

## Efecto de la vacunación antineumocócica sobre la calidad de vida en los niños con otitis media aguda recurrente: ensayo controlado de distribución aleatoria

Carole N.M. Brouwer, MD, PhD<sup>a,b</sup>, A. Rianne Maillé, PhD<sup>b</sup>, Maroeska M. Rovers, PhD<sup>b</sup>, Reinier H. Veenhoven, MD<sup>a</sup>, Diederick E. Grobbee, MD, PhD<sup>b</sup>, Elisabeth A.M. Sanders, MD, PhD<sup>c</sup> y Anne G.M. Schilder, MD, PhD<sup>d</sup>

**ANTECEDENTES:** La eficacia limitada de las estrategias actuales de tratamiento para la otitis media aguda recurrente, así como la creciente resistencia a los antibióticos, han dirigido la atención hacia la profilaxis vacunal de la otitis media aguda. Al parecer, la vacunación antineumocócica tiene tan sólo una discreta eficacia clínica en la esta enfermedad. Hasta el momento actual, no se han estudiado sus efectos sobre la calidad de vida en relación con la salud (CVRS), ni sobre el estado de salud funcional (ESF).

**OBJETIVO:** Valorar el efecto de la vacunación sobre la calidad de vida en relación con la salud o sobre el estado de salud funcional.

**MÉTODOS:** En un ensayo controlado, doble ciego y de distribución aleatoria, 383 niños de 1 a 7 años con otitis media aguda recurrente recibieron la vacuna antineumocócica heptavalente conjugada, seguida de la vacuna antineumocócica de polisacáridos (grupo neumocócico, n = 190), o se les administraron las vacunas antihepatitis A o B (grupo de control, n = 193). Los padres cumplimentaron las versiones holandesas validadas de 8 pruebas de calidad de vida relacionada con la salud y el estado de salud funcional para valorar el estado de salud funcional genérico (Rand, FSQ Specific y FSQ Generic), el estado de salud funcional específico de la OM (OM-6), la calidad de vida relacionada con la salud infantil específica de la OM (NRS Child), el funcionalismo familiar (FFQ) y la calidad de vida relacionada con la salud del cuidador específica de la OM (NRS Caregiver). Se compararon las puntuaciones iniciales con las obtenidas a los 14 y 26 meses de seguimiento.

**RESULTADOS:** Al comienzo, la incidencia media de otitis media aguda en los grupos neumocócico y de control fue de 5,0 (desviación estándar: 2,8) y 4,9 (desviación estándar: 2,6) episodios al año, respectivamente; el 38,4 y el 36,8% sufrieron  $\geq 6$  episodios anuales. La frecuencia de la otitis media aguda dis-

minuyó a 4,4 episodios al año en ambos grupos, con una mejoría considerable y análoga en la calidad de vida relacionada con la salud y el estado físico funcional. No se hallaron diferencias sustanciales en la calidad de vida relacionada con la salud o el estado físico funcional entre el grupo neumocócico y el de control, tanto en el momento basal como a los 14 meses o a los 26 meses de seguimiento.

**CONCLUSIÓN:** En comparación con la vacunación de control, la vacunación antineumocócica no ejerce efectos beneficiosos sobre la calidad de vida relacionada con la salud o el estado físico funcional en los niños de 1 a 7 años con otitis media aguda recurrente.

La otitis media aguda (OMA) es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en los niños<sup>1-4</sup> y ejerce un considerable impacto sobre el funcionalismo cotidiano y la calidad de vida en relación con la salud (CVRS) en los niños afectados y su familia<sup>5-8</sup>. Dado que los beneficios del tratamiento médico o quirúrgico son limitados<sup>9-13</sup>, y dado también que sigue aumentando la resistencia frente a los antibióticos comunes<sup>14-17</sup>, existe un gran interés en desarrollar métodos alternativos para prevenir la OMA. Debido a que el neumococo es la causa bacteriana más frecuente de la otitis media, las investigaciones durante la última década se han enfocado sobre la vacunación antineumocócica<sup>18-22</sup>. Se ha observado que la vacuna antineumocócica conjugada en el lactante es altamente eficaz para prevenir la enfermedad invasiva<sup>23-25</sup>. Con respecto a la OMA, su eficacia clínica parece ser discreta (6-7%). Se ha observado un mayor efecto en la prevención de los episodios de OMA recurrente (OMAr), con disminución de hasta el 12% en la aparición de 4 episodios o más de OMA al año<sup>23,26,27</sup>. Se asume que los niños con riesgo de OMAr se benefician, sobre todo, a través de la estimulación de su respuesta inmunitaria deficiente mediante la vacunación antineumocócica conjugada<sup>23,27-29</sup>.

Dado que los estudios anteriores se han dirigido principalmente hacia la eficacia clínica de la vacunación antineumocócica en relación con la OMA, poco se sabe acerca de los efectos de la vacunación sobre el estado de salud funcional (ESF) o la CVRS. La valoración de estos parámetros es importante, sobre todo al tener en

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, Spaarne Hospital Haarlem, Postbus. <sup>b</sup>Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht. <sup>c</sup>Department of Pediatric Immunology, Wilhemina Children's Hospital/University Medical Center Utrecht. <sup>d</sup>Department of Otorhinolaryngology, Wilhemina Children's Hospital/University Medical Center Utrecht. Países Bajos.

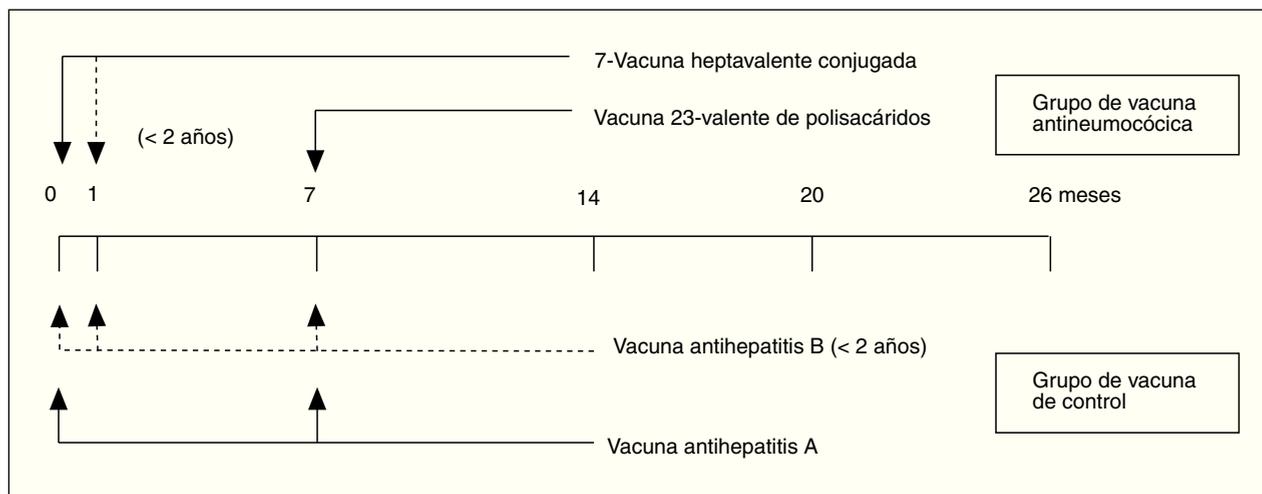


Fig. 1. Esquemas de vacunación.

cuenta que la OMA recurrente puede considerarse una enfermedad crónica, y al asumir que la CVRS y el ESF son particularmente relevantes como parámetros de la evolución<sup>30-32</sup>.

En 1997 iniciamos un ensayo controlado de distribución aleatoria para estudiar los efectos de la vacunación antineumocócica, frente a una vacunación de control, en niños de 1 a 7 años que habían sufrido episodios recurrentes de otitis media aguda. El presente trabajo se ha enfocado hacia los efectos de la vacunación antineumocócica, frente a la vacunación de control, sobre el ESF y la CVRS.

## MÉTODOS

### Pacientes

El estudio actual forma parte de un ensayo controlado de distribución aleatoria (ECDA) y doble ciego, para analizar el efecto de la vacunación antineumocócica sobre el ESF y la CVRS en los niños con OMAr, junto con su eficacia clínica. El ensayo se llevó a cabo en los servicios ambulatorios de pediatría de un hospital general (Spaarne Hospital, Haarlem) y en un hospital universitario (University Medical Center, Utrecht), desde abril de 1998 hasta diciembre de 2001. Los niños fueron remitidos por médicos generales, pediatras u otorrinolaringólogos o participaron por iniciativa de sus cuidadores.

Los criterios de inclusión fueron: edad de 1 a 7 años e historia de OMAr, definida por haber sufrido, al menos, 2 episodios de OMA, diagnosticados por el médico, en el año anterior. Los criterios de exclusión fueron: inmunodeficiencia distinta del déficit de subclases de IgA o IgG2; fibrosis quística; síndrome de los cilios inmóviles; fisura palatina; anomalías cromosómicas, como el síndrome de Down, o reacciones adversas graves frente a vacunaciones anteriores. Antes de la participación en el ensayo se obtuvo el consentimiento informado de los cuidadores de todos los niños. El Medical Ethics Committee de ambos hospitales participantes aprobó el protocolo del estudio.

### Intervención y seguimiento

Después de su inclusión en el ensayo, se distribuyó aleatoriamente a 383 niños para recibir la vacuna antineumocócica heptavalente conjugada (Pnevnar), seguida a los 6 meses de la vacuna 23-valente de polisacáridos (Pneumune) (grupo pneumo-

cócico; n = 190), o bien se administró una vacuna de control (vacuna antihepatitis A, Havrix = AE Junior en niños de 12-24 meses, o vacuna antihepatitis B recombinante, Engerix-B = AE Junior en niños de 24-84 meses) (grupo de vacuna de control; n = 193) (fig. 1). La distribución aleatoria fue equilibrada con respecto a la edad (12-24 meses frente a 24-84 meses) y al número de episodios de OMA durante el año anterior a la participación (2-3 frente a 4 episodios o más). En la figura 2 se observa el organigrama de los participantes en el estudio. Sólo las 2 enfermeras del estudio que vacunaron a los niños estaban informadas sobre el tipo de vacuna que administraban; es decir, tanto los médicos de la investigación como los padres y los niños ignoraban el tratamiento recibido. Al ingreso se registraron los datos demográficos y los índices clínicos de intensidad de la OM. Para el seguimiento se visitó a los niños en el servicio ambulatorio al cabo de 7, 14, 20 y 26 meses. En cada visita se anotaron los datos sobre los episodios de OMA diagnosticados por el médico (según criterios prefijados) y de otras infecciones de vías respiratorias altas, así como los datos sobre el tratamiento médico y quirúrgico de la OMA<sup>33</sup>. La otoscopia y la timpanometría corrieron a cargo de los médicos del estudio (C.N.M.B. y R.H.V.). En el ingreso y en las visitas de seguimiento, los padres cumplimentaron unos cuestionarios sobre el ESF general (*Rand and FSQ generic and specific*) y el ESF específico de la enfermedad (OM-6) del niño, y un cuestionario sobre el funcionalismo familiar en relación con las infecciones óticas del niño (FFQ). La CVRS global del niño y del cuidador en relación con dichas infecciones se valoró mediante 2 escalas de puntuación numérica (NRS-Child y NRS-Caregiver). Los detalles sobre las características de estas pruebas así como los datos sobre su fiabilidad y validez se han descrito en la tabla 1<sup>43</sup>. En general, se ha demostrado que las pruebas son fidedignas y válidas.

### Análisis de los datos

El tamaño de la muestra estudiada se basó en el beneficio clínico esperado de la vacunación antineumocócica. Según los estudios previos realizados en los Países Bajos, se estimó que el 55% de los pacientes del grupo de control sufriría al menos 1 recurrencia de OMA durante los 18 meses de seguimiento tras la vacunación. En vista de la causa multifactorial de la OMA y asumiendo un beneficio potencial de las vacunaciones similar al de la profilaxis antibiótica y los tubos de miringotomía, se consideró clínicamente relevante una reducción del 25%, con una tasa de recurrencias de OMA del 40% en el grupo de la vacuna antineumocócica<sup>33</sup>. Para detectar esta reducción, con un factor  $\alpha$  (bilateral) de 0,05 y una potencia del 80%, era necesario distribuir aleatoriamente a 352 pacientes.

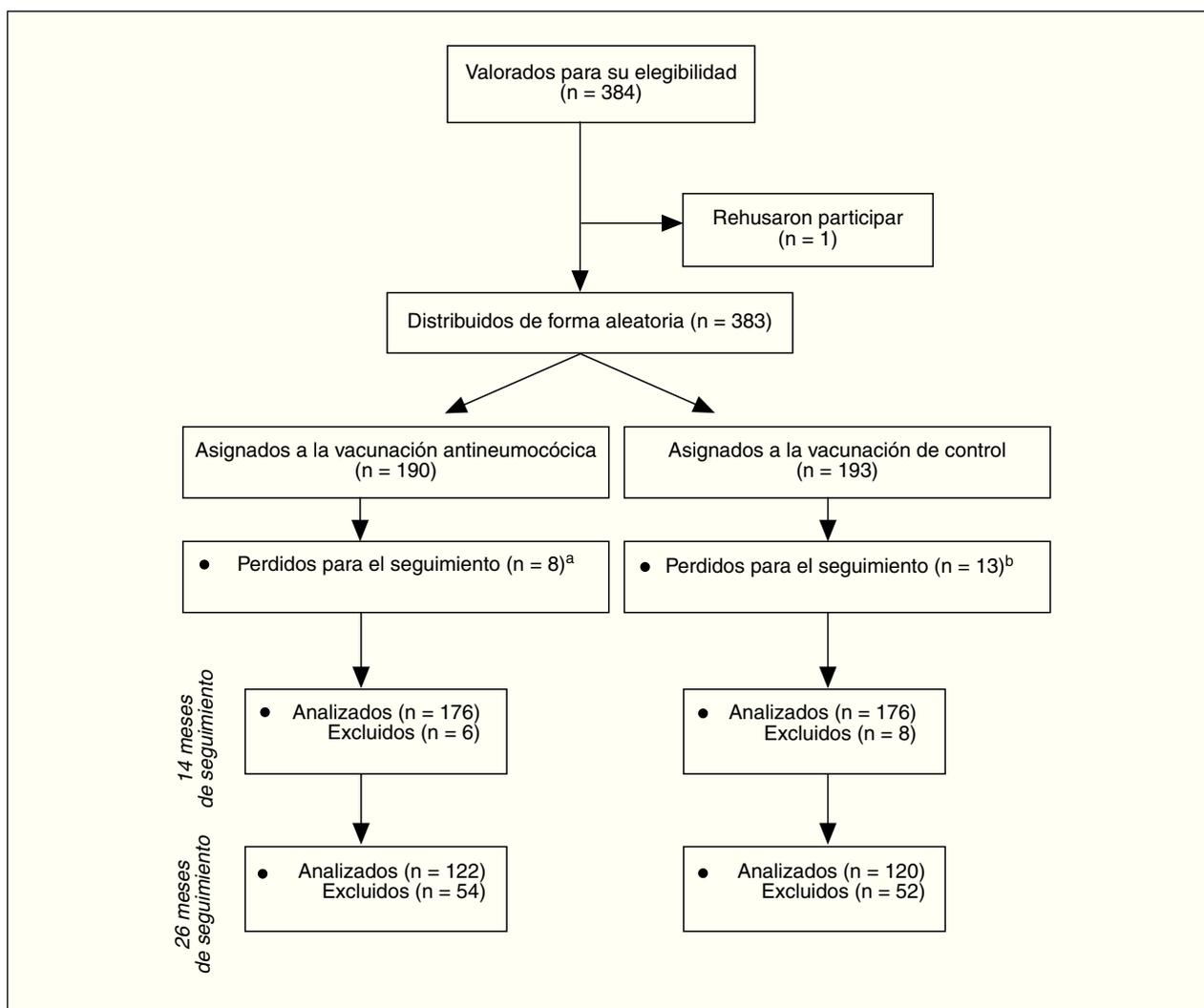


Fig. 2. Organigrama de los participantes en el ensayo. <sup>a</sup>Los motivos de las pérdidas para el seguimiento en el grupo de la vacuna antineumocócica fueron: circunstancias familiares (2), carga para el paciente (demasiado elevada) (3), efecto decepcionante de la vacunación (1) y motivos desconocidos (2). <sup>b</sup>En el grupo de la vacuna de control, las pérdidas para el seguimiento se debieron a las causas siguientes: circunstancias familiares (1), cambio de domicilio a una dirección desconocida (1), efecto decepcionante de la vacunación (2), carga para el paciente (4), "temor a los pinchazos" (2), insatisfacción con el personal sanitario (1) y aparición de una hipogammaglobulinemia de comienzo tardío (1).

Todos los análisis se realizaron sobre la base de intención de tratar. Al comienzo se compararon las diferencias en las características clínicas y demográficas entre el grupo neumocócico (N) y el de control (C).

Para limitar el número de comparaciones, los cuestionarios Rand (genérico) y OM-6 (específico de la enfermedad) se consideraron como parámetros evolutivos primarios, basándose en su validez facial, su fiabilidad y su capacidad de respuesta<sup>5,37,38,43-46</sup>. Por consiguiente, los otros cuestionarios se consideraron parámetros evolutivos secundarios.

Dado que las puntuaciones de los cuestionarios estuvieron generalmente sesgadas, se utilizaron las pruebas de Mann Whitney para valorar las diferencias en ESF y CVRS entre los grupos neumocócico y de control en el momento inicial y a los 14 y 26 meses de seguimiento.

Se realizó un análisis de varianza con variables múltiples (MANOVA) para detectar un efecto del tratamiento en todos los cuestionarios combinados<sup>47</sup>. El análisis MANOVA es una extensión de ANOVA para aquellas situaciones en las que se in-

cluyen dos o más variables dependientes (puntuaciones CVRS y ESF); la combinación de datos aumenta la potencia para detectar diferencias. Para este análisis se modelaron las puntuaciones a los 14 y 26 meses de seguimiento.

Finalmente, las siguientes variables se consideraron posibles factores modificadores del efecto: edad en el ingreso (12-24 meses frente a 24-84 meses); número de episodios de OMA en el año anterior al ingreso (2-3 frente a 4 episodios o más); número de infecciones de vías respiratorias altas, distintas de la OMA, en el año anterior (< 6 frente a 6 episodios o más); síntomas de déficit auditivo (sí/no) o dificultades del lenguaje en el año anterior (sí/no); intervenciones previas de ORL (sí/no); adenoidectomía previa (sí/no); colocación previa de tubos de miringotomía (sí/no); historia de profilaxis antimicrobiana (sí/no); número de hermanos, y nivel educativo de los cuidadores (estudios secundarios o más elevados, sí/no). Las variables se investigaron con modelos de regresión lineal para hallar factores potencialmente modificadores del efecto de la intervención (variables independientes) sobre la

**Brouwer CNM, et al. Efecto de la vacunación antineumocócica sobre la calidad de vida en los niños con otitis media aguda recurrente: ensayo controlado de distribución aleatoria**

**TABLA 1. Características de las pruebas de CVRS y ESF utilizadas en el estudio**

Pruebas	Tipo; n.º de ítems; escala	Parámetros medidos	Aplicación en otros estudios
<i>Genéricas</i>			
Rand	ESF; 7; Likert	Estado general de salud; salud actual; salud anterior; resistencia a la enfermedad	Niños de bajo peso al nacer <sup>34,35</sup> ; supervivientes de cáncer infantil <sup>36</sup> ; niños asmáticos <sup>37,38</sup>
FSQ Generic	ESF; 14; Likert	Funcionalismo y conducta emocional apropiados para la edad	Niños de bajo peso al nacer <sup>34,39</sup> ; supervivientes de cáncer infantil <sup>40</sup> ; niños asmáticos <sup>38,41-43</sup>
FSQ Specific		Igual para FSQ Specific, con medición del impacto de la enfermedad sobre el funcionalismo y la conducta	
<i>Específicas de la enfermedad</i>			
OM-6	ESF; 6; Likert	Sufrimiento físico; pérdida auditiva; trastornos del lenguaje; alteración emocional; limitaciones de la actividad; temores de los cuidadores	Niños con OMA recurrente <sup>5</sup> ; niños con OMD (otitis media con derrame) crónica <sup>5,44,45</sup>
<i>Family Functioning Questionnaire</i>			
	ESF; 7; Likert	Padres: falta de sueño; cambios en las actividades cotidianas o sociales; trastorno emocional. Familia: cancelación de viajes o planes familiares. Hermanos: sensación de quedar desatendidos; demandas de atención suplementaria	Ninguna
NRS Child	CVRS; 1; índice	Bienestar general del niño en relación con los episodios de OMA	Niños con OMA recurrente u OMD crónica <sup>5</sup>
NRS Caregiver	CVRS; 1; índice	Bienestar general de los padres en relación con los episodios de OMA del niño	Ninguna

**TABLA 2. Características iniciales de la población estudiada**

	Receptores de vacuna antineumocócica		Receptores de vacuna de control	
	(n = 190)	DE o IC del 95%	(n = 193)	DE o IC del 95%
Edad (meses)	32,8	19,3	34,8	20,1
Varones	62,1%	(55,2-69,0)	61,7%	(54,8-68,6)
Edad en la 1.ª OMA (meses)	11,2	9,4	10,8	8,4
Número de hermanos	1,05	0,8	1,11	0,9
Nivel educativo del cuidador ≥ estudios secundarios <sup>a</sup>	54,4%	(47,1-61,3)	52,6%	(45,6-59,6)
En el año anterior a la participación				
N.º medio de episodios de OMA/año	5,0	2,8	4,9	2,6
≥ 6 episodios de IVRA/año	38,4%	(31,5-45,3)	36,8%	(30,0-43,6)
Neumonía	10,0%	(5,7-14,3)	16,6%	(11,4-21,8)
Déficit auditivo	36,3%	(29,5-43,1)	33,2%	(26,6-39,8)
Trastornos del habla o del lenguaje	25,3%	(19,1-31,5)	19,2%	(13,6-24,8)
Historia de problemas crónicos de vías aéreas o atopia <sup>b</sup>	49,5%	(42,4-56,6)	51,8%	(44,8-58,8)
Adenoidectomía ± amigdalectomía	47,4%	(40,3-54,5)	46,4%	(39,4-53,4)
Tubos de miringotomía	52,6%	(45,5-59,7)	48,9%	(41,8-56,0)
Profilaxis antimicrobiana	15,8%	(10,6-21,0)	14,5%	(9,5-19,5)
Logoterapia	7,4%	(3,6-11,1)	10,4%	(6,1-14,7)

<sup>a</sup>Nivel educativo mínimo de estudios secundarios para al menos uno de los cuidadores. <sup>b</sup>Asma, sibilancias, fiebre del heno o eccema. IVRA: infecciones de vías respiratorias altas.

CVRS o el ESF (variable dependiente) a los 14 meses de seguimiento.

Para todos los análisis se utilizó el programa estadístico SPSS versión 10.1. Las puntuaciones de los cuestionarios que se exponen en las gráficas (figs. 3a y b) se transformaron en escalas 0-100 para aumentar la capacidad de comparación.

## RESULTADOS

### Características de la población

Las características clínicas y demográficas basales de los grupos neumocócico y de control eran similares (tabla 2), así como las puntuaciones medias basales de los parámetros de ESF y CVRS (tabla 3).

### Eficacia clínica de la vacunación antineumocócica

Al cabo de 14 y 26 meses de seguimiento no se observaron diferencias entre el grupo de la vacuna antineumocócica y el grupo de control con respecto a la disminu-

nución de los episodios de OMA y del uso acompañante de analgésicos o antibióticos. Además, el número de niños a quienes se aplicaron tubos de miringotomía fue similar en ambos grupos<sup>33</sup>.

### Eficacia de la vacunación antineumocócica sobre la CVRS y el ESF

A los 24 meses de seguimiento, en la prueba Rand no se apreciaron diferencias significativas entre el grupo de la vacuna antineumocócica y el de control (puntuación: 23,5 frente a 23,8;  $p = 0,45$ ). Se halló una diferencia escasa, pero estadísticamente significativa, en la prueba OM-6 a favor del grupo de control (puntuación: 21,3 frente a 22,3;  $p = 0,002$ , respectivamente). En la comparación posterior de las puntuaciones halladas en los parámetros secundarios de CVRS y ESF genéricos y específicos de la enfermedad, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de intervención. Al cabo de 26 meses de seguimiento, las puntuaciones

TABLA 3. Puntuaciones de calidad de vida en relación con la salud y del estado de salud funcional y frecuencia de OMA a los 0, 14 y 26 meses de seguimiento en el grupo de vacunación antineumocócica frente al grupo de vacunación de control

	0 meses			14 meses			26 meses		
	N	C	(p) <sup>a</sup>	N	C	(p)	N	C	(p)
<i>Genéricas</i>									
Rand	20,2	20,1	0,63	23,5	23,8	0,45	25,0	24,3	0,34
FSQ Generic	73,9	73,7	0,85	81,6	83,6	0,10	87,2	86,1	0,59
FSQ Specific	80,9	79,9	0,57	90,0	91,5	0,16	92,9	91,3	0,42
<i>Específicas de la enfermedad</i>									
OM-6	17,6	17,5	0,93	21,3	22,3	0,002	22,1	22,2	0,41
NRS Child	5,3	5,4	0,94	7,9	8,2	0,14	8,3	8,4	0,50
FFQ	25,2	25,4	0,87	31,3	31,3	0,78	32,1	31,9	0,81
NRS Caregiver	6,1	6,6	0,20	8,3	8,3	0,88	7,9	8,3	0,45
Episodios de OMA/niño/año	5,0	4,9		1,4	1,0		0,6	0,5	

<sup>a</sup>Prueba de Mann-Whitney.  
N: receptores de vacuna antineumocócica; C: receptores de vacuna de control.

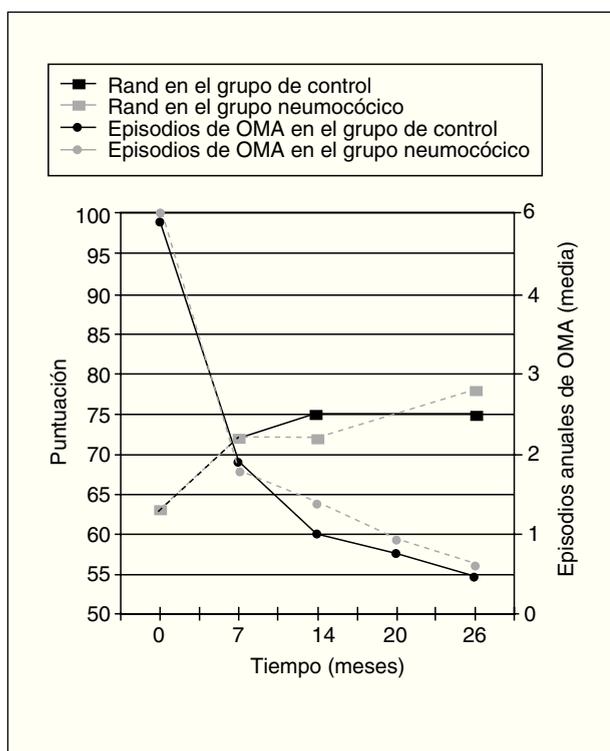


Figura 3a. Puntuaciones Rand y frecuencia de la OMA en el grupo que recibió la vacuna antineumocócica frente al grupo de vacunación de control.

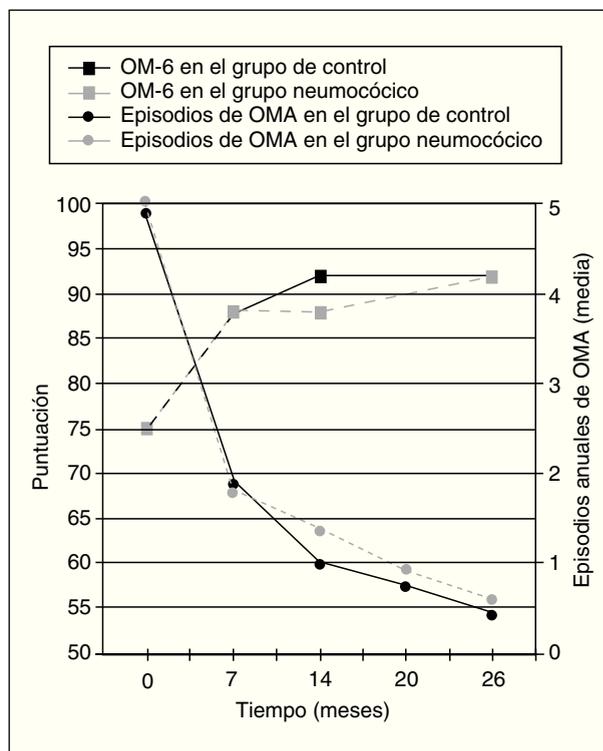


Figura 3b. Puntuaciones OM-6 y frecuencia de la OMA en el grupo que recibió la vacuna antineumocócica frente al grupo de vacunación de control.

CVRS y ESF no diferían en absoluto en los grupos neumocócico y de control (figs. 3a y b; tabla 3).

La prueba MANOVA realizada en todos los cuestionarios combinados mostró una diferencia marginal significativa a expensas de la vacunación antineumocócica en el seguimiento a los 14 meses ( $p = 0,04$  con la prueba de Hotelling-Lawley Trace). En el seguimiento a los 26 meses no se halló asociación entre las puntuaciones de todos los cuestionarios combinados y el tipo de vacunación ( $p = 0,89$ ).

Ninguno de los factores potencialmente modificadores del efecto mostró una interacción significativa a los 14 o los 26 meses de seguimiento.

En las figuras 3a y b se observan mejorías significativas en ESF y CVRS en ambos grupos, simultáneamente con un descenso en la incidencia de la OMA (desde 5,0 a 0,60 y desde 4,9 a 0,47 episodios de OMA en los grupos neumocócico y de control, respectivamente).

**Pérdidas para el seguimiento y falta de datos**

En los grupos neumocócico y de control se perdieron 8 y 13 niños respectivamente para el seguimiento (fig. 2). La exclusión del análisis ( $n = 106$ ) se debió a cuestionarios incompletos y en la valoración a los 26 meses

a haber finalizado el estudio antes de completar el seguimiento del participante.

## DISCUSIÓN

En este ensayo controlado, doble ciego y de distribución aleatoria acerca del efecto de la vacunación antineumocócica sobre la CVRS y el ESF en los niños con otitis media aguda recurrente, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos de intervención. Tampoco se descubrieron subgrupos que se beneficiaran en mayor o menor grado de la vacunación antineumocócica. El estado de salud funcional y la calidad de vida en relación con la salud mejoraron sustancialmente tanto en el grupo de la vacuna antineumocócica como en el de la vacuna de control.

El presente estudio es el primero en que se ha valorado el efecto de la vacunación antineumocócica sobre la CVRS y el ESF en niños mayores con OMAr. En ensayos clínicos anteriores realizados en lactantes se han hallado reducciones significativamente mayores, aunque moderadas, en el número de episodios de OMA y de aplicaciones de tubos de miringotomía al administrar la vacuna antineumocócica<sup>23,26</sup>. Sin embargo, los resultados clínicos de nuestro estudio indican que la vacunación antineumocócica en niños mayores de 1 año con OMAr previa no es eficaz para prevenir los episodios de OMA<sup>33</sup>. Nuestros resultados con respecto a CVRS y ESF concuerdan con estos hallazgos clínicos. Además, los resultados del estudio completan el espectro total de los efectos de la OMAr, desde los de carácter clínico hasta los relacionados con la CVRS. Asimismo, nos permiten mostrar que no existen efectos positivos indirectos de la vacunación sobre la CVRS, por ejemplo, por disminuir la intensidad de la OMA o la frecuencia de las infecciones de vías aéreas altas.

El estudio actual no es el primero en que se ha valorado el ESF en niños con otitis media. En particular, se han publicado diversos estudios para investigar el efecto de la colocación de tubos de miringotomía sobre el ESF; en algunos de estos estudios se han observado efectos positivos<sup>5,46,48,49</sup>, pero no así en otros<sup>50</sup>. Sin embargo, los ensayos sobre la colocación de tubos de miringotomía se ven dificultados por la imposibilidad de que el tratamiento tenga carácter ciego para los cuidadores y el niño, lo cual significa que los efectos del tratamiento pueden quedar sesgados, al menos parcialmente, por sus expectativas frente al mismo.

La diferencia en cuanto a la eficacia de la vacuna antineumocócica conjugada entre los estudios anteriores<sup>23-26</sup> y el nuestro puede explicarse por la edad de vacunación de los niños. Cuando la vacunación se inicia tempranamente, incluso ya a los 2 meses de edad<sup>23-26</sup>, el estado de portador de serotipos vacunales y, por tanto, el comienzo de los episodios de OMA neumocócica, pueden retrasarse hasta una edad más tardía, cuando el niño se encuentra inmunológica y anatómicamente más maduro para vencer estas infecciones. Si se inicia la vacunación a una edad más tardía, especialmente después de haber sufrido episodios recurrentes de OMA, los cambios producidos en la nasofaringe y en el oído medio pueden predisponer a la aparición de ulteriores episodios de OMA y, por tanto, reducir la influencia de la vacuna-

ción sobre el estado de portador de neumococos y la OMA<sup>33</sup>.

En este ensayo deben considerarse diversas cuestiones. En primer lugar, en la prueba OM-6 se halló una diferencia escasa, pero estadísticamente significativa, a favor del grupo de control a los 14 meses de seguimiento. Esta diferencia coincide con la mayor diferencia hallada en la incidencia de los episodios de OMA entre ambos grupos de intervención. El cuestionario OM-6 es específico de la enfermedad y, por tanto, puede ser más sensible a los cambios reales en el ESF relacionado con la otitis media. Sin embargo, podría cuestionarse la relevancia clínica de la diferencia en la frecuencia de OMA a los 14 meses de seguimiento, dada la aparente falta de explicación para ésta y dado también que dicha diferencia no persistió a lo largo de todo el seguimiento. En segundo lugar, se valoró la influencia de diversas características del paciente sobre los resultados del tratamiento, con el fin de descubrir subgrupos que pudieran beneficiarse más que otros de la vacunación antineumocócica. Sin embargo, no pudieron hallarse tales modificadores del efecto. Aunque ello podría deberse a una falta de potencia, es improbable que existan dichos modificadores del efecto, dado que no se observó ningún efecto beneficioso global de la vacunación antineumocócica. Por tanto, para que un subgrupo de niños se hubiera beneficiado de la vacunación antineumocócica, otro subgrupo tendría que haberse deteriorado. Finalmente, durante el ensayo hubo 8 niños (4,2%) del grupo de la vacuna antineumocócica y 13 (6,7%) del grupo de la vacuna de control que se perdieron para el seguimiento. Un niño cambió del grupo de control al de la vacuna antineumocócica. Es improbable que este pequeño número de abandonos y cruzamientos haya influido sobre los resultados del ensayo.

Aunque no se observaron diferencias globales entre ambos grupos en cuanto a CVRS y ESF después de la vacunación, hubo una notable mejoría del ESF y la CVRS en ambos grupos de intervención, especialmente durante los primeros 7 meses de seguimiento. Esta mejoría coincidió con una acusada disminución de los episodios de OMA y es muy probable que pueda explicarse por el hecho de que la frecuencia inicial de la OMA se basó en los informes de los cuidadores, mientras que durante el ensayo sólo se contabilizaron los episodios de OMA diagnosticados por el médico. Los cuidadores pueden haber sobreestimado el número de episodios de OMA, lo que ya se ha descrito con anterioridad en niños con OMAr<sup>51</sup>. Si realmente existió un sesgo de recuerdo del cuidador sobre la incidencia de la OMA, evidentemente puede haber influido también en el modo en que el cuidador reflejó las medidas subjetivas, como CVRS y ESF.

Además, la disminución podría constituir un ejemplo de regresión a la media. Los niños estudiados, con OMAr relativamente importante, es decir, en un extremo del espectro de distribución de la frecuencia de la OMA, tienen más probabilidades de mejorar sólo por azar. La reducción en la frecuencia de la OMA puede ser también en parte el resultado de un curso natural favorable de la OMAr. Con anterioridad se han descrito reducciones similares, de carácter espontáneo, en la incidencia de la OMA en niños con OMAr<sup>2</sup>. Finalmente, cada vez existen más pruebas en el sentido de que la evolución médica y de la CVRS pueden mejorar subs-

tancialmente por la mera participación en el ensayo, lo que se asume que está en relación con las expectativas de ulteriores beneficios, mejor seguimiento clínico y otros aspectos del tratamiento del proceso<sup>52-54</sup>.

## CONCLUSIÓN

La vacunación antineumocócica en niños de 1 a 7 años con episodios recurrentes previos de otitis media aguda no mejora su CVRS o ESF, en comparación con la vacunación de control.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los niños y padres que participaron en el estudio; a las enfermeras del estudio Ingeborgh Weers y Anneke Haan por vacunar a los niños participantes, y a la pediatra Herma Kiezebrink por su importante apoyo en la recogida de datos.

Las vacunas antineumocócicas fueron proporcionadas por Wyeth Lederle Vaccines and Pediatrics, Rochester, New York, Estados Unidos, y las vacunas antihepatitis, por GlaxoSmithKline BV, Rixensart, Bélgica. El estudio fue subvencionado por la Netherlands Organization for Health Research and Development ZonMw (beca n.º 98-2-533) y por la compañía de seguros sanitarios holandesa Zilveren Kruis-Achmea.

## BIBLIOGRAFÍA

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. Alho OP, Laara E, Oja H. What is the natural history of recurrent acute otitis media in infancy? *J Fam Pract.* 1996; 43:258-64.
3. Kvaerner KJ, Nafstad P, Hagen JA, Mair IW, Jaakkola JJ. Recurrent acute otitis media: the significance of age at onset. *Acta Otolaryngol.* 1997;117:578-84.
4. Kilpi T, Herva E, Kajjalainen T, Syrjanen R, Takala AK. Bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:654-62.
5. Rosenfeld RM, Goldsmith AJ, Tetlus L, Balzano A. Quality of life for children with otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:1049-54.
6. Alsarraf R, Jung CJ, Perkins J, Crowley C, Gates GA. Otitis media health status evaluation: a pilot study for the investigation of cost-effective outcomes of recurrent acute otitis media treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998; 107:120-8.
7. Asmusen L, Olson LM, Sullivan S. A "You have to live it to understand it." Family experiences with chronic otitis media in children. *Ambul Child Health.* 1999;5:303-12.
8. Curry MD, Mathews HF, Daniel HJ III, Johnson JC, Mansfield CJ. Beliefs about and responses to childhood ear infections: a study of parents in eastern North Carolina. *Soc Sci Med.* 2002;54:1153-5.
9. Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW, de Melker RA. Antibiotic treatment of acute otitis media in children under two years of age: evidence based? *Br J Gen Pract.* 1998; 48:1861-4.
10. Glasziou PP, Del Mar CB, Hayem M, Sanders SL. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD000219.
11. Kozyskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstraffe SE, et al. Short course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001095.
12. Rosenfeld RM. Surgical prevention of otitis media. *Vaccine.* 2000;19 Suppl 1:S134-9.
13. Takata GS, Chan LS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media: I. The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics.* 2001;108:239-47.
14. Jacobs MR. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: overview and update. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:947-52.
15. Dagan R, Leibovitz E, Leiberman A, Yagupsky P. Clinical significance of antibiotic resistance in acute otitis media and implication of antibiotic treatment on carriage and spread of resistant organisms. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19 5 Supl:S57-65.
16. Jacobs MR. Increasing antibiotic resistance among otitis media pathogens and their susceptibility to oral agents based on pharmacodynamic parameters. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;19 (5 Suppl):S47-55.
17. Haddad J Jr, Saiman L, San Gabriel P, et al. Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in children with chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media undergoing ventilating tube placement. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:432-7.
18. Dagan R, Givon-Lavi N, Shkolnik L, Yagupsky P, Fraser D. Acute otitis media caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in southern Israel: implication for immunizing with conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 2000; 181:1322-9.
19. Jacobs MR. Prevention of otitis media: role of pneumococcal conjugate vaccines in reducing incidence and antibiotic resistance. *J Pediatr.* 2002;141:287-93.
20. Pitakranta A, Virolainen A, Jero J, Arruda E, Hayden FG. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics.* 1998;102:291-5.
21. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med.* 1999;340:260-4.
22. Joloba ML, Windau A, Bajaksouzian S, Appelbaum PC, Hausdorff WP, Jacobs MR. Pneumococcal conjugate vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates and the antimicrobial susceptibility of such isolates in children with otitis media. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1489-94.
23. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:187-95.
24. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:1105-7.
25. Klugman KP. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines and their effect on carriage and antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:85-91.
26. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344:403-9.
27. Straetemans M, Sanders EA, Veenhoven RH, Schilder AG, Damoiseaux RA, Zielhuis GA. Pneumococcal vaccines for preventing otitis media [review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2:CD001480.
28. Barnett ED, Pelton SI, Cabral HJ, et al. Immune response to pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in otitis-prone and otitis-free children. *Clin Infect Dis.* 1999; 29:191-2.
29. Breukels MA, Rijkers GT, Voorhorst-Ogink MM, Zegers BJ, Sanders LA. Pneumococcal conjugate vaccine primes for polysaccharide-inducible IgG2 antibody response in children with recurrent otitis media acuta. *J Infect Dis.* 1999; 179:1152-6.
30. Pantell RH, Lewis CC. Measuring the impact of medical care on children. *J Chronic Dis.* 1987;40 Suppl 1:99S-115S.
31. Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E, Heyland DK, Jaeschke R, Cook DJ. Users' guide to the medical literature. XII. How to use article about health-related quality of life. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1997; 277:1232-7.
32. Eiser C, Cotter I, Oades P, Seamark D, Smith R. Health-related quality-of-life measures for children. *Int J Cancer Suppl.* 1999;12:87-90.

33. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet*. 2003;361:2189-95.
34. Scholle SH, Whiteside L, Kelleher K, Bradley R, Casey P. Health status of preterm low-birth-weight infants. Comparison of maternal reports. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1351-7.
35. McCormick MC, Workman-Daniels K, Brooks-Gunn J. The behavioral and emotional well-being of school-age children with different birth weights. *Pediatrics*. 1996;97:18-25.
36. Tebbi CK, Bromberg C, Piedmonte M. Long-term vocational adjustment of cancer patients diagnosed during adolescence. *Cancer*. 1989;63:213-8.
37. Post MW, Kyvenhoven MM, Verheij MJ, De Melker RA, Hoes AW. The Dutch 'Rand General Health Rating Index for Children': a questionnaire measuring the general health status of children [in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998;142:2680-3.
38. Post MW, Kuyvenhoven MM, Verheij ThJM, Hoes AW. Assessment of health status in children with the Functional Status II and the Rand General Health Rating Index (Dutch) [report]. Utrecht: University Medical Center Utrecht, Julius Center for Health-Sciences and Primary Care; 1999.
39. Fekkes M, Theunissen NC, Brugman E, et al. Development and psychometric evaluation of the TAPQOL: a health-related quality of life instrument for 1-5-year-old children. *Qual Life Res*. 2000;9:961-72.
40. Olson AL, Boyle WE, Evans MW, Zug LA. Overall function in rural childhood cancer survivors. The role of social competence and emotional health. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993;32:334-42.
41. Rosier MJ, Bishop J, Nolan T, Robertson CF, Carlin JF, Phelan PD. Measurement of functional severity of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1434-41.
42. Mahan P, Pearlman D, Okamoto L. The effect of fluticasone propionate on functional status and sleep in children with asthma and on the quality of life of their parents. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:19-23.
43. Post MW, Kuyvenhoven MM, Verheij MJ, de Melker RA, Hoes AW. The Dutch version of 'Functional Status II(R)': a questionnaire measuring the functional health status of children [in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998;142:2675-9.
44. Timmerman AA, Anteunis LJ, Meesters CM. Response-shift bias and parent-reported quality of life in children with otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:987-91.
45. Rosenfeld RM, Bhaya MH, Bower CM, et al. Impact of tympanostomy tubes on child quality of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:585-92.
46. Brouwer C. Health-related quality of life in children with recurrent acute otitis media [thesis]. Utrecht: University Medical Center Utrecht; 2003.
47. Dawson B, Trapp RG. Statistical methods for multiple variables. En: Dawson B, Trapp RG, editors. *Basic and clinical biostatistics*. 3rd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001. p. 233-62.
48. Karkanevatos A, Lesser TH. Grommet insertion in children: a survey of parental perceptions. *J Laryngol Otol*. 1998;112:732-41.
49. Richards M, Giannoni C. Quality-of-life outcomes after surgical intervention for otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:776-82.
50. Rovers MM, Krabbe PF, Straatman H, Ingels K, Van der Wilt GJ, Zielhuis GA. Randomised controlled trial of the effect of ventilation tubes (grommets) on quality of life at age 1-2 years. *Arch Dis Child*. 2001;84:45-9.
51. Aloho OP. The validity of questionnaire reports of a history of acute otitis media. *Am J Epidemiol*. 1990;132:1164-70.
52. Kleijnen J, de Craen AJ, van Everdingen J, Krol L. Placebo effect in double-blind clinical trials: a review of interactions with medications. *Lancet*. 1994;344:1347-9.
53. Maly RC, Bourque LB, Engelhardt RF. A randomized controlled trial of facilitating information giving to patients with chronic medical conditions: effects on outcomes of care. *J Fam Pract*. 1999;48:356-63.
54. Yuval R, Uziel K, Gordon N, et al. Perceived benefit after participating in positive or negative/neutral heart failure trials: the patients' perspective. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:217-23.
55. Elliott AJ, Russo J, Roy-Byrne PP. The effect of changes in depression on health related quality of life (HRQoL) in HIV infection. *Gent Hosp Psychiatry*. 2002;24:43-7.