

¿La Otitis Media Aguda Debe Ser Tratada con Antibióticos?

Debate

Ron Dagan, Ellen Wald y Anne Schilder

Ron Dagan

Vamos a intentar demostrar que las opiniones de los especialistas a veces están enfrentadas. De esta manera, decidimos que debíamos traer aquí a tres especialistas y mostrar que no siempre concuerda uno con el otro. Reconocemos un modelo holandés en el que no se gusta dar antibiótico para tratar la otitis media aguda (OMA), representado por la Dra. Anne Schilder. La Dra. Ellen Wald, representa un modelo americano distinto, en que los antibióticos son usados para el tratamiento de la OMA. Yo no soy de ninguno de esos países, soy de Israel, y como moderador, tal vez mi posición sea un poco diferente porque usar antibióticos puede ser bueno. Pedí a Ellen Wald que hiciera una presentación pro uso de antibióticos, que luchase por ellos, por lo mismo un poco artificialmente, y a Anne Schilder, que expusiera contra el uso de antibióticos, para que también pudiera luchar por sus convicciones. Cada una tendrá 30 minutos para su presentación, más dos minutos para responder a la oponente y después, al final daré mi opinión, ya que no soy de Holanda ni de los Estados Unidos. Vamos a comenzar con Ellen Wald que está a favor del uso de antibióticos y nos mostrará porque encuentra que los antibióticos son buenos.

Ellen Wald

La OMA es una de las infecciones más comunes en los niños. Prácticamente todos los niños han tenido por lo menos un episodio antes de los tres primeros años y hasta un 20% de esos niños han tenido múltiples episodios. La OMA tiene un costo anual de 3-4 billones de dólares, solamente en los Estados Unidos. Por ser un problema tan común para el clínico, muchas veces se indica antibioterapia y, como consecuencia, la resistencia a los antibióticos está aumentando entre los patógenos que causan la OMA.

Niños que tienen signos y síntomas de OMA presentan infección bacteriana en por lo menos 80% de los casos. Cuando un otoscopista bastante experimentado hace el diagnóstico de una OMA, la amoxicilina es la droga de elección, porque funciona la mayor parte del tiempo, tiene un buen espectro y su costo es bajo.

Cuando hay falla clínica, o los niños tienen factores de riesgo múltiples para abrigar microorganismos resistentes, podemos usar un antimicrobiano de espectro más amplio, como la amoxicilina asociada al clavulanato de potasio o a cefalosporinas de nueva generación. La evolución clínica de un niño con OMA

que recibe antibioterapia es que tenga una resolución notable de los signos clínicos en las primeras 48 a 72 horas. Los niños que reciben antimicrobianos se recuperan más rápido, con mayor frecuencia que aquellos que son observados.

El actual entusiasmo por el tratamiento basado en la observación es una respuesta en parte al aumento de la resistencia contra los antibióticos y una consecuencia de varios meta-análisis sobre OMA que fueron publicados recientemente, los cuales son revisiones cuidadosas de estudios prospectivos, randomizados y controlados que evaluaron la terapéutica antimicrobiana en la OMA.

El resumen de los meta-análisis muestra que los antibióticos solamente traen un beneficio modesto para los niños con OMA y que no hay una superioridad demostrable de otros antibióticos cuando son comparados a la amoxicilina.

Algunos investigadores abogan por un retardo de 48 a 72 horas, con la esperanza de que algunos niños tengan una remisión espontánea y, por tanto se evite usar antibióticos considerados como innecesarios. Además de la preocupación con la resistencia, nos preocupamos con el costo de los eventos adversos de los antibióticos. Es necesario identificar el contexto en que el abuso de antibióticos ocurre. A continuación se comentarán los datos del National Ambulatory Medical Survey, conducido por el National Center for Health Statistics, que fueron publicados por Nash et al (Prescripción de antibióticos por el médico de atención primaria para niños con infecciones del tracto respiratorio superior; (Arch Dis Child Adol, 2002), donde se analizó una muestra representativa de las consultas de todas las regiones geográficas y de todas las especialidades médicas en los Estados Unidos. El estudio mostró la proporción de consultas, por tipo de médico, entre los años de 1995 a 1998. Esa es la consecuencia de más de 100 mil consultas que fueron hechas por niños a su pediatra o médico general. Se observó que el diagnóstico de bronquitis, infecciones del trato respiratorio superior y faringitis, fueron hechos dos y media veces más frecuentemente que el diagnóstico de OMA por el clínico general y una vez más que la OMA por el pediatra.

El mismo estudio muestra la proporción de consultas, con diagnóstico seleccionado, en donde fueron prescritos antibióticos, por tipo de médico. Hay una gran proporción de antimicrobianos que son prescritos para el diagnóstico de bronquitis (73%) e infecciones del tracto respiratorio (47%) por el clínico general y el pediatra.

No hay evidencias de que la terapéutica antimicrobiana en las infecciones del trato respiratorio superior o en la bronquitis presente cualquier beneficio en niños o adultos.

Con relación a la faringitis, la historia es un poco más complicada. Sabemos que los antibióticos son adecuados para la faringoamigdalitis estreptocócica (*Streptococcus pyogenes* del Grupo A - SGA) en niños. El pico de incidencia de la faringoamigdalitis por el SGA es cercana al 30%. La prevalencia de niños con faringoamigdalitis, anualmente, está entre 15 a 20 %. Por tanto, esos números de 50 a 56% de prescripción de antibióticos para faringoamigdalitis en niños representa un uso excesivo de antimicrobianos.

El problema con relación a la OMA no es la necesidad de si tratar una infección bacteriana del oído medio, más es una dificultad en diferenciar la OMA de la

otitis media con efusión (OME), que ocurre sin infección bacteriana. Una OME es mucho más común que la OMA. La OME puede preceder o seguir, o ocurrir de forma totalmente independiente de la OMA. La OME es un estado inflamatorio no bacteriano, con resolución espontánea. Cuando existe la presencia de efusión en el oído medio, puede ocurrir problemas auditivos y se puede confundir el diagnóstico.

Muchos médicos tienen dificultades en diferenciar estas dos formas de otitis (OMA y OME), y eso lleva al tratamiento excesivo, con uso de antibióticos en la OME. Hasta el momento se sabe que los antibióticos dejan beneficios en la OMA, pero no se ha observado ningún impacto en la OME.

Se reconoce con frecuencia el diagnóstico de la OMA. Según el estudio “Evaluando la exactitud diagnóstica y las habilidades relacionadas a la timpanocentesis en el tratamiento de la OMA”, realizado recientemente para evaluar la exactitud de la otoscopia realizada por pediatras y otorrinolaringólogos en el diagnóstico de la OMA y de la OME, donde fueron evaluados 514 pediatras y 188 otorrinolaringólogos que observaron 9 diferentes videotapes de otoscopias como parte de un programa de educación médica continua.

El diagnóstico correcto por los pediatras fue de 50% y por los otorrinolaringólogos 73%. Tanto unos como los otros reconocen una membrana timpánica anormal, más hay un diagnóstico excesivo de la forma aguda en niños que tienen una forma con efusión o apenas una membrana retraída. Esos resultados reflejan de forma precisa la práctica general. Muchos de los niños incluidos no tenían OMA, 75% tenían señales de efusión y 25% tenían criterios menos rigurosos. Podemos entonces concluir, de forma segura, que muchos niños no tenían OMA. ¿Cuál es el grado de precisión de la evidencias de que los antimicrobianos ejercen un efecto apenas marginal en los niños con OMA? Para la elaboración de impacto clínico de los antibióticos, o la diferencia entre dos agentes, es preciso tener una definición bastante rigurosa de la OMA y de la influencia del uso del antibiótico sobre el curso de esta dolencia. Entretanto, tenemos definiciones muy pobres de la OMA, lo que permite, en determinados trabajos, la inclusión de niños que tienen una forma con efusión. En estos estudios, los niños que reciben placebo no responden muy diferente de aquellos que reciben antibióticos.

Hasta que esta definición deje de ser controversial, muchos autores concuerdan que hay dos componentes esenciales: el primero es la evidencia de efusión en el oído medio y segundo son las alteraciones bien definidas de la membrana timpánica (MT), indicando inflamación aguda. La información más importante relacionada a la infección es el abultamiento de la membrana timpánica, indicando inflamación aguda. Pero, la plenitud auricular, sin abultamiento, acompañado de decoloración significativa de la MT, también son hallazgos importantes. La efusión del oído medio, asociada a señales constitucionales como anorexia, irritabilidad, fiebre o vómitos no son suficientes para hacer el diagnóstico de la OMA.

Tres meta-análisis mostraron el efecto marginal del uso de antibióticos en niños con OMA. Rosenfeld y sus colegas revisaron de forma sistemática estudios prospectivos, randomizados y la definición que ellos usaron fue la siguiente: OMA incluye abultamiento u opacificación de la MT, con o sin eritema, acompañado

de fiebre, otalgia, irritabilidad, otorrea, letargia, anorexia, vómito o diarrea. Una definición importante está relacionada con la presencia de abultamiento de la membrana timpánica. Más si la opacificación ocurre sin abultamiento, la definición de OMA es débil.

En su libro sobre otitis media, Rosenfeld comenta que algunos de los estudios incluidos en el meta-análisis excluyeron niños con menos de dos años de edad, con otitis media recurrente (OMR) y con signos clínicos graves. Probablemente los niños incluidos en esos estudios no representan una muestra aleatoria de la OMA de la propia población, más son una selección de niños con hallazgos menos graves y cuya inclusión en el estudio no traía problemas éticos.

En la revisión de la Librería Cochrane, tres criterios fueron usados: randomización, seguimiento adecuado y estudio de doble ciego. Entretanto, ninguna atención fue dada a la definición de OMA para la inclusión en el meta-análisis.

El meta-análisis más reciente fue realizado por el Southern California Evidence Based Practice Center for Agency for Health Care Quality and Research (AHCQR) y su definición de OMA presentaba tres componentes: a) presencia de efusión en el oído medio, b) inicio rápido, c) y por lo menos una señal de inflamación (fiebre, irritabilidad, anorexia, vómitos o diarrea). Ninguno de esos criterios se relaciona con la MT, y en la ausencia de abultamiento, por lo tanto, esta definición representa un diagnóstico débil de OMA. Se mostró que ninguno de los 80 estudios analizados en este meta-análisis uso todos los tres componentes de la definición y 35% no usó ninguno. De una vez, podemos decir que muchos de esos niños tenían una forma con efusión en lugar de una forma aguda y no es de sorprender que ese estudio no mostrara diferencia entre los tratados con antibióticos y los tratados con placebo.

A pesar de todos los aspectos inadecuados, la mayoría de los estudios muestran beneficios de la antibioterapia. Podemos imaginar que los beneficios serían más amplios, si los casos incluidos en esos estudios fueran seleccionados con un poco más de cuidado. Concluyendo, la evidencia no es suficiente para concluir que el papel de los antibióticos es mínimo en el caso de los pacientes con OMA. Niños con un episodio bien definido de OMA deben ser tratados con antibióticos. Los antibióticos ayudan a que la curación sea más precoz y más frecuente que en los que solo se observa. Más la evidencia sustenta la necesidad de mejorar nuestra exactitud diagnóstica. Es preciso mejorar la habilidad diagnóstica de las generaciones actuales y futuras para que el diagnóstico preciso sea un hecho en la práctica clínica.

Ron Dagan

Gracias, Ellen. Por tanto, lo que usted nos dice es que hay muchas evidencias de que los antibióticos funcionan en los niños con otitis y que no funcionan en aquellos que no tienen otitis. También comentó que muchos investigadores colocan niños sin otitis, en estudios con antibióticos. Fue eso lo que usted nos dice. Ahora vamos a ver si Anne Schilder puede convencernos de que Ellen Wald está errada.

Anne Schilder

Espero que sí. En los países bajos (Holanda, Dinamarca y Noruega), los médicos

no están contra los antibióticos para el tratamiento de la OMA. En verdad, se cree que en la mayoría de los casos de OMA no es necesario tratar a los niños con antibióticos.

Me gustaría contar porque en Holanda se practica el uso restrictivo de antibióticos en los casos de OMA, como hacemos y cuales son las consecuencias de esta política.

Esta práctica restrictiva con relación a los antibióticos está basada en un estudio publicado en 1981, en Lancet, por Louk Van Buchem, que realmente modificó la práctica en Holanda. Fueron incluidos 171 niños con síntomas y signos de OMA, con edades entre los 2 a 12 años. El diagnóstico fue realizado tanto por el médico de familia y por un otorrinolaringólogo. Creo, por tanto, que a pesar de las críticas a este estudio, el diagnóstico fue hecho de forma correcta.

Esos niños con OMA fueron randomizados en cuatro grupos: El primer grupo no fue tratado, el segundo grupo fue sometido apenas a miringotomía, el tercer grupo solo usó amoxicilina y el cuarto grupo fue sometido a miringotomía más amoxicilina. Esos niños fueron revisados a las 24 horas y los siete días. Los resultados obtenidos fueron bastante interesantes, como por ejemplo con relación al dolor. En las primeras 24 horas, cerca del 70% de los niños de los grupos 1,2 y 3 no tenían dolor y el grupo sometido a miringotomía más antibiótico tenía una ligera diferencia, pero no significativa. En el día 7, también no hubo diferencia significativa entre los grupos en lo que respecta al dolor.

En cuanto a la fiebre, resultados semejantes fueron obtenidos. Pudo haber alguna diferencia, más la variación no fue significativa entre esos cuatro grupos de tratamiento. Entonces, con base a esos resultados, en Holanda se adoptó una política en que los niños con OMA son observados por 48 horas, antes de tomar la decisión de usar antibióticos. Van Buchem publicó un estudio en 1985 con casi 5.000 niños con OMA, con edades mayores de 2 años, seguidos por un período de 17 meses, por varios médicos del área de atracción. Todos esos niños fueron observados inicialmente sin prescripción de antibióticos. Es importante enfatizar que, la no administración de antibióticos en el caso de OMA, no significa no tratar. Los niños deben ser medicados con analgésicos adecuados. Es este estudio también fueron usadas gotas nasales, que ya no son usadas actualmente. Más del 90% de esos niños se recuperaron en un período de 3-4 días.

Ese estudio de Van Buchen fue extremadamente criticado por varias razones. Estas críticas fueron publicadas en diferentes lugares y por diferentes autores. Pero estudios recientes, inclusive el mencionado por Ellen hoy, llegaron a resultados semejantes. Entonces en estos 20 años, pocas cosas han cambiado.

Estos estudios recientes muestran que la historia natural de la OMA presenta un curso natural extremadamente favorable y el 80% de los niños están libres de síntomas en el décimo cuarto día después del inicio de los síntomas de la OMA. El curso natural es muy bueno. Estos meta-análisis muestran que el efecto de los antibióticos en la OMA es limitado porque el curso natural es extremadamente favorable. Los meta-análisis también muestran que, algunos niños medicados con antibióticos, les va mejor que sin antibióticos, pero es preciso tratar un número grande de niños para que encontrar mejoría en apenas uno de ellos.

¿Cómo funciona la conducta holandesa y cómo fue implementada? La directriz publicada por el Colegio Holandés de Médicos de Familia (también disponible en su website) recomienda que en niños mayores de 2 años, el tratamiento debe ser sintomático. Solo si el niño tiene alto riesgo, como los niños con síndrome de Down o con malformaciones craneofaciales. Los niños con episodios recurrentes de OMA deben ser medicados con antibióticos. Los niños que tienen un curso irregular de la OMA, otorrea o fiebre irregular por más de tres días u otorrea por más de 14 días, deben ser medicados con antibióticos.

En niños entre 6 meses y 2 años, el seguimiento debe ser más cuidadoso, porque son niños inmunológicamente inmaduros. Inicialmente pueden ser tratados con descongestionantes nasales y analgésicos, o sea, tratamiento sintomático, pero es muy importante explicar a los padres que el niño debe ser re-evaluado a las 24 horas. Solamente niños de grupos de alto riesgo o niños que no mejoran después de 24 horas o con otorrea persistente deben ser medicados con antibiótico. Y para los niños menores de 6 meses de edad, debe administrarse amoxicilina por una semana.

Tenemos panfletos y cartillas que informan a los padres sobre las directrices, disponibles en las farmacias y en los consultorios. Así, los padres saben lo que se espera de ellos y cuando deben llevar a su hijo de vuelta al consultorio. Como resultado de esas directrices, en Holanda, apenas un de tres pacientes con OMA es medicado con antibióticos, mucho menos que en otros países (porcentaje de pacientes tratados con antibióticos para OMA: EUA 98%, Australia 98%, Gran Bretaña 97%, Israel 91%, Bélgica 95%, Holanda 31%. Froom et al, BMJ 1990).

Los médicos tienen miedo de las complicaciones de la OMA, como la mastoiditis aguda, y por tanto, tienden a dar antibiótico. Las tasas internacionales de mastoiditis aguda en países con diferentes niveles de prescripción de antibióticos fueron evaluadas hace unos años. Lo que queríamos saber era: ¿la incidencia de mastoiditis aguda es mayor en nuestro país que en otros lugares?

El estudio fue realizado por Van Zuijlen et al. (PIDJ 2001). Mostró que la incidencia de mastoiditis aguda es un poco mayor en nuestro país (antibióticos dados en 30% de los casos de OMA) y en Noruega y Dinamarca también, comparado con otros países en que se da antibiótico con mayor frecuencia, más la diferencia es de aproximadamente apenas 2 casos por cien mil personas por año. Por tanto, la diferencia que existe, no es muy grande.

En los años 80's fue adoptada en Holanda esta política de conducta de observación cuidadosa y fué observada la incidencia de mastoiditis en los últimos 20 años, más la diferencia entre los años 80's y el año 2000 es de apenas 1 caso por 100 mil personas por año.

¿Y cuáles son las ventajas de no administrar antibióticos a todos los niños con OMA? Considerando el índice de incidencia de OMA de 12 mil por 100 mil niños por año, si la prescripción de antibióticos fuera reducida en 65%, dejaríamos de hacer casi 8.000 prescripciones de antibióticos.

Si consideramos que entre 20-25% de los niños que reciben antibióticos tienen efectos colaterales, podemos calcular que podríamos impedir que 1.600 niños tuviesen efectos colaterales causados por los antibióticos.

El número necesario de niños con OMA a ser tratado, con el objetivo de evitar un episodio de mastoiditis aguda, es muy elevado. Se estima que la incidencia de mastoiditis aguda en esos niños con OMA es de 0,4 por mil, de acuerdo con el estudio de Van Buchem. Para evitar un caso de mastoiditis tendríamos que tratar 2.500 niños. Pero sabemos que no podemos prevenir todos los casos de mastoiditis tratando todos los episodios de OMA con antibióticos. Si apenas 50% pudiesen ser evitados, el número de tratamientos necesarios para esa prevención sería de 5.000 niños.

Concluyendo, se cree que esa política expectante segura y cuidadosa es posible de ser aplicada, no solo en Holanda, sino también en otros países. Déjeme enfatizar, que eso no significa que no se cuide a esos niños. Ellos deben recibir analgésicos y los médicos deben instruir a los padres con cuidado para que vigilen a sus hijos y vuelvan a la consulta en el momento en que perciban un empeoramiento de las condiciones del niño.

Ron Dagan

Entonces, han escuchado dos opiniones diferentes, llevadas de cierta forma a sus extremos. Vamos a las réplicas, primero Ellen y después Anne.

Ellen Wald

La Dra. Schilder presentó datos sobre el abordaje holandés para el tratamiento de la OMA. Muchos de sus datos son basados en los estudios de Van Buchem y sus colaboradores. Antes de discutir esos resultados, vale la pena calcular la diferencia, esperada en términos de resultados cuando los niños son tratados con antibióticos eficaces comparados con placebo.

La bacteriología de la OMA es la siguiente: *Streptococcus pneumoniae* 35%, *Haemophilus influenzae* 25% y *Moraxella catarrhalis* 15%. La bacteria más agresiva es el *S. pneumoniae*. Cuando este microorganismo es la causa de la OMA, se espera la cura bacteriológica espontánea en 15% de los casos. Por otro lado, cuando *H. influenzae* y *M. catarrhalis* son la causa de la OMA, se espera la cura espontánea de 50 a 75%, respectivamente. Infelizmente, no hay como diferenciar los casos de OMA por *S. pneumoniae* de los causados por *H. influenzae* o por *M. catarrhalis*.

Teóricamente, de cada 100 casos de OMA diagnosticados con criterios otoscópicos restrictivos se espera lo siguiente: cuando las bacterias son aisladas 30 (30%) pacientes tendrán una curación espontánea sin terapéutica antimicrobiana específica. Hagamos las cuentas: en 35% de los niños con *S. pneumoniae*, 15% tendrían una curación espontánea. En 25% de los niños con *H. influenzae*, 50% tendrían una curación espontánea, o sea, 13 pacientes. Finalmente, en 15% de los niños con *M. catarrhalis*, 75% tendrían curación espontánea, sumando otros 12 pacientes curados espontáneamente. Por lo tanto, el 42% de los niños no tendrían una curación espontánea. Por otro lado, alrededor de 50% de las OMA tienen patógenos que necesitan de antibiótico.

Esta estimación es explicada por el estudio de Kaleida en que, algunos niños con más de dos años, definidos por criterios específicos, como portadores de una otitis media grave, no respondieron al tratamiento durante el tiempo que recibieron placebo.

¿Cómo esas diferencias podrían pasar desapercibidas en un estudio? De la siguiente forma: los criterios de inclusión no son rígidos y los niños estudiados presentan otitis media con efusión y no OMA.

Los niños no son randomizados de la población de niños con OMA, pero si son escogidos porque tienen una oportunidad mayor de responder a medidas conservadoras. La estimación relativa del dolor es evaluado de forma inapropiada, y finalmente, se usa antibiótico en dosis bajas para que el efecto benéfico sea diluido.

En el estudio de Van Buchem se estudió niños con más edad. La edad pico fue de 4-5 años. Los niños eran excluidos si había episodios anteriores de otitis media con efusión o si habían sido tratados recientemente. Independientemente de la edad, los niños fueron tratados con amoxicilina 250 mg tres veces al día. Esta es la dosis de 36 mg/kg/día para un niño de cinco años y 18 mg/kg/día para un niño de 12 años. Los criterios de selección basados en evidencia otoscópica de OMA fueron incipientes. Apenas 60% del grupo estudiado tenía abultamiento timpánico. El dolor era evaluado a las 24 horas y a los 7 días. El verdadero efecto benéfico del antibiótico sobre el dolor es visto a las 48-72 horas.

Little et al, del Reino Unido, también realizó estudios en que los antibióticos eran comparados con conducta expectante. El estudio más reciente en el 2001 fue "Pragmatic randomized controlled trial of prescribing strategies for childhood acute otitis media". Pero una vez más, los niños estudiados tenían más edad: 60% de los niños tenían más de 3 años. Los criterios otoscópicos de inclusión no fueron restrictivos. Los niños que eran juzgados como muy afectados no fueron incluidos. Un grupo de padres de 36 niños del total de pacientes (o 24% del grupo) recibieron prescripciones de antibióticos más tardíamente (exactamente lo que habíamos predicho). Podemos apenas imaginar que esas diferencias serían aún mayores si los niños más jóvenes y más enfermos fueran incluidos.

En resumen, a pesar del cuerpo de datos sobre la experiencia de la conducta expectante, podemos cuestionar la fuerza de estas evidencias. El hecho que los datos no fueran más contundentes puede ser explicado por la característica de muchos niños que tenían una OME y no una OMA. Si usamos criterios precisos para el diagnóstico de esta patología, uno de cuatro niños puede beneficiarse del antibiótico. Este valor puede ser aún menor en niños menores de 2 años y en niños con otros factores de riesgo para resultados peores, como infecciones recientes. La estrategia que debe ser adoptada es incentivar programas educacionales que puedan mejorar las habilidades otoscópicas de los clínicos y garantizar un diagnóstico más preciso.

Ron Dagan

Gracias Ellen. Aparentemente Anne aún está llena de vida, por tanto, ahora es su turno de intentar "liquidarla".

Anne Schilder

Conuerdo que es muy importante diagnosticar la otitis media correctamente. También es importante la realización de estudios con niños cuyo diagnóstico de OMA sea establecido por criterios rígidos. Entretanto, estas no son las circunstancias que tenemos en nuestra práctica diaria, como médicos o como

clínicos generales. No tenemos acceso fácil al microscopio y, en muchos países, la otoscopia neumática no es practicada y ciertamente no podemos hacer miringotomía y cultivo, y tener certeza de que el diagnóstico está correcto, y por tanto, poder iniciar la antibioterapia. En general, vemos niños con diagnósticos más o menos certeros de OMA. Los estudios incluidos en el meta-análisis muestran que, de manera general, esos niños tienen una buena evolución sin antibiótico: 80% por lo menos se curan en dos o tres días. Por tanto, es posible observar con cuidado a esos niños. Pero lo más importante es tener certeza de que el médico también tenga condiciones de observar al niño.

La otra cuestión que usted mencionó, sobre muchos estudios que excluían los niños con menos de dos años de edad. Creo que es correcto pues esos niños son diferentes desde el punto de vista inmunológico de los niños mayores, y son esos niños los que precisan de ser observados con más cuidado. En el caso de no poder observar con más cuidado, es mejor administrar un antibiótico, sin embargo los estudios que muestran beneficios de los antibióticos en ese grupo etario son limitados.

Finalmente, al leer el relato de la Agency for Health Care Quality and Research (AHCQR), una de las cosas más notables es que no se encontró un antimicrobiano mejor que la amoxicilina. El relato también mostró que no importaba el tipo de medicamento administrado para la OMA, la duración de la administración, una o tres veces al día, uno o tres días para azitromicina, o un curso de 10 días de otro fármaco. Todos llevaron al mismo resultado, o sea, 90% de curación en tres días. Eso induce un pensamiento: ¿Si los antibióticos de hecho ayudan significativamente a los niños con OMA?

Ron Dagan

Hemos escuchado aquí la visión de dos diferentes especialistas que no comparten la misma opinión. Estoy muy contento que ellas hayan sobrevivido, pues son amigas mías, y ahora voy a hacer mis comentarios. Algunos son más favorables para un lado o para el otro, pero me gustaría resaltar algunos puntos que detecté gracias a mi experiencia en casos de otitis y investigaciones para dar un cierto equilibrio, que también van a causar nuevos cuestionamientos.

Vamos a comenzar con el primer punto, el estudio de Damoiseaux et al (BMJ 320:350-54, 2000), que justifica el no uso de antibióticos en grupos de niños muy pequeños, con menos de 2 años. Parece ser un buen estudio porque es randomizado, doble ciego e involucró a muchos médicos. Incluyó 240 niños, todos con menos de 2 años, con diagnóstico de OMA criterios clínicos bastante claros. Los principales criterios fueron la persistencia de síntomas en el día 4, persistencia de fiebre y/o dolor o llanto, uso de analgésicos, otoscopia en el día 4 y 11 y timpanometría a la semana 6.

Un punto difícil de este estudio es que había 53 médicos, no pediatras sino clínicos generales para 240 niños, lo que resulta en una media de alrededor de 5 niños por médico en el estudio, lo que resulta difícil de ser seguido una vez que se ha randomizado. Otro punto difícil es que el diagnóstico de OMA no estaba muy claramente definido. Todos los niños que habían recibido antibióticos en las últimas cuatro semanas fueron excluidos y estos son generalmente niños de

alto riesgo. También se excluyeron los niños con compromiso de la inmunidad, anomalías craneofaciales y síndrome de Down. De esos 425 niños que vieron con el diagnóstico de OMA, apenas 362 podían ser incluidas en el estudio y apenas 240 fueron randomizados. La primera pregunta es: ¿Por qué la mitad de los niños identificados con OMA no fueron incluidos en el estudio? 15% fueron excluidos por causa de los criterios de exclusión, 31 habían recibido antibióticos en las últimas 4 semanas por otitis, y talvez los autores no quisieron estudiarlos porque los juzgaron de muy alto riesgo, además de que tuvieran de hecho una dolencia subyacente. De los randomizados, los médicos consideraron que para 27 sujetos no sería adecuado no tratarlos con antibiótico, por lo tanto ellos recibieron antibiótico inmediatamente. Entonces, teníamos 58 niños de alto riesgo.

Ese estudio incluyó 240 niños de bajo riesgo y 58 niños de alto riesgo no fueron estudiados. Bien, aún no he dicho las conclusiones. Entonces, a pesar del bajísimo riesgo, hay una serie de diferencias entre los dos grupos. 22% de los niños con síntomas persistentes estaban en el grupo placebo. Hubo 9% - a pesar de no ser significativo - de niños con falla clínica al día 11. Presentaron un día más de fiebre y un día más de dolor. Podemos preguntar, ¿Qué diferencia hace un día, 8 o 9 días de dolor? Más tenemos que considerar este punto, ya que los padres en realidad tienen una perspectiva muy diferente porque dieron 78% más analgésicos a esos niños que sufrieron más.

Como médicos miramos la resistencia a los antibióticos y los resultados. En cuanto los padres se preocupan con el sufrimiento de sus hijos y tuvieron que dar prácticamente el doble de analgésicos a esos niños. Nosotros, al leer un artículo, generalmente recordamos la última línea del resumen - este resumen decía básicamente que 7-8 niños con 6-24 meses de edad con OMA precisan ser tratadas con amoxicilina para que un niño tenga mejoría sistemática en el día 4. Dice también que no es suficientemente importante el hecho de prescribir antibióticos para todos los niños con OMA. Por tanto, la conducta expectante en la primera consulta es justificada en esos niños. En verdad, este estudio no observó una conducta expectante. Y ahora, los residentes y médicos jóvenes que atienden a un niño con abultamiento, hiperemia, con 11 meses de edad, fiebre, no quieren dar antibiótico por causa del estudio de Damoiseaux, y ciertamente esos niños no fueron incluidos en el estudio. Recuerden esto, el estudio es excelente, pero también tenemos que recordar las limitaciones que de hecho, nunca fueron mencionados por el autor en la discusión.

El segundo punto es que los niños que realmente necesitan antibióticos - y ya Ellen dijo esto - quién precisa de antibióticos, los necesita igual. Cuando tenemos niños con abultamiento, y drenamos buscando pus y microorganismos, y después de algunos días drenamos para ver la respuesta, entonces esos niños tienen una otitis comprobada y son el grupo a ser estudiado para ver el efecto real de los antibióticos. Porque si hacemos estudios con niños menores de 2 años con OMA normalmente hay un abultamiento y la presencia de pus y se confirma por timpanocentesis. Por tanto, la OMA está 100% confirmada. Solo consideramos los niños que tienen cultivo positivo, con 100% de confirmación bacteriológica de OMA. Se trata de un estudio prospectivo con seguimiento cuidadoso de cada

niño por especialistas en cada consulta. Y apenas cuando se hace un estudio bacteriológico, se puede asociar el estado clínico con el bacteriológico (que es la esencia de cada estudio con antibióticos) y las conclusiones clínicas.

Lo que se ve en estos estudios (hay dos comprobaciones: el grupo americano de Susan Carlin y nuestro grupo) es que básicamente los resultados son los mismos: en caso de cultivo positivo, después de un seguimiento de 3-7 días, tenemos casi 40% de fallas clínicas, en cuanto que si los microorganismos desaparecen en ese mismo período, tenemos menos de 10% de fallas clínicas. Por tanto, esos primeros son niños que si no reciben antibiótico no estarán bien en pocos días. Recuerden eso.

Ahora el tercer punto. Ustedes escucharon la discusión aquí sobre dar antibióticos o no. Mi gran problema no es prescribir antibióticos o no prescribir, más el hecho de que no todos son iguales, hay buenos antibióticos y hay antibióticos terribles, hay algunos peligrosos que no añaden nada y causan varios problemas.

Vamos a ver cuales son los antibióticos normalmente prescritos para otitis media – cefuroxime axetil, amoxicilina/clavulanato, ceftriaxone y azitromicina. Cuando se examina la erradicación del *Streptococcus pneumoniae* con placebo, la permanencia es casi del 100% en los tres días siguientes, como Ellen nos dijo. Todos esos son excelentes representantes de la era antibiótica con susceptibilidad y sin resistencia. Este es el problema cuando se tiene resistencia: algunos de esos medicamentos no están muy lejos del placebo.

Lo mismo vale para *Haemophilus influenzae*. El placebo destruye el 50% en algunos días. Como podemos ver, algunos medicamentos tienen buena respuesta, otros tienen pésima respuesta. Esto me lleva a decir algo muy importante: un fármaco que no logra una erradicación mejor que el placebo es peor que placebo. Primero por causa de los eventos adversos. Vamos a decir que en 1000 niños con OMA causada por *Haemophilus influenzae* beta-lactamasa positivo, la amoxicilina aislada hace como placebo, no hace nada.

Si usted prescribe solo placebo tendrá “n” casos que no responderán, pues no responden al placebo. Pero si da amoxicilina, tendrá “n” casos que también no responden (más 50 casos de diarrea).

Si el antibiótico no es adecuado, causa eventos adversos y no logra mejorías. Y peor es que él tiene un efecto ambiental.

Voy a continuar con esta línea. Pretendo mostrar que hay antibióticos que son peores que otros. Mas es importante entender que en la administración sistémica de los antibióticos usted trata no solo al pequeño órgano afectado por la otitis, sino que todo el cuerpo es afectado. Inmediatamente que el antibiótico llega a la flora, donde hay billones y billones de microorganismos, inclusive los patógenos de la próxima infección. Esto incluye la orofaringe, la nasofaringe, la piel y otros. Y esos antibióticos matan los microorganismos que tienen una concentración inhibitoria mínima (CIM) suficientemente baja como para ser muertos y durante este período el niño se transforma en un tipo de medio selectivo, que solo puede aceptar o dar organismos resistentes que no responden al antibiótico. Por tanto, ese niño se vuelve un peligro para sus amigos y para si mismo en la próxima infección. Los antibióticos son promotores de resistencia. Déjenme mostrarles

algo de nuestros días. Al aumentar la resistencia en la nasofaringe, se aumenta la resistencia en la otitis, de donde vienen los microorganismos, se aumenta el índice de falla, usted tendrá más uso de antibióticos, y así se crea un círculo vicioso este crecimiento exponencial es la resistencia a los antibióticos.

Voy a contarles algunos ejemplos de Israel, donde tenemos mucha resistencia. En Israel se observa resistencia al Bactrim (trimetoprim/sulfametoxazole) en la OMA. En niños con OMA tratados con Bactrim, se observó que en el primer día 34% tenían *Streptococcus pneumoniae* resistentes al Bactrim y 3-5 días después el número de niños con *Streptococcus pneumoniae* resistentes al Bactrim se duplicaron y cayó un poco hasta el fin del tratamiento. Al terminar el tratamiento no pasó nada, los niños continuaron cargando ese tipo de microorganismo resistente.

Pero esto no es todo, tenemos organismos multi-resistentes y los que resisten al Bactrim pueden también resistir también a la penicilina. Se puede seleccionar la resistencia a penicilina administrando Bactrim. De los niños que recibieron Bactrim, el 21% tenían resistencia a la penicilina y en pocos días, se había duplicado. Por tanto, el Bactrim ya no funciona más para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Con esto el uso de esta droga no favorece la curación, más duplica el número de personas que tienen microorganismos resistentes.

La azitromicina es una de las drogas que no hacen bien en la otitis, les voy a mostrar que hace en la nasofaringe. Ahora en Israel tenemos 25% de resistencia a azitromicina y resistencia a múltiples drogas. En un estudio reciente, cuando los niños recibían azitromicina (siendo azitromicina y eritromicina la misma cosa), 51% estaban colonizadas con microorganismos susceptibles a eritromicina y luego del inicio del tratamiento los susceptibles desaparecieron durante todo un mes, no volvieron a surgir porque azitromicina es una droga de larguísima acción. Cuando consideramos la resistencia a azitromicina, en tres días doblamos el número de pacientes colonizados por cepas resistentes a azitromicina y eso permanece durante todo un mes. O sea, vean lo que pasa. En el principio, teníamos 51% de portadores de susceptibles y 13% de resistentes, un mes después, apenas el 7% son susceptibles y 41% son resistentes. La diferencia es estadísticamente significativa y es muy preocupante. Más cuando encontramos resistencia a múltiples drogas, a tres o más drogas, y encontramos el mismo tipo de curva con significancia altamente estadística.

Así, no solo las drogas no funcionan bien sino que son bastante peligrosas. Hay un artículo reciente que muestra que en comunidades donde hay multi-resistencia, hay más infecciones invasivas en niños hospitalizados o no y en ancianos. Por tanto, el impacto no es mínimo y si bastante significativo.

Si unimos toda la literatura y la resumimos, tenemos como las peores drogas a la Azitromicina y el Bactrim, los macrólidos dados dos veces al día. Las penicilinas son las más seguras - penicilina, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato. Más recuerden - y miren que Anne dice esto con bastante énfasis – la droga más segura es el placebo. Es aquella que no causa ningún daño al ambiente. Recuerden, se puede pagar el precio ahora con más complicaciones relacionadas a la OMA, más

con el uso inadecuado de los antibióticos tendremos más complicaciones en el futuro.

Y mi último punto es: ¿Qué va a hacer el antibiótico de aquí a dos, tres, o cuatro meses? ¿Será que de hecho son útiles para el microorganismo? ¿O ayudan a aliviar los síntomas? Yo no se la respuesta y nadie más tampoco.

Quiero mostrarles que la situación puede ser problemática y que tal vez los antibióticos no están tan bien como creíamos.

Hay un estudio muy famoso, de Fromm, mencionado por Anne, en que los autores estudiaron en cuatro países como los clínicos generales trataban a los pacientes (casi 4000 niños). En dos países daban menos antibióticos y en los otros daban más, hasta 85% a 98%. Fíjense ahora en otra pregunta: ¿Qué pasa un mes después de ser tratado el niño? Después de que usted trata una otitis ¿Qué pasa con ese niño cuando es tratado y cuando no es tratado? La respuesta es: cuando tratamos a los niños con menos de 2 años de edad, el 80% quedan bien (si tenían entre 13 y 30 meses, quedaban bien). Ahora, ¿Qué sucede si usted no los trata? Los niños quedaban mucho mejor. Hay muchas críticas que se pueden hacer: trataron apenas aquellos casos menos graves, tal vez los que fueron tratados no tenían OMA, son países diferentes... Los principales pacientes no tratados eran holandeses, y sabemos que son diferentes de nosotros, piensan de manera diferente. Tal vez los no tratados no tuviesen OMA, pues no sabemos como hicieron el diagnóstico. Más ¿Y si eso fuera verdad? ¿Y si cuando usted no tratara obtuviera un resultado mejor dos meses después?

No hay duda que el mejor estudio sobre casos graves fue hecho por Kaleida, que evaluó amoxicilina *versus* placebo en un estudio doble ciego, considerando varios desenlaces clínicos.

Y como Ellen dice: con placebo, 24% fallan y cuando se ofrece la amoxicilina solo 4% fallan. Esto es muy impresionante, más el autor no se limitó a esto y observó dos semanas adelante, no había diferencia, más 6 semanas después había más exudación entre los niños tratados que en los no tratados. Entonces la pregunta es: ¿Por qué hay más efusión asociada al uso de antibiótico? Usted acorta la enfermedad. Hay algunas referencias en la literatura. Hay un estudio experimental con otitis por el *Streptococcus pneumoniae* en que se trató con penicilina o sin ningún agente. Se observó la eliminación de los microorganismos con la penicilina, más, cuando se usa la penicilina los leucocitos aumentan y la respuesta inflamatoria aumenta también. Quien sabe si los antibióticos generan una inflamación más fuerte en los primeros días haciendo que halla más exudado en el futuro.

¿Será que eso es bueno? ¿Malo? O no importa si hay efusión dos meses después. Yo no se la respuesta, más tengo otras preguntas. ¿Será que tenemos que dar antibióticos luego del inicio o juzgar por la regla de los dos días de fiebre? Cuando usamos antibiótico no sabemos cual es el resultado en el futuro, por tanto, no sabemos lo que hacemos a ciencia cierta.

En mi opinión, si tuviéramos que ser equilibrados, diría que no sabemos lo que estamos haciendo. Podemos por lo menos decir que problemas en el diagnóstico y un diseño inadecuado de los estudios son responsables por muchas de las confusiones con relación al beneficio de los antibióticos.

Ahora, si los casos de OMA son bien diagnosticados, los antibióticos son claramente benéficos, especialmente en grupos de alto riesgo bien definidos. Por otro lado, cada vez que tratamos con antibióticos estamos lentamente matando los medicamentos y caminando a un período en que los antibióticos serán menos eficientes.