

F. del Castillo Martín

*An Esp Pediatr* 1998;48:339-342.

## Tratamiento de la otitis media aguda. Viejos patógenos, nuevos tiempos

La otitis media aguda (OMA) es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en la infancia. Un estudio realizado en Boston sobre 498 niños seguidos desde el nacimiento hasta los 7 años, encontró que el 62,8% de los niños había padecido al menos un episodio de otitis media aguda en el primer año de vida y el 91,2% un episodio antes de los 5 años<sup>(1)</sup>. Sin embargo, a pesar de esta importancia de la OMA, la atención en nuestro país ha sido escasa. En una revisión de la literatura nacional realizada por nosotros hasta 1989 no encontramos ninguna publicación sobre esta patología en Anales Españoles de Pediatría en los 10 últimos años<sup>(2)</sup>. Aunque esta situación últimamente se ha modificado algo<sup>(3,4)</sup>, siguen siendo escasos los trabajos sobre OMA realizados en España, lo que supone que la información llega al pediatra en su mayor parte a través de la literatura no nacional, que no es obligadamente extrapolable a nuestro país.

Por lo que conocemos, la situación bacteriológica de la OMA en España es distinta a la situación de otros países, especialmente de EE.UU. No sólo la frecuencia de patógenos causantes de OMA es diferente, sino también la resistencia de algunos patógenos a los antimicrobianos. En un estudio de seguimiento sobre la etiología de la OMA realizado por nosotros desde 1989, solamente hemos encontrado un caso de *Moraxella catarrhalis* sobre un total de 110 aislamientos, siendo la frecuencia de los otros patógenos semejante a la encontrada en la literatura<sup>(5)</sup>. En otro estudio recientemente publicado en nuestro país, los autores encuentran cuatro casos de *Moraxella catarrhalis* en 50 casos de OMA de niños menores de 12 meses<sup>(3)</sup>. Esto parece indicar que la frecuencia de *Moraxella catarrhalis* en España puede ser semejante a la frecuencia de este patógeno en EE.UU. en la década de los años 80, cuando esta frecuencia era inferior al 3%<sup>(6)</sup>. Este bajo porcentaje de aislamientos de *Moraxella catarrhalis* en exudados óticos se ha encontrado también en otros exudados respiratorios<sup>(7)</sup>, lo que parece indicar que este patógeno tiene poca incidencia en las infecciones pediátricas en nuestro medio.

No sólo la escasa presencia de *Moraxella catarrhalis* hace distinta la etiología y puede modificar el tratamiento antimicrobiano de la OMA en España, sino también las resistencias de al-

guno de los microorganismos causantes de la OMA, como es el caso de *Streptococcus pneumoniae*. Muy recientemente señalábamos que España es uno de los países con mayor tasa de neumococo resistente a penicilina<sup>(8)</sup>. En la última información del Laboratorio de Referencia del Neumococo del Centro Nacional de Microbiología, Instituto de la Salud Carlos III de Majadahonda<sup>(9)</sup>, la tasa de resistencia de este microorganismo parece haberse estabilizado en la década actual, encontrándose actualmente en unos porcentajes medios del 40%, aunque con importantes variaciones regionales (72% en Aragón), variaciones según el origen del aislamiento (67,5% en exudados nasales) y variaciones según la edad del paciente (61% en niños). Hasta el año 1992 nosotros encontrábamos en aislados de exudados óticos de OMA de niños sin tratamiento previo un 32% de neumococos con resistencia a la penicilina<sup>(10)</sup>. Desde 1993 a 1996 esta frecuencia ha subido al 50%. La resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina se presenta mediante la modificación de las llamadas proteínas fijadoras de penicilina (PBP, siglas en inglés)<sup>(11)</sup>. Las PBP son enzimas bacterianas encargadas de la síntesis de la pared celular. La acción de la penicilina se realiza mediante su inhibición, por lo que la bacteria se lisa al carecer de pared celular por falta de síntesis. En el neumococo con resistencia a penicilina, las PBP se encuentran estructuralmente modificadas impidiendo a la penicilina su reconocimiento y, por ende, el desarrollo de su actividad. Estos cambios estructurales no sólo afectan a la penicilina, sino también a todos aquellos antimicrobianos cuyo mecanismo de acción es a través de la PBP, tal como es todo el grupo de antibióticos betalactámicos, penicilinas y cefalosporinas principalmente. Esta inactividad no es homogénea para el grupo, pero sí supone una elevación universal de la concentración mínima inhibitoria (CMI). La CMI-90 de neumococo con resistencia a penicilina para cefaclor, cefixima, ceftibuteno, cefprozil y loracarbef es de  $\geq 60 \mu\text{g/ml}$  y de amoxicilina, cefuroxima, cefpodoxima y cefdinir entre  $4-8 \mu\text{g/ml}$ <sup>(12)</sup>. Esto representa un incremento de la CMI de 10 a 50 veces con respecto a la CMI de las cepas sensibles<sup>(13)</sup>, lo que convierte a los antibióticos antes mencionados en inactivos frente a los neumococos resistentes a las dosis orales convencionales. Algunos de los antibióticos más recomendados en el tratamiento de la OMA son amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, cefaclor, cefprozil, cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinir. Sin embargo, el tratamiento de una OMA causada por un neumococo con resistencia a la pe-

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil «La Paz».  
Universidad Autónoma de Madrid.

Correspondencia: Fernando del Castillo Martín. Hospital Infantil «La Paz».  
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.

nicilina puede ser causa de un fracaso terapéutico si se utiliza alguno de los antibióticos anteriores. En un reciente estudio realizado por nosotros en niños con persistencia de la sintomatología de la otitis a pesar del tratamiento antibiótico inicialmente adecuado (alguno de los antibióticos antes indicados), encontramos que aproximadamente en el 40% de los casos se aisló del exudado del oído medio obtenido por timpanocentesis un neumococo (31 casos), en el 35% un exudado estéril y en los restantes aislamientos diversos patógenos, principalmente *H. influenzae*<sup>(10)</sup>. De los 31 casos de neumococo encontrados, 29 casos (90%) presentaban resistencia a la penicilina (11 resistencia intermedia y 8 resistencia alta). Es decir, en nuestra experiencia encontramos que casi un 50% de los fracasos terapéuticos de la OMA están causados por neumococo resistente y casi la mitad restante por un exudado estéril. Luego el hecho de fracaso terapéutico por *S. pneumoniae* resistente no es una hipótesis posible, sino una realidad palpable.

En cuanto a otros antimicrobianos no betalactámicos, la resistencia de neumococo a macrólidos en España antes de 1994 era del 5% en cepas sensibles a penicilina y del 20-25% en cepas resistentes a penicilina<sup>(13)</sup>. Este porcentaje de resistencia se ha incrementado recientemente. La tasa de resistencia de neumococo a eritromicina en 1997 en el Centro de Referencia para Neumococo de Majadahonda es del 31% para todos los aislamientos y del 40% para los aislamientos no invasivos (respiratorios, óticos, conjuntivales) (A. Fenoll, comunicación personal). En nuestra serie sobre 31 casos de neumococo aislados en exudados de OMA con fracaso terapéutico, la resistencia a eritromicina fue del 62%.

¿Qué implicaciones tiene esta situación en el tratamiento de la OMA? El incremento de resistencia de neumococo a los antimicrobianos tiene graves consecuencias en el tratamiento convencional de la OMA. Debemos considerar que *S. pneumoniae* no sólo es el patógeno más frecuente, sino que además es el que muestra una mayor tendencia a permanecer en el oído. Este microorganismo persiste en el exudado de la cavidad del oído medio en alrededor del 80% de los casos de OMA no tratados, mientras que la persistencia del *Haemophilus influenzae* es del 50% y de *M. catarrhalis* del 25%<sup>(14,15)</sup>. Esta importancia de neumococo en la OMA la podemos conocer mejor si realizamos un simple ejercicio hipotético con las cifras antes analizadas. Supongamos 100 casos de OMA. Treinta de estos van a ser por neumococo (frecuencia aproximada del 30%), 24 de los cuales van a persistir en el oído (persistencia del 80%) si el enfermo no recibe tratamiento. De ellos, el 50%, es decir 12 casos, van a ser cepas con resistencia a penicilina. Por lo tanto, de cada 100 casos de OMA, 12 van a estar causados por un neumococo resistente. Es este 12% de OMA causada por neumococo resistente el que va a provocar posibles fracasos terapéuticos si el enfermo es tratado con la terapia convencional. El resultado hipotético para *H. influenzae* va a ser diferente y de menor cuantía. El riesgo de fracaso terapéutico por presencia de una cepa de *H. influenzae* productora de betalactamasa (resistente a ampicilina-amoxicilina) si se utiliza amoxicilina sola o cualquier otro antibiótico sin

actividad frente a este microorganismo es del 4-5% (frecuencia de *H. influenzae* 25%, persistencia en oído 50% y frecuencia de cepas resistentes en España 25-30%). Luego, la medicación dirigida a tratar *H. influenzae* resistente (amoxicilina-ácido clavulánico o cefalosporinas orales) supone cubrir un 4-5% de riesgo de fracaso terapéutico, mientras que con dicha antibioterapia tenemos un 12% de riesgo de fracaso por presencia de neumococo resistente. Esta situación no resulta muy diferente si consideramos el grupo de los macrólidos, ya que si se confirma el importante incremento de resistencia de neumococo a este grupo, los posibles algoritmos no van a ser muy diferentes al supuesto antes analizado.

¿Cuál puede ser la alternativa terapéutica correcta a esta situación? La verdad es que se nos ofrecen pocas alternativas<sup>(16)</sup>. Quizá la mejor la presenta la propia naturaleza. La OMA es una infección con un alto porcentaje de curación espontánea. Según algunas series entre el 60-80% de los casos evolucionan favorablemente sin tratamiento<sup>(14)</sup>. Esta curación natural es más elevada en niños mayores que en lactantes o niños menores de 2 años, en los cuales la curación espontánea puede ser sólo del 20-40%. Sin embargo, a pesar de esta alta frecuencia de curación espontánea, el tratamiento antibiótico ocupa un lugar importante en el tratamiento de la OMA. La OMA es causa de gran número de complicaciones<sup>(17)</sup>. En la era preantibiótica la mastoiditis aguda se presentaba entre el 3% y el 20% de las OMA<sup>(18)</sup>. Actualmente se observa en el 0,2-2%<sup>(19)</sup>. Nosotros hemos encontrado 15 casos de mastoiditis en los últimos 10 años<sup>(20)</sup>. Sin embargo, los efectos beneficiosos del tratamiento antibiótico sobre la sintomatología de la OMA resultan más discretos. En dos recientes metaanálisis, uno de los estudios encontró un beneficio de la antibioterapia de un caso por cada siete tratados<sup>(21)</sup> y en el otro estudio, de un caso por cada 17 tratados<sup>(22)</sup>.

El problema es saber cuál es ese enfermo que se beneficia de la antibioterapia y qué características tiene la OMA que puede complicarse. Un estudio realizado en Pittsburgh en 536 pacientes con OMA divididas según la sintomatología (fiebre e intensidad de la otalgia) en graves y no graves, el fracaso con placebo en el grupo de OMA no graves fue del 7,7% y en el grupo de graves del 23,5%<sup>(23)</sup>. La curación espontánea fue muy alta a todas las edades, 90,2% en menores de 2 años y 94,5% en mayores de 2 años. Por esto, algunos autores proponen un tratamiento más flexible, individualizado y menos indiscriminado, siguiendo criterios de edad del niño, gravedad de los síntomas y antecedentes previos<sup>(24)</sup>. Nosotros creemos que una conducta correcta sería<sup>(16)</sup>: en niños mayores de 2 años sin enfermedad grave (otalgia importante o fiebre elevada), ni OMA recurrente o persistente, podría tratarse la enfermedad sintomáticamente con analgésicos siguiendo el curso clínico durante la primera semana. Por el contrario, si el enfermo es menor de 2 años, tiene signos de gravedad o una historia de OMA recurrente, debería ser tratado con antibioterapia desde el momento del diagnóstico. Debemos tener, además, presente, que en muchas ocasiones es difícil distinguir la OMA de la simple otitis media serosa (OME), ya que en esta también puede existir sintomatología menor cau-

sada por la tubaritis y por la ocupación de la cavidad<sup>(25)</sup>, lo que hace costosa a veces la diferenciación entre OME y OMA no grave.

Sin embargo, si decidimos realizar tratamiento, este debe ir dirigido fundamentalmente a neumococo resistente. La gran problemática que se nos plantea es que sin antibiograma la alternativa terapéutica, como hemos analizado, resulta compleja. Teóricamente se ha señalado la posibilidad de tratar estas cepas de neumococo resistente a penicilina con altas dosis de amoxicilina oral. Amoxicilina presenta una CMI-90 de 2-8 µg/ml frente a cepas de neumococo resistentes a penicilina<sup>(26)</sup>. A dosis convencionales amoxicilina alcanza una concentración en el exudado del oído medio de 4-5 µg/ml, lo cual puede resultar útil para las cepas de resistencia intermedia<sup>(26)</sup>. Si se eleva la dosis de amoxicilina oral a 60-70 mg/kg/día puede hipotéticamente alcanzarse concentraciones en el exudado ótico iguales o superiores a la CMI de las cepas más resistentes. Además, amoxicilina presenta frente a neumococo una de las actividades bactericidas más altas<sup>(27)</sup>, lo que la convierte en una de las mejores alternativas frente a OMA causadas por este agente. No obstante, no conocemos en el momento de escribir estas líneas ensayos clínicos que demuestren la eficacia real de amoxicilina en este tipo de OMA. Nosotros tenemos experiencia en casos aislados, en general con buenos resultados. Sin embargo, el mayor inconveniente que hemos encontrado ha sido la intolerancia gastrointestinal, fundamentalmente por diarrea. Otra alternativa es amoxicilina a altas dosis en combinación con ácido clavulánico. La ventaja en este caso es cubrir aquel 4-5% de *H. influenzae* resistentes a amoxicilina. El inconveniente es la suma de efectos secundarios. Se necesitan, también, ensayos clínicos dirigidos a demostrar la eficacia y los efectos secundarios de este preparado. Los nuevos macrólidos, azitromicina y claritromicina pueden ser otra buena alternativa en aquellas zonas donde aún la resistencia de *S. pneumoniae* a eritromicina no sea elevada, aunque claritromicina tiene una baja actividad frente a *H. influenzae*, lo que la invalida en el tratamiento empírico inicial.

Como resumen, podemos decir que una patología banal, como es la otitis media aguda, puede plantear en el momento actual algunos inconvenientes a la hora de administrar un tratamiento adecuado, con el riesgo, además, de sufrir un mayor porcentaje de fracasos terapéuticos que en épocas anteriores, todo ello como consecuencia de un fuerte incremento de cepas de neumococo multiresistente, secuela indudable del uso abusivo de antibióticos en nuestro país. El pediatra debe conocer esta situación y saber valorar, tanto el tratamiento empírico inicial, como su posible fracaso. Creemos, que dada la situación presente sin una clara alternativa, una posible conducta es reactualizar la técnica de la timpanocentesis o miringotomía, tan olvidada actualmente y sin embargo tan utilizada en épocas pasadas. No se trata de utilizarla indiscriminadamente, sino de pensar más en ella ante toda OMA de evolución no correcta, enviando el enfermo al profesional adecuado. Igualmente creemos que en muchas ocasiones se debería evitar la antibioterapia, con-

siderando el elevado porcentaje de curación espontánea que presenta esta patología y el solapamiento clínico de la OMA no grave con la OME, recurriendo más a una simple analgesia hasta conocer la evolución de la enfermedad. Todo esto nos obliga en el momento actual a realizar tratamientos menos indiscriminados, considerando cada caso de manera más individualizada y meditada.

## Bibliografía

- 1 Teele DW, Klein JO, Rosner BA. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989; **160**:83-94.
- 2 Del Castillo Martín F. Otitis media aguda ¿Una entidad olvidada en nuestro medio? *Pediatr* 1990; **10**:9-10.
- 3 Domínguez Rovira S, Mainou Cid C, Clarós Blanch A, Latorre Otín C, Camarasa Piquer F, Corretger Rauet JM. Estudio clínico y microbiológico de la otitis media en lactantes. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:341-344.
- 4 Riquelme Pérez M, Gásquez Abad CI, Mena Mateo E, Mugarza Hernández D. Otitis media aguda en una consulta de pediatría. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:433-436.
- 5 Del Castillo F, García Perea A, Baquero Artigao F. Bacteriology of acute otitis media in Spain: A prospective study based on tympanocentesis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**:541-543.
- 6 Klein JO. Microbiology of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; **89**(Suppl 68):98-101.
- 7 Moreno Galdó A, Ferrer Marcelles A, Aizpurúa Galdeano P, Navarro Aguirre M, Fernández Pérez F, Iglesias Berengue J. Branhamella catarrhalis: Estudio de su patogenicidad respiratoria en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 1990; **33**:135-139.
- 8 Del Castillo Martín. Neumococo resistente a la penicilina. Un grave problema de salud pública. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:233-235.
- 9 Fenoll A. Historia y situación actual de la resistencia de Streptococcus pneumoniae a penicilina. VII Reunión Nacional Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid, 2-4 de noviembre de 1997. Libro de Resúmenes; 64.
- 10 Del Castillo F, Baquero Artigao F, García Perea A. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in children with acute otitis media in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 1998; **17**:94-97.
- 11 Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; **3**:171-196.
- 12 Garau J. Actividad de las cefalosporinas frente a Streptococcus pneumoniae. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; **11**(Supl 1):28-32.
- 13 Baquero F, Loza E. Antibiotic resistance of microorganisms involved in ear, nose and throat infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**:S9-S14.
- 14 Pichichero ME. Assessing the treatment alternatives for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**:S27-S34.
- 15 Klein JO. Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1993; **12**:973-975.
- 16 Del Castillo Martín F. Tratamiento de la otitis media aguda en niños. Algunos interrogantes. *Enferm Infecc. Microbiol Clin* 1997; **15**:212-217.
- 17 Bluestone CD, Klein JO. Otitis media in infants and children. Philadelphia: W.B. Saunders, 1988.
- 18 Giebink GS, Canafax DM. Controversies in the management of acute otitis media. En: Aronoff SC, Hughes WT, Kohl S, Speck WT, Wald

- ER, (eds). *Advance in Pediatric Infectious Disease*. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc, 1988; 47-64.
- 19 Palva T, Pulkkinen K. Mastoiditis. *J Laryngol Otol* 1991; **105**:765-766.
  - 20 Del Castillo Martín F, Sánchez Purificación M, González Ipiña M, Ortigad A. Mastoiditis aguda en la infancia. Estudio de 15 casos. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:329-331.
  - 21 Rosenfeld RM. What to expect from medical treatment of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**:731-738.
  - 22 Del Mar C, Glasziou P, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *Brit Med J* 1997; **314**:1526-6?.
  - 23 Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette ME y cols. Amoxicilin or myringotomy or both for acute otitis media: Result of a randomized clinical trial. *Pediatrics* 1991; **87**:466-474.
  - 24 Paradise JL. Treatment guidelines for otitis media: the need for breadth and flexibility. *Pediatric Infect Dis J* 1995; **14**:429-435.
  - 25 Bluestone CD. Pathogenesis of otitis media: role of eustachian tube. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**:281-291.
  - 26 McCracken Jr GH. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae*: a problem in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**:424-428.
  - 27 Liñares J, Tubau F, Alcalde F, Mariscal D, Ardanuy C, Martín R. Actividad bactericida de cinco antibióticos betalactámicos frente a *Streptococcus pneumoniae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; **11**(Suppl 1):23-27.