



Facultad de Medicina y Enfermería
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

**OTITIS MEDIA AGUDA SUPURADA POR NEUMOCOCO EN NIÑOS. MODIFICACIONES
CLÍNICAS RELACIONADAS CON LA INMUNIZACIÓN CON VACUNA
ANTINEUMOCÓCICA CONJUGADA.**

TESIS DOCTORAL
Marta Ábrego Olano
Mayo, 2017

A mis padres, Julio y Mariado, por haberme ayudado tanto a ser quien soy.

A mi hija, Leire, por quererme tanto a pesar de ser como soy.

Agradecimientos:

Quisiera agradecer sinceramente a todas las personas que habéis hecho posible la realización de este trabajo.

Al Dr. Eduardo González Pérez-Yarza, director de esta Tesis Doctoral y profesor durante mis estudios en la UPV-EHU. Por tu ayuda inestimable, por haberme animado constantemente y como agradecimiento al respeto profesional mutuo que nos profesamos.

Al Dr. Txema Marimón Ortiz de Zárate, director de esta Tesis Doctoral. Por haber estado a mi lado todo el tiempo, por tus correcciones detalladas y por no haber perdido nunca la confianza.

Al Dr. Emilio Pérez Trallero, quien en su inicio fuera director y propulsor de esta Tesis Doctoral, además de que también fuera mi profesor en mi formación universitaria. Por haber puesto toda tu ilusión y haber confiado en que éste era un proyecto que merecía la pena.

A Unai Hernandez, iniciador de todo este proyecto y compañero de fatigas. Sin tu compromiso constante, tu paciencia y tu trabajo meticuloso esta Tesis Doctoral no habría sido posible. Siempre disponible, has sido imprescindible. Gracias, Unai.

A los compañeros del Servicio de Microbiología por la colaboración desinteresada y constante. En especial a Maddi López, José M^a Manterola y María Ercibengoa. Por vuestra amabilidad y por proporcionarnos todos los datos microbiológicos necesarios para la realización de este trabajo.

A los compañeros audiólogos de la sección de Otorrinolaringología Infantil, Gaxi Badiola, Xabi Cartón y Beatriz Pérez. Por vuestra habilidad y paciencia en vuestro trabajo con los niños y al resto del personal del Servicio de Otorrinolaringología, por haberme ayudado incondicionalmente con este trabajo, igual que siempre.

A los niños, familiares y cuidadores que han participado en este estudio. Por vuestra generosidad al poneros a nuestra disposición y a la de la sociedad.

A Iratxe Urreta y Cristina Sarasqueta. Por vuestra orientación para el manejo de los datos estadísticos.

A Carlos Chiesa, compañero y amigo. Gracias por haberme facilitado los instrumentos estadísticos necesarios y haberme orientado en dicho trabajo, además de haber seguido de cerca, animándome constantemente, el proceso de la redacción de esta Tesis Doctoral.

A todos mis familiares, compañeros y amigos que habéis estado apoyándome en el trabajo diario y siempre habéis confiado en que conseguiría llegar a buen puerto.

Gracias a todos.

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

| | |
|--|----|
| INDICE DE TABLAS | 7 |
| ÍNDICE DE FIGURAS | 9 |
| GLOSARIO GENERAL DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS | 10 |

INDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 16 |
| 1.1. Generalidades de la otitis media | 17 |
| 1.1.1. Definición | 18 |
| 1.1.2. Tipos de otitis media | 18 |
| 1.1.2.1. Otitis media aguda..... | 19 |
| 1.1.2.1.1. Otitis media aguda recurrente (OMAr) | 21 |
| 1.1.2.1.2. Otitis media aguda persistente (OMAp) | 22 |
| 1.1.2.2. Otitis media mucosa | 22 |
| 1.1.2.2.1. Otitis media mucosa crónica..... | 23 |
| 1.1.2.3. Otitis media crónica | 23 |
| 1.1.2.3.1. Otitis media crónica no colesteatomatosa..... | 24 |
| 1.1.2.3.1.1. Otitis media crónica no colesteatomatosa con perforación..... | 24 |
| 1.1.2.3.1.2. Otitis media crónica no colesteatomatosa sin perforación..... | 25 |
| 1.1.2.3.2. Otitis media crónica colesteatomatosa..... | 26 |
| 1.1.2.3.2.1. Colesteatoma congénito | 26 |
| 1.1.2.3.2.2. Colesteatoma adquirido | 27 |
| 1.1.3. Fisiopatología de la otitis media aguda..... | 28 |
| 1.1.4. Etiología de la otitis media aguda..... | 31 |
| 1.1.5. Diagnóstico | 33 |
| 1.1.5.1 Neumatoscopia | 36 |
| 1.1.5.2. Timpanometría | 36 |
| 1.1.5.3. Audiometría | 38 |
| 1.1.5.3.1 Audiometría subjetiva | 39 |
| 1.1.5.3.2. Audiometría objetiva | 39 |
| 1.1.5.3.3. Tipos de hipoacusia | 40 |
| 1.1.6. Tratamiento..... | 41 |
| 1.1.7. Complicaciones..... | 43 |

| | |
|--|-----------|
| 1.1.7.1. Complicaciones extracraneales..... | 44 |
| 1.1.7.1.1. Mastoiditis aguda..... | 44 |
| 1.1.7.1.2. Parálisis facial..... | 45 |
| 1.1.7.1.3. Laberintitis..... | 45 |
| 1.1.7.1.4. Petrositis..... | 46 |
| 1.1.7.2. Complicaciones intracraneales..... | 46 |
| 1.1.7.2.1. Meningitis aguda..... | 46 |
| 1.1.7.2.2. Absceso intracraneal..... | 47 |
| 1.1.7.2.3. Trombosis del seno lateral..... | 47 |
| 1.1.8. Factores de riesgo de otitis media recurrente..... | 47 |
| 1.1.8.1. Factores intrínsecos..... | 48 |
| 1.1.8.1.1. Alergia..... | 48 |
| 1.1.8.1.2. Anomalías craneofaciales..... | 48 |
| 1.1.8.1.3. Reflujo gastroesofágico..... | 48 |
| 1.1.8.1.4. Susceptibilidad genética..... | 48 |
| 1.1.8.2. Factores extrínsecos..... | 49 |
| 1.1.8.2.1. Infecciones respiratorias de vías superiores..... | 49 |
| 1.1.8.2.2. Asistencia a guardería..... | 49 |
| 1.1.8.2.3. Convivencia con hermanos..... | 50 |
| 1.1.8.2.4. Exposición pasiva al humo del tabaco..... | 50 |
| 1.1.8.2.5. Lactancia materna..... | 50 |
| 1.1.8.2.6 Otros..... | 50 |
| 1.1.9. Prevención..... | 50 |
| 1.2. Generalidades de la infección por <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 52 |
| 1.2.1 Neumococo. Aspectos microbiológicos..... | 53 |
| 1.2.3. Características estructurales y factores de virulencia..... | 54 |
| 1.3.3. Ecología: cambios en la ecología en la era postvacunal..... | 55 |
| 1.3.4. Tipificado y caracterización molecular..... | 56 |
| 1.3.5. Mecanismos de resistencia a antibióticos..... | 57 |
| 1.3. Vacunas antineumocócicas..... | 59 |
| 2. JUSTIFICACIÓN..... | 64 |
| 3. HIPÓTESIS..... | 70 |

| | |
|--|-----------|
| 3.1. Hipótesis general | 70 |
| 3.2. Hipótesis nula | 70 |
| 3.3. Hipótesis operativa..... | 70 |
| 4. OBJETIVOS | 74 |
| 4.1. Objetivo principal | 74 |
| 4.2. Objetivos secundarios..... | 74 |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS | 78 |
| 5.1. Diseño del estudio..... | 78 |
| 5.2. Ámbito y población del estudio..... | 79 |
| 5.3. Criterios de inclusión..... | 80 |
| 5.4. Criterios de exclusión..... | 81 |
| 5.5. Definiciones | 81 |
| 5.6. Medidas | 82 |
| 5.7. Variables..... | 83 |
| 5.8. Identificación de los microorganismos..... | 84 |
| 5.8.1. Cultivo | 84 |
| 5.8.2 Serotipificado de <i>S. pneumoniae</i> | 85 |
| 5.8.2.1 Tipificado mediante Multiplex-PCR..... | 85 |
| 5.8.2.2 Reacción de Quellung | 88 |
| 5.9. Análisis estadístico..... | 88 |
| 5.10. Confidencialidad y consentimiento informado | 89 |
| 5.11. Conflicto de intereses..... | 90 |
| 6. RESULTADOS | 94 |
| 6.1. Comparación de las OMA causadas por <i>S. pneumoniae</i> y <i>S. pyogenes</i> | 96 |
| 6.1.1. Variables epidemiológicas..... | 96 |
| 6.1.2. Variables clínicas | 103 |
| 6.1.3. Resultados en relación con la otoscopia y datos audiométricos | 108 |

| | |
|---|------------|
| 6. 2. Características de las OMA causadas por <i>S. pneumoniae</i> | 112 |
| 6. 2. 1. Distribución por serotipos de las OMA por <i>S. pneumoniae</i> | 112 |
| 6.2.2. Epidemiología de la OMA por <i>S. pneumoniae</i> distribuida por serotipos vacunales (PCV13) y no vacunales..... | 116 |
| 6.2.3. Resultados en relación a las variables clínicas en subgrupos de OMA por <i>S. pneumoniae</i> por serotipos vacunales (PCV13) y no vacunales | 120 |
| 6.2.4. Resultados de la otoscopia y datos audiométricos en subgrupos de OMA por <i>S. pneumoniae</i> por serotipos vacunales (PCV13) y no vacunales | 122 |
| 6.3. Valor de la impedanciometría como prueba diagnóstica. | 126 |
| 7. DISCUSIÓN..... | 132 |
| 7.1. Comparación de las OMA causadas por <i>S. pneumoniae</i> y <i>S. pyogenes</i> | 134 |
| 7.1.1. Variables epidemiológicas..... | 134 |
| 7.1.2. Variables clínicas. | 139 |
| 7.1.2. Resultados en relación con la otoscopia y datos audiométricos | 142 |
| 7.2. Comparación de las OMA causadas por serotipos vacunales y no vacunales de <i>S. pneumoniae</i> | 144 |
| 7.2.1. Distribución por serotipos de las OMA por <i>S. pneumoniae</i> | 144 |
| 7.2.2. Variables epidemiológicas..... | 145 |
| 7.2.3. Variables clínicas | 147 |
| 7.2.4. Resultados en relación con la otoscopia y datos audiométricos | 147 |
| 7.3. Resultados en relación a la impedanciometría como prueba diagnóstica..... | 148 |
| 7.5. Limitaciones | 150 |
| 8. CONCLUSIONES | 154 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA..... | 160 |
| 10. ANEXOS | 172 |
| ANEXO I: Consentimiento informado en castellano | 174 |
| ANEXO II: Consentimiento informado en euskera..... | 175 |
| ANEXO III: Hoja informativa en castellano | 175 |
| ANEXO IV: Hoja informativa en euskera | 178 |

| | |
|---|-----|
| ANEXO V: Informe del Comité ético de investigación. | 180 |
| Anexo VI. Hallazgos otoscópicos en la 1ª visita | 181 |
| Anexo VII. Hallazgos otoscópicos en la 2ª visita | 182 |
| Anexo VIII. Datos audiométricos e impedanciométricos en la 1ª visita y 2ª visita..... | 183 |
| Anexo IX. Datos audiométricos en dB por frecuencias en oído afecto, en 1ª y 2ª visita (500, 1000, 2000 y 4000 Hz)..... | 184 |
| Anexo X. Hallazgos otoscópicos en la 1ª visita en subgrupos de <i>S. pneumoniae</i> | 185 |
| Anexo XI. Hallazgos otoscópicos en la 2ª visita en subgrupos de <i>S. pneumoniae</i> | 186 |
| Anexo XII. Datos audiométricos e impedanciométricos en la 1ª visita y 2ª visita en subgrupos de <i>S. pneumoniae</i> | 187 |
| Anexo XIII. Datos audiométricos en dB por frecuencias en oído afecto, en 1ª y 2ª visita (500, 1000, 2000 y 4000 Hz)..... | 188 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----|
| Tabla 1. Serotipos de <i>S. pneumoniae</i> detectados mediante la multiplex-PCR y tamaños de los amplificadores correspondientes a cada serotipo o grupo de serotipos. | 87 |
| Tabla 2. Distribución anual de aislamiento de diferentes patógenos bacterianos aislados por cultivo en muestras de exudados óticos en el HU Donostia, 2013-2016. | 94 |
| Tabla 3. Coinfecciones en niños menores de 14 años incluidos en el estudio. | 95 |
| Tabla 4. Distribución por sexos de los niños con OMA incluidos en el estudio..... | 96 |
| Tabla 5. Distribución por edades (expresadas en meses) de los niños incluidos en el estudio. | 97 |
| Tabla 6. Estado vacunal de los pacientes con OMA causada por <i>S. pneumoniae</i> y <i>S. pyogenes</i> | 98 |
| Tabla 7. Antecedentes familiares de otitis..... | 99 |
| Tabla 8. Antecedentes médicos..... | 99 |
| Tabla 9. Condicionantes de salud..... | 100 |
| Tabla 10. Antecedentes quirúrgicos..... | 101 |
| Tabla 11. Factores ambientales..... | 101 |
| Tabla 12. Antecedentes médicos otológicos..... | 102 |
| Tabla 13. Síntomas asociados a las OMA..... | 103 |
| Tabla 14. Antibiótico en las seis semanas previas..... | 105 |
| Tabla 15. Antibiótico en el episodio de otitis..... | 106 |
| Tabla 16. Comportamiento clínico de la otitis: persistencia de otorrea en la 1ª visita y recaída en 6 semanas en la 2ª visita..... | 108 |
| Tabla 17. Diferencias otoscópicas en niños menores de 48 meses (n= 65) y niños de 48 o más meses (n=37). | 110 |
| Tabla 18. Serotipos de neumococo..... | 114 |
| Tabla 19. Coinfección en OMA causadas por serotipos vacunales y no vacunales <i>S. pneumoniae</i> | 116 |
| Tabla 20. Antecedentes médicos de OMA por <i>S. pneumoniae</i> distribuida por serotipos.... | 118 |
| Tabla 21. Condicionantes de salud en OMA neumocócica distribuida por serotipos..... | 119 |
| Tabla 22. Influencia de factores externos en las OMA causadas por <i>S. pneumoniae</i> en función del serotipo..... | 120 |
| Tabla 23. Antecedentes otológicos en la OMA neumocócica distribuida por serotipos incluidos o no en la PCV13. | 120 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 24. Tratamiento en la OMA neumocócica distribuida por serotipos incluidos o no en la PCV13. | 121 |
| Tabla 25. Pérdida media en dB en la OMA neumocócica distribuida por serotipos incluidos o no en la PCV13 y grupos de edad | 125 |
| Tabla 26. Comparación de los datos obtenidos mediante otoscopia e impedanciometría en niños sanos y con OMA por <i>S. pneumoniae</i> o <i>S. pyogenes</i> | 126 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|---|-----|
| Figura 1.- (a) Otitis media aguda supurada con perforación. (b) Otitis media aguda a punto de supurar. | 21 |
| Figura 2.- (a) Perforación timpánica activa. (b) Perforación timpánica inactiva. | 25 |
| Figura 3.- Timpanometría tipo a, b y c, según la Clasificación de Jerger..... | 38 |
| Figura 4.- a: Audiometría normal; b: Hipoacusia de transmisión; c: Hipoacusia neurosensorial; d: Hipoacusia mixta. | 41 |
| Figura 5.- Cultivo de <i>S. pneumoniae</i> mucoside. Cultivo de <i>S. pyogenes</i> | 57 |
| Figura 6. Grupos de edad. | 97 |
| Figura 7. Número de otitis..... | 102 |
| Figura 8. Días transcurridos tras la toma del frotis | 104 |
| Figura 9. Tratamiento en las seis semanas previas. | 105 |
| Figura 10. Tratamiento recibido. | 107 |
| Figura 11. Distribución de serotipos de <i>S. pneumoniae</i> | 113 |
| Figura 12. Distribución de los serotipos de <i>S. pneumoniae</i> causantes de OMA..... | 115 |
| Figura 13. Distribución por edad. | 117 |

GLOSARIO GENERAL DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

| | |
|---------|---|
| AAP | <i>American Academy of Pediatrics</i> (Academia Americana de Pediatría) |
| AAOHNSF | American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation |
| AAFP | American Academy of Family Physicians |
| CAE | Conducto auditivo externo |
| CMI | Concentración mínima inhibitoria |
| dB | Decibelio |
| daPa | Decapascal |
| DHFR | Dihidrofolatoreductasa |
| DHPS | Dihidropteoratosintetasa (DHPS) |
| DTT | Drenaje transtimpánico |
| EAONO | European Academy of Otolology and Neurotology |
| Hz | Hercio |
| Ig A | Inmunoglobulina A |
| Ig G | Inmunoglobulina G |
| Ig M | Inmunoglobulina M |
| IL-6 | Interleukina 6 |
| IL-8 | Interleukina 8 |
| IL-12 | Interleukina 12 |
| IRVS | Infecciones respiratorias de vías superiores |
| HBD1 | 1 beta-defensina humana |
| HBD2 | 2 beta-defensina humana |
| HBD3 | 3 beta-defensina humana |
| HiNT | <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable |

| | |
|-------|--|
| HUD | Hospital Universitario Donostia |
| JOS | Japanese Otological Society |
| MIC | Concentración inhibitoria mínima |
| mm Hg | Milímetros de mercurio |
| n | pacientes incluidos en el estudio |
| OEA | Otoemisiones acústicas |
| OMA | Otitis media aguda |
| OMAp | Otitis media aguda persistente |
| OMAr | Otitis media aguda recurrente |
| OMC | Otitis media crónica |
| OMM | Otitis media mucosa |
| OMA-n | Otitis media aguda supurada por <i>S. pneumoniae</i> |
| OMA-p | Otitis media aguda supurada por <i>S. pyogenes</i> |
| ORL | Otorrinolaringología |
| p | Grado de significancia estadística |
| PBP | Proteínas de unión a penicilina |
| PCR | Reacción en cadena de la polimerasa |
| PCV7 | <i>7-valente pneumococcal conjugate vaccine</i> |
| PCV13 | <i>13-valente pneumococcal conjugate vaccine</i> |
| PEATC | Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral |
| RGE | Reflujo gastroesofágico |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| TAC | Tomografía Axial Computerizada |
| TE | Trompa de Eustaquio |
| TLR | Toll-like receptor |

TNF-alfa Factor de necrosis tumoral alfa

VRS Virus respiratorio sincitial

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La patología del área de Otorrinolaringología (ORL) es muy frecuente, afectando tanto a niños como a adultos. Sin embargo, y aun siendo así, habitualmente es muy diferente el tipo de afectación del área ORL en los niños respecto al de los adultos. En los niños, normalmente, encontramos patología infecciosa aguda o problemas obstructivos en relación a la hipertrofia linfoide extraganglionar, en el contexto de una vía aérea ya de por sí pequeña, mientras que en los adultos es más frecuente encontrar patología infecciosa crónica, patología inflamatoria o patología oncológica, además de las secuelas de aquellas enfermedades que cursaron en su infancia y dejaron una dificultad funcional, fundamentalmente a nivel otológico.

En este amplio contexto, nos encontramos con que es la patología de oído, en concreto los diferentes tipos de otitis, la que con más frecuencia van a llevar al niño a la consulta, generando una morbilidad importante, tanto por la frecuencia como por la gravedad. Además, puede devenir en posibles secuelas que tendremos que tratar en el adulto en forma de afectación funcional, tales como hipoacusia, vértigo o parálisis facial, o en forma de otitis media crónica colesteatomatosa o no.

No podemos obviar el hecho de que la audición es una vía sensorial de entrada de información imprescindible para el desarrollo del lenguaje. Sin audición, un niño se convierte en un ser dependiente, incapaz de estructurar su pensamiento, de elaborar ideas complejas o abstractas, de relacionar conceptos, de transmitirlos mediante el lenguaje hablado. Se están realizando grandes esfuerzos a través de las campañas de detección precoz de la hipoacusia en el periodo neonatal y perinatal con el objetivo de detectarlas y tratarlas precozmente, con el fin de evitar la gran discapacidad que supone la ausencia de lenguaje oral.

De igual manera y para evitar la hipoacusia más allá de los primeros momentos de la vida, hoy en día las políticas sanitarias van encaminadas a la prevención, mediante la instauración de un calendario vacunal y el tratamiento correcto de aquellas patologías infecciosas que pueden afectar a la audición durante toda la infancia mediante la generalización de Guías clínicas.

Si bien la introducción de la penicilina en 1928 para el tratamiento de las infecciones en general, y de las infecciones respiratorias en particular, supuso un cambio radical en el manejo de dichas infecciones, el uso continuado de antibióticos ha traído como consecuencia un cambio en el ecosistema bacteriano, con un aumento de resistencias

antimicrobianas. Esto ha llevado a toda la comunidad científica a realizar múltiples estudios para conocer mejor cual es el uso óptimo de dichos antibióticos y otros tantos esfuerzos en intentar divulgar dichos conocimientos entre los prescriptores, así como entre los pacientes o progenitores en general.

Respecto a las infecciones respiratorias en niños, por ejemplo, el año 2000 se publicó en *Pediatric Infectious Disease Journal* un suplemento dedicado exclusivamente a la revisión del uso juicioso de los antibióticos para el tratamiento de las infecciones respiratorias en pediatría, incluyendo otitis, sinusitis, faringoamigdalitis, catarro común y neumonía¹. Ya entonces, Pichichero alertaba a toda la comunidad médica de la necesidad de ajustar el tratamiento a diagnósticos ciertos, de evitar el uso de antibióticos en aquellos casos en los que era evitable y de disminuir el tiempo de tratamiento al mínimo eficaz para evitar la aparición de resistencias antimicrobianas. Así, proclamaba limitar a cinco días el curso del tratamiento antibiótico de la otitis media aguda no complicada en niños mayores de dos años. Como veremos más adelante, la generalización de los estudios clínicos epidemiológicos y de tratamiento, la introducción de la medicina basada en la evidencia, el análisis de datos agrupados en metanálisis y revisiones sistemáticas y la elaboración de Guías de Práctica Clínica que orientan sobre la mejor práctica clínica, han permitido que hoy en día se llegue a aceptar como buena la actitud expectante sin el uso de antibióticos en la otitis media aguda unilateral no complicada de los niños mayores de seis meses.

1.1. Generalidades de la otitis media

La otitis media es la enfermedad más frecuentemente diagnosticada en los niños en edad preescolar que acuden al pediatra, así como la enfermedad que más indicación de antibióticos precisa en los pacientes extrahospitalarios².

Hay diferentes estudios de incidencia con resultados variables, probablemente dependiendo tanto de la zona en donde se hayan realizado, como de la metodología de los mismos. Pichichero considera que en E.E.U.U. ocho de cada diez niños van a padecer al menos una otitis media aguda en su primer año de vida, y entre un 20% y un 30% tendrán entre tres y cinco episodios durante ese primer año. Además, esta otitis recurrente se asociará a más riesgo de tener nuevas otitis³. Sin embargo, en Texas, otro estudio que cuantifica las infecciones de vía aérea superior y los episodios de otitis media aguda en el primer año de vida, muestra una incidencia acumulada de OMA del 6%, 23% y 46% a la edad de tres, seis y 12 meses respectivamente⁴. Por ello, podemos afirmar que la otitis media es una

enfermedad con una alta prevalencia y una gran repercusión social, por la frecuencia de aparición, sobre todo en niños, y el costo económico y social que conlleva en las familias el cuidado de los mismos.

Aun así, la incidencia de la otitis media ha disminuido en los últimos tiempos, debido probablemente al uso de vacunas y a la disminución de la exposición pasiva al humo del tabaco. Además, el uso de guías clínicas que establecen unos criterios diagnósticos más estrictos, ha llevado como consecuencia a una disminución del número de diagnósticos. Por ejemplo, en Canadá, el índice de diagnósticos de otitis media ha disminuido un 38% entre los años 1999 y 2007. Así, el porcentaje de niños de entre dos y tres años que tuvieron al menos una otitis en su vida, bajó de un 67% a un 50% entre los periodos de 1994-1995 y 2008-2009⁵.

1.1.1. Definición

El término otitis media describe una inflamación del oído medio, el cual incluye tanto la cavidad timpánica como la trompa de Eustaquio y la mastoides⁶. Es un término muy genérico que implica afectación del oído, pero puede ser de diferentes tipos, aunque algunos son consecuencia de otros o comparten mecanismos fisiopatológicos comunes.

1.1.2. Tipos de otitis media

Existe una amplia controversia en la clasificación de las otitis. Clásicamente, las otitis se han clasificado en agudas y crónicas, dependiendo de su forma y tiempo de evolución, pero hay muchas particularidades que definen entidades clínicas bien diferenciadas.

Así, si nos atenemos sólo a criterios histopatológicos, hablaremos de otitis media aguda cuando aparezca infiltración de leucocitos polimorfonucleares y signos clásicos de inflamación aguda en el contenido del oído. Y de otitis media crónica cuando encontremos células redondas (monocitos, linfocitos) infiltrando el mucoperiostio⁶.

Sin embargo, y atendiendo a criterios prácticos, hoy en día se utilizan criterios clínicos para definir los diferentes tipos de otitis. De esta manera, tenemos que la otitis media se clasifica en los siguientes tipos clínicos.

1.1.2.1. Otitis media aguda

Se define como la presencia de inflamación y efusión en el oído medio de inicio súbito, a menudo acompañada de síntomas sistémicos como fiebre o dolor compatibles con infección.

Ha habido múltiples intentos de definir unos criterios clínicos uniformes para el diagnóstico de la OMA que permitieran realizar estudios epidemiológicos, de tratamiento y de seguimiento comparables y susceptibles de ser incluidos en grandes revisiones sistemáticas y metanálisis, para conseguir dar unas pautas uniformes sobre esta enfermedad.

El primer gran intento se realizó en 2004, cuando el Comité para el Manejo de la Otitis Media Aguda de la *American Academy of Pediatrics* (AAP) publicó una Guía de Práctica Clínica titulada *Diagnosis and management of acute otitis media* en la revista *Pediatrics*⁷. Los criterios diagnósticos establecidos en esta guía, permitieron que múltiples estudios ofreciesen sus resultados de una manera comparable y dieron paso a un nuevo conocimiento de la enfermedad.

En 2009 la AAP creó un comité para realizar una revisión exhaustiva de las pautas dadas previamente. Varias circunstancias justificaban este trabajo. Por una parte, la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (*7-valent pneumococcal conjugate vaccine*, PCV7) cambió el panorama mundial de la patogenia de infección por neumococo, lo que dio pie a múltiples publicaciones al respecto. Por otra parte, como se ha citado, la propia guía de la AAP también animó a la realización de estudios multicéntricos que aportaron nuevo conocimiento. Y por último, hubo numerosas críticas por la dificultad de aplicación de las recomendaciones dadas, fundamentalmente a la hora de aplicar los criterios diagnósticos por parte de los médicos y pediatras de atención primaria. Todo ello, abocó en la elaboración de una nueva Guía que se publicó en 2013 en la revista *Pediatrics*⁸.

Los criterios diagnósticos de OMA establecidos en dicha Guía de Práctica Clínica son los siguientes:

- El médico debería diagnosticar otitis media aguda en niños que tengan abombamiento moderado o severo de la membrana timpánica o una otorrea de inicio agudo que no se deba a otitis media externa.
- Se debería diagnosticar OMA en niños con abombamiento leve de la membrana timpánica que presenten dolor de oído de inicio agudo (menos de 48 horas) (en niños pequeños se considera que se lleven la mano al oído) o eritema intenso del tímpano.

- No se debería diagnosticar OMA en niños que no tengan efusión en oído medio (diagnosticado por neumatoscopia o timpanometría)

Por tanto, se incluyen claramente criterios otoscópicos para el diagnóstico de la OMA. Debe haber siempre efusión en el oído medio, bien contenido en él o como otorrea aguda. En el primer caso además de este criterio, se debe cumplir que haya abombamiento moderado o severo, o si el abombamiento es leve, que se acompañe de dolor agudo o eritema⁸.

No obstante, una de las mayores dificultades para el diagnóstico de la OMA es que es una enfermedad que pasa por diferentes fases con una cronología muy definida, siendo más bien un *continuum*⁹. Si su evolución es completa, cursa con tres estadios sucesivos: fase dolorosa, fase de perforación timpánica y supuración y por último, fase de resolución o en su caso, fase de secuela, si no hay una reparación completa.

En la fase dolorosa se suele encontrar a un paciente que, generalmente en el contexto de un proceso catarral agudo, presenta dolor, fiebre y malestar general, además de hipoacusia y posible acúfeno. En la exploración veremos contenido en el oído medio y el engrosamiento de la membrana timpánica con diferentes grados de eritema y abombamiento que a lo largo de las horas irá cambiando, de forma que al inicio afecta sólo a los cuadrantes posteriores o zona superior y luego se hace más generalizado. Si hacemos una audiometría, ésta mostrará una hipoacusia de transmisión.

La fase de perforación timpánica y supuración ocurre cuando tanto la presión a la que se somete la membrana timpánica como el proceso inflamatorio que la afecta producen una necrosis con perforación o un aumento de la permeabilidad de la membrana, con la consiguiente salida de contenido purulento hacia el conducto auditivo externo (CAE). En el momento en que se inicia la otorrea cesa bruscamente el dolor y mejora la fiebre y el estado general. La otorrea al inicio es sanguinolenta, luego es purulenta, amarillo-verdosa y por último el exudado se hace seroso o mucoso. Habitualmente se mantiene la hipoacusia. Si persiste el dolor, la fiebre y malestar general, hay que descartar la posibilidad de que se esté produciendo una complicación. En la otoscopia se observa secreción en el CAE, que si se aspira dejará ver una perforación generalmente pequeña, casi puntiforme, a través de la cual brota una corriente pulsátil de moco-pus. Esta etapa dura alrededor de una semana.

En la fase de resolución, la otorrea se hace cada vez más escasa y termina por desaparecer. Una vez que cede, en unos seis días se cierra la perforación. Progresivamente mejora la audición hasta su total normalización en un plazo aproximado de un mes y medio.

En la otoscopia se verá un CAE seco con restos o costras y una membrana timpánica cerrada. A las semanas se puede ver una descamación en bloque de parte o toda la extensión de la capa epitelial del tímpano denominada molde timpánico.

En relación a los síntomas, un estudio de niños de entre cuatro meses y cuatro años diagnosticados de OMA reveló que el dolor o la irritabilidad fue el síntoma recogido con más frecuencia, en un 83% de los casos, seguido de la fiebre de más de 38°C, en un 67,3% de los casos y de conjuntivitis en un 24,1% ¹⁰. Hay que reseñar que pocas veces se recoge en los estudios un síntoma casi constante en la OMA como es la hipoacusia. Toda afectación del oído con efusión en la caja timpánica altera las condiciones mecánicas de transmisión de la onda sonora y produce hipoacusia en mayor o menor medida, pero, en parte debido a que los niños no se quejan de este síntoma y también que la realización de audiometrías en grandes estudios multicéntricos es complicada, este dato rara vez se ve recogido.

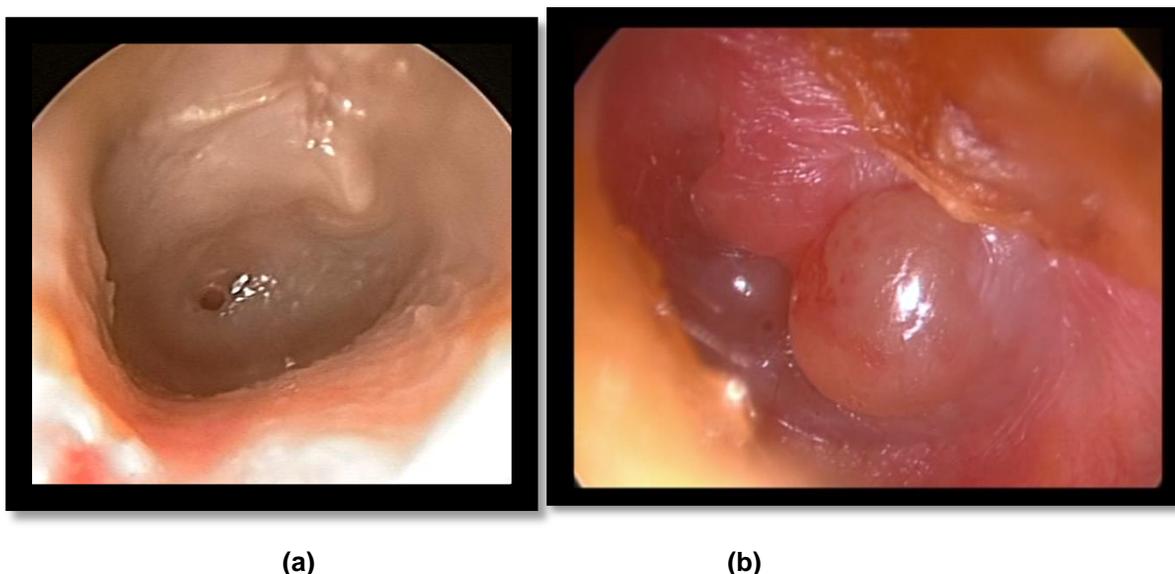


Figura 1.- (a) Otitis media aguda supurada con perforación. (b) Otitis media aguda a punto de supurar.

1.1.2.1.1. Otitis media aguda recurrente (OMAr)

Dentro del cuadro clínico de la otitis media aguda podemos encontrar una entidad que en algunas clasificaciones se considera aparte, aunque se define como la existencia de tres o más episodios de OMA en los seis meses previos o cuatro o más episodios en los 12 meses previos^{3,5}. Cada episodio en sí no varía respecto a lo que hemos descrito para la OMA, aunque tiene sus particularidades clínico-epidemiológicas, como se irá comentando en

capítulos posteriores. Por tanto, la OMAr se diferencia fundamentalmente por la frecuencia de aparición.

1.1.2.1.2. Otitis media aguda persistente (OMAp)

Dentro de este concepto se clasifican aquellos cuadros de OMA cuyos signos o síntomas no mejoran una vez iniciado el tratamiento antibiótico en el plazo de tres días y aquellas otitis que, aun mejorando y llegando a estar asintomáticas tras el tratamiento, tienen una recaída precoz en el primer mes tras terminarlo, supuestamente por el mismo germen que las originó y debido a que no se había producido una erradicación completa de la infección^{3,11}. Este concepto de otitis persistente, como persistencia de la infección original ha originado gran discusión, sobre todo acerca de durante cuánto tiempo después se puede considerar que la recaída es una persistencia y sobre si es o no es una verdadera recaída o una nueva infección. Leibovitz *et al* demostraron que sólo un 28% de los casos de recurrencia en el primer mes tras la OMA eran verdaderas recaídas, hasta un 41% si consideramos la primera semana, un 26% en la segunda, un 14% en la tercera y un 10% en la cuarta¹². Además, aunque aparentemente tengamos el mismo microorganismo, incluso del mismo serotipo, hay estudios que demuestran que puede ser genéticamente diferente¹³.

1.1.2.2. Otitis media mucosa

Recibe diferentes nombres, tanto otitis media mucosa (OMM) como otitis media serosa, otitis media secretora, otitis media no supurada o, por similitud con la literatura anglosajona, otitis media con efusión.

Se define como la ocupación del oído medio sin signos o síntomas de infección aguda, esto es, sin otalgia intensa, fiebre o signos de inflamación propios de la OMA^{5,14}. El síntoma fundamental en la OMM es la hipoacusia, debida a la dificultad de transmisión del sonido a través de la caja timpánica por estar ésta ocupada por líquido. Se admite que la OMM suele ser indolora pero puede producir dolor leve o puntual.

Al igual que con la OMA, ha habido una puesta al día reciente en el manejo de esta patología con la publicación en 2016 en *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* de una Guía de Práctica Clínica por parte de la *American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation* (AAOHN SF), la *American Academy of Pediatrics*, y la *American*

Academy of Family Physicians (AAFP), titulada *Clinical Practice Guideline Otitis Media with Effusion (Update)*, como revisión y puesta al día de otra previa publicada en el año 2004.

La OMM es consecuencia de una disfunción de la trompa de Eustaquio, bien espontánea por una alteración estructural o anatómica, o bien como consecuencia de una respuesta inflamatoria, tanto en el evolutivo de la OMA, como por proceso catarral o alérgico. Aproximadamente, 90% de los niños tienen OMM en algún momento antes de la edad escolar, la mayor parte entre seis meses y cuatro años. En el primer año de vida, más del 50% de los niños tendrán OMM, incrementándose al 60% a los dos años. Un 25% de las OMM duran tres meses y en el 5-10% la tendrán durante un año o más¹⁵. Entre el 30 y 40% de los niños tendrán OMM recurrente. Uno de cada ocho niños tendrá una OMM en uno o ambos oídos si se realiza un screening en una clase escolar de cinco a seis años¹⁶⁻¹⁸. La prevalencia de la OMM aumenta mucho en los niños con alteraciones anatómicas craneofaciales. Así, los niños con síndrome de Down o fisura palatina, tienen una prevalencia de entre el 60-85%¹⁹.

La mayoría de los episodios de OMM se resuelven espontáneamente dentro de los primeros tres meses, pero como hemos señalado, hay porcentajes no desdeñables que pueden durar hasta tres meses e incluso un año, o puede aparecer de forma repetida, asociándose a hipoacusia, problemas de equilibrio, malos resultados escolares, problemas de comportamiento, molestias en el oído, OMAr y disminución de la calidad de vida, incluso daño estructural de la membrana timpánica que requiera tratamiento quirúrgico¹⁹.

1.1.2.2.1. Otitis media mucosa crónica

También llamada otitis media mucosa persistente. Se define así la OMM que persiste más allá de los tres meses⁵.

Al igual que en el caso de las OMA recurrentes, este es un concepto temporal. La OMM en sí no difiere de un episodio más breve, pero sí puede tener una repercusión mayor en el desarrollo cognitivo y conductual del niño, sobre todo en aquellos niños que ya presentan retraso del lenguaje o de otros aspectos del desarrollo⁵.

1.1.2.3. Otitis media crónica

Definir la otitis media crónica (OMC) es más complejo, pues hay importantes diferencias clínicas entre los diferentes cuadros clasificados como tales. Se define como OMC el

proceso inflamatorio que afecta al complejo mucoperióstico de las estructuras del oído medio: cavidad timpánica, bloque mastoideo y trompa de Eustaquio. Habitualmente el comienzo es insidioso y el curso lento con tendencia a la persistencia y a dejar secuelas.

Presenta fases activas y fases inactivas. Llamamos fase activa a aquella en la que existe una otorrea que sale hacia el CAE a través de una perforación de la membrana timpánica. A su vez, la fase inactiva, es aquella en la que no existe supuración y sólo vemos las secuelas otorreicas producidas⁶.

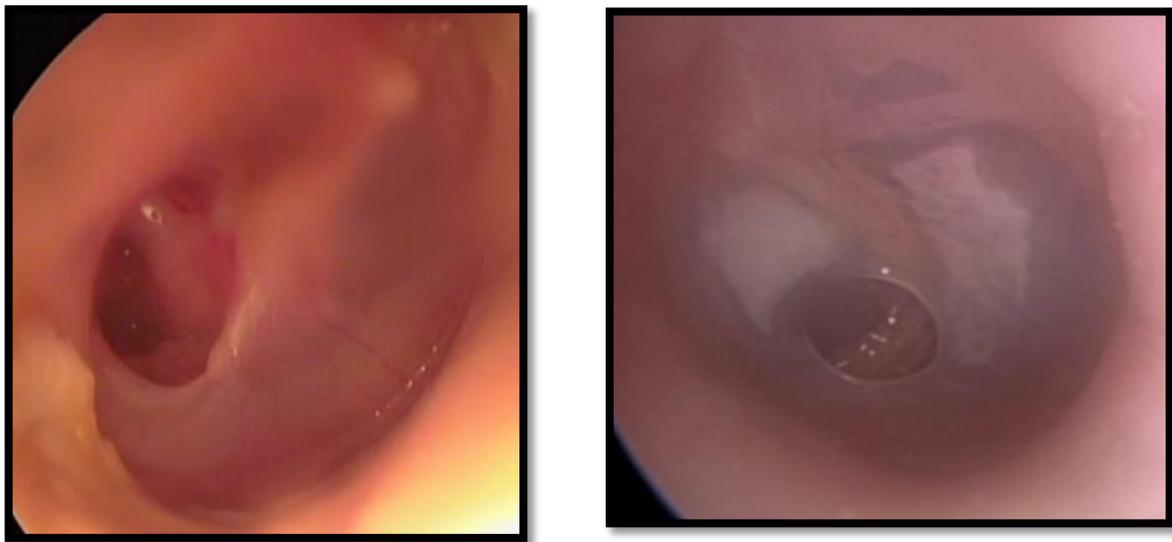
Generalmente se manifiestan en la edad adulta pero su origen suele estar en la edad infantil.

1.1.2.3.1. Otitis media crónica no colesteatomatosa

Dentro de este epígrafe podemos encontrar diferentes entidades clínicas que se van a diferenciar básicamente por la presencia a ausencia de una perforación timpánica.

1.1.2.3.1.1. Otitis media crónica no colesteatomatosa con perforación

En este apartado destaca la llamada perforación simple del oído, esto es, la presencia de una perforación timpánica central, que afecta a la *pars tensa* sin afectar al marco timpanal y sin presencia de epidermización colesteatomatosa en el oído medio. Puede a su vez estar activa o inactiva, esto es, con supuración o sin supuración, como hemos indicado de manera general.



(a)

(b)

Figura 2.- (a) Perforación timpánica activa. (b) Perforación timpánica inactiva.

1.1.2.3.1.2. Otitis media crónica no colesteatomatosa sin perforación

Aquí se encuadran todas las alteraciones crónicas del oído que no tienen ni colesteatoma ni perforación timpánica.

Una de las variantes de esta patología es la timpanoesclerosis. El cuadro más leve y con menos repercusión clínica sería la aparición de placas de esclerosis en el tímpano, cuadro muy frecuente y asintomático. Pero si estas placas de esclerosis afectan al mucoperiostio de la caja timpánica y de los huesecillos, producen alteraciones del tipo de fijación de la cadena con hipoacusia generalmente de transmisión.

Otra variante sería la atelectasia del oído medio u otitis fibroadhesiva u otitis adhesiva. Es el estadio final de una alteración de la ventilación del oído medio, descrita en como una disfunción de la Trompa de Eustaquio, tanto por obstrucción orgánica o funcional como por la presencia de una apertura permanente como en la llamada trompa patulosa²⁰.

La otitis colesterínica se caracteriza por presencia de un granuloma de colesterol que ocupa alguna de las cavidades óseas del oído: caja timpánica, cavidades mastoideas y ápex petroso²⁰.

Se podría incluir también una entidad ya citada, que es la otitis media mucosa crónica o persistente, pero dado que, aunque cumple características de este grupo, tiende a la

curación sin secuelas otológicas en la mayoría de los casos, es preferible situarla en el grupo de las agudas con las que comparte fisiopatología y tratamiento.

1.1.2.3.2. Otitis media crónica colestomatosa

Ya en 1829 el patólogo francés Cruveilhier describió el colesteatoma como un “tumor perlado” del hueso temporal, siendo Johannes Muller en 1938 quien acuñó el nombre de colesteatoma para esta entidad nosológica.

Desde entonces se ha escrito mucho sobre el colesteatoma, intentando delimitar todos los aspectos nosológicos de una enfermedad completamente diferente a cualquier otra del organismo. Recientemente (año 2017), la *European Academy of Otolaryngology and Neurotology* (EAONO) y la *Japanese Otological Society* (JOS) han elaborado un documento de consenso “*EAONO/JOS Joint Consensus Statements on the Definitions, Classification and Staging of Middle Ear Cholesteatoma*” publicado en *J Int Adv Otol*, ampliamente aceptado por la comunidad científica²¹. Los puntos que consensuaron versaron sobre la definición, fisiopatología, histología, diagnóstico, clasificación y tratamiento.

Definen el colesteatoma como una masa formada por epitelio escamoso queratinizante (matriz), tejido conectivo subepitelial de grosor variable (perimatriz) y acúmulo de detritus de queratina con o sin reacción inflamatoria circundante en la cavidad timpánica y/o mastoides. Las infecciones recurrentes y la reacción inflamatoria a nivel del tejido conectivo subepitelial del colesteatoma contribuyen a la reabsorción ósea del área adyacente²¹.

La fisiopatología del colesteatoma no está completamente aclarada. Se diagnostica mediante una historia otológica detallada, por la otomicroscopia o otoendoscopia con o sin pruebas de imagen. Se clasifica en dos categorías generales: congénito y adquirido.

1.1.2.3.2.1. Colesteatoma congénito

El colesteatoma congénito es una masa quística con epitelio escamoso queratinizante localizado medial a la membrana timpánica intacta, en pacientes sin historia previa de otorrea, perforación o cirugía previa. Los episodios previos de otitis media o efusión no excluyen el diagnóstico.

Está presente en el momento del nacimiento pero que normalmente se diagnostica durante la infancia.

Generalmente se localiza en el cuadrante anterosuperior del oído medio, aunque puede localizarse en el cuadrante posterosuperior u otras localizaciones.

La presentación clínica depende de la localización y la extensión del colesteatoma. Se caracteriza por la detección de una masa blanquecina visualizada a través de la membrana timpánica en la otoscopia. Puede aparecer hipoacusia cuando crece y ocupa la caja timpánica o cuando erosiona los huesecillos. Es raro que se acompañe de otalgia.

En las imágenes de tomografía axial computerizada (TC) o resonancia magnética nuclear (RM), podemos encontrar una masa de tejido blando redondeada en el cuadrante anterosuperior, posterosuperior u otras localizaciones.

1.1.2.3.2.2. Colesteatoma adquirido

Es el colesteatoma que no está presente en el momento del nacimiento. Se caracteriza por los síntomas y signos clínicos resultado de su crecimiento con o sin destrucción de las estructuras adyacentes.

Puede originarse a partir de una perforación timpánica o de un *pocket* de retracción de la membrana timpánica. Cuando se origina de un *pocket* de retracción de pars tensa, pars flácida o membrana de Shrapnell o ambos, se convertirá en un colesteatoma adquirido cuando pierda la capacidad de autolimpieza y comience a acumular detritus queratínicos. Suele ser secuela de una disfunción en la regulación de la presión del oído medio. Cuando se origina de una perforación, ésta puede ser resultado de una otitis media previa, traumatismo o de causa iatrogénica.

Puede tener o no otorrea o hipoacusia.

En las imágenes de TC o RM podemos encontrar una masa de tejido blando con focos de erosión ósea en oído medio y mastoides.

Dependiendo de su origen se subclasifica en colesteatoma por retracción de pars flácida, pars tensa o ambas, colesteatoma por perforación y colesteatoma postraumático o postquirúrgico.

Cuando recidiva se distingue la recidiva por recurrencia o por persistencia de colesteatoma residual por resección incompleta.

1.1.3. Fisiopatología de la otitis media aguda

El oído medio es un conjunto de cavidades aéreas localizadas en el interior del hueso temporal que se forman por la reabsorción del mesénquima desde la vida embrionaria hasta el cuarto o quinto años de vida. Las cavidades aéreas del oído medio están tapizadas por mucosa respiratoria que se encuentra en íntimo contacto con el periostio del hueso temporal, lo cual es de suma importancia, pues todos los procesos inflamatorios que sucedan a nivel de la mucosa van a tener su reflejo en el periostio, con reacciones inflamatorias y remodelación ósea importante²².

La patología del oído tiene unos mecanismos comunes para todos los tipos de otitis, de manera que las otitis de un tipo tienen relación con las de otro, unas derivan de otras y comparten mecanismos fisiopatológicos comunes.

Se fundamentan en dos procesos patológicos básicos. Por un lado, la alteración en la aireación del oído medio, incluida la mastoides. Por otro, todos los mecanismos de defensa inmunitaria, tanto la inmunidad innata como la adquirida, pero fundamentalmente la primera, incluyendo todos los mecanismos de reacción inflamatoria desencadenados por los mediadores de la inflamación.

La dificultad en la aireación del oído medio se debe fundamentalmente a un mal funcionamiento de la trompa de Eustaquio, estructura osteocondromembranosa que une el cavum con la caja timpánica. Es imprescindible que la trompa de Eustaquio, conducto virtual cerrado en condiciones normal, se abra con la deglución para permitir el paso de aire a la cavidad timpánica, igualando la presión externa con la del oído medio, pues es en esa circunstancia cuando la mecánica de transmisión del sonido del tímpano hasta la ventana oval por la vibración de la cadena de huesecillos ocurre en condiciones óptimas.

El oído medio es una cavidad aérea no colapsable salvo a nivel de la membrana timpánica. En condiciones normales se encuentra a una presión de 760 mmHg, mientras que la microcirculación de la mucosa es de 710 mmHg. Esta diferencia hace que haya un flujo difuso de gas del oído medio hacia la mucosa, con la consiguiente disminución de presión en el oído medio, que se compensará si tenemos una trompa de Eustaquio normofuncionante en el siguiente movimiento de deglución con la apertura correspondiente²³. Sin embargo, si esa apertura no se produce, la presión negativa tendrá varios efectos: por un lado, ejercerá un efecto de succión a nivel del tímpano con la consiguiente retracción y disminución de su movilidad; por otro, se producirá un trasudado desde la microcirculación hacia el oído medio. Además, por un mecanismo no bien

conocido, en la mucosa sometida a una presión negativa se produce una hiperplasia glandular con aumento de la secreción. Por último, se especula que la presión negativa intratimpánica es capaz de generar un efecto de succión a nivel de la trompa de Eustaquio, con la consiguiente entrada de gérmenes desde la rinofaringe.

Existen varios tipos de obstrucción a nivel de la trompa de Eustaquio que serían capaces de desencadenar todos los mecanismos fisiopatológicos descritos previamente:

- Obstrucción funcional del niño, debido a que tiene una trompa más corta, ancha y horizontal, además de una estructura cartilaginosa más débil y colapsable.
- Obstrucción intrínseca, por edema de la mucosa de la propia trompa, debido a fenómenos de alergia o infección, sobre todo la infección vírica que precede a la mayoría de las otitis medias agudas, siendo éste el mecanismo fisiopatológico más aceptado respecto a la influencia de la infección vírica en la cascada de fenómenos que llevan a una otitis media aguda.
- Obstrucción extrínseca, por efecto de una hipertrofia adenoidea, tumores o quistes de la rinofaringe.

Por otro lado, tenemos que tener en cuenta todos los mecanismos de defensa inmunitaria. Sabemos que los niños con una inmunodeficiencia primaria de cualquier tipo, tanto hipogammaglobulinemia, déficit de IgA, síndrome de delección 22q11, etc., como los que padecen una adquirida, como infección por HIV, tratamiento inmunosupresor, etc. , son mucho más susceptibles de padecer una OMA²⁴.

En primera instancia, tenemos la inmunidad innata, con sus diferentes sistemas de defensa. El efecto barrera que ejerce el propio epitelio y la capa mucoide que lo recubre a nivel del oído y de la trompa de Eustaquio es esencial. El epitelio del oído medio tiene unas características especiales, pues es un mucoperiostio. Está compuesto por una fila única de células escamosas cuboides con zonas de epitelio pseudoestratificado de tipo epitelio mucociliar respiratorio, sobre todo en las zonas próximas a la trompa. Este delgado epitelio se apoya directamente sobre el periostio (es por ello que se dice que es un mucoperiostio) y hace que todo aquel proceso inflamatorio de la mucosa genere una irritación del periostio, con una reacción directa a dicho nivel y la activación de procesos de reabsorción y remodelación ósea, que condicionarán la aparición de las secuelas postotíticas. Los cilios transportan el moco en dirección a la trompa de Eustaquio. En los oídos sanos las glándulas mucosas son muy escasas. Sin embargo, en los oídos con cualquier tipo de otitis éstas son muy abundantes, y en la otitis media crónica el moco que producen es muy denso, además

de que las zona de epitelio monoestratificado se remodela hacia epitelio pseudoestratificado²⁵.

Además del efecto barrera, dentro de la inmunidad innata tenemos la actuación de las sustancias con efecto antibacteriano, del complemento y de la inmunidad celular. Dentro de las sustancias antibacterianas están las mucinas, defensinas y el lisozima²⁶. Así, y para empezar, el líquido que aparece en el oído medio puede ser mucoso o seroso. Cuando es seroso, no tiene mucina y tiene una composición similar al suero, por lo que se parece ser más un trasudado que se origina por presión negativa como se ha explicado con anterioridad. Pero cuando es líquido es mucoso tiene abundante mucina, es más viscoso y, por tanto, difícil de transportar y limpiar del oído medio. Se define como un exudado, pues tiene mucinas que han tenido que ser producidas por un mecanismo activo.

Existen estudios realizados en ratones que han demostrado que la mucina MUC5b es la predominante en el moco del oído y necesaria para evitar la invasión bacteriana y para desencadenar la respuesta inmunológica innata²⁷.

Las defensinas son péptidos de amplio espectro antimicrobiano contra virus y bacterias. Así, la 1- β -defensina humana (HBD1) y la 2- β -defensina humana (HBD2), han demostrado actividad antimicrobiana frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* en laboratorio²⁸. Además, los biofilms de *H. influenzae* no tipable (HiNT) pueden atrapar la 3- β -defensina humana (HBD3), disminuyendo la capacidad biológica de esta importante defensa de la inmunidad innata. Las lisozimas también juegan un importante papel en la inmunidad innata y están presentes en la otitis media crónica^{25,29}.

Respecto al sistema del complemento, son una serie de péptidos que se activan en cascada por reacciones enzimáticas que derivan en la activación de C3a y C5a, que además de tener efecto citotóxico directo, inducen la producción de citoquinas como las interleuquinas IL-6 e IL-8 y activan las células inflamatorias³⁰. Esta cascada del complemento puede activarse por la vía clásica, para lo cual tiene que haberse activado la inmunidad humoral adquirida, con la presencia de complejos IgG y IgM, o por las vías alternativas y la de las lectinas, desencadenadas directamente por moléculas de la membrana de los patógenos.

Los receptores tipo Toll o más conocidos como *Toll-like receptors* o TLR, son glicoproteínas transmembranas que están presentes en las células inmunológicas como mastocitos, monocitos, macrófagos, linfocitos B, células dendríticas, células epiteliales, etc., y reconocen a las bacterias desencadenando la activación de las células descritas a través de la producción de mediadores de la inflamación como IL-1, IL-8, IL-12, TNF- α e interferón. Se

ha comprobado la presencia activa de estos TLR en múltiples estudios sobre otitis, generalmente con efectos positivos, pero también se les ha relacionado con la persistencia de mediadores de la inflamación y la metaplasia mucosa del epitelio del oído medio en las otitis medias. Se considera que el fenómeno de la inflamación activada por todos los mediadores de la inflamación, como citoquinas o quemoquinas para atraer y activar a las células inmunológicas, es esencial en la respuesta a los patógenos, pero la persistencia de esta inflamación puede estar en la base de la dificultad para la resolución de la otitis media y en la persistencia de otitis como otitis media mucosa crónica u otitis media crónica²⁵.

Por último, tenemos la inmunidad adquirida, la parte filogenéticamente más moderna del sistema inmunitario, que funciona básicamente a través de la producción de inmunoglobulinas específicas. Se ha demostrado la presencia y la activación de linfocitos T Helper, en concreto TH2, en el oído de pacientes con OMA, que activarán la producción de inmunoglobulinas específicas contra los antígenos víricos y bacterianos a través de los linfocitos B. En aquellos oídos en los que encontraban anticuerpos específicos, encontraban también mayor número de linfocitos y se correlacionaba con una resolución más rápida de la otitis³¹.

Mención aparte se merece la producción de biopelículas o biofilms. La formación de biofilms ocurre cuando las bacterias se agrupan en comunidades, generalmente rodeándose de una matriz polimérica extracelular y adhiriéndose sobre una superficie, aunque no necesariamente, para vivir con una serie de beneficios. Intercambian material genético y se protegen del sistema inmune del hospedador además de interactuar con otros microorganismos. Se ha demostrado que la formación de biofilms aumenta la virulencia de los patógenos respiratorios. Se han detectado biofilms de *M. catarrhalis* en el líquido del oído medio de los niños con otitis media, y se ha visto que en niños produce biofilms más extensos que en adultos. Estos hechos podrían ser relevantes a la hora de entender la recurrencia y cronificación de las otitis medias³².

1.1.4. Etiología de la otitis media aguda

El origen de la infección del oído medio siempre ha sido un motivo de discusión, o al menos de confusión. Está claro que la infección vírica de las vías respiratorias altas precede casi sistemáticamente a la infección del oído medio³³. Por ello, ha habido sólidos argumentos a favor de que la infección era vírica y se han tenido que enfrentar a aquellos que defendían el origen bacteriano de la otitis.

Hoy en día hay múltiples estudios centrados en buscar el origen microbiológico de la OMA, llegando a describir hasta una 96% de infección vírica o bacteriana. La infección simultánea por ambos tipos de gérmenes es muy frecuente, así como la colonización de la nasofaringe.

En un estudio con cultivo directo de la otorrea en 76 niños portadores de drenajes comprobaron que al menos el 96% tenía un germen patógeno de la vía respiratoria. El 92% fue positivo para una bacteria, el 70% para virus y en un 66% para ambos. Las bacterias detectadas eran las típicas de la OMA en un 86% de los casos, por lo que consideraron que los patógenos de una otorrea en niños con drenajes transtimpánicos no diferían de los de los niños con OMA sin drenajes. Los virus más frecuentes fueron los picornavirus, los cuales representaron un 60% del total de los virus detectados³⁴.

En otro estudio con 92 niños con OMA a los que tomaron muestras de oído medio por paracentesis y muestras de frotis nasofaríngeo simultáneamente y a los que se les hizo cultivos de coronavirus, virus respiratorio sincitial (VRS) y rinovirus, se detectaron dichos virus en el 75% de los casos, 48% en oído medio y 62% en el frotis nasofaríngeo. El cultivo bacteriano del oído medio fue positivo en el 62% de los casos. Cuando éste era negativo se detectó RNA viral en el 57% y si era positivo en el 45% de los casos. Sin embargo, no encontraron diferencias clínicas respecto al tratamiento, recaídas o persistencia de OMM entre los niños con cultivos positivos o negativos a virus³⁵.

Si nos centramos en los estudios que tratan de identificar las bacterias del contenido purulento, observamos que los gérmenes más frecuentemente implicados son *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis* en todo el mundo, aunque con frecuencias distintas, seguidos por *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* en menor proporción, y otros gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*.

En la era prevacunal había un predominio del *S. pneumoniae* frente a *H. influenzae*, pero a partir de 2001, en que se introdujo la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7), ha ido aumentando la prevalencia relativa del segundo frente al primero, de forma que la prevalencia de *S. pneumoniae* ha disminuido de un 33-48% a un 23-31%, mientras que la prevalencia de *H. influenzae* ha aumentado de un 41-43% a un 56-57%, comparando la era pre y post-PCV7³⁶.

En España, un estudio multicéntrico reciente ha identificado por cultivo o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de secreción de oído en OMA, la presencia de *H. influenzae* en el 44% de los casos y *S. pneumoniae* en el 39%. El serotipo de *S. pneumoniae* más

común fue el 19F (17%), seguido de 19A (13%). Todos los episodios en los que se identificó *H. influenzae* correspondieron a *H. influenzae* no tipificable (HiNT)³⁷.

En los estudios en los que los cultivos se realizan en las muestras obtenidas por supuración espontánea y no por timpanocentesis, observamos que existe una proporción diferente de gérmenes. Así, por ejemplo, en un estudio portugués, *S. pyogenes* aparece como el segundo patógeno más frecuente después de *S. pneumoniae*³⁸. Parece ser que algunos de los patógenos, los *Streptococcus* tanto *pneumoniae* como *pyogenes*, son más piogénicos y producen más necrosis y otorrea que los demás³⁹.

Existen múltiples estudios que analizan los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de OMA. Por ejemplo, en Japón, en niños menores de seis años, en la era postvacunal inicial, años 2005-2006, el serotipo más frecuente fue el 19F (25,9%), seguido del 6B (14,9%) y 23F (11,9%), en una población con una cobertura vacunal del 62,7%⁴⁰.

También hay estudios específicos de niños con OMA recurrente, con una clara tendencia a tener gérmenes resistentes. Son más frecuentes en la OMAr los *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y macrólidos¹¹. También se aíslan *H. influenzae* resistentes por producción de biofilms, producción de β -lactamasas y por cambios genéticos que modifican la expresión de proteínas de unión a la penicilina⁴¹. Casey *et al* encontraron que la proporción de microorganismos entre niños con una o dos OMA o aquellos con OMAr era similar, pero los *S. pneumoniae* aislados tanto en oído como en nasofaringe eran resistentes a oxacilina en un 58% comparado con un 19%, además de que también se aislaban *H. influenzae* productores de β -lactamasa con más frecuencia⁴².

1.1.5. Diagnóstico

La otitis media más que una única entidad es un conjunto de circunstancias patológicas que derivan unas en otras. Es por ello que es difícil establecer unos criterios a partir de los cuales delimitar la frontera entre un cuadro nosológico y otro, sobre todo cuando hablamos de otitis media mucosa y otitis media aguda.

Paradise, en 1987 estableció un algoritmo diagnóstico basado en criterios clínicos y otoscópicos para diferenciar las, entonces llamadas, otitis media no supurativa de la otitis media supurativa. Así, decía que debemos diagnosticar OMA cuando hay efusión con eritema marcado o abombamiento marcado, o eritema y abombamiento moderado más fiebre y/o otalgia y/o irritabilidad¹⁴. Dichos criterios han servido como acuerdo al menos hasta el año 2004, cuando la Guía Clínica de la AAP intentó determinar cómo y cuándo

hacer un diagnóstico cierto y un diagnóstico probable de OMA⁷. Como se ha comentado en la definición de la OMA, los criterios se han visto de nuevo modificados en la guía actual⁸.

Los criterios diagnósticos de otitis media aguda establecidos en dicha Guía de Práctica Clínica son: la existencia de abombamiento moderado o severo de la membrana timpánica o una otorrea de inicio agudo que no se deba a otitis media externa, abombamiento leve de la membrana timpánica que presenten dolor de oído de inicio agudo (menos de 48 horas) (en niños pequeños se considera que se lleven la mano al oído) o eritema intenso del tímpano, y además debemos excluir el diagnóstico de OMA en niños que no tengan efusión en oído medio (diagnosticado por neumatoscopia o timpanometría).

Pero, además del diagnóstico clínico, es interesante determinar el diagnóstico etiológico, tanto para ser capaces de hacer un tratamiento lo más específico posible, como para la obtención de información epidemiológica y microbiológica de una población concreta que nos ayude a tomar decisiones aplicables a dicha población, tales como una orientación al tratamiento empírico o campañas de vacunación.

Así, desde hace años se ha considerado que la prueba definitiva o *gold standard* del diagnóstico etiológico era el cultivo del contenido del oído medio obtenido por timpanocentesis.

Este método diagnóstico tiene varios problemas. El fundamental es el de que la obtención de la muestra se realiza de una manera invasiva. Por tanto, no se justifica suficientemente su uso de manera indiscriminada, salvo dentro de estudios epidemiológicos controlados y en su indicación aprobada de diagnóstico en otitis refractarias al tratamiento o complicadas⁸. Además, y tal y como se ha señalado anteriormente, la otitis media aguda, en su evolución, puede producir otorrea. En estos casos, el cultivo de la muestra obtenida directamente de la supuración también se considera válida para el diagnóstico etiológico, aunque puedan aparecer gérmenes supuestamente contaminantes de la muestra, por ser gérmenes típicos de la piel y no de la vía respiratoria, como *S. aureus*. También sucede que los estudios de prevalencia de gérmenes obtenidos mediante cultivo de la supuración del oído dan resultados diferentes a los de los estudiados por timpanocentesis. Así, hay un mayor porcentaje de *S. pneumoniae* y de *S. pyogenes* en los estudios realizados en muestras obtenidas por otorrea espontánea³⁸, sugiriendo que estos gérmenes tienen una mayor capacidad de generar inflamación, necrosis y producción de detritus. Pero además, el cultivo del exudado del oído, tanto de la muestra obtenida por timpanocentesis como la obtenida mediante un hisopo del contenido del conducto auditivo externo tienen otra limitación, como

es no detectar la infección por virus. Diversos estudios realizados mediante PCR han detectado la presencia de ambos tipos de gérmenes, juntos o en solitario, en porcentajes nada desdeñables³⁵. Además, comparando el cultivo de dicho exudado con el estudio del mismo mediante PCR, se comunican más gérmenes utilizando la PCR⁴³.

El concepto de que la infección del oído medio está precedida por una colonización previa de la nasofaringe y de que los gérmenes pasan a través de la trompa de Eustaquio a la cavidad del oído donde se comportan como patógenos, es muy extendido y aceptado por la comunidad científica. Por ello, ha habido intentos de diseñar un método diagnóstico a través del cultivo de nasofaringe. De hecho, existen estudios que correlacionan los gérmenes de la nasofaringe y el exudado ótico con resultados diversos¹⁰. De nuevo aquí, la correlación es diferente si los estudios se realizan sólo mediante cultivo o mediante detección por PCR. De momento, no se ha conseguido una orientación diagnóstica para la OMA a través del cultivo de nasofaringe, aunque sí se ha establecido una correlación negativa, esto es, cuando el cultivo nasofaríngeo es negativo para un germen es altamente probable que el cultivo del oído medio también lo sea⁴⁴. Aun así, no se recomienda el estudio nasofaríngeo de manera rutinaria, pero puede ser de gran utilidad en el tratamiento de aquellos niños con otitis refractaria al tratamiento, como se indica más adelante.

Otros métodos investigados para orientar sobre el diagnóstico etiológico han sido los trabajos de correlación clínica. Así, la infección por *S. pneumoniae* se ha asociado con fiebre más elevada, dolor más intenso y secuelas y complicaciones más frecuentes. En cambio, *H. influenzae* se asocia con conjuntivitis y con síntomas menos severos, como la fiebre^{8,10}.

La OMA es una enfermedad tan prevalente, atendida con tanta frecuencia en las consultas de atención primaria y de urgencias, donde la necesidad de un diagnóstico rápido, probable y coste-efectivo es tan importante, que está admitido el diagnóstico clínico con los criterios citados, como único procedimiento diagnóstico. Tiene sus dificultades, muchas veces expresadas por los médicos de atención primaria. La primera es que, siguiendo esos criterios clínicos, la otoscopia es imprescindible. No pocas veces el conducto auditivo está ocupado por cerumen y la otoscopia es difícil, si no imposible. Además, en el niño, el conducto auditivo externo es estrecho con frecuencia y a veces la colaboración es dificultosa. No sólo se exige la constatación del abombamiento, otorrea o eritema, en sus diferentes grados y combinaciones, sino que además es imprescindible que se compruebe que existe exudado en el oído medio (salvo en el caso de la otorrea, en el que ya es evidente por haberse exteriorizado). Para ello es útil utilizar el neumatoscopio o la impedanciometría, aunque también se admite la observación mediante otoscopia de la

existencia de un nivel líquido, esto es, de la observación de una interfase líquido/gas en la otoscopia.

1.1.5.1 Neumatoscopia

La neumatoscopia se realiza a través del neumatoscopio, que consiste en un otoscopio cuya punta sella completamente el conducto auditivo externo al que se le ha añadido en un lateral una terminación unida a una pequeña pera que se comprime, ejerciendo una presión positiva o negativa sobre el tímpano y un movimiento de éste. Si existe exudado en la caja timpánica ese movimiento se verá abolido o disminuido. Si ya la otoscopia en general necesita de un aprendizaje arduo para conseguir una buena interpretación de lo que se observa, además de las citadas dificultades de colaboración, tamaño y cerumen que encontramos en los niños, la neumatoscopia supone un paso más. En nuestro medio no se dispone de neumatoscopios en atención primaria y escasamente en la especializada, pues la otomicroscopia o videotoscopia se está generalizando en el medio especializado. Además, los médicos de atención primaria y urgencias no están entrenados en ésta técnica. Por todo ello, la neumatoscopia no se hace de manera sistemática en nuestro medio.

1.1.5.2. Timpanometría

La impedanciometría, en cambio, es una técnica más sencilla y accesible, incluso cuando no se pueda hacer una otoscopia correcta. Está disponible en muchos centros de atención primaria de Pediatría en nuestra área sanitaria, si no de manera exclusiva en cada consulta, sí en cada centro y con un acceso rápido por disponer de aparatos portátiles.

La impedanciometría es la prueba que nos permite conocer la admitancia acústica del sistema timpano-osicular, esto es, la capacidad que tiene para transmitir la onda sonora. Cuando la admitancia es máxima, el sistema permite una buena transmisión del sonido, y para que ello ocurra tiene que existir la misma presión en el oído medio y CAE, esto es, una presión atmosférica.

Existen diferentes modelos de impedanciómetros, pero la mayoría de uso clínico habitual funcionan de una manera similar. Tienen un dispositivo con un emisor de sonido que emite generalmente a 226 Hz, una bomba de presión que ejerce presión tanto positiva como negativa (de +200 daPa a -400 daPa) y un micrófono que capta la energía acústica reflejada.

La prueba dura unos segundos y requiere que el paciente se deje colocar y sellar la oliva en el CAE, pero todas las respuestas obtenidas son objetivas. Es fácil de realizar y aunque haya una pequeña resistencia en los niños, se suele conseguir obtener una curva impedanciométrica en la mayoría de las ocasiones.

Nos aporta varios tipos de información. Por un lado, nos da una representación de la impedancia en forma de curva ascendente y luego descendente con un pico de presión, que será el que nos indique la presión del oído medio. Este pico refleja el estado de la función tubárica. Esa misma curva, además, tiene una amplitud mayor o menor que nos indica lo rígido que es el sistema timpano-osicular, por lo que la curva será muy alta cuando hay una luxación de la cadena de huesecillos y baja cuando hay rigidez. Por lo tanto, la amplitud da información sobre la rigidez. Pero además, los aparatos de impedanciometría nos dan una medida estimada del volumen del CAE, de forma que en los casos de perforación, ésta se puede detectar porque el volumen es mayor de lo normal, al medir tanto el volumen del CAE como el de la caja timpánica.

Las curvas impedanciométricas se clasifican, clásicamente, según el modelo de Jerger, que establece de manera simplificada tres grupos de curvas. Así, la curva tipo a se considera normal, tiene un pico entre +50 y -100 daPa (algunos refieren hasta -150 daPa en niños). La curva tipo b es la que tiene un perfil aplanado, sin pico y se asocia normalmente a efusión en el oído medio. La curva tipo c, es aquella que tiene un pico de presión por debajo de -100 dPa. El volumen del CAE en niños oscila entre 0,42 y 1,45 ml y suele ser similar en ambos oídos^{45,46}.

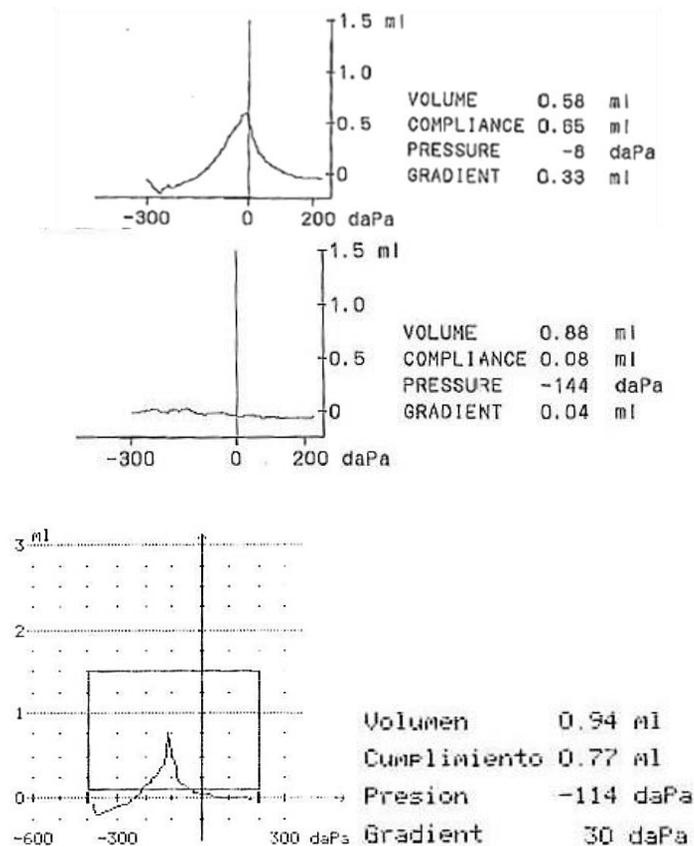


Figura 3.- Timpanometría tipo a, b y c, según la Clasificación de Jerger.

1.1.5.3. Audiometría

La audiometría es la prueba que se realiza para estudiar la audición. Existen diferentes modos de analizarla. Por una parte, podemos medir su capacidad para detectar sonidos en distintas frecuencias, la llamada audiometría tonal liminal o su límite superior de tolerancia a los sonidos, mediante el estudio del umbral doloroso. Pero oír es un proceso complejo que requiere de la interpretación a nivel central de los sonidos que llegan por la vía auditiva, por lo que se pueden realizar también pruebas de discriminación verbal como la logaudiometría, que mide la capacidad de comprensión de listas de palabras fonéticamente balanceadas.

La medida del umbral auditivo se puede realizar mediante pruebas subjetivas u objetivas, disponibles habitualmente en las consultas especializadas de ORL.

1.1.5.3.1 Audiometría subjetiva

Las pruebas subjetivas se realizan mediante la exposición monoaural a diferentes frecuencias, con un rango de 125 a 8.000 Hz, y a diferentes intensidades en intervalos de 5 dB, de manera que el paciente tiene que demostrar que ha oído, bien apretando un botón o levantando la mano, según se haya pactado con el audiólogo de antemano.

En los niños podemos saber que han oído bien mediante su colaboración estimulada por un juego como accionar una palanca que pone en marcha un tren al oírle llegar o meter una anilla en un cono cuando oiga el sonido. Es la conocida como audiometría por juego.

Pero a veces hay que recurrir a la observación de los reflejos, bien condicionados previamente o no condicionados. Los reflejos no condicionados son tanto los reflejos primarios como el reflejo de Moro o el ccleopalpebral, que están en el nacimiento y desaparecen con la maduración, o los reflejos adaptativos que se adquieren tras unos meses de vida, como el reflejo oculogiro o el reflejo cefalogiro, que son los que se utilizan en los lactantes más pequeños, aunque es difícil establecer una curva de umbrales con este sistema. Los reflejos condicionados son similares al estudio del reflejo cefalogiro pero con un refuerzo visual. Así, se expone al niño a un sonido monoaural y a los segundos se le ilumina un juguete con movimiento en el campo visual de ese lado. Una vez que ha aprendido, siempre que escucha un sonido por uno u otro oído dirigirá la mirada al muñeco correspondiente buscando la recompensa visual.

Cuando en la audiometría se observa una disminución de la audición tras la exposición del sonido por vía aérea, hay que estudiar del mismo modo la audición a través de un vibrador colocado sobre el hueso craneal, generalmente la mastoides. De esta manera, podremos llevar el sonido hasta el oído interno sin precisar de la integridad del oído externo y medio para su transmisión^{46,45}.

1.1.5.3.2. Audiometría objetiva

Existen diferentes pruebas para el estudio de la funcionalidad de la coclea.

El reflejo estapedial consiste en medir la alteración de la complianza del sistema tímpano-oscicular tras la exposición a un sonido puro, con lo que se demuestra que se ha producido la contracción refleja del músculo del estribo. Tiene poca utilidad para establecer umbrales, pero se utiliza como estudio de factor pronóstico para la recuperación de la parálisis facial o para detectar simulación.

Las otoemisiones acústicas son el sonido emitido por las células ciliadas externas, que se pueden recoger mediante un micrófono, bien de manera espontánea o mejor tras una estimulación auditiva. Se han utilizado en el despistaje neonatal de la hipoacusia, pero en la actualidad se han ido sustituyendo por los potenciales auditivos por no ser capaces de detectar la neuropatía auditiva. Se siguen utilizando para detectar el estado coclear y para descartar simulación.

Los potenciales auditivos son la medida electrofisiológica de la onda sonora. Pueden medirse a diferentes niveles de la vía auditiva, pero en la práctica clínica se utilizan los de latencia corta, a nivel del tronco del encéfalo. Se pueden realizar dos tipos de mediciones, mediante los llamados potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) o los potenciales de estado estable. Con los primeros se estimula con un sonido tipo click, con el que obtiene una única respuesta que permite establecer el umbral auditivo para el rango de frecuencias superiores a 2.000 Hz. Y con los de estado estable se estudian las diferentes frecuencias por separado, lo que permite establecer una curva audiométrica de umbrales desde los 500 Hz hasta los 4.000 Hz^{45,47,48}.

1.1.5.3.3. Tipos de hipoacusia

Según la localización del origen de la hipoacusia, esta puede ser de transmisión, neurosensorial o mixta. La hipoacusia de transmisión es la que se origina por una alteración en la transmisión del sonido hasta la cóclea, por problemas en el oído externo o medio. En cambio, cuando exploremos la vía ósea la audición será correcta. La hipoacusia neurosensorial es aquella en la que la afectación es a nivel coclear o retrococlear. Se verá afectada la audición cuando exploremos tanto la vía aérea como la ósea. La hipoacusia mixta es la combinación de ambas.

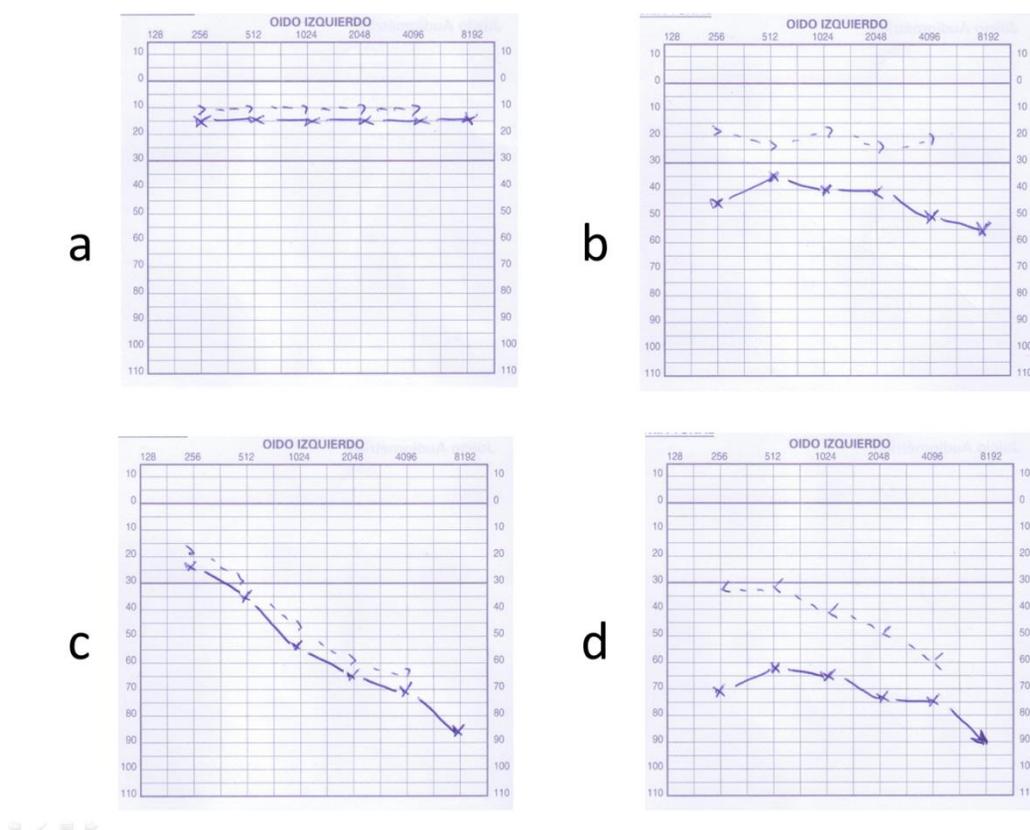


Figura 4.- a: Audiometría normal; b: Hipoacusia de transmisión; c: Hipoacusia neurosensorial; d: Hipoacusia mixta.

Dependiendo de la intensidad de la hipoacusia, esta se clasifica en leve, de 20 a 40 dB, moderada de 40 a 70 dB, severa de 70 a 90 dB y profunda si es superior a 90 dB.

1.1.6. Tratamiento.

El tratamiento de la otitis debe garantizar la mejoría de los síntomas y la curación de la infección con la erradicación del patógeno para evitar las recaídas con el menor número de efectos secundarios. La alta tasa de curación espontánea permite mantener una actitud expectante respecto a la toma de antibiótico. Pero independientemente de la edad del niño y de si se va a tomar una actitud expectante respecto al antibiótico hay que tratar el dolor y la fiebre acompañantes con antitérmicos y analgésicos.

Hay que ajustar el tratamiento antibiótico o en su caso, la actitud expectante, a la edad y sintomatología del niño.

Según el documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda aprobado por la Asociación Española de Pediatría en el año 2012, en los niños menores de dos meses la OMA se considera una enfermedad grave por su riesgo de complicaciones, la inmunosupresión relativa del huésped y la posibilidad de distintos microorganismos causantes como gramnegativos. Se recomienda ingreso hospitalario y, si es posible, timpanocentesis con toma de muestra de exudado ótico para cultivo. Si presenta fiebre o afectación del estado general el tratamiento será por vía intravenosa con cefotaxima o amoxicilina-ácido clavulánico a dosis estándar, para pasar a la vía oral cuando mejore. Si no están presentes los mencionados síntomas, el tratamiento será con amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral a dosis altas, y se mantendrá la observación dos o tres días, hasta el alta.

En niños de dos a seis meses de edad, el grupo con mayor probabilidad de complicaciones y de OMA de repetición, se recomienda amoxicilina-ácido clavulánico a dosis de 80-90 mg/kg al día, en dos o tres tomas durante 10 días⁴⁹.

Para niños mayores de seis meses, se incorporan las modificaciones que sugirió la última guía clínica americana sobre diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda.

Para niños mayores de seis meses, se puede administrar antibiótico o mantener una actitud expectante en caso de OMA sin signos de gravedad (como son la fiebre de 39°C o más u otalgia moderada o severa o que dure más de 48 horas). Si se mantiene la actitud expectante hay que garantizar la posibilidad de introducir antibiótico si en 48 o 72 horas se mantienen o no mejoran los síntomas. Además, entre los seis meses y dos años, si la otitis es bilateral aunque no tenga signos de gravedad debe indicarse antibiótico.

En los mayores de seis meses, si se decide tratamiento antibiótico, debe darse amoxicilina si el niño no ha tomado amoxicilina en los 30 días previos, no tiene historia de otitis recurrente que no responden a amoxicilina o si no tiene conjuntivitis purulenta asociada. Si no cumple esas condiciones hay que prescribir un antibiótico que cubra los gérmenes productores de β -lactamasa⁷.

Con estas indicaciones, en nuestra zona sanitaria se ha editado en el año 2017 una guía de tratamiento que indica:

- Amoxicilina a dosis de 80-90 mg/kg/día en dos dosis. La duración será de 10 días en caso de menores de dos años, si hay síntomas de gravedad, si es una OMA habitualmente buen respondedor a amoxicilina o si hay otorrea. En niños de dos a cinco será de siete días y en mayores de cinco años de cinco a siete días, siempre que no cumplan los otros criterios.
- Amoxicilina-clavulánico a dosis de 80-90 mg/kg/día en dos dosis, si ha recibido antibiótico en los últimos 30 días, si presenta conjuntivitis purulenta concurrente, si tiene historia OMA que no responde a amoxicilina, o si no mejoría tras 48-72 horas de tratamiento con amoxicilina, con la misma duración que la indicada para la amoxicilina.
- Ceftriaxona intramuscular a dosis de 50 mg/kg/día en dosis única durante tres días, en caso de mala tolerancia oral o no mejoría tras 48-72 horas de tratamiento con amoxicilina-clavulánico o con cefalosporinas de 3ª generación.
- En caso de alergia a amoxicilina: si la reacción fue inmediata o tardía grave se prescribirá azitromicina a dosis de 10 mg/kg/día dosis única primer día (máximo 500 mg) seguida de 5 mg/kg/día en dosis única del 2º-5º día o claritromicina a 15 mg/kg/día en dos dosis (máximo 1 g/día). Si la reacción fue tardía no grave se prescribirá cefuroxima-axetilo a dosis de 30 mg/kg/día en dos dosis, o cefpodoxima a dosis de 10 mg/kg/día en dos dosis, o ceftriaxona intramuscular a dosis de 50 mg/kg/día, 3 días.

Además del tratamiento antibiótico, ante una otitis que no responde tras el tratamiento escalonado con diferentes antibióticos, o cuando el niño está muy tóxico o si tiene una inmunodeficiencia conocida se recomienda la realización de timpanocentesis y toma de cultivo⁴⁴.

1.1.7. Complicaciones

Dada la localización del oído, las complicaciones de la OMA tienen implicaciones graves. La infección puede extenderse localmente, dando complicaciones locales extracraneales, ya de por sí graves, o afectar al interior del cráneo en forma de complicaciones intracraneales con una alta morbi-mortalidad.

1.1.7.1. Complicaciones extracraneales

1.1.7.1.1. Mastoiditis aguda

Mastoiditis aguda es la inflamación de las celdas mastoideas que ocurre por la extensión de la infección del oído medio hacia dicha localización. Se produce una periostitis con destrucción de las trabéculas y, si alcanza la cortical, afectación del tejido blando con afectación flemonosa o formación de un absceso subperióstico retroauricular, de localización más o menos superior.

Tiene una baja incidencia, pues afecta sólo a un 0,24-0,74% de los niños con OMA⁵⁰ con una incidencia entre 1,2 y 16,8/100.000 en niños⁵¹. Es más frecuente entre los seis meses y los dos años.

La microbiología es variable, con una alta afectación de *S. pneumoniae* (25-51%), *S. pyogenes* (2-26%), *P. aeruginosa* (4,5-29%), *H. influenzae* (4,5-16%), *S. aureus* (3,5-8%) y *Fusobacterium necrophorum* (5,8%)⁵¹.

La manifestación clínica más frecuente es la aparición de edema y eritema retroauricular con despegamiento del pabellón (hasta en un 95% de los casos)⁵² en el contexto de una otitis, a veces no diagnosticada previamente.

Su aparición no depende de que la OMA no se haya diagnosticado previamente o, aunque esté diagnosticada, de que no se haya tratado. Múltiples estudios lo demuestran, pues la aparición de las complicaciones fue una de las mayores preocupaciones de la comunidad científica cuando se estableció la indicación de la actitud expectante para la OMA. Aparece con frecuencia similar en niños tratados que no tratados. De hecho, esta nueva actitud ha hecho que la mayoría de las mastoiditis sean producidas por microorganismos sensibles a penicilina⁵².

Existe cierta controversia sobre la necesidad de realización de pruebas de imagen para su diagnóstico, pero está aceptada su realización sólo en el contexto clínico de sospecha de complicación intracraneal o cuando la clínica no mejora en las primeras 48 horas.

El tratamiento, sin embargo, suscita menos controversia. Hasta hace unos años, la mastoidectomía junto con el tratamiento antibiótico era la indicación habitual. Hoy en día, está ampliamente demostrado que el tratamiento endovenoso con miringotomía y drenaje del absceso subperióstico si lo hay tiene unos resultado similares e incluso mejores, pues es igual de eficaz y disminuye la estancia hospitalaria, además de que parece la mastoidectomía predispone a OMAr⁵³. Se recomienda la utilización de la una cefalosporina

de tercera generación en terapia combinada con clindamicina, manteniendo el tratamiento domiciliario durante 10 días.

1.1.7.1.2. Parálisis facial

En el contexto de una OMA, un 0,005% de los niños puedan tener una parálisis facial, generalmente por afectación del segundo segmento, el llamado segmento horizontal o timpánico. Puede ser porque el nervio esté dehiscente en este tramo, es decir, el acueducto de Falopio a este nivel no cubra por completo al nervio, variante anatómica muy frecuente, o bien porque la inflamación afecte a los *vasa nervorum*, con el consiguiente edema del nervio y compresión en dicho canal óseo.

El diagnóstico es por la exploración física, y el inicio del tratamiento antibiótico de amplio espectro junto con corticoides debe ser lo más precoz posible. Se recomienda también la miringotomía con o sin drenaje transtimpánico⁵⁴.

La evolución habitual suele ser a la mejoría con resolución completa. Si no ocurriera, se recomienda descartar otras patologías diferentes a la OMA, como OMA colestomatosa y su tratamiento. Si no existiese colesteatoma hay que realizar pruebas electrofisiológicas y descompresión quirúrgica del nervio⁵¹.

1.1.7.1.3. Laberintitis

La laberintitis es la inflamación del oído interno. Lo más frecuente es que esta inflamación tenga su origen en una OMA, que, a través de la ventana redonda, o de una fístula preexistente, afecte al oído interno.

Clásicamente se distinguen dos cuadros: la laberintitis serosa, que consiste en la afectación con líquido estéril, pero pasando toxinas que producen una reacción inflamatoria, y la laberintitis purulenta, donde la infección del oído interno es franca. Desde el punto de vista clínico, la diferencia entre ambas consiste en que la segunda habitualmente cura con secuelas y en cambio en la serosa, podría recuperarse la función.

Los síntomas que produce dependen de la parte del oído interno afectado. Si hay afectación vestibular, tendremos un déficit vestibular unilateral agudo, con vértigo y nistagmus contralateral clásico. Si hay afectación coclear, producirá hipoacusia neurosensorial brusca, con el correspondiente componente de transmisión debido a la OMA; por tanto la audiometría reflejará una hipoacusia mixta⁵⁵.

El tratamiento es similar al de la parálisis facial, con el tratamiento antibiótico de amplio espectro junto con corticoides.

La laberintitis purulenta puede dejar como secuela una laberintitis osificante, por lo que si se ha producido una hipoacusia neurosensorial severa como secuela, la indicación de un implante coclear debe ser precoz⁵⁶.

1.1.7.1.4. Petrositis

La petrositis es la extensión de la infección a la punta del peñasco. Se caracteriza por la triada clásica de Gradenigo, con dolor en región trigeminal, otorrea y parálisis del VI par craneal⁵¹.

Está indicada la realización de pruebas de imagen para comprobar la extensión de la infección, descartar afectación intracraneal y otras patologías diferentes a la OMA, como son el colesteatoma o el granuloma de colesterol.

Se trata con antibiótico endovenoso, similar a la mastoiditis, y requiere actitud quirúrgica más agresiva, sobre todo si no hay mejoría clínica inicial.

1.1.7.2. Complicaciones intracraneales

Las complicaciones intracraneales por OMA, afortunadamente, han disminuido mucho desde la introducción de los antibióticos. Se presentan en un 0,24-2,3% de los casos, pero con una morbimortalidad elevada según las series (16-36 %)⁵⁷.

1.1.7.2.1. Meningitis aguda

Es, junto con el absceso cerebral, la complicación intracraneal por OMA más frecuente. Clínicamente se comporta como una meningitis de otro origen, con fiebre, cefalea, y rigidez de nuca, acompañados o no de vómitos, estupor o alteración de la conciencia, además de la afectación propia de la OMA con otalgia, otorrea e hipoacusia.

El diagnóstico se confirma por punción lumbar y estudio del líquido cefalorraquídeo.

Para el tratamiento se recomienda antibiótico endovenoso de amplio espectro hasta resultado del cultivo y miringotomía y drenaje transtimpánico para drenaje del oído y toma de muestras para cultivo.

1.1.7.2.2. Absceso intracraneal

Los abscesos intracraneales pueden ser extradurales, intradurales o parenquimatosos. Clínicamente nos encontraremos con un cuadro similar al de la meningitis, pero con más afectación del estado de conciencia, sobretodo en el subdural y parenquimatoso, y focalidad neurológica en éste último.

El tratamiento debe ser agresivo, con antibioterapia de amplio espectro que incluya microorganismos anaerobios y drenaje neuroquirúrgico cuando se precise.

1.1.7.2.3. Trombosis del seno lateral

La trombosis del seno lateral se produce por inflamación del espacio perisinusal por tromboflebitis de la vena emisaria mastoidea o por erosión del techo mastoideo en el contexto de una OMA.

Los síntomas que produce son fiebre, cefalea, vómitos, otalgia, otorrea y rigidez cervical. Puede producir embolismo pulmonar séptico.

Además del tratamiento antibiótico intensivo se recomienda el drenaje del oído con o sin mastoidectomía, con limpieza del periseno si precisa. El tratamiento anticoagulante está en revisión⁵⁸.

1.1.8. Factores de riesgo de otitis media recurrente

Como ya se ha comentado, la OMA es muy frecuente en la infancia, pero aquel niño que la ha padecido en una ocasión tiene más probabilidades de tener otra. Esto está ampliamente demostrado en los niños con su primera otitis antes de los seis meses de edad, aunque no está claro que no esté influido a su vez por otros factores. Clásicamente se ha mencionado diferentes factores, tanto propios del niño como ambientales, que pueden influir en esta tendencia a la otitis, pero hoy en día algunos de ellos se han puesto en entredicho. Existen diferentes estudios en curso respecto a la colonización de la nasofaringe⁵⁹, pues se considera que parte de la clave para entender que la tendencia a la recurrencia podría estar en los niveles de colonización, las cepas presentes, la formación de biofilms y la cooperación entre unos microorganismo y otros para evadir la respuesta inmunológica y aumentar su patogenicidad y la falta de erradicación del microorganismo causante de la otitis tras el tratamiento antibiótico.

1.1.8.1. Factores intrínsecos

Son factores propios del niño que difícilmente vamos a poder ejercer una acción preventiva.

1.1.8.1.1. Alergia

Se considera que la alergia contribuye a la disfunción tubárica que podrá traer como consecuencia la aparición de una OMA. En un estudio antiguo, encontraron que la alergia predispone a que exista una OMM más prolongada, dos meses o más, tras la afectación aguda⁶⁰. Pero existen datos contradictorios sobre ello pues hay estudios que corroboran la relación entre OMA y alergia⁶¹ y otros que la descartan⁶².

1.1.8.1.2. Anomalías craneofaciales

Las anomalías craneofaciales se relacionan directamente con la tendencia a la recurrencia en la OMA. Se considera que es por la alteración anatómica y funcional de la Trompa de Eustaquio. Todos los síndromes o malformaciones con alteración de la morfología facial tienen esta tendencia, pero los más estudiados por su mayor prevalencia han sido la fisura palatina (con su alteración en la inserción de los músculos periestafilinos) y el síndrome de Down (con su morfología facial característica).

1.1.8.1.3. Reflujo gastroesofágico

Este es otro de los factores que se han relacionado clásicamente, pero de nuevo hay estudios contradictorios al respecto. El mecanismo por el que podría afectar a la tendencia a la aparición de otitis podría ser la inflamación crónica producida por el reflujo nasofaríngeo y su consiguiente afectación tubárica.

1.1.8.1.4. Susceptibilidad genética

Los datos epidemiológicos establecen una clara relación entre la aparición de otitis en aquellos niños en los que sus padres y hermanos las han padecido. Se han detectado

múltiples genes que se consideran relacionados 10q26.3 y 19q13.43 o la alteración rs10497394 en el cromosoma 2 por estudio genómico⁶³⁻⁶⁵.

No está clara la manera en la que estos factores determinan su predisposición a la otitis, si por alteraciones morfológicas, inmunitarias o de otro tipo que puedan causar.

1.1.8.2. Factores extrínsecos

Los factores extrínsecos son más fácilmente susceptibles de ser modificados.

1.1.8.2.1. Infecciones respiratorias de vías superiores

Antes se consideraba a la infección vírica de vías respiratorias un factor favorecedor, pero cada vez se le considera más como un factor etiológico en sí⁵⁹. De cualquier manera, la relación temporal entre ambas patologías ha sido ampliamente demostrada⁴,

Es fácil comprender, que además de actuar como patógeno directo, los virus puedan facilitar la infección bacteriana al producir una inflamación a nivel tubárico y disminuir el aclaramiento ciliar a este nivel.

Hay investigaciones que avalan el sinergismo entre virus influenza A y *S. pneumoniae*. Por una parte, producen una neuraminidasa similar, favoreciendo la colonización de *S. pneumoniae* y por otra, permite a este último pasar de ser colonizador a otopatógeno, pues en sinergia con virus, la bacteria es capaz de pasar de una fase opaca a un fase de estado transparente^{66,67}.

1.1.8.2.2. Asistencia a guardería

Está ampliamente demostrado que la asistencia a guardería aumenta el número de OMA.

La forma en que se relacionan puede ser variada. Por una parte, la convivencia con otros niños también aumenta las infecciones virales respiratorias y la OMM asociada. De hecho, se ha visto una mayor prevalencia de efusión en el oído diagnosticada por timpanometría tipo b en niños escolarizados⁶⁰. Además, los niños escolarizados comparten numerosas cepas. Se ha visto una rápida colonización por serotipos concretos de *S. pneumoniae*, desaparición de la nasofaringe y nueva colonización por serotipos diferentes⁶⁸.

1.1.8.2.3. Convivencia con hermanos

Es más frecuente la otitis en los niños que tienen hermanos y además este riesgo aumenta la OMA precoz antes de los seis meses, y es mayor si tienen dos o más hermanos⁶⁹.

1.1.8.2.4. Exposición pasiva al humo del tabaco

Existen estudios más antiguos donde se establece una relación directa con el tabaco. Pero en los estudios más actuales hay algunas controversias al respecto, que pueden estar relacionadas con un importante descenso del tabaquismo en la población y una concienciación adecuada respecto a la exposición pasiva al humo del tabaco, sobre todo en los niños. Un metanálisis, publicado en el año 2014, establece una relación positiva entre tabaquismo pasivo y OMA⁶¹.

1.1.8.2.5. Lactancia materna

La lactancia materna durante al menos cuatro o seis meses ha mostrado un efecto protector para la OMA⁸. Además, se ha demostrado una relación dosis-efecto, con una mayor protección si la lactancia es exclusiva y durante seis meses⁷⁰.

1.1.8.2.6 Otros

Otros factores se han relacionado con la otitis, como el uso del chupete o el hecho de tomar tumbado el biberón, como factores favorecedores de otitis, o el xilitol como factor protector, aunque los estudios son metodológicamente poco consistentes.

1.1.9. Prevención

La prevención es una de las acciones estratégicas fundamentales. En el caso de la OMA consiste en intentar controlar los factores favorecedores conocidos y en ayudar a la población a desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada a los patógenos habituales, sobre todo a los más virulentos.

Así, hay recomendaciones claras aceptadas por consenso, como la lactancia materna exclusiva hasta los seis meses de edad (grado de evidencia B) y evitar la exposición al tabaco (grado de evidencia C), aunque no hayan demostrado que cumplirlas tenga un beneficio en la prevención de la OMA⁸.

Respecto a la escolarización temprana, se conoce que el cuidado del niño en el hogar o en grupos pequeños es mejor que la asistencia a guardería, pero no hay datos concluyentes al respecto^{59,61}.

La otra medida preventiva que podría ser efectiva en la prevención de la OMA es la inmunización con vacunas. Por una parte, la vacuna de la gripe está recomendada en la última guía clínica americana, porque hay estudios que revelan que dos tercios de los niños con gripe pueden tener OMA asociada, con una eficacia de la vacuna de entre un 30% y un 55% de prevención de la otitis^{8,71,72}. Su mecanismo protector podría explicarse por la sinergia del virus influenza con *S. pneumoniae* en aumentar su capacidad de colonización e invasión, como se ha comentado anteriormente^{66,67}.

La vacuna antineumocócica ha mostrado una reducción en el número de OMA para los serotipos vacunales hasta en un 55% y en todos los serotipos en un 29% en la población infantil^{44,73} y una reducción en la aparición de la OMAr, pero no está tan claro que un niño que tenga OMAr instaurada se pueda beneficiar de la vacuna⁷⁴. Está fuertemente recomendada en las indicaciones de la guía americana para el manejo y diagnóstico de la OMA⁸.

Además, tenemos que tener en cuenta una acción preventiva secundaria respecto a la hipoacusia. La OMA puede cursar con una OMM secundaria durante semanas, y en aquellos niños con OMAr esta situación puede repetirse muchas veces durante el año o incluso mantener una OMM entre los episodios agudos, con la dificultad para el desarrollo del lenguaje y los problemas comportamentales subsiguientes. Bernhard *et al* encontraron más *M. catarrhalis* en el exudado del oído medio persistente, por lo que abogan por el supuesto efecto protector que tendría el desarrollo de una vacuna contra este microorganismo³². Se recomienda que los niños sin problemas de desarrollo o comportamiento con OMM sean revisados con intervalos de tres a seis meses hasta que la OMM desaparezca, mientras se detecte hipoacusia o existan alteraciones estructurales del tímpano u oído medio. En caso de OMM de al menos tres meses de evolución si hay hipoacusia leve y no hay problemas de lenguaje o del desarrollo puede ofrecerse actitud expectante o cirugía, y si la hipoacusia es moderada o mayor se recomienda cirugía⁴⁴.

Podría considerarse también como una acción preventiva terciaria el tratamiento profiláctico con antibióticos o la colocación de drenajes transtimpánicos en la prevención de la OMA en aquellos niños diagnosticados de OMAr. Hoy en día, ambas medidas están en entredicho. Se conoce que tienen un efecto preventivo positivo pero éste es escaso (1,5 episodios por

año de tratamiento) y limitado en el tiempo (durante la toma del antibiótico en el caso de la profilaxis y durante seis meses, aproximadamente el tiempo de duración de los drenajes, en el caso de éstos)⁷⁵. Pero ambos tienen sus efectos secundarios. La profilaxis puede seleccionar cepas resistentes, lo que perjudica tanto al paciente como a la comunidad y los drenajes transtimpánicos precisan de anestesia, pueden tener episodios de otorrea posteriores, pueden dejar una perforación residual o una zona monomérica o esclerosa en el tímpano. Por todo ello, la guía americana sobre manejo de la OMA desaconseja expresamente la profilaxis antibiótica y ofrece como opción la posibilidad de poner drenajes transtimpánicos⁸.

1.2. Generalidades de la infección por *Streptococcus pneumoniae*.

Streptococcus pneumoniae es una de las bacterias que con más frecuencia produce infecciones relevantes en el hombre. Característicamente las infecciones producidas por este microorganismo se han clasificado en invasivas y no invasivas, según si afectan a una localización que en su estado natural sería estéril o no, aunque esta clasificación es algo arbitraria, pues la gravedad de las infecciones podríamos considerarla más como una escala, una situación en la que infecciones comunes, de escasa gravedad, se conviertan en infecciones agresivas e invasivas. Así, se consideran invasivas la sepsis, bacteriemia, meningitis, oseoartritis, celulitis, endocarditis, pericarditis, peritonitis y neumonía con bacteriemia, y no invasivas la otitis, sinusitis, mastoiditis, conjuntivitis, vulvovaginitis y neumonía sin bacteriemia⁷⁶. Es fácil de entender que separar la trascendencia clínica de unas y otras de manera tan categórica no tiene mucho sentido, pues una mastoiditis es una complicación supurada de una otitis media que puede complicarse con una trombosis venosa o un absceso cerebral, al igual que una meningitis puede ser consecuencia de una comunicación directa de una otitis colesteatomatosa con rotura del tegmen timpani o como una diseminación a distancia de una neumonía.

Esta capacidad de invasión de *S. pneumoniae* va a depender de la virulencia del propio microorganismo y de la capacidad defensiva del sistema inmunitario del hospedador. La primera se basa fundamentalmente en la estructura de la cápsula y la capacidad de adherencia del microorganismo al epitelio, como veremos más adelante, y la segunda dependerá exclusivamente del huésped.

1.2.1 Neumococo. Aspectos microbiológicos

Streptococcus pneumoniae es un microorganismo pertenece al reino Bacteria, filo Firmicutes, clase Bacilli, orden Lactobacillales, familia *Streptococcaceae*, género *Streptococcus* y dentro de los estreptococos al grupo de *Streptococcus mitis*.

Crece en forma de células esféricas lanceoladas de alrededor de 1µm de diámetro, formando parejas (diplococos) o cadenas de corta longitud, no esporulado ni móvil. Es anaerobio facultativo y su crecimiento se ve favorecido por la incubación en una atmósfera enriquecida al 3-5% de CO₂. Igual que otras especies de *Streptococcus*, requiere medios de crecimiento rico suplementados con sangre o suero. Fermenta la glucosa y otros carbohidratos produciendo fundamentalmente ácido láctico. La adición de glucosa u otros carbohidratos a un medio líquido favorece su crecimiento pero puede disminuir el pH ejerciendo un efecto contrario de tipo inhibitorio salvo que esté tamponado, como el caldo Todd- Hewitt.

A diferencia de los *Staphylococcus*, *S. pneumoniae* es catalasa-negativo, y produce una neumolisina (llamada anteriormente alfa-lisina) que degrada la hemoglobina transformándola en un pigmento verde (metahemoglobina) que puede observarse como un halo verde alrededor de las colonias de neumococo y otros estreptococos del grupo *viridans* cuando crecen en agar sangre, o como un halo amarillo-verdoso al ser cultivadas en agar chocolate. Esta propiedad se denomina alfa-hemólisis a diferencia de la beta-hemólisis, o lisis completa de los hematíes alrededor de la colonia que da un halo incoloro como en el caso de *S. pyogenes*.

S. pneumoniae crece en los medios de cultivo como colonias de 1 a 3 mm de diámetro. Al poseer la mayoría de las cepas una cápsula de carbohidratos como capa más externa, las colonias en cultivo presentan un aspecto brillante y umbilicado, siendo las no capsuladas más rugosas, opacas y de menor tamaño. Determinados serotipos como el 3, 8 y 37 suelen presentar un aspecto mucoso, debido a la mayor cantidad de hidratos de carbono que poseen sus cápsulas.

Neumococo se diferencia de los estreptococos α -hemolíticos o del grupo *viridans* por ser sensible a la optoquina y soluble en sales biliares, ya que el neumococo (y no así otros estreptococos del grupo *viridans*) se lisa en presencia de desoxicolato sódico. Su identificación en los laboratorios de microbiología clínica se realiza por sus características morfológicas tras tinción de Gram (cocos Gram positivos en cadenas) y cuatro reacciones

bioquímicas: 1) alfa hemólisis en agar sangre, 2) reacción negativa a la catalasa, 3) susceptibilidad a la optoquina y 4) solubilidad en sales biliares⁷⁶.

1.2.3. Características estructurales y factores de virulencia

Streptococcus pneumoniae es un colonizador habitual de la mucosa de la nasofaringe. El estado de portador comienza poco después del nacimiento, incluso intraparto⁷⁷, y se estima que entre el 30-62% de niños menores de dos años⁷⁸, el 30-35% de niños entre seis y 11 años, y el 18-19% de adultos sanos, son portadores de neumococo en la nasofaringe. Se considera que la nasofaringe es el lugar a partir del cual se disemina la infección a cualquier otro lugar del organismo y, por lo tanto, la colonización inicial podría considerarse como el primer paso de la infección⁷⁹.

Está aceptado por la comunidad médica que la OMA estaría producida directamente por la invasión de los gérmenes, incluido el neumococo, desde la nasofaringe al oído medio, por lo que este estado de portador tiene una gran importancia en la fisiopatología de la otitis media aguda. Además de por la contigüidad, produciría infección a otros niveles por vía aérea y sanguínea.

Como se ha señalado anteriormente, la presencia o no de cápsula y la capacidad de adherirse al epitelio van a ser las propiedades bacterianas que van a determinar su virulencia.

A principios del siglo XX se descubrió que existían diferentes serotipos de neumococo, pues había anticuerpos que, dependiendo de los polisacáridos capsulares, aglutinaban y provocaban la expansión capsular de manera diferencial a unas cepas y no a otras, por lo que se describieron los serotipos 1, 2 y 3, y un cuarto grupo llamado 4 que agrupaba al resto. Posteriormente, se han ido describiendo más serotipos capsulares, hasta los casi 100 descritos en la actualidad.

Los polisacáridos capsulares envuelven a la bacteria y la protegen de la fagocitosis mediada por el complemento y de la lisis celular. De hecho, sólo las cepas capsuladas producen enfermedad invasiva, siendo las cepas no capsuladas incapaces de producir neumonía o sepsis en modelos animales. Una vez estimulado el sistema inmunológico, son los polisacáridos capsulares los que van a generar anticuerpos específicos frente al carbohidrato de esa cápsula que promueven la opsonización y confieren protección. Esto es lo que hace que sean dichos antígenos capsulares los que se utilizan para diseñar las vacunas⁸⁰.

Para colonizar e invadir la mucosa es necesaria a su vez la capacidad de adhesión al epitelio, y son precisamente las cepas capsuladas las que lo tienen más difícil por la dificultad que presentan las adhesinas para unirse a los receptores celulares del epitelio del hospedador. Para evitarlo, los neumococos capsulados pueden presentar diferentes fenotipos, autorregulando la cantidad de producción propia de cápsula, con lo que consiguen mejorar su adhesividad a costa de ser más susceptibles de ser fagocitados. Además, pueden exhibir una proteína capsular rica en serina o *pneumococcal serine-rich repeat protein* (PsrP), que les conferiría capacidad de adherencia sin perder protección ante la opsonización⁸⁰.

Otros mecanismos que confieren virulencia a *S. pneumoniae* son la producción de proteasa IgA1, neumolisina (ply), neuraminidasas, proteínas de superficie como PspA, PspC, PavA y la autolisina LytA que auto perpetúa la reacción inflamatoria^{67,76}.

No todos los serotipos encapsulados son igualmente invasivos. Hay serotipos/serogrupos, como el 1, 2, 7, 9, 14 y 16 que se encuentran entre los más invasivos y otros como el 3, 6, 15, 19 y 23 entre los menos invasivos^{81,82}. No hay que olvidar que, además del serotipo capsular, una adecuada respuesta inmunológica será esencial en evitar dicha invasión. De hecho, dichos serotipos pueden estar simplemente colonizando la nasofaringe o producir enfermedad no invasiva en hospedadores inmunocompetentes. Además existen serotipos concretos, como el 3, serotipo mucóide, que produce empiemas con mayor mortalidad en adultos y mayor virulencia intrínseca en niños, y que se asocian de forma significativa con neumonías necrotizantes⁸³⁻⁸⁵.

Hay que señalar que los diferentes serotipos se agrupan en serogrupos que llevan la misma numeración, pero la pertenencia a un mismo serogrupo no garantiza protección clínica frente a todos los serotipos integrantes del mismo (denominada “protección cruzada”). Diversos estudios clínicos y de laboratorio han mostrado que la vacuna conjugada heptavalente que protege frente al serotipo 19F no genera inmunidad o no proporciona protección cruzada frente al serotipo 19A, que además tras la vacunación se convirtió en un serotipo emergente⁸⁶.

Además, los serotipos pueden cambiar de unos a otros por un fenómeno de transformación al incorporar genes capsulares de otros serotipos denominado “switching capsular”⁷⁶.

1.3.3. Ecología: cambios en la ecología en la era postvacunal

La introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas ha tenido una repercusión directa en el equilibrio ecológico de, tanto los resultados de la colonización de la nasofaringe

como de los resultados obtenidos de los cultivos de las diferentes patologías, en concreto en la OMA.

Alonso et al en un estudio local demostraron que al inicio de la vacunación mediante la PCV7 se produjo una reducción de los serotipos vacunales en la OMA supurada, con una sustitución por un amplio abanico de serotipos que fue estrechándose hasta tener un predominio de los serotipos 19A y 3. Los serotipos vacunales pasaron de un 62,4% en los exudados óticos de la era prevacunal (1999-2001) a un 2,2% en la postvacunal tardía (2008-2010). El 19A pasó de un 17,9% a un 39,9% y el serotipo 3 de un 5,1% a 15% para los mismos periodos¹³.

Allemann *et al* han realizado un estudio de colonización y OMA tras la PVC13 con unos resultados en los que se cita una drástica disminución de los serotipos vacunales salvo para el serotipo 3 y un aumento de los serogrupos 11,15 y 23 en ambas localizaciones⁸⁷.

1.3.4. Tipificado y caracterización molecular

El procedimiento ordinario para el cultivo de las muestras de exudados óticos consiste en la siembra en medios de cultivo enriquecidos (agar sangre y agar chocolate) y su incubación a 35°C en atmósfera con 3-5% de CO₂ durante 18-24 horas.

Aquellas colonias que por su aspecto morfológico pudieran corresponderse con *S. pneumoniae* por ser colonias con un halo verdoso alrededor en agar-sangre o colonias alfa-hemolíticas, se identifican a nivel de especie. Los *S. pneumoniae* se identifican mediante el test de susceptibilidad a optoquina (clorhidrato de etilhidrocupreína,). Para realizar este test se coloca un disco con una carga de 5 µg de optoquina sobre una placa de agar-sangre sembrada con el estreptococo alfa-hemolítico a identificar. Se incuba a 35°C durante 24 horas en una atmósfera enriquecida con CO₂ al 5%. Se considera una identificación como positiva (*S. pneumoniae*) si se observaba un halo de inhibición >14 mm alrededor de disco de optoquina.

Posteriormente la identificación de *S. pneumoniae* se completa mediante la reacción del Quellung, considerada como técnica de referencia para el serotipificado de *S. pneumoniae*. Además puede ser utilizada el serotipificado con un Multiplex-PCR, capaz de identificar 92 serotipos de neumococo⁸⁸.

El tipificado mediante Multiplex-PCR consiste en la detección mediante PCR de los genes específicos que codifican las cápsulas de los distintos serotipos. Para ello es necesario el

uso de primers capaces de amplificar específicamente a un único tipo capsular (serotipo), amplificado que posteriormente será detectado por electroforesis capilar, método capaz de diferenciar amplificados con una diferencia en su tamaño de hasta un nucleótido.

La reacción de Quellung o Neufeld, descrita en 1902, consiste en la visualización de la cápsula “hinchada” al precipitar los polisacáridos capsulares en presencia de anticuerpos específicos. Hoy en día continua siendo el “gold estándar” para el tipificado de *S. pneumoniae*. Se realiza mediante la colocación de unas gotas de suspensión de *S. pneumoniae* en caldo Todd-Hewitt sobre un portaobjetos de vidrio al que, se le añade un 1 μ L del antisuero correspondiente. Sobre ellos se suele colocar un cubreobjetos con una gota de una suspensión acuosa de azul de metileno al 1% que sirve como fondo de contraste. Se observa al microscopio a un aumento de 100x en inmersión para visualizar la modificación (hinchazón) de la cápsula.

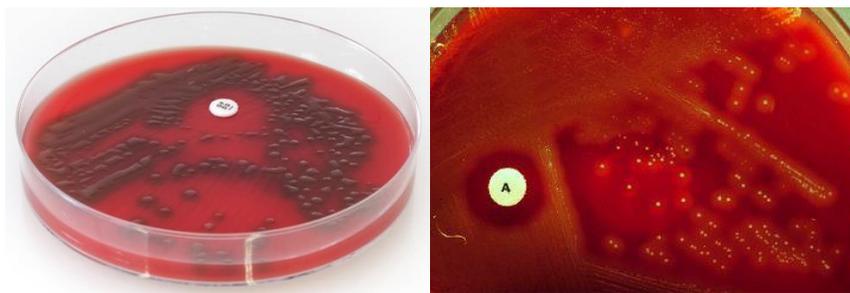


Figura 5.- Cultivo de *S. pneumoniae* mucoide. Cultivo de *S. pyogenes*.

1.3.5. Mecanismos de resistencia a antibióticos

Ya en 1967 se describió la existencia de cepas de *S. pneumoniae* de sensibilidad disminuida a penicilina. Desde entonces, los diferentes mecanismos de resistencia han ido determinando la aparición de cepas resistentes cada vez a un mayor número de antibióticos. Se considera que el aumento del consumo de antibióticos a nivel mundial ha sido el responsable de la aparición de cepas resistentes y multiresistentes de *S. pneumoniae*.

La resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina se asocia a la presencia de proteínas de unión a penicilina o *penicillin-binding proteins* (PBP) alteradas que poseen menor afinidad para unir la penicilina a la pared bacteriana. Así, los betalactámicos, cuyo mecanismo bactericida

consiste en unirse a una de las enzimas responsables de la síntesis de la pared celular (las PBPs) no pueden inhibir esta síntesis de la pared celular. Las cepas con concentración mínima inhibitoria (CMI) para penicilina de 0,06 µg/mL o menores son consideradas sensibles, las que tienen CMI de 0,12 a 1 µg/mL se consideran de sensibilidad intermedia y a las de CMI mayor de 1 µg/mL se consideran resistentes⁸⁹. Aunque la sensibilidad a penicilina esté disminuida, dosis altas de penicilina o amoxicilina pueden seguir siendo eficaces, de ahí que el tratamiento inicial para las otitis, cuando se decide antibiótico, pueda ser con amoxicilina a dosis altas.

Respecto a la resistencia del neumococo a los antibióticos macrólidos existen dos mecanismos⁹⁰. Uno de ellos es debido a la modificación de la diana o sitio de unión del macrólido al ribosoma, punto de acción de este tipo de antibióticos en donde inhibe la síntesis de proteínas. Este mecanismo origina además resistencia cruzada a todos los macrólidos, a la clindamicina y a la estreptogramina B, denominándose a este fenotipo de resistencia MLSB (del inglés *Macrolides-Lincosmides-Streptogramin B*). El otro mecanismo de resistencia se debe a una bomba de expulsión activa del antibiótico codificada por los genes MEF, también llamado fenotipo M, que confiere resistencia a los macrólidos con anillos de 14 (eritromicina, claritromicina) y 15 átomos de carbono (azitromicina), pero no a los de 16 átomos (espiramicina) ni a la clindamicina. El fenotipo MLSb suele generar mayores niveles de resistencia a macrólidos (CMI ≥ 32 mg/L) que el fenotipo M (CMI 1-16 mg/L). En España y resto de países europeos la mayoría de los neumococos resistentes a macrólidos presentan el fenotipo MLSb, mientras que en Estados Unidos el fenotipo M es el más prevalente.

La resistencia a tetraciclinas se origina por una protección del ribosoma por un mecanismo no aclarado mediada por los genes tet(M) y tet(O)⁹¹.

La resistencia al cloranfenicol se debe a la producción de un enzima (cloranfenicol acetiltransferasa) que cataliza la conversión del cloranfenicol a derivados que no se pueden unir a la subunidad 50S y que por lo tanto no pueden inactivar la peptidil transferasa⁹¹.

En el caso del trimetoprim la resistencia se debe a una sustitución de un único amino ácido en el gen que codifica la dihidrofolato reductasa (DHFR). La resistencia al sulfametoxazol es debida a alteraciones (duplicaciones) en el gen que codifica para la dihidropteoratosintetasa (DHPS)⁹¹.

Respecto a las fluoroquinolonas, existen resistencias a ciprofloxacino mediadas por una serie de mutaciones progresivas en los genes que codifican las girasas y topoisomerasas del neumococo implicadas en la replicación del ADN bacteriano^{91,92}.

En general, el porcentaje de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a levofloxacino, ciprofloxacino y moxifloxacino, que son las más utilizadas en adultos, se mantiene en niveles muy bajos. En el caso de los niños no tienen una clara indicación para la OMA (no así en la conjuntivitis en forma de colirio), salvo en el caso de cepas multirresistentes y utilizadas como uso compasivo.

Los glucopéptidos, vancomicina y teicoplanina principalmente, que actúan a nivel de la síntesis de la pared bacteriana impidiendo la polimerización del péptidoglicano no son antibióticos de primera elección para el tratamiento de la enfermedad neumocócica. Se consideran como alternativa en caso de resistencia a betalactámicos y hasta la actualidad no se han descrito cepas de neumococo resistentes.

1.3. Vacunas antineumocócicas

Existen comercializadas diferentes tipos de vacunas antineumocócicas. Por una parte está la vacuna polisacárica no conjugada, portadora de los polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F, que son los que más frecuentemente se asociaron con enfermedad invasiva. Esta inmunización no es efectiva en niños menores a dos años y no genera memoria. Se ha estado utilizando en niños mayores preimplante coclear y en adultos, pero hoy en día se ha sustituido en la mayoría de sus indicaciones por la vacuna polisacárida conjugada.

La vacuna polisacárica conjugada tiene como diferencia respecto a la anterior que los polisacáridos capsulares van unidos a una proteína transportadora produciendo inmunidad en niños pequeños y que dejan memoria inmunitaria.

La primera que se comercializó fue la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (PCV7) con los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Fue introducida en nuestro país en 2001.

Posteriormente, y debido a la emergencia de nuevos serotipos que ocuparon el vacío en el nicho ecológico que dejó el efecto de la primera, se añadieron los serotipos 1, 5 y 7F, comercializándose una vacuna 10-valente que llevaba los polisacáridos sobre una proteína transportadora de *H. influenzae*, con lo cual se describió un efecto sumatorio de protección

frente a *H. influenzae* y que apenas se comercializó en nuestro medio. Casi simultáneamente se comercializó la vacuna polisacárida conjugada 13-valente (PCV13) con los serotipos de la heptavalente más el 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A, y es ésta la que se introdujo en nuestro país en el año 2010.

Esta política sanitaria de vacunación se introdujo para evitar la enfermedad neumocócica invasiva y son las instituciones sanitarias las que tienen la obligación de ejercer un seguimiento a largo plazo de sus resultados, tanto monitorizando dichas enfermedades invasivas como controlando los diferentes serotipos presentes en la colonización nasofaríngea. Esto último tiene ciertas dificultades pues las técnicas de laboratorio deben detectar todos los serotipos presentes en cada muestra nasofaríngea y para ello están en constante desarrollo^{93,94}. Además, deberían controlar que los serotipos emergentes no sean más patógenos que los anteriores. El primer calendario vacunal que incluyó la PCV13 en la Comunidad Autónoma del País Vasco fue el de 2016, aunque se empezó a vacunar a los niños nacidos a partir de Julio de 2015.

El calendario vacunal correspondiente a 2017 para la Comunidad Autónoma Vasca es el siguiente:



2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

Vivimos en un entorno en el que se ha pasado del concepto de salud como ausencia de enfermedad a un concepto de salud más amplio, donde se tienen en cuenta múltiples aspectos tanto a nivel individual como a nivel general como sociedad. Así, las personas, ya no sólo quieren curarse o mejorar cuando enferman sino además prevenir las enfermedades. Dentro de este concepto de prevención general, las campañas de prevención primaria mediante vacunación, además de tener que cumplir unos requisitos de equidad y universalidad, tienen que garantizar la seguridad.

La vacunación antineumocócica ha cambiado la biología de los ecosistemas microbianos allí donde se ha utilizado. La actuación preventiva ha hecho que disminuya claramente la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva. Secundariamente, también ha disminuido la incidencia de las enfermedades menos graves, en concreto de la otitis media aguda, que es el tema que nos ocupa en este proyecto de investigación que constituye la presente Tesis Doctoral.

El uso de las vacunas conjugadas también ha hecho que emerjan otros serotipos que se piensa que han venido a ocupar un vacío en el ecosistema que dejaron los serotipos que han ido desapareciendo. Así, la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente ha venido a intentar controlar el crecimiento de serotipos de *S. pneumoniae* virulentos y resistentes que emergieron cuando se extendió el uso de la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente. Por tanto, una vigilancia exhaustiva de lo que ocurre en el panorama microbiológico es imprescindible para la monitorización de la idoneidad de los programas de prevención de las infecciones mediante la vacunación.

Si nos centramos en el área geográfica en la que desarrollamos nuestra labor asistencial, docente e investigadora, no encontramos con dos circunstancias a tener en cuenta.

Primera, las autoridades sanitarias prometieron la introducción de la vacunación antineumocócica universal en la Comunidad Autónoma Vasca en el año 2013, pero no se llevó a cabo hasta el año 2016 por motivos fundamentalmente económicos, en contra de la opinión de los expertos consultados y del Comité Asesor de Vacunas del País Vasco. Así, en enero del año 2016 se inició la vacunación universal al introducir dicha vacuna en el calendario vacunal infantil, con dosis a los 2, 4 y 11 meses de edad.

Segunda, son muy numerosas las publicaciones sobre los cambios en el equilibrio microbiológico, pero escasas las aportaciones sobre la repercusión clínica de los gérmenes emergentes, tanto de síntomas como de repercusión audiométrica y otoscópica, con la excepción de la enfermedad neumocócica invasiva en el ámbito de la Pediatría.

Motivos ambos que entendemos justifican el desarrollo de un proyecto de investigación dirigido al conocimiento actual de la afectación otológica por *S. pneumoniae*, en sus aspectos diagnósticos, clínicos y microbiológicos.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

3.1. Hipótesis general

1. La otitis media aguda supurada por *S. pneumoniae* tiene una morbilidad clínica y funcional diferente a la producida por *S. pyogenes*.
2. Las características epidemiológicas y clínicas de la otitis media aguda supurada causada por los serotipos de *S. pneumoniae* contenidos en la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente son diferentes a las de las otitis causadas por serotipos no vacunales.

3.2. Hipótesis nula

3. La otitis media aguda supurada por *S. pneumoniae* tiene una morbilidad clínica y funcional similar a la producida por *S. pyogenes*.
4. Las características epidemiológicas y clínicas de la otitis media aguda supurada causada por los serotipos de *S. pneumoniae* contenidos en la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente son similares a las de las otitis causadas por serotipos no vacunales.

3.3. Hipótesis operativa

El estudio clínico y funcional de los niños con otitis media aguda supurada mostrará diferencias clínicas según el serotipo de *S. pneumoniae* origen de la infección.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Este proyecto de investigación tiene los siguientes objetivos:

4.1. Objetivo principal

Describir las características clínicas de las otitis medias agudas supuradas por *S. pneumoniae* en niños menores de 14 años durante los años 2013 a 2016, ambos inclusive, en Gipuzkoa, España.

4.2. Objetivos secundarios

- Comparar las características clínicas de las otitis medias agudas supuradas por *S. pneumoniae* con las producidas por *S. pyogenes*.
- Analizar los serotipos identificados de *S. pneumoniae*.
- Relacionar los serotipos identificados de *S. pneumoniae* con las diferencias en la clínica.
- Determinar la idoneidad de la impedanciometría para diagnosticar la presencia de exudado en el oído medio.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo, observacional, de cohortes, donde se recogieron datos de dos cohortes diferentes: una, de niños con OMA causada por *S. pneumoniae* y otra de niños con OMA por *S. pyogenes*.

Asimismo, se recogieron los datos de niños sin patología otológica (grupo control) que asistieron a la consulta en el mismo espacio temporal para establecer los datos audiométricos e impedanciométricos de normalidad para nuestro entorno y nuestro equipo de audiolgía y poder comparar los resultados.

El estudio se inició en septiembre de 2013 y se finalizó tras la obtención de una muestra de al menos 50 niños por cada cohorte, en febrero de 2017.

Las muestras fueron tomadas por los médicos que atendieron en primera instancia a los pacientes: pediatras o médicos de atención primaria o de los servicios de Urgencias.

El Servicio de Microbiología, desde su sección de cultivos óticos, informó con una periodicidad de tres veces por semana a la doctoranda, Marta Abrego, y su colaborador, Unai Hernández, a través del correo electrónico corporativo de los casos positivos para *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*.

Se llamaron consecutivamente a los niños afectados por ambos microorganismo hasta reclutar el número de pacientes que la consulta de otorrinolaringología pudiera asumir, hasta un máximo de seis niños a la semana. Unai Hernández estableció contacto telefónico con los responsables de los pacientes explicando el proceso del estudio y solicitando la participación. Cuando la participación fue aceptada, se realizó una historia clínica completa de manera telefónica y se concertó una primera cita en el Servicio de Otorrinolaringología, con la doctoranda.

En la primera visita se volvió a explicar verbalmente la información concerniente al estudio, se entregó el consentimiento informado, que se recogió firmado el mismo día o en la siguiente visita, a voluntad del progenitor o tutor del niño. Se realizó historia clínica completa, exploración otorrinolaringológica completa, incluida otoscopia y video-otoscopia

cuando era posible, audiometría adaptada a la edad y timpanometría. Se concertó una cita de revisión en seis semanas.

En la segunda visita se recogió el consentimiento firmado en el caso de que no lo hubieran entregado previamente y se realizaron las mismas pruebas que en la visita anterior. Al finalizar, a aquellos participantes que precisaban de seguimiento se les ofreció la posibilidad de seguimiento en la consulta especializada hospitalaria, y en caso de preferir control en su centro de referencia se introdujeron en su historia clínica informática las indicaciones pertinentes para su pediatra de referencia.

Para tener la referencia de la normalidad en nuestro medio, se tomaron los datos audiométricos e impedanciométricos de un grupo de niños que acudieron en el mismo periodo de tiempo a la consulta de ORL con patología no otológica y a los que sistemáticamente se les realizó una exploración completa. Se revisaron todas las historias de primera visita a dicha consulta de ORL desde septiembre de 2013 hasta completar un número mínimo de 50 casos, 100 oídos, que cumplieran los criterios de inclusión.

Todas las exploraciones físicas en la primera y segunda visita se realizaron por la doctoranda. Siendo conscientes de que la valoración otoscópica es subjetiva, se intentó realizar una video-otoscopia de todos los niños (mientras fue posible por colaboración o anatomía del conducto auditivo externo) con grabación y extracción de fotograma de la exploración para que pudiera ser revisado y para documentar la investigación.

5.2. Ámbito y población del estudio

Desde septiembre de 2013 hasta enero de 2017 se incluyeron en el estudio los niños con una edad menor a 14 años (155 meses o menos), en los que, teniendo un cultivo de secreción ótica obtenido en el contexto de una OMA supurada, éste fuera positivo a *S. pneumoniae* o *S. pyogenes*, solos o como coinfección entre ellos o con otros gérmenes y, además, aceptaran acudir a la consulta de ORL para participar en las dos fases del estudio.

Los cultivos fueron tomados tanto en las consultas de los Centros de Salud de las comarcas de Donostialdea, Tolosaldea (excepto Azpeitia, Azkoitia, Beizama y Errezil) y Bidasoa como de los Servicios de Pediatría, especialmente de Urgencias, del HUD en el año 2013 a las

que se fueron incorporando las consultas de las comarcas del Goierri, Bajo Deba y Urola en 2014.

Los tratamientos para la OMA fueron instaurados por los pediatras correspondientes, tanto de Atención Primaria como del Servicio de Urgencias, siendo estos tratamientos independientes para la inclusión o exclusión del estudio y objeto de estudio posterior.

El estudio se ha realizado en el Hospital Universitario Donostia (HUD), que cubre la asistencia sanitaria de la población de la provincia de Gipuzkoa como hospital de referencia.

Han intervenido fundamentalmente tres servicios del hospital:

El Servicio de Pediatría, el cual está ubicado en el ala azul del Edificio Materno-Infantil y que es centro de referencia para toda la provincia de Gipuzkoa.

El Servicio de Microbiología, ubicado en la primera planta del edificio Aránzazu. Recibió para su análisis microbiológico todas las muestras de los pacientes atendidos en los Servicios del HUD y en los Centros de Salud de las comarcas anteriormente descritas. En los años del estudio la media de la población pediátrica atendida por este Servicio de Microbiología fue de unos 85.000 niños, siendo la población media de Gipuzkoa en esos años de unos 708.000 habitantes.

El Servicio de Otorrinolaringología, cuyas consultas externas, lugar donde se han realizado las exploraciones y pruebas complementarias, se hallan situadas en la planta menos uno del Edificio Aránzazu, atiende directamente a la zona de Donostialdea y actúa como centro de referencia a toda la provincia de Gipuzkoa.

5.3. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para la participación en este proyecto de investigación, fueron los siguientes:

- Edad igual o menor a 155 meses, sin límite inferior.
- Haber presentado un cuadro de OMA supurada en al menos un oído en los diez días anteriores a la primera visita. Se tomaron como referencia los días respecto a la fecha

del cultivo, no pudiendo haber pasado más de diez días desde el cultivo a la primera visita en consulta.

- Tener un cultivo positivo para *S. pneumoniae* o *S. pyogenes*, aislándose uno o ambos, solos o en coinfección con otros gérmenes.
- El consentimiento por escrito de padres o tutores para la participación en el estudio.
- La asistencia a las dos fases del estudio con la realización de la historia clínica y la exploración, así como la colaboración en la recogida de los datos epidemiológicos de manera telefónica.

Criterios de inclusión para el análisis de datos audiométricos e impedanciometricos:

- Acudir a una primera consulta de ORL en la consulta habitual la doctoranda por una causa diferente a patología de oído o sospecha de hipoacusia.
- Tener una otoscopia normal (realizada por la doctoranda)

5.4. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para la participación fueron los siguientes:

- El conocimiento de la existencia de una perforación timpánica previa.
- La presencia de un drenaje transtimpánico en el oído afecto.
- La no asistencia a las dos visitas programadas.

Criterios de exclusión para el análisis de datos audiométricos e impedanciometricos:

- Haber padecido OMA de repetición, más de 3 episodios en su vida.
- Haber padecido una OMA en las seis últimas semanas.
- Padecer patología crónica de oído.
- Haber recibido tratamiento oncológico con radioterapia o quimioterapia.
- Ser un paciente sindrómico o con malformaciones craneofaciales.

5.5. Definiciones

OMA: inflamación y efusión en el oído medio de inicio súbito, a menudo acompañada de síntomas sistémicos como fiebre o dolor compatibles con infección.

OMA supurada: infección aguda de oído medio, generalmente acompañada de síntomas generales como fiebre y otalgia, que llega a la fase supurativa, la cual consiste en la difusión de contenido purulento al conducto auditivo externo, bien por un aumento de la permeabilidad timpánica o bien por la aparición de una perforación timpánica, seguida de una mejoría de los síntomas generales.

Otorrea: presencia de secreción húmeda en conducto auditivo externo diferente al cerumen, de aspecto tanto mucoide como purulento.

OMA de repetición: Haber padecido al menos tres episodios de OMA en seis meses o al menos cuatro episodios en un año.

Recaída en las primeras seis semanas: cuadro agudo de fiebre o dolor o supuración, o cualquiera de sus combinaciones, acompañado de una otoscopia compatible que haya requerido tratamiento antibiótico a criterio del pediatra que lo ha atendido.

Drenaje transtimpánico: dispositivo de diferente material (teflón, polietileno, titanio, etc.) que, disponiendo de un orificio interno, se coloca quirúrgicamente a través del tímpano con el único objeto de ventilar el oído medio.

Audiometría: medición del umbral auditiva monoaural por frecuencias. Se mide en dB y se expresa en una curva auditiva, en la que se refleja dicha capacidad tanto cuando se presenta el estímulo auditivo por vía ósea (mediante vibrador mastoideo) como por vía aérea.

Impedanciometría: medición en daPa de la complianza de la membrana timpánica.

5.6. Medidas

Se les realizó una historia clínica con toma de datos telefónica por parte de UHD.

Acudieron en dos ocasiones al Servicio de ORL del HUD, donde se les realizó una historia completa ORL, audiometría e impedanciometría en los primeros 10 días tras la toma del cultivo y a las seis semanas. Esta exploración en consulta se realizó por un único explorador, la doctoranda, y las pruebas de audiometría e impedanciometría se realizaron por un único equipo de audiólogos, el usual del Servicio de ORL de HUD.

Para la realización de la audiometría se utilizó un sistema de audiometría adaptado a la edad y a la colaboración de cada participante, mediante audiometría por reflejo de orientación condicionada, peep show o por audiometría tonal liminar, mediante estimulación aural independiente por auriculares, con el audiómetro Grason Stadler, modelo GSI_61.

La impedanciometría se realizó a todos los niños que no tenían perforación mediante un impedanciómetro Interacoustics modelo audiotest 410 calibrado, con estímulo a 226+/-3 Hz de frecuencia.

Los datos se recogieron en una base de datos Access diseñada a tal efecto.

La recogida de datos se realizó de manera ciega a los serotipos de neumococo, que sólo se han conocido tras cerrar la base de datos, esto es, la doctoranda no ha sabido el serotipo del neumococo que estaba afectando al niño hasta recoger todos los datos.

5.7. Variables

Se recogieron variables de diferentes tipos:

- Identificativas: nº de historia, nombre y dos apellidos
- Epidemiológicas: fecha de nacimiento, edad en meses, fecha de obtención de la muestra, sexo, existencia de hermanos, asistencia a guardería/colegio
- Condiciones clínica previas: alergia a medicamentos, alergia a alimentos (alimento al que es alérgico), antecedente de neumonía, bronquitis o asma, inmunosupresión, antecedente de reflujo gastro-esofágico, alteración anatómica, cromosomopatías, lactancia materna, asistencia a guardería en la edad preescolar, uso actual de chupete, infección de vías altas de repetición, ronquido habitual presente, insuficiencia respiratoria nasal, hipertrofia adenoamigdalar, antecedente de amigdalitis de repetición, antecedentes de drenaje transtimpánico, adenoidectomía previa, sospecha de hipoacusia, retraso del lenguaje, retraso del crecimiento, antecedente de atopia, exposición pasiva al tabaco en el hogar, antibiótico previo en las 6 semanas previas con amoxicilina, amoxicilina-clavulanico, macrólido u otros.
- Inmunización: vacunación correcta acorde al calendario vacunal de la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) y vacunación frente a neumococo con la vacuna conjugada 13-valente (PCV13).
- Variables otológicas específicas: otitis medias agudas (OMA) previas, nº de OMA previas (se recogió el dato de si más de cinco OMA previas), OMA de repetición, primera otitis media aguda antes de los seis meses de edad, antecedentes familiares

de OMA, familiar con OMA, fecha de la otitis, fecha de la primera visita, días entre la visita y OMA, días entre la muestra y la visita, lado afecto, bilateral, presencia de fiebre, duración de la fiebre en horas con fiebre, fiebre máxima, presencia de rinitis, otalgia asociada, llanto, rechazo de la alimentación, vómitos, cefalea, odinofagia, cultivo positivo a *S. pneumoniae*, cultivo positivo a *S. pyogenes*, serotipo/genotipo de *S. pneumoniae* (campos ciegos hasta el cierre de la base de datos), presencia de coinfección, tipo de coinfección, tratamiento previo con amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, macrólido y otros, curación en la primera visita (definida como ausencia de secreción), recaída en las seis primeras semanas, otoscopia de oído afecto y contralateral en la primera y segunda visitas, realización de videoscopia en ambas visitas, localización de la perforación timpánica en del oído afecto y contralateral en ambas visitas, impedanciometría cualitativa en DPA de oído afecto y contralateral en ambas visitas, impedanciometría cuantitativa y cualitativa en modelos de curva de Jerger de oído afecto y contralateral en ambas visitas, media de audición en dB en oído afecto y contralateral en ambas visitas, audición en dB para frecuencia 500 Hz, 1.000 Hz, 2.000 Hz y 4.000 Hz en oído afecto en ambas visitas.

5.8. Identificación de los microorganismos

5.8.1. Cultivo

Las muestras de exudados óticos procedentes de los pacientes del estudio se sembraron en medios de cultivo enriquecidos (agar sangre y agar chocolate) y se incubaron a 35°C durante 18-24 horas en atmosfera suplementada con el 5%de CO₂.

Se identificaron presuntivamente como especie los *S. pyogenes* (colonia con un halo trasparente alrededor o colonias beta-hemolíticas) y *S. pneumoniae* (colonias con un halo verdoso alrededor o colonias alfa-hemolíticas) por su aspecto morfológico tras cultivo en agar-sangre.

Los *S. pyogenes* (o estreptococos del grupo A) se identificaron mediante el test de susceptibilidad a bacitracina. Para realizar este test se colocó un disco con una carga de 0,04 U.I. de bacitracina sobre una placa de agar-sangre sembrada con el estreptococo beta-hemolítico a identificar. Se incubó a 35°C durante 24 horas en una atmósfera enriquecida

con CO₂ al 5%. Se consideró una identificación como positiva (*S. pyogenes*) si se observaba un halo de inhibición de cualquier tamaño alrededor de disco de bacitracina.

Las colonias beta-hemolíticas resistentes a bacitracina se aglutinaron con antisueros para establecer el grupo de Lancefield del estreptococo beta-hemolítico, ya que algunos *S. pyogenes* del grupo A (*S. pyogenes*) pueden ser en ocasiones resistentes a bacitracina⁹⁵.

Las cepas de *S. pneumoniae* se identificaron mediante el test de susceptibilidad a optoquina (clorhidrato de etilhidrocupreína,). Para realizar este test se colocó un disco con una carga de 5 µg de optoquina sobre una placa de agar-sangre sembrada con el estreptococo alfa-hemolítico a identificar. Se incubó a 35°C durante 24 horas en una atmósfera enriquecida con CO₂ al 5%. Se consideró una identificación como positiva (*S. pneumoniae*) si se observaba un halo de inhibición >14 mm alrededor de disco de optoquina. Posteriormente la identificación de estos *S. pneumoniae* se confirmó mediante la serotipificación con una múltiplex-PCR y posterior confirmación del serotipo mediante la reacción de Quellung.

5.8.2 Serotipificado de *S. pneumoniae*

En este estudio se realizaron dos técnicas para la tipificación de *S. pneumoniae*: una multiplex-PCR capaz de identificar 92 serotipos de neumococo⁹⁴ y la reacción del Quellung, considerada como la técnica de referencia para el serotipificado de *S. pneumoniae*.

La técnica inicial de serotipificado fue la multiplex-PCR. Los serotipos identificados mediante esta técnica fueron confirmados mediante la reacción del Quellung.

5.8.2.1 Tipificado mediante Multiplex-PCR

El tipificado molecular consiste en la detección mediante PCR de los genes específicos que codifican las capsulas de los distintos serotipos. Para ello es necesario el uso de primers capaces de amplificar específicamente a un único tipo capsular (serotipo), amplificado que posteriormente será detectado por electroforesis capilar, capaz de diferenciar amplificados con una diferencia en su tamaño de hasta un nucleótido.

El equipo del Servicio de Microbiología diseñó una estrategia de tipificado de *S. pneumoniae* basada en una única reacción múltiple. El diseño de la secuencia de los primers se basó en

las secuencias disponibles en GenBank utilizando el software incluido en el paquete informático BioTool Kit (BioSupplyNet, California, USA). Los primers se marcaron además alternativamente con tres diferentes fluoróforos (FAM, HEX, NED) para facilitar la detección del tamaño del amplificado. En función de los tamaños de los amplificados se establecieron los serotipos (cada serotipo daba un amplificado de un tamaño concreto)

La extracción del ADN de los aislamientos se realizó hirviendo durante 15 min una suspensión no ajustada del aislamiento a estudiar y posterior centrifugación a 8.000 r.p.m. durante 2 minutos. Tres microlitros (μL) del sobrenadante se utilizaron en la reacción de PCR.

La mezcla de primers se realizó añadiendo la misma cantidad (10 μL) de cada uno de los 52 pares de primers diseñados a una concentración de 100 μM .

La reacción de PCR se llevó a cabo en un volumen final de 25 μL , que incluían 12,5 μL de QIAGEN Multiplex PCR Master Mix, 7 μL de agua destilada, 2,5 μL de la mezcla que contenía todos los primers correspondientes a los 92 serotipos, y 3 μL del ADN extraído mediante hervido. Las condiciones de la PCR fueron: 15 min a 95°C de activación inicial; 35 ciclos de 1 minuto a 95°C de desnaturalización, 1 minuto a 58°C de alineamiento de los primers y 1 minuto a 72°C de extensión; con una elongación final de 10min a 72°C.

Posteriormente se realizó el análisis del tamaño de los amplificados mediante electroforesis capilar cuyos tamaños oscilaba entre los 84 y los 650 bp intercálándose alternativamente los diferentes fluoróforos (Tabla 1).

Tabla 1. Serotipos de *S. pneumoniae* detectados mediante la multiplex-PCR y tamaños de los amplificadores correspondientes a cada serotipo o grupo de serotipos.

| Serotipos | Tamaño del amplificado (bp) | Marcaje primer 5' |
|-------------------|-----------------------------|-------------------|
| 14 | 84 | HEX |
| 8 | 94 | NED |
| 7B,7C,40 | 101 | FAM |
| 9L,9N | 111 | HEX |
| 21 | 122 | NED |
| 34 | 130 | FAM |
| 25A,25F,38 | 140 | HEX |
| 10A,10B,10C,10F | 151 | NED |
| 43 | 160 | FAM |
| 9A,9V | 172 | HEX |
| 22A,22F | 181 | NED |
| 3 | 191 | FAM |
| 15B,15C | 201 | HEX |
| 6A,6B,6C,6D | 211 | NED |
| 18A,18B,18C,18F | 220 | FAM |
| 36 | 230 | HEX |
| 27 | 240 | NED |
| 29 | 251 | FAM |
| 23F | 260 | HEX |
| 19A | 269 | NED |
| 33C | 278 | FAM |
| 20 | 292 | HEX |
| 31 | 301 | NED |
| 23A | 314 | FAM |
| 13 | 328 | HEX |
| 19B,19C | 338 | NED |
| 11A,11D,11F | 348 | FAM |
| 32A,32F | 357 | HEX |
| 35A,35C,42 | 367 | NED |
| 35F,47F | 375 | FAM |
| 2 | 383 | HEX |
| 11B,11C | 392 | NED |
| 17F | 402 | FAM |
| 41A,41F | 413 | HEX |
| 47A | 423 | NED |
| 4 | 433 | FAM |
| 5 | 443 | HEX |
| 33A,33F,37 | 453 | NED |
| 45 | 463 | FAM |
| 6C,6D | 473 | HEX |
| 35B | 483 | NED |
| 7A,7F | 491 | FAM |
| 16A | 501 | HEX |
| 19F | 523 | NED |
| 48 | 532 | FAM |
| 39 | 544 | HEX |
| 1 | 555 | NED |
| 24A,24B,24F | 569 | FAM |
| 28A,28F | 578 | HEX |
| 15A,15F | 598 | NED |
| 16F | 606 | FAM |
| 17A | 615 | HEX |
| 12A,12B,12F,44,46 | 627 | NED |
| 33B,33D | 640 | FAM |
| 23B | 650 | HEX |

5.8.2.2 Reacción de Quellung

La reacción de Quellung o Neufeld descrita en 1902 consiste en la visualización de la cápsula “hinchada” al precipitar los polisacáridos capsulares en presencia de anticuerpos específicos. Hoy en día continúa siendo el “gold estándar” para el tipificado de *S. pneumoniae*.

La metodología del serotipificado mediante esta técnica brevemente consistió en:

- Se realizó una suspensión del *S. pneumoniae* en caldo Todd-Hewitt (0,5 McFarland), que se colocó en un portaobjetos de vidrio (tantas gotas de la suspensión como el número de antisueros que se pensara probar).
- Una vez seca la alícuota del antígeno, se le añadió un 1 µL del antisuero correspondiente (los antisueros utilizados procedían del Statens Serum Institute de Copenhague, Dinamarca, centro de referencia de la OMS para serotipificado de *S. pneumoniae*).
- Antes de que se secase se colocó sobre ellos un cubreobjetos con una gota de una suspensión acuosa de azul de metileno al 1% que sirvió como fondo de contraste.
- Se observó al microscopio a un aumento de 100x en inmersión y se identificó el serotipo correspondiente si se observaba la típica hinchazón de la capsula.

5.9. Análisis estadístico

En la fase descriptiva del estudio se analizaron las variables categóricas, determinando frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas mediante el estudio de la media, mediana, moda, rango y desviación estándar.

En la fase comparativa de los grupos de neumococos vacunales y los no vacunales (incluidos en la vacuna conjugada 13-valente, serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) entre ellos, con los de *S. pyogenes* y con la normalidad se analizaron las variables categóricas mediante la Chi cuadrado de Pearson o Estadístico exacto de Fisher, y las variables cuantitativas mediante la t de Student para las muestras con distribución normal según la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Cuando no se cumplía la condición de distribución normal se utilizaron pruebas no paramétricas como U de Mann-Whitney y prueba de Willcoxon. Se utilizó la regresión logística para el estudio multivariante. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó como variable referencial la media de dB obtenidos en la audiometría para establecer la comparación entre los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a neumococo y entre ellos y la normalidad.

Se utilizó la siguiente fórmula para la comparación de dos medias:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado (si $\alpha = 0.05$; $Z_{\alpha}=1.960$)
- Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado (si $\beta = 90\%$; $Z_{\beta}=1.282$)
- S^2 = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia.
Con un estudio piloto de 20 niños con OMA a *S. pyogenes* se obtuvo una media de 23,49 dB en la audiometría con una S de 7,50 dB.
- d = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (datos cuantitativos)

Aplicando la formula, el tamaño muestral necesario fue de 12 pacientes por grupo. Con el fin de obtener un tamaño muestral suficiente para conseguir una distribución normal de las variables y describir las hipotéticas asociaciones con mayor validez, se decidió aumentar el tamaño muestral a 50 pacientes en cada grupo.

Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS statistics, versión 20.

5.10. Confidencialidad y consentimiento informado

Los datos personales de los sujetos incluidos son confidenciales y la identidad de los pacientes se ha mantenido anónima durante la realización del estudio de acuerdo con la vigente Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (L.O.P.D. 15/9 1999 de 13 de diciembre de 1999).

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado y el permiso de los padres y/o tutores para la explotación de los datos obtenidos en formato papel (anexo I en castellano y anexo II en euskera), y se entregó la Hoja de Información al Paciente garantizando su comprensión (anexos III en castellano y IV en euskera).

Este proyecto de Investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HUD, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios Éticos

de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, con el código de protocolo: MAO-OMA-2017-01 (anexo V).

5.11. Conflicto de intereses

Se declara que en esta Tesis Doctoral no existe ningún tipo de conflicto de intereses por parte de la doctoranda.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

En el Servicio de Microbiología del HU Donostia, entre los años 2013 y 2016, se realizaron 7.451 cultivos de exudado óticos, con una media de 1.862 cultivos por año. De ellos, en 2.152 (28,9%) se aisló algún germen específico de OMA (Tabla 2). El microorganismo aislado con más frecuencia fue *H. influenzae*, presente en 1.025 (13,8%) exudados óticos; en 134 de ellos (13,1%), conjuntamente con *S. pneumoniae*. El segundo microorganismo más frecuente fue *S. pyogenes*, con 555 (7,4%) aislamientos seguido de *S. pneumoniae*, con 464 (6,2%) aislamientos, casi un tercio de ellos (134 aislamientos, 28,9%) acompañado de *H. influenzae*. Finalmente, *M. catarrhalis* fue aislada en 108 (1,4%) casos.

Tabla 2. Distribución anual de aislamiento de diferentes patógenos bacterianos aislados por cultivo en muestras de exudados óticos en el HU Donostia, 2013-2016.

| Año | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | | Total | |
|--|-----------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|--------------|------|
| | (n=1.659) | | (n=1.891) | | (n=1.929) | | (n=1.972) | | (n=7.451) | |
| Total | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| <i>H. influenzae</i> | 233 | 14,0 | 235 | 12,4 | 283 | 14,7 | 274 | 13,9 | 1.025 | 13,8 |
| <i>S. pyogenes</i> | 134 | 8,1 | 167 | 8,8 | 108 | 5,6 | 146 | 7,4 | 555 | 7,4 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 106 | 6,4 | 116 | 6,1 | 129 | 6,7 | 113 | 5,7 | 464 | 6,2 |
| <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> | 27 | 1,6 | 32 | 1,7 | 45 | 2,3 | 30 | 1,5 | 134 | 1,8 |
| <i>M. catarrhalis</i> | 23 | 1,4 | 19 | 1,0 | 30 | 1,6 | 36 | 1,8 | 108 | 1,4 |

Desde septiembre-2013 hasta enero-2017, se incluyeron en el estudio los niños con una edad menor a 14 años (155 meses o menos), en los que, teniendo un cultivo de secreción ótica obtenido en el contexto de una OMA supurada, éste fuera positivo a *S. pneumoniae* o *S. pyogenes*, solos o como coinfección entre ellos o con otros gérmenes, y además aceptaran acudir a la consulta de ORL para participar en las dos fases del estudio.

Acudieron a la primera visita un total de 122 niños, de los cuales fueron excluidos 20: 18 por no haber acudido a la segunda visita; uno, por haber sido intervenido de adenoamigdalectomía y colocación de drenajes transtimpánicos entre la primera y segunda visita; y otro, por imposibilidad para recuperar los datos. Se llamó a otros dos niños que, con cultivo positivo a *S. pyogenes* aceptaron participar, pero que posteriormente se excluyeron, por hospitalización por complicaciones derivadas de la infección (uno por mastoiditis

bilateral, bacteriemia por *S. pyogenes*, absceso epidural temporal izquierdo e infección respiratoria por adenovirus; y otro por mastoiditis unilateral).

De los casos incluidos, hubo dos que lo hicieron en dos ocasiones. En dichos casos, las otitis se repitieron con un intervalo de 16 meses en uno de los casos (con cultivo positivo para *S. pyogenes* en una y *S. pneumoniae* en la otra), y en el otro de tres meses, con cultivo positivo para *S. pneumoniae* en ambos, pero con serotipos diferentes.

Por lo tanto, en el estudio se incluyeron 102 casos en total, 51 con infección por *S. pneumoniae* y otros 51 por *S. pyogenes*. Ninguno de ellos tuvo coinfección por ambos gérmenes a la vez, aunque sí existió coinfección con otros microorganismos en 19 ocasiones (18,6%): 15 (29%) en el grupo de *S. pneumoniae* y 4 (7,8%) en el de *S. pyogenes* ($p < 0,01$) (Tabla 3). En el grupo de *S. pneumoniae*, hubo 11 casos de infección conjunta con *H. influenzae* ($p < 0,01$), uno con *M. catarrhalis* y con *S. aureus*, además de uno con *H. influenzae* y *M. catarrhalis* y otro con *H. influenzae* y *S. aureus*.

En el grupo de *S. pyogenes* hubo un caso con infección mixta con *M. catarrhalis* y uno con *S. aureus*, además de otro con *H. influenzae* y *S. aureus*.

Tabla 3. Coinfecciones en niños menores de 14 años incluidos en el estudio.

| Coinfección | <i>S. pneumoniae</i> (n=51) | | <i>S. pyogenes</i> (n=51) | | p |
|------------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|-------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| No coinfección | 36 | 70,6 | 47 | 92,2 | <0,01 |
| <i>Haemophilus</i> | 12 | 23,5 | | | |
| <i>Moraxella</i> | 1 | 2,0 | 1 | 2,0 | |
| <i>S. aureus</i> | 1 | 2,0 | 1 | 2,0 | |
| <i>Haemophilus/Moraxella</i> | 1 | 2,0 | | | |
| <i>Haemophilus/S. aureus</i> | | | 2 | 3,9 | |

6.1. Comparación de las OMA causadas por *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*

6.1.1. Variables epidemiológicas

Se midieron las variables demográficas de sexo y edad en meses. Respecto al sexo hubo 53 (52%) niños y 49 (48%) niñas en total; 31 (60,8%) niños y 20 (39,2%) niñas en el grupo de *S. pneumoniae* y 22 (43,1%) niños y 29 (56,9%) niñas en el grupo de *S. pyogenes* ($p=0,112$) (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución por sexos de los niños con OMA incluidos en el estudio

| | Sexo | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
|----------------------|------|-------------------|-------------------|
| <i>S. pneumoniae</i> | Niña | 20 | 39,2 |
| | Niño | 31 | 60,8 |
| <i>S. pyogenes</i> | Niña | 29 | 56,9 |
| | Niño | 22 | 43,1 |
| Total | Niña | 49 | 48,0 |
| | Niño | 53 | 52,0 |

Respecto a la edad de los 102 niños incluidos en el estudio, la media fue de 39,5 meses con un mínimo de un mes y un máximo de 165 meses (13 años y 9 meses). En el grupo de OMA causada por *S. pneumoniae*, la media fue de 41,8 meses (rango: 6 -165 meses). Para el grupo de OMA por *S. pyogenes*, la media fue de 37,4 meses, con un mínimo de un mes y un máximo de 125 meses. No hubo diferencias en ambos grupos ($p=0,58$).

La dispersión de datos de edad, al estar categorizada por meses fue muy importante, por lo que se realizaron grupos de edad para un mejor manejo de los datos. (Figura 6). Así, se dividieron en cuatro grupos: los niños de hasta un año (de 0 a 11 meses), de uno a dos años (de 12 a 23 meses), de dos a cuatro años (de 24 a 47 meses) y mayores de 4 años (de 48 o más meses). Con esta agrupación la distribución de niños por grupo fue la siguiente (Tabla 5): para el grupo total, 16 menores de un año, 27 del segundo año de vida, 22 de 2 a 4 años

y 37 mayores de 4 años. En el grupo de *S. pneumoniae* hubo siete menores de un año, 14 del segundo año de vida, 9 de 2 a 4 años y 21 mayores de 4 años. En el grupo de *S. pyogenes* había nueve menores de un año, 13 del segundo año de vida, 13 de 2 a 4 años y 16 mayores de 4 años. Tampoco se observaron diferencias significativas en la distribución por grupos de edad de las OMA causadas por *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* ($p=0,64$).

Tabla 5. Distribución por edades (expresadas en meses) de los niños incluidos en el estudio.

| Edad (meses) | <i>S. pneumoniae</i> | <i>S. pyogenes</i> | Total |
|--------------|----------------------|--------------------|-------|
| Media | 41,8 | 37,4 | 39,5 |
| Mediana | 36 | 30 | 34 |
| Moda | 10 | 24 | 10 |
| Mínimo | 6 | 1 | 1 |
| Máximo | 165 | 125 | 165 |

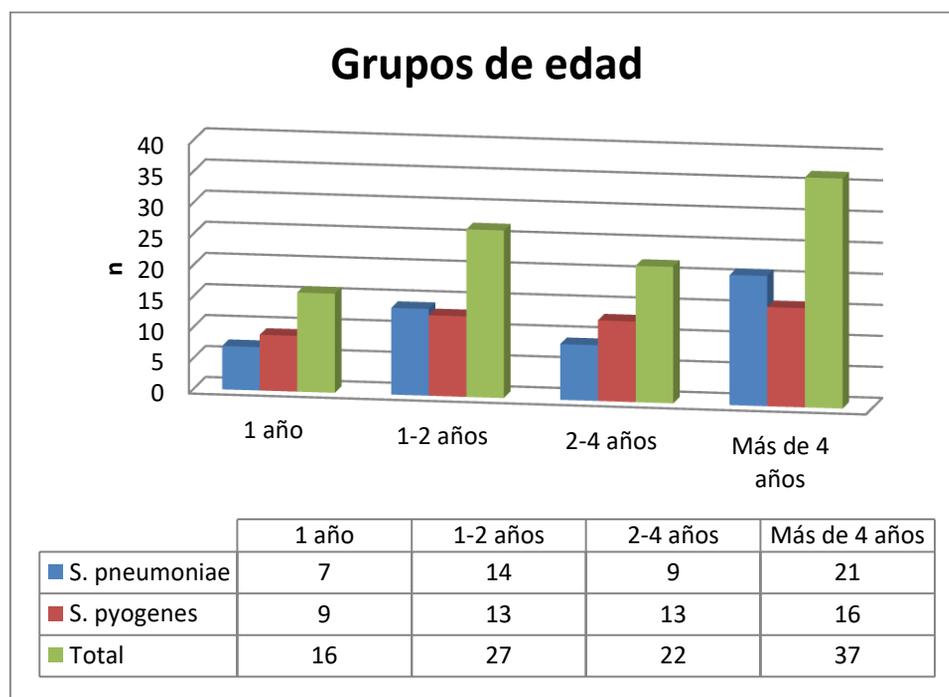


Figura 6. Grupos de edad.

Se estudiaron los antecedentes alérgicos. No hubo alergia a medicamentos en ningún caso y se detectó alergia a alimentos en tres (5,9%) casos del grupo de *S. pneumoniae*. Dos de ellos presentaban alergia al huevo (uno de los cuales tenía además alergia a la proteína de la leche) y en un tercero, con alergia alimentaria, no se especificó el alimento al que era alérgico. En el grupo con OMA por *S. pyogenes*, hubo 2 (3,9%) casos de alergia a alimentos: uno a cacahuets y nueces siendo el otro un caso con celiaquía.

Además, se recogieron los antecedentes vacunales, en concreto, si habían recibido las vacunas correspondientes al calendario vacunal, y dado que la vacuna antineumocócica no estaba incluida en dicho calendario y era de especial interés en este estudio, se recogió expresamente este dato, sin especificar si fue la PCV7 o la PCV13 (Tabla 6).

Tabla 6. Estado vacunal de los pacientes con OMA causada por *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*.

| Vacunación | <i>S. pneumoniae</i> | | <i>S. pyogenes</i> | | p |
|------------------|----------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-----|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Según calendario | | | | | |
| Completa | 50 | 98,0 | 50 | 98,0 | 1 |
| Incompleta | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| Antineumocócica | | | | | |
| Sí | 43 | 84,3 | 40 | 78,4 | 0,6 |
| No | 8 | 15,7 | 11 | 21,6 | |

Como antecedentes también se preguntó sobre la afectación familiar por otitis de repetición (Tabla 7). Aunque se observaron más antecedentes de otitis en el grupo de niños con OMA por *S. pyogenes*, especialmente entre las madres, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Tabla 7. Antecedentes familiares de otitis

| Antecedentes familiares de otitis | <i>S. pneumoniae</i> | | <i>S. pyogenes</i> | | p |
|-----------------------------------|----------------------|----------------|--------------------|----------------|------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Sí | 18 | 35,3 | 27 | 52,9 | 0,11 |
| Madre | 9 | 17,3 | 17 | 33,3 | 0,11 |
| Padre | 7 | 13,7 | 4 | 7,8 | |
| Hermano | 2 | 3,9 | 4 | 7,8 | |
| Madre/hermano | 0 | 0 | 1 | 2 | |
| Padre/hermano | 0 | 0 | 1 | 2 | |

Dentro de las enfermedades padecidas con anterioridad se recogieron datos sobre antecedente de bronquiolitis, neumonía, infecciones respiratorias superiores de repetición, amigdalitis de repetición, entendida como dos o más episodios de amigdalitis a lo largo de su vida (Tabla 8). La bronquiolitis y la neumonía fueron más frecuentes en los niños con otitis por *S. pneumoniae* (49% y 15,7% respectivamente) que por *S. pyogenes* (27,5% y 2% respectivamente) ($p=0,04$ y $p=0,031$).

Tabla 8. Antecedentes médicos

| | <i>S. pneumoniae</i> (n=51) | | <i>S. pyogenes</i> (n=51) | | p |
|---------------------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Bronquiolitis | 25 | 49,0 | 14 | 27,5 | 0,04 |
| Neumonía | 8 | 15,7 | 1 | 1,9 | 0,03 |
| IRVS | 23 | 45,1 | 17 | 33,3 | 0,31 |
| Amigdalitis de repetición | 5 | 9,8 | 7 | 13,7 | 0,76 |

En el grupo de condicionantes de salud, entendidos como alteraciones basales o enfermedades crónicas que podrían influir en la frecuencia o evolución de la otitis, se analizó la existencia de alteraciones cromosómicas conocidas, la presencia de alteraciones

anatómicas, la existencia de una inmunodeficiencia conocida, la atopia, el asma, el reflujo gastroesofágico, el ronquido, la insuficiencia respiratoria nasal, la hipertrofia adenoidea, el retraso en el lenguaje y el retraso del crecimiento (Tabla 9). Entre estos condicionantes se observó que la presencia de asma era un condicionante más frecuente en los niños con otitis por *S. pneumoniae* comparado con los afectados por *S. pyogenes* ($p=0,013$). Por el contrario, no se observaron diferencias entre las alteraciones basales o enfermedades crónicas como antecedentes entre ambos grupos de niños con OMA.

Tabla 9. Condicionantes de salud

| | <i>S. pneumoniae</i> (n=51) | | <i>S. pyogenes</i> (n=51) | | p |
|---------------------------|------------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|-------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Alteraciones cromosómicas | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| Alteraciones anatómicas | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Inmunodeficiencia | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| Atopia | 20 | 39,2 | 14 | 27,5 | 0,20 |
| Asma | 16 | 31,4 | 5 | 9,8 | 0,013 |
| Reflujo gastroesofágico | 9 | 17,6 | 11 | 21,6 | 0,8 |
| Ronquido | 20 | 39,2 | 19 | 37,3 | 0,83 |
| Insuf. Respiratoria nasal | 19 | 37,3 | 19 | 37,3 | 1 |
| Hipertrofia adenoidea | 12 | 23,5 | 11 | 21,6 | 0,81 |
| Retraso lenguaje | 12 | 23,5 | 7 | 13,7 | 0,3 |
| Retraso del crecimiento | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 |

No se encontraron diferencias significativas en los antecedentes quirúrgicos que afectan al oído, en concreto la adenoidectomía y la colocación de drenajes transtimpánicos (DTT), en las otitis producidas por ambos microorganismos (Tabla 10).

Todos los casos intervenidos de DTT fueron a su vez intervenidos de adenoidectomía en el mismo acto quirúrgico, y aquellos que fueron intervenidos en dos ocasiones (salvo en un caso del grupo de *S. pyogenes*) fueron reintervenidos también de adenoidectomía.

Tabla 10. Antecedentes quirúrgicos

| | | <i>S. pneumoniae</i> (n=51) | | <i>S. pyogenes</i> (n=51) | |
|-----------------------------|---------|------------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| | | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) |
| Adenoidectomía | 1 vez | 6 | 11,8 | 4 | 7,8 |
| | 2 veces | 7 | 13,7 | 6 | 11,8 |
| Drenajes transtimpánicos | 1 vez | 6 | 11,8 | 3 | 5,9 |
| | 2 veces | 7 | 13,7 | 7 | 13,7 |

También se recogieron variables ambientales que pudieran influir en la fisiopatología de la OMA, como la lactancia materna, la convivencia con hermanos, la escolarización o asistencia a guardería, la exposición pasiva al humo del tabaco y el uso de chupete sin que existieran diferencias entre ambos grupos de otitis (Tabla 11).

Tabla 11. Factores ambientales

| | <i>S. pneumoniae</i> (n=51) | | <i>S. pyogenes</i> (n=51) | | p |
|-----------------------|------------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Lactancia materna | 35 | 68,6 | 42 | 82,4 | 0,16 |
| Hermanos | 31 | 60,8 | 33 | 64,7 | 0,83 |
| Colegio/ guardería | 31 | 60,8 | 31 | 60,8 | 1 |
| Tabaco | 22 | 43,1 | 16 | 31,4 | 0,30 |
| Chupete | 38 | 74,5 | 39 | 76,5 | 1 |

Respecto a los factores que podían condicionar la otitis a estudiar, se recogieron los datos sobre si el niño había presentado otitis previas y el número de estas. También si cumplían los criterios diagnósticos de OMAr, esto es, más de cuatro otitis en el año previo o tres en los seis meses previos. Otro dato que se recogió fue el de si la primera otitis que hubieran padecido fue o no antes de los seis meses de edad. Se preguntó sobre el número de otitis previas, pero hubo dificultades en recoger este dato, pues casi el 20% de las familias no eran capaces de especificar un número y los que daban un dato numérico concreto

dudaban, además de que algunos confundían las otitis previas con el episodio actual (Figura 7). Por ello, además, se recogió el dato de si el niño había padecido al menos cinco otitis, dato que era más fácil de contestar aunque es muy probable que su fiabilidad sea aproximada. Se observó que las otitis medias previas y el antecedente de OMAr eran más frecuentes en los niños con OMA causada por *S. pneumoniae* que por *S. pyogenes* (Tabla 12). Como era previsible que aquellos casos que tenían OMA previas tuvieran también IVRS se midió este dato y se comprobó que así era ($p=0,003$) para el grupo general, pero no estaba tan claro para el grupo de *S. pneumoniae* ($p=0,204$) y sí en cambio en el grupo de *S. pyogenes* ($p=0,028$). Se consideró esta diferencia un artefacto estadístico por el bajo número en algunas de las casillas del grupo de *S. pneumoniae*

Tabla 12. Antecedentes médicos otológicos

| | <i>S. pneumoniae</i> (n=51) | | <i>S. pyogenes</i> (n=51) | | p |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Otitis previas | 45 | 88,2 | 34 | 66,7 | 0,01 |
| 5 o más en su vida | 18 | 35,3 | 8 | 15,7 | 0,03 |
| OMAr | 23 | 45,1 | 12 | 23,5 | 0,03 |
| 1ª Otitis antes de 6 meses | 4 | 7,8 | 3 | 5,9 | 1 |

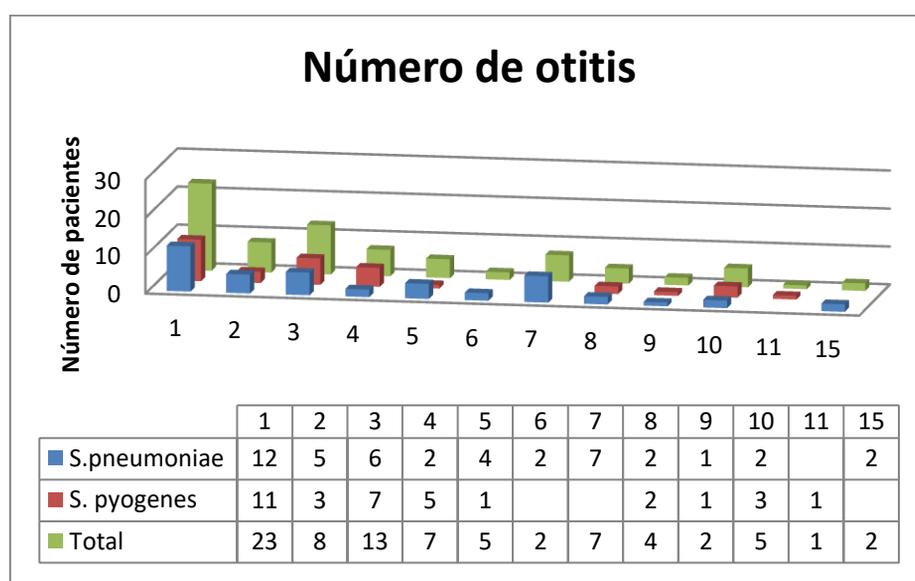


Figura 7. Número de otitis.

Se observó que los niños con otitis por *S. pneumoniae* habían presentado una media de 4,3 ($\pm 3,6$) OMA previas de media, algo más los niños con OMA por *S. pyogenes*, que tuvieron una media de 3,7 ($\pm 3,2$) OMA previas. Esta diferencia en el número de OMA previas no resultó significativa ($p=0,509$).

Sobre el episodio actual de OMA se recogieron datos sobre el lado afecto y si la otitis fue bilateral o unilateral. En caso de otitis bilateral se registró como oído afecto, a efectos de datos impedanciométricos y audiométricos, el oído del que se extrajo la muestra. Se observó que tanto en la otitis por *S. pneumoniae* como por *S. pyogenes* ésta era unilateral en más del 94% de los casos, afectándose de manera semejante ambos oídos ($p=0,61$)

6.1.2. Variables clínicas

Se recogieron los síntomas que presentaron los niños durante el episodio actual de otitis (Tabla 13). Todos tuvieron otorrea, pues esa era una de las condiciones para el estudio. Además, se interrogó sobre la fiebre, rinitis, otalgia, llanto, rechazo del alimento o anorexia, vómitos, cefalea y odinofagia. Se observó que los niños infectados por *S. pneumoniae* tenían con más frecuencia rinitis asociada a la otitis (78,4%) que los infectados por *S. pyogenes* (56,9%) ($p=0,02$); y, por el contrario, los niños afectados por *S. pyogenes* tenían más rechazo al alimento (31,4%) que los infectados por *S. pneumoniae* (3,9%) ($p<0,001$).

Tabla 13. Síntomas asociados a las OMA

| | <i>S. pneumoniae</i> (n=51) | | <i>S. pyogenes</i> (n=51) | | <i>p</i> |
|------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|----------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Fiebre | 19 | 37,6 | 20 | 39,2 | 0,89 |
| Rinitis | 40 | 78,4 | 29 | 56,9 | 0,02 |
| Otalgia | 34 | 66,7 | 27 | 52,9 | 0,15 |
| Llanto | 11 | 21,6 | 11 | 21,6 | 1 |
| Anorexia | 2 | 3,9 | 16 | 31,4 | <0,001 |
| Vómitos | 2 | 3,9 | 5 | 9,8 | 0,43 |
| Cefalea | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Odinofagia | 4 | 7,8 | 3 | 5,9 | 1 |

La información se obtuvo en 20 casos de cada grupo sin que se apreciaran diferencias significativas ni en la temperatura máxima registrada (media 38,8°) ($p=0,35$) ni en la duración en horas (media 63,38 horas) ($p=0,73$) de la fiebre entre las OMA causadas por *S. pneumoniae* y por *S. pyogenes*.

Se contabilizaron los días que transcurrieron entre la toma de la muestra y la primera visita, pues era condición de inclusión que fuera 10 días o menos (Figura 8). Todos cumplieron el requisito y no se vieron diferencias entre ambos grupos ($p=0,69$), siendo la media en ambos casos cercana a los siete días. Ello evidenció que las posibles diferencias encontradas en la primera visita entre las OMA causadas por *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* no podían ser debidas a un mayor tiempo de recuperación en ninguno de los grupos.

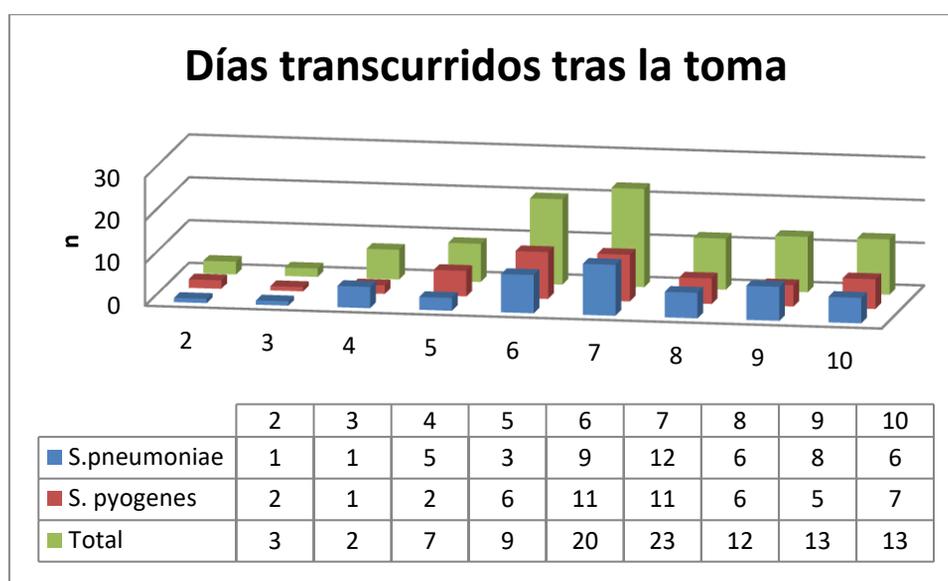


Figura 8. Días transcurridos tras la toma del frotis

Se investigó si los niños habían tomado tratamiento antibiótico en las seis semanas previas a la toma de la muestra (Tabla 14), tanto por otitis como por otra causa, y cuál había sido éste (Figura 9). Más de la mitad de los niños de ambos grupos habían tomado antibióticos en las seis semanas previas al episodio de OMA, sin diferencias entre ambos grupos ($p=0,22$).

Tabla 14. Antibiótico en las seis semanas previas

| | <i>S. pneumoniae</i> (n=51) | | <i>S. pyogenes</i> (n=51) | | p |
|--------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Antibiótico previo | 34 | 66,7 | 27 | 52,9 | 0,22 |
| Amoxicilina | 23 | 45,1 | 17 | 33,3 | |
| Amoxi/clav. | 2 | 3,9 | 5 | 9,8 | |
| Cefalosporina | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Macrólido | 2 | 3,9 | 2 | 3,9 | |
| Amoxi+Amoxi/clav. | 5 | 9,8 | 2 | 3,9 | |
| Amoxi+Macrólido | 2 | 3,9 | 1 | 2,0 | |
| Amoxi+tópico | 0 | 0,0 | 0 | 0 | |
| Tópico | 0 | 0 | 0 | 0 | |

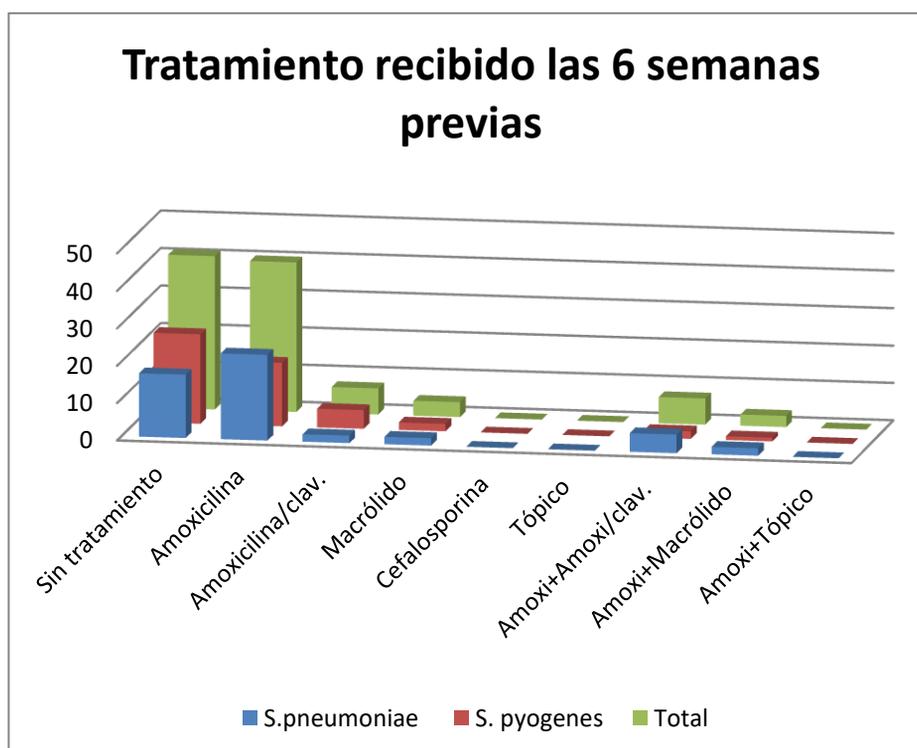


Figura 9. Tratamiento en las seis semanas previas.

El tratamiento del episodio agudo de OMA fue instaurado por su pediatra o médico de referencia. La mayoría de los niños recibieron tratamiento antibiótico (92,5%), siendo la amoxicilina sola, o en combinación con ácido clavulánico, el antibiótico tomado con mayor frecuencia (81/102 casos) (Tabla 15) (Figura 10). Tampoco hubo diferencias entre los dos grupos.

Tabla 15. Antibiótico en el episodio de otitis

| | <i>S. pneumoniae</i> (n=51) | | <i>S. pyogenes</i> (n=51) | | p |
|-------------------|------------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Reciben AB | 47 | 92,2 | 47 | 92,2 | 1 |
| Amoxicilina | 32 | 62,7 | 28 | 54,9 | 0,83 |
| Amoxi/clav. | 8 | 15,7 | 12 | 23,5 | 0,62 |
| Cefalosporina | 1 | 2 | 1 | 2 | |
| Macrólido | 1 | 2 | 0 | 0 | |
| Amoxi+Amoxi/clav. | 1 | 2 | 0 | 0 | |
| Amoxi+Macrólido | 1 | 2 | 0 | 0 | |
| Amoxi+tópico | 1 | 2 | 5 | 9,8 | |
| Tópico | 2 | 3,9 | 1 | 0 | |

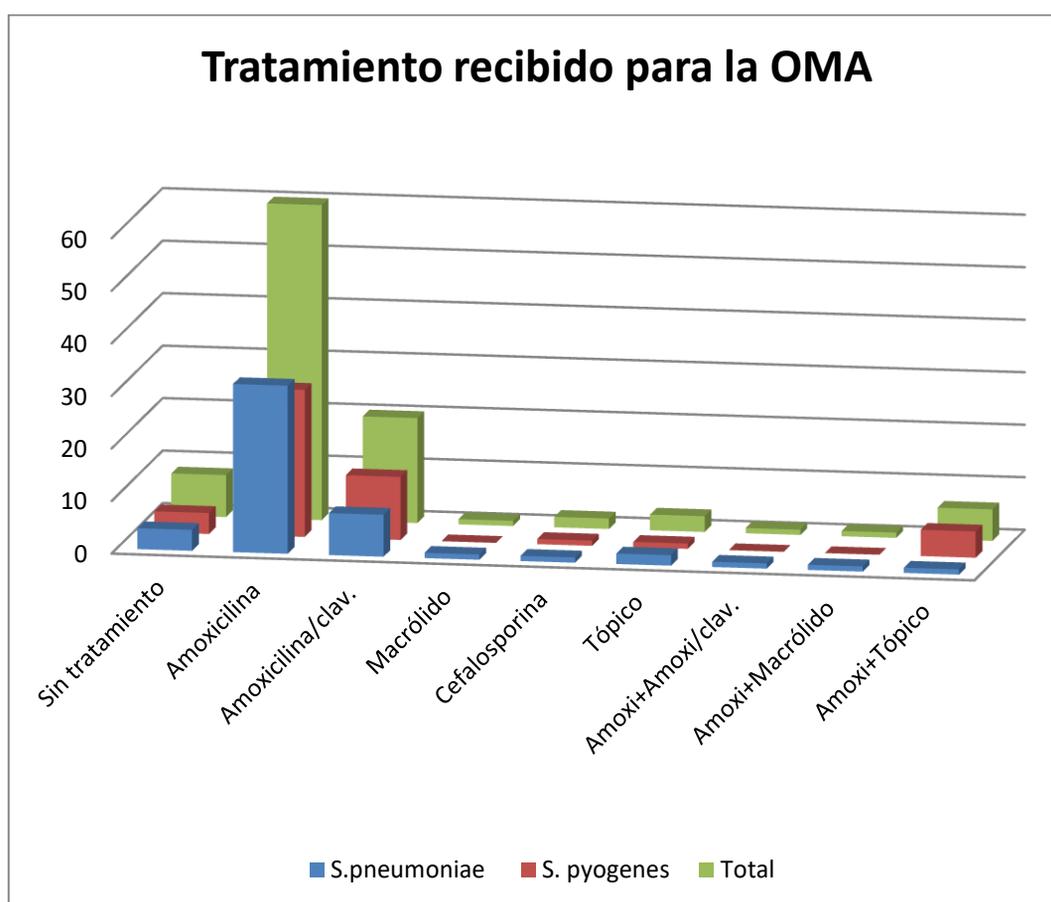


Figura 10. Tratamiento recibido.

Respecto a la evolución clínica, se estudió en ambos grupos si en la primera visita, máximo de 10 días tras la toma de la muestra, persistía la otorrea y si en la segunda visita, en las siguientes seis semanas de la primera visita, hubo recaída (Tabla 16). Se observó que la otorrea en la primera visita en ambos grupos tras instaurar tratamiento era más frecuente cuantos menos días hubieran pasado desde la toma de la muestra ($p=0,002$).

También se pudo constatar que la otorrea en esta primera visita era más frecuente en los niños con OMA por *S. pyogenes* (43,1%) que en los que tenían OMA por *S. pneumoniae* (25,5%) ($p=0,09$). Sin embargo, y como se ha detallado anteriormente, no hubo diferencias en el tiempo transcurrido hasta la primera visita en las OMA causadas por *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*. Al analizar otros condicionantes mediante un estudio multivariado incluyendo el número de días que habían transcurrido desde la toma de la muestra, la coinfección, la

edad, vacunación antineumocócica y el tratamiento recibido se determinó que, independientemente de estas variables, la otorrea era más persistente en infección por *S. pyogenes* que en *S. pneumoniae* ($p=0,03$).

En la segunda vista y como análisis de la evolución clínica, se consideró recurrencia o recaída clínica a la aparición de síntomas compatibles con OMA que el pediatra identificara como tal con la entidad suficiente como para tomar antibiótico de nuevo, tuviese o no una nueva otorrea. No se dispuso de datos para conocer si esta recaída era una verdadera recurrencia o una reinfección. A diferencia de una otorrea más prolongada en la OMA por *S. pyogenes* en la primera visita se observó una mayor tendencia sin significación estadística a la recaída clínica en las OMA por *S. pneumoniae*: 29,4% frente a 17,6% en *S. pyogenes*. De nuevo se consideraron aspectos como la edad, la asistencia a guardería o escolarización, la vacunación antineumocócica, el haber padecido otitis previas, la coinfección o el tratamiento recibido, pero no hubo diferencias entre ambos grupos ($p=0,31$).

Tabla 16. Comportamiento clínico de la otitis: persistencia de otorrea en la 1ª visita y recaída en 6 semanas en la 2ª visita

| | <i>S. pneumoniae</i> (n=51) | | <i>S. pyogenes</i> (n=51) | | <i>p</i> |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|----------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Otorrea en la 1ª visita | 13 | 25,5 | 22 | 43,1 | 0,03 |
| Recaída en la 2ª visita | 15 | 29,4 | 9 | 17,6 | 0,31 |

6.1.3. Resultados en relación con la otoscopia y datos audiométricos

Durante la primera visita, se realizó una otoscopia bilateral, tanto del oído afecto como del contralateral, con impedanciometría y audiometría adaptada a la edad. Si se consiguió obtener respuestas en al menos dos frecuencias entre 500 y 4000 Hz, se realizó la media en dB de dicha audición. Si no se consiguió en al menos dos frecuencias se consideró la audiometría como no válida o no fiable y no se realizó la media, siendo considerados valores perdidos.

Se recogieron los datos de audición por frecuencias para 500, 1.000, 2.000 y 4.000 Hz en el oído afecto en la primera y segunda visita. La impedanciometría se midió en dPa, y se clasificó según Jerger tal y como se describe en la metodología (Anexo 4).

Respecto a la otoscopia, en la primera visita la imagen otoscópica en el oído afecto que más se repitió en el grupo de infectados por *S. pneumoniae* fue la OMM (26 casos, 45,1%), seguida de la otorrea sin perforación (11 casos, 21,6%), mientras que se invirtió el orden en el grupo de *S. pyogenes* (16 y 18 casos, 31,4% y 35,3% respectivamente), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,717$). Ambos tipos de otoscopia fueron el hallazgo más común hasta en un 66,7% de los casos. Se contabilizaron nueve casos con perforación, de los cuales ocho se habían cerrado en la segunda visita. Aparecieron dos casos de perforación en la segunda visita que no la tenían en la primera (uno otoscopia normal y otro otorrea sin perforación)

Durante esa primera visita, en el oído contralateral, en el grupo de *S. pneumoniae* el 47,1% (24 casos) tenía OMM y un 35,3% (18 casos) otoscopia normal mientras que entre los afectados por *S. pyogenes* el 49% (25 casos) tenía OMM y un 21,6 % (11 casos) una otoscopia normal ($p=0,433$). En su conjunto, aproximadamente el 70% de los oídos contralaterales de ambos grupos presentaban una otoscopia anormal.

En la segunda visita realizada a las seis semanas de la primera, la OMM fue la imagen otoscópica más frecuente, tanto en el oído afecto como en el contralateral, tanto en un grupo como en el otro ($p>0,370$ para ambos oídos). Entre los oídos afectados, hubo 19 (18,6%) casos de OMM con abombamiento distribuidos por igual en ambos grupos (11 en el grupo de *S. pneumoniae* y ocho en el de *S. pyogenes* ($p=0,61$)). Siete de ellos provenían de una OMM, seis de ellos de una otorrea sin perforación, tres de una OMM con abombamiento, uno de otoscopia normal, uno de otorrea con perforación y uno de perforación.

Se estudió si tenía relación con que en el intervalo entre las visitas hubiese habido una recaída y se descartó ($p=0,38$), lo que sugería que más que una reinfección, la OMA clínicamente no se había resuelto. Además, en esta segunda visita se contabilizaron tres casos de perforación, una con otorrea acompañante y las otras dos sin otorrea, sin relación con recaída clínica entre las visitas ($p=0,56$) (Anexos VI, VII y VIII).

A pesar de que la distribución por edades en ambos grupos era similar, se estudió el efecto del factor edad en los datos otoscópicos. Se dividieron los casos en mayores o iguales a 48 meses y menores de 48 meses y se comprobó que el comportamiento otoscópico seguía siendo similar para ambas etiologías en cada uno de los grupos de edad ($p>0,230$ para ambos oídos y ambas visitas). Sin embargo, lo que se vio es que, independientemente de la etiología, los niños pequeños tenían peores datos otoscópicos que los niños mayores salvo en el oído afecto en la primera visita, en la que la afectación otoscópica estaba presente por igual en ambos grupos de edad (Tabla 17).

Tabla 17. Diferencias otoscópicas en niños menores de 48 meses (n= 65) y niños de 48 o más meses (n=37).

| | < 48 meses | | 48 o más meses | | p |
|-------------------------------------|------------|------|----------------|------|--------|
| | n | % | n | % | |
| OMM en oído afecto 1ª visita | 32 | 52,5 | 12 | 32,4 | 0,062 |
| Oído normal afecto 1ª visita | 5 | 8,2 | 5 | 13,5 | 0,304 |
| OMM en oído contralateral 1ª visita | 44 | 71,0 | 11 | 29,7 | <0.001 |
| Oído normal contralateral 1ª visita | 14 | 22,4 | 15 | 40,5 | 0,07 |
| OMM en oído afecto 2ª visita | 44 | 69,8 | 10 | 27,0 | <0.001 |
| Oído normal afecto 2ª visita | 13 | 20,6 | 16 | 43,2 | 0,022 |
| OMM en oído contralateral 2ª visita | 46 | 73,0 | 8 | 22,2 | <0.001 |
| Oído normal contralateral 2ª visita | 15 | 23,8 | 20 | 55,6 | 0,002 |

Para estudiar la audición se establecieron los umbrales audiométricos de normalidad para el equipo de audiólogos de nuestro centro a partir de los datos del grupo control. Este grupo consistía en 50 niños sin patología otológica o audiológica que acudieron por otro motivo por primera vez a nuestra consulta en el mismo periodo de tiempo. Se analizaron 100 oídos con otoscopia normal. Se consiguió realizar una impedanciometría en 97 casos, con el resultado de impedancia normal en 91 casos (93,8%), esto es, una curva tipo a, y seis casos con impedancia en presiones negativas, con curva tipo c, en una media de -169,5 dPa de

presión. Ninguno tuvo una curva plana o tipo b. La audición en dB fue similar en ambos oídos y además existía correlación lineal entre ambas mediciones. Se realizó la media de audición de los dos oídos con un resultado de 15,64 dB, (DS \pm 1,92) (rango: 13,30- 25,00 dB).

Respecto a la audición, al comparar ambos grupos, se vio que la audición media en cada oído, en cada visita y por frecuencias, no presentaba diferencias para aquellos infectados por *S. pneumoniae* respecto a los infectados por *S. pyogenes* ($p > 0,15$ en todos los supuestos). Todos los niños tenían una audición por debajo de 40 dB salvo un niño del grupo de *S. pneumoniae*, que tuvo una audición de 51,25 dB en el oído afecto en la primera visita y otro del mismo grupo que tuvo una audición de 43,75 dB en el oído afecto en la segunda visita.

La pérdida de audición media respecto a la normalidad fue de 7,98 dB para el oído afecto y 5,93 dB para el oído contralateral en la primera visita, y 5,85 dB para el oído afecto y 4,70 dB para el oído contralateral en la segunda visita, siendo similar en ambos grupos ($p > 0,15$ para todos los supuestos)

Para el grupo completo, el 57% de los oídos afectados y el 47,7% de los contralaterales tenían una hipoacusia en la primera visita, esto es, oían por encima de 20 dB. Durante la siguiente visita, el 47,2 % y el 38,2 % padecían dicha hipoacusia en el oído afecto y contralateral respectivamente. Ambos grupos microbiológicos se comportaron igual en este parámetro ($p > 0,25$ en todos los casos). Pero al dividir la muestra en dos grupos atendiendo al criterio de edad, se observó que hubo una clara diferencia entre los niños menores a 48 meses y los de 48 meses o más. Independientemente del microorganismo que originó la infección en el oído afecto, la hipoacusia en el oído afecto en la primera visita fue similar en ambos grupos de edad (63,3% vs 48,6% en pequeños y mayores respectivamente, $p = 0,194$). Sin embargo, ésta se recuperó mucho mejor en los mayores de 48 meses al cabo de seis semanas (57,7% vs 32,4% con $p = 0,031$). En el oído contralateral, tanto en la primera visita como en la sucesiva, los niños mayores oyeron mejor (hipoacusia 61,2% vs 29,7% con $p = 0,005$ para la primera visita y 50% vs 21,6% con $p = 0,008$ para la segunda visita)

Al estudiar los datos impedanciométricos se observó que la curva b fue la más frecuente ambos grupos, con una frecuencia del 52%, 44,1%, 47,1% y 45,1 % para los oídos afectados y contralaterales en la 1ª y 2ª visita respectivamente sin que hubiera diferencias en ambos grupos. En la primera visita, la impedanciometría tipo c fue la siguiente más frecuente y en cambio en la 2ª visita la impedanciometría normal iguala a la tipo c en el oído afecto y supera a la tipo c en el oído contralateral sin que tampoco hubiera diferencias entre los grupos.

De nuevo se estudió el efecto del factor edad en los datos impedanciométricos en los mismos grupos de edad. Se comprobó que el comportamiento otoscópico seguía siendo similar para ambas etiologías en cada los grupos de edad de menores y mayores de 48 meses ($p > 0,150$ para ambos oídos y ambas visitas). De nuevo se constató que, independientemente de la etiología, los niños pequeños tenían peores datos impedanciométricos que los niños mayores salvo en el oído afecto en la primera visita, en el que la afectación impedanciométrica estaba presente por igual en ambos grupos de edad, como correspondió a los hallazgos otoscópicos. ($p = 0,15$, $p = 0,016$, $p = 0,019$, $p = 0,029$ para oído afecto y contralateral, en primera y segunda visita respectivamente)

6. 2. Características de las OMA causadas por *S. pneumoniae*

6. 2. 1. Distribución por serotipos de las OMA por *S. pneumoniae*

Una vez descritas las características clínico-epidemiológicas del grupo de OMA por *S. pneumoniae* y tras compararlas con el grupo de OMA por *S. pyogenes*, se pasó a analizar los serotipos que afectaban a cada caso de otitis supurada por neumococo. De 51 casos no se pudieron identificar los serotipos de cuatro, porque se perdieron durante el proceso de congelación. Los 47 restantes se separaron en dos grupos, dependiendo de si el serotipo en concreto estaba presente o no en la vacuna neumocócica conjugada trece-valente o PCV13 (Figura 11). Ninguno de ellos pertenecía al grupo de los serotipos incluidos en la PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F); 16 pertenecían a alguno de los seis serotipos (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) añadidos en la PVC13 (uno al serotipo 1, 14 al serotipo 3 y uno al serotipo 19A).

De los 16 niños con OMA caudas por serotipos vacunales exclusivos de la PCV13, 14 (87,5%) habían recibido la vacuna neumocócica. Comprobando las fechas de nacimiento, 11

habían nacido en el año 2010 o antes, año en el que se introdujo la PCV13. Los tres casos de niños con OMA neumocócica que habían recibido la vacuna PCV13 sufrieron otitis causada por el serotipo 3.

De los 31 niños con OMA causada por serotipos no incluidos en al PCV13, 26 (83,9%) habían recibido la vacuna neumocócica, porcentaje muy similar al de los que tuvieron OMA por serotipos vacunales ($p=1$). Los 31 neumococos de serotipos no pertenecientes a la PCV13 mostraron una distribución fue muy dispersa, siendo el serotipo 23B con cuatro casos el más frecuente, seguido del serotipo 21 con tres casos, los serotipos 10F, 11A, 22A, 22F, 35B y 37 con dos casos cada uno y los serotipos 10A, 12A, 13, 15B, 17F, 23, 24F, 25A, 25F, 6C, 8 y 9L con un caso cada uno, como se especifica en las figuras 11 y 12 y tabla 18.

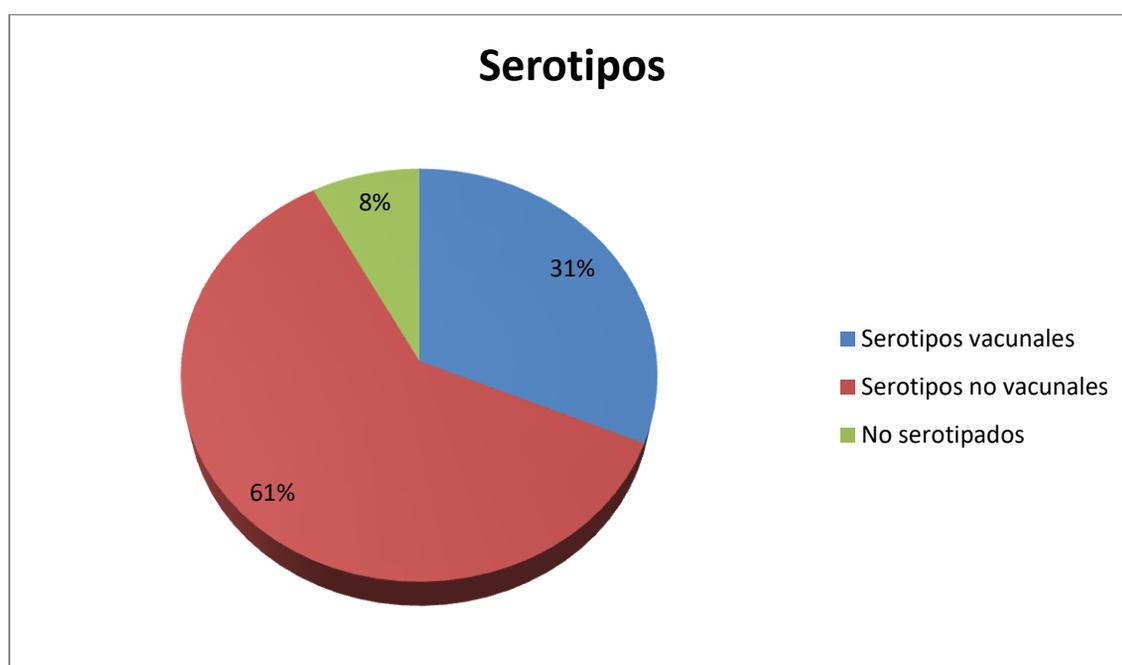


Figura 11. Distribución de serotipos de *S. pneumoniae*

Tabla 18. Serotipos de neumococo

| | Serotipo | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Porcentaje sobre tipificados |
|-------------------|----------------|-------------------|-------------------|------------------------------------|
| Vacunales (PCV13) | 1 | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | 3 | 14 | 27,5 | 29,8 |
| | 19A | 1 | 2,0 | 2,1 |
| No vacunales | 10A | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | 10F | 2 | 3,9 | 4,3 |
| | 11A | 2 | 3,9 | 4,3 |
| | 12A | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | 13 | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | 15B | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | 17F | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | 21 | 3 | 5,9 | 6,4 |
| | 22A | 2 | 3,9 | 4,3 |
| | 22F | 2 | 3,9 | 4,3 |
| | 23 | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | 23B | 4 | 7,8 | 8,5 |
| | 24F | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | 25A | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | 25F | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | 35B | 2 | 3,9 | 4,3 |
| | 37 | 2 | 3,9 | 4,3 |
| | 6C | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | 8 | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | 9L | 1 | 2,0 | 2,1 |
| | No tipificados | 4 | 7,8 | |
| | Total | 51 | 100,0 | 100 |

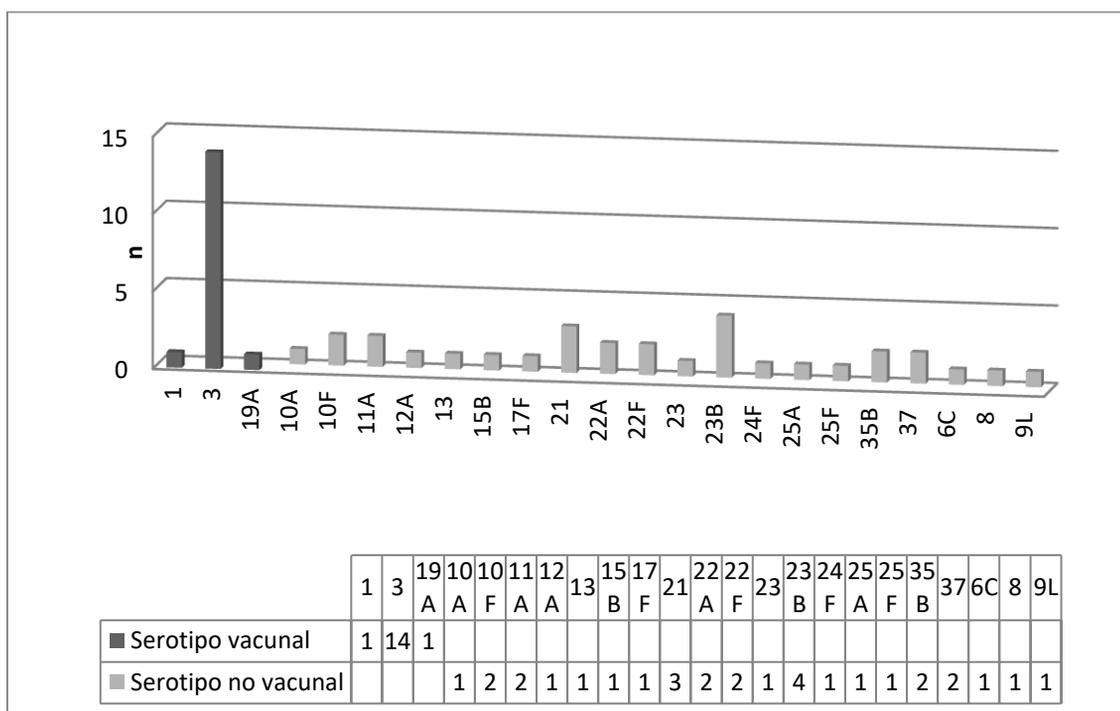


Figura 12. Distribución de los serotipos de *S. pneumoniae* causantes de OMA.

Se realizaron dos comparaciones dentro del grupo de afectados por *S. pneumoniae*, separándolos en dos subgrupos dependiendo de si los serotipos eran vacunales (PCV13) o no. Así, se obtuvo un subgrupo de 16 niños con OMA afectados por un neumococo de serotipo vacunal, de los cuales 14 eran del serotipo 3 mucóide, y otro subgrupo de 31 niños afectados por un serotipo no vacunal.

Se analizó la presencia de coinfección con otras bacterias entre los niños con infección por serotipos incluidos en la PCV13 y por no vacunales, no observándose diferencias entre la frecuencia de aparición de coinfección entre un grupo y otro ($p=0,16$) (Tabla 19).

Tabla 19. Coinfección en OMA causadas por serotipos vacunales y no vacunales *S. pneumoniae*.

| Coinfección | No vacunales (n=31) | | Vacunales (n=16) | | p |
|------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| No coinfección | 20 | 64,5 | 14 | 87,5 | 0,16 |
| <i>Haemophilus</i> | 9 | 29,0 | 1 | 6,25 | 0,13 |
| <i>Moraxella</i> | 1 | 3,2 | | | |
| <i>S. aureus</i> | | | 1 | 6,25 | |
| <i>Haemophilus/Moraxella</i> | 1 | 3,2 | | | |

6.2.2. Epidemiología de la OMA por *S. pneumoniae* distribuida por serotipos vacunales (PCV13) y no vacunales.

Respecto al sexo, se vio que existía una predominancia de otitis en los niños (63,8%) y que no había diferencias entre serotipos vacunales y no vacunales ($p=0,56$) (Tabla 27). Si se tiene en cuenta sólo el serotipo 3, ocho casos fueron en niños y seis en niñas.

La edad mantuvo una distribución dispersa pero asimétrica, claramente significativa ($p<0,001$) pues los casos con serotipos no vacunales fueron más pequeños (media 28,7 y mediana 20 meses) que los infectados por serotipos vacunales (media 67,6 y mediana 64,5 meses). De hecho sólo un niño infectado con el serotipo 3 tenía 11 meses; los 13 restantes pertenecían al grupo de mayores de cuatro años (Figura 13).

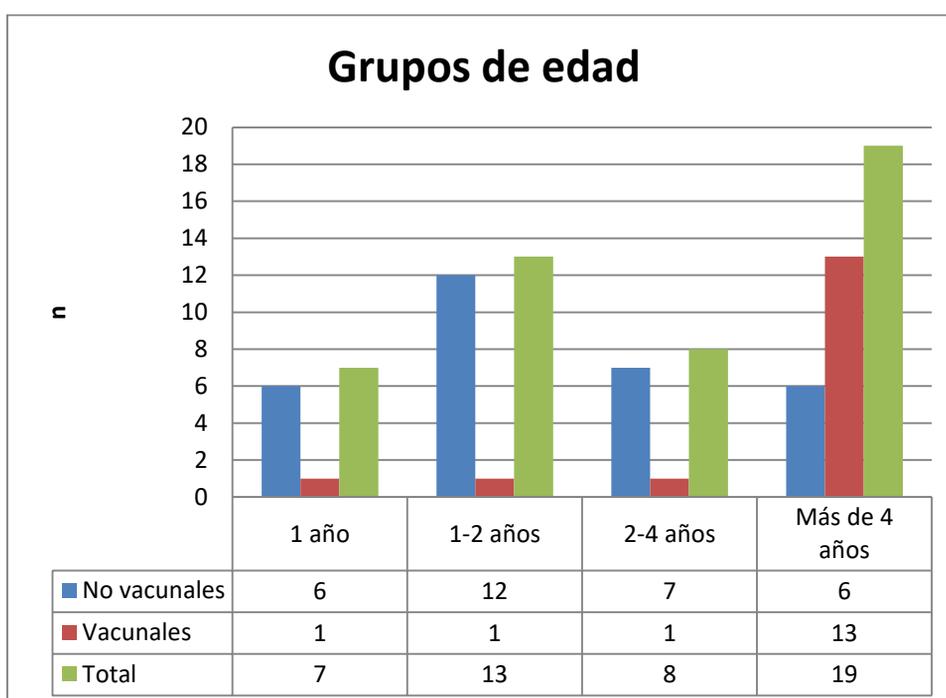


Figura 13. Distribución por edad.

Respecto a la vacunación, se encontró que todos los niños menos uno estaban vacunados con sus vacunas correspondientes y que la tasa de vacunación antineumocócica entre los niños infectados por serotipos vacunales (87,5%) y los no vacunales (84,9%) no presentaba diferencia ($p=1$).

De los 16 niños infectados por serotipos vacunales, 14 habían recibido la vacunación antineumocócica. Se revisaron las fechas de nacimiento y hubo siete casos nacidos después de enero-2010, de los cuales seis habían sido vacunados supuestamente con la PCV13, incluidos los dos niños que tenían menos de dos años en el momento de la OMA por los serotipos vacunales. De los otros nueve niños, nacidos entre 2001 y 2009, ocho habían sido vacunados con la vacuna previa, la PCV7. De los seis vacunados con la PCV13 y OMA por serotipos vacunales, cinco fueron causadas por el serotipo 3 y uno por el serotipo 19A.

Tampoco respecto a los antecedentes familiares de OMA se encontraron diferencias entre infecciones por serotipos vacunales y no vacunales ($p=0,75$).

Los antecedentes médicos del grupo de OMA neumocócicas causadas por serotipos vacunales y no vacunales fueron similares ($p > 0,1$ para todos ellos) (Tabla 20).

Tabla 20. Antecedentes médicos de OMA por *S. pneumoniae* distribuida por serotipos.

| | No vacunales (n=31) | | Vacunales (n=16) | | p |
|---------------------------|---------------------|----------------|------------------|----------------|------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Bronquiolitis | 17 | 54,8 | 6 | 37,5 | 0,35 |
| Neumonía | 7 | 22,6 | 1 | 6,3 | 0,23 |
| IRVS | 18 | 58,1 | 5 | 31,3 | 0,12 |
| Amigdalitis de repetición | 3 | 9,7 | 2 | 12,5 | 1 |

Se analizaron las condiciones de salud que pudieran condicionar la fisiopatología de la OMA. El único dato reseñable la existencia de reflujo gastroesofágico (RGE) en el grupo de serotipos no vacunales era más frecuente. Dado que este dato podía estar condicionado por la edad, se comprobó que la edad y el RGE estaban inversamente relacionados ($p=0,048$). Por ello se analizó mediante regresión logística y se descartó que el RGE tuviera relación con el serotipo. De hecho, al analizar por separado el grupo de más de cuatro años, se vio que ninguno de los casos de ambos subgrupos (seis en el grupo no vacunal y 13 en el grupo vacunal) tuvo RGE. (Tabla 21).

Tabla 21. Condicionantes de salud en OMA neumocócica distribuida por serotipos

| | No vacunales (n=31) | | Vacunales (n=16) | | p |
|---------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Alteraciones cromosómicas | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Alteraciones anatómicas | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Inmunodeficiencia | 1 | 3,2 | 0 | 0 | 1 |
| Atopia | 13 | 41,9 | 6 | 37,5 | 1 |
| Asma | 9 | 29,0 | 6 | 37,5 | 0,74 |
| Reflujo gastroesofágico | 8 | 25,8 | 0 | 0 | 0,998 |
| Ronquido | 11 | 35,5 | 7 | 43,8 | 0,75 |
| Insuf. respiratoria nasal | 11 | 35,5 | 8 | 50 | 0,36 |
| Hipertrofia adenoidea | 5 | 16,1 | 7 | 43,8 | 0,07 |
| Retraso lenguaje | 6 | 19,4 | 6 | 37,5 | 0,28 |
| Retraso del crecimiento | 1 | 3,2 | 0 | 0 | 1 |

Entre los antecedentes quirúrgicos en relación con el oído, se estudiaron las intervenciones por adenoides y las realización previa de drenajes timpánicos, y en cuantas ocasiones se habían realizado estos, no hallándose diferencias entre las OMA causadas por serotipos de neumococos incluidos en las vacuna PCV13 y los no incluidos ($p=0,31$ en ambos casos)

Los factores externos tampoco influyeron decisivamente entre las OMA causadas por serotipos incluidos en la PCV13 y los no incluidos, salvo en el caso de la asistencia a guardería, en los que la tasa de infección por serotipos no vacunales fue del 77,4%, significativamente más elevada que la del 31,3% de infección por serotipos vacunales ($p=0,004$) (Tabla 22).

Tabla 22. Influencia de factores externos en las OMA causadas por *S. pneumoniae* en función del serotipo.

| | No vacunales (n=31) | | Vacunales (n=16) | | p |
|-------------------|---------------------|----------------|------------------|----------------|-------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Lactancia materna | 21 | 67,7 | 12 | 75,0 | 0,74 |
| Hermanos | 18 | 58,1 | 9 | 56,3 | 1 |
| Guardería | 24 | 77,4 | 5 | 31,3 | 0,004 |
| Tabaco | 13 | 41,9 | 8 | 50,0 | 0,75 |
| Chupete | 22 | 71,0 | 14 | 87,5 | 0,21 |

Respecto a los antecedentes otológicos, no se encontraron diferencias entre el grupo de OMA causadas por serotipos de neumococo incluidos en la PCV13 y los no incluidos, salvo en aquellos niños que había tenido cinco o más otitis previas sin que cumplieran los criterios de OMAr siendo mayor en las otitis causadas por serotipos vacunales que las causadas por serotipos no vacunales ($p=0,02$). De nuevo se tuvo en cuenta la edad y se estudiaron las variables conjuntamente mediante regresión logística desapareciendo esta diferencia (9/16, 56,3% vs 7/31, 22,6%) ($p=0,23$) (Tabla 23).

Tabla 23. Antecedentes otológicos en la OMA neumocócica distribuida por serotipos incluidos o no en la PCV13.

| | No vacunales (n=31) | | Vacunales (n=16) | | p |
|----------------------------|---------------------|----------------|------------------|----------------|------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Otitis previas | 28 | 90,3 | 14 | 87,5 | 1 |
| 5 o más | 7 | 22,6 | 9 | 56,3 | 0,23 |
| OMAr* | 12 | 38,7 | 9 | 56,3 | 0,35 |
| 1ª Otitis antes de 6 meses | 1 | 3,2 | 2 | 12,5 | 0,26 |

*Más de cuatro otitis en el año previo o tres otitis en los seis meses previos

Respecto al lado afecto y a la bilateralidad no se encontraron diferencias entre un subgrupo y otro ($p>0,4$ para ambos).

6.2.3. Resultados en relación a las variables clínicas en subgrupos de OMA por *S. pneumoniae* por serotipos vacunales (PCV13) y no vacunales

Al analizar los síntomas se observó que la rinitis (76,6%) y la otalgia (66%) fueron los síntomas más frecuentes en los niños con OMA por *S. pneumoniae*. No se encontraron diferencias entre los síntomas presentes en los niños con OMA neumocócica por serotipos incluidos y no incluidos en la PCV13 ($p>0,2$ para todos los supuestos).

Sobre las características de la fiebre, no se encontraron diferencias entre los subgrupos, ni en cuanto a la duración de la fiebre, 68,3 y 67,2 horas en las otitis por serotipos no vacunales y vacunales, respectivamente ($p=0,96$) ni en la temperatura máxima alcanzada de 38,2 y 38,9 respectivamente ($p=0,12$).

Se estudió si había diferencias en cuanto a la toma de antibiótico en las semanas previas, y aunque de nuevo se constató un alto porcentaje de niños, un 68,8% entre los infectados por serotipos vacunales y un 71,0% entre los infectados por serotipos no vacunales, no hubo diferencias entre los dos subgrupos ($p=1$).

Al estudiar los antibióticos que tomó cada uno de los subgrupos para el tratamiento del episodio actual se observó que el grupo con serotipo vacunal tomó amoxicilina con más frecuencia pero sin que se pudiera establecer diferencia estadísticamente significativa ($p>0,09$ para todos los supuestos) (Tabla 24).

Tabla 24. Tratamiento en la OMA neumocócica distribuida por serotipos incluidos o no en la PCV13.

| | No vacunales (n=31) | | Vacunales (n=16) | | p |
|-------------------|---------------------|----------------|------------------|----------------|------|
| | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | Frecuencia (n) | Porcentaje (%) | |
| Reciben AB | 29 | 93,5 | 15 | 93,7 | |
| Amoxicilina | 16 | 51,6 | 14 | 87,5 | 0,09 |
| Amoxi/clav. | 7 | 22,6 | 1 | 6,3 | 0,13 |
| Cefalosporina | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Macrólido | 1 | 3,2 | 0 | 0 | 0,54 |
| Amoxi+Amoxi/clav. | 1 | 3,2 | 0 | 0 | |
| Amoxi+Macrólido | 1 | 3,2 | 0 | 0 | |
| Amoxi+tópico | 1 | 3,2 | 0 | 0 | |
| Tópico | 2 | 6,5 | 0 | 0 | |

La evolución clínica de las otitis fue similar en ambos subgrupos. En el grupo de 31 niños con otitis por serotipos no vacunales, en la primera visita la persistencia de otorrea fue de 6 (19,4%) casos y 11 (35,5%) niños tuvieron recaídas. En el grupo de las 16 otitis por serotipos vacunales, 5 (31,3%) presentaron otorrea en la primera visita y 3 (18,8%) recaída. Estadísticamente, en el momento de la primera visita, no hubo por lo tanto diferencias ni en la otorrea ($p=0,47$) ni en las recaídas ($p=0,32$) entre ambos grupos. Se realizó un estudio de regresión logística para descartar que el estado vacunal antineumocócico, los días transcurridos desde la toma de la muestra, la existencia de coinfección o el tratamiento recibido estuvieran distorsionando los resultados y se comprobó que aun teniendo en cuenta estos factores no había diferencias entre los dos grupos ($p=0,69$ para la otorrea y $p=0,17$ para las recaídas)

6.2.4. Resultados de la otoscopia y datos audiométricos en subgrupos de OMA por *S. pneumoniae* por serotipos vacunales (PCV13) y no vacunales

Se volvieron a recoger los datos sobre la otoscopia bilateral e impedanciometría con el mismo método señalado para los grupos anteriores (Anexo 6-9). En la primera visita la mayoría de los niños estudiados presentaban alguna alteración ya que únicamente 1/16 (6,3%) y 3/31 (9,7%) de los niños con OMA causadas por serotipos vacunales y no vacunales respectivamente presentaban un oído normal.

Respecto a la otoscopia, en la primera visita la imagen otoscópica en el oído afecto que más se repitió en el grupo de infectados por serotipos no vacunales fue la OMM (41,9%), seguida de la otorrea sin perforación (19,4%), similar al grupo de infectados por serotipos vacunales (50,0% y 18,8% respectivamente), sin que hubiera diferencia significativa. Sin embargo, aunque la OMM en el oído contralateral también estaba presente (51,6% y 43,8% en serotipos no vacunales y vacunales respectivamente), sí que se observó que había más tendencia a encontrar una otoscopia normal en el oído contralateral en la infección por serotipos vacunales que en no vacunales (43,8% para los vacunales frente a un 25,8% para los no vacunales) ($p=0,21$).

Esta tendencia fue más manifiesta en la segunda visita. En los oídos afectados por serotipos no vacunales la otoscopia más frecuente fue la OMM en el 41,9% de los afectados y en el 64,5% de los contralaterales. Sin embargo, en los vacunales la otoscopia más frecuente fue la normal en el 43,8% de los afectados y en el 68,8% de los contralaterales. Por tanto, ambos oídos tuvieron mejores resultados otoscópicos en los oídos infectados por serotipos vacunales comparado con los serotipos no vacunales, los cuales presentaban una otoscopia normal en el 16,1% y 12,9% ($p=0,04$ y $p<0,0001$ para oído afecto y contralateral).

Además, los oídos afectados por serotipos no vacunales llegaron a tener un 25,8% de OMM con abombamiento, frente a un 12,5% los vacunales, signo que se podría considerar como diagnóstico de OMA ($p=0,45$). Si en la segunda visita se consideran en conjunto los casos de OMM con o sin abombamiento, en el grupo de los no vacunales fue del 70% y el 80% para oído afecto y contralateral, y en el grupo de los vacunales fue del 25% y del 18,8% respectivamente ($p=0,005$ y $p<0,0001$).

En el oído afecto se contabilizaron cuatro casos con perforación en la primera visita. Todas se cerraron en la visita posterior. Aparecieron dos perforaciones en la segunda visita, una que había tenido una otoscopia normal previamente pero tuvo una recurrencia y otra que tenía otorrea sin perforación previamente y no tuvo recurrencia.

De nuevo se estudió el efecto del factor edad en los datos otoscópicos teniendo en cuenta los mismos grupos de edad que anteriormente, casos de 48 meses o más y menores de 48 meses. Además, se conocía que 13 de los 16 niños infectados por serotipos vacunales eran del grupo de los mayores. Se comprobó que cuando se ajustaron los datos por edad, la significación estadística en la comparación de la otoscopia para grupos vacunales y no vacunales desapareció ($p>0,2$ en todos los casos) por lo que se atribuyó la diferencia en la otoscopia a la edad y no al hecho de que el serotipo fuera vacunal o no.

Respecto a la audición, al comparar ambos grupos, se vio que la audición media y por frecuencias en el oído patológico no difería entre los grupos en la primera visita, pero sí en la segunda, siendo mejor en los oídos afectados por serotipos vacunales (media 22,81 dB vs 24,01 dB en la primera visita y 20,00 dB vs 23,28 dB en la segunda) ($p=0,245$ y $p=0,031$ para la primera y segunda visita respectivamente). Además, la audición en el oído

contralateral en ambas visitas era mejor en los infectados por serotipos vacunales, como era de esperar por los resultados otoscópicos (media 18,30 dB vs 22,42 dB en la primera visita y 17,16 dB vs 21,63 dB en la segunda visita) ($p=0,005$ y $p=0,01$ para la primera y segunda visita respectivamente). Se reajustaron los datos por grupos de edad y desapareció la significación estadística en las diferencias audiométricas ($p>0,215$ para ambos oídos, en ambas visitas y en ambos grupos de edad de mayores y menores de 48 meses), por lo que de nuevo la diferencia audiométrica se atribuyó a la edad y no al origen etiológico de la infección.

Todos los casos tenían una audición por debajo de 40 dB, salvo un niño del grupo de vacunales que en la primera visita que tuvo una audición de 51,25 dB en el oído afecto y otro del mismo grupo que tuvo una audición de 43,75 dB en el oído afecto en la segunda visita.

La pérdida de audición media respecto a la normalidad en el grupo de vacunales fue de 7,17 dB para el oído afecto y 2,66 dB para el oído contralateral en la primera visita, y 4,36 dB para el oído afecto y 1,52 dB para el oído contralateral en la segunda visita. En el grupo de no vacunales, la pérdida fue de 8,37 dB para el oído afecto y 6,78 dB para el oído contralateral en la primera visita, y 7,64 dB para el oído afecto y 4,36 dB para el oído contralateral en la segunda visita ($p=0,24$, $p=0,005$, $p=0,03$ y $p=0,018$, respectivamente). Pero de nuevo se realizaron las mediciones ajustadas por grupos de edad y desapareció la significación estadística (Tabla 25).

Tabla 25. Pérdida media en dB en la OMA neumocócica distribuida por serotipos incluidos o no en la PCV13 y grupos de edad

| | No vacunales (n=26) | | Vacunales (n=16) | | p | |
|------------------------------|---------------------|------|------------------|------|--------|-------|
| | pérdida en dB | | pérdida en dB | | | |
| | < 48 m | >48m | < 48 m | >48m | < 48 m | >48m |
| 1ª visita/oído afecto | 9,00 | 6,29 | 4,36 | 7,82 | 0,164 | 0,757 |
| 1ª visita/oído contralateral | 7,38 | 4,77 | 5,74 | 1,95 | 0,575 | 0,321 |
| 2ª visita/oído afecto | 8,56 | 4,56 | 6,86 | 3,78 | 0,489 | 0,260 |
| 2ª visita/oído contralateral | 6,98 | 2,69 | 2,97 | 1,18 | 0,514 | 0,919 |

Para el grupo completo, el 50% de los oídos afectados y el 45,2% de los contralaterales tenían una hipoacusia en la primera visita, esto es, oían por encima de 20 dB. Durante la siguiente visita, el 50% y el 31% padecían dicha hipoacusia en el oído afecto y contralateral respectivamente. De nuevo, si tenemos en cuenta el límite de 20 dB, el nivel de hipoacusia fue similar en ambos grupos etiológicos ($p > 0,067$ para ambos oídos, ambas visitas y ambos grupos de edad)

Al estudiar los datos impedanciométricos se observó que la curva b fue la más frecuente en el grupo de los serotipos no vacunales en ambos oídos y en ambas visitas. Sin embargo, en los casos infectados por serotipos vacunales, para el oído afecto fue la curva tipo c la más frecuente en ambas visitas, la tipo a igualada a la c para el contralateral en la primera visita y la tipo a en la segunda visita. Al estudiar estos datos por grupos de edad se comprobó que tanto las otitis por serotipos vacunales como aquellas por serotipos no vacunales tenían un comportamiento similar ($p > 0,105$ para ambos oídos, ambas visitas y ambos grupos de edad)

6.3. Valor de la impedanciometría como prueba diagnóstica.

La existencia de efusión en el oído medio se ha convertido en un criterio imprescindible para el diagnóstico de la OMA. Dado el abundante material obtenido en este estudio respecto a la otoscopia y la impedanciometría se midieron los datos sobre la correlación entre ambos. Se sumaron ambos oídos tanto del grupo de niños con OMA como el de los niños del grupo control.

Se analizó la impedanciometría de 508 oídos, de los que se excluyeron 22, 16 por presentar perforación, uno por presentar una trompa patulosa con una impedanciometría a presiones positivas y diagnosticado por videotoscopia y cinco porque no se realizó, bien por falta de sellado de la oliva en el CAE o por falta de colaboración. Los oídos perforados se diagnosticaron tanto por otoscopia, o por timpanometría tipo b con medida de volumen elevada o por ambos. Por tanto, obtuvimos la impedanciometría en 486 casos.

Los datos otoscópicos se dividieron en tres grupos. Por una parte aquellos que fueron considerados normales (grupo 1); por otra, los que tienen efusión en oído medio, esto es los de OMM y OMM con abombamiento (grupo 2); y por último los patológicos sin perforación y sin evidencia de efusión, que incluyeron la otorrea sin perforación, vascularizado y retraído (grupo 3) con un total de 480 casos (Tabla 26)

Al comparar los datos de ambos, impedanciometría y otoscopia obtuvimos resultados válidos para las dos mediciones en 474 casos.

Tabla 26. Comparación de los datos obtenidos mediante otoscopia e impedanciometría en niños sanos y con OMA por *S. pneumoniae* o *S. pyogenes*.

| | a | b | c | Total |
|---------------------------------|----------|----------|----------|--------------|
| Grupo 1: normales | 166 | 0 | 34 | 200 |
| Grupo 2: efusión en OM | 8 | 158 | 41 | 207 |
| Grupo 3: patológico sin efusión | 6 | 29 | 32 | 67 |
| Total | 180 | 187 | 107 | 474 |

Así, una impedanciometría tipo b es capaz de detectar la existencia de efusión en el oído medio con un VPP del 84,5 %, VPN del 82,9% con una sensibilidad del 76,3% y una especificidad del 89,1%.

Si lo que se mide es si una impedanciometría tipo b es capaz de detectar patología del oído, tanto efusión como otros signos de disfunción tubárica, el VPP será del 100%, el VPN del 69,7%, la sensibilidad del 68,2% y la especificidad del 100%.

Si lo que se mide es si una impedanciometría tipo a sirve para detectar la normalidad otoscópica, el VPP será del 92,2%, el VPN del 88,4%, la sensibilidad del 83% y la especificidad del 94,9%.

Si lo que se mide es que una impedanciometría tipo a descarte la efusión en oído medio (esto es, si mide normalidad o patología diferente a efusión), el VPP es del 95,6%, el VPN 67,7%, la sensibilidad del 64,4% y la especificidad del 96,1%, entendiendo que estamos midiendo no la capacidad de diagnóstico sino la capacidad de descartarlo.

La curva tipo c tiene una sensibilidad del 19,8% y especificidad del 75,3% para detectar efusión en el oído medio y una sensibilidad del 26,6% y una especificidad del 83% para detectar otoscopia patológica.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La otitis media aguda es una de las enfermedades más frecuentes en los niños de todas las áreas geográficas. En el primer año de vida, la mitad de los niños tienen al menos un episodio en estrecha relación con una infección vírica concomitante de vías respiratorias altas y la colonización de la nasofaringe por patógenos⁴.

Las políticas sanitarias actuales se centran en la prevención, en este caso primaria, de las enfermedades y para ello desarrollan planes estratégicos de vacunación a gran escala, con el fin de obtener beneficios tanto sanitarios como socioeconómicos, no solo a nivel individual sino, sobre todo, a nivel poblacional, incluyendo todos los grupos de edad⁹⁶.

En este contexto, nuestro estudio se realizó en el Hospital Universitario Donostia con pacientes de una amplia representación de la provincia de Gipuzkoa. Los gérmenes aislados en los cultivos de exudados óticos de nuestro hospital, entre los años 2013 y 2016, se asemejan a los de otras áreas geográficas españolas, con un aumento de *H. influenzae* sobre *S. pneumoniae*, sobre todo desde la introducción de la vacunación antineumocócica conjugada. Si consideramos la información que disponemos a cerca de cultivos óticos y extraemos los datos sobre los cuatro otopatógenos más frecuentes, tendremos una incidencia relativa entre ellos del 50,79% de *H. influenzae*, 27,50% de *S. pyogenes*, 22,99% de *S. pneumoniae* y 5,35% de *M. catarrhalis* (incluye un 6,64% de muestras positivas tanto para *S. pneumoniae* como para *H. influenzae*, y no incluye los cultivos negativos ni los de los microorganismos minoritarios como *S. aureus*, *Streptococcus sp*, etc, por lo tanto son datos relativos entre sí y no absolutos).

En los estudios realizados mediante timpanotomía con toma de muestra directa de exudado de oído medio, *S. pneumoniae* aparece claramente como segundo patógeno, con la desaparición de los serotipos de la PCV7 en los primeros años tras la vacunación y la emergencia de serotipos como 19A y 23B, que de nuevo se transforman con la PVC13 a 35B, 23B y 21^{97,42,98}. Tras la PCV13, Allemann et al en Suiza, describen una disminución de los serotipos de dicha vacuna salvo el serotipo 3, con un incremento de los serotipos 11, 15 y 23⁸⁷. En nuestro hospital, en un estudio realizado en otorrea espontánea, con la PCV7 hubo una disminución del 62,4% al 2,2% de los serotipos vacunales entre la época prevacunal y la vacunal tardía (de 1999-2001 al 2008-2010) con emergencia de los serotipos 19A y 3¹³.

Cuando los estudios se realizan con exudado de oído medio obtenido directamente del CAE, esto es, cuando el tímpano se ha perforado o ha perdido su impermeabilidad y el pus del oído medio sale al exterior, la proporción de gérmenes cambia, con un aumento relativo de *S. pyogenes*, en ocasiones por encima de *S. pneumoniae* como ocurre en nuestro centro, al igual que en una serie alemana descrita por Van der Linden et al⁹⁹. Ya Brook et al describieron que, en el caso de la otorrea espontánea, hay un aumento de *Streptococcus*, tanto *S. pneumoniae* como *S. pyogenes*, así como *Staphylococcus*, en concreto *S. aureus*, sobre *H. influenzae* y *M. catarrhalis*¹⁰⁰. Ante esto, Leibovitz et al realizaron un estudio comparativo entre OMA supurada y no supurada en el que observaron una mayor incidencia de *S. pyogenes* en la otitis supurada con disminución de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*³⁹. Así, en un área similar a la nuestra como puede ser Cataluña, recientemente se han publicado datos de OMA supurada con una incidencia del 24,0% de *H. influenzae*, 24,0% de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* como coinfección, 15,9% de *S. pneumoniae*, 13,6 % de *S. pyogenes*, aunque en torno a un 30% de los *S. pneumoniae* y *H. influenzae* fueron detectados por PCR con cultivo negativo¹⁰¹.

Cifras similares ofrece otro estudio catalán con muestras tanto de otorrea espontánea como de timpanocentesis³⁷. Otro estudio cercano, por haber sido realizado en Coimbra y sólo mediante cultivo en OMA supuradas, concuerda en la incidencia de *S. pyogenes*, 30,9% de los casos, aunque tienen más *S. pneumoniae* que *H. influenzae* (50,9% vs 20,0%), a pesar de tener un índice de 75% de vacunación³⁸.

La mayor incidencia de *S. pyogenes* en nuestro medio, y comparándolo con publicaciones europeas y americanas, puede deberse, por una parte a que los exudados han sido obtenidos tras otorrea espontánea y al carácter más piogénico de *S. pyogenes*. Además, hay que añadir que la práctica habitual en la sanidad en España, consiste en hacer un tratamiento empírico y en tomar muestra de cultivo sólo a aquellos pacientes que presentan una otorrea más persistente en el tiempo. Como luego comentaremos, en nuestra muestra se aprecia que los datos de persistencia de otorrea en el tiempo son mayores para *S. pyogenes*.

La evidente diferencia de datos de coinfección, entre los pacientes infectados con *S. pneumoniae* respecto a los infectados por *S. pyogenes*, se repiten también en la bibliografía consultada. Vemos que, cuando en los diferentes trabajos hablan de coinfección, la mayor parte hablan de coinfección entre los dos principales gérmenes, aunque hay que afirmar que

muchos de estos datos en la actualidad se están detectando por PCR, técnica en la que van a buscar *H. influenzae* y *S. pneumoniae* y no *S. pyogenes* ³⁷. Broides et al describen coinfección de *S. pyogenes* con *M. Catarrhalis*, pero en su medio hay un porcentaje más alto de infección por este segundo microorganismo (4,8% sobre un total con 64% con cultivos positivos) ¹⁰². Existen estudios en modelos animales que sugieren que la coinfección entre *S. pneumoniae* y *H. influenzae* selecciona cepas más virulentas del primero ^{103,104}. Este dato no se demostró en nuestra muestra, posiblemente por ser limitada respecto al tamaño.

7.1. Comparación de las OMA causadas por *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*

7.1.1. Variables epidemiológicas

Está descrito en numerosos trabajos que la otitis tiene una frecuencia mayor en los respecto a niñas ^{11,12,105}. Sin embargo, un estudio reciente con 5.323 niños de edad inferior a dos años, no ha encontrado diferencias ⁵⁹. En nuestro estudio se mantiene esa leve diferencia en el total, no así en el grupo de *S. pyogenes*, y además es reseñable que en el caso de las infecciones por *S. pneumoniae* la diferencia a favor de los varones es bastante marcada (60,8% vs 39,2%). No hemos detectado, en la revisión bibliográfica académica realizada, ningún dato respecto del origen. Hay que destacar que esta diferencia entre un grupo y otro, aunque parezca llamativa, no ha tenido significancia estadística, por lo que estudios posteriores realizados comparando diferentes etiologías con más casos podrán aclarar este aspecto.

La edad de los dos grupos fue similar. Este no es un estudio diseñado para determinar la epidemiología de la OMA, por lo que los datos de edad no son datos que reflejen la incidencia en nuestro medio, sino en nuestra muestra. Esta similitud nos da idea de la homogeneidad de la muestra, pues los pacientes fueron llamados de la misma manera y la asistencia a las consultas fue en las mismas condiciones. Uno de los datos que podría sustentar el hecho de que nuestra cohorte tenga una edad algo superior a lo descrito en la literatura, es que se basa en casos de otorrea espontánea y Leibovitz et al compararon la infección supurada y no supurada vieron que la supurada se producía en niños de más edad³⁹.

La cobertura vacunal global en nuestro medio es alta, ronda el 90%, pero no es del 100%, en concreto en nuestra muestra es del 98%. Se podría discutir ampliamente sobre la diferencia entre la obligatoriedad de la vacunación y la recomendación. La vacunación universal permite la posibilidad de erradicar las enfermedades, como ocurrió con la viruela, cuyo último caso conocido se dio en Somalia en 1977, por lo que se considera erradicada. Otras enfermedades, como la difteria, han desaparecido de nuestro entorno, pero en 2015 apareció un caso en Cataluña en un niño no vacunado, con resultado letal, 28 años después del último caso conocido en el país. La vacunación generalizada produce una protección mediante el efecto “rebaño”, esto es, como la mayoría está vacunada el niño no vacunado es poco probable que tenga contacto con el germen patógeno, pero no es imposible. Hay países como Italia, Grecia y países del este de Europa, donde la vacunación es obligatoria, pero otros, como España, donde la recomendación es universal y la vacuna es gratuita. La vacuna antineumocócica no se ha introducido en el Calendario de la Comunidad Autónoma Vasca hasta enero de 2016. Sin embargo, desde el año 2000 hasta el año 2009, fue recomendada la PCV7 por los pediatras con gasto a cargo del paciente y desde 2010 hasta 2015 la indicación fue la PCV13. Los datos poblacionales sobre niveles de vacunación antineumocócica rondan el 70%, datos extrapolados de las ventas en farmacias, pero muchos padres acudieron a farmacias cercanas de Francia porque el precio era menor. La muestra estudiada presenta tasas de vacunación superiores e iguales en ambos grupos, en el 81,35 de media, a pesar de que todos nacieron antes de 2016, lo que denota una amplia labor de concienciación de los pediatras de atención primaria hacia los padres. Estos niveles de vacunación, a pesar de no haber estado financiada por las autoridades sanitarias, han conseguido un cambio en el ecosistema de *S. pneumoniae* en nuestra comunidad similar al de otras zonas geográficas, con la sustitución de unos serotipos por otros para ocupar el nicho ecológico dejado por los serotipos vacunales, como se ha explicado anteriormente.

Hay claros indicios de que la OMA, sobre todo cuando es de repetición, tenga una relación o base genética. Esto idea se sustenta en dos conceptos. Por una parte, en estudios realizados en gemelos idénticos para detectar, mediante estudio de ligamiento, genes relacionados con la predisposición a OMA¹⁰⁵ y, por otra, en la alta incidencia de OMA en progenitores y hermanos de los niños afectados^{12,106}. Uhari et al realizaron un metanálisis donde concluyeron que tener antecedentes de OMA en la familia, incrementa a 2,63 veces el riesgo de que el niño la padezca. Sin embargo, y aunque se han encontrado algunos

genes susceptibles de ser los portadores de la información genética que lleve asociada esta predisposición, como 10q26.3, 19q13.42-q13.43 o 15q26.1^{63,64,107}, no está claro el mecanismo fisiopatológico de la influencia genética, pues bien podría alterar la inmunidad, la anatomía craneofacial, la función tubárica, la predisposición a la alergia o la anatomía de la cavidad del oído medio, con mayor o menor aireación de la mastoides. Además, factores ambientales relacionados con la familia también podrían estar influyendo, pues es conocido que la lactancia materna, el tabaquismo en el hogar o la convivencia con hermanos también son de por sí factores favorecedores. En la serie estudiada, una media de 44,2% de los pacientes tienen algún familiar afecto, pero no hay diferencias entre ambos grupos.

Entre los antecedentes médicos de interés, cabe destacar que los pacientes estudiados son niños que han padecido infecciones respiratorias de vía alta de manera repetida. Este dato se recogió con la entrevista realizada a los padres y se valoró como positivo cuando los progenitores tenían una sensación subjetiva de que sus hijos eran más tendentes a tener catarro que los otros niños de su edad. Contestaron como afirmativo de manera similar en ambos grupos. Como se comentará más adelante, muchos de los niños que participaron son niños con otitis de repetición, lo cual podría estar relacionado.

Además de la afectación de la vía respiratoria superior, es llamativa la tendencia de los pacientes de grupo de *S. pneumoniae* a haber padecido afectación de la vía respiratoria inferior tanto en forma de bronquiolitis como de neumonía, hecho que los distingue claramente de los pacientes infectados por *S. pyogenes* (15,7% vs 1,9% para neumonía y 49,0% vs 27,5% para bronquiolitis). Es conocido que *S. pneumoniae* es un germen habitual en la neumonía, con una prevalencia estimada para Europa del 19,3% al 34%. No obstante, también está descrita la afectación pulmonar por *S. pyogenes* cuando éste produce enfermedad invasiva, pero es raro encontrar este microorganismo en la neumonía no complicada¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Múltiples factores se han estudiado como predisponentes a la OMA. Por ejemplo, la alergia es un factor controvertido, pues hay algunos estudios que hablan de hasta cuatro veces más riesgo de tener atopia en niños que precisaron drenajes transtimpánicos y sin embargo existen algunos metanálisis que contradicen este dato⁶⁰. Parece que la alergia podría favorecer la persistencia de OME durante dos o más meses. Los estudios miden la alergia de diferentes formas, estudiando la Ig E específica, o si hay síntomas de asma, de atopia o

de eccema. En este estudio, se midió por una parte la atopia, que aun siendo alta en ambos grupos (39,2% para *S. pneumoniae* y 27,5% para *S. pyogenes*), no los diferenció.

También se midió la presencia de asma, siempre que estuviera recogida en el historial médico o los padres hubieran referido que tenían el diagnóstico médico de tal. En este punto, sí que los niños infectados por *S. pneumoniae* tenían más afectación (31,4% vs 9,8%). No se han encontrado estudios que comparen desde el punto de vista clínico las infecciones por ambos gérmenes, por lo que es difícil llegar a una conclusión sobre los mecanismos que pudieran favorecer la relación del asma con la OMA por *S. pneumoniae* y no por *S. pyogenes*. En España, la prevalencia de los síntomas compatibles con asma es diferente según las áreas, siendo más frecuente en la costa norte, con una media del 7,1 al 15,3%, similar al 10% de la media europea¹¹¹. Por tanto, podemos deducir que existe una triple relación asma, OMA y *S. pneumoniae*.

Sobre qué mecanismos hacen que el *S. pneumoniae* afecte tanto a la vía respiratoria alta como a la baja, se puede especular mucho. Consideramos que tiene que haber una relación con la alta tasa de colonización de la nasofaringe por los diferentes serotipos, su capacidad para adherirse al epitelio, la capacidad de evadir la respuesta inmunológica gracias a su cápsula y la de generar una respuesta inflamatoria residual. Tanto el asma como la disfunción tubárica, que luego puede derivar en OMA, se fundamentan en una reacción inflamatoria mucosa o submucosa, que en este caso podría estar provocada por *S. pneumoniae*. Debe existir una predisposición individual, probablemente por una labilidad inmunológica, que haga a la persona más susceptible al daño causado por *S. pneumoniae* y esto le predisponga tanto a el asma, como a las infecciones señaladas, OMA, bronquiolitis y neumonía.

Otros factores predisponentes también están presentes en esta cohorte. Por ejemplo, está descrita la presencia de reflujo gastroesofágico entre un 55,6% y un 67,9% en disfunción tubárica, tanto OME como OMA¹¹²⁻¹¹⁴, reflujo que también está presente en nuestra serie aunque en niveles menores 17,6%-21,6%. Los datos de positividad fueron aceptados como tal cuando el RGE estaba reflejado en el historial médico o cuando la clínica de vómitos de repetición sin otra causa digestiva eran compatibles. Los datos de los estudios publicados son los referentes a ph-metría en niños con patología relacionada con la disfunción tubárica pero sin claros síntomas de RGE y aun así, se obtuvieron altos índices de positividad, por lo que es posible que el RGE esté infradiagnosticado en nuestra serie.

El ronquido, la insuficiencia respiratoria nasal y la hipertrofia adenoidea, son tres factores que podrían relacionarse etiopatológicamente, pues es lógico que aparezcan concomitantemente. De hecho, en nuestra serie, los tres aparecen en unas proporciones similares, entre el 21,6 % y 39,2%. La hipertrofia adenoidea puede producir la dificultad respiratoria nasal y el ronquido, además de que puede producir una disfunción tubárica, directamente por obstrucción mecánica, indirectamente por ser lugar donde se puede producir una adenoiditis crónica con inflamación mantenida en la zona. Es también, lugar de colonización de los microorganismos productores de OMA y existe mucha información, y más investigaciones al respecto, sobre la producción de biofilms a este nivel, lo que mantendría la capacidad patogénica de los gérmenes colonizadores. Se ha comprobado que la participación de *S. pneumoniae* en biofilms a nivel de nasofaringe permite mutaciones recurrentes del gen *rpoE* que podrían estar implicadas en su patogenia. Además, la neuraminidasa producida por *S. pneumoniae* sería facilitadora tanto los mecanismos de adherencia al epitelio de la nasofaringe, como de la formación de biofilms^{67,115-117}.

Cuando estudiamos las intervenciones quirúrgicas otorrinolaringológicas a las que habían sido sometidos los pacientes de nuestra cohorte, vimos que no había diferencias entre los grupos. Hay que tener en cuenta que no se recogió el motivo de la indicación, por lo que la cirugía otológica podría ser tanto por OME persistente como por OMA de repetición. En torno a un 18% habían sido operados de adenoidectomía y colocación de drenajes transtimpánicos, dos tercios de ellos dos veces, y generalmente, cuando se intervenían de drenajes transtimpánicos se realizaba adenoidectomía simultánea. Hoy en día, las recomendaciones de sobre la indicación de drenajes transtimpánicos son controvertidas. Para la OME se recomiendan en función de la pérdida auditiva o deterioro timpánico u otros síntomas como alteraciones vestibulares, molestias, retraso escolar, alteraciones del comportamiento o disminución en la calidad de vida siempre que la OME persista más de tres meses. Para la OMAr, la indicación sería sólo en el caso de que exista OME entre los episodios. La adenoidectomía estaría indicada en aquellos mayores de cuatro años simultáneamente a la colocación de los drenajes transtimpánicos, en la reintervención en todas las edades o en aquellos pacientes que se puedan beneficiar de una adenoidectomía por obstrucción nasal o adenoiditis de repetición^{97,19}. Por tanto, es posible que en nuestro hospital se realicen demasiadas intervenciones de adenoidectomía simultáneamente pero teniendo en cuenta que entre un 23,5% y un 45,1% tenían OMAr, y que podían existir otras

indicaciones para esas patologías, la tasa de indicación quirúrgica en general podríamos decir que es baja.

La asistencia a guardería aumenta el riesgo de padecer OMA en 2,06 veces, la convivencia con hermanos en un 1,92 veces, relacionada además con que sea más precoz, la lactancia materna ha demostrado que es protectora con riesgo relativo del 0,61 para la lactancia exclusiva durante 6 meses y directamente relacionado con los meses de duración de la lactancia, la exposición pasiva al tabaco con un riesgo relativo de 1,8 para OMAr y el uso del chupete con un riesgo de 1,24^{7,59-61}. Estos factores también están presentes en nuestra serie y no existen diferencias en ellos entre los infectados por *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*.

La OMA es muy frecuente en la edad pediátrica. Pero aquellos niños que hayan padecido una otitis tienen más probabilidades de padecer más episodios, sobre todo si el primero ocurrió antes de los seis meses de edad. Está descrita una incidencia del 5 al 30% de OMAr entre los niños con OMA^{3,12}. La mayoría de los niños de nuestra serie han tenido otitis previas, más frecuentemente cuando habían sido infectados por *S. pneumoniae* (88,2% vs 66,7%) y cumplían criterios de OMAr con más frecuencia (45,1% vs 23,5%). Como hemos visto en párrafos anteriores, *S. pneumoniae* es un microorganismo colonizador habitual de la vía respiratoria alta que se vuelve patógeno en infecciones tanto altas como bajas debido a sus características microbiológicas. Si observamos datos de nuestra área geográfica, tenemos que entre *S. pneumoniae* de exudados óticos obtenidos entre 1999 y 2010, el 87,9% de los casos eran de episodios únicos, mientras que el 12,1% provenían de niños con dos o más episodios. Hay que tener en cuenta que esta serie proviene sólo de exudados de otorrea espontánea, por lo que infravalora el número de episodios, tanto porque muchos de ellos no son supurados como porque no siempre se envía muestra de cultivo cuando se inicia una OMA supurada¹³.

7.1.2. Variables clínicas.

La clínica de la OMA puede ser variada. Se ha investigado sobre la posibilidad de hacer un diagnóstico etiológico de presunción por las características clínicas de la otitis. Sin embargo, y a pesar de los estudios realizados, poco se sabe. Leibovitz et al determinaron que el eritema timpánico y el abombamiento servían para distinguir OMA bacteriana de vírica, pero que los síntomas y los hallazgos otoscópicos no servían para discriminar la bacteria causante¹¹⁸. Rodríguez et al encontraron que la infección por *S. pneumoniae* está

relacionada con más fiebre y mayor eritema timpánico y abombamiento que la producida por *H. influenzae* o *M. catarrhalis*. Si aparece fiebre elevada y abombamiento podemos sospechar infección por *S. pneumoniae* sobretodo en niños mayores de 24 meses¹¹⁹. Ya Bodor en 1982 describió el síndrome conjuntivitis-otitis purulenta, con un 73% de cultivos positivos para *H. influenzae*¹²⁰. Cohen et al encontraron que la OMA con colonización nasofaríngea por *H. influenzae* se asocia positivamente con conjuntivitis y negativamente con fiebre y cuando el microorganismo que se aísla es *S. pneumoniae* se asocia positivamente con fiebre y negativamente con conjuntivitis¹⁰. Se conoce que *S. pyogenes* es más frecuente en las OMA supuradas que en las no supuradas pues aparece con más frecuencia en los estudios que se realizan en exudado espontáneo que en aquellos en los que se realizan mediante timpanocentesis³⁸. Además tiene un comportamiento clínico levemente diferente. Segal et al estudiaron la OMA por *S. pyogenes* en comparación con los otros tres microorganismos habituales y encontraron que afecta a niños un poco mayores, con menos síntomas como fiebre o síntomas respiratorios pero sin embargo con más capacidad de generar destrucción tisular local con más perforaciones y mastoiditis¹²¹. En general, *S. pneumoniae* se asocia a signos y síntomas más severos, pero con un bajo valor predictivo positivo^{97 122,123}.

La información recogida al respecto puede contribuir a esta caracterización clínico-etiológica.

Por otra parte, cada vez se insiste más en que el diagnóstico de certeza de la OMA se basa en los hallazgos otoscópicos, como lo refleja la guía clínica americana de 2013. No siempre aparecen síntomas como la fiebre o la otalgia, como veremos en nuestra serie, por lo que no pueden ser condiciones de necesario cumplimiento para el diagnóstico^{7,8}.

En nuestra serie observamos que la rinitis asociada es el síntoma más constante, pero claramente menos prevalente en *S. pyogenes* (56,9% vs 78,4% p=0.02) como demostró Segal en su estudio. La otalgia y la fiebre, en ese orden, son los siguientes síntomas más frecuentes, en torno al 38% y 59% respectivamente, pero sin diferencias entre los grupos. El siguiente síntoma en frecuencia sería el rechazo al alimento o anorexia, que ocurre fundamentalmente en los casos de infección por *S. pyogenes* (31,4% vs 3,9% p<0.001). No hay que olvidar que los casos estudiados son otitis supuradas por lo que es posible que los síntomas se observen con mayor frecuencia que en otitis más precoces pues la supuración se considera la fase más evolucionada de la OMA.

Por tanto, vemos que el síntoma propiamente otológico como la otalgia, que se suele producir por la inflamación del tímpano y la tensión que soporta por los detritus del oído medio hasta que ocurre el drenaje espontáneo, o la fiebre, como signo de infección general, se dan por igual en ambos grupos. Sin embargo, los síntomas que diferencian ambos tipos de infección son, precisamente aquellos que caracterizan a estos microorganismos, pues hemos visto como *S. pneumoniae* se asociaba a antecedentes de patología de la vía respiratoria alta y baja y en la fase aguda de la OMA produce también rinitis (o se asocia a otros microorganismos que colaboran en su patogenia) y sabemos que *S. pyogenes* es el microorganismo que con más frecuencia produce amigdalitis aguda pudiendo dar ese rechazo a los alimentos o anorexia por molestias a nivel faríngeo.

Se estudió el tratamiento que recibieron nuestros pacientes con objeto de estudiar si la evolución dependía de este tratamiento. Por otro lado, nos sirve para monitorizar el tipo de indicación antibiótica que se está realizando en nuestro entorno. Nos encontramos con que un amplio porcentaje de casos había tomado antibiótico en las seis semanas previas, una media de 60%, aunque no se recogió el dato del motivo que les hizo tomarlo, y fue similar en los dos grupos. Casi todos los niños fueron tratados con tratamiento antibiótico oral o tópico (92.2%), por lo que fueron escasos los niños no tratados, aunque hay que tener en cuenta que fueron niños con diagnóstico seguro de OMA, ya que el criterio de inclusión, otorrea aguda sin otitis externa, ya es un criterio de diagnóstico cierto de OMA. El tratamiento utilizado con más frecuencia fue la amoxicilina sola en un 59%, o con ácido clavulánico en un 21%, o asociada a tratamiento tópico en un 6% y cefalosporina o macrólido en un 4%, sin haberse detectado diferencias entre ambos grupos entre el tipo de tratamiento utilizado ni su repercusión en la evolución clínica posterior.

El tratamiento tópico, asociado o no a amoxicilina se dio más en niños con infección por *S. pyogenes*, que como comentaremos después, son los que mantenían una supuración más persistente. Es práctica habitual en nuestro medio vigilar la evolución clínica del niño en los primeros días y añadir el tratamiento local si los síntomas generales mejoran pero la otorrea persiste.

Según la orientación recomendada sobre el tratamiento inicial de la OMA, los niños que hubieran tomado antibiótico en los 30 días previos deberían haber tomado un antibiótico activo frente a beta-lactamasa. Teniendo en cuenta que un 60% había tomado antibiótico en las 6 semanas previas y sólo un 25% tomó un antibiótico activo frente a gérmenes

productores de beta-lactamasas, podríamos decir que hubo un infratratamiento (teniendo en cuenta que algunos de ellos no entrarían en el criterio de los 30 días, pues el dato se recogió para seis semanas). Por otra parte, si consideramos sólo el grupo de *S. pyogenes*, un 25% fue tratado con un antibiótico activo frente a beta-lactamasas, cuando habría sido suficiente con amoxicilina sola o con un antibiótico tópico añadido, pero hay que tener en cuenta que el inicio del tratamiento se realiza de manera empírica. A pesar de todo ello, no hubo datos clínicos de mala evolución relacionados con el tratamiento.

Tal y como describieron Segal et al en el estudio donde constataron que la capacidad invasiva local era mayor en *S. pyogenes*, con más perforaciones y mastoiditis, en nuestra serie se observa una mayor persistencia en el tiempo de la otorrea en OMA supurada por *S. pyogenes* que por *S. pneumoniae*. Es conocida la mayor capacidad piogénica de este microorganismo, desencadenando una reacción inmunológica celular intensa y la producción de abundantes detritus. Sin embargo, esto no se tradujo en una peor resolución de la infección, en una mayor afectación de la audición ni en un mayor número de secuelas. Incluso, puede considerarse que la infección por *S. pyogenes* fue más benigna en el sentido de que claramente produjo menos recaídas clínicas en las siguientes seis semanas (17,6% vs 29,4%), aunque este dato no fue significativamente estadístico.

7.1.2. Resultados en relación con la otoscopia y datos audiométricos

Como era previsible, durante la primera visita la otoscopia fue patológica en la mayoría de los oídos afectados, tanto en un grupo como en el otro, con solo un 9,8% de las otoscopias normales, aunque ya hemos señalado que la otorrea fue más frecuente en los oídos infectados por *S. pyogenes*. Es llamativo que en el caso de los niños menores de 48 meses el oído contralateral también estaba afectado en un importante número de casos, pues presentó una OMM en el 71,0% mientras que en los niños mayores sólo el 29,7% presentó efusión en oído medio. Además, en el 6% presentaba una OMM con abombamiento, otoscopia esta última compatible con que la otitis fuera bilateral. Esto nos muestra que la OMA, en el niño pequeño, o bien aparece en un contexto de infección vírica concomitante que afecta a ambos oídos, de manera directa o indirecta mediante disfunción tubárica secundaria, o bien el niño más pequeño tiene una disfunción tubárica de base que podría estar favoreciendo la aparición de la OMA.

La presencia de perforación timpánica fue escasa y con una buena resolución, pues en ocho de nueve casos se había resuelto a las seis semanas. De un 5% a un 30% de las OMA

pueden ser supuradas ¹²⁴ y un 7,1% del total de las OMA pueden dejar una perforación ¹²⁵, con lo cual la posibilidad de que una OMA supurada deje como secuela una perforación es baja y nuestra muestra no es suficientemente grande como para estudiar este aspecto.

La recuperación otoscópica en la segunda visita a las seis semanas no fue buena, puesto que, aunque había mejoría, sólo el 28,5% de los oídos afectados y el 34% de los contralaterales tenían una otoscopia normal, sin diferencias entre ambos grupos. La persistencia de contenido en el oído fue muy alta, tanto en forma de OMM como en forma de OMM con abombamiento, con un 48% para el oído afecto y un 52,5% para el oído contralateral. En el peor de los casos, cuando esta OMM era con abombamiento no había relación con la recaída en las semanas previas. Pichichero ya describe que la persistencia de OMM tras OMA ocurre en un 50% en el primer mes, un 33% en el segundo y un 10% tras el tercer mes tras la OMA, por lo que podemos considerar que nos encontramos ante un hallazgo normal y similar en ambos grupos ¹²⁶. La literatura describe la prevalencia de la persistencia de la OME tras la OMA pero no lo hace por grupos de edad. Nuestra serie mostró con claridad que tanto en el oído afecto como en el contralateral la probabilidad de encontrar una OME al cabo de seis semanas dependió directamente de la edad (69,8% vs 27,0% para el oído afecto y 73,0% vs 22,2% para el oído contralateral) siendo claramente superior para niños de menos de 48 meses.

La audición en los primeros días de la otitis se mostraba dentro de límites de normalidad o como hipoacusia leve, con pérdidas de unos 8 dB en el oído afecto y 6 dB en el contralateral. A las seis semanas seguía habiendo una pérdida de casi 6 dB en el oído afecto y casi 5 dB en el contralateral. Aunque las pérdidas auditivas pueden calificarse de leves, no hay que olvidar que la hipoacusia en el niño tiene graves consecuencias en el desarrollo del lenguaje, tanto del oral como de la lecto-escritura y que a veces, determina alteraciones del comportamiento ¹²⁷. Pero nuestros resultados, además, revelan que son los niños menores de cuatro años los que tienen mayor tendencia a padecer esa hipoacusia de forma bilateral y mantenida en el tiempo, que precisamente están en una fase más precoz del desarrollo del lenguaje, y por tanto, son más susceptibles a la repercusión de la hipoacusia en estos aspectos. No hay que olvidar que pueden tener hipoacusia neurosensorial secundaria a la OMA como secuela ⁵⁵. Todo ello obliga a estar atentos a la evolución de la audición, sobre todo en aquellos niños menores en los que persiste la efusión en el oído medio más allá de seis semanas.

Los datos impedanciométricos tenían una distribución similar a la otoscopia observada. La curva impedanciométrica tipo b fue la más frecuente, y es la que clásicamente se ha relacionado con la existencia de líquido en el oído medio. La persistencia de la OME fue claramente mayor en los niños pequeños, por tanto los menores de 48 meses que hayan padecido una OMA deberían ser vigilados más allá de los tres meses para descartar una OMM persistente, pues la prolongación de este cuadro en el tiempo es susceptible de tratamiento quirúrgico¹⁹.

7.2. Comparación de las OMA causadas por serotipos vacunales y no vacunales de *S. pneumoniae*.

7.2.1. Distribución por serotipos de las OMA por *S. pneumoniae*

El estudio realizado fue ciego para los serotipos de *S. pneumoniae*. Una vez conocidos éstos, se descubrió que ninguno de los niños estaba afecto por un serotipo del grupo perteneciente a la PCV7. Los serotipos de la vacuna PCV13 estaban representados por 16, de los cuales 14 pertenecían al serotipo 3, uno al 1 y otro al 19A, por lo que los resultados obtenidos para los serotipos vacunales se acercarán mucho a la comparación del serotipo 3 con el resto. La distribución de los serotipos no vacunales fue muy dispersa, destacando 23B y 21, con 4 casos y 3 respectivamente. Es una serie pequeña para poder llegar a ninguna conclusión salvo la de que no parece ser que haya un serotipo claramente predominando sobre los demás

Abundantes publicaciones han ido informando a lo largo del tiempo de como la vacunación ha disminuido los serotipos vacunales progresivamente y tras ciertos años de introducida la vacuna en la población. De hecho, tras diez años de vacunación con la PVC7 en nuestra área, se observó una práctica desaparición de los serotipos vacunales en los exudados óticos (del 62,4% al 2,2%) y la emergencia de los serotipos 19A, 3 y 19F¹³.

Allemann et al informan que tras unos 7 años de la introducción de la PCV13 y a pesar de estar representado en la vacuna, cada vez más parece claro que uno de los serotipos que escapa de su efecto protector y permanece entre los serotipos colonizadores es el serotipo 3 y han emergido los serogrupos no vacunales 11, 15 y 23⁸⁷.

Feldman et al han descrito cómo diferentes aspectos de *S. pneumoniae* influyen en su patogenia. Son fundamentales los elementos o factores como los polisacáridos de la cápsula, la adhesina C de superficie, las proteínas A y C de superficie, la producción de peróxido de hidrógeno o la pneumolisina que actúan como factores tanto proadhesivos como proinvasivos o como factores que permiten evadir la respuesta inmunológica. Además, en la vía respiratoria baja, *S. pneumoniae* es capaz de evadir la respuesta inmunológica y además generar una reacción inflamatoria con daño tisular que le permitiría diseminarse ¹²⁸.

El serotipo 3 tiene ciertas particularidades. Se le denomina mucóide porque en su crecimiento en medios de cultivo produce unas colonias de aspecto mucoso debido a la composición e hiperproducción del polisacárido capsular. Además, se ha relacionado con enfermedad invasora en la era postvacunal, incluida la formación de empiemas y neumonía necrotizante^{83-85,129,130}. Alguna de sus características ha tenido que ser la que le haya permitido evadir la respuesta inmunológica vacunal y comportarse como colonizador y patógeno agresivo. Por tanto, queda un campo abierto importante en la microbiología para comprender la fisiopatogenia de este microorganismo.

7.2.2. Variables epidemiológicas

Se observó una tendencia a que la sobreinfección fuese más frecuente en el caso de los niños infectados por serotipos no vacunales, un 35,5% vs 12,5%, pero no se pudo demostrar estadísticamente, probablemente por la escasez de la muestra.

De los casos 16 infectados por los serotipos vacunales, ocho estaban vacunados con PCV7 y seis con PCV13, por lo que podemos considerar que la vacuna fue ineficaz en esos seis casos. De los ellos, cinco pertenecen al serotipo 3 y uno al serotipo 19A.

Moraga-Llop et al refieren ineficacia de la vacuna PCV13 en evitar enfermedad invasiva en nueve de 17 pacientes, seis de ellos afectados por serotipo 3, dos por serotipo 19A y uno por el serotipo 6B ¹²⁹. Selva et al refieren sobre 257 casos de enfermedad invasiva un 18,1% de casos por serotipo 3 detectados por PCR con una tasa de cobertura vacunal con PCV13 del 87,2%, lo que daría unos resultados teóricos de 40 casos sobre 224 (17,8%). Ellos mismos refieren que esta tasa de infección por serotipo 3 esté infradiagnosticada cuando el estudio

se hace mediante cultivo habitual, precisando de estudios de PCR para detectar este serotipo¹³⁰

Las otitis por serotipos vacunales se dieron en niños mayores de 48 meses casi exclusivamente (14 de 16 casos). No se ha encontrado ninguna explicación para éste hecho. Tal vez que sus hermanos fueran también mayores y no estuvieran vacunados con la PCV13 o en el colegio estén rodeados de otros niños mayores a ellos y todavía los serotipos de la PCV13 no presentes en la PCV7 sean algo más prevalentes que en los grupos de niños más pequeños donde una mayor proporción está vacunada con la PCV13.

Respecto a los antecedentes personales de otras enfermedades agudas o crónicas, intervenciones en el área otorrinolaringológica o antecedentes familiares de OMA no se encontró ninguna diferencia entre los grupos, incluida la afectación de vía respiratoria inferior a modo de bronquiolitis, neumonía o asma.

Al estudiar los factores externos favorecedores de OMA se comprobó que el único que difería de un grupo a otro era la asistencia a guardería, cuando habían sido menores a tres años. De los niños con serotipos vacunales sólo tres de ellos eran menores de cuatro años. De esos tres dos acudían a guardería y el tercero no. En nuestro medio la escolarización comienza a los dos o tres años, por lo que, aunque el grupo de casos de serotipos vacunales no acudiera a guardería sí que estaba escolarizado. Por tanto, el dato de que los afectos por serotipos vacunales no acudieron a guardería cuando fueron pequeños podría indicarnos que en sus primeros dos años de vida estuvieron sometidos a una presión microbiológica diferente a los infectados por serotipos no vacunales, pues estuvieron en contacto con adultos no vacunados. Esto podría haber provocado que hubieran seguido siendo portadores de dichos serotipos o bien que no desarrollaran mecanismos inmunológicos adecuados contra ellos. Esta interpretación debería tomarse con precaución y podría ser motivo de estudios posteriores.

Los niños con infecciones por serotipos vacunales tenían tendencia a haber tenido más otitis previas, pero una vez corregido el factor de la edad se comprobó que tampoco su historia clínica otológica, como edad temprana de la primera otitis o OMAr, era diferente.

7.2.3. Variables clínicas

Es muy interesante un estudio clínico realizado en Finlandia entre 1994 y 1997, el cual analizó la capacidad de las diferentes cepas de *S. pneumoniae* para convertirse en patógeno en oído medio desde la colonización de la nasofaringe. Se conocía que las cepas que incluidas en la PCV7 eran las que con más frecuencia daban enfermedad invasiva. También que producían otitis con frecuencia pero esto se podía deber tan solo a que eran las más frecuentes en la nasofaringe y no a una capacidad aumentada de llegar al oído medio. Para ello diseñaron un estudio en el que hicieron hasta diez tomas de cultivo de nasofaringe en los dos primeros años de vida de los niños (meses 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18 y 24 de edad) con el fin de tener información sobre los serotipos y genotipos circulantes del momento. Cuando tenían un niño con OMA tomaba cultivo de del exudado de oído medio por miringotomía y de nasofaringe. Llegaron a la conclusión de que los serotipos vacunales (PCV7) y los no vacunales no presentaban diferencias en la capacidad para producir OMA, a diferencia de la ya conocida capacidad para producir enfermedad invasiva, por lo que consideraban que a medida que se produjera el reemplazo de serotipos la vacunación no tendría beneficios respecto a la OMA ¹³¹.

El diseño de nuestro estudio no permite sacar el mismo tipo de conclusiones, pero sí que los síntomas que padecieron los niños con otitis por *S. pneumoniae*, que ya han sido descritos en la parte sobre la comparativa con *S. pyogenes*, no difiere entre los serotipos vacunales y no vacunales. Además ambos grupos fueron tratados de la misma manera y se comportaron igual respecto a la persistencia de la otorrea en la primera visita y a la recaída clínica durante las seis primeras semanas.

7.2.4. Resultados en relación con la otoscopia y datos audiométricos

Tras analizar que los síntomas fueron iguales, se estudió tanto la repercusión audiológica como la imagen otoscópica y la impedanciometría, siendo similares entre el grupo de niños infectados por serotipos vacunales y no vacunales, una vez corregidos los datos por la edad.

Por los datos obtenidos vimos que los serotipos no vacunales produjeron una OMA con una sintomatología tanto clínica como otoscópica y audiológica similar a los no vacunales,

ampliamente representados en nuestro caso por el serotipo 3, por lo que probablemente estemos refiriéndonos exclusivamente a este serotipo. Se ha demostrado que el serotipo 3 tiene capacidad de producir infección invasiva⁸³⁻⁸⁵, pero con los datos obtenidos en nuestro estudio vemos que cuando afecta al oído en forma de OMA no tiene una capacidad patógena mayor que los serotipos emergentes en la actualidad.

De cualquier manera, tampoco los serotipos no vacunales producen una otitis grave o con grandes secuelas, pues solo hay un caso de perforación, y la pérdida de audición puede considerarse leve, aunque presente en un numeroso grupo de casos, pues a las seis semanas tenemos hipoacusia leve del 57,7% en el oído afecto y 46,2% en el contralateral). Esto nos indica que el seguimiento de los niños que han padecido una OMA, sobre todo en aquellos menores de cuatro años, debe ser prolongado en el tiempo, hasta controlar la completa resolución de los síntomas incluida la hipoacusia y la OMM residual.

7.3. Resultados en relación a la impedanciometría como prueba diagnóstica.

La impedanciometría sirve para estudiar la admitancia del oído medio, lo que se correlaciona con la capacidad del oído medio para transmitir la energía acústica. Da información sobre el estado del oído medio, pero no sustituye a la audiometría para predecir el grado de pérdida auditiva^{132,133}. Se precisa estímulo de alta frecuencia, 1000 Hz, para los niños menos de seis meses, pero los impedanciometros de uso habitual en las consultas, tanto portátiles como de mesa, son útiles para el estudio por encima de esta edad^{19,134,135}.

Los estudios sobre la capacidad diagnóstica de la timpanometría para detectar efusión en el oído medio son antiguos. El *gold estándar* para validar la fortaleza de la impedanciometría como prueba diagnóstica es la timpanocentesis, por lo que la mayoría de los estudios están hechos en el momento anterior a la cirugía para colocación de drenajes transtimpánicos. Hay estudios que pretenden validar tanto la otoscopia como la pneumatoscopia como prueba diagnóstica de contenido en oído medio y se hacen comparando timpanocentesis con la otoscopia o pneumatoscopia, pero éstas suelen estar realizadas por un otoscopista experto, por lo que los resultados no son válidos para todos los médicos que exploran, ya que ambas son pruebas completamente subjetivas y que precisan de entrenamiento. En

cambio, la timpanometría es una prueba objetiva, fácil de realizar y bien tolerada. Existen también otros estudios comparando timpanometría con pneumatoscopia, que podrían asemejarse más al nuestro^{19,136-138}.

Estudios realizados analizando la capacidad de la impedanciometría para detectar OMM comprobada mediante timpanocentesis, refleja datos de una sensibilidad entre el 83% y 94% con una especificidad del 50% al 87%, dependiendo los parámetros medidos^{19,136,139}

Dado que este estudio está diseñado para la caracterización clínica de la OMA supurada y no para la validación de la impedanciometría como prueba diagnóstica de efusión en el oído, no se realizó timpanocentesis. Pero dada la abundante información clínica sobre otoscopia realizada por otoscopista experto con sus correspondientes medidas impedanciométricas, se hizo un estudio de correlación para determinar la fortaleza de la prueba.

Según los datos obtenidos, la impedanciometría, cuando nos muestra una curva plana o tipo b, sería capaz de detectar otoscopia no normal con una sensibilidad del 68,2% y una especificidad del 100%. Si nos centramos solo en el diagnóstico de la presencia de efusión en el oído medio, tendría una sensibilidad del 76,3% y una especificidad del 89,1%.

Si tomamos la curva tipo a, tendremos información sobre normalidad otoscópica con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 94,9%.

En cambio, la curva tipo c tiene una baja potencia diagnóstica tanto para detectar efusión en oído medio como para descartar normalidad, aunque este sería su punto más fuerte, pues tiene una especificidad del 83% para detectar cualquier otoscopia patológica.

Por tanto, podemos concluir, que cuando tenemos una impedanciometría tipo b tenemos una alta probabilidad de tener efusión en el oído; que cuando tenemos una curva de tipo c, tenemos posibilidades de que haya una otoscopia patológica, aunque sea una alteración leve como retracción timpánica o vascularización; y que si tenemos una curva de tipo a lo más probable es que estemos ante un oído normal y podemos descartar casi con seguridad la existencia de efusión en oído medio.

7.5. Limitaciones

La muestra de pacientes que se ha utilizado podría tener dos tipos de sesgo.

Por una parte, la práctica habitual en nuestra región consiste en hacer tratamiento empírico de la otitis media aguda, sea supurada o no. Se suele recoger muestra de exudado ótico sólo en el caso de OMA de repetición o con mala evolución y depende del hábito de cada pediatra de atención primaria, salvo en el caso de que el niño haya acudido al servicio de urgencias hospitalarias, donde por protocolo se recoge muestra a todos los niños con otorrea. Por tanto podríamos tener un sesgo de toma de muestra.

Además, para la realización de este estudio se ha contado con la participación de los padres, que exigía que se desplazaran con su hijo hasta el hospital en dos ocasiones con objeto de ser atendidos por un especialista en otorrinolaringología. Esto provocó que aquellos niños con menos problemas otológicos participasen menos, dada la molestia de acudir. En cambio, aquellos padres cuyos hijos tenían problemas de repetición vieron la oportunidad de ser atendidos en una consulta especializada y se esforzaron más en participar. Por lo tanto, consideramos que habrá un sesgo de participación en este sentido.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. En los cultivos bacterianos de exudado ótico de las otitis medias agudas supuradas por *S. pneumoniae* aparece más coinfección con otras bacterias potencialmente patógenas, especialmente por *H. influenzae*, que en las causadas por *S. pyogenes*, siendo excepcional la infección mixta por *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*.
2. Los niños con otitis media aguda supurada por *S. pneumoniae* presentan con mayor frecuencia antecedentes de bronquiolitis, neumonía y asma que los infectados por *S. pyogenes*.
3. Las características clínicas de las otitis medias agudas supuradas por *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*, no difieren sustancialmente con las descritas en la bibliografía ni entre ellas, salvo que las producidas por *S. pneumoniae* tienen más rinitis asociada que las causadas por *S. pyogenes*, que a su vez producen más rechazo alimentario.
4. La otorrea producida en el contexto de una otitis media aguda supurada por *S. pyogenes* dura más en el tiempo que la producida por *S. pneumoniae*, con tasa de curación iguales con tratamiento antibiótico habitual.
5. Desde el punto de vista otoscópico y audiométrico, la otitis media aguda supurada por *S. pneumoniae* y por *S. pyogenes* es similar en niños mayores y menores de 48 meses, pero en los niños menores de 48 meses la recuperación otoscópica y audiométrica a las seis semanas es peor, con una mayor persistencia de otitis media mucosa.
6. Los niños menores de 48 meses con otitis media aguda supurada tanto por *S. pneumoniae* como por *S. pyogenes* presentan afectación del oído contralateral con mayor frecuencia que los de 48 o más meses.
7. El serotipo 3 de *S. pneumoniae* es el más prevalente entre los serotipos vacunales que producen otitis media aguda supurada a pesar de una buena cobertura vacunal.
8. Las características clínicas, otoscópicas, audiométricas e impedanciométricas de la otitis media aguda supurada por serotipos emergentes no vacunales de *S. pneumoniae* es similar a la producida por serotipos vacunales, por lo que, si se produjera un reemplazo de serotipos tras la vacunación antineumocócica con la PCV13, no se producirán otitis media agudas de mayor morbilidad que las causadas hasta ahora por los serotipos vacunales.

9. La impedanciometría es útil en el diagnóstico de efusión en el oído medio, fundamentalmente la curva tipo de b de Jerger para confirmar el diagnóstico y la curva tipo a para descartarlo.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Pichichero, M. E. Judicious use of antibiotics in pediatric respiratory infections 2000. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **19**, 909–10 (2000).
2. Preciado, D. *Otitis Media: State of the Art Concepts and Treatment*. (Springer International Publishing, 2015). doi:10.1007/978-3-319-17888-2
3. Pichichero, M. E. Recurrent and persistent otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **19**, 911–6 (2000).
4. Chonmaitree, T. *et al.* Acute Otitis Media and Other Complications of Viral Respiratory Infection. *Pediatrics* **137**, (2016).
5. Preciado, D. in *Otitis media* (red Preciado, D.) 3–9 (Springer International Publishing, 2015).
6. Cuyas, J., Ramos, A. & De Miguel, I. in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* (reds Suarez, C., Gil-Carcedo García, L. M., Marco Algarra, J., Orega del Alamo, P. & Trinidad Pinedo, J.) 1211–1215 (Proyectos Médicos, 1999).
7. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* **113**, 1451–65 (2004).
8. Lieberthal, A. S. *et al.* The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* **131**, e964–e999 (2013).
9. Kalu, S. U. *et al.* Clinical spectrum of acute otitis media complicating upper respiratory tract viral infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**, 95–9 (2011).
10. Cohen, R. *et al.* Relationship between clinical signs and symptoms and nasopharyngeal flora in acute otitis media. *Clin. Microbiol. Infect.* **12**, 679–682 (2006).
11. ARRIETA, A. & SINGH, J. Management of recurrent and persistent acute otitis media: new options with familiar antibiotics. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **23**, S115–S124 (2004).
12. LEIBOVITZ, E. *et al.* Recurrent acute otitis media occurring within one month from completion of antibiotic therapy: relationship to the original pathogen. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **22**, 209–215 (2003).
13. Alonso, M., Marimon, J. M., Ercibengoa, M., Pé Rez-Yarza, E. G. & Pé Rez-Trallero, E. Dynamics of Streptococcus pneumoniae Serotypes Causing Acute Otitis Media Isolated from Children with Spontaneous Middle-Ear Drainage over a 12-Year Period) in a Region of Northern Spain. *Reg. North. Spain. PLoS ONE* **8**, (2013).
14. Paradise, J. L. On classifying otitis media as suppurative or nonsuppurative, with a suggested clinical schema. *J. Pediatr.* **111**, 948–51 (1987).
15. Casselbrant, M. & Mandel, E. M. in *Evidence-based Otitis media* (reds

- Rosenfeld, R. & Bluestone, C.) 147–162 (Hamilton, 2003).
16. Williamson, I. G., Dunleavy, J., Bain, J. & Robinson, D. The natural history of otitis media with effusion--a three-year study of the incidence and prevalence of abnormal tympanograms in four South West Hampshire infant and first schools. *J. Laryngol. Otol.* **108**, 930–4 (1994).
 17. Tos, M. Epidemiology and natural history of secretory otitis. *Am. J. Otol.* **5**, 459–62 (1984).
 18. Otitis media with effusion in young children. Guideline overview. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, Maryland. *J. Natl. Med. Assoc.* **86**, 731–732, 792 (1994).
 19. Rosenfeld, R. M. *et al.* *Clinical Practice Guideline Otitis Media with Effusion (Update)*. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* **154**, (2016).
 20. Gameiro, A., Ribeiro, J. P., Rui, X. & Gameiro, J. in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* (red Suárez, C.) 1216–1230 (Proyectos Médicos, 1999).
 21. Yung, M. *et al.* EAONO/JOS Joint Consensus Statements on the Definitions, Classification and Staging of Middle Ear Cholesteatoma. *J Int Adv Otol* (2017). doi:10.5152/iao.2017.3363
 22. Palomar Asenjo, V., Borràs Perera, M. & Palomar García, V. Patología inflamatoria del oído medio. fisiopatología de la trompa de eustaquio. ototubaritis. otitis media aguda. oma recurrente. *Libr. virtual Form. en ORL* 1–20 (2014).
 23. Perez, B. & Bluestone, C. D. in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* (red Suarez, C.) 1184–1210 (1999).
 24. Brodzki, N., Jönsson, G., Skattum, L. & Truedsson, L. Primary immunodeficiency in infection-prone children in southern Sweden: occurrence, clinical characteristics and immunological findings. *BMC Immunol.* **15**, 31 (2014).
 25. Val, S. in *Otitis media* (red Preciado, D.) 53–78 (Springer International Publishing, 2015).
 26. Lin, J. in *Otitis media* (red Preciado, D.) 47–52 (Springer International Publishing, 2015).
 27. Roy, M. G. *et al.* Muc5b is required for airway defence. *Nature* **505**, 412–6 (2014).
 28. Lee, H.-Y. *et al.* Antimicrobial activity of innate immune molecules against *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and nontypeable *Haemophilus influenzae*.
 29. Jones, E. A., McGillivray, G. & Bakaletz, L. O. Extracellular DNA within a nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced biofilm binds human beta defensin-3 and reduces its antimicrobial activity. *J. Innate Immun.* **5**, 24–38 (2013).

30. He, Y. *et al.* Complement activation in pediatric patients with recurrent acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **77**, 911–917 (2013).
31. Karjalainen, H. Cellular events in relation to bacteria-specific antibodies in middle ear effusion during acute otitis media. *Acta Otolaryngol.* **111**, 750–5 (1991).
32. Bernhard, S., Spaniol, V. & Aebi, C. Molecular pathogenesis of infections caused by *Moraxella catarrhalis* in children. *Swiss Med. Wkly.* **142**, 1–9 (2012).
33. Heikkinen, T. Role of viruses in the pathogenesis of acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **19**, S17-22–3 (2000).
34. Ruohola, A. *et al.* Microbiology of Acute Otitis Media in Children with Tympanostomy Tubes: Prevalences of Bacteria and Viruses. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 1417–1422 (2006).
35. Pitkäranta, A., Virolainen, A., Jero, J., Arruda, E. & Hayden, F. G. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* **102**, 291–5 (1998).
36. Coker, T. R. *et al.* Diagnosis, Microbial Epidemiology, and Antibiotic Treatment of Acute Otitis Media in Children. *JAMA* **304**, 2161 (2010).
37. Pumarola, F. *et al.* Etiología bacteriana de la otitis media aguda en España en la era de la vacuna neumocócica conjugada. *An. Pediatría* **85**, 224–231 (2016).
38. Rodrigues, F. *et al.* Multiple streptococcus pneumoniae serotypes in aural discharge samples from children with acute otitis media with spontaneous otorrhea. *J. Clin. Microbiol.* **51**, 3409–3411 (2013).
39. Leibovitz, E. *et al.* Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **28**, 381–4 (2009).
40. Kamiya, H. *et al.* [Epidemiological survey of pneumococcus serotypes in pediatric patients with acute suppurative otitis media]. *Kansenshogaku Zasshi.* **81**, 59–66 (2007).
41. García-Cobos, S. *et al.* Frequent carriage of resistance mechanisms to β -lactams and biofilm formation in *Haemophilus influenzae* causing treatment failure and recurrent otitis media in young children. *J. Antimicrob. Chemother.* **69**, 2394–2399 (2014).
42. Casey, J. R., Adlowitz, D. G. & Pichichero, M. E. New patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **29**, 304–9 (2010).
43. Pumarola, F. *et al.* [Bacterial etiology of acute otitis media in Spain in the post-pneumococcal conjugate vaccine era]. *An. Pediatr. (Barc).* **85**, 224–231 (2016).
44. Ramakrishnan, K., Sparks, R. a & Berryhill, W. E. Diagnosis and Treatment of Otitis Media. *Am Fam Physician.* 2007 Dec 1;76(11) **76**, 1650–8 (2007).

45. Nozza, R. J. in *Pediatric Otolaryngology* (red Bluestone, C. D.) 187–229 (Saunders, 2003).
46. Tapia, M. C. & Hernández, J. in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* (red Suarez, C.) 907–940 (1999).
47. Barajas de Prat, J. J. & Zenker, F. in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* (red Suarez, C.) 941–962 (Proyectos Médicos, 1999).
48. Morant, A., Marco, J. & Pitarch, M. I. in *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello* (red Suarez, C.) 963–981 (Proyectos Médicos, 1999).
49. Esp, A. *et al.* Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda PALABRAS CLAVE. *An Pediatr* **77**, 345–1 (2012).
50. Quesnel, S. *et al.* Acute mastoiditis in children: a retrospective study of 188 patients. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **74**, 1388–92 (2010).
51. San Martin, J. & Fonseca, X. in *Otitis media* (red Preciado, D.) 123–131 (Springer International Publishing, 2015).
52. Anthonsen, K. *et al.* Acute mastoiditis in children: a 10-year retrospective and validated multicenter study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **32**, 436–40 (2013).
53. Groth, A. *et al.* Acute mastoiditis in children in Sweden 1993–2007—No increase after new guidelines. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **75**, 1496–1501 (2011).
54. Kvestad, E., Kvaerner, K. J. & Mair, I. W. S. Otologic facial palsy: etiology, onset, and symptom duration. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **111**, 598–602 (2002).
55. Park, J. H., Park, S. J., Kim, Y. H. & Park, M.-H. Sensorineural hearing loss: a complication of acute otitis media in adults. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* **271**, 1879–1884 (2014).
56. Kitsko, D. J. & Dohar, J. E. Inner ear and facial nerve complications of acute otitis media, including vertigo. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **7**, 444–50 (2007).
57. Kangsanarak, J., Fooanant, S., Ruckphaopunt, K., Navacharoen, N. & Teotrakul, S. Extracranial and intracranial complications of suppurative otitis media. Report of 102 cases. *J. Laryngol. Otol.* **107**, 999–1004 (1993).
58. Au, J. K., Adam, S. I. & Michaelides, E. M. Contemporary management of pediatric lateral sinus thrombosis: A twenty year review. *Am. J. Otolaryngol.* **34**, 145–150 (2013).
59. Labout, J. A. M. *et al.* Risk factors for otitis media in children with special emphasis on the role of colonization with bacterial airway pathogens: The Generation R study. *Eur. J. Epidemiol.* **26**, 61–66 (2011).
60. Lubianca Neto, J. F. & Sih, T. in *Otitis media* (red Preciado, D.) 23–32 (Springer International Publishing, 2015).
61. Zhang, Y. *et al.* Risk Factors for Chronic and Recurrent Otitis Media—A Meta-Analysis. *PLoS One* **9**, (2014).

62. Uhari, M., Mäntysaari, K. & Niemelä, M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clin. Infect. Dis.* **22**, 1079–83 (1996).
63. Allen, E. K. *et al.* A genome-wide association study of chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media identifies a novel susceptibility locus on chromosome 2. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* **14**, 791–800 (2013).
64. Chen, W.-M. *et al.* Significant linkage at chromosome 19q for otitis media with effusion and/or recurrent otitis media (COME/ROM). *BMC Med. Genet.* **12**, 124 (2011).
65. Daly, K. A. *et al.* Chronic and Recurrent Otitis Media: A Genome Scan for Susceptibility Loci. *Am. J. Hum. Genet.* **75**, 988–997 (2004).
66. Wren, J. T. *et al.* Influenza A virus alters pneumococcal nasal colonization and middle ear infection independently of phase variation. *Infect. Immun.* **82**, 4802–12 (2014).
67. Wren, J. T. *et al.* Pneumococcal Neuraminidase A (NanA) Promotes Biofilm Formation and Synergizes with Influenza A Virus in Nasal Colonization and Middle Ear Infection. *Infect. Immun.* **85**, e01044-16 (2017).
68. Ercibengoa, M., Arostegi, N., Marimón, J. M., Alonso, M. & Pérez-Trallero, E. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal carriage in healthy children attending a day care center in northern Spain. Influence of detection techniques on the results. *BMC Infect. Dis.* **12**, 69 (2012).
69. Korvel-Hanquist, A. *et al.* Risk factors of early otitis media in the Danish National Birth Cohort. *PLoS One* **11**, e0166465 (2016).
70. Scariati, P. D., Grummer-Strawn, L. M. & Fein, S. B. A longitudinal analysis of infant morbidity and the extent of breastfeeding in the United States. *Pediatrics* **99**, E5 (1997).
71. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2011-2012. *Pediatrics* **128**, 813–25 (2011).
72. Report, M. W. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. **58**, (2009).
73. Poehling, K. A. *et al.* Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* **119**, 707–15 (2007).
74. van Kempen, M. J. P. *et al.* Pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media: A therapeutic alternative? *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **70**, 275–285 (2006).
75. Leach, A. J. & Morris, P. S. Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in children. *Cochrane database Syst. Rev.* CD004401 (2006). doi:10.1002/14651858.CD004401.pub2
76. Alonso Asencor, M. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CONJUNTIVITIS

- NEUMOCÓCICA EN GIPUZKOA: ESTUDIO DE 777 EPISODIOS (1999-2013). (UPV-EHU, 2016).
77. Faust, K. *et al.* Intrapartum colonization with *Streptococcus pneumoniae*, early-onset sepsis and deficient specific neonatal immune responses. *Arch. Gynecol. Obstet.* **285**, 599–604 (2012).
 78. Veenhoven, R. H. *et al.* Nasopharyngeal Pneumococcal Carriage after Combined Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide Vaccination in Children with a History of Recurrent Acute Otitis Media. *Clin. Infect. Dis.* **39**, 911–919 (2004).
 79. Bogaert, D., De Groot, R. & Hermans, P. W. M. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet. Infect. Dis.* **4**, 144–54 (2004).
 80. Sanchez, C. J. *et al.* Changes in Capsular Serotype Alter the Surface Exposure of Pneumococcal Adhesins and Impact Virulence. *PLoS One* **6**, (2011).
 81. Smith, T. *et al.* Acquisition and invasiveness of different serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in young children. *Epidemiol. Infect.* **111**, 27–39 (1993).
 82. Brueggemann, A. B. *et al.* Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J. Infect. Dis.* **187**, 1424–32 (2003).
 83. Tarragó, D. *et al.* Identification of pneumococcal serotypes from culture-negative clinical specimens by novel real-time PCR. *Clin. Microbiol. Infect.* **14**, 828–834 (2008).
 84. Bender, J. M. *et al.* Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? *Clin. Infect. Dis.* **46**, 1346–1352 (2008).
 85. Martens, P., Worm, S. W., Lundgren, B., Konradsen, H. B. & Benfield, T. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. *BMC Infect. Dis.* **4**, 21 (2004).
 86. Pachón, I. *et al.* GRUPO DE TRABAJO DE NEUMOCOCO 2009. (2009).
 87. Allemann, A., Frey, P. M., Brugger, S. D. & Hilty, M. Pneumococcal carriage and serotype variation before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccines in patients with acute otitis media in Switzerland. *Vaccine* **35**, 1946–1953 (2017).
 88. Marimón, J. M., Ercibengoa, M., Santacatterina, E., Alonso, M. & Pérez-Trallero, E. Single-Step Multiplex PCR Assay for Determining 92 Pneumococcal Serotypes. *J. Clin. Microbiol.* **54**, 2197–200 (2016).
 89. Koneman, E., Allen, S., Janda, W., Schreckenberger, P. & Winn, W. in *Diagnóstico microbiológico* 1432 (Editorial Médica Panamericana, 2004).
 90. Leclercq, R. & Courvalin, P. Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 2727–34

- (2002).
91. Widdowson, C. A. & Klugman, K. P. Molecular mechanisms of resistance to commonly used non-beta-lactam drugs in *Streptococcus pneumoniae*. *Semin Respir Infect* **14**, 255–268 (1999).
 92. Pan, X. S., Ambler, J., Mehtar, S. & Fisher, L. M. Involvement of topoisomerase IV and DNA gyrase as ciprofloxacin targets in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 2321–6 (1996).
 93. Slotved, H.-C. & Satzke, C. In vitro growth of pneumococcal isolates representing 23 different serotypes. *BMC Res. Notes* **6**, 1 (2013).
 94. Marimon, J. M., Ercibengoa, M., Santacatterina, E., Alonso, M. & Perez-Trallero, E. Single-step multiplex PCR assay for determining 92 pneumococcal serotypes. *J. Clin. Microbiol.* **54**, 2197–2200 (2016).
 95. Pérez-Trallero, E. *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus pyogenes* isolates displaying the MLSB phenotype of macrolide resistance in Spain, 1999 to 2005. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 1228–1233 (2007).
 96. Ardanuy, C. *et al.* Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): Implications for future vaccination strategies. *PLoS One* **7**, (2012).
 97. Lieberthal, A. S. *et al.* The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* **131**, (2013).
 98. Kaur, R., Casey, J. R. & Pichichero, M. E. Emerging *Streptococcus pneumoniae* Strains Colonizing the Nasopharynx in Children After 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Comparison to the 7-valent Era, 2006–2015. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **35**, 901–906 (2016).
 99. van der Linden, M., Imöhl, M., Busse, A., Rose, M. & Adam, D. Bacterial spectrum of spontaneously ruptured otitis media in the era of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Eur. J. Pediatr.* **174**, 355–364 (2015).
 100. Brook, I. & Gober, A. E. Reliability of the microbiology of spontaneously draining acute otitis media in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **19**, 571–3 (2000).
 101. Cilveti, R. *et al.* Epidemiology of Otitis Media with Spontaneous Perforation of the Tympanic Membrane in Young Children and Association with Bacterial Nasopharyngeal Carriage, Recurrences and Pneumococcal Vaccination in Catalonia, Spain - The Prospective HERMES Study. *PLoS One* **12**, e0170316 (2017).
 102. Broides, A., Dagan, R., Greenberg, D., Givon-Lavi, N. & Leibovitz, E. Acute Otitis Media Caused by *Moraxella catarrhalis*: Epidemiologic and Clinical Characteristics. *Clin. Infect. Dis.* **49**, 1641–1647 (2009).
 103. Tania Sih, R. K. in *Otitis media* (red Preciado, D.) 33–45 (Springer International Publishing, 2015).

104. Lysenko, E. S., Lijek, R. S., Brown, S. P. & Weiser, J. N. Within-host competition drives selection for the capsule virulence determinant of *Streptococcus pneumoniae*. *Curr. Biol.* **20**, 1222–6 (2010).
105. Shanon Fraser, J. Christopher Post, M. L. C. in *Otitis media* (red Diego Preciado) 17–22 (Springer International Publishing, 2015).
106. Daly, K. A. *et al.* The family study of otitis media: Design and disease and risk factor profiles. *Genet. Epidemiol.* **13**, 451–468 (1996).
107. Allen, E. K. *et al.* Evaluation of replication of variants associated with genetic risk of otitis media. *PLoS One* **9**, e104212 (2014).
108. Cilloniz, C., Martin-Loeches, I., Garcia-Vidal, C., San Jose, A. & Torres, A. Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, (2016).
109. Sheybani, F., Naderi, H., Erfani, S. S., Amiri, B. & Nooghabi, M. J. The mask of acute bacterial pneumonia may disguise the face of tuberculosis. *Electron. Physician* 2008–5842 (2017). doi:10.19082/3943
110. Tamayo, E., Montes, M., Vicente, D. & Pérez-Trallero, E. *Streptococcus pyogenes* pneumonia in adults: Clinical presentation and molecular characterization of isolates 2006-2015. *PLoS One* **11**, (2016).
111. Blasco Bravo, A. J. *et al.* Coste del asma en pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia. *An. Pediatr.* **74**, 145–153 (2011).
112. Górecka-Tuteja, A., Jastrzębska, I., Składzień, J. & Fyderek, K. Laryngopharyngeal Reflux in Children with Chronic Otitis Media with Effusion Journal of Neurogastroenterology and Motility. *J Neurogastroenterol Motil J Neurogastroenterol Motil Laryngopharyngeal Reflux Otitis Media* **22**, 2093–879 (2016).
113. Rozmanic, V., Velepíc, M., Ahel, V., Bonifacic, D. & Velepíc, M. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanic disorders. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **34**, 278–80 (2002).
114. Velepíc, M. M., Velepíc, M. S., Starcevic, R., Manestar, D. & Rozmanic, V. Gastroesophageal reflux and sequelae of chronic tubotympanic disorders in children. *Acta Otolaryngol.* **124**, 914–917 (2004).
115. Churton, N. W. V *et al.* Parallel Evolution in *Streptococcus pneumoniae* Biofilms. *Genome Biol. Evol.* **8**, 1316–26 (2016).
116. Nguyen, C. T. *et al.* Noninvasive in vivo optical detection of biofilm in the human middle ear. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**, 9529–34 (2012).
117. Nguyen, C. T. *et al.* Investigation of bacterial biofilm in the human middle ear using optical coherence tomography and acoustic measurements. *Hear. Res.* **301**, 193–200 (2013).

118. LEIBOVITZ, E. *et al.* Can acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae* be distinguished from that caused by *Streptococcus pneumoniae*? *Pediatr. Infect. Dis. J.* **22**, 509–514 (2003).
119. Rodriguez, W. J. & Schwartz, R. H. *Streptococcus pneumoniae* causes otitis media with higher fever and more redness of tympanic membranes than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **18**, 942–4 (1999).
120. Bodor, F. F. Conjunctivitis-otitis syndrome. *Pediatrics* **69**, 695–8 (1982).
121. Segal, N. *et al.* Acute Otitis Media Caused by *Streptococcus pyogenes* in Children. *Clin. Infect. Dis.* **41**, 35–41 (2005).
122. Dagan, R. *et al.* Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **17**, 776–82 (1998).
123. Pelton, S. I. Otitis Media: Re-Evaluation of Diagnosis and Treatment in the Era of Antimicrobial Resistance, Pneumococcal Conjugate Vaccine, and Evolving Morbidity. *Pediatr. Clin. North Am.* **52**, 711–728 (2005).
124. Sonsuwan, N., Watcharinyanon, P. & Sawanyawisuth, K. What are the leading causative pathogens in acute otitis media with tympanic membrane perforation? *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **90**, 20–22 (2016).
125. Liese, J. G. *et al.* Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged. *Epidemiol. Infect.* **142**, 1778–88 (2014).
126. Pichichero, M. E. Otitis Media. *Pediatr. Clin. North Am.* **60**, 391–407 (2013).
127. Bellussi, L. *et al.* Quality of life and psycho-social development in children with otitis media with effusion. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **25**, 359–64 (2005).
128. Feldman, C. & Anderson, R. Recent advances in our understanding of *Streptococcus pneumoniae* infection. *F1000Prime Rep.* **6**, 82 (2014).
129. Moraga-Llop, F. *et al.* Vaccine Failures in Patients Properly Vaccinated with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Catalonia, a Region with Low Vaccination Coverage. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **35**, 460–3 (2016).
130. Selva, L. *et al.* Serotype 3 is a common serotype causing invasive pneumococcal disease in children less than 5 years old, as identified by real-time PCR. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **31**, 1487–95 (2012).
131. Hanage, W. P. *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.* **72**, 76–81 (2004).
132. MRC Multi-centre Otitis Media Study Group. Air-conduction estimated from tympanometry (ACET) 1: Relationship to measured hearing in OME. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **73**, 21–42 (2009).
133. Hunter, L. L., Prieve, B. A., Kei, J. & Sanford, C. A. Pediatric applications of

- wideband acoustic immittance measures. *Ear Hear.* **34 Suppl 1**, 36S–42S (2013).
134. Baldwin, M. Choice of probe tone and classification of trace patterns in tympanometry undertaken in early infancy. *Int. J. Audiol.* **45**, 417–27 (2006).
 135. Zhiqi, L., Kun, Y. & Zhiwu, H. Tympanometry in infants with middle ear effusion having been identified using spiral computerized tomography. *Am. J. Otolaryngol.* **31**, 96–103 (2010).
 136. Nozza, R. J., Bluestone, C. D., Kardatzke, D. & Bachman, R. Identification of middle ear effusion by aural acoustic admittance and otoscopy. *Ear Hear.* **15**, 310–23 (1994).
 137. Nozza, R. J., Bluestone, C. D., Kardatzke, D. & Bachman, R. Towards the validation of aural acoustic immittance measures for diagnosis of middle ear effusion in children. *Ear Hear.* **13**, 442–53 (1992).
 138. Harris, P. K. *et al.* The Use of Tympanometry and Pneumatic Otoscopy for Predicting Middle Ear Disease. *Am. J. Audiol.* **14**, 3 (2005).
 139. Takata, G. S. *et al.* Evidence assessment of the accuracy of methods of diagnosing middle ear effusion in children with otitis media with effusion. *Pediatrics* **112**, 1379–87 (2003).

10. ANEXOS

ANEXO I: Consentimiento informado en castellano

Consentimiento Informado

Otitis media aguda bacteriana, influencia de la etiología en la evolución y pronóstico de la enfermedad.

Yo, en calidad de de
(nombre y apellidos) (relación con participante)
(nombre del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

- He hablado con:
(nombre del investigador)

- Comprendo que la participación es voluntaria.

- Comprendo que puede retirarse del estudio:
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y presto mi conformidad con que participe en este estudio.
(nombre del participante)

Firma del padre/tutor

Fecha

Firma del investigador

Fecha

ANEXO II: Consentimiento informado en euskera

Baimen Informatua

Erdiko otitis akutu bakterianoa, etiologiaren eragina gaixotasunaren bilakaera eta pronostikoan

Nik,.....-ren
.....izanik
(izen abizenak) partehartzailearen izena)
(partehartzailearekiko erlazioa)

- Eman zaidan informazio orria irakurri dut.
- Ikerketari buruzko galderak egin ahal izan ditut.
- Erantzun egokiak jaso ditut nire galdereei.
- Ikerketari buruz nahikoa informazio jaso dut.

--rekin hitzegin dut.
(ikertzailearen izena)

- Partehartzea borondatezkoa dela ulertzen dut.

- Ikerketatik atera naitekeela ulertzen dut
 1. Nahi dudanean
 2. Azalpenik eman gabe.
 3. Jasoko ditudan zainketa medikoetan eraginik izan gabe

Nire adostasuna ematen dut ikerketan parte har dezan. (parte hartzailearen izena)

Guraso/tutorearen sinadura

Data

Ikertzailearen sinadura

Data

ANEXO III: Hoja informativa en castellano

Hoja Informativa para los padres

Título del Proyecto: Otitis media aguda bacteriana, influencia de la etiología en la evolución y pronóstico de la enfermedad.

Investigador principal:

Le invitamos a participar en este proyecto de investigación. Antes de decidir si quieren participar en el mismo, es importante entender por qué se realiza este estudio y lo que implica. Por favor, tómense su tiempo para leer este escrito. No duden en preguntarnos cualquier duda que les pueda surgir o bien si desean más información.

¿Cuál es el objetivo del estudio?

La otitis media aguda (OMA) es una de las infecciones más comunes durante la infancia y casi todos los niños han experimentado algún episodio de otitis media aguda a la edad de 5 años. El principal objetivo de este trabajo se basa en tratar de averiguar las diferencias que existen entre unas otitis y otras, tanto en la presentación como en su evolución. Serán investigados los gérmenes implicados, las características de los niños que hacen que las otitis sean más frecuentes, así como la posible alteración de la audición. Como objetivos secundarios del estudio figuran los de contribuir a comprender mejor la epidemiología de esta enfermedad y los factores que favorecen su aparición y recurrencias.

¿Debe mi hijo/a participar en el estudio?

Ustedes pueden decidir si colaborar en el estudio o no. Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada. Si deciden participar, les pediremos que firmen la hoja de consentimiento informado.

¿Qué pasará si mi hijo/a participa en el proyecto?

Si decide participar, las técnicas que realizaremos a su hijo/a serán las mismas que se realizan en la práctica habitual pero analizando los resultados obtenidos como parte del trabajo.

Estás pruebas consistirán en una otoscopia, una audiometría y una impedanciometría. La otoscopia es la visualización y valoración del estado del tímpano.

La audiometría es la valoración del grado de audición de una persona a diferentes sonidos. Se realiza en una habitación insonorizada, distrayendo al niño con juguetes y se le presentarán sonidos de diferentes intensidades y frecuencias valorando si los escucha o no.

La impedanciometría es el estudio de la impedancia acústica, que es la resistencia que el oído medio opone a la propagación del sonido. Permitirá obtener información acerca de la presión del oído medio, la integridad y movilidad de la membrana timpánica y la continuidad de la cadena osicular. Se realiza colocándose un dispositivo en el oído que cambia la presión del aire en éste y hace que el tímpano se mueva de un lado a otro. Registrándose los resultados en gráficas llamadas timpanogramas. Se trata de una exploración habitual e indolora, únicamente comporta la sensación de ocupación del oído. No existen riesgos y no requiere preparación previa.

Si su hijo tiene una infección por neumococo, el investigador no sabrá que serotipo de neumococo es para que no se vea influido por esa información a la hora de recoger los datos.

¿Qué pasará con los resultados del estudio? ¿Será nuestra participación confidencial?

Los resultados globales de este estudio serán publicados en revistas científicas o presentados en congresos científicos, en los que no figurarán bajo ninguna circunstancia datos identificativos de los pacientes. Como en los pacientes que no participen en el estudio, cualquier resultado que se pueda obtener de su hijo/a y que requiera un tratamiento u otra intervención médica, será incluido en su historia clínica y servirá para su tratamiento.

Los participantes en el estudio podrán retirarse del estudio en cualquier momento si así lo desearan.

Revisión de Documentos Originales, Confidencialidad y Protección de Datos de Carácter Personal

Usted comprende y consiente:

- Únicamente su médico conocerá su nombre y cualquier dato personal que pueda ser usado para identificarle. Ni su nombre ni el su hijo/a aparecerán en ningún documento del estudio, solo se le asignará un número de paciente al inicio del mismo. Las muestras se identificarán por el número de paciente que sólo su médico conocerá.

- Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, podría ser preciso que representantes del Comité Científico del Estudio, y eventualmente las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a la historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad.

- De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos que se requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio y jamás serán identificados o identificables, los datos del estudio se almacenarán de forma disociada, es decir se eliminará toda la información que permita identificar a los participantes del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá el nombre, ni la identidad será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. El acceso a la información quedará restringido a los miembros del estudio designados al efecto, o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos podrán ser también utilizados con otros fines de carácter científico. En este caso, al tratarse de datos disociados, no se podrá conocer su identidad o la de su hijo/a.

De acuerdo con la ley vigente tiene Vd. derecho al acceso de sus datos; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

ANEXO IV: Hoja informativa en euskera

Gurasoentzako informazio orria

Proiektuaren izenburua: Erdiko otitis akutu bakterianoa, etiologiaren eragina gaixotasunaren bilakaera eta pronostikoan

Ikertzaile nagusia:

Ikerketa proiektu hontan parte hartzera gonbidatzen zaitugu. Erabakia hartu baino lehen, garrantzitsua da ikerketaren zergatia ulertzea. Mesedez, arretaz irakurri ondorengo idatzia. Zalantzarik baduzu edo azalpen gehiago behar badituzu guregana zuzendu.

Zein da ikerketaren helburua?

Erdiko otitis akutua (EOA), haurtzaroko infekzio ohikoenetakoa da eta ia haur guztiek jasan dute behin 5 urteko adinera iritsi bitartean. EOaren etiologia adinarekin aldatzen da, arduradun nagusiak birusak eta bakterioak (batez ere *Streptococcus pneumoniae* eta *Haemophilus influenzae* ez-kapsulatuak) direlarik. Maiztasuna dela eta, EOA-k osasun gastu handia dakar, bai zuzenki (medikuari bisitak, antibiotikoak...) eta baita zeharka ere (gurasoen lan orduen galerak...).

Ikerketa honen helburu nagusia gaixotasunaren eragile bakoitzak aurkezpenean eta garapenean izan ditzakeen ezberdintasunak ezagutzea izango da. 3 urte azpiko umeengan ager daitekeen entzumen galera aztertuko da. Gaixotasunaren etiologiaren epidemiologia ulertzea eta EOA errepikaria eragin dezaketen faktoreak ezagutzea 2. mailako helburuak izango dira.

Nire semeak/alabak ikerketan parte hartu behar al du?

Ikerketan parte hartzea zuen esku dago, guztiz borondatezkoa da. Parte ez hartzea erabakitzen baduzu, haurrak zainketa mediko berdinak jasoko ditu eta medikuekiko erlazioak ez du eraginik jasango. Parte hartzea erabakiz gero, baimen informatua sinatzea eskatuko zaizu.

Zer gertatuko da nire semeak ikerketan parte hartzen badu?

Parte hartzea erabakiz gero, zure haurrari burutuko zaizkion teknikak praktika normalean burutuko ziren berak izango dira, emaitzen analisisa egingo delarik ikerketa proiekturako.

Teknika hauek otoskopia, audiometría eta inpedanziometria izango dira.

Otoskopia tinpanoa ikustea eta aztertzea da.

Audiometria persona baten entzumena aztertzeko erabiltzen den proba bat da. Gela insonorizatu batean burutzen da, umea jostailuekin distraitu eta intentsitate ezberdineko soinuak azalduko zaizkio entzumena baloratzeko.

Inpedanziometria inpedantzia akustikoaten azterketa da, hau da, belarriak soinuaren hedapenari egiten dion erresistentziaren azterketa. Honen bidez, erdiko belarria, mintz tinpanikoa eta hezurtxoen integritadea aztertu daiteke. Burutzeko belarrian dispositivo bat jartzen da zeinak presio aldaketan bidez tinpanoaren mugikortasuna aztertzen du. Ohiko azterketa bat da, ez da mingarria eta arriskurik gabekoa da.

Zure semealabak neumokoko bat badu, ikerlariak ez du jakingo zein neumokoko serotipoa den azken momentu arte, datak jasotzerakoan baldintzaturik ez izateko.

Zer gertatuko da ikerketaren emaitzekin?

Ikerketa honen emaitzak, zientzia aldizkarietan argitaratu edo zientzia biltzarretan aurkeztuko dira, gaixoen datu identifikatiborik inola ere agertuko ez delarik. Kodifikatutako datuak eta ikerketaren emaitzak beste ikertzaileentzat edo zientzia komunitatearentzat eskuragarri egongo dira.

Partehartzaileak edozein momentuan atera daitezke ikerketa proiektutik hala nahi izanez gero.

Partehartzea konfidentziala izango da?

Dokumentu Originalen Azterketa, Konfidentzialtasuna eta Datu Pertsonalen babesa

Ondokoa ulertu eta baimentzen duzu:

- Zure edo zure haurraren izena edo datu personal identifikatiboak ikerketan proiektuko medikuek bakarrik ezagutuko dituzte. Zure edo zure haurraren izenak ez dira ikerketako dokumentuetan azalduko, zenbaki baten bidez izendatuko dira partehartzaileak. Hartutako laginak ere identifikazio zenbaki horren bitartez kodifikatuko dira eta zenbaki hau ikerketako medikuek bakarrik ezzagutuko dute.

- Ikerketan jasotako datuen fidagarritasuna bermatzeko, Ikerketaren Zientzia Batzordearen ordezkariak, Osasun Agintaritzak edota Ikerketa Klinikoaren Etika batzordeko kideek historia klinikoan sartzea behar izango balute, konfidentzialtasun zorrotzean burutuko lukete.

- 15/1999 Legearen arauera (Ley de Protección de Datos de Carácter Personal), eskatutako datuak (adina, sexua, osasun datuak...) ikerketa burutzeko beharrezkoak direnak izango dira eta ez dira identifikatuak izango; ikerketaren datuak era disoziatuan gordeko dira, ikerketako partehartzaileak identifikatzea ahalbidetzen duen informazioa ezabatuz. Informean ez da izenik agertuko eta identitatea ez zaio inori jakinaraziko, ikerketako helburuak betetzeko edo larrialdi medikoa ez bada, edo legeak hala behartuko balu. Informazioa ikerketako kideentzako bakarrik egongo da eskura, edo baimendutako pertsonalarentzako, konfidentzialtasuna gordetzera behartuta egongo delarik. Ikerketa honen emaitzak, zientzia aldizkarietan argitaratu edo zientzia biltzarretan aurkeztuko dira, gaixoen datu identifikatiborik inola ere agertuko ez delarik. Kodifikatutako datuak eta ikerketaren emaitzak beste ikertzaileentzat edo zientzia komunitatearentzat eskuragarri egongo dira.

Datuak veste helburu zientifiko batzuekin ere erabili ahalko dira; datu disoziatuak izanik, ezingo da zure seme/ alabaren identitatea ezagutu.

Indarrean dagoen legearen arabera, zure datuak eskuragarri dauzkazu eta justifikatuta balego baliogabetzeko edo zuzentzeko eskubidea duzu. Horrela bada, ikerketa zuzentzen duen medikuarekin harremanetan jarri.

ANEXO V: Informe del Comité ético de investigación.



Donostia Ospitalea
Hospital Donostia

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. José Ignacio Emparanza Knörr, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa,

CERTIFICA:

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado el Estudio Observacional titulado: "**Otitis media aguda bacteriana, influencia de la etiología en la evolución y pronóstico de la enfermedad**". Código de Protocolo: MAO-OMA-2017-01.

Versión del Protocolo: 2 de fecha 3 de Marzo de 2017

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: 2 de fecha 3 de Marzo de 2017

Y que este Comité reunido el día 21/03/2017 (recogido en acta 03/2017) ha decidido Aprobar la realización de dicho estudio por el siguiente investigador:

Marta Abrego Olano – Otorrinolaringología – Hospital Universitario Donostia

Lo que firmo en San Sebastián, a 21 de Marzo de 2017

Fdo.: José Ignacio Emparanza

Anexo VI. Hallazgos otoscópicos en la 1ª visita

| | <i>S. pneumoniae</i> | | | | <i>S. pyogenes</i> | | | |
|-------------------------|----------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| | Oído afecto | | Oído contralateral | | Oído afecto | | Oído contralateral | |
| | Frecuencia n | Porcentaje % | Frecuencia n | Porcentaje % | Frecuencia n | Porcentaje % | Frecuencia n | Porcentaje % |
| Normal | 4 | 7,8 | 18 | 35,3 | 6 | 11,8 | 11 | 21,6 |
| Otorrea sin perforación | 11 | 21,6 | 0 | 0,0 | 18 | 35,3 | 1 | 2,0 |
| Otorrea con perforación | 3 | 5,9 | 0 | 0,0 | 4 | 7,8 | 1 | 2,0 |
| OMM | 26 | 45,1 | 24 | 47,1 | 16 | 31,4 | 25 | 49,0 |
| Vascularizado | 1 | 2,0 | 2 | 3,9 | 0 | 0,0 | 1 | 2,0 |
| Retraído | 3 | 5,9 | 3 | 5,9 | 2 | 3,9 | 6 | 11,8 |
| OMM con abombamiento | 3 | 5,9 | 3 | 5,9 | 2 | 3,9 | 3 | 5,9 |
| Perforación | 1 | 2,0 | 1 | 2,0 | 1 | 2,0 | 0 | 0,0 |
| Cerumen | 2 | 3,9 | 0 | 0,0 | 1 | 2,0 | 2 | 3,9 |
| No se realiza | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 2,0 | 1 | 2,0 |
| Total | 51 | 100 | 51 | 100 | 51 | 100 | 51 | 100 |

Anexo VII. Hallazgos otoscópicos en la 2ª visita

| | <i>S. pneumoniae</i> | | | | <i>S. pyogenes</i> | | | |
|-------------------------|----------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
| | Oído afecto | | Oído contralateral | | Oído afecto | | Oído contralateral | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Normal | 13 | 25,5 | 18 | 35,3 | 16 | 31,4 | 17 | 33,3 |
| Otorrea sin perforación | 2 | 3,9 | 0 | 0,0 | 2 | 3,9 | 0 | 0,0 |
| Otorrea con perforación | 1 | 2,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| OMM | 17 | 33,3 | 23 | 45,1 | 18 | 35,3 | 22 | 43,1 |
| Vascularizado | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 2,0 | 1 | 2,0 |
| Retraído | 5 | 9,8 | 2 | 3,9 | 4 | 7,8 | 5 | 9,8 |
| OMM con abombamiento | 11 | 21,6 | 5 | 9,0 | 8 | 15,7 | 4 | 7,8 |
| Perforación | 1 | 2,0 | 2 | 3,9 | 1 | 2,0 | 0 | 0,0 |
| Cerumen | 1 | 2,0 | 1 | 2,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| No se realiza | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 1 | 2,0 | 2 | 3,9 |
| Total | 51 | 100 | 51 | 100 | 51 | 100 | 51 | 100 |

Anexo VIII. Datos audiométricos e impedanciométricos en la 1ª visita y 2ª visita

| | <i>S. pneumoniae</i> | | | | <i>S. pyogenes</i> | | | |
|-------------------------|----------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|
| | Oído afecto | | Oído contralateral | | Oído afecto | | Oído contralateral | |
| | 1ª | 2ª | 1ª | 2ª | 1ª | 2ª | 1ª | 2ª |
| Impedanciometría | | | | | | | | |
| Tipo a | 6 | 10 | 13 | 16 | 5 | 15 | 14 | 16 |
| Tipo b | 27 | 24 | 21 | 23 | 26 | 24 | 24 | 23 |
| Tipo c | 13 | 14 | 16 | 10 | 14 | 11 | 12 | 12 |
| Perforación/DTT | 5 | 2 | 1 | 2 | 5 | 1 | 1 | 0 |
| Presión positiva/TP | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No realizada | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 | 51 |
| Audiometría (dB) | | | | | | | | |
| Media | 23,92 | 22,40 | 20,92 | 20,04 | 23,28 | 20,52 | 22,34 | 20,65 |
| Mediana | 22,05 | 20,05 | 20,00 | 18,54 | 22,50 | 20,00 | 20,62 | 20,00 |
| Moda | 20,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 20,00 | 15,00 |
| Rango | 36,25 | 28,75 | 18,75 | 18,75 | 23,75 | 22,50 | 25,00 | 20,00 |
| Mínimo | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 |
| Máximo | 51,25 | 43,75 | 33,75 | 33,75 | 38,75 | 37,50 | 40,00 | 35,00 |
| Pérdidas/n | 5/46 | 5/46 | 5/46 | 5/46 | 11/40 | 8/43 | 11/40 | 8/43 |

Anexo IX. Datos audiométricos en dB por frecuencias en oído afecto, en 1ª y 2ª visita (500, 1000, 2000 y 4000 Hz).

| | | <i>S. pneumoniae</i> | | <i>S. pyogenes</i> | |
|-----------------|------------|----------------------|-------|--------------------|-------|
| | | Oído afecto | | Oído afecto | |
| | | 1ª | 2ª | 1ª | 2ª |
| 500 Hz | Media | 23,79 | 21,77 | 24,23 | 20,34 |
| | Mediana | 20,00 | 20,00 | 22,50 | 20,00 |
| | Moda | 20 | 15 | 20 | 15 |
| | Rango | 30 | 25 | 25 | 25 |
| | Mínimo | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Máximo | 45 | 40 | 40 | 40 |
| | Pérdidas/n | 22/29 | 20/31 | 25/26 | 22/29 |
| 1.000 Hz | Media | 24,89 | 22,83 | 23,88 | 21,05 |
| | Mediana | 25,00 | 22,50 | 25,00 | 20,00 |
| | Moda | 20 | 15 | 15 | 15 |
| | Rango | 35 | 25 | 25 | 25 |
| | Mínimo | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Máximo | 50 | 40 | 40 | 40 |
| | Pérdidas/n | 5/46 | 5/46 | 11/40 | 8/43 |
| 2.000 Hz | Media | 22,39 | 21,20 | 21,97 | 19,65 |
| | Mediana | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 20,00 |
| | Moda | 20 | 15 | 15 | 15 |
| | Rango | 45 | 35 | 25 | 20 |
| | Mínimo | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Máximo | 60 | 50 | 40 | 35 |
| | Pérdidas/n | 7/44 | 5/46 | 13/38 | 8/43 |
| 4.000 Hz | Media | 23,59 | 21,97 | 21,90 | 18,86 |
| | Mediana | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 15,00 |
| | Moda | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Rango | 35 | 30 | 30 | 25 |
| | Mínimo | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Máximo | 50 | 45 | 45 | 40 |
| | Pérdidas/n | 12/39 | 18/33 | 22/29 | 16/35 |

Anexo X. Hallazgos otoscópicos en la 1ª visita en subgrupos de *S. pneumoniae*

| | No vacunales (n=31) | | | | Vacunales (n=16) | | | |
|-------------------------|---------------------|-----------------|--------------------|-----------------|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| | Oído afecto | | Oído contralateral | | Oído afecto | | Oído contralateral | |
| | Frecuencia n | Porcentaje % | Frecuencia n | Porcentaje % | Frecuencia n | Porcentaje % | Frecuencia n | Porcentaje % |
| Normal | 3 | 9,7 | 8 | 25,8 | 1 | 6,3 | 7 | 43,8 |
| Otorrea sin perforación | 6 | 19,4 | 0 | 0,0 | 3 | 18,8 | 0 | 0,0 |
| Otorrea con perforación | 1 | 3,2 | 0 | 0,0 | 2 | 12,5 | 0 | 0,0 |
| OMM | 13 | 41,9 | 16 | 51,6 | 8 | 50 | 7 | 43,8 |
| Vascularizado | 1 | 3,2 | 2 | 6,5 | 0 | 0 | 0 | 0,0 |
| Retraído | 2 | 6,5 | 1 | 3,2 | 1 | 6,3 | 2 | 12,5 |
| OMM con abombamiento | 2 | 6,5 | 3 | 9,7 | 1 | 6,3 | 0 | 0 |
| Perforación | 1 | 3,2 | 1 | 3,2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cerumen | 2 | 6,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No se realiza | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 31 | 100 | 31 | 100 | 16 | 100 | 16 | 100% |

Anexo XI. Hallazgos otoscópicos en la 2ª visita en subgrupos de *S. pneumoniae*

| | No vacunales(n=31) | | | | Vacunales (n=16) | | | |
|-------------------------|--------------------|------------|--------------------|------------|------------------|------------|--------------------|------------|
| | Oído afecto | | Oído contralateral | | Oído afecto | | Oído contralateral | |
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Normal | 5 | 16,1 | 4 | 12,9 | 7 | 43,8 | 11 | 68,8 |
| Otorrea sin perforación | 0 | 0,0 | 0 | 0 | 2 | 12,5 | 0 | 0,0 |
| Otorrea con perforación | 1 | 3,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 |
| OMM | 13 | 41,9 | 20 | 64,5 | 2 | 12,5 | 2 | 12,5 |
| Vascularizado | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 |
| Retraído | 2 | 6,5 | 1 | 3,2 | 3 | 18,8 | 1 | 6,3 |
| OMM con abombamiento | 8 | 25,8 | 4 | 12,9 | 2 | 12,5 | 1 | 6,3 |
| Perforación | 1 | 3,2 | 1 | 3,2% | 0 | 0 | 1 | 6,3 |
| Cerumen | 1 | 3,2 | 1 | 3,2 | 0 | 0 | 0 | 0,0 |
| No se realiza | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,0 |
| Total | 31 | 100 | 31 | 100 | 16 | 100 | 16 | 100 |

Anexo XII. Datos audiométricos e impedanciométricos en la 1ª visita y 2ª visita en subgrupos de *S. pneumoniae*

| | No vacunales(n=31) | | | | Vacunales (n=16) | | | |
|-------------------------|--------------------|------------|--------------------|-----------|------------------|----------|--------------------|----------|
| | Oído afecto | | Oído contralateral | | Oído afecto | | Oído contralateral | |
| | 1ª | 2ª | 1ª | 2ª | 1ª | 2ª | 1ª | 2ª |
| Impedanciometría | | | | | | | | |
| Tipo a | 4(12,9%) | 4(12,9%) | 4(12,9%) | 4(12,9%) | 1(6,2%) | 5(31,2%) | 6(37,5%) | 9(56,2%) |
| Tipo b | 18(58,1%) | 17(54,8_%) | 17(54,8%) | 19(61,3%) | 6(37,5%) | 4(25,0%) | 4(25,0%) | 3(18,8%) |
| Tipo c | 6(19,4%) | 8(25,8%) | 9(29,0%) | 7(22,6%) | 7(43,8%) | 6(37,5%) | 6(37,5%) | 3(18,8%) |
| Perforación/DTT | 3(9,7%) | 2(6,5%) | 1(3,2%) | 1(3,2%) | 2(12,5%) | 0 | 0 | 1(6,2%) |
| Presión positiva/TP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16,2% | 0 | 0 |
| No realizada | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 31 | 31 | 31 | 31 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| Audiometría (dB) | | | | | | | | |
| Media | 24,01 | 23,28 | 22,42 | 21,63 | 22,81 | 20,00 | 18,30 | 17,16 |
| Mediana | 22,91 | 23,75 | 22,50 | 20,00 | 20,00 | 16,87 | 17,50 | 15,62 |
| Moda | 15,00 | 15,00 | 20,00 | 15,00 | 20,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 |
| Rango | 21,25 | 20,00 | 18,75 | 18,75 | 36,25 | 28,75 | 11,25 | 11,25 |
| Mínimo | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 |
| Máximo | 36,25 | 35,00 | 33,75 | 33,75 | 51,25 | 43,75 | 26,25 | 26,25 |
| Pérdidas/n | 5/26 | 5/26 | 5/26 | 5/26 | 0/16 | 0/16 | 0/16 | 0/16 |

Anexo XIII. Datos audiométricos en dB por frecuencias en oído afecto, en 1ª y 2ª visita (500, 1000, 2000 y 4000 Hz)

| | | Total | | No vacunales (n=31) | | Vacunales (n=16) | |
|----------------|------------|-------------|-------|---------------------|-------|------------------|-------|
| | | Oído afecto | | Oído afecto | | Oído afecto | |
| | | 1ª | 2ª | 1ª | 2ª | 1ª | 2ª |
| 500 Hz | Media | 23,70 | 21,07 | 23,46 | 21,79 | 23,95 | 20,36 |
| | Mediana | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 17,50 |
| | Moda | 20 | 15 | 20 | 15 | 20 | 15 |
| | Rango | 30 | 25 | 25 | 20 | 30 | 25 |
| | Mínimo | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Máximo | 45 | 40 | 40 | 35 | 45 | 40 |
| | Pérdidas/n | 20/27 | 19/28 | 18/13 | 17/14 | 2/14 | 2/14 |
| 1000 Hz | Media | 24,52 | 22,26 | 25,19 | 23,65 | 23,44 | 20,00 |
| | Mediana | 25,00 | 20,00 | 25,00 | 25,00 | 20,00 | 17,50 |
| | Moda | 20 | 15 | 25 | 25 | 15 | 15 |
| | Rango | 35 | 25 | 25 | 20 | 35 | 25 |
| | Mínimo | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Máximo | 50 | 40 | 40 | 35 | 50 | 40 |
| | Pérdidas/n | 5/42 | 5/42 | 5/26 | 5/26 | 0/16 | 0/16 |
| 2000 Hz | Media | 22,20 | 20,95 | 22,40 | 22,31 | 21,88 | 18,75 |
| | Mediana | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 15,00 |
| | Moda | 20 | 15 | 20 | 20 | 15 | 15 |
| | Rango | 45 | 35 | 25 | 20 | 45 | 35 |
| | Mínimo | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Máximo | 60 | 50 | 40 | 35 | 60 | 50 |
| | Pérdidas/n | 6/41 | 5/42 | 6/25 | 5/26 | 0/16 | 0/16 |
| 4000 Hz | Media | 23,51 | 21,67 | 23,81 | 23,67 | 23,13 | 19,65 |
| | Mediana | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 20,00 | 15,00 |
| | Moda | 20 | 15 | 20 | 20 | 15 | 15 |
| | Rango | 35 | 30 | 30 | 20 | 35 | 30 |
| | Mínimo | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| | Máximo | 50 | 45 | 45 | 35 | 50 | 45 |
| | Pérdidas/n | 10/37 | 17/30 | 10/21 | 16/15 | 0/16 | 1/15 |