

# La otitis media aguda en la era de la vacunación antineumocócica

Fernando Baquero-Artigao y Fernando del Castillo

Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. España.

La otitis media aguda (OMA) es una de las enfermedades más frecuentes en el niño y la principal causa de prescripción de antibióticos en países desarrollados. El tratamiento indiscriminado de niños con un diagnóstico dudoso ha favorecido el desarrollo de resistencias, lo que ha conducido a la creación de guías clínicas para el uso racional de antibióticos. La OMA tiene un elevado índice de resolución espontánea y el beneficio antibiótico es mínimo, por lo que en muchos pacientes está justificado un período de observación durante 48-72 h antes de iniciar la antibioterapia.

En los últimos años el interés se ha dirigido a la utilización de vacunas frente a los principales patógenos, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. La vacuna conjugada frente a *H. influenzae* tipo b tiene muy poco impacto en la OMA, ya que la mayor parte de las cepas son no tipificables. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente muestra una eficacia del 55% en la prevención de OMA por serotipos vacunales, pero su reemplazamiento por serotipos no vacunales y *H. influenzae* no tipificables disminuyen la eficacia global al 6-8%. Se ha evidenciado una disminución global de la resistencia a penicilina en neumococo en niños vacunados, pero existe una tendencia al incremento de la resistencia antibiótica en los serotipos no vacunales. Aunque el tratamiento de elección de la OMA es amoxicilina en dosis altas, el aumento de *H. influenzae* en niños vacunados podría modificar esta recomendación en el futuro.

**Palabras clave:** Otitis media aguda. *Streptococcus pneumoniae*. *Haemophilus influenzae* no tipificable. Vacuna neumocócica. Resistencia antibiótica.

Acute otitis media in the era of pneumococcal vaccination

**Acute otitis media (AOM) is one of the most common childhood diseases and the main reason for prescribing antibiotics in developed countries. Indiscriminate treatment of children with an inconclusive diagnosis has**

avored the development of resistance, and this has led to the creation of clinical guidelines to promote judicious antibiotic use. AOM has shown high rates of spontaneous resolution and minimal benefits from antibiotics; hence a policy of observation for 48-72 hours before initiating treatment is justified in many children.

In recent years, attention has been focused on developing effective vaccines against the most common causative pathogens, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. The *H. influenzae* type b conjugate vaccine has little impact on AOM since most strains are nontypable. The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine has an efficacy of 55% in AOM caused by vaccine serotypes, but replacement with nonvaccine serotypes and nontypable *H. influenzae* reduce the overall efficacy of the vaccine to 6-8%. An overall decrease of pneumococcal resistance to penicillin has been seen in vaccinated children, but there is a trend to an increase in antibiotic resistance in non-vaccine serotypes. High-dose amoxicillin is the treatment of choice for AOM, but the increase of *H. influenzae* in pneumococcal-vaccinated children may require reconsideration of this recommendation in forthcoming guidelines.

**Key words:** Acute otitis media. *Streptococcus pneumoniae*. Nontypable *Haemophilus influenzae*. Pneumococcal vaccine. Antibiotic resistance.

## Introducción

La otitis media aguda (OMA) es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en pediatría. A los 5 años de vida, el 90% de los niños han presentado al menos un episodio, el 60% dos o más y el 30% más de seis<sup>1</sup>. Entre el 10 y el 20% de los niños presentan otitis recurrente, por lo que requieren múltiples ciclos de antibióticos y en muchas ocasiones colocación de tubos de timpanostomía. Estos pacientes pueden presentar secuelas auditivas con dificultades para el lenguaje y el aprendizaje<sup>2</sup>.

Debido a su elevada prevalencia, la OMA es una de las enfermedades que generan más gasto antibiótico en los países desarrollados<sup>3</sup>. Sin embargo, el índice de curación espontánea es superior al 80%<sup>2</sup>, por lo que hay que tratar entre 8 y 16 enfermos para que uno se beneficie<sup>4</sup>. Esto ha conducido en los últimos años al desarrollo de guías de actuación que propugnan un tratamiento de la infección sin antibióticos en casos seleccionados<sup>5</sup>.

Otro de los grandes problemas en el tratamiento de la OMA es la resistencia antibiótica de las bacterias implica-

Correspondencia: Dr. Fernando Baquero-Artigao. Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Hospital Universitario Infantil La Paz. P<sup>o</sup> de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España. Correo electrónico: fbaquero@terra.es

das. A pesar de que la resistencia a penicilina en neumococo está descendiendo en nuestro país, los aislados procedentes del oído medio tienen porcentajes de resistencia cercanos al 50%, y son más elevados en niños que han recibido tratamiento antibiótico previo<sup>6</sup>. Por esto, el interés se ha dirigido a la utilización de vacunas que prevengan la aparición de la OMA, especialmente a la vacuna neumocócica conjugada. En este artículo se revisa el diagnóstico y el tratamiento de la OMA en la edad pediátrica y se analiza el impacto de la vacunación antineumocócica en esta patología.

## Diagnóstico de la OMA

El diagnóstico correcto de la OMA debe basarse en la clínica y el examen otoscópico. El síntoma cardinal de la OMA, la otalgia, posee una elevada especificidad como criterio diagnóstico, pero su sensibilidad es sólo intermedia debido a que hay niños con OMA sin dolor<sup>7</sup>. La presencia de otorrea es otro síntoma específico de la OMA, aunque debe diferenciarse mediante otoscopia del exudado inflamatorio de la otitis externa, especialmente en niños mayores y adolescentes. Otros síntomas que aparecen en la OMA, como rinitis, tos, fiebre y rechazo de la alimentación, no deben considerarse para el diagnóstico por su baja especificidad<sup>8</sup>, ya que pueden estar causados por una infección viral acompañante.

En la exploración otoscópica de la OMA el líquido del oído medio levanta todo el tímpano, se borran los relieves y desaparecen el pliegue y el maléolo. La otoscopia permite confirmar la presencia de diversas alteraciones timpánicas indicativas de OMA: alteraciones en la coloración (enrojecimiento o color amarillo-purulento), opacificación, abombamiento y disminución o ausencia de su movilidad (con el otoscopio neumático).

Recientemente, se ha publicado un importante consenso de la Academia Americana de Pediatría y Medicina de Fa-

milia (AAP-AAFP) sobre el diagnóstico y tratamiento de la OMA<sup>5</sup>. Según este consenso, el diagnóstico debe basarse en tres criterios: 1) comienzo agudo, inferior a 48 h; 2) presencia de líquido en el oído medio por otoscopia: abombamiento y pérdida de los relieves, nivel hidroaéreo u otorrea, y 3) presencia de signos (fuerte enrojecimiento) o síntomas (otalgia, irritabilidad o alteración inexplicable del sueño) de inflamación timpánica.

Un reciente consenso nacional sobre OMA de la Asociación Española de Pediatría y la Sociedad Española de Otorrinolaringología<sup>9</sup> siguiendo los criterios de la AAP-AAFP, pero desarrollando algunos aspectos imprecisos en dicha guía, considera según la clínica dos tipos de OMA: OMA confirmada cuando se cumplen los tres criterios y OMA probable si falta alguno, pero existe una elevada posibilidad de que el niño presente esta patología (tabla 1). En esta última circunstancia, se aconseja que el médico valore la presencia de factores de riesgo favorecedores de OMA de evolución tórpida y, si se confirman, que la OMA probable se considere una OMA confirmada (tabla 2).

## Etiología y resistencia antibiótica

Las bacterias que causan OMA en nuestro medio son *Streptococcus pneumoniae* (35%), *Haemophilus influenzae* (25%), *Streptococcus pyogenes* (3-5%), *Staphylococcus aureus* (1-3%) y, ya excepcionalmente, bacilos gramnegativos, como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios<sup>10</sup>. *Moraxella catarrhalis* es un patógeno raro en nuestro país, si bien en otras series su frecuencia está próxima a los patógenos principales. Existe un 20-30% de cultivos negativos. Se discute el papel de los virus en esta patología, ya que no se sabe si son agentes causales o simplemente aislados sin significación clínica. En la OMA es muy frecuente encontrar una infección respiratoria viral acompañante que es la responsable de la inflamación y la obstrucción de las trompas, lo que conduce a la acumulación posterior de exudado en el oído medio.

Según datos procedentes del último estudio de *Sensibilidad a los Antimicrobianos Utilizados en la Comunidad en España* (SAUCE), la resistencia global a penicilina en neumococo es del 44%, y el 20% de las cepas presentan una elevada resistencia (concentración inhibitoria mínima [CIM]  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ). El porcentaje de resistencia para otros antibióticos es del 0,4% para cefotaxima, del 4,4% para amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico, el 25,6% para cefuroxima-axetil, el 34,5% para macrólidos y el 36,0% para cefaclor<sup>11</sup>. En lo referente a *H. influenzae*, el 20% de los aislados son productores de betalactamasas, cifra que se ha mantenido relativamente estable en los últimos años<sup>11</sup>.

## Vacunación y OMA

La única vacuna viral efectiva en la prevención de la OMA es la vacuna antigripal<sup>12</sup>. En tres estudios similares utilizando la vacuna inactivada intramuscular<sup>13,14</sup> o la atenuada intranasal<sup>15</sup> se ha demostrado una reducción de entre el 30 y el 36% en los episodios de OMA durante la temporada gripal. Sin embargo, fuera del período epidémico e incluso en años de baja incidencia de gripe<sup>16</sup> la vacuna carece de actividad. En un reciente metaanálisis sobre los efectos de la vacunación antigripal para prevenir la OMA

TABLA 1. Criterios diagnósticos de OMA (consenso nacional)

### OMA confirmada:

- Otorrea de aparición en las últimas 48 h
- Otaglia de aparición en las últimas 48 h + abombamiento timpánico con o sin fuerte enrojecimiento

### OMA probable\*:

- Sin otalgia. Evidencia de exudado en oído medio con fuerte enrojecimiento timpánico + CVA reciente o fiebre
- Sin otoscopia. Otaglia explícita en el niño mayor o llanto injustificados de presentación brusca, especialmente nocturno y después de varias horas de cama, en el lactante + CVA reciente o fiebre

\*Este diagnóstico debe estar muy restringido e individualizado y valorado dentro de la presencia de factores de riesgo.

CVA: catarro de vías altas.

TABLA 2. Factores de riesgo de evolución tórpida de la OMA\*

- Inicio de la OMA con edad menor de 6 meses
- OMA recurrente (excluir las OMA persistentes\*\*)
- Familiares de primer grado con complicaciones óticas por patología inflamatoria

\*La presencia de alguno de los mismos debe hacer que la OMA probable se considere como confirmada.

\*\*OMA persistente es la recaída temprana (dentro de la primera semana) postratamiento. Se debe considerar el mismo episodio.

en niños sanos no se pudo demostrar beneficio global de la vacunación con respecto al placebo, si bien no se consiguió obtener poder estadístico suficiente<sup>17</sup>.

En cuanto a las vacunas bacterianas, la introducción de la vacunación sistemática frente a *H. influenzae* tipo b ha tenido muy poco impacto en la OMA, ya que la mayor parte de las cepas de *Haemophilus* aisladas en niños son no tipificables. La vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente no es inmunogénica en niños menores de 2 años, por lo que el interés se ha focalizado en la nueva vacuna neumocócica conjugada heptavalente<sup>18</sup>, que incluye siete serotipos de neumococo (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y se comercializa en nuestro país desde junio de 2001. Sin embargo, los dos principales ensayos clínicos en niños demostraron un beneficio muy modesto (6-7%) en la prevención de OMA<sup>19,20</sup>. En el estudio finlandés, aunque la vacuna mostró el 57% de eficacia en la prevención de otitis por los serotipos incluidos en la vacuna, hay un incremento del 33% en las otitis por serotipos no vacunales<sup>19</sup>. Curiosamente, también se encuentra un incremento del 11% en las otitis por *H. influenzae* no tipificable. Este incremento también se ha demostrado en dos estudios recientes<sup>21,22</sup>, en el que *H. influenzae* ha pasado a ser la principal bacteria causante de OMA en niños vacunados, por delante de neumococo (el 56-57 frente al 31%). En cuanto a la resistencia antibiótica, se ha evidenciado una disminución global de la resistencia a penicilina en neumococo en niños vacunados, al incluir la vacuna los serotipos más resistentes<sup>21-23</sup>. Sin embargo, muy recientemente se ha observado un incremento de la resistencia antibiótica de los serotipos no vacunales colonizadores de la vía respiratoria en niños vacunados<sup>24,25</sup> y que en algunos casos podría estar mediada por un mecanismo de transformación capsular<sup>26</sup>. Esta situación podría reducir todavía más el impacto de la vacunación antineumocócica en la OMA<sup>27</sup>, conduciendo a medio plazo a una situación muy similar a la de la era prevacunal.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes vacunados en la infancia ha evidenciado una eficacia vacunal del 10-18% en la prevención de OMA recurrente y del 24-39% en la utilización de tubos de timpanostomía, lo que sugiere una disminución en la gravedad de la infección<sup>28,29</sup>. Sin embargo, la vacunación en niños con antecedentes de OMA recurrente no previene frente a nuevos episodios de OMA ni disminuye la necesidad de implantación de tubos de timpanostomía<sup>30,31</sup>. Estos datos sugieren que la administración de la vacuna en niños sin otitis previas puede prevenir en parte la predisposición a la OMA, ya que estudios epidemiológicos han demostrado que el factor más importante para el desarrollo de OMA de repetición es presentar el primer episodio antes de los 6 meses de vida<sup>32</sup>. Con todo, la vacunación es ineficaz una vez que la

OMA recurrente ya está establecida, seguramente por el daño crónico en las trompas y en la mucosa del oído medio. Todo ello ha quedado refrendado en un reciente metaanálisis que concluye que la vacunación no es eficaz como mecanismo preventivo en niños con OMA de repetición<sup>33</sup>.

Actualmente, están en desarrollo otras vacunas antineumocócicas conjugadas que amplían el espectro de la heptavalente a nueve serotipos (incluyendo los serotipos 1 y 5) y 11 serotipos (incluyendo también el 3 y el 7F). La primera ha demostrado una eficacia en la prevención de otitis media del 17% en niños de 1 a 3 tres años de vida<sup>34</sup>. Más prometedora es la vacuna antineumocócica 11-valente conjugada con la proteína D, una lipoproteína de superficie de *H. influenzae*, y que ha demostrado ser eficaz en la prevención de OMA por *H. influenzae* en modelos experimentales<sup>35</sup>. Recientemente, esta vacuna ha demostrado una efectividad del 57% frente a la OMA neumocócica causada por serotipos vacunales y del 35% frente a la causada por *H. influenzae* no tipificable<sup>36</sup>, aunque no se ha encontrado correlación entre la eficacia y los anticuerpos antiproteína D.

## Tratamiento de la OMA

La analgesia es prioritaria, especialmente con ibuprofeno por su doble efecto analgésico y antiinflamatorio. El tratamiento antibiótico acorta los síntomas, aumenta los porcentajes de curación y evita las complicaciones. El beneficio es mayor en niños con otorrea y en menores de 2 años con otitis media bilateral, lo que señala estos casos como más indicados para ser tratados<sup>37</sup>.

En el mencionado consenso de la AAP-AAFP<sup>5</sup>, los autores diferencian a los niños por grupos de edad y dividen el diagnóstico en confirmado o probable para considerar la antibioterapia (tabla 3). En los niños menores de 6 meses se recomienda la administración de antibióticos incluso cuando sólo hay diagnóstico de sospecha con el fin de prevenir recurrencias y evitar complicaciones. Entre los 6 y 24 meses está indicado el tratamiento antibacteriano si el diagnóstico es seguro o en los casos de diagnóstico probable y síntomas graves, como dolor intenso, irritabilidad o fiebre > 39 °C. Por encima de los 2 años no se recomienda antibioterapia, ni siquiera ante un diagnóstico cierto, excepto si hay síntomas graves o el niño presenta síntomas tras al menos 48 h de tratamiento sintomático. En un estudio realizado en el ámbito extrahospitalario, esta estrategia redujo la necesidad de tratamiento antibiótico en dos de cada tres niños<sup>38</sup>. En otro estudio más reciente realizado en un servicio de urgencias, sólo el 13% de los pacientes en el grupo de observación inicial sin antibióticos requirieron finalmente antibioterapia, frente al 62% en el grupo control<sup>39</sup>.

TABLA 3. Indicación de antibioterapia

Edad	OMA confirmada	OMA probable
< 6 meses	Tratamiento	Tratamiento
6 meses-24 meses	Tratamiento	Síntomas no graves: observación Síntomas graves*: tratamiento
≥ 24 meses	Síntomas no graves: observación Síntomas graves: tratamiento	Observación

\*Se consideran síntomas graves cuando existe fuerte otalgia y/o fiebre ≥ 39 °C.

El principal objetivo del tratamiento antibiótico debe ser la erradicación de la bacteria del oído medio. Diversos estudios han demostrado una buena correlación entre erradicación bacteriológica y eficacia clínica en OMA<sup>40</sup>. Alrededor del 40% de los niños con persistencia de cultivo positivo a partir del tercer día de tratamiento antibiótico fracasan clínicamente. La capacidad de erradicación de un antibiótico puede predecirse a partir de la relación existente entre las concentraciones que alcanza en el lugar de la infección y su actividad antimicrobiana. El índice más importante para antibióticos betalactámicos es el tiempo que su concentración en el oído medio supera la CIM del microorganismo ( $t > \text{CIM}$ )<sup>41</sup>. Para lograr la erradicación bacteriana del oído medio, este tiempo debe superar el 40% del intervalo entre dosis. En la OMA, sólo amoxicilina en dosis altas (80-100 mg/kg/día) consigue tiempos por encima de la CIM superiores al 40% frente al neumococo resistente por alcanzar concentraciones elevadas en el oído medio<sup>42</sup>. La asociación con ácido clavulánico ampliaría el espectro frente a *H. influenzae* productor de betalactamasas. Sin embargo, la erradicación espontánea de *H. influenzae* es más alta que la del neumococo (el 50 frente al 20%), y la otitis neumocócica suele ser más agresiva y con mayor frecuencia de complicaciones. Además, sólo el 20% de los *H. influenzae* aislados en nuestro país son productores de betalactamasas<sup>11</sup>, por lo que la amoxicilina continúa siendo el tratamiento de elección<sup>43</sup>. Amoxicilina-ácido clavulánico (100/12,5 mg) se reservaría para pacientes con importante sintomatología o con riesgo de enfermedad grave, como los lactantes menores de 6 meses o los niños inmunodeprimidos o con historia de OMA recurrente (tabla 4).

La generalización de la vacunación antineumocócica en nuestro país podría modificar las actuales guías terapéuticas. Como ya se ha mencionado, en países en los que la vacuna antineumocócica tiene una cobertura elevada,

*H. influenzae* se ha convertido en el principal agente etiológico de la OMA, desplazando a *S. pneumoniae*. Además, la producción de betalactamasas es mayor en los aislados de niños vacunados<sup>21,22</sup>. *H. influenzae* es frecuente en la OMA recurrente del niño mayor y puede producir complicaciones, especialmente otorrea y mastoiditis en entre el 4 y el 18% de los casos<sup>44</sup>. Si consideramos las tasas de aislado y de resistencia de la era prevacunación, alrededor del 6% de las OMA en nuestro país estarían causadas por *H. influenzae* productor de betalactamasas. Sin embargo, si el aumento de la frecuencia de *H. influenzae* observada en niños vacunados frente a neumococo se confirma, este porcentaje podría aumentar de forma considerable, influyendo en la antibioterapia empírica aconsejada en los diferentes protocolos. Por tanto, son necesarios estudios prospectivos para analizar la influencia de la vacunación en la etiología y resistencia antibiótica de la OMA en nuestro país.

En caso de alergia a penicilina, se recomienda cefuroxima axetilo, cefpodoxima o cefdinir (este último no se comercializa en España) si la alergia no es de tipo I (reacción anafiláctica mediada por IgE) y macrólidos si lo es, aunque la resistencia en niños es cercana al 50%<sup>11</sup>. En caso de fracaso terapéutico o aparición de complicaciones, pueden emplearse levofloxacino, telitromicina o linezolid, aunque se trata de fármacos de amplio espectro, no disponibles en suspensión (salvo linezolid) y con limitada experiencia en pediatría. En pacientes con intolerancia gástrica se administrará ceftriaxona por vía intramuscular en dosis de 50 mg/kg/día durante 3 días.

Si los síntomas persisten al cabo de 48-72 h se administrará amoxicilina en dosis altas si el paciente se encontraba en observación con analgésicos, amoxicilina-ácido clavulánico 100/12,5 mg si el niño había recibido únicamente amoxicilina o ceftriaxona intramuscular si había recibido amoxicilina-ácido clavulánico. Si persiste el fracaso terapéutico, se practicará una timpanocentesis para intentar aislar la bacteria responsable y seleccionar el tratamiento según el antibiograma.

La duración habitual del tratamiento de la OMA es de 10 días, aunque hay estudios que demuestran resultados satisfactorios con 5-7 días<sup>45</sup>. Estos tratamientos cortos no están aconsejados en los pacientes menores de 2 años, inmunodeprimidos o con historia de OMA recurrente. No existe ninguna indicación para el tratamiento con gotas óticas analgésicas ni antibióticas, excepto en casos con implantación de tubos de timpanostomía. Tampoco se recomienda utilizar gotas nasales, mucolíticos ni antihistamínicos<sup>46</sup>.

TABLA 4. Tratamiento de la OMA

#### 1. Tratamiento empírico

De elección: amoxicilina 80 mg/kg/día en 3 dosis  
Si el niño es menor de 6 meses, se observan síntomas graves, inmunodeficiencia, otitis recurrente o alteración auditiva: amoxicilina-ácido clavulánico (100/12,5 mg), 80 mg/kg/día de amoxicilina en 3 dosis

#### 2. Alergia a amoxicilina

Alergia no tipo I: cefuroxima-axetil, cefpodoxima, cefdinir  
Alergia tipo I: macrólidos (azitromicina o claritromicina)

#### 3. Intolerancia gástrica

Ceftriaxona i.m. 50 mg/kg, 3 dosis

#### 4. Fracaso terapéutico

– Confirmar OMA  
– OMA confirmada:

- Si estaba en observación: dar amoxicilina a 80 mg/kg/día
- Si estaba en tratamiento con amoxicilina: dar amoxicilina-ácido clavulánico 8:1 (80 mg/kg de amoxicilina) para cubrir *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*
- Si estaba en tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico: dar ceftriaxona i.m. 50 mg/kg/día durante 3 días para cubrir neumococo muy resistente
- Si estaba en tratamiento con ceftriaxona: realizar timpanocentesis

i.m.: intramuscular.

#### Bibliografía

- Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis.* 1989;160:83-94.
- Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet.* 2004;363:465-73.
- Finkelstein JA, Metlay JP, Davis RL, Rifas-Shiman SL, Dowell SF, Platt R. Antimicrobial use in defined populations of infants and young children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:395-400.
- González de Dios J, Ochoa C, Álvarez G. Manejo racional de la antibioterapia en las infecciones otorrinolaringológicas en la infancia: revisión crítica de las mejores pruebas científicas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006;57:66-81.
- American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. *Clinical Prac-*

- tice Guideline. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2004;113:1451-65.
6. Del Castillo F, Baquero-Artigao F, García-Perea A. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:94-7.
  7. Heikkinen T, Ruuskanen O. Signs and symptoms predicting acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:26-9.
  8. Kontiokari T, Koivunen P, Niemela M, Pokka T, Uhari MT. Symptoms of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:676-9.
  9. Del Castillo F, Delgado A, Rodrigo C, Cervera J, Villafraula MA, Picazo JJ. Consenso nacional sobre otitis media aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:603-10.
  10. 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.
  11. Pérez-Trallero E, García-De la Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, core-sistance, and coupled-resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1965-72.
  12. Cripps AW, Otczyk D. Prospects for a vaccine against otitis media. *Expert Rev Vaccines*. 2006;5:517-34.
  13. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child*. 1991;145:445-8.
  14. 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;149:1113-7.
  15. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med*. 1998;338:1405-12.
  16. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1608-16.
  17. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet*. 2005;365:773-80.
  18. Fletcher MA, Fritzell B. Brief review of the clinical effectiveness of PREVENAR® against otitis media. *Vaccine*. 2006. doi:10.1016/j.vaccine.2006.09.027.
  19. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403-9.
  20. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanent Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-95.
  21. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:824-8.
  22. 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.
  23. McEllistrem MC, Adams JM, Patel K, Mendelsohn AB, Kaplan SL, Bradley JS, et al. Acute otitis media due to penicillin nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1738-44.
  24. Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics*. 2005;116:E408-E413.
  25. O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2003;21:1815-25.
  26. Porat N, Arguedas A, Spratt BG, Treffer R, Brilla E, Loaiza C, et al. Emergence of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* clones expressing serotypes not present in the antipneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2004;190:2154-61.
  27. Hanage WP, Auranen K, Syrjanen R, Herva E, Makela PH, Kilpi T, et al. Ability of pneumococcal serotypes and clones to cause acute otitis media: implications for the prevention of otitis media by conjugate vaccines. *Infect Immun*. 2004;72:76-81.
  28. Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:732-8.
  29. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:10-6.
  30. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet*. 2003;361:2189-95.
  31. Van Kempen MJ, Vermeiren JS, Vanechoutte M, Claeys G, Veenhoven RH, Rijkers GT, et al. Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: a therapeutic alternative? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:275-85.
  32. Faden H, Waz MJ, Bernstein JM, Brodsky L, Stanievich J, Ogra PL. Nasopharyngeal flora in the first three years of life in normal and otitis-prone children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100:612-5.
  33. Straetemans M, Sanders EA, Veenhoven RH, Schilder AG, Damoiseaux RA, Zielhuis GA. Pneumococcal vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD001480.
  34. Dagan R, Sikular-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Levi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory disease infections and antibiotic use in day-care-center attendees. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:951-8.
  35. Poolman JT, Bakaletz L, Cripps A, Denoel PA, Forsgren A, Kyd J, et al. Developing a nontypable *Haemophilus influenzae* (NTHi) vaccine. *Vaccine*. 2000;19 Suppl 1:S108-15.
  36. 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.
  37. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet*. 2006;368:1429-35.
  38. Marchetti F, Ronfani L, Conti S, Tamburini G, and the Italian Study Group on Acute Otitis Media. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media. A prospective, observational study in primary care. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:679-84.
  39. Spiro DM, Tay KY, Arnold DH, Dziura JD, Baker MD, Shapiro ED. Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:1235-41.
  40. Dagan R, Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:593-604.
  41. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:255-9.
  42. Piglansky L, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Press J, Leiberman A, et al. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:405-12.
  43. Dowell SF, Butler JC, Giebink GC, Jacobs MR, Jernigan D, Musher DM, et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance. A report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1-9.
  44. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1142-52.
  45. Kozrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, et al. Short course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001095.
  46. Flynn CA, Griffin GH, Schultz JK. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001727.