

# Factores predictivos de eficacia en las profilaxis antimicrobianas para la otitis media aguda de repetición

M.ªP. Prim Espada<sup>a</sup>, J.I. De Diego Sastre<sup>a</sup>, C. Alfonso Carrillo<sup>a</sup> y N. Sastre Baticón<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Otorrinolaringología. <sup>b</sup>Unidad de Investigación (Bioestadística). Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 204-207)

## Objetivo

Estudiar los factores pronósticos que puedan influir en el resultado de las pautas antibióticas usadas para la otitis media aguda de repetición (OMAR).

## Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo sobre 69 pacientes con OMAR evaluados entre enero de 1998 y mayo de 1999 en la Sección de Otorrinolaringología Infantil del Hospital Universitario de La Paz, a los que se les realizó profilaxis. En todos los casos se registraron 17 variables pronósticas que influían en el resultado del tratamiento: edad, sexo, antecedentes familiares de OMAR, historia de prematuridad, de alergias, asistencia a guardería, fumadores en la familia, tabaquismo materno, coincidencia con erupción dentaria, historial de síntomas relacionados con obstrucción de la vía respiratoria superior (ronquido, respiración oral y amígdalas obstructivas), número de amigdalitis al año, edad a la que tuvo la primera otitis media aguda, estación del año en que se comienza la profilaxis y características de la alimentación neonatal (materna o artificial, y posición).

## Resultados

La media de edad resultó ser de 35,3 meses (límites, 9-120 meses). Treinta y ocho eran niños (55,1%) y 31 niñas (44,9%). Los factores relacionados con una mejor respuesta al tratamiento resultaron ser la edad temprana en el primer episodio de otitis media aguda ( $p = 0,004$ ) y los antecedentes familiares positivos de OMAR ( $p = 0,047$ ).

## Conclusiones

Los niños que se benefician más de las pautas antimicrobianas para la prevención de la OMAR son los que tienen su primer episodio a edad más temprana y los que tienen antecedentes familiares positivos de OMAR.

## Palabras clave:

Otitis media aguda de repetición. Profilaxis. Factores pronósticos.

## PREDICTIVE FACTORS OF EFFICACY IN ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS FOR ACUTE RECURRENT OTITIS MEDIA

### Objective

A prospective study was designed to assess the most relevant prognostic factors influencing outcome in children treated with antibiotics for recurrent acute otitis media (AOM).

### Materials and methods

A prospective study was performed in 69 patients with recurrent AOM who received prophylactic treatment in the Pediatric Otorhinolaryngology Section of our hospital between January 1998 and May 1999. In all patients, 17 variables were registered: age, sex, family history of recurrent AOM, history of prematurity, history of allergies, use of day care centers, household smokers, maternal smoking, coincidence with dental eruption, symptoms of upper respiratory obstruction (snoring, breathing through the mouth, obstructive tonsils), episodes of tonsillitis per year, age at first AOM episode, season in which prophylaxis was started, and characteristics of neonatal feeding (breast or bottle feeding and position).

### Results

The mean age was 35.3 months (range: 9-120 months). There were 38 boys (55.1%) and 31 girls (44.9%). The factors related to a more favorable response to treatment were lower age at the first AOM episode ( $p = 0.004$ ) and a positive family history of AOM ( $p = 0.047$ ).

### Conclusions

The children that benefitted most from the prophylactic schedules for recurrent AOM were those that had the first episode at an earlier age and who had a positive family history of the disease.

### Key words:

Recurrent acute otitis media. Prophylaxis. Prognostic factors.

**Correspondencia:** Dra. M.ªP. Prim Espada. Arzobispo Morcillo, 12, 1.º C. 28029 Madrid. Correo electrónico: jidediegompprim@retemail.es

Recibido en mayo de 2001.

Aceptado para su publicación en octubre de 2001.

## INTRODUCCIÓN

La profilaxis antibiótica se ha utilizado durante algunas décadas en el tratamiento de los niños con otitis media aguda de repetición (OMAR). Diversos estudios han mostrado la eficacia de una serie de pautas, la mayoría de las cuales se administran cada 24 h<sup>1-6</sup>. Sin embargo, aunque el agente más comúnmente empleado en nuestros días para este fin es la amoxicilina (cuya dosificación es diaria)<sup>1-3</sup>, la pauta semanal con azitromicina está siendo cada vez más empleada. Ello es debido a su mayor comodidad (y por ende más elevado cumplimiento terapéutico)<sup>4-6</sup> y a la emergencia en algunas zonas del mundo, por el uso masivo de la penicilina y sus derivados, de bacterias resistentes productoras de betalactamasas<sup>7</sup>.

Hoy en día, las dos principales preocupaciones con respecto a la profilaxis en la OMAR son: *a*) la selección del tratamiento antimicrobiano más adecuado (agente y dosificación)<sup>1-3</sup>, y *b*) la aparición de cepas de microorganismos resistentes que puedan causar ulteriores dificultades en el manejo de esta entidad. Respecto a esta última cuestión, aunque se han publicado múltiples trabajos acerca de las características epidemiológicas de los niños propensos a presentar OMAR, que nosotros conozcamos, no se han realizado estudios prospectivos que estudien los factores de éxito con este tipo de pautas. Conocer estos parámetros proporcionaría unos criterios más racionales a la hora de elegir a los niños para este tipo de tratamientos.

El objeto de este estudio es el de investigar los factores asociados al éxito de la quimioprofilaxis en niños con OMAR.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para evaluar la importancia de los factores pronósticos relacionados con la efectividad de la profilaxis antimicrobianas en la OMAR, se realizó un estudio prospectivo en el período comprendido entre enero de 1998 y mayo de 1999. La OMAR se definió como la aparición de tres o más episodios de otitis media aguda en los 6 meses previos a la valoración del niño<sup>2</sup>. En todos los pacientes se registraron los siguientes datos en la historia clínica inicial previa al tratamiento: edad, sexo, antecedentes familiares de OMAR, historia de prematuridad, de alergias, asistencia a guardería, fumadores en la familia, tabaquismo materno, coincidencia con erupción dentaria, historia de síntomas relacionados con obstrucción de la vía respiratoria superior (ronquido, respiración oral y amígdalas obstruccionales), número de amigdalitis al año, edad en que tuvo la primera otitis media aguda, estación del año en que se comienza la profilaxis, características de la alimentación neonatal (materna o artificial, y posición).

Las pautas antibióticas empleadas en nuestros pacientes para la profilaxis de las OMAR fueron dos: o azitromicina (en dosis de 10 mg/kg, una vez a la semana), o amoxicilina (un tercio de la dosis terapéutica diaria de

20 mg/kg/día). Ambas se prescribieron durante 3 meses. Cada paciente fue asignado aleatorizadamente a un grupo de tratamiento mediante un esquema de distribución hecho previo al inicio del estudio.

Las amígdalas se consideraron obstructivas cuando ocupaban más del 50% del espacio comprendido entre los pilares anteriores amigdalinos<sup>3</sup>. Se consideró eficaz el tratamiento cuando se consiguió una reducción en, al menos, el 50% del número de OMAR previo. El tiempo medio de seguimiento fue de 11,5 meses (límites, 6-27 meses).

Todos los datos obtenidos se analizaron estadísticamente mediante un ordenador Inves Pentium con el programa estadístico SPSS (Statistical Software 9.0, 1999). Como tests paramétricos se utilizaron la chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y la t Student. Sin embargo, cuando el número de casos no era el adecuado para el uso de tests paramétricos se emplearon el de la U de Mann-Whitney y el de Kruskal-Wallis. Todos ellos recibieron un nivel de significación de 0,05.

## RESULTADOS

Cumplieron los criterios de inclusión 69 pacientes que entraron en el estudio. Su media de edad era de 35,3 meses (límites, 9-120 meses) (fig. 1). Del total de la población, 38 pacientes eran varones (55,1%). En 31 casos se prescribió azitromicina (44,9%) y en los 38 restantes, amoxicilina (55,1%).

De las variables pronósticas evaluadas, la gran mayoría de ellas son dicotómicas (sí/no) (tabla 1). En 59 de los individuos controlados, las otitis se redujeron en al menos el 50% (25 en el grupo de la azitromicina y 34 en el de la amoxicilina), lo cual representa el 85,5% de los casos tratados<sup>6</sup> sobre los 69 pacientes de la serie.

Los dos únicos factores de los analizados que mostraron relación estadísticamente significativa con una respuesta terapéutica favorable fueron la edad del primer episodio de otitis media aguda (mejor en los niños de menor edad) ( $p = 0,004$ ), y los antecedentes familiares positivos de OMAR ( $p = 0,047$ ).

En el análisis estadístico la variable edad mostró una influencia uniforme sobre el resultado del tratamiento, por lo cual no pudo encontrarse ningún punto de corte a partir del cual ésta influyese especialmente en la eficacia del tratamiento. Los valores estadísticos de la  $p$  para cada una de las variables pronósticas evaluadas se detallan en la tabla 2.

## DISCUSIÓN

Muchos niños tienen episodios repetidos de otitis media aguda durante los primeros años de vida. Su prevención (sobre todo en niños con otros problemas de salud asociados) es muy deseable debido a la posibilidad de secuelas óticas y auditivas, tanto a corto como a largo plazo. Entre las diversas alternativas para el tratamiento de este problema, las profilaxis antibióticas cuentan con un

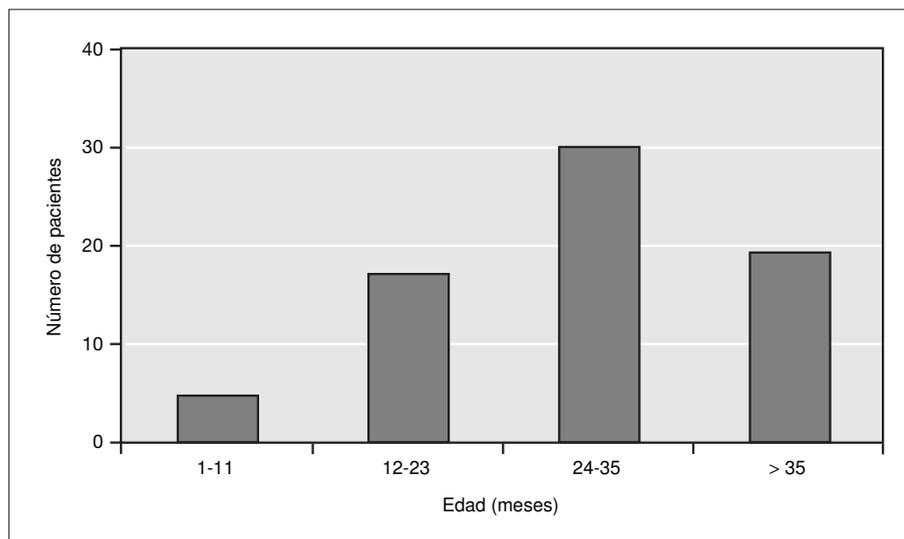


Figura 1. Distribución por edades de los pacientes de la serie.

TABLA 1. Valores de los parámetros estudiados en nuestra serie

Edad (meses)	Límites: 9-120 Media: 35,3	
Sexo	Varón 38	Mujer 31
Historia familiar de OMAR	No: 30	Sí: 39
Historia de prematuridad	No: 64	Sí: 5
Historia de alergias	No: 63	Sí: 6
Asistencia a guardería	No: 18	Sí: 51
Fumadores en la familia	No: 23	Sí: 46
Tabaquismo materno	No: 35	Sí: 34
Coincidencia con erupción dental	No: 46	Sí: 23
Ronquido	No: 50	Sí: 19
Respiración oral	No: 51	Sí: 18
Amigdalitis anuales	Límites: 0-7 Mediana: 0,28	
Amígdalas obstructivas	No: 57	Sí: 12
Edad de la primera otitis (meses)	Límites: 1-96 Mediana: 17,4	
Estación de comienzo (invierno)	No: 38	Sí: 31
Alimentación (artificial)	No: 53	Sí: 16
Alimentación tumbado	No: 64	Sí: 5

OMAR: otitis media aguda de repetición.

TABLA 2. Valores estadísticos de la p de los parámetros estudiados

	P
Edad (meses)	0,276
Sexo	0,484
Historia familiar de OMAR	0,047
Historia de prematuridad	0,384
Historia de alergias	0,290
Asistencia a guardería	0,823
Fumadores en la familia	0,226
Tabaquismo materno	0,226
Coincidencia con erupción dental	0,110
Ronquido	0,529
Respiración oral	0,17
Amigdalitis anuales	0,410
Amígdalas obstructivas	0,740
Edad de la primera otitis (meses)	0,004
Estación de comienzo (invierno)	0,526
Alimentación (artificial)	0,430
Alimentación tumbado	0,192

OMAR: otitis media aguda de repetición.

gran número de adeptos por dos motivos: su efectividad para reducir el número de nuevos episodios de otitis media aguda y ser fácilmente aplicables en la práctica clínica estándar<sup>1,2,4-6</sup>.

No obstante, la bibliografía médica recoge gran número de controversias acerca de estos esquemas terapéuticos. Por un lado, la emergencia de cepas resistentes tras su aplicación<sup>7</sup>, aunque en algunos estudios no se ha podido comprobar tal asociación<sup>4,5</sup>. Por otro lado, la reticencia de ciertos padres a administrar tratamientos tan prolongados, lo cual afecta al cumplimiento terapéutico total del esquema, o a la aceptación del tratamiento en

sí. El contar con agentes de más cómoda administración puede suponer tanto una mayor aceptación de estos protocolos como su mayor cumplimiento.

Existen evidencias tanto clínicas como de laboratorio, de que existen influencias genéticas y/o inmunológicas en la predisposición a presentar OMAR durante la infancia. Algunos autores han observado que en pacientes pediátricos con OMAR existe una baja producción de interferón en respuesta a agentes virales<sup>8</sup>, reordenamientos inmunológicos<sup>9</sup> y una gran incidencia de homocigotidad<sup>10</sup>. Así pues, se piensa que algunas características genéticas del niño puedan estar unidas a la predisposición a

presentar episodios frecuentes de otitis media aguda en la infancia. Por otro lado, se ha postulado que tanto una respuesta inmunitaria celular P6-específica como una producción de anticuerpos IgG<sub>2</sub> ante antígenos polisacáridos disminuida, expliquen en parte esta tendencia a la infección ótica<sup>11,12</sup>.

No obstante, aunque algunos trabajos han investigado acerca de los factores que predisponen a la otitis media aguda durante la infancia, no se ha encontrado ninguno en la bibliografía médica sobre la determinación de parámetros que puedan indicar una más favorable respuesta a las profilaxis antibióticas en la OMAR. En nuestra experiencia, los dos factores asociados con los mejores resultados en el tratamiento fueron la baja edad en el primer episodio de otitis media aguda y la historia familiar de OMAR (en los padres y/o familiares de primer grado). La explicación de este hallazgo pudiera ser que estos niños heredasen algunos de los factores genéticos asociados a la tendencia a presentar OMAR<sup>8-12</sup> (transmitidos por unos padres con dicha tendencia), los cuales favoreciesen la pronta aparición del problema. Así pues, mantener en estos sujetos niveles subclínicos de antimicrobianos que disminuyan la flora del tracto respiratorio superior podría favorecer que el sistema defensivo del individuo propenso a las infecciones óticas las pueda frenar con mayor facilidad.

En conclusión, los niños con antecedentes familiares de OMAR y/o con aparición del primer episodio de otitis media aguda a edad temprana presentan mejor respuesta a las pautas de profilaxis antimicrobiana para la OMAR. La identificación de factores adicionales de mejor respuesta al tratamiento podría contribuir a la selección de sujetos para la aplicación de estos esquemas terapéuticos con unos criterios de máxima racionalidad.

### Agradecimientos

Quisiéramos agradecer la ayuda de la Dra. R. Madero, miembro de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario La Paz. Así mismo, deseamos testimoniar la inestimable ayuda para la realización de este estudio de nuestras enfermeras, Dña. Blanca Sánchez-Jara (audiometrista) y Dña. María Espejo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Williams RL, Chalmers TC, Stange KC, Chalmers FT, Bowlin SJ. Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis media in treating otitis media with effusion. *JAMA* 1993; 270: 1344-1351.
2. Casselbrant ML, Mandel EM. Acute and chronic otitis media. En: Hotaling AJ, Stankiewicz JA, eds. *Pediatric otolaryngology for the general otolaryngologist*. New York-Tokyo: Igaku-Shoin Medical Publishers Inc., 1996; 239-249.
3. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 1551-1569.
4. Berman SR, Nuss R, Roark C, Huber-Navin C, Grose K, Herrera M. Effectiveness of continuous vs. intermittent amoxicillin to prevent episodes of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 63-67.
5. Marchisio P, Principi N, Sala E, Lazoni L, Sorella S, Massimini A. Comparative study of once-weekly azithromycin and once-daily amoxicillin treatments in prevention of recurrent acute otitis media in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2732-2736.
6. De Diego JI, Prim MP, Alfonso C, Sastre N, Rabanal I, Gavilan J. Comparison of amoxicillin and azithromycin in the prevention of recurrent acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58: 47-51.
7. Clary RA. Resistant streptococcus pneumoniae. En: Hotaling AJ, Stankiewicz JA, eds. *Pediatric otolaryngology for the general otolaryngologist*. New York-Tokyo: Igaku-Shoin Medical Publishers Inc., 1996; 191-195.
8. Pitkaranta A, Nokso-Koivisto J, Jantti V, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Lowered yields of virus-induced interferon production in leukocyte cultures and risk of recurrent respiratory infections in children. *J Clin Virol* 1999; 14: 199-205.
9. Hotomi M, Yamanaka N, Saito T, Shimada J, Suzumoto M, Suetake M et al. Antibody responses to the outer membrane protein P6 of non-typeable *Haemophilus influenzae* and pneumococcal capsular polysaccharides in otitis prone children. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; 119: 703-707.
10. Casselbrant ML, Mandel EM, Fall PA, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Bluestone CD et al. The heritability of otitis media: A twin and triplet study. *JAMA* 1999; 282: 2125-2130.
11. Kodama H, Faden H, Harabuchi Y, Kataura A, Bernstein JM, Brodsky L. Cellular immune response of adenoidal and tonsillar lymphocytes to the P6 outer membrane protein of non-typeable *Haemophilus influenzae* and its relations to otitis media. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; 119: 377-383.
12. Breukels MA, Rijkers GT, Voorhorst-Ogik MM, Zegers BJ, Sanders LA. Pneumococcal conjugate vaccine primes for polysaccharide-inducible IgG<sub>2</sub> antibody response in children with recurrent otitis media. *J Infect Dis* 1999; 179: 1152-1156.