

Estrategias para neutralizar el impacto de las resistencias bacterianas

J. Ruiz Contreras

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

(An Esp Pediatr 2002; 56 [supl 1]: 59-64)

Resumen

La utilización inapropiada de antibióticos (consumo elevado, utilización en infecciones de vías respiratorias altas de etiología viral, características farmacodinámicas no adecuadas para la infección que se quiere tratar, y los tratamientos prolongados o con dosis subóptimas) es la causa más importante de selección de resistencias bacterianas. Evitar todas las actuaciones anteriores es la única estrategia posible para prevenir la selección de resistencias bacterianas.

Considerando la etiología de la otitis media aguda (OMA) y de la sinusitis (fundamentalmente neumococo y *Haemophilus influenzae* no tipificables) y las resistencias de estas bacterias, el antibiótico de elección es la amoxicilina a dosis altas con o sin ácido clavulánico, cuando por las características del paciente se decida tratar estas infecciones. En la OMA producida por neumococos con resistencia parcial o total a la penicilina, la amoxicilina tiene un perfil farmacodinámico superior al de cualquier otro antibiótico oral. Algunos niños con OMA y sin factores de riesgo pueden ser tratados durante 5 días, mostrando una evolución similar que tratamientos más largos.

La profilaxis con antibióticos, generalmente con dosis bajas, durante largos periodos de tiempo, tiene un alto potencial de seleccionar cepas bacterianas resistentes por lo que debería restringirse a casos muy seleccionados.

La inmunización con la vacuna de la gripe y la vacuna neumocócica conjugada heptavalente, es eficaz para prevenir la OMA, y, secundariamente, la selección de resistencias.

Palabras clave:

Resistencia a antibióticos. Neumococo resistente. Otitis media aguda. Amoxicilina. Amoxicilina-clavulánico. Farmacodinámica. Vacunas antigripales. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente.

INTRODUCCIÓN

La aparición de resistencias bacterianas a antibióticos es una consecuencia ineludible del uso de estos fármacos. Se ha considerado que cualquier bacteria desarrollará resistencias a cualquier antibiótico, si se utiliza el tiempo suficiente y con la intensidad necesaria¹, aunque la rapidez con que emergen depende de la clase del antibiótico y de

la bacteria. Así, en el caso del neumococo se han necesitado 25 años para que la resistencia haya llegado a ser clínicamente importante, mientras que las resistencias de enterobacterias a fluorquinolonas sólo ha tardado 10 años¹. El problema clínico surge cuando las cepas susceptibles son eliminadas por el antibiótico, permitiendo que la población de cepas resistentes llegue a ser predominante. Lo habitual es que el desarrollo de la resistencia sea progresivo, evolucionando desde niveles bajos hasta intermedios y altos. Una vez instaurada, no es posible hacerla desaparecer con ninguna medida, aunque sí puede lograrse una disminución de su prevalencia. Sin embargo, es importante subrayar que el tiempo necesario para lograr esta disminución es notablemente más largo que el tiempo que la resistencia tardó en emerger bajo las condiciones de presión selectiva², probablemente por la escasa reversibilidad de los factores genéticos y ambientales que la han originado¹.

En general, la aparición de resistencias depende, más que nada, de dos factores: el consumo exagerado de antibióticos y el uso inadecuado de éstos, entendido esto en un sentido amplio (tabla 1).

CONSUMO EXCESIVO DE ANTIBIÓTICOS

El consumo de antibióticos se ha disparado de forma exponencial en las últimas décadas. En la actualidad se fa-

TABLA 1. Causas de emergencia de resistencias bacterianas

<i>Consumo exagerado de antibióticos</i>
Humano
Ambulatorio
Hospitalario
Animal
Agricultura
<i>Uso inadecuado de antibióticos</i>
Tratamiento antibiótico de infecciones virales
Antibiótico no idóneo (actividad farmacocinética, farmacodinámica)
Dosis bajas o subóptimas
Tratamientos largos

brikan más de 25 millones de kilogramos de antibióticos cada año en Estados Unidos^{3,4}. Casi la mitad de esta cantidad se utiliza en animales como promotores del crecimiento o, con menos frecuencia, para tratar sus infecciones^{1,3}. Otras veces se emplean antibióticos en aerosoles en los árboles frutales, exponiendo a la población a dosis pequeñas pero repetidas, cuando la lluvia dispersa el antibiótico y contamina el medio ambiente^{1,3,4}. Se ha calculado que, en Estados Unidos, se prescriben 190 millones de dosis de antibióticos en hospitales y 110 millones ambulatoriamente^{3,4}, y se estima que en los países desarrollados entre el 20 y el 50 del consumo de antibiótico, tanto hospitalario como ambulatorio, es inapropiado³.

Sin embargo, no sólo es importante cuánto antibiótico se usa, sino cómo se usa⁴, y administrar, por ejemplo, 1.000 dosis de un determinado antibiótico a una sola persona tiene mucho menos impacto ecológico sobre las resistencias bacterianas que administrar esas mismas 1.000 dosis a 1.000 individuos^{4,5}.

La relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterianas se ha demostrado tanto en estudios que valoran el consumo global de antibióticos en la comunidad⁶⁻⁸ como en estudios grupales⁸⁻¹⁰, aunque algunos estudios puedan adolecer de sesgos⁸. El uso de un betalactámico en los 30 días previos aumenta tres veces el riesgo de colonización por cepas de neumococos resistentes a penicilina⁹. En Japón, el incremento del uso de macrólidos, durante la década de los años setenta, provocó que el 60% de las cepas de estreptococo A se hicieran resistentes a estos antibióticos^{11,12}. Cuando más tarde el consumo de macrólidos disminuyó, también se produjo una reducción de las resistencias¹¹⁻¹³. Un hecho similar ocurrió en Finlandia, donde el aumento del consumo de eritromicina se acompañó de un incremento de las resistencias de estreptococo A frente a este antibiótico, hasta alcanzar el 24% de todas las cepas en 1990^{13,14}. Una reducción del 50% en el uso de macrólido, tras unas recomendaciones nacionales, trajo consigo una disminución del 50% de la tasa de resistencias de estreptococo A frente a estos antibióticos¹⁵. Sin embargo, y como se ha citado anteriormente, el tiempo de disminución de las resistencias bacterianas una vez que el consumo de antibiótico se reduce o se elimina, puede ser notablemente más largo que el tiempo de emergencia de éstas².

EMPLEO INCORRECTO DE ANTIBIÓTICOS

Junto a la utilización desmesurada de antibióticos, su empleo incorrecto es otro de los factores que más contribuye a las resistencias bacterianas. Uno de los errores más frecuentes es la utilización de antibióticos en infecciones respiratorias de etiología viral. En Estados Unidos, más de la mitad de los adultos con resfriado común e infecciones de vías respiratorias altas y casi el 70% de los que padecen bronquitis son tratados con antibióticos¹⁶. En niños el problema es similar¹⁷⁻¹⁹. En el 44% de los niños con resfriado

común, en el 46% con infecciones respiratorias superiores y en el 75% de bronquitis se prescriben antibióticos¹⁷. Otro estudio ha demostrado que más del 70% de las faringitis no estreptocócicas y más del 50% de las rinitis son tratadas con antibióticos²⁰. Es llamativo que estas prescripciones incorrectas se lleven a cabo a pesar de que hay una clara evidencia de la falta de eficacia de los antibióticos en estos cuadros y de que se haya alertado de los peligros de estas prácticas^{21,22}. El número de tratamientos incorrectos es mayor todavía en los lactantes, y alcanza hasta el 50-70%²³.

La situación no parece ser muy diferente en España. Un estudio reciente realizado en las salas de urgencias de 11 hospitales españoles ha demostrado que el 37% de las prescripciones de antibióticos en infecciones respiratorias son inapropiadas. Los porcentajes de prescripciones no correctas fueron: 11%, bronquiolititis; 31%, bronquitis; 55%, faringoamigdalitis; 14%, neumonías; 26%, otitis, y 22%, sinusitis²⁴.

El problema de los tratamientos incorrectos preocupa, de forma particular, en los niños, toda vez que entre un 30-60% ellos albergan, de forma asintomática, neumococo en la nasofaringe²⁵⁻³¹. La administración repetida de antibióticos a los niños portadores asintomáticos, con frecuencia en dosis subóptimas, puede contribuir a seleccionar las cepas de neumococos con sensibilidad disminuida^{6,9,10,27,30,32,33} contribuyendo a las altas tasas de resistencias de nuestro país³⁴⁻³⁶. Es más, en los pacientes con enfermedad neumocócica invasora la toma previa de antibióticos es un factor de riesgo de que la enfermedad esté causada por una cepa resistente³⁷⁻³⁹.

Además del consumo excesivo de antibióticos, otros factores como la duración del tratamiento y la dosis empleada pueden tener importancia en la selección de cepas resistentes. Algunos trabajos recientes han demostrado que los tratamientos antibióticos que duran más de 7 días o que utilizan dosis bajas de amoxicilina incrementan de manera significativa el riesgo de seleccionar cepas de neumococo resistentes a penicilina en nasofaringe, en comparación con tratamientos más cortos y en dosis más altas^{9,40}. Otro estudio prospectivo también ha demostrado que la duración de la profilaxis más 48 h en cirugía cardíaca incrementa dos veces el riesgo de colonización por bacterias gramnegativas o enterococos⁴¹.

La otitis media aguda (OMA) es la enfermedad pediátrica que mayor consumo ambulatorio de antibióticos genera^{19,42,43} y, sin embargo, no hay criterios uniformes sobre su diagnóstico y tratamiento⁴²⁻⁴⁵. Uno de los problemas para valorar la eficacia de los antibióticos en la OMA es la propia historia natural de la enfermedad, con una tasa muy elevada de curación espontánea, que oscila entre el 80 y más del 90%^{44,46-48} lo que produce el llamado "fenómeno Poliana" o del falso optimismo⁴⁹ por el que cualquier antibiótico parece tener una excelente eficacia. A su vez, esto significa que es necesario tratar entre 7 y 20 niños con OMA para que uno de ellos se beneficie^{44,46-48,50}. A pesar de ello, dada la elevada frecuencia de OMA en la infancia,

un gran número de niños puede beneficiarse del tratamiento antibiótico.

El efecto del antibiótico en la supresión o mejoría de los síntomas en la OMA tiene lugar en los primeros días^{44,51} lo que sugiere que un tratamiento corto, de 5-7 días, puede constituir una buena opción. Varios estudios han demostrado que los tratamientos cortos de 3-5 días en la OMA no complicada son tan eficaces como los tratamientos de 10 días^{52,53}. Esto ha llevado a que algunos expertos y algunas guías de tratamiento recomienden utilizar tratamientos cortos de 5 días en los casos de OMA sin factores de riesgo⁵⁴⁻⁵⁶. Hay estudios, sin embargo, que han encontrado que en los niños menores de 2 años la respuesta clínica es mejor en los tratamientos de 10 días que en los tratamientos de 5 días^{57,58}. Por esta razón, algunos autores piensan que en este grupo de edad deberían utilizarse tratamientos estándar de 10 días^{54,57,58}.

La desaparición de los síntomas de la OMA depende de la erradicación de la bacteria en el oído medio. En España⁵⁹, la etiología de la OMA es la siguiente: neumococos, 33 % (40 % de ellos resistentes a penicilina); *Haemophilus influenzae* no tipificables, 27 %; estreptococos del grupo A, 5 %; no aislamientos, 34 %. Aproximadamente en el 50 % de las OMA causadas por *H. influenzae* se produce un aclaramiento espontáneo de la bacteria sin ningún tratamiento, mientras que este fenómeno sólo se produce en el 20 % de las OMA neumocócicas⁶⁰. Además, los niños con OMA por neumococo tienen más fiebre y síntomas acusados⁶¹, probablemente porque esta bacteria desencadena una respuesta inflamatoria más intensa que la de *H. influenzae* no tipificables y *Moraxella catarrhalis*⁶². Además, el neumococo se aísla con más frecuencia que estas dos bacterias en las OMA que han sido tratadas o que no responden al tratamiento^{63,64}. Por todo ello, el tratamiento de la OMA debería dirigirse fundamentalmente frente a neumococo, teniendo en cuenta las elevadas tasas de resistencia en España.

Estudios multicéntricos realizados en nuestro país han demostrado que la amoxicilina y la amoxicilina-clavulánico tienen la mejor actividad de todos los antibióticos orales frente a cepas de neumococos procedentes de las vías respiratorias, en particular frente a las cepas con susceptibilidad disminuida^{35,36}.

Utilizar un antibiótico con las características farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas para la infección que se quiere tratar es primordial, tanto para el éxito terapéutico como para evitar las resistencias bacterianas⁶⁵. El tiempo por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM) (tiempo en el que la concentración del antibiótico, en el sitio de la infección, excede a la CIM del microorganismo causal) es el parámetro que mejor predice la eficacia de antibióticos como los betalactámicos macrólidos, clindamicina y linezolid⁶⁵, y se considera que debe ser al menos el 40-50 % del intervalo entre la dosis.

En niños con OMA se logra la curación bacteriológica cuando el tiempo encima de la CIM en suero excede el

40 al 50 % del intervalo entre las dosis, mientras que se logran curas del 100 % cuando este tiempo alcanza el 60-70 % del intervalo⁶⁶. Ninguno de los betalactámicos orales, salvo la amoxicilina, proporciona un tiempo encima de la CIM adecuado para las cepas de neumococo resistentes a penicilina⁶⁵.

Un hallazgo interesante es que la combinación amoxicilina-clavulánico en proporción 14/1 consigue un tiempo encima de la CIM (para una CIM de 4 µg/ml) muy superior al de amoxicilina⁶⁷. Varios estudios han demostrado que la amoxicilina, el ácido clavulánico y la combinación de ambos actúan de forma sinérgica con los polimorfonucleares y el suero, encontrándose capacidad bactericida frente a neumococos (incluso cepas resistentes), a concentraciones subinhibitorias⁶⁸⁻⁷¹. Un estudio reciente ha demostrado que la amoxicilina-clavulánico en dosis altas logra erradicar el 98 % de los neumococos (incluyendo el 91 % de las cepas resistentes) y el 94 % de *H. influenzae*⁷².

Los agentes causales de la sinusitis son similares a los de la OMA y, al igual que en ésta, puede esperarse que el 50-60 % de los pacientes se curen de manera espontánea. Aunque se estima que hasta el 20-30 % de los pacientes se benefician del tratamiento antibiótico en términos de una más rápida desaparición de los síntomas^{73,74}, algunos estudios no han encontrado diferencias entre el antibiótico y el placebo⁷⁵. Si se decide el tratamiento, la amoxicilina es el antibiótico recomendado en la mayoría de las guías^{74,76}. No se conoce cuál es la duración óptima del tratamiento, pero es probable que en casos seleccionados pueden emplearse tratamientos cortos.

La utilización de profilaxis antibiótica está recomendada en varias infecciones infantiles⁷⁷. Sin embargo, la presión selectiva de los antibióticos sobre la flora saprofita durante largos períodos de tiempo puede contribuir a la emergencia de resistencias bacterianas⁷⁸. Por lo tanto, antes de instaurar profilaxis antibiótica durante un período de tiempo largo, es necesario evaluar de forma cuidadosa si está indicada en un determinado paciente, y cuáles son los beneficios y efectos adversos que puede causar. Por ejemplo, la eficacia de la profilaxis en niños con otitis media recurrente varía desde estudios que han encontrado un beneficio moderado hasta otros que no han logrado demostrar ningún beneficio⁷⁹.

La vacunación frente a algunas enfermedades es un método indirecto de actuar sobre las resistencias bacterianas. La OMA sigue en muchas ocasiones a infecciones virales de vías respiratorias altas, en particular virus respiratorio sincitial, gripe A y B y adenovirus⁸⁰. Se ha postulado que la infección respiratoria viral produce disfunción de la trompa de Eustaquio y facilita la colonización nasofaríngea por *H. influenzae* y neumococo, facilitando todo ello la invasión del oído medio.

La vacunación frente a la gripe reduce la incidencia de OMA alrededor del 30 %, tanto si se utilizan vacunas inac-

TABLA 2. Estrategias para evitar las resistencias

Resistirse a las demandas de los pacientes para prescribir antibiótico que no se necesita
Educación del paciente
Identificación o aproximación del patógeno
Escoger cursos cortos, dosis elevadas y antibióticos de espectro apropiado
Utilizar pautas de profilaxis adecuadas
Fomentar la utilización de vacunas
Restringir el uso de antibióticos en animales y agricultura

tivadas^{81,82} como las nuevas vacunas intranasales de virus vivos atenuados adaptados al frío^{83,84}.

Las nuevas vacunas neumocócicas conjugadas pueden suponer un avance importante en la prevención de resistencias bacterianas, a través de dos mecanismos. Por una parte, son muy eficaces en la prevención de enfermedades neumocócicas (más del 90 % frente a la enfermedad invasora, 70 % frente a neumonía neumocócica y 57 % frente a OMA)⁸⁵⁻⁸⁷. Además, disminuyen la colonización nasofaríngea por los serotipos neumocócicos contenidos en la vacuna⁸⁸⁻⁹⁰, lo que, a su vez, reduce la frecuencia de OMA y evita la selección de cepas resistentes cuando los niños reciben antibióticos. Este último mecanismo puede ser particularmente importante teniendo en cuenta que el 80 % de los serotipos que con más frecuencia causan resistencia en nuestro país están contenidos en la vacuna neumocócica conjugada heptavalente³⁴.

En resumen, la estrategia para la prevención de las resistencias bacterianas a antibióticos incluye medidas sanitarias y medioambientales generales, decisiones médicas fundamentadas y educación sanitaria de los pacientes (tabla 2). La presión del paciente (o de sus padres en el caso de los niños) es una causa importante de prescripción excesiva de antibióticos⁹¹, e incluso del cambio del diagnóstico por parte del médico cuando percibe que el paciente desea un antibiótico⁹¹⁻⁹³. También hay estudios que demuestran que los padres tienen influencia en la prescripción de un antibiótico concreto⁹². Hay estudios que demuestran que mediante intervenciones de información a los padres es posible reducir el uso de antibióticos⁹⁴ manteniendo la calidad de la relación médico-paciente⁹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- Levy SB. Multidrug resistance – a sign of the times. *N Engl J Med* 1998; 338: 1376-1378.
- Austin DJ, Kristinson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1999; 96: 1152-1156.
- Hooton TD, Levy SB. Confronting the antibiotic resistance crisis: Making appropriate therapeutic decisions in community medical practice. Disponible en: <http://www.medscape.com/Medscape/ID/treatmentUpdate/2001/tu01/public/toc-tu01.html>.
- Levy SB. Antibiotic resistance: Consequences of inaction. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 124-129.
- Levy SB. Antimicrobial resistance: Bacteria on the defence. Resistance stems from misguided efforts to try to sterilise our environment. *Br Med J* 1998; 317: 1376-1378.
- Arason AV, Kristisson KG, Sigurdsson JA, Stefánsdóttir G, Mölstað S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *Br Med J* 1996; 313: 387-391.
- Magee JT, Pritchard EL, Fitzgerald KA, Dunstand FDJ, Howard AJ on the behalf of the Welsh Antibiotic Study Group. Antibiotic prescribing and antibiotic resistance in community practice: Retrospective study, 1996-8. *Br Med J* 1999; 319: 1239-1240.
- Stenkei D, Davey P. Association between antibiotic resistance and community prescribing: A critical review of bias and confounding in published studies. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 193-205.
- Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoeur H, Vauzelle-Kervoédan F et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279: 365-370.
- Samore HM, Magill MK, Alder SC, Severinal E, Morrison-de Boer L, Lyon JL et al. High rates of multiple antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* from healthy children living in isolated rural communities: Association with cephalosporin use and intrafamilial transmission. *Pediatrics* 2001; 108: 856-865.
- Bass JW, Weisse ME, Plymier MR, Murphy S, Eberly BJ. Decline of erythromycin resistance of group A beta-hemolytic streptococci in Japan. Comparison with worldwide reports. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 67-71.
- Fujita K, Murono K, Yoshikawa M, Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 1075-1078.
- Low DE. Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 206-213.
- Seppala H, Nissinen A, Jarvinen H, Huovinen S, Henriksson T, Herva E et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992; 326: 292-297.
- Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-446.
- Gonzalez R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997; 278: 901-904.
- Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis. *JAMA* 1998; 279: 875-877.
- Mainous AG III, Hueston WJ, Love MM. Antibiotics for colds in children: Who are the high prescribers? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 349-352.
- Watson RL, Dowell SF, Jayaraman M, Keyserling H, Kolczak M, Schwartz B. Antimicrobial use for pediatric upper respiratory infections: Reported practice, actual practice, and parent beliefs. *Pediatrics* 1999; 104: 1251-1257.
- Dowell SF, Schwartz B. Resistant pneumococci: Protecting patients through judicious use of antibiotics. *Am Fam Physician* 1997; 55: 1647-1654.
- Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1998; 101: 163-165.
- Rosenstein N, Phillips WR, O'Brien KL, Gerber MA, Dowell SF, Marcy SM et al. The common cold. Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101: 181-184.

23. Schwartz RH, Freij BJ, Ziai M, Sheridan MJ. Antimicrobial prescribing for acute purulent rhinitis in children: A survey of pediatricians and family practitioners. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 185-190.
24. Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Solis G, Vallano A, Guerra L, and The Spanish study group on antibiotic treatments. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 751-758.
25. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Yagupsky P. Nasopharyngeal Colonization in Southern Israel With antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: Relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugated vaccines. *J Infect Dis* 1996; 174: 1352-1355.
26. Rusen ID, Fraser-Roberts L, Slaney L, Ombette J, Lovgren M, Datta P et al. Nasopharyngeal pneumococcal colonization among Kenyan children: Antibiotic resistance, strain types and associations with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 656-662.
27. Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, Leiberman A. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 880-885.
28. Stratchounsky LS, Kretchikova OI, Kozlov RS, Reshedko GK, Stetsiouk OU, Tarasova GD et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from healthy children in day care center: Results of a multicenter study in Russia. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 196-200.
29. Lopez B, Cima MD, Vazquez F, Fenoll A, Gutierrez J, Fidalgo C et al. Epidemiological study of *Streptococcus pneumoniae* carriers in healthy primary-school children. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 771-776.
30. Zenni MK, Cheatham SH, Thompson JM, Reed GW, Batson AB, Palmer PS et al. *Streptococcus pneumoniae* colonization in the young child: Association with otitis media and resistance to penicillin. *J Pediatr* 1995; 127: 533-537.
31. Boken DJ, Chartrand SA, Smith Moland E, Goering RV. Colonization with penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* in urban and rural child care center. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 667-672.
32. Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF, Schreiber JR, Arnold JE, McDougal LK et al. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio. *J Infect Dis* 1992; 166: 1346-1353.
33. Dagan R, Leibovitz E, Leiberman A, Yagupsky P. Clinical significance of antibiotic resistance in acute otitis media and implication of antibiotic treatment on carriage and spread of resistant organisms. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 57-65.
34. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berron S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. *Acta Paediatr* 2000; 435: 44-50.
35. Baquero F, Garcia-Rodriguez JA, Garcia de Lomas J, Aguilar L, and The Spanish surveillance group for respiratory pathogens. Antimicrobial resistance of 1113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: Results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 357-359.
36. Perez-Trallero E, Bouza E, Garcia de Lomas J, Garcia Rodriguez JA, Garcia Rey C. Antimicrobial susceptibility of 1685 *Streptococcus pneumoniae* isolates from respiratory infections in Spain (1998-1999). Toronto, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000.
37. Ramos JT, Saavedra J, Ruiz Contreras J, Bravo J, Sanz F, Rodriguez Noriega A. Invasive antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children in Madrid. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 253-254.
38. Tan TQ, Mason Eo, Kaplan SL. Penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children: A retrospective case-control study. *Pediatrics* 1993; 92: 761-767.
39. Pallarés R, Gudiol F, Linares J, Ariza J, Rufi G, Murgui L et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987; 317: 18-22.
40. Schrag SJ, Peña C, Fernandez J, Sanchez J, Gomez V, Perez E. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage. A randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 49-56.
41. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; 101: 2916-2921.
42. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwarz B. Otitis media—Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101: 165-171.
43. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214-219.
44. 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 the treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics* 2001; 108: 239-247.
45. Takata GS, Chan LS, 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: 248-254.
46. Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette HE, Paradise JL, Bluestone CD, Blatter MM et al. Amoxicillin or myringotomy or both for acute otitis media: Results of a randomized clinical trial. *Pediatrics* 1991; 87: 466-474.
47. Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, Cipolle RJ, Uden PL, Giebink GS et al. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media. *J Pediatr* 1994; 124: 355-367.
48. Del Mar C, Glasziou P, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *Br Med J* 1997; 314: 1526-1529.
49. Marchant CD, Carlin SA, Johnson CE, Shurin PA. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the "Pollyanna phenomenon". *J Pediatr* 1992; 120: 72-77.
50. Christakis DA, Zimmerman FJ, Wright JA, Garrison MA, Rivara FP, Davis RL. A randomized controlled trial of point-of-care evidence to improve the antibiotic prescribing practices for otitis media in children. *Pediatrics* 2001; 107. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/e15>.
51. Burke P, Bain J, Robinson D, Dunleavey J. Acute red ear in children: Controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice. *Br Med J* 1991; 303: 558-562.
52. Pichichero ME. Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 929-937.
53. Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein E, Longstaffe SE, Longstaffe SEA, Wincott JL, Sitar DS et al. Treatment of acute media with a shortened course of antibiotics. A Meta-analysis. *JAMA* 1998; 279: 1736-1742.
54. Paradise JL. Short-course antimicrobial treatment for acute otitis media. No best for infants and young children. *JAMA* 1997; 278: 1640-1642.
55. Culpepper L, Fromm J. Routine antimicrobial treatment of acute otitis media. *JAMA* 1997; 278: 1643-1645.
56. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwarz B. Otitis media – principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101: 165-171.
57. Cohen R, Levy C, Boucherat M, Langue J, Autret M, Gehanno P et al. Five vs. ten days of antibiotic therapy for acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 458-463.

58. Hoberman A, Paradise JL, Cohen R. Duration of therapy for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 471-474.
59. 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: 541-543.
60. Klein JO. Antimicrobial therapy issues facing pediatricians. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 415-418.
61. Rodríguez WJ, Schwartz RH. *Streptococcus pneumoniae* causes otitis media with higher fever and more redness of tympanic membranes than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 942-944.
62. Olson LO, Jackson MA. Only the pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 849-850.
63. Leibovitz E, Raiz S, Pinglasky L, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM et al. Resistance pattern of middle ear fluid isolates in acute otitis media recently treated with antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 463-469.
64. Pichichero ME, Pichichero CL. Persistent acute otitis media. I. Causative pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 178-183.
65. Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001; 33: 233-237.
66. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 944-948.
67. Kaye CM, Allen A, Perry S, McDonagh M, Davy M, Storn K et al. The clinical Pharmacokinetics of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate. *Clin Ther* 2001; 23: 578-584.
68. Gomez-Lus ML, Gimenez MJ, Prieto J, Martín M, Frias J, Aguilar L. Effect of polymorphonuclear neutrophils on serum bactericidal activity against *Streptococcus pneumoniae* after amoxicillin administration. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 40-43.
69. Yuste J, Gimenez MJ, Jado I, Fenoll A, Aguilar L, Casal J. Enhanced decrease of blood colony counts by specific anti-pneumococcal antibodies in the presence of sub-inhibitory concentrations of amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 594-595.
70. Gomez-Lus ML, Aguilar L, Martín M, Gimenez MJ, Martínez P, Prieto J. Intracellular and extracellular killing of a penicillin-resistant, serotype-9 strain of *Streptococcus pneumoniae* by polymorphonuclear leucocytes in the presence of subinhibitory concentrations of clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 142-144.
71. Martín M, Gomez-Lus ML, Aguilar L, Martínez P, Gimenez MJ, Prieto J. Effect of clavulanic acid and/or polymorphonuclear neutrophils on amoxicillin bactericidal activity against *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 512-516.
72. Dagan R, Hoberman A, Johnson C, Leibovitz EL, Arguedas A, Rose FV et al. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 829-837.
73. Ioannidis JPA, Lau J. American Academy of Pediatrics. Technical report. Evidence for the diagnosis and the treatment of acute uncomplicated sinusitis in children. A systematic overview. *Pediatrics* 2001; 108. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/3/e57>.
74. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on management of sinusitis and Committee on quality improvement. Clinical Practice Guideline: Management of sinusitis. *Pediatrics* 2001; 108: 798-808.
75. Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, Shannon W, Littenberg B. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. *Pediatrics* 2001; 107: 619-625.
76. O'Brien KL, Dowell SF, Schwartz B, Marcy M, Phillips WR, Gerber MA. Acute sinusitis- Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101: 174-177.
77. American Academy of Pediatrics. Antimicrobial prophylaxis. En: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics 2000; 729-742.
78. Brook I, Gober AE. Prophylaxis with amoxicillin or sulfisoxazole for otitis media: Effect on the recovery of penicillin resistant bacteria for children. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 143-145.
79. Klein JO. Nonimmune strategies for prevention of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 89-92.
80. Heikkinen T. Role of viruses in the pathogenesis of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 17-23.
81. 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: 445-448.
82. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A decreases the incidence of otitis media in 6-to 30 month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1113-1117.
83. 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: 1405-1412.
84. Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: S66-71.
85. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et al, and The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
86. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis EM, Fireman B, the Kaiser Permanente Vaccine Study Efficacy Trial. Efficacy of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Wyeth Lederle) in 37,000 infants and children: Impact on pneumonia, otitis media, and an update on invasive disease-results of the Northern California Kaiser Permanente Efficacy Trial. Abstracts. San Francisco 39th Annual ICAAC, 1999.
87. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E et al, for The Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403-409.
88. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999; 180: 1171-1176.
89. Dagan R, Melamed R, Muallén M, Piglansky L, Greenberg D, Abranson O et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 1271-1278.
90. Dagan R, Fraser D. Conjugate pneumococcal vaccine and antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: herd immunity and reduction of otitis morbidity. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 79-88.
91. Mangione-Smith R, McGlynn EA, Elliot MN, Krogstad P, Brook RH. The relationship between perceived parental expectations and pediatrician antimicrobial prescribing behaviour. *Pediatrics* 1999; 103: 711-718.
92. Bauchner H, Philipp B. Reducing inappropriate oral antibiotic use: A prescription for change. *Pediatrics* 1998; 102: 142-145.
93. Schwartz BH, Bell DM, Hughes JM. Preventing the emergence of antimicrobial resistance: A call for action by clinicians, public health, officials, and patients. *JAMA* 1997; 278: 944-945.
94. Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF, Metlay JP, Soumerai SB, Rifas-Shiman SL et al. Reducing antibiotic use in children: A randomized trial in 12 practices. *Pediatrics* 2001; 108: 1-7.
95. Hamm RM, Hicks RJ, Bembem DA. Antibiotics and respiratory infections: Are patients more satisfied when expectations are met? *J Fam Pract* 1996; 43: 56-62.