

Otitis Media Aguda infantil

Autora

Raquel Martínez Bugarín

Médico Residente de Pediatría.
Servicio de Pediatría del Hospital Clínico
Universitario.
SACYL- Valladolid- España

Guías Clínicas 2005; 5(27)

Puntos clave

- Es una enfermedad muy frecuente, que presentan hasta el 20-62% de los niños y entre el 50-83 % a los 3 años de edad. Además representa la primera causa de prescripción de antibióticos en la infancia
- La técnica diagnóstica más recomendada para atención primaria es la otoscopia neumática
- Los antibióticos parecen acortar la duración de la fiebre y el malestar, sin embargo, su uso aumenta significativamente el riesgo de producir resistencias bacterianas y, como consecuencia, la incidencia de organismos más invasivos. Se estima que el 70-90% de los episodios de OMA se resuelven sin tratamiento en 7-14 días y que los antibióticos no disminuyen la necesidad de intervenciones quirúrgicas a largo plazo
- El tratamiento de elección es la amoxicilina

¿Cuál es su incidencia?

Es una enfermedad muy frecuente. Su incidencia ha aumentado llamativamente en los últimos años, de forma que se ha convertido en una enfermedad casi-universal que presentan hasta el 20-62% de los niños y entre el 50-83 % a los 3 años de edad ^{1,2}. Además representa la primera causa de prescripción de antibióticos en la infancia ³.

Se estima que aproximadamente el 5% de los niños está "predispuesto" a desarrollar Otitis Media aguda de repetición y que hasta una tercera parte de los niños afectados de OMA tendrán un nuevo episodio en un mes ⁴.

El riesgo de la Otitis Media Aguda reside en sus secuelas, las más frecuentes son las recurrencias y la Otitis Media Serosa.

¿Cuáles son sus causas?

Bacterias. Los estudios se han centrado en las bacterias más que en los virus y por eso las bacterias emergen como la causa más frecuente. Las más asociadas son el Neumococo, el Haemophilus, y a continuación la Moraxella Catarrhalis y el Estreptococo β del grupo A y el Staphylococcus aureus.

Proceden de la nasofaringe y ascienden a través de la trompa de Eustaquio hacia el oído medio.

Los niños suelen estar predispuestos a las reinfecciones, recolonizaciones o persistencia de patógenos 2 semanas después del tratamiento antibiótico. La coinfección de más de un patógeno es también común, así como la infección por microorganismos productores de β -lactamasas.

Un estudio evidenció que el 75% de las recurrencias estaban producidas por cepas bacterianas nuevas, mientras que el 25% eran consecuencia de la misma cepa bacteriana (reinfecciones) o se debían a fracasos o a incumplimiento del tratamiento ⁵.

Virus. Las infecciones de vías respiratorias altas producidas por VRS, virus influenza y parainfluenza se complican a menudo con OMA, ya que la respuesta inflamatoria que los virus inducen en la nasofaringe y trompa de Eustaquio juega un papel muy importante en el desarrollo de OMA, sobre todo en niños con factores de riesgo.

Se diagnostica una infección vírica específica en dos terceras partes de todas

Elaborada con opinión de un médico y revisión posterior por colegas.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Aviso a pacientes o familiares:

La información de este sitio está dirigido a profesionales de atención primaria. Su contenido no debe usarse para diagnosticar o tratar problema alguno. Si tiene o sospecha la existencia de un problema de salud, imprima este documento y consulte a su médico de cabecera.

las OMA, y el Picornavirus se encuentra asociado en más de la mitad de los casos ⁶.

El proceso inflamatorio asociado con la Otitis Media Aguda es complejo y comprende muchos elementos, de modo que su manejo se hace también complicado ⁶.

¿Cómo se diagnostica?

En niños menores de 3 años aparecen síntomas inespecíficos:

- Irritabilidad
- Fiebre
- Rechazo de tomas
- Mucosidad nasal
- Secreción e hiperemia conjuntival
- Llanto nocturno

De ellos el más frecuente es la mucosidad nasal, presente en un 90% de los niños afectados de OMA.

En niños mayores de 3 años los síntomas son más específicos:

- Otalgia
- Hipoacusia
- Vértigo

El diagnóstico debe realizarse cuando un niño presenta uno o varios de estos síntomas y nos encontramos con signos de inflamación aguda en la otoscopia, indicada por alguna de los siguientes signos:

- Abombamiento de la membrana timpánica
- Nivel hidroaéreo tras la membrana timpánica
- Otorrea
- Opacificación

La técnica más recomendada para atención primaria es la otoscopia neumática ⁷. El diagnóstico de otitis media aguda requiere el hallazgo de alteraciones timpánicas como la disminución de la movilidad. La hiperemia timpánica no se incluye dentro de los criterios diagnósticos. La timpanometría, sin embargo, no es necesaria para establecerlo. La otoscopia neumática aporta mayor fiabilidad diagnóstica, al valorar la movilidad del tímpano ⁸.

¿Cómo se trata?

¿A quiénes tratamos?

En los Países Bajos, Dinamarca, Suecia y Noruega sólo son tratados con antibióticos una minoría de los episodios (31%) por ello, la incidencia de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en estos países es menor del 1 y 6% respectivamente (Dutch National Institute of Public Health and Environmental Protection, 1998)

Se trata de una patología que rara vez representa una urgencia, a pesar de que sus síntomas sean a menudo dramáticos.

Los antibióticos parecen acortar la duración de la fiebre y el malestar, sin embargo, su uso aumenta significativamente el riesgo de producir resistencias bacterianas y, como consecuencia, la incidencia de organismos más invasivos ⁹. Se estima que el 70-90% de los episodios de OMA se resuelven sin tratamiento en 7-14 días ¹⁰ y que los antibióticos no disminuyen la necesidad de intervenciones quirúrgicas a largo plazo ¹¹.

Existen varios ensayos aleatorios que comparan los antibióticos con un placebo en niños con OMA que no mostraron reducción alguna del dolor en 24 horas, pero sí entre los 2 y los 7 días, período en el cual el 80% de los pacientes se recupera espontáneamente. Las revisiones sistemáticas existentes concluyen que los antibióticos ofrecen en el mejor de los casos un beneficio modesto en la mejoría de los síntomas de

otitis media aguda (número necesario a tratar de 20) a corto plazo, no encontrándose beneficio documentado a largo plazo ^{12,13}.

Además no hubo efectos de los antibióticos sobre los problemas de audición según una timpanometría posterior. Los antibióticos tampoco influyeron en otras complicaciones (mastoiditis, meningitis) ni recurrencias, ya que la aparición de complicaciones graves en los países desarrollados actualmente es muy rara e impredecible incluso con tratamiento antibiótico inicial ¹⁴.

Los datos de los que disponemos hoy en día tampoco apoyan el uso de tratamientos con descongestivos, antihistamínicos o una combinación de ambos ¹⁵.

Por tanto, en atención primaria se debería reducir el uso de antibióticos y emplearlos únicamente cuando no tiene lugar la curación espontánea, salvo en pacientes en los que no se asegure el seguimiento.

La clave del manejo de la OMA se encuentra en hallar unos criterios que determinen qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento antibiótico, es decir, factores predictores de la respuesta al tratamiento, como podrían ser la fiebre o los vómitos.

En niños sin síntomas sistémicos se recomienda un periodo de observación de 72 horas, en niños con síntomas sistémicos este tiempo se reducirá a 24-48 horas ^{16, 17}.

En ningún caso se aconseja la prescripción inmediata del antibiótico, exceptuando aquellos que presenten factores de riesgo:

- Edad <2 años
- Síntomas graves (otalgia moderada/ severa o fiebre >39°C) ¹⁷

¿Con qué los tratamos?

Analgésicos: la analgesia habitual (paracetamol, ibuprofeno) para el dolor leve moderado, es de elección en el manejo de la OMA.

Antibióticos: su objetivo es la erradicación de los organismos causales en el oído medio, para ello deben cumplir dos condiciones: tener actividad frente a dichos organismos y alcanzar el oído medio y mantener una adecuada concentración durante el tiempo necesario para, como mínimo, inhibirlos.

De la duración de la antibioterapia parece depender el resultado inmediato, pero no el obtenido a largo plazo (4-6 semanas después) ¹⁸. Puede utilizarse una pauta de 10 días 19 o ciclos cortos de 5 días en niños con bajo riesgo (niños de más de 2 años de edad sin antecedentes de otitis media recurrente ni crónica y con la membrana timpánica íntegra) ^{20,21}.

1. Antibiótico de elección: Amoxicilina ¹⁷

- 40 mg/ kg/ día si bajo riesgo, es decir, en niños mayores de 2 años que no hayan tomado antibióticos en los últimos 3 meses y no asistan a guardería.
- 80mg/ kg/ día si factores de riesgo o en OMA resistente en la que se inició tratamiento a dosis bajas, por ser mayor la probabilidad de que sea el neumococo el germen causante.

La Amoxicilina administrada a dosis altas parece ser efectiva sobre 2/3 de las cepas de neumococo con resistencia intermedia y en 1/3 de las cepas resistentes ²² que son las responsables de los fracasos terapéuticos (10%). La presencia del Neumococo resistente en la nasofaringe o en el oído medio, determinada a través de diversos cultivos, indicaría susceptibilidad para desarrollar OMA resistente y por lo tanto para iniciar tratamiento a dosis altas o con un antibiótico de segunda línea ²³.

2. Antibióticos de segunda línea. Están indicados en caso de OMA persistente o refractaria, es decir, fracaso del antibiótico de elección y alergia a amoxicilina

- Amoxicilina-Clavulánico: a altas dosis tiene una gran eficacia, preferentemente sobre las infecciones por Neumococo resistente, eliminando el 75% de las cepas con sensibilidad intermedia y el 40% de las no sensibles. Se prescribe en niños menores de 2 años no vacunados y en aquellos que no han respondido a la Amoxicilina²⁴

Su principal inconveniente son los efectos que presenta sobre el tracto digestivo, especialmente la diarrea.

Recientemente se ha sugerido la utilización de una pauta de Amoxicilina-Clavulánico en dos dosis, que parece tener similar eficacia y menor incidencia de efectos adversos.

- Cefuroxima axetilo: presenta la ventaja de poder administrarse en dos dosis al día.

Las elevadas concentraciones tanto de Amoxicilina-Clavulánico como de Cefuroxima existentes en la orofaringe inmediatamente después del tratamiento parecen no influir (o hacerlo de forma insignificante) sobre la microflora de esta región²⁵

- Ceftriaxona: intramuscular y en una única dosis al día durante tres días se cree tan efectiva como la Amoxicilina-Clavulánico para curar pacientes con OMA y no tiene sus efectos adversos sobre el tubo digestivo. Es una buena alternativa para los casos de intolerancia digestiva (vómitos, diarrea importante...) y también para los llamados "malos cumplidores"²⁶

También se ha propuesto la monodosis (menos efectiva) para intentar paliar el incremento de gérmenes resistentes, pero la recolonización de la nasofaringe por el neumococo una vez finalizado el tratamiento es muy rápida, aumentando la prevalencia de las cepas con baja sensibilidad a la Penicilina²⁶⁻²⁸

- Azitromicina: sus mayores ventajas son el menor número de efectos adversos y la necesidad de un única dosis diaria durante menos tiempo. Se discute su eficacia clínica contra el *Sreptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*, ya que únicamente es válida en 2/3 de las cepas azitromicin-sensibles y no tiene efecto sobre ninguna de las no sensibles.

En niños con factores de riesgo como OMA recurrente o en aquellos que hayan tomado antibiótico en el último mes, se propone el empleo de dosis altas²⁹

La Azitromicina altera el balance competitivo entre los organismos de la nasofaringe al igual que lo hacía la Amoxicilina-Clavulánico³⁰ y además selecciona cepas resistentes³¹ Se reserva para los alérgicos y para los "malos cumplidores".

- Cefaclor.

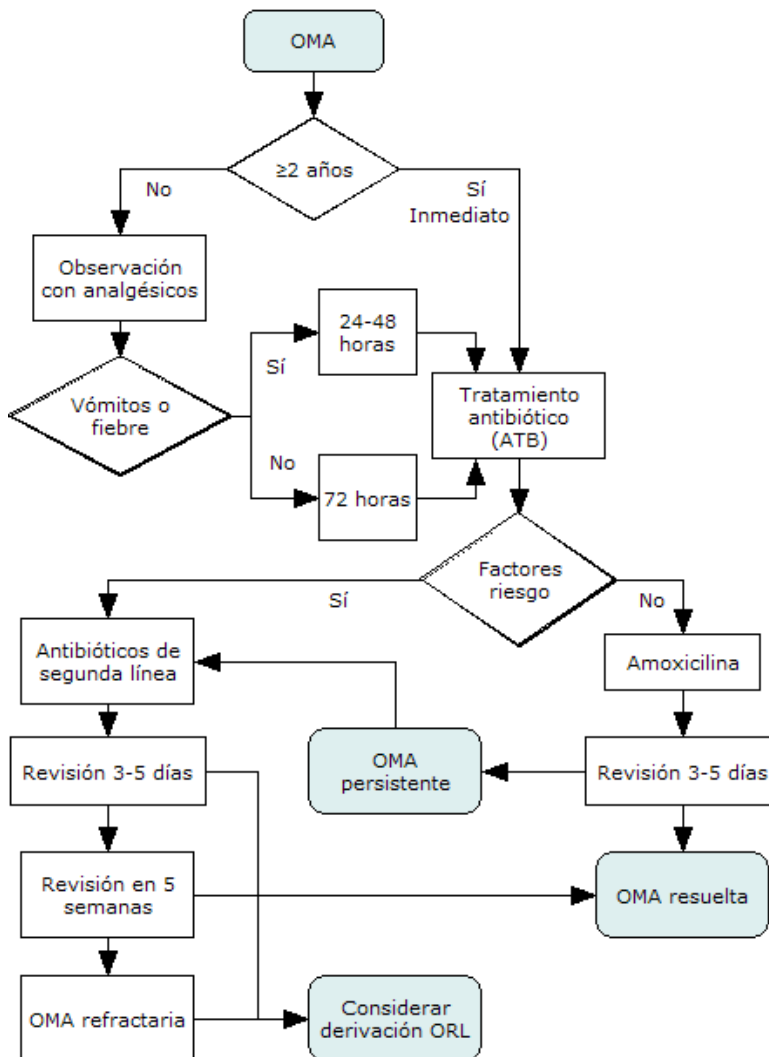
¿Se deben establecer revisiones?

Sí, en cinco semanas, en menores de 5 años o en aquellos niños mayores de 5 años con factores de riesgo como pueden ser los antecedentes de cirugía ORL o de retraso del lenguaje.

Puede ser necesario una visita de seguimiento a los 3 meses en todos los niños diagnosticados de OMA, para poder diagnosticar la persistencia del exudado que no tiene significación clínica con un tiempo de duración inferior.

Por supuesto también veremos de nuevo a los ni-

Algoritmo de manejo



ños con OMA persistente, es decir, aquellos en los que persistan los síntomas más allá de 3-5 días después de iniciado el tratamiento, se debe entonces cambiar el antibiótico por uno de segunda línea. Si a pesar de este segundo ciclo antibiótico persisten síntomas moderados-severos, nos encontraremos ante una OMA refractaria.

Si no existe evidencia de derrame o inflamación y/o la membrana timpánica ha recuperado su movilidad se habla de OMA resuelta o curada.

¿Cuándo remitir al ORL?

Tenemos que valorar la remisión al ORL en estos casos:

1. Malformaciones craneofaciales, síndrome de Down y retraso del lenguaje
2. OMA refractaria
3. Fracaso terapéutico secundario a múltiples alergias medicamentosas o intolerancia
4. OMA recurrente:
 - ≥3 episodios en 6 meses
 - ≥4 episodios en 1 año
 - ≥2 episodios en 2 meses en pacientes con tubos de drenaje o profilaxis
5. OMA supurada ≥1-2 semanas ó ≥5 episodios de supuración en niños con tubos de drenaje en los últimos 6 meses

6. Presencia de complicaciones:
 - OMA serosa > 3 meses
 - Hipoacusia
 - Mastoiditis
 - Laberintitis
 - Meningitis f. Absceso endocraneal

¿Cómo se previene?

Los objetivos de la prevención son disminuir el dolor, la fiebre, la angustia familiar y los costes que esta enfermedad implica.

1. Se debe recomendar a los padres que eviten en lo posible:
 - Lactancia artificial
 - Exposición al humo de tabaco
 - Guardería
 - Mala higiene
 - Chupete >10 meses
2. Vacunación contra neumococo:
 - Vacuna heptavalente conjugada: está asociada con una disminución en la implantación de tubos de timpanostomía desde los 2 a los 5 años 32-35
 - Vacuna heptavalente conjugada con complejo proteico de la membrana del neumococo: El efecto completo de esta vacuna se consigue tras la segunda dosis, y además produce células de memoria durante más tiempo ³⁶ Muestra una eficacia del 56% frente a la OMA causada por los serotipos que incluye la vacuna, sin embargo, genera menos anticuerpos y no protege frente a los serotipos con reactividad cruzada, pudiendo dar origen a "nichos ecológicos" para los serotipos no incluidos en la vacuna, aunque no se ha observado un aumento estadísticamente significativo de enfermedades invasivas producidas por estos serotipos. La conclusión es clara: la vacuna sólo protege de los serotipos incluidos en la vacuna e incrementa los episodios de OMA producidos por los otros serotipos ³⁷ Por lo tanto, no está indicada la vacunación generalizada. Los resultados de los ensayos en curso de realización pueden dar más información para determinar si la vacunación neumocócica es efectiva en grupos de alto riesgo ³⁸
3. Vacunación contra virus Influenza
 - Vacuna trivalente: En mayores de 2 años se considera efectiva ³⁹ En niños de 6 a 30 meses se documenta que la vacunación de la gripe durante la estación invernal conlleva una reducción de los episodios de OM aguda y de la inserción de tubos de timpanostomía como resultado secundario ⁴⁰
 - Vacuna intranasal: se considera una opción válida para prevenir la OMA recurrente ⁴¹
4. Profilaxis antibiótica: Ninguna antibioterapia profiláctica es recomendada de forma rutinaria, ya que no se han documentado como eficaces en la prevención de la necesidad de inserción de tubos de timpanostomía ni en la prevención de la hipoacusia. Sin embargo, sí que se ha visto que están relacionadas con el riesgo de adquirir organismos resistentes.
 - Amoxicilina (20mg/ Kg/ día en una dosis) en niños con OMA recurrente de 2 a 6 meses o durante los episodios inflamatorios de vías altas. Disminuye la frecuencia de OMA del 40 al 50%, pero no elimina su recurrencia.
 - Ciclo corto de Penicilina V en los cuadros de rinofaringitis ⁴²
 - Amoxicilina-Clavulánico en niños con OMA recurrente y en infecciones víricas de vías altas ⁴³
 - Azitromicina.

Bibliografía

1. Pukander J, Karma P, Sipila M. Occurrence and recurrence of acute otitis media among children. *Acta Otolaryngol* 1982; 94: 479-86.
2. Alho OP, Koivu M, Sorri M, Rantakallio P. The occurrence of acute otitis media in infants. A lifetable analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991; 21(1):7-14.
3. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*. 1998 Mar 18;279(11):875-7.
4. Little P, Gould C, Williamson I, Moore M, Warner G, Dunleavy J. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001; 322: 336-342
5. Carlin SA, Marchant CD, Shurin PA, Johnson CE, Murrell-Panek D, Barenkamp SJ. Early recurrences of otitis media: reinfection or relapse? *J Pediatr*. 1987 Jan;110(1):20-5.
6. Nokso-Koivisto J, Raty R, Blomqvist S, Kleemola M, Syrjanen R., Pitkaranta A., Kilpi T., Hovi T. Presence of specific viruses in the middle ear fluids and respiratory secretions of young children with acute otitis media. *J. Med. Virol.* 2004 ; 72 (2): 241-8.
7. Chan LS, Takata GS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media: II. Research gaps and priorities for future research. *Pediatrics* 2001; 108(2):248-254.
8. Karma PH, Penttila MA, Sipila MM, Kataja MJ. Otoloscopic diagnosis of middle ear effusion in acute and non-acute otitis media. I. The value of different otoscopic findings. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989; 17(1):37-49.
9. Klein JO, Teele DW. Isolation of viruses and mycoplasmas from middle ear effusions: a review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976 ;85(2 Suppl 25 Pt 2):140-4.
10. Rosenfeld RM. Antibiotics for otitis media: a clarification. *JAMA*. 1994 Feb 9;271(6):430.
11. Klein JO. Current recommendations on the therapy of otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 ;17(11):1058-9.
12. 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(2):239-247.
13. Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, Cipolle RJ, Uden DL, Giebink GS, Canafax DM. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr.* 1994 ;124(3):355-67.
14. Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibióticos para la otitis media aguda en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Texto completo en la Biblioteca Cochrane Plus] [Resumen]
15. Flynn CA, Griffin GH, Schultz JK. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001
16. Little P, Gould C, Williamson I, Moore M, Warner G., Dunleavy J. Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2002; 325: 22
17. Klein JO. Treatment and prevention of acute otitis media. [Internet]. June 2005. [Acceso 2-6-05]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
18. Cohen R, Levy C, Boucherat M, Langue J., Autret E., Gehanno P., de La Rocque F. Five vs. ten days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 ; 19 (5): 458-63.
19. Dowell SF, Schwartz B, Phillips WR. Appropriate use of antibiotics for URIs in children: Part I. Otitis media and acute sinusitis. The Pediatric URI Consensus Team. *Am Fam Physician.* 1998 Oct 1;58(5):1113-8, 1123.
20. Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SEA, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, Moffatt MEK. Ciclos cortos de antibióticos para la otitis media aguda (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Texto completo en la Biblioteca Cochrane Plus] [Resumen]
21. Arguedas A, Loaiza C, Soley C. Single dose azithromycin for the treatment of uncomplicated otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Feb;23(2 Suppl):S108-1
22. McCracken GH Jr. Treatment of acute otitis media in an era of increasing microbial resistance. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Jun;17(6):576-9
23. Eldan m., Leibovitz E., Piglansky L., Raiz S., Press J., Yagupsky P., leiberman A., Dagan R. Predictive value of pneumococcal nasopharyngeal cultures for the assessment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19 (4): 298-303.
24. Dagan R., Hoberman A., Rose FV., Wynne BR., Jacobs MR. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicilina/clavulanate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20 (9): 829-37.
25. Lund B., Edlund C., Rynnel-Dagoo B., Lundgren Y., Sterner J., Nord CE. Ecological effects on the oro- and nasopharyngeal microflora in children after treatment of acute otitis media with cefuroxime axetil or amoxicilina-clavulanate as suspensions. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7 (5): 230-7.
26. Wang CY., Lu CY., Hsieh YC., Lee CY., Huang LM. Intamuscular ceftriaxone in comparison with oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute otitis media in infants and children. *J Microbiol*

- Immunol Infect. 2004 ; 37 (1): 57-62.
27. Haiman T., Leibovitz e., Piglansky I., Press J., Yagupsky P., Leiberman A., Dagan R. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with nonresponsive acute otitis media treated with two regimens of intramuscular ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 ; 21(7): 642-7.
 28. Heikkinen T., Saeed KA., McCormick DP, Baldwin C, Reisner BS, Chonmaitree T. A single intramuscular dose of ceftriaxone changes nasopharyngeal bacterial flora in children with acute otitis media. *Acta Paediatr.* 2000 ; 89 (11): 1316-21.
 29. Leibovitz E., Piglansky I., 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 (11): 1040-5.
 30. Arrieta A., Arguedas A., Fernández P, Block SL., Esperanza P., Vargas SL., Erhardt WA., de Capraris PJ., Rothermel CD. High-Dose Azithromycin versus High-Dose Amoxicillin-Clavulanate for Treatment of Children with Recurrent or Persistent Acute Otitis Media. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 ;47(10):3179-86.
 31. Ghaffar F, Muniz LS, Katz K, Smith JL, Shouse T, Davis P, McCracken GH Jr. Effects of large dosages of amoxicillin/clavulanate or azithromycin on nasopharyngeal carriage of streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, nonpneumococcal alpha-hemolytic streptococci, and Staphylococcus aureus in children with acute otitis media. *Clin Infect Dis.* 2002; 34 (10): 1301-9. Epub 2002 Apr 24.
 32. Ghaffar F, Muniz LS, Katz K., Smith JL., Shouse T., Davis P., McCracken GH Jr. Effects of amoxicillin/clavulanate or azithromycin on nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in children with acute otitis media. *Clin Infect Dis.* 2000; 31 (4): 875-80. Epub 2000 Oct 25.
 33. Paluum A. A., Verho J., Jokinen J., Karma P., Kilpi T. M. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis* 2004; 23 (8): 732-8.
 34. Dagan R, Engelhard D, Piccard E, Englehard D. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Israel. *JAMA* 1992; 268: 332-32.
 35. Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kallioikoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992; 268: 3323-7.
 36. Kilpi T., herva e., Kaijalainen T., Syrjanen R., Takala A. K. bacteriology of acute otitis media in a cohort of Finnish children followed for the first two years of life. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 654-62.
 37. Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomised, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis.* 2003 Nov 1;37(9):1155-64
 38. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E. g- Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001 Feb 8;344(6):403-9
 39. Straetemans M, Sanders EAM, Veenhoven RH, Schilder AGM, Damoiseaux RAMJ, Zielhuis GA. Vacunas antineumocócicas para la prevención de la otitis media (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Texto completo en la Biblioteca Cochrane Plus] [Resumen]
 40. Hoberman A., Greenberg DP, Paradise JL., Rockette HE., Lave JR., Kearny DH et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003 ; 290 (12): 1608-16.
 41. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995 ;149(10):1113-7
 42. Marchisio P, Cavagna R., Maspes B., Gironis, Esposito S., Lambertini L. et al. Efficacy of intranasal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 (2): 168-74 Epub 2002 Jun 19.
 43. Fogle-Hansson M., White P., Hermansson A., Prellner K. Short-term Penicillin-V prophylaxis did not prevent acute otitis media in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001 Jun 7; 59 (2): 119-23.
 44. Autret-Leca E., Giraudeau B., Ployet MJ., Jonville-Bera AP. Amoxicillin/clavulanic acid is ineffective at preventing otitis media in children with presumed viral upper respiratory infection: a randomized, double-blind equivalence, placebo-controlled trial. *Br j Clin Pharmacol* 2002 ; 54 (6): 652-6.