

## Asociación de amoxicilina a dosis altas con sulbactam para el tratamiento de la otitis media aguda

Coordinadores: Dres. Enrique Mansilla\*, Andrés Sibbald\*\* y Jorge Soutric\*\*\*

### Resumen

Se efectuó un estudio abierto multicéntrico para verificar la eficacia y tolerabilidad de la asociación amoxicilina 200 mg más sulbactam 50 mg por ml de suspensión (calculada como dosis de amoxicilina de 80-100 mg/kg/d) fraccionando la dosis diaria cada 12 horas, durante 10 días, para tratar la otitis media aguda (OMA) presumiblemente bacteriana. Se incorporaron 331 lactantes y niños (312 evaluables) con diagnóstico clínico y otomicroscópico (grados 2, 3 y 4) de OMA. Fueron tratados en forma ambulatoria.

La otodinia disminuyó desde  $6,9 \pm 0,07$  (inicio) a  $3,09 \pm 0,09$  y  $2,02 \pm 0,06$  al tercero y décimo días, respectivamente ( $p < 0,001$ ). La temperatura se redujo de  $37,9 \pm 0,04^\circ\text{C}$  a  $36,7 \pm 0,02^\circ\text{C}$  y a  $36,5 \pm 0,02^\circ\text{C}$  ( $p < 0,001$ ) en igual período. El puntaje otomicroscópico mejoró de  $2,7 \pm 0,04$  a  $1,35 \pm 0,06$  (día 3) y a  $0,23 \pm 0,18$  (día 10) ( $p < 0,001$ ). La evolución clínica fue igualmente favorable.

Se realizaron 12 miringotomías con 10 cultivos positivos. Los gérmenes rescatados fueron *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas* spp, *Streptococcus coagulasa negativo* y *Streptococcus beta hemolítico*. Setenta y seis pacientes presentaron 86 eventos adversos (alteraciones gastrointestinales, diarrea, heces blandas, etc.). La eficacia y tolerabilidad se compararon con las obtenidas en un estudio previo similar, utilizando la misma combinación en diferente dosificación. Ambas resultaron superiores ( $p < 0,01$  Prueba Z).

En conclusión, la administración de amoxicilina más sulbactam, en la dosis y posología mencionadas, fue eficaz y segura para el tratamiento de la OMA presumiblemente bacteriana en niños.

**Palabras clave:** otitis media aguda, niños, otomicroscopia, amoxicilina-sulbactam.

### Summary

Three hundred and twelve pediatric outpatients were enrolled in an open, multicenter trial in order to evaluate the effectiveness and tolerability

of amoxicillin 200 mg/ml + sulbactam 50 mg/ml oral suspension [AxSb] administering the total daily dose fractioned every 12 hours, for 10 days, for the treatment of acute otitis media (AOM) of suspected bacterial origin.

Otodynia decreased from  $6.9 \pm 0.07$  (day 0) to  $3.09 \pm 0.09$  and  $2.02 \pm 0.06$  (days 3 and 10 respectively) ( $p < 0.001$ ). During the same period, temperature dropped from  $37.9 \pm 0.04^\circ\text{C}$  to  $36.7 \pm 0.02^\circ\text{C}$  and  $36.5 \pm 0.02^\circ\text{C}$  ( $p < 0.001$ ). The otomicroscopic score improved from  $2.7 \pm 0.04$  (day 0) to  $1.35 \pm 0.06$  (day 3) and  $0.23 \pm 0.18$  (day 10) ( $p < 0.001$ ). The clinical response was also favorable.

Paracentesis was performed in 12 patients, with positive cultures in 10. The microorganisms were *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas* spp, coagulase-negative *Streptococcus* and *Streptococcus beta hemolytic*. Seventy-six patients suffered 86 adverse events. Gastrointestinal disturbances were the most commonly reported.

Both, effectiveness and tolerability, showed to be superior when compared with those obtained in a similar trial in patients treated with AxSb at different dosages ( $p < 0.01$ -Z test).

The administration of amoxicillin (200 mg/ml) + sulbactam (50 mg/ml) in a total daily dose calculated as amoxicillin (80-100 mg/kg/day), fractioned every 12 hours, was effective and safe for the treatment of children suffering from AOM of suspected bacterial origin.

**Keywords:** Acute otitis media, children, otomicroscopy, amoxicillin-sulbactam.

## INTRODUCCIÓN

La otitis media aguda (OMA) es una de las enfermedades más comunes en lactantes y niños; es el segundo motivo de consulta más frecuente de la práctica

\* Sección  
Otorrinolaringología  
(ORL) Infantil.  
Hospital de Clínicas  
"José de San Martín".  
Universidad de  
Buenos Aires.  
\*\* Servicio de  
Pediatria del  
Hospital Británico.  
Buenos Aires.  
\*\*\* Médico farmacólogo.  
Dto. Médico de  
Laboratorios Bagó.  
Argentina.

Correspondencia:  
Dr. Enrique Mansilla.  
Sección  
ORL infantil.  
Hospital de Clínicas.  
Av. Córdoba 2351.  
(1120) Ciudad de  
Buenos Aires.  
Correo electrónico:  
enrique\_mansilla@sinectis.com.ar

**Investigadores participantes:** Dres. José Badaracco (Cirugía del Servicio de ORL Hospital de Pediatría "Dr. Pedro De Elizalde". Buenos Aires), Ernesto Desio (Servicio de Otorrinolaringología Hospital San Roque de Paraná. Profesor encargado de la Extensión de la Cátedra de ORL. Universidad Nacional de Rosario), Horacio Marcello (Servicio de ORL. Hospital IGA "Evita". Lanús. Buenos Aires), Sergio López Mina (Santa Rosa. La Pampa), Omar Meder (Servicio de ORL del Hospital J. Penna. Bahía Blanca), Rafael Páez (Servicio de ORL. Hospital del Niño Jesús. Tucumán. Universidad Nacional de Tucumán), Hugo Rodríguez (Servicio de ORL. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan". Buenos Aires), Aquiles Salinas (Servicio de ORL. Hospital San Roque. Córdoba. 2ª Cátedra de Otorrinolaringología. Universidad Nacional de Córdoba), Viviana Zanzi (Servicio de ORL. Hospital de Niños "Eva Perón". Ciudad de Catamarca), Emilio Zingoni (Clínica de Otorrinolaringología "Zingoni". Ciudad de Neuquén), Carlos Zingoni (Clínica de Otorrinolaringología "Zingoni". Ciudad de Neuquén).

pediátrica luego del resfrío común y la indicación más frecuente de antibiotico-terapia. Genera una elevada carga asistencial, consume tiempo y recursos y es causa potencial de secuelas a largo plazo.

Muchos estudios epidemiológicos han demostrado la enorme incidencia de OMA en los primeros años de vida. En un estudio prospectivo sobre 2.565 niños seguidos desde el nacimiento hasta los 3 años de vida, se estableció que el 71% padeció al menos un episodio de OMA, mientras que el 33% presentó 3 episodios o más.<sup>1</sup>

Si bien alrededor del 20% de las OMA responden a etiología viral, casi todos los episodios se tratan con antibióticos dado que en el momento del diagnóstico se desconoce el agente causal.

Estudios efectuados en EE.UU. y Europa demostraron que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, están presentes en el fluido del oído medio en alrededor del 70% de los casos de OMA. Asimismo, se ha registrado a nivel mundial un aumento de cepas resistentes de los mismos: la incidencia de *S. pneumoniae* llega al 40% de los gérmenes hallados en la OMA y ha ido aumentando vertiginosamente su resistencia a las penicilinas. La tasa combinada de no susceptibles a la penicilina (intermedios más resistentes) superó el 50% por primera vez en 1997.<sup>2</sup>

Existe consenso internacional de que el fármaco de primera elección para el manejo del neumococo, en los pacientes no complicados, es la amoxicilina. Pero también se coincide en que las dosis adecuadas para cubrirlo están en la parte más alta del rango terapéutico de este antibiótico: 80-100 mg/kg/día<sup>3-7</sup> (como es el caso de la otitis media aguda en pediatría) y que estas dosis pueden administrarse en intervalos cada 12 horas.<sup>5,6</sup>

Los otros dos gérmenes mayormente involucrados en esta patología tienen un porcentaje alto y variado de cepas productoras de betalactamasas. Para estos casos están indicadas las asociaciones de betalactámicos como la amoxicilina, con inhibidores de betalactamasas (IBL), siendo razonable que estas asociaciones contengan las cantidades adecuadas de amoxicilina para cubrir al neumococo, ya que el IBL no tiene acción frente al mismo porque no produce betalactamasas.

Mansilla y col. demostraron la utilidad terapéutica de la administración conjunta de amoxicilina y sulbactam en dosis de 50 mg + 50 mg/kg/día en el tratamiento de la OMA en un estudio preliminar que incluyó a 58 niños que recibieron la dosis total diaria fraccionada cada 12 horas y posteriormente, en un estudio multicéntrico realizado en distintos centros ORL de Argentina, que incorporó 231 pacientes con OMA, confirmó la utilidad de esta asociación y este esquema posológico.<sup>8</sup> La eficacia obtenida con este esquema de dosificación fue concordante con los datos existentes para la administración cada 8 horas.

Sin embargo, dada la necesidad de controlar al neumococo con sensibilidad disminuida y siguiendo la tendencia internacional de incrementar la dosis de amoxicilina para aumentar la eficacia y, paralelamente, disminuir la del inhibidor para mejorar la tolerabilidad sin perder efectividad, se han estudiado en plasma de voluntarios adultos las concentraciones plasmáticas y el poder bactericida del suero, obtenidos luego de una dosis única de una nueva formulación (amoxicilina 875 mg + sulbactam 125 mg) frente a *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* y *H. influenzae* productor de betalactamasas. Se obtuvieron resultados que permiten asumir que dicha asociación es adecuada para utilizar en las infecciones respiratorias altas y bajas, dado que con las concentraciones alcanzadas de amoxicilina también puede controlarse al neumococo.<sup>9</sup> La dosificación en los primeros años de vida se efectúa de acuerdo al contenido en amoxicilina, a razón de 80-100 mg/kg/día fraccionados cada 12 horas.

El objetivo principal del presente ensayo clínico fue verificar la eficacia de la asociación amoxicilina-sulbactam en una formulación que contiene amoxicilina 200 mg + sulbactam 50 mg por ml de suspensión, administrando la dosis total diaria fraccionada cada 12 horas, durante 10 días, en el tratamiento de la OMA de etiología presumiblemente bacteriana, en lactantes y niños. El objetivo secundario fue evaluar la tolerabilidad del medicamento administrado con dicho régimen posológico, entendiendo como tal la incidencia e intensidad de los eventos adversos que pudieran aparecer durante el ensayo.

## POBLACIÓN

Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico y otomicroscópico de OMA, que no requirieran internación.

- Niños de ambos sexos, mayores de 3 meses, de hasta 25 kg de peso, con diagnóstico de OMA establecido sobre bases clínicas y de hallazgos otomicroscópicos (grados 2, 3 y 4).

Fueron excluidos quienes presentaban:

- Examen otomicroscópico grados 1 y 5 (en este caso por ser de etiología predominantemente viral), inmunodeficiencia, desnutrición severa, hipersensibilidad a los betalactámicos o haber recibido tratamiento antimicrobiano en los últimos siete días.
- Quienes presentaban enfermedad gastrointestinal crónica o recurrente, enfermedad sistémica concomitante, presencia de otro foco infeccioso fuera de las vías aéreas superiores, historia de cirugía otológica previa, presencia de ruptura antigua de la membrana timpánica u otitis media colestomatosa, presencia de tubos de ventilación, otorrea de más de 72 horas de evolución o cualquier otra situación que no garantizara el cumplimiento del presente protocolo.

### Reparos éticos

El protocolo fue aprobado por un Comité de Ética Independiente y por la ANMAT (Disposición N° 5195/99).

Los padres o tutores firmaron el consentimiento para la participación en el mismo.

### Aclaración de intereses

A través de su Departamento Médico, Laboratorios Bagó participó en el diseño, monitoreo y financiamiento del presente estudio clínico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue de tipo abierto y multicéntrico.

El día inicial (día 1), después de obtener el consentimiento informado, la anamnesis correspondiente y el examen otorrinolaringológico, se inició el tratamiento con una suspensión que contiene amoxicilina 200 mg + sulbactam 50 mg cada 1 ml, dosificada a razón de 80 a 100 mg/kg/día (calculada como dosis de amoxicilina), repartiendo la dosis total diaria en dos tomas (cada 12 horas).

Se evaluó en cada visita (días 1, 3-4 y 10-11 y de no haber mejoría completa, el día 40) la evolución de las siguientes variables: temperatura axilar, intensidad del dolor ótico cuantificado mediante el uso de la escala de figuras faciales (gradación de 1 a 9), la irritabilidad y síntomas asociados como: hipersomnia, vértigos, nistagmus, acúfenos o hipoacusia. También se determinó la presencia de otorrea especificando en cada caso la unilateralidad o bilateralidad y sus características.

Asimismo, se prestó atención a la presencia de trastornos digestivos previos al inicio del tratamiento que –de pasar inadvertidos– pudieran haber sido interpretados como eventos adversos de la medicación en estudio.

### Otomicroscopia

Los hallazgos se clasificaron de acuerdo a la siguiente escala:

#### Evaluación clínica

Estadio	Hallazgo otomicroscópico
OTO-0	oído normal.
OTO-1	membrana timpánica (MT) congestiva con visualización de la apófisis corta y mango de martillo.
OTO-2	MT marcadamente congestiva con visualización de la apófisis corta del martillo.
OTO-3	MT marcadamente congestiva con pérdida de la visualización de la apófisis corta del martillo (tímpano abombado).
OTO-4	tímpano perforado y supurando.
OTO-5	presencia de ampollas en la MT, en el conducto auditivo externo o en ambos.

En los días 1, 3-4, 10-11 y eventualmente 40 se efectuó el control de la evolución del proceso. Los hallazgos clínicos se clasificaron del siguiente modo: CLI-0: Paciente normal; CLI-1: Posible otalgia, paciente afebril pero irritable o inquieto; CLI-2: Dolor que puede llegar a ser severo, paciente febril, sintomático, con malestar, irritabilidad, apatía, anorexia e insomnio (dos de estos síntomas o más).

Cuando en el control del día 10-11 no se

obtuvo curación clínica y otomicroscópica, considerando como curación otomicroscópica a la desaparición de los signos de OMA, se reiteró la evaluación al día 40.

En los controles se evaluó la respuesta clínica al tratamiento, el cumplimiento del mismo, la eventual presencia de eventos adversos, requerimiento de antitérmicos y hallazgos otomicroscópicos.

#### *Evaluación de la eficacia*

La eficacia del tratamiento de la OMA se valoró mediante el juicio del investigador y el del padre, tutor o encargado, realizados en los días 10-11° y 40° del inicio del tratamiento.

#### *Juicio del investigador*

Se utilizó la siguiente escala:

- *Curación*: Resolución de los síntomas y signos de OMA y ausencia de fluido en oído medio.
- *Mejoría*: Mejoría o resolución de los síntomas o signos clínicos de OMA y los signos de inflamación de la MT pero con persistencia de fluido en el oído medio.
- *Fracaso*: Persistencia de signos y síntomas de OMA.
- *Recurrencia*: Reaparición de los signos y síntomas de OMA durante el período de seguimiento, luego de haber documentado una cura o mejoría en la visita del día 10-11.

#### *Juicio del familiar o encargado del paciente*

Se realizó según el siguiente esquema:

- *Muy buena*: Desaparición del cuadro febril, de la irritabilidad y del dolor.
- *Buena*: Mejoría franca de los síntomas y signos antes descriptos.
- *Regular*: Leve mejoría de los signos y síntomas.
- *Nula*: Ausencia de mejoría con el tratamiento aplicado.

#### *Análisis estadístico*

El cálculo del tamaño muestral para el presente ensayo clínico abierto se efectuó sobre la base de la estimación de una reducción de la tasa de eventos adversos del 10% en comparación con un estudio similar, utilizando una formulación diferente efectuada por los mismos autores.

Al presumir un error alfa (tipo I) de 0,05 y un error beta (tipo II) de 0,8, el tamaño muestral para el presente estudio se estimó en 320 pacientes.

Todos los valores se expresan como media  $\pm$  error estándar de la media [EEM]. La evolución del dolor ótico así como de la temperatura axilar se analizó por ANOVA de medidas repetidas. Con resultados estadísticamente significativos se efectuó la prueba de Newman-Keuls.

La evolución de los resultados del estadio clínico y otomicroscópico se analizó por el ANOVA no paramétrico de Friedman.

La comparación de los resultados del presente ensayo con los de un estudio similar tomado como control histórico, efectuado por los mismos investigadores sobre la misma patología pero con dosis diferentes de la asociación amoxicilina-sulbactam, se efectuó mediante la prueba de aproximación a la distribución normal de Z.

Valores de  $p < 0,05$  fueron considerados significativos.

Se utilizó el programa Statistica, Edición 1998, Statsoft Inc., Tulsa, Ok., EE.UU.

## RESULTADOS

Ocho centros participaron en el presente estudio, incorporando un total de 331 pacientes, 312 de los cuales (137 niñas y 175 niños) fueron considerados evaluables. Las edades estuvieron comprendidas entre 2 y 120 meses ( $42,6 \pm 1,63$  meses) y los pesos entre 4,700 y 25,000 kg ( $15,9 \pm 0,32$ )\*.

En 12 pacientes se efectuó miringotomía. En 10 hubo aislamiento bacteriano (en dos de ellos hubo rescate de 2 gérmenes) y en 2, el cultivo fue negativo. Los microorganismos aislados fueron: *H. influenzae*: 3; *S. aureus*: 3; *S. pneumoniae*: 3; *Pseudomonas* spp: 1; estreptococo coagulasa negativo en 1 y estreptococo beta hemolítico en 1.

La evolución de la otodinia y de la temperatura axilar se observan en el *Gráfico 1*. El dolor, evaluado mediante la prueba de las figuras faciales, evolucionó desde un puntaje inicial de  $6,9 \pm 0,07$  a  $3,09 \pm 0,09$  y  $2,02 \pm 0,06$  al tercero y décimo días respectivamente ( $p < 0,001$ ). La opinión de la ma-

\* Dos pacientes de 30 y 35 kg respectivamente fueron incorporados a pesar de hallarse por encima del límite superior de peso aceptado.

yoría de los investigadores participantes es que esta prueba está sujeta a gran subjetividad por parte del investigador, por lo que no la consideran muy útil. La temperatura axilar, por su parte, se redujo desde  $37,9 \pm 0,04^\circ\text{C}$  a  $36,7 \pm 0,02^\circ\text{C}$  al tercer día y a  $36,5 \pm 0,02^\circ\text{C}$  al décimo día ( $p < 0,001$ ).

Se presentaron 86 eventos adversos en 76 pacientes. Los mismos se detallan en la *Tabla 1*.

Cinco pacientes suspendieron el tratamiento por la aparición de eventos adversos. Tres de ellos al noveno día y 2 al

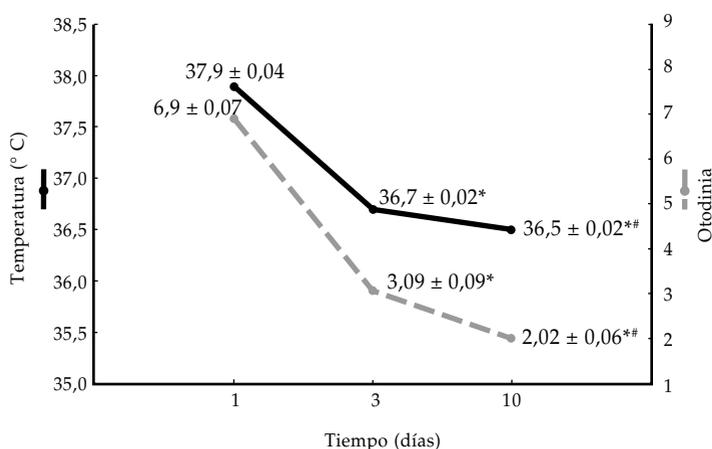
octavo. Tres por presentar diarrea y 2, por la presencia de herpes oral que hacía difícil la ingesta. Todos fueron evaluados para eficacia pues habían cumplido un período suficiente de tratamiento. La intensidad del evento adverso fue leve en 51 pacientes, moderada en 32 y severa en 1; en tanto que la relación de causalidad respecto de la droga ensayada fue probable en 52 pacientes, posible en 26 y remota en 6.

Los resultados relacionados con la evolución clínica y otomicroscópica se aprecian en la *Tabla 2*.

Los resultados de la eficacia se observan en el *Gráfico 2*.

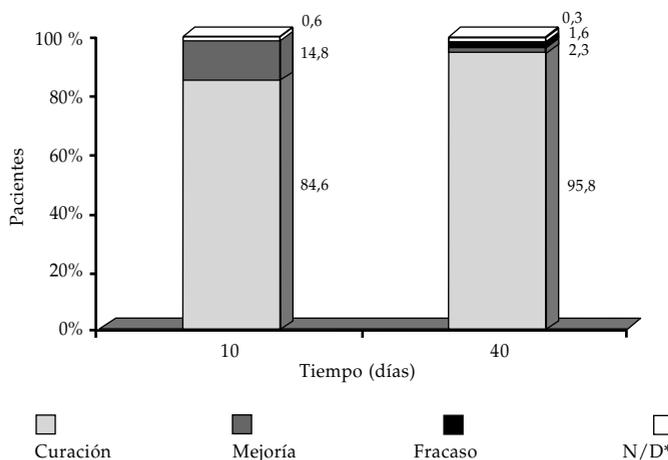
Los resultados obtenidos se compararon con los de un estudio similar realizado anteriormente, en la misma patología, por los mismos investigadores, donde se administró amoxicilina-sulbactam (50/50 mg/kg/d) repartidos en 2 tomas diarias cada 12 horas.<sup>8</sup>

GRÁFICO 1. Evolución de la otodinia y de la temperatura



\*  $p < 0,001$  vs. día 1.  
#  $p < 0,001$  vs. día 3.

GRÁFICO 2. Resultados de eficacia



\* Corresponde a un paciente que evaluado como "mejoría" al día 10, no retornó a la evaluación del día 40.

TABLA 1. Eventos adversos: descripción

Evento	Pacientes n (%) <sup>*</sup>
Diarrea	25 (8,0)
Heces blandas	29 (9,3)
Aumento del número de deposiciones	15 (4,8)
Vómitos	2
Epigastralgia	3
Herpes labial	1
Dermatitis	5
Estomatitis	1
Micosis anal	1
Micosis	1
Irritación anal	1
Eccema glúteo perineal	1
Dolor abdominal	1

\* 8 pacientes presentaron 2 eventos adversos simultáneamente; 1 presentó 3 eventos adversos.

TABLA 2. Evolución clínica y otomicroscópica

	Evolución clínica (Categorías de 0 a 2)	Evolución otomicroscópica (Categorías de 0 a 5)
Inicial	$1,85 \pm 0,02$	$2,7 \pm 0,04$
Día 3	$0,51 \pm 0,04^*$	$1,35 \pm 0,06^*$
Día 10	$0,02 \pm 0,007^*$	$0,23 \pm 0,18^*$

\*  $p < 0,001$  vs. inicial.

En el análisis estadístico de la eficacia, al comparar la proporción de enfermos curados a los 10 y 40 días se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3). De igual manera, la comparación de la incidencia global de eventos adversos, como así también y en particular, de la diarrea en ambos estudios mostró que ambas resultaron significativamente menores cuando se indicó esta nueva formulación de amoxicilina-sulbactam a razón de 80 a 100 mg de amoxicilina/kg/día repartidos cada 12 horas (Tabla 4).

### CONCLUSIONES

En el presente ensayo clínico utilizamos una formulación de amoxicilina/sulbactam con una relación 4:1. Esta dosificación permite administrar una dosis lo suficientemente alta de amoxicilina como para erradicar a neumococos resistentes, para los cuales se requieren dosis cercanas a 80 - 100 mg/kg/día, a la vez que reducir la dosis de IBL, hecho que permite mejorar la tolerabilidad sin modificar la eficacia de la combinación frente a aquellas cepas productoras de betalactamasas.

La administración de la asociación amoxicilina 200 mg/ml + sulbactam 50 mg/ml, fraccionando la dosis total diaria en tomas cada 12 horas, mostró una tasa de eficacia global significativamente superior a la informada para la misma asociación conteniendo amoxicilina-sulbactam 50/50 mg/ml.<sup>8</sup> Asimismo, la tolerancia fue globalmente buena. La tasa de eventos adversos así como la incidencia de diarrea fue significativamente más baja que la referida en el estudio mencionado.

En nuestra casuística, la administración de la combinación amoxicilina (200 mg/ml) + sulbactam (50 mg/ml) en una dosis total diaria calculada en dosis de amoxicilina de 80-100 mg/día, repartida en tomas cada 12 horas, mostró ser eficaz y segura para el tratamiento de la OMA de etiología presumiblemente bacteriana en niños.

### DISCUSIÓN

La otitis media aguda es una enfermedad de alta incidencia en la población pediátrica, estimándose en un 20 a 40% de las consultas pediátricas en niños de 5 años o menores.<sup>10</sup> Los procesos patogénicos intervinientes son poco conocidos, habién-

dose implicado factores anatómicos, inmunitarios, hereditarios o ambientales, además de los microbiológicos.

La instauración de una terapia eficaz es vital para reducir la incidencia de secuelas. Tanto la persistencia de otitis media con derrame (OMD) como las frecuentes recurrencias motivan que, aproximadamente, un tercio de los niños con OMA recurrente desarrollen reducción auditiva transitoria y de grado variable, la que puede conducir a alteraciones del aprendizaje.<sup>11</sup>

Los microorganismos rescatados en los exudados del oído medio en la OMA han permanecido constantes en las últimas dos décadas, siendo los prevalentes *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Si bien un porcentaje variable de episodios de OMA correspondería a etiología viral (por lo que no requieren tratamiento antimicrobiano),<sup>12</sup> en este estudio así como en dos anteriores, la clasificación otomicroscópica nos ha permitido ser más rigurosos en el diagnóstico presuntivo de OMA bacteriana al incluir solamente los grados II a IV.

Si bien la incidencia de los gérmenes más frecuentemente aislados del oído medio no ha cambiado, no ha sucedido lo mismo con la sensibilidad a los antimicrobianos. Hoy se admite que un 30-40% de las cepas de *Haemophilus* y un 90-100% de las de *Moraxella*, son poco sensibles a las penicilinas debido a la producción de betalactamasas. Más aún, el neumococo, por una modificación de las proteínas ligadoras de las penicilinas de la pared bacteriana, ha desarrollado resistencia a las aminope-

TABLA 3. Análisis comparativo de eficacia

	Proporción de curaciones estudio anterior	Proporción de curaciones estudio actual	p
Diez días	0,75	0,85	<0,01
Cuarenta días	0,86	0,96	<0,01

Prueba de aproximación a la distribución normal de Z.

TABLA 4. Análisis comparativo de tolerabilidad

	Estudio anterior	Estudio actual	p
Pacientes con eventos adversos	0,34	0,24	<0,01
Diarrea	0,17	0,08	<0,01

Prueba de aproximación a la distribución normal de Z.

nicilinas, estimándose una incidencia de *S. pneumoniae* no susceptible, cercana al 40% de las cepas aisladas. Hay que tener en cuenta que la probabilidad de resistencia en las cepas aisladas del oído en la población infantil, aumenta mucho por los tratamientos previos.

Estos hechos han determinado un cambio en la tendencia actual respecto del tratamiento antibiótico recomendado. Las combinaciones de aminopenicilinas con un inhibidor de las betalactamasas (amoxicilina-clavulanato y amoxicilina-sulbactam) se hallan actualmente entre los fármacos de elección, juntamente con otros tales como algunas cefalosporinas de segunda o tercera generación.

Actualmente existen controversias en cuanto a la utilidad del tratamiento antibiótico de rutina en niños con OMA. Algunos autores proponen demorar su indicación, sobre todo en quienes presentan un cuadro clínico leve y de corta evolución, aduciendo que ello no comprometería los resultados, a la vez que se reduce el riesgo de inducir resistencias bacterianas. En este sentido, es importante tener en cuenta que una de las causas más frecuentes de inducción de resistencia bacteriana es la indicación o uso de un esquema terapéutico inapropiado, tanto sea en la elección del antimicrobiano, la magnitud de la dosis administrada o la falta de cumplimiento por parte del paciente.

El régimen posológico propuesto, además del espectro antibacteriano, costo y potencial incidencia y severidad de eventos adversos, es un elemento importante en el momento de la elección del antibiótico a prescribir ya que éste juega un papel importante en lo que respecta al cumplimiento del tratamiento. Se ha observado que existe una relación inversa entre el número de dosis diarias prescritas para un fármaco dado y el cumplimiento del tratamiento. Así, en un estudio donde se analizó la influencia de la frecuencia de administración sobre el cumplimiento del tratamiento, completaron un curso de tratamiento el 40, 70 y 93% de los pacientes cuando la dosis prescrita fue repartida en 3, 2 o 1 toma diaria respectivamente.<sup>13</sup>

En el presente ensayo clínico, sobre 312 pacientes que resultaron evaluables y en

quienes la dosis total diaria se repartió en 2 dosis con 12 horas de intervalo, el cumplimiento del tratamiento fue excelente. Este hecho es importante, ya que el tratamiento adecuado contribuye a mejorar la evolución de la enfermedad, reducir la tasa de recidivas y evitar las complicaciones a largo plazo. z

## BIBLIOGRAFÍA

1. Teele DW, Klein JO, Rosner BA. Epidemiology of otitis media in children. *Ann Otol-Rhinol-Laryngol* 1980; 89: 5-6.
2. Jacobs MR. Increasing antibiotic resistance among otitis media pathogens and their susceptibility to oral agents based on pharmacodynamic parameter. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 547-56.
3. Ahuja GS. What role for antibiotics in otitis media and sinusitis? *Postgrad Med* 1998; 104 (3): 93-9/103-4.
4. Blumer JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of new and old antimicrobial agents for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (11): 1070-5.
5. Bluestone CD. Otitis Media: management in the era of resistant bacteria. Summary and conclusions of the meeting. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (11): 1099-1103.
6. Lister PD y col. Rationale behind high-dose amoxicillin therapy for acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible pneumococci: support from "in vitro" pharmacodynamic studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41 (9): 1926-32.
7. Klein JO. Clinical implications of antibiotic resistance for management of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 (11): 1084-9; discussion: 1099-1110.
8. Mansilla E, Sibbald A, Desio E, López Mina S, Meder O, Páez R, Salinas A, Zanzi V. Actividad terapéutica de la asociación amoxicilina-sulbactam administrada cada 12 horas en niños con otitis media aguda. Estudio multicéntrico. *Rev Enferm Infect Pediatr (México)* 2000; XIV (53): 16-22.
9. Bantar C, Nicola F, Fernández Canigia L, Arenoso H, Soutric J, Montoto M, et al. A pharmacodynamic model to support a twelve-hour dosing interval of amoxicillin/sulbactam, a novel oral combination, for the treatment of community-acquired lower respiratory tract infections. *J Chemother* 2000; 12 (3): 223-227.
10. Teele DW, Klein JO, Rosner B et al. Burden and the practice of pediatrics: middle ear disease during the first 5 years of life. *JAMA* 1983; 249: 1026-1029.
11. Paradise JL. Otitis media and child development: should we worry? *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1076-1083.
12. Institute for clinical systems integration. Otitis media in children. Diagnosis, treatment and prevention. *Postgrad Med* 1998; 103 (3): 197-204.
13. Hussar DA. Importance of patients compliance in effective antimicrobial therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 971-975.