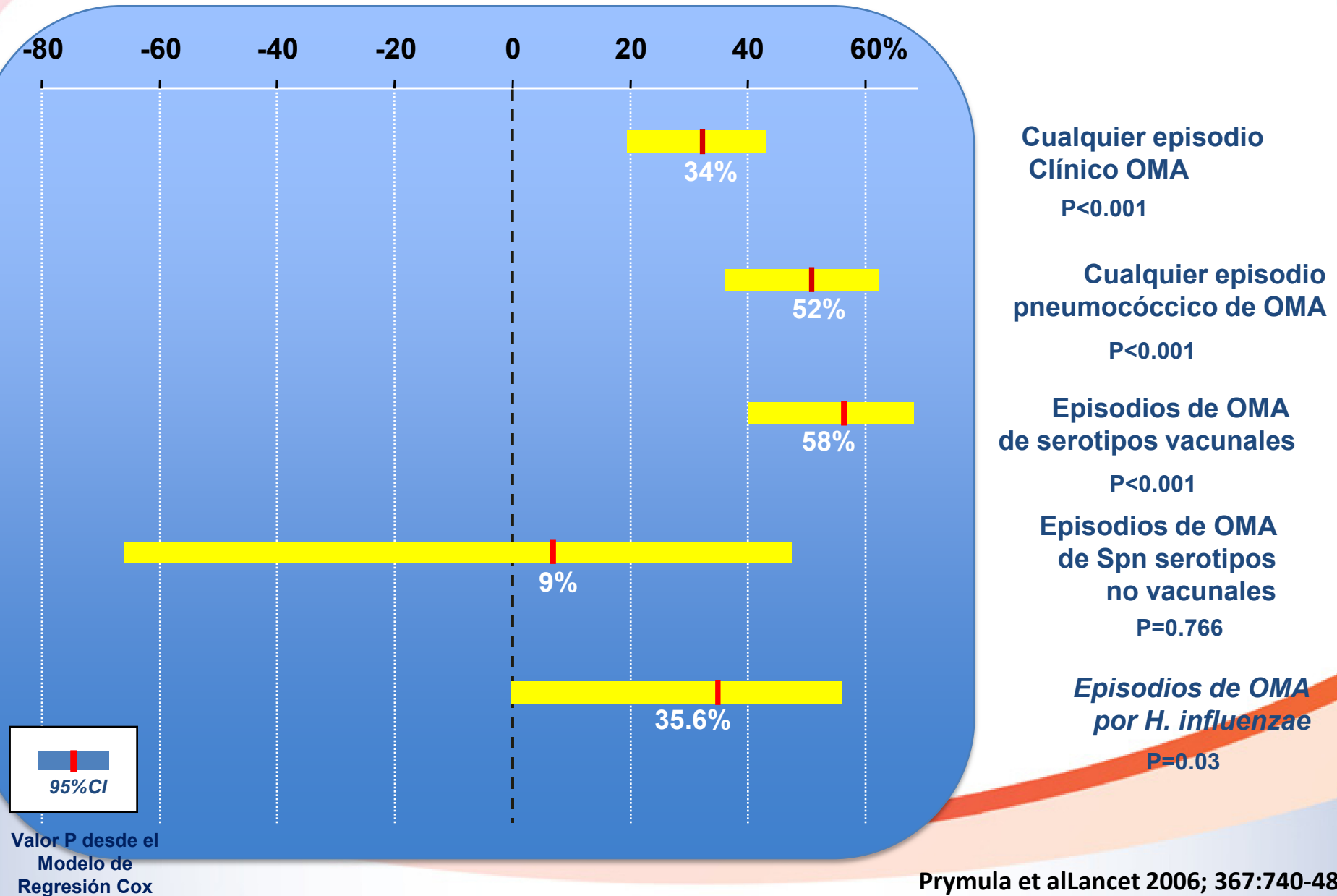
- Dosis: 0.5 mL
- Dosis Inicial Recomendada: 2, 4 y 6 meses con refuerzo entre los 12 y 15 meses
- Infantes entre los 7 y 11 meses de edad: Dos dosis con un intervalo de al menos 1 mes más un refuerzo luego del año de edad
- Niños entre los 12 y 23 meses: Dos dosis con un intervalo de al menos 2 meses entre cada una

PN_{PD} en el estudio POET – República Checa

- Eficacia contra la otitis media aguda
- Vacunas a los 3, 4, 5, 12-15 meses
- Eficacia: desde 2 semanas luego de la dosis 3 hasta la edad de 24-27 meses



PNPD en el estudio POET –Eficacia de la vacuna (PP)



Prevenir y Estudio POET / Episodios OM

	<u>Prevenir OM</u>				<u>11v-PD ESTUDIO POET</u>		
	<u>Vacuna</u>	<u>Control</u>	<u>Eficacia</u>		<u>Vacuna</u>	<u>Control</u>	<u>Eficacia</u>
Sujetos	831	831	-		2455	2452	
OMA Clínica	1251	1345	6%		333	499	33.6%
Cultivo positivo LOM	93%				38%	46%	
OMA Confirmada	1177	1267			NA	306	
Rango OMA	1.17 episodios/persona/año				0.12 episodios/persona/año		
SP +	271	414	34%		88 (est)	177	51.5%**
•V ST	107	250	57%		41 (est)	132	52.6%
•X- ST	41	84	51%		NA	21	
•NV ST	125	95	-33%		NA	24	8.5%
H I +	315	287	-11		NA	64	35.3%
Non-spec		185 (14.6%)				193 (38.7%)	

** significativo para 6B, 14, 19F, 23F; VE 1,5,7F no determinado debido a pequeños #s; VE 3 no demostrado

OMA

Incidencia en Diferentes Centros

Autor	Ciudad	Población	Episodios/niño/año
Teele et al. ^a	Boston	877	1.2
Fireman et al. ^b	California	16,152	1.8
Eskola et al. ^c	Finland	832	1.2

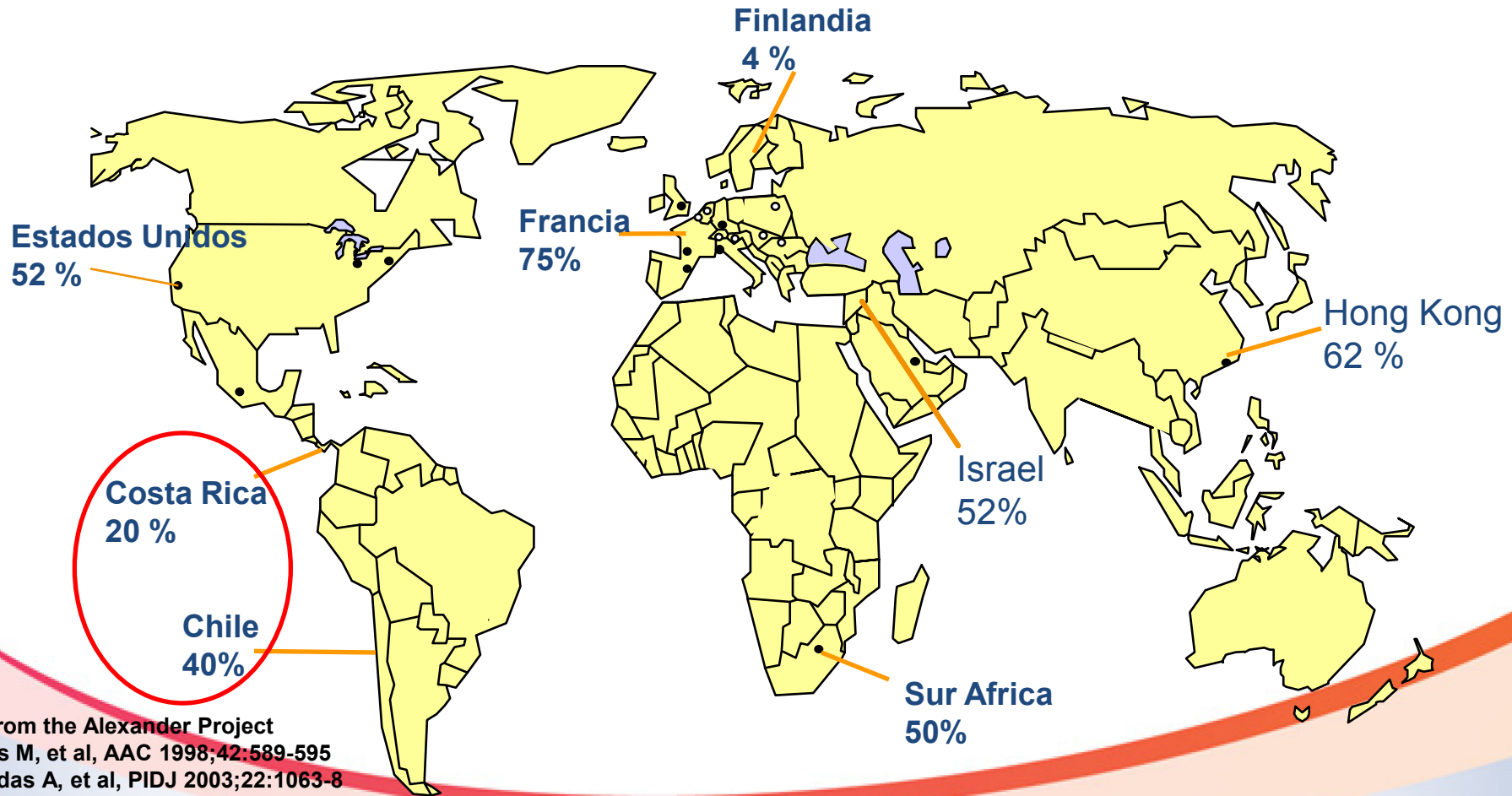
1.4 episodios / niño/ año

^a J Infect Dis 1989;160:83-94

^b Pediatr Infect Dis J 2003;22:10-16

^c N Engl J Med 2001;344:403-9

S. pneumoniae: Prevalencia de cepas de Oido Medio No-susceptibles a Penicilina



Data from the Alexander Project
Jacobs M, et al, AAC 1998;42:589-595
Arguedas A, et al, PIDJ 2003;22:1063-8
Rosenblut A, et al, PIDJ 2001;20:501-7
Gehanno P, et al, PIDJ 2001;20:570-3
Kilpi et al, PIDJ 2001;20:654-662

Streptococcus pneumoniae 19 A



- Ha existido un incremento importante en las infecciones de oído medio producidas por el serotipo 19A en países que introdujeron PCV 7 en su esquema universal y en países en los que PCV 7 no ha sido introducida.
- Globalmente el serotipo 19 A representa ~ 5% de todas las cepas aisladas y en los EUA el serotipo no-PCV 7 mas importante
- ENI: Aumento de un 301% en niños < 5 años de edad
Aumento de un 173% en adultos > 80 años de edad
- Infecciones de OMA: Clones multi-resistentes a antibioticos

PneumoADIP, GSP Summary Report for SAGE 2007

JAMA 2007;297:1784-92. *J Infect Dis* 2005;192:1988-95.

Dagan R. *ICAAC* 2007. *JAMA* 2007: 1772-8.

Vacunas Conjugadas Neumocócicas

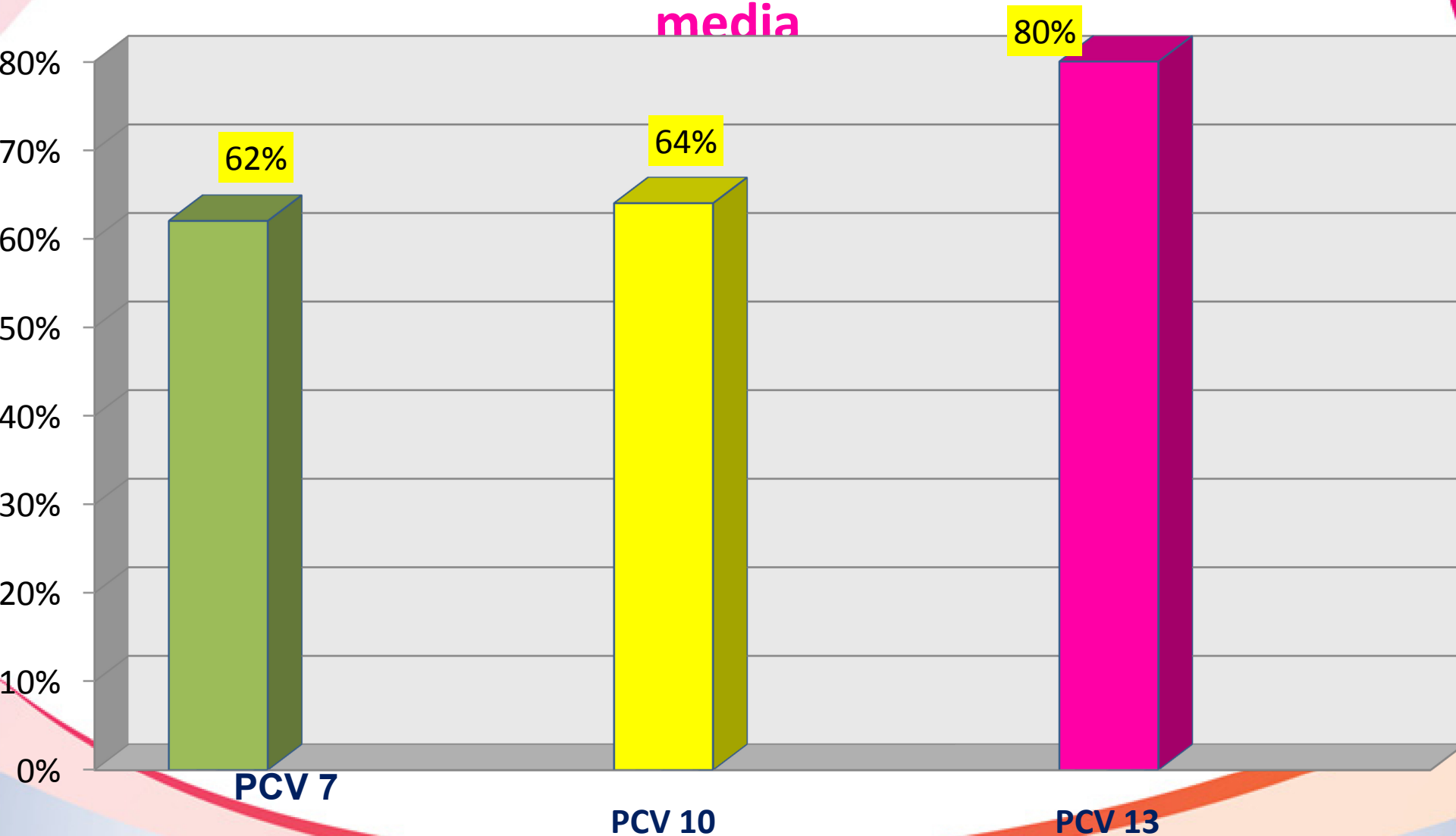
Prevenar 7	Proteína Transportadora: CRM ₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F				
10v	Proteínas Transportadoras: · Proteína D · Toxoide tetánico^ · Toxoide diftérico*	4	6B	9V	14	18C^	19F*	23F	1	5	7F	
Prevenar 13	Proteína Transportadora: CRM ₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3 6A 19A

Cobertura vacunal con las vacunas conjugadas contra *S. pneumoniae*

	% Estimado de Enfermedades Neumocócicas causadas por serotipos comprendidos dentro de varias vacunas antineumocóccicas conjugadas					
	Africa (%)	Asia (%)	Europa (%)	America Latina (%)	Norte América (%)	Oceania (%)
PCV7	39.3%	48%	67.1%	54.4%	78.1%	64.5%
PCV10	62.5%	66.2%	76.2%	73.6%	80.6%	71.1%
PCV13	76.9%	73.9%	88%	83.4%	88%	79.1%

Cobertura de serotipos calculada a partir de datos del Global Serotype Project (GSP) 1980 - Jun 2007. PCV7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine; PCV10: 10-valent pneumococcal vaccine, la cual usa la proteína D de la proteína no tipificable de *Haemophilus influenzae*.

Cobertura vacunal contra serotipos de *S. pneumoniae* aislados del oído medio en niños costarricenses con otitis media



Otitis Media Aguda / 2011

- OMA es una de las enfermedades más comunes en pediatría.
- El *S. pneumoniae* y el *H. influenzae* son las dos bacterias más frecuentes.
- En los últimos años se ha detectado un incremento proporcional en las OMA producidas por *H. influenzae* no tipificables.
- Las otitis media por *S. pneumoniae* son **más agresivas** y tienen menor posibilidad de resolución espontánea comparado con las otitis producidas por *H. influenzae* o *M. catarrhalis*.
- Los únicos datos de eficacia y efectividad contra la otitis media con una vacuna conjugada son los aportados por PCV 7.
- Los datos de efectividad de PCV 7 demuestran una **importante reducción** (mayor que los datos de eficacia) en los episodios de **otitis media**.
- Asimismo, demuestran una reducción en la proporción de presencia de **otorrea** por todas las bacterias que producen OMA y en la colocación de tubos timpánicos.
- Los datos aportados por **POET** contra *H. influenzae* no tipificable **deben ser reproducidos** con estudios que ofrezcan una mejor metodología en el diseño del estudio.
- **PCV 13** ofrecería una cobertura más amplia contra los serotipos emergentes en el oído medio como son el serotipo 3 y el 19 A