

Un Niño de 15 Meses de Edad con Otitis Media Recurrente

Jack Paradise

Dr. Reynolds: Sam es un niño de 15 meses que presenta otitis media recurrente. Vive cerca de Boston con su madre, padre, hermano mayor saludable de 2 años 9 meses. Sam se queda en casa con personas que cuidan de él mientras sus padres trabajan fuera. Nació a término en octubre del 2000 en el segundo parto cesárea iterativa de su madre, con 37 años y saludable, 2da gesta, sin complicaciones, Sam fue sometido a triage neonatal normal al nacimiento. A los 5 meses presentó su primer episodio de otitis media aguda, manifestada por perforación espontánea y drenaje de pus del oído izquierdo. Fue tratado con amoxicilina 80 mg/Kg/día y la membrana timpánica se presentó intacta en la consulta siguiente.

En mayo, junio(2 veces), agosto, septiembre y noviembre del 2001, Sam tuvo más de 6 episodios de otitis media aguda sin perforación. Su pediatra, el Dr. T., observó que los diagnósticos eran basados en otoscopia neumática, mostrando pus detrás de la membrana timpánica inmóvil cuando el paciente estaba sintomático, con síntomas de gripe, irritabilidad y/o fiebre. Sam fue tratado con amoxicilina, azitromicina y amoxicilina-clavulanato. Al retornar a las consultas presentaba membrana timpánica normal entre cada episodio.

Al comienzo de diciembre del 2001, el Dr. T., discutió los méritos y riesgos relativos de la conducta expectante, profilaxis con antibióticos y colocación de tubos de timpanostomía con los padres de Sam. En el momento de la entrevista la Sra. G. Madre de Sam, relató que él ya tomaba amoxicilina profiláctica 250 mg/d durante 1 mes y no había presentado otro episodio de otitis media aguda.

La historia clínica previa de Sam presentaba una fractura de radio y cubito derechos. Había presentado crecimiento normal y alcanzado los marcos del desarrollo en el período esperado. Sus vacunas estaban al día, inclusive la vacuna conjugada contra pneumococo. La única medicación que tomaba era amoxicilina: no presentaba alergia medicamentosa. No estaba expuesto a humo de cigarro. La historia familiar incluía primos en primer grado de lado paterno con otitis media recurrente. Al examen físico se presentó como un niño de 15 meses saludable. Su peso era aproximadamente de 10 kilos (percentil 25), altura 80 cm (percentil 50) y perímetro cefálico 50 cm (percentil 95). El resultado del examen otoscópico fue normal bilateralmente.

Sam no había sido sometido a examen de audición desde el nacimiento. El nivel de IgG estaba en el límite inferior cuando fue evaluado en septiembre del 2001, en 288 mg/dl (normal para la edad = 300-1.500 mg/dl). El nivel de IgA también estaba en el límite inferior de lo normal.

Sus padres estaban frustrados con las infecciones recurrentes del oído y esperaban que el antibiótico profiláctico pudiese evitar futuras infecciones.

La Sra. G., madre de Sam: su visión

Sam no tenía ningún problema de salud hasta que las infecciones comenzaron. Creo que el diagnóstico inicial fue cuando él tuvo una gripe. Lo llevé al médico y

él estaba lloroso y el pediatra examinó sus oídos y dijo que él tenía una infección también.

Creo que Sam se contagia de las gripes de mi hijo mayor. Cuando Sam presenta gripe, sabemos que él tiene alguna cosa más porque comienza a jalar sus orejas, o despierta en medio de la noche. El no hace esto cuando está bien.

Mi marido y yo realmente estamos en contra los tubos- no hay garantía que ellos van a funcionar y otro punto negativo para nosotros es que es necesario anestesia. Pero yo creo que hubo varios casos en que funcionó bien y tanto los padres como el niño no precisaron lidiar con los efectos adversos del antibiótico. Nuestra preocupación con relación a los antibióticos es que Sam pueda desarrollar algún tipo de resistencia.

Mi hijo toma diariamente antibióticos. Hasta ahora, funcionó bien. No hubo efectos colaterales. Él parece estar bien, nosotros estamos felices con esta conducción.

Yo quisiera saber más sobre las tasas de suceso de los tubos de ventilación, los pros y contras de los antibióticos. ¿Por cuánto tiempo serán utilizados los antibióticos y cual es el tiempo usual para garantizar que no haya otras infecciones?

Dr. T., el pediatra de Sam: su visión

Sam es un niño saludable cuyo principal problema es la infección a repetición de oído, que comenzó cuando él tenía de 5 a 6 meses y continuó hasta recientemente.

Él tuvo una infección otológica cada mes, que es más frecuente que la media.

Cada vez que tenía infección, sentía mucho dolor, difícil de controlar, dificultad para dormir, causando ansiedad e incomodidad en toda la familia.

Decidimos usar profilaxis antibiótica porque a pesar de los innúmeros efectos colaterales, evitaría la cirugía que a pesar de ser una cirugía de pequeño porte, es un gran paso en términos físicos y fisiológicos y un gran impacto emocional para los padres.

En mi experiencia, los padres quedan satisfechos con la colocación de los tubos de ventilación. Tengo algunos pacientes en que los tubos funcionaron como un milagro para y no hubo otra infección después de su colocación. En otros oídos, las infecciones continuaron.

Cuáles son las informaciones más actualizadas en términos de evidencias de resultados de uso de tubos? Tengo conocimiento en la literatura sobre el uso de tubos de ventilación en casos de otitis media con derrame, pero me gustaría saber cuales son las novedades sobre el uso de tubos en infección aguda recurrente.

La encrucijada: preguntas para el Dr. Paradise

Cómo definir otitis media aguda recurrente? ¿Cómo hacer el diagnóstico? Cuál es la epidemiología de la otitis media? Cuáles los factores de riesgo? Cuál es la bacteriología y el tratamiento recomendado para otitis media? Cuál es la conducta cuando el niño presenta otitis media recurrente? Cuales son las indicaciones, beneficios, riesgos y evidencias disponibles para eliminar el tratamiento de otitis media recurrente ya sea con antibióticos profilácticos o tubos de ventilación? Qué evidencias dan soporte a la conducta expectante? Cuál es el tratamiento recomendado para otitis media serosa? La nueva vacuna pneumocócica previene la otitis media recurrente? Qué recomendaría para Sam?

Dr. Paradise

La otitis media es un término general para la inflamación del oído medio. La

infección es una de las causas de inflamación pero no puede ser la única. La diferencia entre inflamación e infección es importante porque la conducta racional contra la otitis media comienza con la determinación de presencia de inflamación infecciosa o no en su naturaleza.

El *continuum* de la patología del oído medio presenta dos componentes principales: otitis media aguda (OMA) y otitis media con efusión (OME). La otitis media con efusión persiste por semanas o meses después de la OMA y consiste en la inflamación no infectada acompañada de efusión. La otitis media con efusión es también llamada no supurativa, serosa o secretora. La otitis media con efusión parece ser la forma más usual de otitis media en lactantes. En un estudio prospectivo de 742 primeros episodios de otitis media recurrente durante el primer año de vida, 139 episodios (18,7%) eran diagnosticados como OMA y 603 episodios (81,3%) eran OME¹. En el mismo estudio, de 228 episodios de OMA que ocurrieron en el primer año de vida, 107 (46,9%) se desarrollaron en lactantes que ya tuvieron OME en la consulta anterior¹. Por lo tanto se supone que Sam puede haber presentado derrame en el oído medio en la consulta anterior en la que fue detectada la OMA. La distinción entre OMA y OME con base clínica en general es bastante directa, pero como cada una de ellas se puede transformar en la otra, cualquier hallazgo físico o esquema para distinción entre ellas es de cierta manera arbitraria². El diagnóstico certero en ambas formas de OM en lactantes y niños es en general difícil. En la OMA, los síntomas son altamente variables. Lo más característico es el dolor, en general se manifiesta al tocar o jalar las orejas. Fiebre, irritabilidad y otros síntomas no específicos pueden estar presentes o pueden no haber otros síntomas³. En la OME los síntomas si presentes, en general no son aparentes y la pérdida auditiva conductiva asociada normalmente no es detectada. En el examen otoscópico, el tímpano está en general oscurecido por cerumen, cuya remoción puede ser difícil y llevar largo tiempo⁴. Las alteraciones de la membrana timpánica (MT) pueden ser sutiles y difíciles de visualizar⁴, y tanto el diagnóstico excesivo cuanto el subdiagnóstico son comunes. Así en un estudio con imágenes en video de exámenes de otoscopia neumática, la proporción media de diagnósticos correctos por los pediatras fue de 50% (25%-73%) y del otorrinolaringólogo fue de 73% (48%-88%)⁵. Sin embargo otros estudios de precisión diagnóstica de otoscopia neumática realizadas por pediatras clínicos presentaron resultados favorables: un estudio encontró sensibilidad y especificidad de 92% y 83% respectivamente⁶. En otro estudio la precisión diagnóstica varió de 85% a 97%⁷. De esta forma en situaciones clínicas pediátricas, el padrón oro de diagnóstico de OM es la apariencia de la MT en otoscopia neumática. El diagnóstico de OMA normalmente comienza con la determinación de presencia o ausencia de efusión en el oído medio. Los signos físicos de efusión en el oído medio consisten en 2 o 3 señales de alteración de la MT: coloración blanca, amarilla o ámbar (o raramente) más enrojecida; opacificación causada por otro factor que no sea tejido cicatrizal, y disminución o ausencia de movilidad. Por otro lado en la OME, los niveles de líquido-aire o las burbujas de aire pueden ser visibles detrás de la MT^{2,4}. La ruptura de la MT con otorrea purulenta, como en el caso de Sam, es un signo cierto de OMA, pero la ruptura es una excepción que una regla. Pocas veces hay eritema aislado de la MT, en conjunción con dolor evidente y esto puede justificar el diagnóstico de OMA. Para dar soporte al diagnóstico de OMA en niños con efusión en el oído medio, la inflamación aguda debe estar presente. En general se manifiesta por la sensación de oído tapado o abombamiento de la MT, pero en algunos casos hay eritema

intenso o otalgia que parecen clínicamente importantes y pueden preceder el desarrollo del abombamiento^{2,4,8}. El eritema leve o moderado de la MT no justifica el diagnóstico de OMA en un niño con efusión en el oído medio porque el eritema puede resultar de llanto intenso o de manipulación del oído externo. De esta forma, síntomas asociados no específicos, como fiebre, irritabilidad, anorexia, vómitos y diarrea, no justifican el diagnóstico de OMA.

En contraste con los hallazgos de OMA, los hallazgos de la MT en OME son menos distintivos. Eritema y plenitud están ausentes o son leves y en general la MT está retraída. Coloración ámbar y opacificación pueden ser sutiles y difíciles de visualizar. Conforme se observó anteriormente el signo más significativo es el comprometimiento de la movilidad de la MT. Los métodos diagnósticos complementarios como timpanometría⁹ (sensibilidad 65%-90%, especificidad de 48%-91%)^{10,11} y pruebas de reflejos acústicos¹¹ (sensibilidad de 67% y especificidad de 87%)¹¹ pueden ser útiles en el esclarecimiento de los hallazgos otoscopios y para validar o invalidar el diagnóstico otoscópico. Sin embargo después del análisis, la decisión final debe ser el diagnóstico otoscópico del clínico.

Epidemiología y factores de riesgo

La definición de OMA recurrente es arbitraria. El criterio usado en muchos estudios es de recurrencia de 3 episodios en 6 meses o 4 en 1 año¹². La edad y la estación del año son los factores de riesgo más importantes; el pico de incidencia y prevalencia de OM ocurren durante los 2 primeros años de vida, particularmente entre los 6 y 12 meses de edad^{7,13,14}. En un estudio de Pittsburgh, en que hicimos un acompañamiento de 2.253 lactantes hasta 2 años de edad como parte de un estudio mayor sobre desarrollo infantil con relación a la OM en los primeros años de vida (estudio CD/OM), las proporciones de lactantes que desarrollaron 1 o más episodios de OM en 6,12 y 24 meses de vida respectivamente, fueron 48%,79% y 91%, y la proporción acumulada media fue de 20% en el primer año y 17% en el segundo⁷. En general cuanto antes tenga el niño un episodio, mayor será el grado de dificultad subsecuente de acuerdo con las medidas de recurrencia, gravedad y persistencia de la efusión del oído medio^{3,15,16}. La primera ocurrencia a los 5 meses de edad, como en el caso de Sam, no es incomún: en el estudio CD/OM, 24% de los niños que vivían fuera de las ciudades y 41% de los lactantes que vivían en los centros presentaban OMA y OME durante sus primeros 5 meses de vida⁷. Tener episodios recurrentes de OMA durante los meses de verano, como en el caso de Sam, es más incomún, pues la OMA es en general una patología del frío^{17,19}.

Del estudio CD/OM⁷ los principales factores de riesgo para OM recurrente y persistente sin ser la edad o la estación del año parecen ser el bajo nivel socio económico y la exposición a grandes grupos de crianzas, ya sea en casa o en la guardería. Por ejemplo, el porcentaje medio de días de efusión durante el primer año de vida fue de 30% en 153 lactantes que tenían seguro de salud pública de Medicaid y cuyas madres no habían completado el colegio, comparado con 16% en 380 lactantes que tenían seguro de salud privado y cuyas madres tenían nivel superior completo. Valores correspondientes fueron de 31,1% en 119 lactantes que estaban en guarderías con 5 o más niños comparados con 14,6% en 712 lactantes que no tenían exposición regular a otros niños⁷. En el caso de Sam, no había los factores de bajo nivel socioeconómico o contacto con otros niños, a pesar de él frecuentar grupos de recreación por períodos cortos de 3 días por semana y

sus gripes siempre asociadas a los episodios de su hermano. Factores de riesgo menos evidentes incluyen historia genética, sexo masculino, alimentación con fórmula en los primeros meses de vida y tal vez el grado de exposición al tabaquismo doméstico ⁷.

El papel que desempeñan los factores genéticos está claramente indicado por el alto grado de concordancia de la ocurrencia de OM entre gemelos y trillizos monocigóticos que entre gemelos y trillizos dicigóticos. En un estudio reciente, estimativas de discordancia para más de 3 episodios de efusión de oído medio en los primeros 2 años de vida fueron de 0,04 en gemelos y trillizos monocigóticos vs. 0,37 en gemelos y trillizos dicigóticos ($p=0,01$). Discordancia en más de un episodio de OMA fue de 0,04 en los casos monocigóticos contra 0,49 en los casos dicigóticos ($p=0,005$) ²⁰. Sam tiene primos en primer grado que presentaron OM recurrente, pero eso vale para todos los niños. No sabemos si Sam recibió seno materno, pero sabemos que no hay exposición a humo de cigarrillos. Finalmente, la OM es altamente prevalente en crianzas con algunas alteraciones congénitas, en especial fisura palatina ²¹ y Síndrome de Down ²².

Bacteriología

Bacterias patógenas pueden ser aisladas del exudado del oído medio en aproximadamente 75% de los casos de OMA; en los demás casos, los cultivos demostraron crecimiento o la presencia de no patógenos ^{13,23-25}. Tres patógenos predominan: *Streptococcus pneumoniae* en aproximadamente 30-50% de los casos, *Haemophilus influenzae* no tipable en aproximadamente 25-40% de los casos y *Moraxella catarrhalis* en aproximadamente 10-15% de los casos ^{13,23-25}. Los virus respiratorios (o RNA derivado de virus), especialmente los rinovirus y virus sincitial respiratorio (RSV) también pueden ser encontrados, en general asociados con las bacterias patógenas ²⁶⁻²⁸. Aun no se sabe si los virus aislados causan OMA. Sin embargo los virus en general determinan el ambiente para invasión bacteriana ²⁹ y puede haber amplificación del proceso inflamatorio e interferencia con la resolución de la infección bacteriana. ³⁰.

En niños con OME, los cultivos del líquido del oído medio en general son estériles, pero los patógenos del oído medio son recuperados en aproximadamente 30% de los casos ³¹⁻³⁴. En estudios recientes usando el ensayo de cadena de polimerasa, el DNA bacteriano fue encontrado en 77% y 95% de los casos ^{33,35} y el RNA viral en 30% de los casos ³⁴. No se sabe si estos hallazgos son evidencias de infección activa o restos fosilizados ³⁶.

Tratamiento antibiótico de la OMA

Tratar o no. El tratamiento de la OMA con agentes antimicrobianos es una rutina en los Estados Unidos y en otros países hace mucho tiempo. Sin embargo como hemos visto el aumento de la prevalencia de las infecciones causadas por *S. pneumoniae* resistente a múltiples drogas, esto fue correlacionado al uso de antimicrobianos ³⁷⁻⁴¹, y con una tasa estimada general de resolución espontánea de OMA de 78% en 4-7 días ⁴², algunos autores recomiendan no realizar tratamiento con antibióticos en algunos o en todos los casos a menos que los síntomas persistan o empeoren ⁴³⁻⁴⁴. Sin embargo la política inicial de retener el tratamiento con antibióticos parece ser injustificada, no solo porque las infecciones de oído medio desaparecen pronto y consistentemente con antibiótico que sin él ⁴⁴⁻⁴⁶, pero también porque hubo un descenso marcado en la ocurrencia de mastoiditis y otras

complicaciones supurativas de la OM en los últimos 50 años, lo que puede ser atribuido por lo menos en parte, al amplio tratamiento de OMA con antibióticos ⁴⁷. En especial creo que los antibióticos no deben ser evitados en niños menores de 2 años de edad con OMA que parecen tener infecciones graves, pues estos son los grupos en que la mastoiditis ocurre con más frecuencia ⁴⁷, casos en el que el uso de antibióticos llevará a mejores resultados que el uso de placebo ^{44,45}, y en que la OMA recurrente es más probable de desarrollarse ⁴⁸. También creo que los antibióticos no deben ser evitados inicialmente en niños con OMA que presentan historias recientes de OMA recurrente y están más predispuestas a desarrollar futuras recurrencias ¹⁵, o en niños que no tienen acceso a un acompañamiento satisfactorio. Me parece que podemos alcanzar una gran reducción en el uso de antibiótico de una forma general, y de forma más racional, si fueran evitados en niños con infecciones virales de las vías respiratorias superiores y niños con OME, en vez de niños que presentan OMA pura. Vale decir que evitar el tratamiento en casos más leves de OMA en niños mayores merece cierta consideración si la prevalencia de resistencia bacteriana continua creciendo.

La elección de medicamentos antimicrobianos para el tratamiento de primera línea

El Dr. T. Trató los episodios de OMA de Sam con amoxicilina. Actualmente las amoxicilinas permanecen siendo el medicamento de primera línea para OMA no complicada pues hay excelentes registros de seguridad, eficacia relativa y bajo costo ⁴⁹. En especial la amoxicilina es la más eficaz de las drogas antimicrobianas orales disponibles contra cepas de *S. pneumoniae* susceptibles y no susceptibles ⁴⁹. El aumento de la dosis de 40 mg/Kg para 80 a 100 mg/Kg por día, como el Dr. T. usó en el tratamiento de Sam, ofrece eficacia contra las cepas penicilino-intermediarias y algunas penicilino-resistentes ⁴⁹. Una de las limitaciones de la amoxicilina es su inactivación contra la producción de la beta lactamasa de muchas cepas de *H. influenzae* no tipable y muchas cepas de *M. catarrhalis*. Felizmente, las evidencias sugieren que los episodios de OMA causados por tales patógenos tienen tasas de resolución espontánea de aproximadamente 50% y 75% respectivamente ⁵⁰. Para los niños que son definitivamente o posiblemente alérgicos a los beta lactámicos, una alternativa adecuada de tratamiento de primera línea es la azitromicina en suspensión, con sabor agradable, administrada una vez al día, y con excelente perfil de seguridad ⁴². Para los niños a quienes el sabor y conveniencia son esenciales, azitromicina o cefdinir (discutido más adelante como medicamento de segunda línea) pueden ser adecuados ⁵¹. El uso de medicamentos de segunda línea en el tratamiento inicial también puede ser adecuado, en mi opinión, para niños que desarrollan la OMA al mismo tiempo en que reciben profilaxis con antimicrobianos (también presentados a continuación), para los niños que son inmunocomprometidos, y para los niños con síntomas graves que recientemente presentaron episodios de OMA graves o repetidos.

Duración del tratamiento de primera línea

El tratamiento de niños con OMA por los usuales 10 días puede ser innecesariamente prolongado para algunos niños, pero no lo suficientemente prolongados para otros. Los hallazgos en grandes grupos observados que un curso de tratamiento menor con niveles de dosis padrón, como 3 a 5 días, pueden no ser adecuados para niños que presentan episodios de OMA en el mes anterior ⁵².

Además de eso los estudios clínicos randomizados indicaron que el tratamiento de corto plazo en general se mostró insuficiente en niños menores (especialmente aquellos con menos de 2 años), pero puede ser adecuado en niños mayores⁵³⁻⁵⁴. Mi experiencia clínica es de mantener tales hallazgos y sugerir que el tratamiento es siempre necesario por más de 10 días para erradicar la infección en niños menores o que presentan episodios graves o a repetición.

La elección de agentes antimicrobianos para tratamiento de segunda línea

Los medicamentos escogidos en el tratamiento de segunda línea deben ser efectivos contra las cepas productoras de beta-lactamasa de *H. influenzae* e *M. catarrhalis* así como contra las cepas susceptibles y no susceptibles de *S. pneumoniae*. Un grupo de trabajo recientemente formado en el Centro de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) concluyó que, con base en las evidencias disponibles, apenas 3 medicamentos alcanzaban los criterios amoxicilina-clavulanato, cefuroxima-axetil y ceftriaxona intramuscular⁴⁹. Altas dosis de amoxicilina-clavulanato son particularmente adecuadas para el tratamiento de segunda línea de OMA, porque la dosis elevada de amoxicilina es el medicamento antimicrobiano administrado oralmente que tiene más efecto contra las cepas de *S. pneumoniae*⁴⁹, además de la adición de clavulanato amplía su espectro de efectividad para bacterias productoras de beta-lactamasas. Infelizmente la amoxicilina-clavulanato todavía es un medicamento que algunas veces causa diarrea. La suspensión actual de cefuroxima axetil no tiene sabor agradable y su aceptabilidad es baja⁵⁵. Sin embargo la preparación líquida de cefdinir, que posee una eficacia in vitro semejante a la cefuroxima⁵⁰⁻⁵⁷ tiene sabor agradable⁵⁵. El tratamiento con ceftriaxona acarrea dolor en el local de la inyección intramuscular y costo significativo, y la inyección en general precisa ser repetida una o dos veces con intervalos de 2 o 3 días para alcanzar el grado deseado de efectividad⁵⁸. No en tanto el uso de ceftriaxona es adecuado en casos graves de OMA cuando el tratamiento oral no es viable, después del fracaso del tratamiento usando antibióticos de segunda línea o cuando los aspirados de oído medio mostraron *S. pneumoniae* altamente resistente⁴⁹⁻⁵⁸. Para niños con OMA que no respondieron favorablemente al tratamiento de primera línea, no conozco ningún estudio confiable que tenga demostrado superioridad clínica de un antibiótico sobre otro. De la misma forma, la elección de las drogas es mejor guiada por los datos in vitro, farmacocinéticos y farmacodinámicos, y además de eso, porque los padrones de resistencia bacteriana varían geográficamente, de acuerdo con lo observado en mi experiencia clínica. En niños con infección persistente a pesar del tratamiento de segunda línea aparentemente adecuado, los hallazgos microbiológicos en exudado de oído medio obtenidos por timpanocentesis⁵⁹ o por miringotomía pueden ayudar a direccionar la conducta. La duración del tratamiento de segunda línea es mejor definida por el resultado clínico del niño.

Evaluación de los niños con OM recurrente

Niños con otitis media recurrente que no presentan otros problemas de salud, como el caso de Sam, no exigen exámenes laboratoriales (excepto exámenes microbiológicos de exudado de oído medio en el caso de infección persistente). El nivel de IgG de Sam era de 288 mg/dl a los 11 meses, lo que no es suficientemente bajo para causar preocupación. La deficiencia de IgA encontrada en algunos niños con OMA recurrente también es encontrada con cierta frecuencia en niños que no

tienen OMA recurrente ⁶⁰. Las deficiencias de subclases de IgG pueden ser encontradas en niños con OMA recurrente que también presentan infecciones sino-pulmonares recurrentes ⁶¹, pero los niños sin infecciones en otros locales sin ser el oído raramente presentan deficiencia inmunológica evidente ^{62,63}. La investigación de las inmunoglobulinas de la sangre de estos niños no será muy productiva. Sin embargo muchas evidencias apuntan para la existencia de déficits inmunológicos más sutiles en muchos niños que presentan OMA recurrente ⁶⁴⁻⁶⁷. Diferente de los exámenes laboratoriales, el test de audición debe ser realizado en todas las crianzas con o sin OMA recurrente, en que hay efusión persistente por más de 3 meses sin mejora o que presentan quejas de desarrollo del lenguaje o agudeza auditiva ⁶⁸. Sam tenía triage neonatal con resultado normal, lo que ofrece cierta seguridad (pero no habría identificado una pérdida auditiva congénita que se convierta en detectable después de este período) ⁶⁹. Sobre todo los resultados de los exámenes de Sam son normales ahora y sus padres que son bastante atentos, no demostraron quejas auditivas. Por lo tanto examinar su audición en este momento es desnecesario.

Profilaxis antimicrobiana vs colocación de tubo de ventilación para OMA

Profilaxis antimicrobiana. La profilaxis antimicrobiana ofrece una protección variada contra las recurrencias de OMA. El meta-análisis de estudio con varios agentes antimicrobianos demostró que hay una reducción general con una diferencia de 0,11 episodios por paciente / mes durante el período de profilaxis y la tasa de diferencia de 0,25 episodios por paciente / mes en subgrupos del estudio en que las crianzas controles continuaban con una tasa relativamente alta de recurrencia (>0,2 episodios por mes) ⁷⁰. Sin embargo como el uso de antimicrobianos es un gran factor de contribución para la resistencia bacteriana, el riesgo de profilaxis continua parece ahora ser mayor que sus posibles beneficios, en especial con niños en guarderías que están en un ambiente con mayor posibilidad de colonización por *S. pneumoniae* resistente a múltiples drogas. Por ejemplo en un estudio, 24-54 niños de una guardería (44%) fueron colonizados por cepas altamente o intermediariamente resistentes ⁷¹. En otro estudio la frecuencia a la guardería fue asociada a un valor de dos ratio de colonización de 2,82 ⁷². La profilaxis puede ser una opción adecuada para niños que presentan OMA recurrente y que permanecen en casa y en general no tienen mucho contacto con otras crianzas. Si se realiza la profilaxis el tratamiento de elección es la amoxicilina, pues su perfil de eficacia es más favorable que de las sulfonamidas contra *S. pneumoniae* resistentes a múltiples drogas ⁴⁰, y la duración debe ser limitada a la estación de clima frío.

Tubos de ventilación

La colocación de tubos de ventilación es efectiva (desde que los tubos permanezcan en su lugar y sean permeables) en la reducción de las tasas de recurrencia de OMA en niños con OME persistente ^{73,74} y en niños como Sam que presentan OMA persistente pero no OME ¹². Sin embargo cada uno de los estudios de reducción presentó ocurrencia de episodios de otorrea purulenta a través de los tubos de ventilación. Por ejemplo en uno de los estudios, la tasa de diferencia de 0,72 episodios de OMA por paciente / año fue encontrada durante el primer año de colocación de los tubos de ventilación, pero cuando los episodios de otorrea a través de los tubos fueron incluidos, la tasa de diferencia general cayó para 0,42 episodios por paciente / año ⁷⁴. Por otro lado episodios de otorrea normalmente no

son seguidos de dolor o fiebre y son generalmente de menor monta que los episodios de OMA. Además hay evidencias relatadas y experiencia clínica personal de que los niños gravemente afectados que aquellas incluidas en los estudios citados, tienen tubos de ventilación que ofrecen mayor grado de beneficio que lo relatado.

Beneficio y costo de los tubos de ventilación

Los beneficios de los tubos de ventilación incluyen costos médicos y no médicos que son economizados por la prevención de episodios recurrentes de OM. Los costos no médicos son originados de trabajo perdido, pero también de guardería, niñera y transporte. Para un episodio que envuelve solo una consulta, las estimativas recientes de costos médicos y no médicos son de US\$132 y US\$131, respectivamente aumentando para US\$ 331 y US\$ 458 por un episodio que involucre más de una consulta ⁷⁵. La economía potencial de los episodios prevenidos por la colocación de los tubos de ventilación debe ser considerada con relación al costo de la cirugía, actualmente por US\$ 3.000 en Pittsburgh y sus riesgos ⁷⁶⁻⁷⁹. Las complicaciones más comunes incluyen obstrucción de la luz del tubo, infección secundaria con otorrea a través del tubo y expulsión prematura. En los niños tratados con tubos de ventilación en el estudio CD/OM, la otorrea ocurrió por lo menos 12 meses después en 75% de los niños y en 18 meses en 83% ⁷⁹. Las secuelas después de la expulsión del tubo también no son incommunes. En varios relatos de series de pacientes, la perforación residual de la MT puede ser notada en cerca de 2% de los oídos, timpanoesclerosis en 30% a 50% de los oídos, cicatriz atrófica, atelectasias, retracción y bolsas de retracción en 25 a 50% de los oídos y colesteatoma en 0,7% de los oídos ^{78,80,81}. Aún no se sabe si la pérdida auditiva se puede desarrollar o agravarse en estadios posteriores de la vida como consecuencia de la colocación de los tubos de ventilación. La recurrencia de OM después de la expulsión de los tubos de ventilación es común especialmente en niños menores. En nuestro estudio CD/OM ⁸², 340 niños recibieron los tubos de ventilación durante los 3 primeros años de vida. Del total, 243 (71,5%) desarrollaron OM recurrente en 2 años después de la expulsión, 26 (7,6%) no desarrollaron ninguna recurrencia después de la expulsión y 71 (20,9%) presentaban aun los tubos en la posición correcta cuando fueron examinados, o no tuvieron ninguna recurrencia después de la expulsión en el acompañamiento de menos de 2 años.

Conducta en la OME

A pesar de que Sam no presenta OME persistente, muchos niños la tienen y su conducta en general es controvertida ⁶⁸. Excepto en pocas crianzas que parecen estar incómodas por la pérdida auditiva leve o moderada común (en el estudio CD/OM la pérdida auditiva estuvo presente en aproximadamente mitad de los casos en que las crianzas tenían efusión unilateral y en aproximadamente tres cuartos de las crianzas en que había efusión bilateral, ⁸²) la principal razón para considerar tratamiento de OME es prevenir las complicaciones y secuelas conocidas y posibles.

Complicaciones y secuelas de OME

Una complicación común de la OME es el desarrollo de OMA. Conforme relatado anteriormente, en el estudio CD/OM, la OMA en general se desarrolla en lactantes que ya habían tenido OME en vistitas anteriores ¹. Las secuelas menos frecuentes de OME incluyeron cambios patológicos en el oído medio, como bolsas de retracción

en la MT, otitis adhesiva, discontinuidad de la cadena osicular y colesteatoma⁸³⁻⁸⁴. y además de eso, lesión coclear resultante de la pérdida auditiva neurosensorial⁸⁵. No está claro hasta que punto tales secuencias resultaron de la OME específicamente, y no de la infección del oído medio repetido o crónico. El fato de que la OME persistente en los primeros años de vida causa comprometimiento del habla, lenguaje, cognición o desarrollo psicosocial ya fue relatado por muchos autores pero las evidencias significativas son pobres⁸⁶. Los resultados del estudio CD/OM, envolviendo 6.350 crianzas saludables incluidas en el estudio en los primeros 2 meses de vida y monitorizadas regularmente en busca del oído medio, sugirieron que la efusión durante los 3 primeros años de vida, persistentes por 90 días bilateralmente o 135 días unilateralmente o de forma intermitente por períodos igualmente largos, no ofrece riesgo de compromiso del desarrollo a los 3 años de edad⁸².

Tratamiento antimicrobiano

Los antimicrobianos tienen una eficacia definitiva más limitada en la resolución de la OME presumiblemente porque ayudan a erradicar las infecciones nasofaríngeas, infecciones del oído medio no aparentes o ambas. Un meta-análisis de estudios clínicos controlados randomizados en que los resultados de suceso fueron definidos como resolución completa de efusión en todos los oídos afectados en la primera evaluación pos-tratamiento, indicaron una media de diferencia en tasas de suceso de 23%, variando entre 14% en la población con OME de corta duración y tasas de cura espontánea y 31% poblaciones con OME persistente y bajas tasas de cura espontánea⁸⁷. Sin embargo, el beneficio del tratamiento antimicrobiano en general es de corta duración; en un estudio en que los participantes presentaron desaparecimiento de la efusión hace 4 semanas, aproximadamente mitad de ellos presentaban recurrencia de la efusión en los 3 meses subsiguientes⁸⁸. Por esta razón, y por las preocupaciones con la resistencia bacteriana, el tratamiento de rutina con antimicrobianos en la OME, recomendando oficialmente como adecuado en las directrices publicadas en 1994⁶⁹, no parece adecuado⁸⁹ y tuvo una recomendación especialmente contraria a su uso en la más reciente revisión del consenso⁹⁰. Sin embargo, en mi opinión, el tratamiento antimicrobiano es indicado en crianzas con OME que presentan secreción nasal purulenta sin mejora por 2 semanas o más, sugiriendo que las crianzas presentan una infección de las vías aéreas superiores asociada, en general a sinusitis,⁹¹ o en crianzas que, debido a la persistencia de la OME, la colocación de tubos de ventilación está siendo considerada. En esta última circunstancia en mi experiencia, la OME puede a veces resolverse luego del tratamiento con antibióticos de segunda línea por 2 a 4 semanas, una observación para mantener los efectos más favorables del tratamiento con antimicrobianos en crianzas cuya OME es de más larga duración⁸⁷.

Colocación de tubos de ventilación

Una vez decidida, la colocación de los tubos de ventilación es efectiva en la reducción de la proporción de tiempo en que las crianzas tienen la efusión del oído medio durante los períodos inmediatamente después. Por ejemplo, en los componentes clínicos del estudio CD/OM, en que las crianzas fueron randomizadas para recibir tubos de ventilación inmediatamente o luego de un período específico, la proporción media de tiempo de la efusión del oído medio durante los primeros

12 meses pos randomización fue de 29% en el grupo tratado tempranamente comparado con 48% en el grupo de tratamiento más tardío, que presentó efusión por más de 50% de las veces en aproximadamente 3 veces mayor porcentaje que el grupo tratado más tempranamente ⁸². Sin embargo, los tubos son efectivos apenas en cuanto estén bien posicionados y permeables, y su vida útil, que varía de semanas a meses, tiene por media un valor de 1 año ⁷⁹.

La colocación de tubos de ventilación es el tratamiento adecuado para las crianzas con OME persistente que son afectadas por la pérdida auditiva asociada, que poseen síntomas asociados inusuales, como otalgia, zumbido o disturbios de equilibrio, cuyas MT muestran grandes bolsas de retracción ⁹². En crianzas sin tales alteraciones, considerando las incertidumbres que dicen respecto de las posibles consecuencias de la OME de larga duración y los riesgos y costos de los tubos de ventilación, el punto exacto en que la operación deba ser considerada permanece todavía en debate. Los factores que hablan a favor de la colocación de los tubos de ventilación incluyen el desarrollo cuestionable o no adecuado del lenguaje de la crianza, historia no favorable sobre frecuencia y gravedad de episodios de OMA, historia de reacciones adversas a drogas antimicrobianas múltiples, y exposición regular a grupos de crianzas. Los factores que hablan en contra de la colocación de los tubos de ventilación incluyen buenas habilidades lingüísticas, agudeza auditiva normal o casi normal, limitación de la efusión en un oído, historia relativamente sin episodios de OMA, y, por supuesto, de la reluctancia de los padres con relación al procedimiento quirúrgico. Llevando estas variables en consideración, un abordaje razonable, en mi opinión, sería considerar la colocación de tubos de ventilación luego de 6 a 12 meses de OME consistente bilateral o 9 a 18 meses de OME unilateral continua, desde que el tratamiento con antibióticos de segunda línea antes de la toma de decisión se tenga mostrado ineficaz. Es importante observar que, mismo la OME persista, ella normalmente desaparece espontáneamente durante los meses de verano, entonces la conducta expectante a través de por lo menos 1 verano es recomendable en crianzas con OME que fuera esto, tienen buena salud.

Recurrencia de OM luego de la colocación de tubos de ventilación

En crianzas ya sometidas a la colocación y subsecuentemente desarrollaron OM, la adenoidectomía es probablemente la mejor medida. Por ejemplo, en nuestro estudio randomizado, la adenoidectomía, durante el primero y segundo años de acompañamiento respectivamente, las crianzas que recibieron adenoidectomía tenían 47% y 37% menos tiempo de OM que las crianzas control y 28% y 35% menos episodios de OMA ⁹³.

Vacuna pneumocócica conjugada

Sam tomó la vacuna heptavalente pneumocócica conjugada (*Prevnar*) de forma adecuada. En 2 estudios recientes la vacuna disminuyó el número de episodios de OMA de forma general en apenas 7% y 6% respectivamente ^{94,95}. Sin embargo, en uno de los estudios ⁹⁴, la vacuna disminuyó el número de episodios de 9% para 23% en crianzas con historia de recurrencia frecuente y disminuyó el número de crianzas sometidas a la colocación de tubos de ventilación en 20% ⁹⁴.

De forma importante, los serotipos representados en la vacuna por tanto en general son los que más exigen resistencia a los antibióticos ^{96,97}. Si los serotipos de la vacuna actualmente prevalentes no sufren mutación, si la OMA fue afectada cada

vez más por serotipos no incluidos en la vacuna, si otros organismos tomaran el lugar del *S. pneumoniae* como el patógeno dominante de la OMA, todo será definido apenas con el tiempo.

Recomendaciones para SAM

De las entrevistas gravadas con la madre de Sam, quedé con la impresión de que a pesar de estar preocupada con la infección del oído de Sam, ella no estaba desesperada. Con relación al comportamiento de Sam durante los episodios, ella usó los términos un poco lloroso, o tocando su oreja un poco, y despertaba en la mitad de la noche. Ella no se refirió al llanto sin control, o fiebre alta o posibles manifestaciones de infección grave. Por otro lado, el Dr. T. En sus comentarios sobre Sam habló en dolor intenso, difícil de aliviar, dificultades para dormir, angustia que causaba problemas en toda la familia. Si luego de cuestionar directamente a los padres de Sam, quedara con la impresión de que los episodios de él no eran tan desagradables así, y que sus padres pudieran resolver el problema de una forma razonable, recomendaría lo que considero la más segura de las 3 opciones relatadas por el Dr. T., o sea, tratamiento con antibióticos de los episodios individuales que ocurren. Esto evita el riesgo de profilaxis y de los tubos de ventilación. Si, por otro lado, la resistencia y paciencia de los padres parece exagerada, yo tentaría primero la profilaxis con amoxicilina considerando que Sam tiene exposición limitada a otras crianzas y reservaría la colocación de los tubos de ventilación como última opción. En cualquier uno de los casos, recomendaría que Sam tomase la vacuna contra gripe una vez que hay varios estudios que encontraron un efecto protector limitado en la vacuna contra la recurrencia de OMA ⁹⁸⁻¹⁰¹.

Preguntas, respuestas y discusión

Médico: El señor podría comentar sobre los datos conflictivos sobre las consecuencias a largo plazo de la OME y el desarrollo del lenguaje?

Dr. Paradise: Muchos estudios encontraron relaciones entre OM persistente precoz y compromiso posterior del habla, lenguaje, cognición y desarrollo psicológico, al paso que otros no lo encontraron ⁸⁶ Todos los estudios estaban asociados por naturaleza, o sea, consideraban si las crianzas con OM precoz en la vida acabasen teniendo desarrollo menos favorable. A pesar de las limitaciones metodológicas en muchos estudios, el problema aún permanece: la investigación asociada no aborda directamente la cuestión de la causalidad ¹⁰²; muchos factores pueden predisponer a los niños a OM y al compromiso del desarrollo. Para lidiar directamente con la causalidad, incorporamos un estudio clínico randomizado en el estudio CD/OM. De los 6.350 lactantes incluidos inicialmente, randomizados 429 con efusión persistente del oído medio durante los 3 primeros años de vida para colocación de tubos de ventilación inmediatamente, o sea, si la efusión persiste, después de 6 a 9 meses dependiendo de la efusión ser bilateral o unilateral.

A los 3 años no había diferencias entre el grupo tratado precozmente y el tratado más tarde en términos de medida del lenguaje, habla, cognición o desarrollo psicológico ⁸². Tales resultados combinados con los datos de otros estudios en niños, sugieren como ya fue mencionado, que antecedentes de efusión del oído medio en los períodos estudiados por nosotros no ofrecen riesgos de compromiso del desarrollo a los 3 años de edad. El estudio aún está en curso y esperamos tener un relato futuro de los niños mayores.

Hay otros dos estudios randomizados que se iniciaron luego del nuestro ^{103, 104}. Hasta el punto que fueron semejantes al nuestro, sus resultados también lo fueron, pero en estos estudios, entre otras limitaciones, los testes de desarrollo eran menos complejos y el acompañamiento fue menor.

Médico: Percibo que muchos padres son receptivos a no tratar con antibióticos. Yo les doy una receta y pido que ellos esperen antes de administrar y funciona muy bien.

Dr. Paradise: Yo soy reluctante en evitar los antibióticos en niños con OMA. A pesar de que la mayoría de niños se recuperan sin tratamiento, mi experiencia es de atenerme a las evidencia presentadas en estos estudios ⁴⁴⁻⁴⁶ de que los niños mejoran más rápidamente y con más exactitud que sin los antibióticos. Me parece que el peso del uso inadecuado de antibióticos en los casos de OM constituyó en tratar y retratar niños que tenían OME y no OMA

Médico: Los otorrinolaringólogos ejercen gran presión sobre los pediatras para evitar los antibióticos profilácticos. Un estudio relata que hace algunos años se sugirió que el uso de profilaxis antibiótica apenas durante las gripes, podría interrumpir las infecciones otológicas en poblaciones seleccionadas. El señor tiene comentario sobre esta práctica?

Dr Paradise: Creo conocer este estudio ¹⁰⁵ pero en otros dos estudio el beneficio fue equívoco ^{106, 107}. Si yo tuviera que recetar profilaxis – que considero también en niños que no están expuestos a otros grupos de niños - yo opto por antibióticos continuamente, debido a estos resultados y porque en mi experiencia, muchas infecciones otológicas comienzan antes de otras evidencias de infecciones del tracto respiratorio superior.

Médico: Quedo intrigado sobre la duración del tratamiento antibiótico. El señor mencionó que pudiera tratar crianzas menores por menos tiempo. La variable es permeabilidad del antibiótico o esterilización del líquido?

Dr. Paradise: Yo creo que las principales variables son respuestas inmunológicas, estructura y función de la trompa de Eustaquio. La farmacodinámica probablemente no difiere mucho entre las crianzas mayores y menores. Las crianzas mayores son más resistentes a las infecciones en general. Su sistema inmunológico está mejor desarrollado ¹⁰⁸ y en general ellos tienen menos tejidos linfoides nasofaríngeos ¹⁰⁹. Además de eso, la tuba auditiva es más horizontal y menos complaciente ¹¹⁰. Finalmente, en crianzas mayores que quedan en pie la mayor parte del tiempo, la gravedad puede ayudar a promover el drenaje de la cavidad del oído medio.

Sra. G., madre de Sam: Hasta el momento, los antibióticos que nosotros usamos para mi hijo fueron muy efectivos y estamos felices con esto y conseguimos pasar por lo menos los meses de invierno muy bien. Cuánto tiempo debemos continuar? Debemos hacerlo hasta su segundo aniversario cuando pudiéramos estar seguros de que las chances de recurrencia de las infecciones son enormes o que hacer entonces?

Dr Paradise: Yo pararía la profilaxis alrededor del día 1 de junio, porque sabemos que la incidencia de OMA cae dramáticamente durante los meses de verano ¹⁷⁻¹⁰.

Referencias bibliográficas

1. Paradise JL, Bernard BS, Colborn DK, Smith CG, Rockette HE, for the Pittsburgh-area Child Development/Otitis Media Study Group. Otitis media with effusion (OME): highly prevalent and often the forerunner of acute otitis media (AOM) during the first year of life [abstract]. *Pediatr Res.* 1993;33:121A.
2. Paradise JL. On classifying otitis media as suppurative or nonsuppurative, with a suggested clinical schema. *J Pediatr.* 1987;111:948-951.
3. Marchant CD, Shurin PA, Turczyk VA, Wasikowski DE, Tutihasi MA, Kinney SE. Course and outcome of otitis media in early infancy: a prospective study. *J Pediatr.* 1984;104:826-831.
4. Paradise JL. Otitis media in infants and children. *Pediatrics.* 1980;65:917-943.
5. Pichichero ME, Poole MD. Assessing diagnostic accuracy and tympanocentesis skills in the management of otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:1137-1142.
6. Paradise JL, Smith CG, Bluestone CD. Tympanometric detection of middle ear effusion in infants and young children. *Pediatrics.* 1976;58:198-210.
7. Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: Prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics.* 1997;99:318-333.
8. Hoberman A, Paradise JL. Acute otitis media: diagnosis and management in the year 2000. *Pediatr Ann.* 2000;29:609-620.
9. Paradise JL. Editorial retrospective: tympanometry. *N Engl J Med.* 1982;307:1074-1076.
10. Paradise JL, Smith CG, Sabo DL, et al. Tympanometric detection of middle-ear effusion (MEE) in the first vs the second year of life. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148:P31.
11. Block SL, Mandel E, McLinn S, et al. Spectral gradient acoustic reflectometry for the detection of middle ear effusion by pediatricians. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:560-565.
12. Casselbrant ML, Kaleida PH, Rockette HE, et al. Efficacy of antimicrobial prophylaxis and of tympanostomy tube insertion for prevention of recurrent acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:278-286.
13. Kilpi T, Herva E, Kaijalainen T, Syrjänen 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;20:654-662.
14. Teele DW, Klein JO, Rosner B, Greater Boston Otitis Media Study Group. 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.
15. Howie VM, Ploussard JH, Sloyer J. The "otitis-prone" condition. *Am J Dis Child.* 1975;129:676-678.
16. Shurin PA, Pelton SI, Donner A, Klein JO. Persistence of middle-ear effusion after acute otitis media in children. *N Engl J Med.* 1979;300:1121-1123.
17. Coffey JD Jr. Otitis media in the practice of pediatrics. *Pediatrics.* 1966;38:25-32.
18. Brownlee RC Jr, DeLoache WR, Cowan CC Jr, Jackson HP. Otitis media in children: incidence, treatment, and prognosis in pediatric practice. *J Pediatr.* 1969;75:636-642.

19. Sipila M, Karma P, Pukander J, Timonen M, Kataja M. The Bayesian approach to the evaluation of risk factors in acute and recurrent acute otitis media. *Acta Otolaryngol.* 1988;106:94-101.
20. Casselbrant ML, Mandel EM, Fall PA, et al. The heritability of otitis media: a twin and triplet study. *JAMA.* 1999;282:2125-2130.
21. Paradise JL, Bluestone CD, Felder H. The universality of otitis media in 50 infants with cleft palate. *Pediatrics.* 1969;44:35-42.
22. Schwartz DM, Schwartz RH. Acoustic impedance and otoscopic findings in young children with Down's syndrome. *Arch Otolaryngol.* 1978;104:652-656.
23. Lahikeinen EA. Clinico-bacteriologic studies on acute otitis media: aspiration of tympanum as a diagnostic and therapeutic method. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1953;(suppl 107):1-82.
24. Mortimer EA Jr, Watterson RL Jr. A bacteriologic investigation of otitis media in infancy. *Pediatrics.* 1956;17:359-366.
25. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:S7-S11.
26. Pitkaranta 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;102:291-295.
27. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med.* 1999;340:260-264.
28. Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:574-581.
29. Abramson JS, Wheeler JG. Virus-induced polymorphonuclear leukocyte dysfunction: role in the pathogenesis of bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:643-652.
30. Chonmaitree T. Viral and bacterial interaction in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:S24-S30.
31. Riding KH, Bluestone CD, Michaels RH, Cantekin EI, Doyle WJ, Poziviak CS. Microbiology of recurrent and chronic otitis media with effusion. *J Pediatr.* 1978;93:739-743.
32. Qvarnberg Y, Kantola O, Valtonen H, Vuori E, Salo J, Toivanen M. Bacterial findings in middle ear effusion in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;102:118-121.
33. Post JC, Preston RA, Aul JJ, et al. Molecular analysis of bacterial pathogens in otitis media with effusion. *JAMA.* 1995;273:1598-1604.
34. Pitkaranta A, Jero J, Arruda E, Virolainen A, Hayden FG. Polymerase chain reaction-based detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus in otitis media with effusion. *J Pediatr.* 1998;133:390-394.
35. Gok U, Bulut Y, Keles E, Yalcin S, Doymaz MZ. Bacteriological and PCR analysis of clinical material aspirated from otitis media with effusions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;60:49-54.
36. Rayner MG, Zhang Y, Gorry MC, Chen Y, Post JC, Ehrlich GD. Evidence of bacterial metabolic activity in culture-negative otitis media with effusion. *JAMA.* 1998;279:296-299.

37. Leggiadro RJ. Penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: an emerging microbial threat. *Pediatrics*. 1994;93:500-503.
38. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA*. 1994;271:1831-1835.
39. Kaplan SL, for the US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. One-year surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatr Res*. 1995;37:179A.
40. Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1721-1729.
41. Reinert RR, Al-Lahham A, Lemperle M, et al. Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:61-68.
42. 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;108:239-247.
43. Cunningham AS. Antibiotics for otitis media: restraint, not routine. *Contemp Pediatr*. 1994;11:17-30.
44. Damoiseaux R, van Balen F, Hoes A, Verheij TJM, de Melker RA. Primary care based randomized double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ*. 2000;320:350-354.
45. Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette HE, et al. Amoxicillin or myringotomy or both for acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 1991;87:466-474.
46. Burke P, Bain J, Robinson D, Dunleavy J. Acute red ear in children: controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice. *BMJ*. 1991;303:558-562.
47. Ghaffar FA, Wördemann M, McCracken GH Jr. Acute mastoiditis in children: a seventeen-year experience in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:376-380.
48. Lanphear BP, Byrd RS, Auinger P, Hall CB. Increasing prevalence of recurrent otitis media among children in the United States. *Pediatrics*. 1997;99:e1.
49. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1-9.
50. Barnett ED, Klein JO. The problem of resistant bacteria for the management of acute otitis media. *Pediatr Clin North Am*. 1995;42:509-517.
51. Klein JO, McCracken GH Jr. Summary: role of a new oral cephalosporin, cefdinir, for therapy of infections of infants and children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:S181-S183.
52. Pichichero ME, Marsocci SM, Murphy ML, Hoerger W, Francis AB, Green JL. A prospective observational study of 5-, 7-, and 10-day antibiotic treatment for acute otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124:381-387.
53. Paradise JL. Short-course antimicrobial treatment for acute otitis media: not best for infants and young children. *JAMA*. 1997;278:1640-1642.

54. Cohen R, Levy C, Boucherat M, et al. Five vs ten days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:458-463.
55. Steele RW, Thomas MP, Begue RE. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspensions for children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1-5.
56. Pankuch GA, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activities of oral and parenteral agents against penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1499-1504.
57. Ross GH, Hovde LB, Ibrahim KH, Ibrahim YH, Rotschafer JC. Comparison of once-daily versus twice-daily administration of cefdinir against typical bacterial respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2936-2938.
58. Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Leiberman A, Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:1040-1045.
59. Hoberman A, Paradise JL, Wald ER. Tympanocentesis technique revisited. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:S25-S26.
60. Cunningham-Rundles C. Disorders of the IgA system. In: Stiehm ER, ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1996:423-442.
61. Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, Siber GR, Geha RS. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *N Engl J Med*. 1985;313:1247-1251.
62. Jorgensen F, Andersson B, Hanson LA, Nysten O, Eden CS. Gamma-globulin treatment of recurrent acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:389-394.
63. Berman S, Lee B, Nuss R, Roark R, Gicias PC. Immunoglobulin G, total and subclass, in children with or without recurrent otitis media. *J Pediatr*. 1992;121:249-251.
64. Faden H, Duffy L, Boeve M. Otitis media: back to basics. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:1105-1113.
65. Paradise JL, Elster BA, Tan L. Evidence in infants with cleft palate that breast milk protects against otitis media. *Pediatrics*. 1994;94:853-860.
66. Shurin PA, Rehmus JM, Johnson CE, et al. Bacterial polysaccharide immune globulin for prophylaxis of acute otitis media in high-risk children. *J Pediatr*. 1993;123:801-810.
67. Simoes EA, Groothuis JR, Tristram DA, et al. Respiratory syncytial virus-enriched globulin for the prevention of acute otitis media in high risk children. *J Pediatr*. 1996;129:193-196.
68. Stool SE, Berg AO, Berman S, et al. Otitis Media With Effusion in Young Children. Clinical Practice Guideline 12. Rockville, Md: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service; 1994. AHCPR Publication No. 94-0622.
69. Bess FH, Paradise JL. Universal screening for infant hearing impairment [reply to letters]. *Pediatrics*. 1994;94:959-963.
70. Williams RL, Chalmers TC, Stange KC, Chalmers FT, Bowlin SJ. Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis and in treating otitis media with effusion: a meta-analytic attempt to resolve the brouhaha. *JAMA*. 1993;270:1344-1351.

71. Boken DJ, Chartrand SA, Goering RV, Kruger R, Harrison DJ. Colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a child-care center. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:879-884.
72. Ciftci E, Dogru U, Aysev D, Ince E, Guriz H, Aysev D. Investigation of risk factors for penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* carriage in Turkish children. *Pediatr Int*. 2001;43:385-390.
73. Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD, Paradise JL, Nozza RJ. Myringotomy with and without tympanostomy tubes for chronic otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115:1217-1224.
74. Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD, Paradise JL, Nozza RJ. Efficacy of myringotomy with and without tympanostomy tubes for chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:270-277.
75. Capra AM, Lieu TA, Black SB, Shinefield HR, Martin KE, Klein JO. Costs of otitis media in a managed care population. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:354-355.
76. Paradise JL. On tympanostomy tubes: rationale, results, reservations and recommendations. *Pediatrics*. 1977;60:86-90.
77. Lildholdt T. Ventilation tubes in secretory otitis media: a randomized, controlled study of the course, the complications, and the sequelae of ventilation tubes. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1983;398:1-28.
78. Tos M, Poulsen G. Secretory otitis media: late results of treatment with grommets. *Arch Otolaryngol*. 1976;102:672-675.
79. Ah-Tye C, Paradise JL, Colborn DK. Otorrhea in young children after tympanostomy-tube placement for persistent middle-ear effusion: prevalence, incidence, and duration. *Pediatrics*. 2001;107:1251-1258.
80. Sederberg-Olsen JF, Sederberg-Olsen AE, Jensen AM. Late results of treatment with ventilation tubes for secretory otitis media in ENT practice. *Acta Otolaryngol*. 1989;108:448-455.
81. Kay DJ, Nelson M, Rosenfeld RM. Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124:374-380.
82. Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. *N Engl J Med*. 2001;344:1179-1187.
83. Bluestone CD, Cantekin EI, Beery QC, et al. Functional eustachian tube obstruction in acquired cholesteatoma and related conditions. In: McCabe BF, Sadé J, Abramson M, eds. *Cholesteatoma: First International Conference*. Birmingham, Ala: Aesculapius; 1977:325-335.
84. Sadé J, Avraham S, Brown M. Dynamics of atelectasis and retraction pockets. In: Sadé J, ed. *Cholesteatoma and Mastoid Surgery*. Amsterdam, the Netherlands: Kugler Publications; 1982:267-281.
85. Paparella MM, Oda M, Hiraida F, Brady D. Pathology of sensorineural hearing loss in otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1972;81:632-647.
86. Paradise JL. Does early-life otitis media result in lasting developmental impairment? why the question persists, and a proposed plan for addressing it. *Adv Pediatr*. 1992;39:157-165.
87. Rosenfeld RM, Post JC. Meta-analysis of antibiotics for the treatment of otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;106:378-386.
88. Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD, Paradise JL, Nozza RJ. Efficacy of amoxicillin with and without decongestant-antihistamine for otitis media with effusion in children: results of a double-blind randomized trial. *N Engl J Med*.

1987;316:432-437.

89. Paradise JL. Managing otitis media: a time for change. *Pediatrics*. 1995;96:712-715.

90. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Otitis media: principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics*. 1998;101:165-171.

91. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: management of sinusitis. *Pediatrics*. 2001;108:798-808.

92. Bluestone CD, Klein JO. Otitis media, atelectasis, and eustachian tube dysfunction. In: Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA, eds. *Pediatric Otolaryngology*, Vol 1. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1996:495-497.

93. Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD, et al. Efficacy of adenoidectomy for recurrent otitis media in children previously treated with tympanostomy-tube placement: results of parallel randomized and nonrandomized trials. *JAMA*. 1990;263:2066-2073.

94. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-195.

95. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403-499.

96. 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;33:1489-1494.

97. Kyaw MH, Clarke S, Jones IG, Campbell H. Noninvasive pneumococcal disease and antimicrobial resistance: vaccine implications. *Epidemiol Infect*. 2002;128:21-27.

98. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Zieger T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child*. 1991;145:445-448.

99. Clements DA, Langdon L, Bland C, Emmanuel W. Influenza A vaccine decreases incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1113-1117.

100. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med*. 1998;338:1405-1412.

101. Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, et al. Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. *Clin Infect Dis*. 2002;35:168-174.

102. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology: The Essentials*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1988:208-225.

103. Maw R, Wilks J, Harvey I, Peters TJ, Golding J. Early surgery compared with watchful waiting for glue ear and effect on language development in preschool children: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:960-963.

104. Rovers MM, Straatman H, Ingels K, van der Wilt G-J, van den Broek P, Zielhuis GA. The effect of ventilation tubes on language development in infants with otitis media with effusion: a randomized trial. *Pediatrics*. 2000;106:e42.

105. Prellner K, Fogle-Hansson M, Jørgensen F, Kalm O, Kamme C. Prevention of recurrent acute otitis media in otitis-prone children by intermittent prophylaxis

with penicillin. *Acta Otolaryngol* (Stockh). 1994;114:182-187.

106. Berman S, Nuss R, Roark R, Huber-Navin C, Grose K, Herrera M. Effectiveness of continuous vs intermittent amoxicillin to prevent episodes of otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:63-67.

107. Heikkinen T, Ruuskanen O, Ziegler T, Waris M, Puhakka H. Short-term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J Pediatr*. 1995;126:313-316.

108. Zola H. The development of antibody responses in the infant. *Immunol Cell Biol*. 1997;75:587-590.

109. Vogler RC, Ii FJw, Pilgram TK. Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging. *Clin Otolaryngol*. 2000;25:392-395.

110. Bluestone CD, Klein JO. Otitis media, atelectasis, and eustachian tube dysfunction. In: Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA, eds. *Pediatric Otolaryngology*, Vol 1. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1996:388-582.