



Documento de consenso

Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda

F. del Castillo Martín^a, F. Baquero Artigao^a, T. de la Calle Cabrera^b, M. V. López Robles^c, J. Ruiz Canela^d, S. Alfayate Miguélez^a, F. Moraga Llop^a, M. J. Cilleruelo Ortega^a, C. Calvo Rey^a

Publicado en Internet:
6-agosto-2012

Cristina Calvo Rey:
ccalvorey@ono.com

^aSociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) • ^bSociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) • ^cSociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP) • ^dAsociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)

Resumen

Se presenta el documento de consenso sobre otitis media aguda (OMA) de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP) y la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).

Se analizan la etiología de la enfermedad y los posibles cambios de esta después de la introducción de la vacunas antineumocócicas 7-valente, 10-valente y 13-valente. Se hace una propuesta diagnóstica basada en la clasificación de la OMA en confirmada o probable. Se considera OMA confirmada si hay coincidencia de tres criterios: comienzo agudo, signos de ocupación del oído medio (u otorrea) y signos o síntomas inflamatorios, como otalgia o intensa hiperemia timpánica, y OMA probable cuando existan solo dos criterios. Se propone como tratamiento antibiótico de elección la amoxicilina oral en dosis de 80 mg/kg/día repartidas cada ocho horas. El tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico en dosis de 80 mg/kg/día se indica si el niño es menor de seis meses, en lactantes con clínica grave (fiebre > 39 °C o dolor muy intenso), cuando haya historia familiar de secuelas óticas por OMA o un fracaso terapéutico de la amoxicilina.

Palabras clave:

- Otitis media aguda
 - Amoxicilina
 - Etiología
- Sintomatología

Consensus document on the aetiology, diagnosis and treatment of acute otitis media

Abstract

This is the consensus document on acute otitis media (AOM) of the Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP) and Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).

It discusses the aetiology of the disease and its potential changes after the introduction of the pneumococcal 7-valent, 10-valent and 13-valent vaccines. A proposal is made based on diagnostic classification of otitis media as either confirmed or likely. AOM is considered confirmed if three criteria are fulfilled: acute onset, signs of occupation of the middle ear (or otorrhea) and inflammatory signs or symptoms, such as otalgia or severe tympanic hyperaemia, and AOM likely when there are only two criteria. Oral amoxicillin is the antibiotic treatment of choice (80 mg/kg/day divided every eighth hours). Amoxicillin-clavulanate (80 mg/kg/day) is indicated in the following cases: when the child is under six months, in infants with severe clinical manifestations (fever > 39 °C or severe pain), there is family history of AOM sequels, and after amoxiciline treatment failure.

Key words:

- Acute otitis media
 - Amoxicillin
 - Etiology
- Symptomatology

INTRODUCCIÓN

La otitis media aguda (OMA) en la infancia es una de las enfermedades más frecuentes y la principal causa de prescripción de antibióticos en los países desarrollados¹. Además, algunos estudios² encuentran un sobrediagnóstico de este cuadro en los niños y, por tanto, un uso excesivo de antibioticoterapia, con sus consecuencias tanto en efectos secundarios como en aumento de las resistencias bacterianas. Este es el motivo de que en los últimos años se hayan publicado numerosos artículos y guías clínicas acerca del diagnóstico preciso y el tratamiento adecuado de la otitis media en la infancia.

Según la sistemática de otros documentos de consenso, vamos a añadir la fuerza de la recomendación (A: buena evidencia; B: moderada evidencia; C: poca evidencia) y la calidad de la evidencia científica (I: ensayos controlados aleatorizados; II: estudios bien diseñados, pero no aleatorizados; III: opiniones de expertos basadas en la experiencia clínica o en series de casos) de las medidas propuestas, siguiendo la calificación de la *Infectious Disease Society of America*.

ETIOLOGÍA DE LA OTITIS MEDIA AGUDA

Microbiología e influencia de las vacunas

Los agentes bacterianos más frecuentes causantes de OMA en nuestro medio antes de la introducción de la vacuna antineumocócica eran³ *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (35%), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) no tipificable (25%), *Streptococcus pyogenes* (3-5%), *Staphylococcus aureus* (1-3%) y *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) (1%). Otros microorganismos menos frecuentes como causa de OMA en los niños sanos son *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios, y muy excepcionales, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* y algunos hongos. Por causas no aclaradas, entre un 20 y un 30% de los cultivos de los exudados de la cavidad media del oído son estériles.

No obstante, es bien conocido que las vacunas antineumocócicas conjugadas disminuyen la coloni-

zación nasofaríngea por los serotipos que incluyen, al mismo tiempo que facilitan el aumento de la colonización por serotipos no vacunales⁴⁻⁷, lo cual puede modificar las frecuencias antes indicadas. En un reciente análisis del Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda sobre los aislamientos de neumococo en muestras de exudado ótico obtenidas entre los años 2001 y 2009, se observó⁸ una disminución significativa de los serotipos vacunales (del 62,9% en 2001 al 10,6% en 2009) y un incremento de los no vacunales, en especial del 3, el 6A y el 19A (este último mostró el mayor incremento, pasando del 9,5 al 35,5%). Globalmente, en la última década, el 68% de las OMA estuvieron causadas por serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente, y el 43% de ellas fueron por el serotipo 19A⁹.

La erradicación de los serotipos vacunales de la nasofaringe por la vacuna conjugada heptavalente crea un nicho ecológico que no solo es ocupado por los serotipos no vacunales, sino también por otros competidores biológicos, especialmente por *H. influenzae*⁵. Se ha demostrado un incremento de las otitis por este microorganismo en poblaciones con altas tasas de vacunación antineumocócica¹⁰ y en algunos estudios ha resultado ser la principal bacteria causante de OMA, por delante del neumococo (56-57% frente al 31%). Se desconoce si este es un fenómeno generalizado y permanente.

Muy recientemente se han desarrollado dos nuevas vacunas antineumocócicas conjugadas que pueden influir en estos datos: la 10-valente (Synflorix®), que añade a los serotipos de la vacuna heptavalente el 1, el 5 y el 7F, y la 13-valente (Prevenar-13®), que suma a los anteriores los serotipos 3, 6A y 19A. Ambas han sido aprobadas para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva y de la OMA por neumococo en los niños de seis semanas a cinco años de edad.

Una de las características más interesantes de la vacuna 10-valente es que los serotipos de neumococo están conjugados con la proteína D, una lipoproteína que contienen la mayoría de las cepas de *H. influenzae*, lo cual confiere protección frente a los dos principales patógenos causantes de OMA.

En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, la vacuna demostró una eficacia del 33,6% frente a cualquier OMA, del 57,6% frente a las producidas por serotipos incluidos en la vacuna y del 35,6% frente a la causada por *H. influenzae*¹¹.

No hay estudios sobre la eficacia de la vacuna 13-valente en los niños con OMA. Comparadas ambas nuevas vacunas, la 13-valente carece de efecto protector frente a *H. influenzae*, pero incluye serotipos de neumococo emergentes en la OMA, especialmente el 19A. Un estudio reciente ha demostrado una reducción en la colonización nasofaríngea por el serotipo 19A en niños con OMA inmunizados con la vacuna 13-valente, en comparación con los vacunados con la 7-valente¹².

Otro problema importante de los patógenos de la OMA es su diferente comportamiento en la cavidad del oído medio. La persistencia en el exudado ótico en niños no tratados con antibióticos después de 2-5 días es de más del 80% para *S. pneumoniae*, alrededor del 50% para *H. influenzae* y del 21% para *M. catarrhalis*¹³. Esto significa que *S. pneumoniae* es el patógeno principal en la OMA y la bacteria con menor erradicación espontánea del oído medio.

Más controvertida es la participación de los virus en la OMA. Desde los trabajos de Klein y Teele¹⁴ en la década de 1970, se acepta que una infección viral de las vías respiratorias supone un factor favorecedor para la otitis media, pero no es su causa. Sin embargo, investigaciones posteriores encuentran entre un 3 y un 13% de aislamientos virales exclusivos en la OMA¹⁵. A pesar de ello, no se ha aceptado plenamente que los virus tengan un papel etiológico en la OMA, más aún cuando no ha podido demostrarse su replicación en la cavidad media del oído.

Resistencia antibiótica

Según datos del último estudio de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados en la comunidad en España (SAUCE), la resistencia global del neumococo a la penicilina es de un 23%, con un 0,9% de las

cepas con alta resistencia (CMI ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$)¹⁶. Las tasas de resistencia son más altas en los niños (27%) y en los aislamientos del oído medio (31%). Estas cifras son las más bajas de la última década y en los últimos años se ha observado una significativa disminución de los aislamientos resistentes; descenso que ha sido más acusado en la población pediátrica. Las causas probablemente son múltiples, pero la introducción de la vacunación antineumocócica se considera una de las más importantes, por haber conseguido disminuir los serotipos más resistentes.

Según datos del Centro Nacional de Microbiología⁸, la tasa de resistencia a la penicilina (51%) y a la eritromicina (45%) en la OMA neumocócica se ha mantenido relativamente estable en los últimos diez años. Además, se ha evidenciado un incremento significativo de la resistencia a la amoxicilina (el 8% en 2001 frente al 24% en 2009), de forma paralela al incremento de la resistencia a este antibiótico en el serotipo 19A (el 0% en 2001 frente al 38% en 2009). El 19A es en la actualidad el principal serotipo resistente a los antimicrobianos, con tasas de resistencia en la OMA y la mastoiditis del 60% a la penicilina, del 76% a la eritromicina y del 36% a la cefotaxima¹⁷, y en la OMA recurrente o persistente, del 78% a la amoxicilina, del 88% a la eritromicina y del 33% a la cefotaxima.

Respecto a *H. influenzae*, diversos trabajos realizados en Estados Unidos han observado una mayor producción de betalactamasas en los aislamientos de OMA de niños que han recibido la vacunación antineumocócica^{9,10}, si bien esto no se ha constatado en nuestro país, donde solo un pequeño porcentaje de los aislamientos de *H. influenzae* en niños con OMA son productores de estas enzimas. En el último estudio SAUCE, un 16% de los aislamientos son productores de betalactamasas, cifra que ha disminuido significativamente en los últimos años¹⁶. La disminución en la producción de betalactamasas por *H. influenzae* puede estar relacionada con el menor consumo de antibióticos en la población¹⁸.

DIAGNÓSTICO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA

El diagnóstico de OMA en la infancia se basa en la clínica y la exploración otoscópica. Las dificultades que presenta se deben a múltiples factores, principalmente a la inespecificidad de los síntomas (que aumenta cuanto más pequeño es el niño) y a la dificultad de la otoscopia (conducto auditivo estrecho y tortuoso, paciente poco colaborador, etc.). Con el fin de mejorar la precisión del diagnóstico, hay que intentar basarse en parámetros lo más objetivos posible, definiendo una serie de criterios clínicos y otoscópicos.

Definición y formas clínicas

Para abordar mejor el diagnóstico (y posteriormente la actitud terapéutica), es preciso definir la otitis media como la presencia de exudado en la cavidad media del oído¹⁹. Según la clínica acompañante y las características del exudado, puede dividirse en:

1. OMA: presencia sintomática de exudado en el oído medio (generalmente mucopurulento). Es el cuadro al que nos vamos a referir principalmente y se diferencian varias presentaciones:
 - OMA esporádica: episodios aislados.
 - OMA de repetición: episodios repetidos, a su vez clasificada en:
 - a) OMA persistente: reagudización de los síntomas de la OMA en los primeros siete días tras finalizar tratamiento (se consideran el mismo episodio).
 - b) OMA recidivante (recaída verdadera): reaparición de los síntomas después de siete días de curada (se consideran episodios diferentes).
 - c) OMA recurrente: tendencia a contraer OMA, con infecciones respiratorias de vías altas. Se define como al menos tres episodios en seis meses o al menos cuatro en un año.
2. Otitis media con exudado o subaguda (mal llamada otitis media serosa): presencia de exudado en el oído medio de manera asintomática

(salvo hipoacusia de transmisión). Suele ocurrir tras una OMA, pero en el 90% de los casos se resuelve espontáneamente. Si persiste más de tres meses, se denomina otitis media crónica con exudado.

3. Otitis media crónica con exudado: ocupación del oído medio durante más de tres meses.

Clínica

La otalgia es el dato clínico más específico de OMA²⁰, pero en los niños pequeños es difícil valorar el dolor, por lo que podríamos considerar “equivalentes de otalgia” a la presencia de irritabilidad o llanto intenso (sobre todo de aparición nocturna tras unas horas de sueño)²¹. La otorrea aguda (purulenta) es muy sugestiva de OMA. Aunque se observan síntomas catarrales en el 70-90% de las OMA, tienen escaso valor discriminativo. Suele haber otros síntomas inespecíficos, como fiebre, vómitos y rechazo del alimento, pero estos datos clínicos por sí solos, en niños menores de tres años (en quienes la otalgia es poco valorable), no nos permiten diferenciar una OMA de una infección respiratoria de vías altas²². El signo del trago, aunque es más típico de la otitis externa, en los lactantes, cuyo conducto auditivo externo es cartilaginoso, también suele ser positivo en la OMA. La aparición de conjuntivitis junto con OMA se ha asociado clásicamente a infección por *H. influenzae*.

Exploración

1. General: deben buscarse signos de bacteriemia-sepsis, como decaimiento, mal estado general, postración y alteración de la perfusión cutánea. También deben explorarse los signos meníngeos y neurológicos por la posibilidad de complicación intracraneal.
2. Regional: la OMA suele acompañarse de procesos inflamatorios de las vías respiratorias altas, o puede producir complicaciones regionales, por lo que hay que explorar las fosas nasales, la orofaringe y las regiones cervical y mastoidea.
3. Local (otoscopia): después de ver la “poca especificidad” de los datos clínicos, los hallazgos de

la otoscopia son fundamentales para un diagnóstico preciso de OMA²³. Por tanto, es muy importante poder explorar el tímpano, extrayendo si fuera preciso el cerumen o las secreciones que puedan obstruir el conducto auditivo externo. En la otoscopia podemos observar:

- Abombamiento del tímpano: signo más frecuente en la OMA²⁴.
- Cambios en la coloración de la membrana timpánica: opacidad, coloración amarillenta (exudado purulento en el oído medio), hiperemia (como signo aislado tiene poco valor, excepto si es intensa²¹).

Con la otoscopia neumática (poco accesible en nuestro medio, en las consultas de Pediatría, pero muy recomendada en las guías americanas) puede objetivarse una disminución de la movilidad del tímpano, lo cual aporta datos “objetivos” de que hay exudado en la cavidad media y aumenta, por tanto, la precisión del diagnóstico.

Exploraciones complementarias

Aunque no suelen ser necesarias para el diagnóstico de OMA, en algunos casos deben realizarse pruebas complementarias ante la sospecha de complicaciones (sepsis, meningitis, mastoiditis...): análisis de sangre (hemograma, fórmula y reactantes de fase aguda), hemocultivo, punción lumbar o tomografía computarizada de cráneo y hueso temporal. Habitualmente, no se requieren estudios microbiológicos, pero son recomendables el cultivo y el antibiograma de la otorrea espontánea (si aparece). En algunos casos seleccionados, puede ser conveniente tomar la muestra por miringotomía o timpanocentesis, por ejemplo en la OMA que no responde al tratamiento y en la recidivante o complicada²¹.

Criterios diagnósticos de otitis media aguda

Según el consenso sobre otitis media de la *American Academy of Pediatrics/American Academy of Family Physicians* de 2004, el diagnóstico debe basarse en tres criterios²⁵:

- Comienzo agudo de los síntomas.
- Signos otoscópicos de ocupación del oído medio: abombamiento, neumatoscopia patológica u otorrea.
- Presencia de signos o síntomas inflamatorios (otalgia o intensa hiperemia del tímpano).

Sin embargo, su aplicación estricta puede dejar fuera casos de posibles OMA, por lo que, en 2007, el consenso sobre OMA de la Asociación Española de Pediatría y de Otorrinolaringología¹⁹ dice que cuando se cumplan los tres criterios se denomine “OMA confirmada”, pero si solo hay otalgia evidente sin otoscopia posible (por ejemplo, dificultad técnica manifiesta o cerumen imposible de extracción), o por el contrario, la otoscopia es muy significativa y la otalgia no es clara o confirmada (edad del niño, incertidumbre de los familiares, etc.), el consenso propone que se denomine “OMA probable”. Y si se acompaña de catarro de vías altas reciente, junto con factores de mal pronóstico evolutivo (OMA en un niño menor de seis meses, OMA recidivante o recurrente, o antecedentes familiares de primer grado con secuelas óticas por OMA), la OMA probable se considerará “OMA confirmada” (Fig. 1).

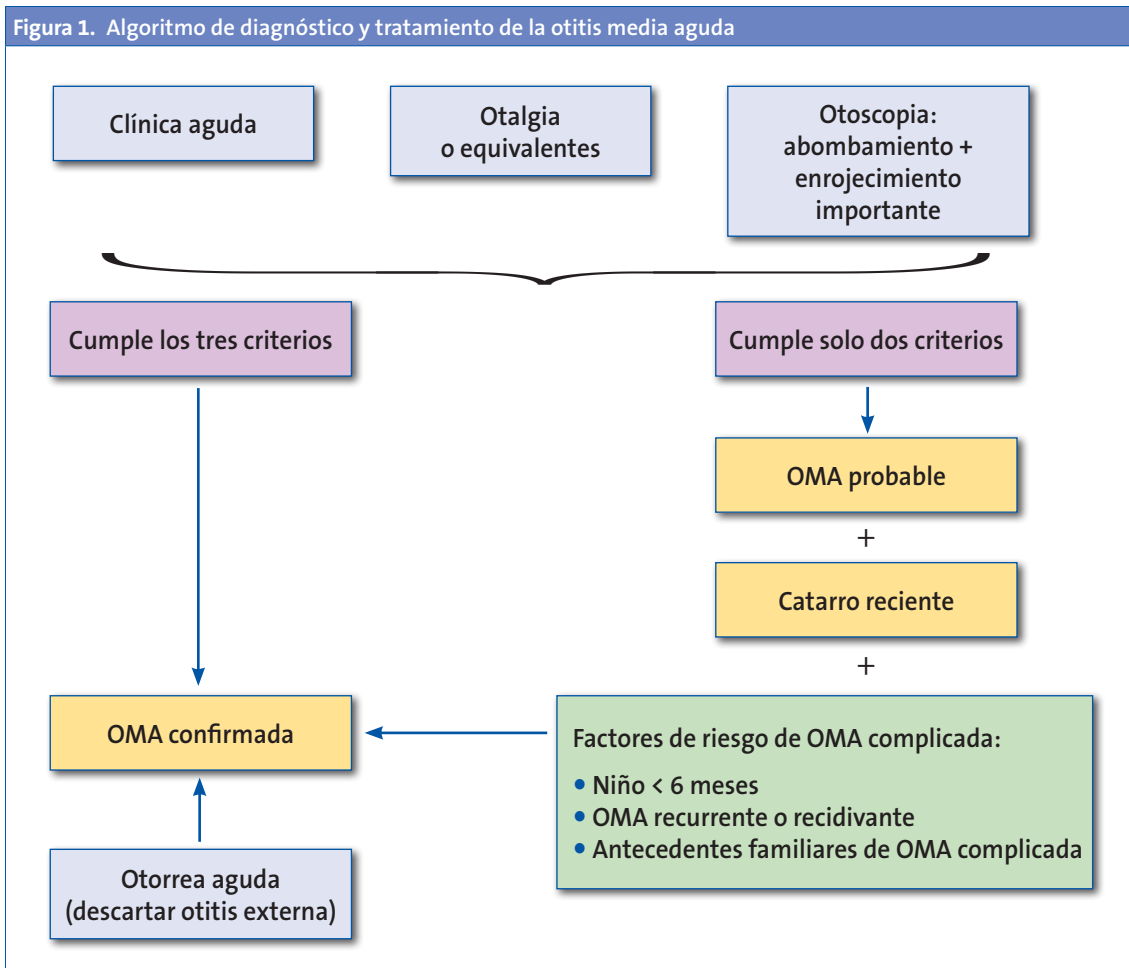
TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA

Tratamiento sintomático

El tratamiento de elección tras el diagnóstico es la analgesia (IA)²⁵. Suele ser suficiente ibuprofeno o paracetamol por vía oral a las dosis habituales, pero el ibuprofeno muestra un perfil de actuación mejor debido a su doble acción analgésica y antiinflamatoria¹. Si no hay respuesta y el dolor es muy intenso, debe plantearse la timpanocentesis¹⁹.

Tratamiento antibiótico o conducta expectante

Durante los últimos años, ha surgido una controversia sobre si es preciso el tratamiento de todas las OMA con antibióticos. Estos fármacos se han administrado ampliamente en esta enfermedad con dos fines: evitar las complicaciones y mejorar



los síntomas. La complicación grave más frecuente es la mastoiditis²⁶, que ha disminuido de una manera drástica con el uso de la antibioticoterapia²⁷. Un gran estudio²⁸ sobre mastoiditis tras la OMA encuentra que, sin antibiótico, la OMA evoluciona a mastoiditis en 3,8 casos de cada 10 000 episodios, y con antibiótico en 1,8²⁸. Es necesario tratar 4831 casos de OMA para prevenir un caso de mastoiditis. No obstante, en fechas recientes se ha descrito un aumento de la incidencia de mastoiditis aguda, posiblemente relacionada con los cambios epidemiológicos ocurridos en las cepas de neumococo en los últimos años^{29,30}, aunque algunos autores no observan este incremento³¹. No se conoce bien la influencia de la antibioticoterapia sobre otras complicaciones excepcionales, como son la parálisis facial, la laberintitis y la meningitis. En

cuanto a la complicación más leve, que es la otitis media con exudado, no se han demostrado beneficios a largo plazo con el tratamiento antibiótico³². Por otra parte, cerca del 90% de los casos de OMA pueden ser considerados como una enfermedad autolimitada. Numerosos estudios en los últimos años han puesto de manifiesto la buena evolución de la mayoría de las OMA tratadas solo con analgesia, aunque esto depende en gran parte del microorganismo causante. La curación espontánea de las OMA producidas por *M. catarrhalis* es de más del 75% de los casos, por *H. influenzae* del 50% y por neumococo tan solo del 17%¹³. Puesto que únicamente se complica un pequeño porcentaje de las OMA, el objetivo debe ser tratar precozmente el pequeño subgrupo de niños con mala evolución o factores de riesgo.

En cuanto al problema del uso masivo de antibióticos en los niños, hay que tener en cuenta que la OMA ha sido la causa más frecuente de prescripción de estos fármacos en la infancia y ha contribuido de manera muy importante al aumento de las resistencias entre los patógenos respiratorios³³, por lo que la tendencia debe ser restringir su uso en la medida de lo posible. Los últimos informes sobre resistencias a los antimicrobianos en España, sobre todo de patógenos respiratorios, muestran una disminución, asociada, entre otros factores, a un uso más racional de la antibiototerapia empírica¹⁶.

Todos estos motivos expuestos, junto a los efectos secundarios de los antibióticos, sustentan la actitud actual de conducta expectante con vigilancia estrecha ante un diagnóstico de OMA, y posponer el tratamiento antibiótico para los casos de mala evolución (los que no hayan mejorado en 48-72 horas)³⁴⁻³⁷ (IA). Al adoptar esta postura, el médico debe asegurarse la posibilidad de seguimiento del paciente^{1,19,25}.

Grupos de riesgo de mala evolución: tratamiento antibiótico inmediato

Hay evidencia (IA) de que ciertos grupos de niños se benefician del tratamiento antibiótico inmediato al diagnóstico, por su mayor riesgo de mala evolución y por la mejor respuesta a los antibióticos en la OMA grave^{19,37-40}:

- Los menores de dos años, y sobre todo de seis meses, por el mayor riesgo de complicaciones y de recurrencias. Además, en este grupo de edad la curación espontánea es poco frecuente (AI)³⁸.
- Los que presenten OMA grave (fiebre > 39 °C o dolor muy intenso), otorrea u OMA bilateral⁴¹. En estos niños se ha confirmado que el beneficio del tratamiento antibiótico precoz es mayor (IA)³⁷.
- Los que tengan antecedentes de OMA recurrente o persistente, o familiares de primer grado con secuelas óticas por enfermedad inflamatoria¹⁹.

Elección del antibiótico

Debe tenerse en cuenta el patógeno más probable y su grado de resistencia a los antimicrobianos. Hay que cubrir ante todo el neumococo, por ser el microorganismo con menor porcentaje de curaciones espontáneas y mayor número de complicaciones.

El antibiótico de primera elección es la amoxicilina en dosis altas (80-90 mg/kg al día repartidos cada 8 horas) (IIB). A estas dosis tiene un buen efecto bactericida y llega bien al oído medio^{1,25,42}.

Sin embargo, en los últimos años, desde la introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas, *H. influenzae* no tipificable productor de betalactamasas tiene cada vez más relevancia, sobre todo en las OMA recurrentes o persistentes⁴³. Además, se calcula que una de cada ocho o nueve otitis producidas por esta bacteria no responde a la amoxicilina^{44,45}. Por tanto, en los niños con riesgo de mala evolución, en quienes se pretende cubrir todo el espectro de microorganismos probables²⁵, y también en los casos de fracaso terapéutico con amoxicilina, debe pautarse como primera elección amoxicilina-ácido clavulánico (8:1) en dosis de 80-90 mg/kg/día de amoxicilina.

En resumen, se indicaría amoxicilina-ácido clavulánico (8:1) en los siguientes casos (IIB):

- Menores de seis meses.
- Clínica grave en niños menores de dos años.
- Antecedentes familiares de secuelas óticas por OMA frecuentes.
- Fracaso terapéutico con amoxicilina.

Tanto la amoxicilina como la amoxicilina-ácido clavulánico, según los conocimientos actuales, se administran preferiblemente tres veces al día. Sin embargo, en situaciones de mal cumplimiento terapéutico o cuando las circunstancias del paciente lo requieran, pueden dosificarse cada 12 horas, ya que, por razones farmacodinámicas, altas dosis de amoxicilina espaciadas 12 horas permiten mantener buenas concentraciones en el foco infeccioso⁴⁶.

Otros antibióticos

Las cefalosporinas, sobre todo la cefuroxima axetilo, cubren todo el espectro excepto los neumococos resistentes a la penicilina, por lo que constituyen la alternativa en caso de alergia no anafiláctica a las penicilinas⁴⁰. Si hay intolerancia gástrica al inicio del cuadro, puede empezarse el tratamiento con una dosis de ceftriaxona intramuscular de 50 mg/kg al día, continuando con el tratamiento por vía oral en las siguientes 24 horas^{1,25}. En el caso de que la intolerancia persista, puede mantenerse la dosis diaria de ceftriaxona hasta tres días, lo que equivale al tratamiento completo.

Las tasas de resistencia del neumococo a los macrólidos son cada vez más altas, hasta del 30-50% en España¹⁶, por lo que deben excluirse del tratamiento, salvo en casos de alergia grave con reacción anafiláctica a la penicilina.

Duración del tratamiento

En la OMA, clásicamente se ha recomendado una pauta larga, de siete a diez días. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que puede utilizarse una pauta corta, de cinco días, en OMA no graves en niños mayores de dos años sin factores de riesgo⁴⁷ (IA). Deben completarse los diez días de tratamiento en los menores de seis meses, en la OMA grave, si hay antecedentes de OMA recurrente y si es una recaída temprana (OMA persistente)¹⁹.

Protocolo de tratamiento de la otitis media aguda

1. Niños menores de dos meses (IIIC): la OMA se considera una enfermedad grave en estos niños por su riesgo de complicaciones, la inmunosupresión relativa del huésped y la posibilidad de distintos microorganismos causantes (infecciones por gramnegativos⁴⁸). Se recomienda ingreso hospitalario y, si es posible, timpanocentesis con toma de muestra de exudado ótico para cultivo⁴².
 - Si el niño presenta fiebre o afectación del estado general, el tratamiento será por vía intravenosa con cefotaxima o amoxicilina-

ácido clavulánico en dosis estándar, para pasar a la vía oral cuando mejore.

- Si no están presentes los mencionados síntomas, el tratamiento será con amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral en dosis altas, y se mantendrá la observación durante dos o tres días, hasta el alta.
2. Niños de dos a seis meses de edad (IA): es el grupo con mayor probabilidad de complicaciones y de OMA de repetición. Se recomienda amoxicilina-ácido clavulánico en dosis de 80-90 mg/kg al día, en 2-3 tomas, durante diez días.
 3. Niños entre seis meses y dos años de edad:
 - Un diagnóstico cierto de OMA es indicación de tratamiento antibiótico desde el inicio (IA). Si los síntomas son leves a moderados, se empleará amoxicilina en dosis de 80-90 mg/kg al día durante siete a diez días, en dos o tres tomas. Si los síntomas son graves, se administrará de inicio amoxicilina-ácido clavulánico en dosis altas de amoxicilina.
 - Si el diagnóstico es dudoso, se valorará iniciar la antibioticoterapia cuando haya factores de riesgo (OMA de repetición, antecedentes familiares) o afectación grave. En el resto de los casos, se realizará una evaluación en 24-48 horas.
 4. Niños mayores de dos años:
 - Si hay afectación grave o factores de riesgo, el tratamiento consistirá en amoxicilina en dosis de 80-90 mg/kg al día, en dos o tres tomas, durante 7-10 días (IA)⁴¹.
 - Si la afectación es leve (fiebre < 39 °C, dolor poco intenso) y no hay antecedentes personales ni familiares de riesgo, se pautará tratamiento analgésico y se reevaluará al niño en 48 horas. Si los síntomas persisten o empeoran, se iniciará la antibioticoterapia con amoxicilina en dosis de 80 mg/kg al día y se mantendrá durante cinco días (IIIC).
 5. Fracaso terapéutico (IIIC): se considera fracaso cuando, a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico, el cuadro clínico no ha me-

orado. La actitud será sustituir la antibioticoterapia inicial^{1,3,25}:

- Si era amoxicilina, se sustituirá por amoxicilina-ácido clavulánico (8:1) en dosis de 80-90 mg/kg al día en dos o tres tomas.
 - Si era amoxicilina-ácido clavulánico (8:1), se pautará ceftriaxona intramuscular en dosis única de 50 mg/kg al día, durante tres días (AI). La ceftriaxona es un fármaco de uso hospitalario, por lo que obliga al seguimiento del tratamiento desde el hospital.
 - Si fracasa el tratamiento con ceftriaxona, están indicados el control por el Servicio de Otorrinolaringología y la realización de timpanocentesis para toma de muestra para cultivo y tratamiento guiado por el antibiograma (IIIC).
6. Alergia a las penicilinas:
- Con antecedentes de reacción alérgica no anafiláctica: cefuroxima axetilo en dosis de 30 mg/kg al día, en dos tomas^{25,38} (IIIC).
 - Si el antecedente es de alergia grave con reacción anafiláctica: claritromicina en dosis de 15 mg/kg al día en dos tomas durante siete días, o azitromicina en dosis de 10 mg/kg al día en una toma el primer día, seguida de 5 mg/kg al día en una toma durante cuatro días más, con seguimiento estrecho por la posibilidad de mala evolución. Si esta se produjera, se realizará seguimiento por el Servicio de Otorrinolaringología, con

timpanocentesis y tratamiento guiado por el antibiograma. En caso de fracaso del tratamiento con macrólidos, una alternativa es el levofloxacino por vía oral (IIIC) en dosis de 10 mg/kg cada 12 horas en los niños de seis meses a cinco años de edad, y de 10 mg/kg cada 24 horas en los mayores de cinco años (dosis máxima, 500 mg)^{49,50}. Debe considerarse que no existe presentación de levofloxacino en jarabe (se aconseja explicar a la familia las razones y la idoneidad de esta medicación). El ciprofloxacino no es útil en la OMA por su baja actividad frente al neumococo.

CONFLICTO DE INTERESES

Fernando del Castillo, Fernando Baquero y Cristina Calvo han participado en el Estudio Heracles, patrocinado por Pfizer. Fernando Baquero ha colaborado como ponente en conferencias patrocinadas por Pfizer y GSK. El resto de autores declaran no presentar conflicto de intereses.

ABREVIATURAS

AEPap: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria • **OMA:** otitis media aguda • **SAUCE:** sensibilidad a los antimicrobianos utilizados en la comunidad en España • **SEIP:** Sociedad Española de Infectología Pediátrica • **SEPEAP:** Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria • **SEUP:** Sociedad Española de Urgencias Pediátricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baquero-Artigao F, Del Castillo F. La otitis media aguda en la era de la vacunación antineumocócica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:505-9.
2. Garbutt J, Jeffe DB, Shackelford P. Diagnosis and treatment of acute otitis media: an assessment. *Pediatrics.* 2003;112:143-9.
3. del Castillo F, García-Perea A, Baquero-Artigao F. Bacteriology of acute otitis media in Spain: a prospective study based on tympanocentesis. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:541-3.
4. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis.* 2002;185:927-36.
5. Bogaert D, Veenhoven RH, Sluijter M, Wannet WJW, Rijkers GT, Mitchell TJ, et al. Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:74-83.

6. Frazão N, Brito-Avô A, Simas C, Saldanha J, Mato R, Nunes S, *et al.* Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children attending day-care centers in Lisbon. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:243-52.
7. Revai K, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, Chonmaitree T. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics.* 2006;117:1823-9.
8. Fenoll A, Aguilar L, Vicioso MD, Giménez MJ, Robledo O, Granizo JJ. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997-2009. *BMC Infect Dis.* 2011;11:239.
9. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, *et al.* Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:829-33.
10. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995–2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:824-8.
11. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, *et al.* Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet.* 2006;367:740-8.
12. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:297-301.
13. Pichichero ME. Assessing the treatment alternatives for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13:527-534.
14. Klein JO, Teele DW. Isolation of viruses and mycoplasmas from middle ear effusions: a review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976;85(Suppl 25):140-4.
15. Ruuskanen O, Arola M, Heikkinen T, Ziegler T. Viruses in acute otitis media: increasing evidence for clinical significance. *Pediatr Infect Dis J.* 1991;10:425-7.
16. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, *et al.* Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:2953-9.
17. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, del Castillo F, Hernández-Sampelayo T, *et al.*; Heracles Study Group. Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(1):89-94.
18. García-Cobos S, Campos J, Cercenado E, Román F, Lázaro E, Pérez-Vázquez M, *et al.* Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* decreased, except for beta-lactamase-negative amoxicillin-resistant isolates, in parallel with community antibiotic consumption in Spain from 1997 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2760-6.
19. del Castillo F, Delgado A, Rodrigo C, Cervera J, Villafruela MA, Picazo JJ. Consenso nacional sobre otitis media aguda. *An Pediatr (Barc).* 2007;66:603-10.
20. Castellarnau FE. Otitis. En: Benito FJ, Luances FC, Mintegui FS, Pou FJ. *Tratado de urgencias en pediatría*, 2.ª ed. Madrid: Ergón; 2011. p. 309-33.
21. del Castillo F, Baquero F, García MJ, Méndez A. Otitis media aguda. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica*. 2008. [en línea] [consultado el 23/04/2012]. Disponible en <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/oma.pdf>
22. Laine MK, Tähtinen PA, Ruuskanen O, Huovinen P, Ruohola A. Symptoms or symptom-based scores cannot predict acute otitis media at otitis-prone age. *Pediatrics.* 2010;125:e1154-61.
23. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, Limbos MA, Suttrop MJ, Shekelle PG, *et al.* Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children. A systematic review. *JAMA.* 2010; 304:2161-9.
24. Shaikh N, Hoberman A, Kaleida PH, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Hoover H, *et al.* Otoloscopic signs of otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:822-6.
25. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2004;113:1451-65.

26. Gower D, McGuirt WF. Intracranial complications of acute and chronic infectious ear disease: a problem still with us. *Laryngoscope*. 1983;93:1028-33.
27. Migirov L, Duvdevani S, Kronenberg J. Otogenic intracranial complications. *Acta Otolaryngol*. 2005; 125:819-22.
28. Thompson PL, Gilbert RE, Long PF, Saxena S, Sharland M, Wong IC. Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: a retrospective cohort study. *Pediatrics*. 2009;123:424-30.
29. Dudkiewicz M, Livni G, Kornreich L, Nageris B, Ulanovski D, Raveh E. Acute mastoiditis and osteomyelitis of the temporal bone. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69:1399-405.
30. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado J, Giangaspro E, del Castillo F, Hernández-Sampelayo T, *et al.* Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:89-94.
31. Groth A, Enoksson F, Hermansson A, Hultcrantz M, Stalfors J, Stenfeldt K. Acute mastoiditis in children in Sweden 1993-2007 - No increase after new guidelines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:1496-501.
32. American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media with Effusion. Otitis media with effusion. *Pediatrics*. 2004;113(5):1412-29.
33. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Azahares E, Ali Sánchez B. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:503-10.
34. Stevanovic T, Komazec Z, Lemajic-Komazec S, Jovic R. Acute otitis media: to follow-up or treat? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:930-3.
35. Johnson NC, Holger JS. Pediatric acute otitis media: the case for delayed antibiotic treatment. *J Emerg Med*. 2007;32:279-84.
36. McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, *et al.* Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics*. 2005;115:1455-65.
37. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, *et al.* Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media non treated initially with antibiotics: a meta-analysis of individual patient data. *Pediatrics*. 2007; 119:579-85.
38. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, *et al.* Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med*. 2011;364:105-15.
39. Tahtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, Ruohola A, *et al.* A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med*. 2011;364:116-56.
40. del Castillo F. Otitis media aguda: criterios diagnósticos y aproximación terapéutica. *An Esp Pediatr*. 2002;56 Suppl. 1:40-7.
41. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, *et al.* Acute otitis media: from diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:1209-16.
42. Gould JM, Matz PS. Otitis media. *Pediatr Rev*. 2010;31:102-16.
43. Ito M, Hotomi M, Maruyama Y, Hatano M, Sugimoto H, Yoshizaki T, *et al.* Clonal spread of beta-lactamase-producing amoxicillin-clavulanate-resistant strains of non-typeable *Haemophilus influenzae* among young children attending a day care in Japan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:901-6.
44. Klein JO. Antimicrobial therapy issues facing pediatricians. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:415-19.
45. Sox CM, Finkelstein JA, Yin R, Kleinman K, Lieu TA. Trends in otitis media treatment failure and relapse. *Pediatrics*. 2008;121:674-9.
46. Isla A, Trocóniz IF, Canut A, Labora A, Martín-Herrero JE, Pedraz JL, *et al.* Evaluación farmacocinética/farmacodinámica de agentes antimicrobianos para el tratamiento de la otitis media aguda en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:167-73.
47. Kozyrskyj AI, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, *et al.* Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *JAMA*. 1998;279:1736-42.
48. Berkun Y, Nir-Paz R, Ami AB, Klar A, Deutsch E, Hurvitz H. Acute otitis media in the first two months of life: characteristics and diagnostic difficulties. *Arch Dis Child*. 2008;93:690-4.
49. Grimpel E, Cohen R. Levofloxacin in children. *Arch Pediatr*. 2010;17:5129-32.
50. Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. Guía de antiinfecciosos en pediatría. Madrid: Sanofi Pasteur MSD; 2010.



Consensus document

Consensus document on the etiology, diagnosis, and treatment of acute otitis media

F. del Castillo Martín^a, F. Baquero Artigao^a, T. de la Calle Cabrera^b, M. V. López Robles^c, J. Ruiz Canela^d, S. Alfayate Miguélez^a, F. Moraga Llop^a, M. J. Cilleruelo Ortega^a, C. Calvo Rey^a

Published in Internet:
6-agosto-2012

Cristina Calvo Rey:
ccalvorey@ono.com

^aSpanish Society of Pediatric Infectology (SEIP) • ^bSpanish Society of Outpatient and Primary Care Pediatrics (SEPEAP) • ^cSpanish Society of Pediatric Emergency Care (SEUP) • ^dSpanish Association of Primary Care Pediatrics (AEPAP)

Abstract

We present the consensus document on acute otitis media (AOM) written by the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP), the Spanish Society of Outpatient and Primary Care Pediatrics (SEPEAP), the Spanish Society of Pediatric Emergency Care (SEUP) and the Spanish Association of Primary Care Pediatrics (AEPAP).

The document analyses the etiology of the disease and the possible shifts in it following the introduction of the 7-valent, 10-valent, and 13-valent pneumococcal vaccines. The document proposes diagnosing AOM as confirmed or probable. The AOM diagnosis is considered confirmed if three criteria are met: acute onset, signs of fluid in the middle ear (or otorrhea), and symptoms of inflammation, such as otalgia or marked erythema in the middle ear, and considered probable when only two of these criteria are met. The proposed first choice for antibiotic treatment is 80 mg/kg/day of amoxicillin administered orally in doses at eight hour intervals. Treatment with amoxicillin-clavulanic acid in doses of 80 mg/kg/day are indicated in children younger than six months, in infants with a severe presentation (fever > 39 °C or acute pain), when there is a family history of AOM sequelae, or in cases of amoxicillin treatment failure.

Key words:

- Acute otitis media
 - Amoxicillin
 - Etiology
- Symptomatology

Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda

Resumen

Se presenta el documento de consenso sobre otitis media aguda (OMA) de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP) y la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).

Se analizan la etiología de la enfermedad y los posibles cambios de esta después de la introducción de las vacunas antineumocócicas 7-valente, 10-valente y 13-valente. Se hace una propuesta diagnóstica basada en la clasificación de la OMA en confirmada o probable. Se considera OMA confirmada si hay coincidencia de tres criterios: comienzo agudo, signos de ocupación del oído medio (u otorrea) y signos o síntomas inflamatorios, como otalgia o intensa hiperemia timpánica, y OMA probable cuando existan solo dos criterios. Se propone como tratamiento antibiótico de elección la amoxicilina oral en dosis de 80 mg/kg/día repartidas cada ocho horas. El tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico en dosis de 80 mg/kg/día se indica si el niño es menor de seis meses, en lactantes con clínica grave (fiebre > 39 °C o dolor muy intenso), cuando haya historia familiar de secuelas óticas por OMA o un fracaso terapéutico de la amoxicilina.

Palabras clave:

- Otitis media aguda
 - Amoxicilina
 - Etiología
- Sintomatología

INTRODUCTION

Acute otitis media (AOM) is one of the most frequently occurring childhood diseases, and the main cause for prescribing antibiotics to children in developed countries¹. Furthermore, some studies² have found that this condition is overdiagnosed in children, resulting in the excessive use of antibiotic treatment, with the subsequent incidence of side effects and increase of bacterial resistance. This is the reason why in the past few years numerous papers and clinical guidelines have been devoted to the accurate diagnosis and appropriate treatment of acute otitis media in children.

As is customary in other consensus documents, we will rate the strength of the recommendation (A: good evidence; B: moderate evidence; C: poor evidence) and the quality of the scientific evidence (I: randomised controlled clinical trials; II: well-designed clinical trials without randomisation; III: opinions of authorities based on clinical experience or descriptive studies) supporting the proposed measures, following the grading system established by the Infectious Disease Society of America.

ETIOLOGY OF ACUTE OTITIS MEDIA

Microbiology and influence of immunisations

The bacterial agents that caused AOM in our environment prior to the introduction of the pneumococcal vaccine were³ *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (35%), non-typeable *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) (25%), *Streptococcus pyogenes* (3-5%), *Staphylococcus aureus* (1-3%), and *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) (1%). Other microorganisms that cause AOM less frequently in healthy children are *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and anaerobes, and in very rare cases *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, and some fungi. For reasons that are yet to be understood, between 20 and 30% of the cultures of middle ear exudates do not grow.

Nevertheless, it is well known that conjugate pneumococcal vaccines decrease the nasopharyn-

geal colonisation rates of the included serotypes, while facilitating an increase in the colonisation rate by non-vaccine serotypes⁴⁻⁷, which can make the frequencies noted above shift. A recent analysis carried out by the National Centre of Microbiology of Majadahonda on pneumococcal isolates from otic exudates between years 2001 and 2009⁸ showed a significant decrease in the vaccine serotypes (from 62.9% in 2001 to 10.6% in 2009) and an increase in non-vaccine serotypes, especially in types 3, 6A, and 19A (the latter showed the highest increase, from 9.5 to 35.5%). Globally, in the last decade, 68% of AOM cases were caused by serotypes not included in the heptavalent vaccine, and 43% were caused by serotype 19A⁹.

The eradication of vaccine serotypes from the nasopharynx by the heptavalent conjugate vaccine opens up an ecological niche that is occupied not only by non-vaccine serotypes, but also by many other biological competitors, especially *H. influenzae*⁵. There has been a proven increase in otitis cases caused by this microorganism in populations with high rates of pneumococcal immunisation¹⁰, and some studies show it is the bacterium most often causing AOM, even ahead of *Pneumococcus* (56-57% versus 31%). It is not known whether this is a generalised and lasting phenomenon.

Two new conjugate pneumococcal vaccines have been developed very recently which may have an influence on these data: the 10-valent vaccine (Synflorix[®]), which adds serotypes 1, 5, and 7F to those of the heptavalent preparation, and the 13-valent vaccine (Prevenar-13[®]), which further includes 3, 6A, and 19A. Both have been approved for the prevention of invasive pneumococcal disease and AOM caused by pneumococcus in children six weeks through five years of age.

One of the most interesting characteristics of the 10-valent vaccine is that the pneumococcal serotypes are conjugated to protein D, a lipoprotein found in most *H. influenzae* strains, thus providing protection against the two main pathogens that cause AOM. In a randomised and double-blind clinical trial, the vaccine showed a 33.6% efficacy

against any type of AOM, a 57.6% efficacy against AOM produced by vaccine serotypes, and a 35.6% efficacy in preventing AOM caused by *H. influenzae*¹¹.

There are no studies on the efficacy of the 13-valent vaccine in children with AOM. If we compare the two new vaccines, the 13-valent has no protective effect against *H. influenzae*, but it includes emerging pneumococcus serotypes that cause AOM, especially 19A. A recent study has proven a reduction in the rate of nasopharyngeal colonisation by serotype 19A in children with AOM that had been immunised with the 13-valent vaccine, compared to those children immunised with the heptavalent preparation¹².

Another significant problem concerning AOM pathogens is their varying behaviour in the middle ear cavity. The persistence of ear discharge in children that have not been treated with antibiotics after 2-5 days is higher than 80% for *S. pneumoniae*, about 50% for *H. influenzae* and about 21% for *M. catarrhalis*¹³. This means that *S. pneumoniae* is the main pathogen causing AOM and the bacterium that shows the lowest rate of spontaneous clearance from the middle ear.

There is more controversy when it comes to the role played by viruses in the etiology of AOM. Starting in the 1970s with the publication of the work of Klein and Teele¹⁴, there has been agreement that a viral infection of the respiratory tracts can facilitate the development of otitis media, but that it does not cause it directly. However, later studies have found that viruses were the sole pathogen in 3 to 13% of AOM isolates¹⁵. Nevertheless, there is no consensus that viruses have a role in the etiology of AOM, especially since their ability to replicate in the middle ear has yet to be demonstrated.

Antibiotic resistance

According to the data of the latest susceptibility study for antimicrobials used in the Spanish population (SAUCE), the overall resistance of pneumo-

coccus to penicillin is 23%, with 0.9% of strains showing high-level resistance (MIC \geq 2 μ g/ml)¹⁶. The resistance rates are higher in children (27%) and in middle ear isolates (31%). These are the lowest figures in the last decade, and in the past few years we have been observing a significant decrease in the frequency of resistant isolates, a decrease that has been more marked in the pediatric population. There are probably several causes for this, but pneumococcal immunisation is considered a chief one among them, since it has managed to decrease the infection rates of the most resistant serotypes.

According to data from the National Centre for Microbiology⁸, the rates of resistance to penicillin (51%) and to erythromycin (45%) in pneumococcal AOM have remained relatively stable in the past ten years. Furthermore, there has been evidence of a significant increase in amoxicillin resistance (from 8% in 2001 to 24% in 2009), parallel to the increase in the resistance to this antibiotic in serotype 19A (from 0% in 2001 to 38% in 2009). At present, 19A is the most frequently found antibiotic-resistant serotype; in AOM and mastoiditis isolates, the resistance rates were 60% for penicillin, 76% for erythromycin, and 36% for cefotaxime¹⁷, and in recurrent or persistent AOM, the rates were 78% for amoxicillin, 88% for erythromycin, and 33% for cefotaxime.

As for *H. influenzae*, several studies done in the United States have shown an increased proportion of beta-lactamase producing organisms in AOM isolates from children vaccinated against pneumococcus^{9,10}, although this has not been seen in our country, where only a small percentage of *H. influenzae* isolates in children with AOM were positive for these enzymes. In the last SAUCE study, 16% of the isolated organisms produced beta-lactamases, a figure that has dropped significantly in the last few years¹⁶. This decrease in beta-lactamase production in *H. influenzae* strains may be related to the lower consumption of antibiotics in the population¹⁸.

DIAGNOSIS OF ACUTE OTITIS MEDIA

The diagnosis of AOM in children is based on clinical examinations and otoscopic exams. The difficulty diagnosis presents is due to several factors, and mainly to the non-specificity of symptoms (which increases the younger the child) and the difficulty of making the otoscopic exam (narrow and winding ear canal, not very cooperative patient, etc.). In order to improve the accuracy of the diagnosis, we must try to base it on parameters as objective as possible, defining a series of clinical and otoscopic criteria.

Definition of clinical forms

To better approach the diagnosis (and then the management) of AOM, we must define otitis media as the presence of exudate in the middle ear cavity¹⁹. Depending on the presenting history and the characteristics of the exudate, it can be distinguished into:

1. AOM: symptomatic presence of exudate in the middle ear (usually mucopurulent). This is the clinical picture we will be referring to most of the time, of which we can distinguish different presentations:
 - Sporadic AOM: isolated episodes.
 - Repeated AOM: repeated episodes, which is in turn classified into:
 - a) Persistent AOM: AOM symptoms recur in the first seven days following treatment completion (it is considered to be the same episode).
 - b) Relapsing AOM (true relapse): return of the symptoms after seven days post-treatment (it is considered a separate episode).
 - c) Recurrent AOM: tendency to get AOM when there is an upper respiratory tract infection. It is defined as at least three episodes within six months or at least four within one year.
2. Otitis media with effusion or nonsevere otitis media (wrongly called serous otitis media): evi-

dence of fluid in the middle ear space without associated symptoms (except for transmission hypoacusia). It usually presents following AOM, but resolves spontaneously in 90% of the cases. If it persists for longer than three months, it is defined as chronic otitis media with effusion.

3. Chronic otitis media with effusion: infection of the middle ear lasting more than three months.

Clinical picture

Otalgia is the most specific clinical feature of AOM²⁰, but it is hard to assess pain in young children, so we could consider irritability or intense crying (especially starting at night after a few hours of sleep) as “otalgia equivalents”²¹. Acute (purulent) otorrhea is highly suggestive of AOM. Although catarrhal symptoms are observed in 70-90% of AOM cases, they have little value for differential diagnosis. There are usually other non-specific symptoms, such as fever, vomiting, and refusal of food, but these clinical data in themselves do not help us differentiate between AOM and an upper respiratory tract infection in children younger than three years (in whom otalgia is difficult to assess)²². Although it is more characteristic of external otitis, in infants, whose ear canal is cartilaginous, painful swallowing is also found usually in AOM. The development of conjunctivitis along with AOM has been associated traditionally with infection by *H. influenzae*.

Examination

1. General: assessment for signs of bacteraemia-sepsis, such as weakness, poor general health status, exhaustion, and alterations in cutaneous vascular perfusion. Meningeal and neurological signs should also be assessed, since there is the possibility of intracranial complications.
2. Regional: AOM is usually accompanied by inflammatory processes in the upper respiratory tracts, and it may produce regional complications, so the nasal passages, the oropharynx and the cervical and mastoid regions must be examined.

3. **Local (otoscopy):** after assessing the “low specificity” clinical symptoms, the findings of the otoscopy are key in making an accurate diagnosis of AOM²³. Thus, examining the eardrum is of utmost importance, if necessary removing the cerumen or secretions that may obstruct the outer ear canal. The otoscopy may reveal:

- Bulging of the tympanic membrane: the most frequent sign of AOM²⁴.
- Changes in the colouring of the tympanic membrane: opacity, yellowish colour (purulent exudate in the middle ear), erythema (it has little significance as an isolated symptom, unless it is severe²¹).

The use of the pneumatic otoscope (which is scarcely available in Spanish pediatric offices, but highly recommended by American guidelines) can assess for impaired mobility of the membrane, which provides “objective” evidence that there is exudate in the middle ear, and thus can increase the accuracy of the diagnosis.

Diagnostic tests

Although they are not usually required for diagnosing AOM, in some cases diagnostic tests must be done if there is a likelihood that the patient will develop complications (sepsis, meningitis, mastoiditis...): blood tests (complete blood count, blood differential and acute phase reactants), blood culture, lumbar puncture, or computerised tomography scan of the skull and the temporal bone.

Microbiological tests are not usually needed, but a culture and antibiogram of the spontaneous otorrhea (if it occurs) are recommended. In select cases, it may be convenient to take a fluid sample by means of a myringotomy or a tympanocentesis, for instance in cases of AOM that are not responding to treatment, for instance, as well as recurrent AOM, or in patients that have developed complications²¹.

Diagnostic criteria for acute otitis media

According to the clinical practice guideline on otitis media presented by the American Academy of Pediatrics/American Academy of Family Physicians in 2004,

the diagnosis must be based on three criteria²⁵:

- Acute onset of symptoms.
- **Otoscopic signs of middle ear effusion:** bulging, pathological pneumatoscopy, or otorrhea.
- Signs or symptoms of inflammation (otalgia or intense tympanic membrane erythema).

Nevertheless, the strict application of these criteria may leave cases of AOM undiagnosed, so in 2007 the consensus document on AOM of the Spanish Association of Pediatrics and Otorhinolaryngology¹⁹ specified that the diagnosis be “confirmed AOM” when all three criteria are met, but if there is only evidence of otalgia and it is not possible to perform an otoscopy (if, for example, there is a manifest technical difficulty or cerumen that cannot be extracted) or, on the contrary, the otoscopy is very significant but the otalgia is not clear or confirmed (due to the age of the child, uncertainty of the family members, etc), the consensus proposes that the diagnosis be “probable AOM”. And if it is accompanied by a recent catarrh of the upper respiratory tracts, along with factors indicating a poor prognosis (AOM in a child younger than six months, relapsing or recurrent AOM, first-degree family history of middle ear sequelae due to AOM) probable AOM will be treated as a “confirmed AOM”. (Fig. 1).

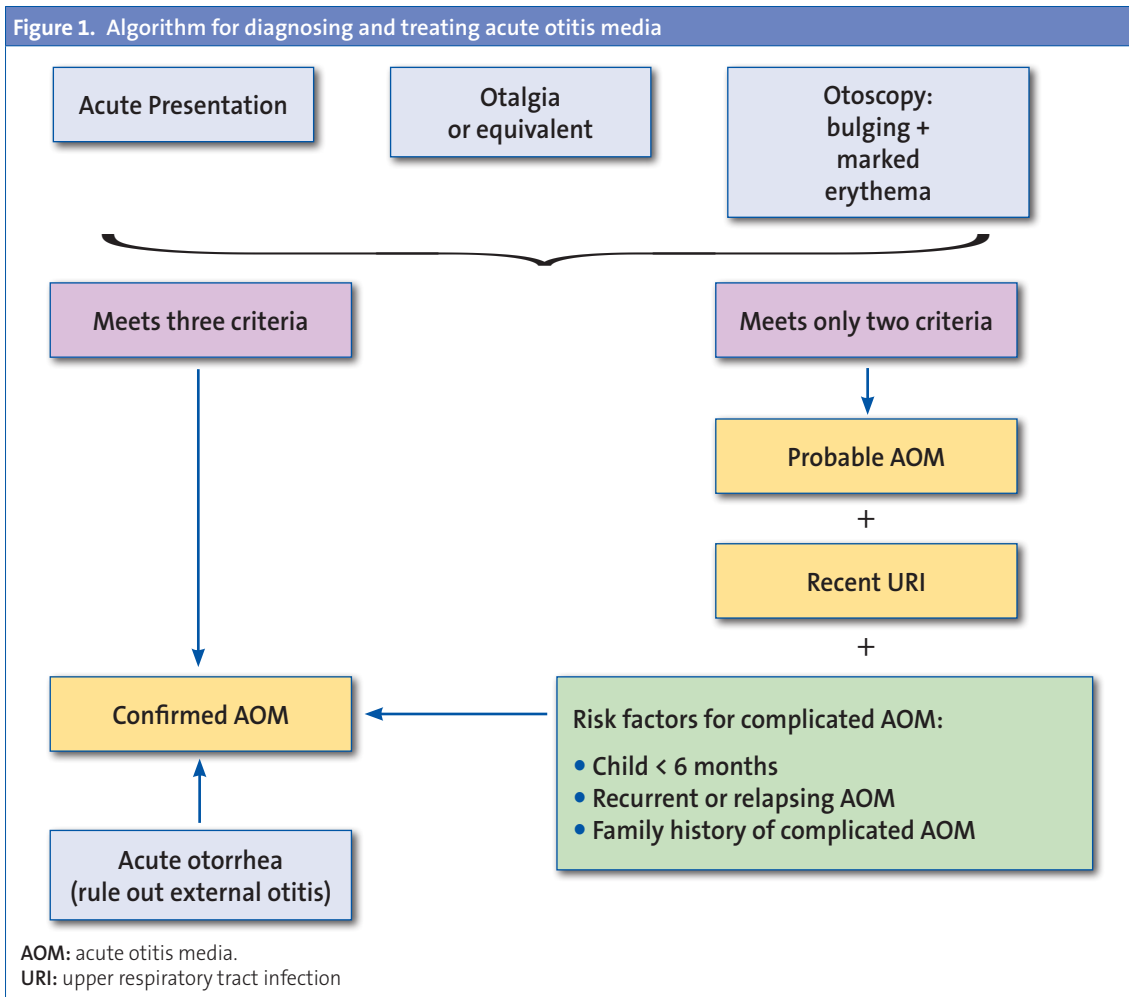
TREATMENT OF ACUTE OTITIS MEDIA

Symptom management

The treatment of choice following diagnosis is pain relief (IA)²⁵. Oral treatment with ibuprofen or paracetamol at the usual doses is usually enough, although ibuprofen has shown better results due to its double analgesic and anti-inflammatory activity¹. If there is no response to treatment and the pain is intense, the practitioner must consider doing a tympanocentesis¹⁹.

Antibiotic treatment or the watchful waiting approach

In the past few years, it has been debated whether all AOM cases must be treated with antibiotics.



These medications have been prescribed broadly with two purposes: to prevent complications and to improve symptoms. The most frequent severe complication is mastoiditis²⁶, whose rates have dropped drastically with the use of antibiotic therapy²⁷. A large-scale study on mastoiditis following AOM²⁸ shows that AOM evolves into mastoiditis in 3.8 cases out of 10,000 episodes, versus 1.8 when the patient was treated with antibiotics²⁸. 4,831 cases of AOM have to be treated to prevent a single case of mastoiditis. However, there has been a recent increase in the incidence of acute mastoiditis, probably related to the epidemiological changes that have occurred in pneumococcal strains in the past few years^{29,30}, although not every author has observed this increase¹. The effect of antimicrobial therapy on other rare complications, such as facial

paralysis, labyrinthitis, and meningitis is not known. When it comes to the mildest complication, which is otitis media with effusion, treatment with antibiotics has not shown any long-term benefits³².

On the other hand, in 90% of the cases AOM can be considered a self-limiting disease. Numerous studies have demonstrated that most AOM cases treated solely for pain relief have good outcomes, although this depends to a great extent on the pathogenic agent. AOM caused by *M. catarrhalis* resolves spontaneously in more than 75% of the cases, as opposed to 50% of the cases caused by *H. influenzae* and 17% of the cases caused by pneumococcus¹³. Since only a small percentage of AOM cases result in complications, the goal should be the early treatment of the small sub-group of chil-

dren that tend to have poor outcomes or have risk factors.

As for the problem of the widespread use of antibiotics in children, it must be taken into account that AOM has been the most frequent cause of antibiotic prescription in children, significantly contributing to the increased resistance rates of respiratory tract pathogens³³, so their use should be restricted as much as possible. The last reports on antimicrobial resistance in Spain, especially for respiratory tract pathogens, show decreased rates that are partly due to a more rational use of empirical antimicrobial therapy¹⁶.

All the reasons explained above, along with the side effects of antibiotics, support the current watchful waiting approach in response to a diagnosis of AOM, and deferring antibiotic treatment for cases with poor outcomes (those who have not improved in 48-72 hours)³⁴⁻³⁷ (IA). When taking this approach, the physician must be sure that he will be able to follow up with the patient^{1,19,25}.

Groups at risk for a poor outcome: immediate antibiotic treatment

There is evidence (IA) that certain groups of children benefit from immediate antimicrobial treatment following diagnosis due to their higher risk for a poor outcome and the better response to antibiotic treatment shown in severe cases of AOM^{19,37-40}:

- Children younger than two years, and especially those younger than six months, since they are at a higher risk to develop complications and have recurrent episodes. Furthermore, the rate of spontaneous recovery in this age group is low (AI)³⁸.
- Children presenting with severe AOM (fever > 39 °C or acute pain), otorrhea or bilateral AOM⁴¹. It has been confirmed that these children benefit more from immediate antibiotic treatment (IA)³⁷.
- Children with a history of recurrent or persistent AOM, or first-degree family members with ear sequelae from inflammatory disease¹⁹.

Antibiotic selection

The practitioner must take into account which pathogen is most likely to be the cause of the disease and its level of antibiotic resistance. It is important that the antibiotic covers pneumococcus, since it is the microorganism that shows the lowest rate of spontaneous clearance and the highest rate of complications.

The first-line antibiotic is high-dosage amoxicillin (80-90 mg/kg a day divided in doses at 8 hour intervals) (IIB). At this dosage, this agent shows a strong bactericidal activity and reaches the middle ear in appropriate concentrations^{1,25,42}.

However, in the past few years, following the introduction of conjugate pneumococcal vaccines, beta-lactamase producing non-typeable *H. influenzae* strains are becoming more important, especially in recurrent or persistent AOM⁴³. Furthermore, it is estimated that one in every eight or nine otitis cases caused by this bacterium will not respond to treatment with amoxicillin^{44,45}. Therefore, in children at risk for a poor outcome where the full spectrum of probable pathogens ought to be covered²⁵, as well as in cases of amoxicillin treatment failure, the first line of treatment should be amoxicillin-clavulanic acid (8:1) in doses of 80-90 mg/kg/day of amoxicillin.

In short, amoxicillin-clavulanic acid (8:1) would be indicated in the following cases (IIB):

- Children younger than six months.
- Severe presentation in children younger than two years.
- Family history of sequelae due to frequent AOM.
- Amoxicillin treatment failure.

According to our current knowledge base, both amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid are preferably administered three times a day. However, in situations of poor therapeutic compliance, or when the circumstances of the patient so require, they can be administered every 12 hours, since the pharmacokinetics of amoxicillin allow the maintenance of high concentrations of the

agent at the focus of infection when doses are given at 12-hour intervals⁴⁶.

Other antibiotics

Cephalosporins, and especially cefuroxime axetyl, cover the entire spectrum except for penicillin-resistance pneumococcal strains, so they provide an alternative in cases of non-anaphylactic penicillin allergy⁴⁰. If the patient cannot tolerate oral medications at the beginning of treatment, a dose of intramuscular ceftriaxone can be given at 50 mg/kg a day, continuing treatment with the oral preparation after 24 hours²⁵. In case the gastric intolerance persists, the daily dosage of ceftriaxone can be maintained up to three days, which would complete the treatment.

The rates of macrolide-resistant pneumococci are increasingly high, up to 30-50% in Spain¹⁶, so these medications should not be used for treatment except in patients with a severe (Type I) penicillin allergy.

Duration of treatment

Traditionally, a long course of treatment has been recommended for AOM, lasting seven to ten days. However, some studies have proven that a short five-day course can be used in non-severe AOM cases in children older than two years with no risk factors⁴⁷ (IA). The ten-day treatment course must be completed in children younger than six months, in severe cases of AOM, if there is a history of recurring AOM, or if there is an early recurrence of the symptoms (persistent AOM)¹⁹.

Acute Otitis Media Treatment Protocol

1. Children younger than two months (IIIC): AOM is considered a severe disease in these children due to the high risk for complications, the relative immunosuppression of the host, and the possibility of there being more than one pathogen causing the disease (gram-negative pathogen infection⁴⁸). Admission to the hospital is recommended, and whenever possible, perfor-

mance of a tympanocentesis to obtain a sample of otic exudate for culturing⁴².

- If the child presents with fever or a poor general health status, he will be treated intravenously with cefotaxime or amoxicillin-clavulanic acid at the standard dosage, and treatment will continue with oral preparations once his condition has improved.
 - If the aforementioned symptoms are not present, treatment will be done with amoxicillin-clavulanic acid administered orally at high doses, and the patient will be kept under observation for two or three days, until discharged.
2. Children aged two to six months (IA): this group has the highest risk for complications and recurrent AOM. Amoxicillin-clavulanic acid is indicated at 80-90 mg/kg a day, divided into 2-3 doses, for ten days.
3. Children between six months and two years of age:
- A certain diagnosis of AOM indicates treatment with antibiotics from the beginning (IA). If the symptoms are mild to moderate, amoxicillin will be prescribed at 80-90 mg/kg per day for seven to ten days, divided in two or three doses. If the symptoms are severe, treatment will begin with high-dosage amoxicillin with clavulanic acid.
 - If the diagnosis is unclear, antibiotic treatment will be started in patients with risk factors (recurring AOM, family history of AOM) or severe presentations. In the rest of cases, a follow-up evaluation will be performed in 24-48 hours.
4. Children older than two years of age:
- If the presentation is severe or there are risk factors, the treatment will consist of amoxicillin at 80-90 mg/kg per day, divided in two or three doses, for 7-10 (IA)⁴¹.
 - If the presentation is mild (fever < 39 °C, light pain) and there are no individual or family risk factors, it is recommended that the child is treated for pain relief and re-

evaluated within 48 hours. If the symptoms persist or worsen, antibiotic therapy will be started with amoxicillin with a daily dosage of 80 mg/kg, and maintained for at least five days (IIIC).

5. **Treatment failure (IIIC):** the treatment is considered to have failed when the clinical presentation has not improved 48-72 hours after starting treatment with antibiotics. The response will be to change the antibiotic agent^{3,25}:

- If the original agent was amoxicillin, it will be replaced with amoxicillin-clavulanic acid (8:1) at 80-90 mg/kg a day divided in two or three doses.
- If it was amoxicillin-clavulanic acid (8:1), intramuscular ceftriaxone will be administered in single daily doses of 50 mg/kg for three days (AI). Ceftriaxone is a hospital-only drug, so the treatment must be done at the hospital.
- If treatment with ceftriaxone fails, the case must be overseen by the Otorhinolaryngology Department. A fluid sample will be taken by tympanocentesis for culture and antibiotic susceptibility testing, and the treatment will be determined according to the antibiogram (IIIC).

6. Penicillin allergy:

- If there is a history of non-anaphylactic allergic reaction: cefuroxime axetyl at 30 mg/kg a day divided in two doses^{25,38} (IIIC).
- If there is a history of severe allergy with anaphylaxis: clarithromycin at 15 mg/kg a day in two doses for seven days, or azithromycin at 10 mg/kg in a single dose the first day, followed by a single daily dose of 5 mg/kg for four additional days, keeping the pa-

tient under strict observation since it is possible that the condition will evolve poorly. If the latter were the case, treatment of the patient will be transferred to the Otorhinolaryngology Department, a tympanocentesis will be done, and treatment will be determined by the antibiogram. If treatment with macrolides fails, one alternative is the oral administration of levofloxacin (IIIC) in 10 mg/kg doses given every twelve hours in children aged six months to five years, and in 10 mg/kg doses every 24 hours in children older than five years (the maximum dose is 500 mg)^{49,50}. It must be taken into consideration that there is no oral syrup levofloxacin preparation (it is advised that the practitioner explains to the family the reasons this drug is indicated and appropriate). Ciprofloxacin is not indicated in AOM due to its weak activity against pneumococci.

CONFLICTS OF INTEREST

Fernando del Castillo, Fernando Baquero, and Cristina Calvo have participated in the Heracles Study, sponsored by Pfizer. Fernando Baquero has participated as a speaker in conferences sponsored by Pfizer and GSK. The rest of the authors report no conflicts of interest.

ABREVIATURAS

AEPAP: Spanish Association of Primary Care Pediatrics
 • **AOM:** acute otitis media • **SAUCE:** susceptibility to antimicrobial agents used in the Spanish community • **SEIP:** Spanish Society of Pediatric Infectology • **SEPEAP:** Spanish Society of Outpatient and Primary Care Pediatrics • **SEUP:** Spanish Society of Pediatrics Emergency Care.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baquero-Artigao F, Del Castillo F. La otitis media aguda en la era de la vacunación antineumocócica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:505-9.
2. Garbutt J, Jeffe DB, Shackelford P. Diagnosis and treatment of acute otitis media: an assessment. *Pediatrics.* 2003;112:143-9.
3. del Castillo F, García-Perea A, Baquero-Artigao F. Bacteriology of acute otitis media in Spain: a prospecti-

- ve study based on tympanocentesis. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:541-3.
4. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, *et al.* Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis.* 2002;185:927-36.
 5. Bogaert D, Veenhoven RH, Sluijter M, Wannet WJW, Rijkers GT, Mitchell TJ, *et al.* Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:74-83.
 6. Frazão N, Brito-Avô A, Simas C, Saldanha J, Mato R, Nunes S, *et al.* Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children attending day-care centers in Lisbon. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:243-52.
 7. Revai K, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, Chonmaitree T. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics.* 2006;117:1823-9.
 8. Fenoll A, Aguilar L, Vicioso MD, Giménez MJ, Robledo O, Granizo JJ. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997-2009. *BMC Infect Dis.* 2011;11:239.
 9. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, *et al.* Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:829-33.
 10. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995–2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:824-8.
 11. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, *et al.* Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet.* 2006;367:740-8.
 12. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:297-301.
 13. Pichichero ME. Assessing the treatment alternatives for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13:S27-S34.
 14. Klein JO, Teele DW. Isolation of viruses and mycoplasmas from middle ear effusions: a review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976;85(Suppl 25):140-4.
 15. Ruuskanen O, Arola M, Heikkinen T, Ziegler T. Viruses in acute otitis media: increasing evidence for clinical significance. *Pediatr Infect Dis J.* 1991;10:425-7.
 16. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, *et al.* Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:2953-9.
 17. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, del Castillo F, Hernández-Sampelayo T, *et al.*; Heracles Study Group. Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(1):89-94.
 18. García-Cobos S, Campos J, Cercenado E, Román F, Lázaro E, Pérez-Vázquez M, *et al.* Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* decreased, except for beta-lactamase-negative amoxicillin-resistant isolates, in parallel with community antibiotic consumption in Spain from 1997 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2760-6.
 19. del Castillo F, Delgado A, Rodrigo C, Cervera J, Villafuela MA, Picazo JJ. Consenso nacional sobre otitis media aguda. *An Pediatr (Barc).* 2007;66:603-10.
 20. Castellarnau FE. Otitis. En: Benito FJ, Luances FC, Mintegui FS, Pou FJ. *Tratado de urgencias en pediatría*, 2.^ª ed. Madrid: Ergón; 2011. p. 309-33.
 21. del Castillo F, Baquero F, García MJ, Méndez A. Otitis media aguda. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica*. 2008. [en línea] [consultado el 23/04/2012]. Disponible en <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/oma.pdf>
 22. Laine MK, Tähtinen PA, Ruuskanen O, Huovinen P, Ruohola A. Symptoms or symptom-based scores cannot predict acute otitis media at otitis-prone age. *Pediatrics.* 2010;125:e1154-61.
 23. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, Limbos MA, Suttorp MJ, Shekelle PG, *et al.* Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children. A systematic review. *JAMA.* 2010; 304:2161-9.
 24. Shaikh N, Hoberman A, Kaleida PH, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Hoover H, *et al.* Otoloscopic signs of otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:822-6.
 25. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2004;113:1451-65.

26. Gower D, McGuirt WF. Intracranial complications of acute and chronic infectious ear disease: a problem still with us. *Laryngoscope*. 1983;93:1028-33.
27. Migirov L, Duvdevani S, Kronenberg J. Otogenic intracranial complications. *Acta Otolaryngol*. 2005; 125:819-22.
28. Thompson PL, Gilbert RE, Long PF, Saxena S, Sharland M, Wong IC. Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: a retrospective cohort study. *Pediatrics*. 2009;123:424-30.
29. Dudkiewicz M, Livni G, Kornreich L, Nageris B, Ulanovski D, Raveh E. Acute mastoiditis and osteomyelitis of the temporal bone. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69:1399-405.
30. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado J, Giangaspro E, del Castillo F, Hernández-Sampelayo T, et al. Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:89-94.
31. Groth A, Enoksson F, Hermansson A, Hultcrantz M, Stafors J, Stenfeldt K. Acute mastoiditis in children in Sweden 1993-2007 - No increase after new guidelines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:1496-501.
32. American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media with Effusion. Otitis media with effusion. *Pediatrics*. 2004;113(5):1412-29.
33. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Azahares E, Ali Sánchez B. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:503-10.
34. Stevanovic T, Komazec Z, Lemajic-Komazec S, Jovic R. Acute otitis media: to follow-up or treat? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:930-3.
35. Johnson NC, Holger JS. Pediatric acute otitis media: the case for delayed antibiotic treatment. *J Emerg Med*. 2007;32:279-84.
36. McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, et al. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics*. 2005;115:1455-65.
37. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, et al. Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media non treated initially with antibiotics: a meta-analysis of individual patient data. *Pediatrics*. 2007; 119:579-85.
38. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med*. 2011;364:105-15.
39. Tahtinen PA, Laine MK, Huovinen P, Jalava J, Ruuskanen O, Ruohola A, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med*. 2011;364:116-56.
40. del Castillo F. Otitis media aguda: criterios diagnósticos y aproximación terapéutica. *An Esp Pediatr*. 2002;56 Suppl. 1:40-7.
41. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, et al. Acute otitis media: from diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:1209-16.
42. Gould JM, Matz PS. Otitis media. *Pediatr Rev*. 2010;31:102-16.
43. Ito M, Hotomi M, Maruyama Y, Hatano M, Sugimoto H, Yoshizaki T, et al. Clonal spread of beta-lactamase-producing amoxicillin-clavulanate-resistant strains of non-typeable *Haemophilus influenzae* among young children attending a day care in Japan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:901-6.
44. Klein JO. Antimicrobial therapy issues facing pediatricians. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:415-19.
45. Sox CM, Finkelstein JA, Yin R, Kleinman K, Lieu TA. Trends in otitis media treatment failure and relapse. *Pediatrics*. 2008;121:674-9.
46. Isla A, Trocóniz IF, Canut A, Labora A, Martín-Herrero JE, Pedraz JL, et al. Evaluación farmacocinética/farmacodinámica de agentes antimicrobianos para el tratamiento de la otitis media aguda en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:167-73.
47. Kozyrskyj AI, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *JAMA*. 1998;279:1736-42.
48. Berkun Y, Nir-Paz R, Ami AB, Klar A, Deutsch E, Hurvitz H. Acute otitis media in the first two months of life: characteristics and diagnostic difficulties. *Arch Dis Child*. 2008;93:690-4.
49. Grimprel E, Cohen R. Levofloxacin in children. *Arch Pediatr*. 2010;17:S129-32.
50. Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. Guía de antiinfecciosos en pediatría. Madrid: Sanofi Pasteur MSD; 2010.