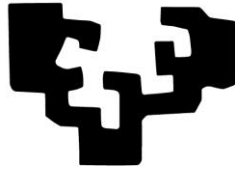


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

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

***STREPTOCOCCUS PYOGENES* Y OTITIS MEDIA AGUDA,
UNA ETIOLOGÍA FRECUENTE.**

TESIS DOCTORAL

Unai Hernández Dorronsoro

Donostia, Mayo 2017

A todos aquellos que han hecho posible esta tesis doctoral.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de este trabajo.

Al Prof. Eduardo González Pérez-Yarza, director de esta Tesis Doctoral, al que considero un referente en lo profesional y en lo académico. Por su constante estímulo, y aliento cuando más necesario ha sido.

Al Dr. Emilio Pérez Trallero, director de esta Tesis Doctoral, por guiarme y orientarme y ayudarme a mejorar gracias a su espíritu crítico.

A Marta Ábrego, sin la cual esta Tesis Doctoral no se concibe. Por ser la médico responsable de la exploración funcional del oído de todos los niños y niñas de la tesis. Por compartir conmigo su conocimiento de la otorrinolaringología y por su disponibilidad constante.

A los compañeros del Servicio de Microbiología por todos los datos facilitados y por ser el punto de partida de este trabajo. En especial a Esther Tamayo, Maddi López y Jose M^a Manterola por su atención y disponibilidad, y por proporcionarme 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 su habilidad y paciencia para obtener los datos audiológicos.

A los niños y familiares que han participado en este Proyecto de Investigación, a los que espero que haya podido o pueda beneficiar este trabajo.

A todos los compañeros del Servicio de Pediatría, en especial a María Unsain por su inestimable ayuda y a Miren Satrustegi por su disponibilidad y soporte constante.

A mis padres y a mi hermana, por su cariño, por estar siempre que les necesito. Por demostrarme el significado de la incondicionalidad.

A Nerea, por su luz inagotable. Milesker bihotzez.

Índices

ÍNDICE GENERAL

INDICE DE TABLAS.....	6
ÍNDICE DE FIGURAS.....	12
GLOSARIO GENERAL DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	13
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1 Recuerdo anatómico del oído	17
1.2 Fisiología del oído	24
1.2.1 Fisiología de la audición.....	24
1.2.2 Exploración funcional de la audición.....	24
1.3 Otitis media aguda	37
1.3.1 Definición.....	37
1.3.2 Patogénesis	37
1.3.3 Anatomía patológica.....	39
1.3.4 Etiología.....	40
1.3.5 Diagnóstico	40
1.3.6 Clínica	40
1.3.7 Exploración	41
1.4 Factores de riesgo de otitis media aguda recurrente en la infancia	43
1.4.1 Factores relacionados con el paciente	43
1.4.2 Factores ambientales	44
1.5 Tratamiento de la oma	47
1.6 Otitis media y pérdida de audición	49
1.7 <i>Streptococcus pyogenes</i>	51
1.7.1 Género <i>Streptococcus</i>	51
1.7.2 <i>Streptococcus pyogenes</i>	51
1.7.2.1 Fisiología y estructura	52
1.7.2.2 Patogenia e inmunidad.....	54
1.7.2.3 Epidemiología y clínica	55
1.7.2.4 Colonización y transmisión de <i>S. pyogenes</i>	58
1.7.2.5 Diagnóstico de laboratorio	58
1.7.2.6 Tratamiento	62

2. HIPÓTESIS	66
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	69
4. MATERIAL Y MÉTODOS	72
4.1 Diseño del estudio.....	72
4.2 Ámbito del estudio.....	72
4.3 Sujetos del estudio.....	72
4.4 Criterios de inclusión	74
4.5 Criterios de exclusión	75
4.6. Definiciones	75
4.7 Análisis estadístico	81
4.8 Confidencialidad y consentimiento informado	82
5. RESULTADOS	85
5.1 Resultados Fase 1	85
5.1.1 Descripción general de la población a estudio	85
5.1.2 Descripción de la muestra analizada.....	93
5.1.3 Factores de riesgo dependientes del paciente	93
5.1.4 Factores de riesgo ambientales	95
5.1.5 OMA de repetición.....	95
5.1.6 Tipos emm del <i>S. pyogenes</i>	99
5.1.7 Coinfección	100
5.1.8 Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con el sexo y la edad	104
5.1.9 Correlación entre OMAR y FR dependientes del paciente	104
5.1.10 Correlación entre OMAR y FR ambientales	108
5.1.11 Correlación entre OMAs previas a <i>S. pyogenes</i> y sexo o edad.	109
5.1.12 Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a <i>S. pyogenes</i> con los factores dependientes del paciente	110
5.1.13 Correlación entre OMA previas a <i>S. pyogenes</i> y FR ambientales.	113
5.2 Resultados Fase 2	115
5.2.1 Descripción de la muestra.....	115
5.2.2 Factores de riesgo para desarrollar OMA.....	118
5.2.3 Episodios previos de OMA.....	120
5.2.4 Clínica.....	121
5.2.5 Microbiología	126
5.2.6 Exploración funcional del oído.....	129
5.2.6.1 Primera visita	129

5.2.6.2 Segunda visita	143
6. DISCUSIÓN	160
6.1 Epidemiología	161
6.2 Factores relacionados con Otitis Media Aguda Recurrente	161
6.3 Microbiología.....	164
6.4 Clínica	166
6.5 Lateralidad.....	167
6.6 Tratamiento antibiótico	167
6.7 Persistencia de otorrea	168
6.8 Otoscopia en fase aguda	168
6.9 Impedanciometría en fase aguda	169
6.10 Audiometría en fase aguda	169
6.11 Recaída a las 6 semanas	170
6.12 Otoscopia a las 6 semanas	170
6.13 Impedanciometría a las 6 semanas	171
6.14 Audiometría a las 6 semanas	172
6.15 Limitaciones	173
7. CONCLUSIONES	178
8. BIBLIOGRAFÍA	182
ANEXOS	195
ANEXO 1: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica.....	195
ANEXO 2: Hoja de información y Consentimiento informado para los padres en castellano.....	196
ANEXO 3: Hoja informativa y Consentimiento Informado para los padres en Euskera	199

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de los estreptococos beta hemolíticos, según Lancefield.....	52
Tabla 2: Distribución de las principales etiologías de OMA en las muestras de exudado ótico recibidas en el Servicio de Microbiología en el periodo del estudio.	89
Tabla 3: Distribución por grupos de edad de los casos globales incluidos en la Fase I del estudio	91
Tabla 4: Incidencia estimada de OMA a <i>S. pyogenes</i> en Gipuzkoa durante el periodo abarcado en la Fase I del estudio.....	91
Tabla 5: Distribución del total de casos anualmente detectados en la Fase I del estudio.....	92
Tabla 6: Distribución de los casos globales incluidos en la Fase I del estudio por estaciones.....	93
Tabla 7: Distribución de los casos globales incluidos en la Fase I del estudio por meses.....	93
Tabla 8: Distribución de los tipos <i>emm</i> de <i>S. pyogenes</i> en la población global incluida en la Fase I del estudio.	95
Tabla 9: Distribución anual de los tipos <i>emm</i> de <i>S. pyogenes</i> en la población global incluida en la Fase I del estudio.....	95
Tabla 10: Distribución de las coinfecciones en el total de los casos incluidos en la Fase I del estudio.	96
Tabla 11: Frecuencia de los factores dependientes del paciente relacionados con OMA en la población seleccionada.	97
Tabla 12: Frecuencias de los factores ambientales relacionados con OMA en la población seleccionada.	99
Tabla 13: Número de hermanos de los integrantes de la población seleccionada.	99
Tabla 14: Frecuencia de pacientes con OMA de repetición en la población seleccionada	100
Tabla 15: Frecuencia de pacientes con antecedente de episodios previos de OMA en la población seleccionada.....	100
Tabla 16: Frecuencia de pacientes de la población seleccionada que padecieron el primer episodio de OMA antes de los 6 meses de edad.	101
Tabla 17: Frecuencia de episodios previos de OMA a <i>S. pyogenes</i> en los pacientes con en la población seleccionada.....	103
Tabla 18: Distribución de los tipos <i>emm</i> de <i>S. pyogenes</i> en la población seleccionada.	103

Tabla 19: Distribución de las coinfecciones en la población seleccionada.....	104
Tabla 20: Distribución del sexo, edad y estacionalidad en los pacientes con OMA a <i>S. pyogenes</i> y los tipos de coinfección más frecuentes.....	105
Tabla 21: Distribución de los factores dependientes del paciente en los pacientes con OMA a <i>S. pyogenes</i> y los tipos de coinfección más frecuentes	105
Tabla 22: Distribución de los factores ambientales en los pacientes con OMA a <i>S. pyogenes</i> y los tipos de coinfección más frecuentes.....	106
Tabla 23: Distribución de la frecuencia de pacientes con OMA Recurrente o pacientes con episodios previos de OMA a <i>S. pyogenes</i> en los pacientes con OMA a <i>S. pyogenes</i> y los tipos de coinfección más frecuentes.....	107
Tabla 24: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con el sexo y la edad.....	108
Tabla 25: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con los factores dependientes del paciente	109
Tabla 26: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con padecer un episodio de otitis media aguda antes de los seis meses de vida.....	110
Tabla 27: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con el antecedente de episodios previos de OMA a <i>S. pyogenes</i>	111
Tabla 28: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con la coinfección.	111
Tabla 29: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con los factores ambientales.	112
Tabla 30: Distribución del número de hermanos en los pacientes con y sin Otitis Media Aguda Recurrente	113
Tabla 31: Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a <i>S. pyogenes</i> con la edad o el sexo.....	114
Tabla 32: Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a <i>S. pyogenes</i> con los factores dependientes del paciente relacionados con OMA.....	114
Tabla 33: Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a <i>S. pyogenes</i> con padecer el primer episodio de OMA antes de los seis meses de vida.....	116
Tabla 34: Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a <i>S. pyogenes</i> con la coinfección.....	116
Tabla 35: Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a <i>S. pyogenes</i> con episodios previos de faringoamigdalitis a <i>S. pyogenes</i>	117
Tabla 36: Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a <i>S. pyogenes</i> con los factores ambientales relacionados con OMA.....	117
Tabla 37: Distribución de los pacientes incluidos en la Fase 2 del estudio según germen y la edad y el sexo.....	120

Tabla 38: Distribución de los pacientes incluidos en la Fase 2 del estudio según periodo anual.	120
Tabla 39: Distribución de los pacientes incluidos en la Fase 2 del estudio según periodo mensual.	121
Tabla 40: Distribución de los pacientes incluidos en la Fase 2 del estudio según periodo estacional.	121
Tabla 41: Distribución de los factores del paciente relacionados con OMA en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	122
Tabla 42: Distribución de los factores ambientales relacionados con OMA en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	123
Tabla 43: Tratamiento antibiótico en las seis semanas previas al episodio en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	124
Tabla 44: Distribución del antecedente de episodios previos de OMA, OMA Recurrente y primer episodio de OMA antes de los 6 meses de vida en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	125
Tabla 45: Distribución de la frecuencia de episodios previos de OMA en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	125
Tabla 46: Distribución de los días desde el inicio del cuadro clínico y la obtención de la muestra hasta la 1ª visita.	126
Tabla 47: Distribución de los síntomas clínicos en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	126
Tabla 48: Duración de la fiebre y fiebre máxima en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	128
Tabla 49: Comparación del oído afecto y frecuencia de afectación bilateral en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	128
Tabla 50: Distribución de los síntomas clínicos en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección	129
Tabla 51: Duración de la fiebre y fiebre máxima en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.....	129
Tabla 52: Comparación del oído afecto y frecuencia de afectación bilateral en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	130
Tabla 53: Distribución de la coinfección en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	130
Tabla 54: Distribución del tipo de coinfección en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	131

Tabla 55: Distribución de los tipos <i>emm</i> de <i>S. pyogenes</i> en los pacientes de la Fase prospectiva	131
Tabla 56: Distribución de los síntomas clínicos más frecuentes en los pacientes con los tipos <i>emm</i> de <i>S. pyogenes</i> más frecuentes.	132
Tabla 57: Distribución del tratamiento antibiótico utilizado en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> sin coinfección, <i>S. pneumoniae</i> sin coinfección y ambas bacterias con coinfección con <i>H. influenzae</i>	133
Tabla 58: Comparación de la persistencia de otorrea en la 1ª visita entre los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	134
Tabla 59: Comparación de la persistencia de otorrea en la 1ª visita entre los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección	134
Tabla 60: Distribución de los síntomas clínicos más frecuentes en los pacientes con los tipos <i>emm</i> de <i>S. pyogenes</i> más frecuentes	135
Tabla 61: Otoscopia del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	136
Tabla 62: Otoscopia del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	137
Tabla 63: Otoscopia del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	138
Tabla 64: Otoscopia del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	138
Tabla 65: Curvas de impedanciometría del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	140
Tabla 66: Curvas de impedanciometría del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	140
Tabla 67: Curvas de impedanciometría del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	141
Tabla 68: Curvas de impedanciometría del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	142
Tabla 69: Valor medio de audiometría (dB) del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	143
Tabla 70: Valor medio de audiometría (dB) del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	143
Tabla 71: Audiometría cualitativa del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	144

Tabla 72: Audiometría cualitativa del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	144
Tabla 73: Valor de audiometría (dB) por frecuencias del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	145
Tabla 74: Valor de audiometría (dB) por frecuencias del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	145
Tabla 75: Valor de audiometría (dB) del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	146
Tabla 76: Valor de audiometría (dB) del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.....	146
Tabla 77: Audiometría cualitativa del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	146
Tabla 78: Audiometría cualitativa del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	147
Tabla 79: Comparación de la recaída en las 6 semanas siguientes al episodio de OMA entre los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	147
Tabla 80: Comparación de la recaída en las 6 semanas siguientes al episodio de OMA entre los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	148
Tabla 81: Comparación de la recaída en las 6 semanas siguientes al episodio de OMA entre los tipos <i>emm</i> más frecuentes de <i>S. pyogenes</i>	148
Tabla 82: Otoscopia del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	149
Tabla 83: Otoscopia del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	150
Tabla 84: Otoscopia del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	151
Tabla 85: Otoscopia del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	151
Tabla 86: Curvas de impedanciometría del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	153
Tabla 87: Curvas de impedanciometría del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	153
Tabla 88: Curvas de impedanciometría del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	154
Tabla 89: Curvas de impedanciometría del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	155

Tabla 90: Valor de audiometría (dB) del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	156
Tabla 91: Valor de audiometría (dB) del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección	156
Tabla 92: Audiometría cualitativa del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	157
Tabla 93: Audiometría cualitativa del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	157
Tabla 94: Valor de audiometría (dB) por frecuencias del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	158
Tabla 95: Valor de audiometría (dB) por frecuencias del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección	158
Tabla 96: Relación entre la otorrea persistente de la 1ª visita y la audiometría del oído afecto de la 2ª visita en la OMA a <i>S. pyogenes</i>	159
Tabla 97: Relación entre la otorrea persistente de la 1ª visita y la audiometría del oído afecto de la 2ª visita en la OMA a <i>S. pyogenes</i> sin coinfección	159
Tabla 98: Audiometría cualitativa del oído afecto en la 2ª visita en los tipos <i>emm</i> de <i>S. pyogenes</i> más frecuentes	160
Tabla 99: Valor de audiometría (dB) del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	160
Tabla 100: Valor de audiometría (dB) del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	160
Tabla 101: Audiometría cualitativa del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	161
Tabla 102: Audiometría cualitativa del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i> , sin coinfección.	161

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema anatómico del oído	17
Figura 2: Esquema anatómico del oído medio.	18
Figura 3: Imagen que muestra una membrana timpánica normal.....	18
Figura 4: Imagen esquemática de la cóclea	21
Figura 5: Símbolos audiométricos recomendados por ASHA.....	27
Figura 6: Patrones audiométricos.....	28
Figura 7: Curvas de timpanometría	35
Figura 8: Membrana timpánica normal y en la otitis media aguda	41
Figura 9: Criterios diagnósticos de OMA	42
Figura 10: Tinción Gram de <i>Streptococcus pyogenes</i> ;	53
Figura 11: Colonias de <i>Streptococcus pyogenes</i> con zonas de hemólisis.	53
Figura 12: Hisopo utilizado para la recogida de muestras.....	83
Figura 13: Diagrama de flujo de la fase retrospectiva o Fase 1.	90
Figura 14: Representación gráfica de la edad en meses de la población global con OMA por <i>S. pyogenes</i> incluida en la fase I del estudio.....	90
Figura 15: Distribución de los casos globales anualmente detectados en la Fase I.....	92
Figura 16: Distribución de los casos globales por estaciones.	93
Figura 17: Distribución de los casos globales incluidos en la Fase I del estudio por meses.....	94
Figura 18: Diagrama de flujo de los pacientes seleccionados en la Fase I del estudio.....	97
Figura 19: Representación gráfica de la frecuencia de pacientes con antecedentes de episodios previos de Otitis Media Aguda en la población seleccionada.	101
Figura 20: Frecuencia de los pacientes con Otitis Media Aguda Recurrente en la población seleccionada.	102
Figura 21: Frecuencia de los pacientes con episodios previos de OMA a <i>S. pyogenes</i> en la población seleccionada.	102
Figura 22: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con el antecedente de episodios previos de OMA a <i>S. pyogenes</i>	111
Figura 23: Diagrama de flujo de los pacientes reclutados en la Fase 2 del estudio. ..	119
Figura 24: Distribución de los síntomas clínicos en los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	127
Figura 25: Comparación de la persistencia de otorrea en la 1ª visita entre los grupos de OMA a <i>S. pyogenes</i> y OMA a <i>S. pneumoniae</i>	134

GLOSARIO GENERAL DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AAP	Academia Americana de Pediatría
AEP	Asociación Española de Pediatría
AEPAP	Asociación Española de Pediatría y Atención Primaria
ASLO	antiestreptolisina O
daPa	decaPascal
dB	decibelio
dB- HL	decibelio- hearing level
dB- SPL	decibelio- sound pressure level
CAE	conducto auditivo externo
CCE	células ciliadas externas
CCI	células ciliadas internas
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
COME	otitis media crónica con exudado
CS	canal semicircular
DTT	drenajes transtimpánicos
FR	factor de riesgo
HLA	Human leukocyte antigen
HUD	Hospital Universitario Donostia
Hz	hercio
IC	intervalo de confianza
IVRA	infecciones de vías respiratorias altas
LOPD	Ley Orgánica de Protección de Datos
MHz	Megahercio
OEA	otoemisiones acústicas
OI	oído interno
OM	oído medio
OMA	otitis media aguda
OMAR	otitis media aguda recurrente
OMC	otitis media crónica

OME	otitis media con exudado
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	odds ratio
PYR	L-pirrolidonil-arilamidasa
RGE	reflujo gastroesofágico
RNPT	recién nacido pretérmino
SBA	agar sangre de oveja
SEIP	Sociedad Española de Infectología Pediátrica
SEORL	Sociedad Española de Otorrinolaringología
SEPEAP	Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
SEUP	Sociedad Española de Urgencias de Pediatría
SOF	factor de opacidad sérica
SPE	exotoxinas pirógenas estreptocócicas
SPSS	Statistical Package for the Social Science
p	Grado de significación estadística
TE	trompa de Eustaquio

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1 RECUERDO ANATÓMICO DEL OÍDO

El oído, a nivel morfológico, se divide en tres partes (1)(2): oído externo, medio e interno, albergados en su práctica totalidad en el hueso temporal (figura 1).

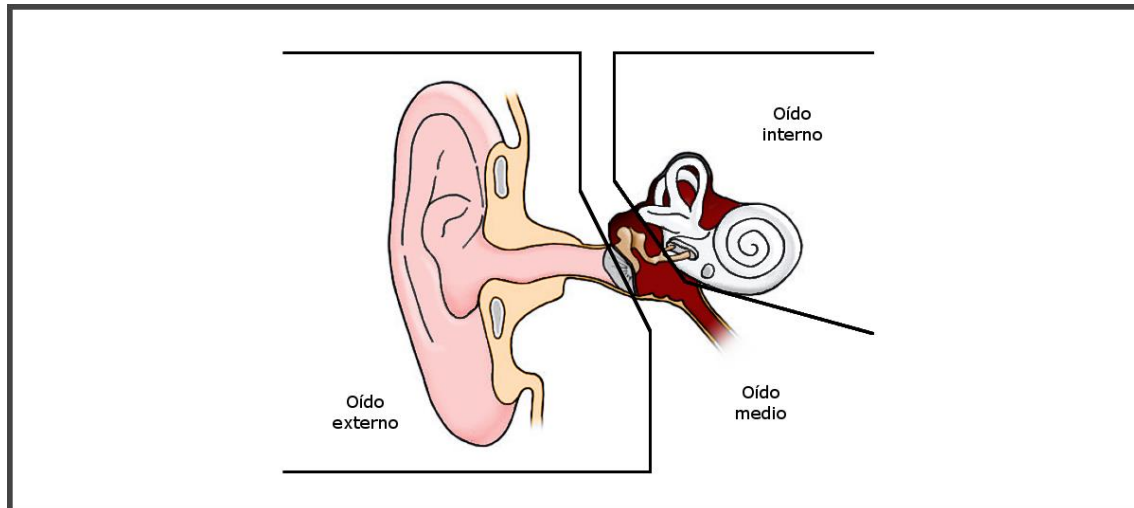


Figura 1: Esquema anatómico del oído (modificado de: Manual de Otorrinolaringología. Segunda edición, R. Ramírez Camacho y cols. McGraw-Hill/interamericana de España, 2007)

1.1.1 Oído externo

El oído externo, está formado por el pabellón auricular y el conducto auditivo externo (CAE).

El pabellón auricular, que es la única porción externa del oído, está compuesto de un armazón cartilaginoso irregular, que presenta diversos repliegues: *hélix*, *antihélix*, *trago* y *antitrago*, y debajo, el *lóbulo*. Entre los últimos hay una depresión denominada *concha*, donde se encuentra la entrada del CAE.

El CAE se dirige hacia dentro, hacia delante y ligeramente hacia abajo, y está tapizado por piel que posee folículos pilosebáceos y abundantes glándulas que segregan el *cerumen*, sustancia que tapiza y lubrica el conducto. Tiene una longitud aproximada de 3.5 cm y termina en el tímpano, que es la membrana que separa el oído externo del oído medio.

1.1.2 Oído medio

El oído medio está formado por la caja timpánica y la mastoides. La caja timpánica alberga la cadena de huesecillos (martillo, yunque y estribo), que une la membrana timpánica con el oído interno. El último huesecillo, el estribo, encaja con su platina en

la denominada *ventana oval*, que comunica con el oído interno. La membrana timpánica y la cadena forman el *sistema tímpano-osicular* (figura 2).

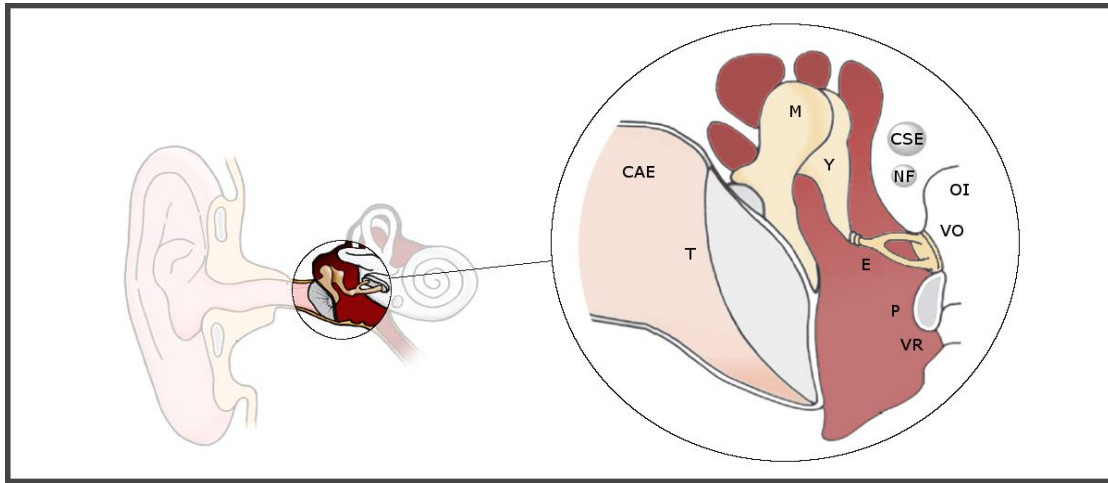


Figura 2: Esquema anatómico del oído medio. (CAE: conducto auditivo externo, T: tímpano, M: martillo, Y: yunque, E: estribo, VO: ventana oval, OI: oído interno, P: promontorio, VR: ventana redonda, CSE: conducto semicircular externo, NF: nervio facial) (Modificado de: Manual de Otorrinolaringología. Segunda edición, R. Ramírez Camacho y cols. McGraw-Hill/interamericana de España, 2007)

El tímpano es la membrana que hace contacto con el martillo, en concreto con su porción descendente o *mango* y con su apófisis externa. Posee dos porciones: *pars tensa* y *pars flaccida*. La primera es mucho más grande y como su propio nombre indica, tiene tensión y vibra con el paso de la onda sonora. La segunda, también llamada *membrana de Schrapnell*, carece de tensión, no participa en la transmisión y su forma es triangular por encima de la apófisis externa.



Figura 3: Imagen que muestra una membrana timpánica normal. Obsérvese el reflejo luminoso desde el centro hacia la periferia.

El tímpano está unido al CAE por el llamado ligamento de Gerlach, que por arriba deja el reborde óseo para dirigirse a la apófisis externa del martillo. La membrana tímpanica tiene una depresión en el centro u *ombbligo*, donde acaba el mango del martillo y que es de color gris nacarado y brillante. Al iluminarlo en la exploración, se produce un cono o reflejo luminoso desde el ombligo hacia abajo y hacia delante (figura 3).

En la porción más alta de la caja, el epitímpano, se encuentran los cuerpos articulados del martillo y del yunque.

En la pared interna de la caja del tímpano se encuentra la ventana oval y debajo de ella existe un abombamiento, el promontorio, correspondiente a la primera vuelta de espiral del caracol; más allá de éste se encuentra la ventana redonda que está ocluida por una membrana denominada *tímpano secundario* que comunica también el oído medio con el interno.

Los huesecillos martillo y estribo poseen músculos propios que se contraen de forma refleja ante sonidos intensos, sirviendo de protección al oído interno de estos sonidos.

Por detrás de la caja del tímpano se encuentra la *mastoides*, que es una estructura celular, con múltiples cavidades pequeñas, las celdas mastoideas, comunicadas entre sí. La celda de mayor tamaño o antro mastoideo, se sitúa arriba y delante y su orificio de entrada recibe el nombre de *aditus ad antrum*.

La caja timpánica está tapizada por una mucosa fina, y se comunica con la trompa de Eustaquio por delante y arriba. A través de la trompa, se comunica el oído medio con la faringe. La trompa se abre con la deglución, al contraerse los músculos elevadores del velo del paladar y su función consiste en mantener la presión atmosférica en el oído medio para su correcto funcionamiento, siendo también la salida para el drenaje de las secreciones del oído medio.

1.1.3 Oído interno

El oído interno se encuentra situado en el centro de la pirámide petrosa del temporal y está formado por un conjunto de cavidades óseas denominado laberinto óseo, que en su interior alberga el laberinto membranoso, donde se ubican el órgano sensorial coclear y los receptores sensoriales vestibulares.

1.1.3.1 Laberinto óseo

Vestíbulo

Es la cavidad central del laberinto óseo. Corresponde a la mitad posterior del fondo del conducto auditivo interno.

En su pared lateral presenta la ventana oval y el orificio anterior ampollar del canal semicircular (CS) lateral y el orificio posterior no ampollar del CS lateral.

En la pared superior presenta el orificio ampollar, del CS superior y el orificio del canal común de los CS superior y posterior.

En la pared posterior se encuentra el orificio ampollar del CS posterior.

Su pared medial está ocupada por cuatro fositas separadas por crestas:

-*Fosita hemisférica*, que contiene en su interior el sáculo y su fondo está perforado por múltiples agujeros para las fibras del nervio vestibular inferior.

-*Fosita ovoide*, donde se encuentra el utrículo y en su mitad anterior aparece la mancha cribosa superior, por aquí pasan las fibras de nervio vestibular superior.

-*Fosita sulciforme*, que en su parte superior se abre un canal óseo: el acueducto del vestíbulo.

- *Fosita coclear*, donde se encuentra parte caudal del canal coclear.

La pared anterior del vestíbulo que corresponde hacia arriba al acueducto de Falopio y abajo a la base del caracol, contiene en su interior la espina de la pirámide del vestíbulo.

Por último en la pared inferior se encuentra el orificio vestibular del caracol.

Canales semicirculares óseos

Los tres canales semicirculares óseos se ubican en la zona posterosuperior de laberinto. En un extremo de cada canal se describe una dilatación llamada *ampolla*, que se abre al vestíbulo y que contiene el epitelio sensitivo vestibular. El otro extremo de cada canal se denomina no ampular. Los extremos no ampulares de los CS superior y posterior se reúnen en la cruz comunis.

Los dos canales laterales derecho e izquierdo están en un mismo plano (delimitan el plano fisiológico de la cabeza o plano ortovestibular). Los canales verticales (superior y posterior) están en planos perpendiculares al lateral.

Cóclea

Situada en la parte anterior del laberinto. Con forma de caracol, es un tubo que describe dos vueltas y media alrededor de un eje conocido como columela o modiolo. Cada vuelta se une a la precedente constituyendo el tabique espiral que termina en la cima por un borde libre denominado pilar. La pared externa del tubo constituye la lámina de los contornos.

El tubo coclear consta de dos segmentos. Primero un segmento rectilíneo debajo del vestíbulo que forma la cavidad subvestibular que termina en la ventana redonda. La cavidad subvestibular representa el extremo de la rampa timpánica de la cóclea. El segundo segmento está enrollado, se adentra en el conducto auditivo interno, en el

que su primera vuelta (espira basal) forma el promontorio sobre la cara interna de la caja del tímpano.

La lámina espiral es la lámina ósea separada del modiolo. La membrana basilar se inserta en su borde libre delimitando dos rampas: vestibular (hacia el ápex) y la timpánica (hacia la base). En el pilar la lámina espiral termina en un borde libre, el helicotrema, que comunica la rampa timpánica y vestibular.

La columela contiene además numerosos canales que contienen ramas del nervio coclear que siguen el eje del caracol hacia el ápex.

El canal espiral de Rosenthal es un canal excavado en la porción periférica de la columela, justo a nivel de la inserción de la lámina espiral. Aloja el ganglio espiral de Corti.

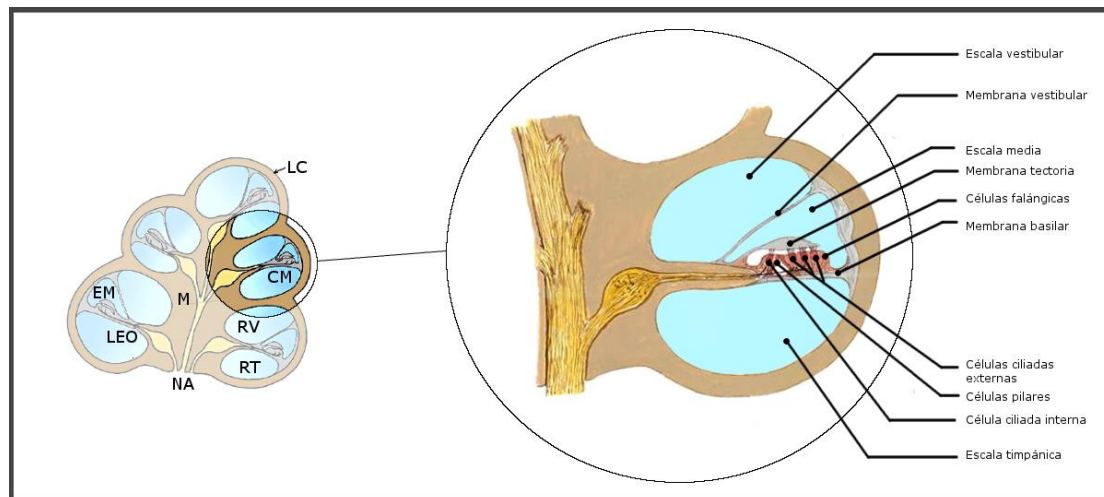


Figura 4: Imagen esquemática de la cóclea (M: modiolo, LC: lámina de los contornos, LEO: lámina espiral ósea, CM: caracol membranoso, NA: nervio auditivo, EM: escala media, RT: rampa timpánica, RV: rampa vestibular) (modificada de: Manual de Otorrinolaringología. Segunda edición, R. Ramírez Camacho y cols. McGraw-Hill/interamericana de España, 2007)

Acueducto vestibular

Canal que se extiende desde el vestíbulo que contiene el conducto y saco endolinfáticos.

1.1.3.2 Laberinto membranoso

Se divide en laberinto anterior que comprende el canal coclear y en laberinto posterior con el utrículo, sáculo, canales semicirculares y el sistema endolinfático. Dentro contiene la endolinfa, mientras que entre el laberinto membranoso y el óseo se sitúa la perilinfa.

Canal coclear

Tubo que se enrolla en el caracol óseo rellenando el espacio comprendido entre el borde libre de la lámina espiral y la parte correspondiente de la lámina de los contornos. Tiene tres caras:

- Cara superior o vestibular, denominada membrana de Reissner, separa el canal coclear de la rama vestibular.
- Cara externa, formada por el ligamento espiral, es una zona de adherencia entre el canal coclear y endostio del caracol.
- Cara inferior, constituida por la membrana basilar, que va de la lámina espiral ósea a la cresta basilar. Separa el canal coclear de la rama timpánica y sobre ella se sitúa el órgano de Corti, que es el receptor de la audición y al que, por tanto, llegan las terminaciones del nervio auditivo, que establecen sinapsis con las células sensoriales

Canales semicirculares

Consisten en tres tubos membranosos que recorren los canales óseos correspondientes, las ampollas son dilataciones membranosas que ocupan la ampolla ósea correspondiente. Los conductos semicirculares tienen como receptor las *crestas semicirculares* albergadas en las extremidades ampulares o ampollas. Estas crestas tienen una constitución parecida a la de las máculas, pero en lugar de ser planas están elevadas. Poseen también células sensoriales, con su correspondiente inervación, y una supraestructura, la cúpula, que hace contacto con los cilios sensoriales.

Utrículo

Vesícula extendida cuyo extremo anterior está adosado por su cara medial a la fosita ovoide. Los CS desembocan aquí. El canalículo para el saco endolinfático nace del polo posterior.

La mácula es la zona sensorial, situada en la base y en un plano horizontal. Las máculas constan de un epitelio sensorial de células ciliadas con su inervación correspondiente y, por encima, reposando sobre ellas, una formación calcárea o membrana estatocónica, formada por cristales (otolitos) de carbonato cálcico

Sáculo

Vesícula redondeada subyacente al extremo anterior del utrículo que se apoya sobre la base del vestíbulo y en su polo posteroinferior conecta con canal coclear. La mácula del sáculo está situada casi vertical sobre su cara medial, tiene una estructura análoga a la del utrículo. La rama sacular para el canal endolinfático nace de su polo posterointerno.

Canal y saco endolinfático

Todas las vesículas del laberinto membranoso están unidas entre sí y se prolongan en una formación, el *conducto y el saco endolinfático*, que constituye una prolongación intracraneal del laberinto membranoso recorriendo el acueducto del vestíbulo.

1.2 FISIOLÓGÍA DEL OÍDO

El oído es un órgano de doble función: por una parte, es el órgano de la audición mediante el oído externo, el oído medio y el caracol; y, por otra, es el órgano de la orientación espacial y el equilibrio gracias al laberinto posterior (1)(3).

1.2.1 Fisiología de la audición

La onda sonora alcanza el pabellón y es proyectada al conducto auditivo externo, con lo que alcanza el tímpano. Éste vibra ante la conmoción de la onda y transmite esa vibración por la cadena osicular hasta el estribo; la platina del estribo penetra rítmicamente en el oído interno y provoca una ondulación de la perilinfa y, con ella, de la membrana basilar.

El oído medio transmite el sonido y lo amplifica y, si es muy intenso, protege al oído interno por medio de la contracción refleja de los músculos del martillo y el estribo, sobre todo de este último.

Finalmente, la presencia del tímpano secundario en la ventana redonda actúa como punto débil para que pueda prosperar la onda viajera.

Todo funcionará óptimamente si la trompa de Eustaquio cumple su misión de mantener equilibrada la presión del oído medio con la atmosférica.

Todos los fenómenos que tienen lugar en el oído medio se agrupan en lo que se denomina transmisión sonora que dependerá de la impedancia del oído medio, o resistencia que opone el sistema tímpano-osicular al paso de la onda sonora.

El oído interno transforma la energía mecánica del sonido en energía eléctrica y, como tal, la transmite al nervio auditivo para que en forma de impulso nervioso alcance los centros de la audición. A este proceso se le denomina percepción. La onda viajera recorre la escala media estimulando la membrana basilar. Esta onda será más o menos larga según la frecuencia del sonido. Así, los sonidos con una frecuencia elevada (agudos) generan una onda de corta longitud y estimulan las zonas más bajas de la cóclea; Sin embargo, los sonidos con frecuencias más bajas y mayor longitud de onda (graves), estimulan zonas más altas de la cóclea. En el punto donde se produce la estimulación, el órgano de Corti oscila y sus cilios se mueven llegando a entrar en contacto con la membrana tectoria. Ello da lugar a unos fenómenos electroquímicos en la célula, que generarán el impulso nervioso en la sinapsis.

1.2.2 Exploración funcional de la audición

La exploración funcional de la audición es la base fundamental para la obtención del diagnóstico de forma eficiente. Se puede explorar mediante pruebas subjetivas u objetivas (3)(4).

1.2.2.1 Pruebas subjetivas

Las pruebas subjetivas son aquellas que necesitan la colaboración del paciente para ser realizadas. El explorador realiza una acción y se espera del explorado una respuesta.

Audiometría

Su definición agrupa todos aquellos métodos exploratorios de la audición que se llevan a cabo por medios no radioeléctricos.

Valora de forma cualitativa el estado de la función auditiva, explorando la capacidad de un paciente para percibir tonos puros de intensidad variable (audiometría tonal) o en la cuantificación de los umbrales de reconocimiento de los sonidos del habla (audiometría verbal).

Audiometría tonal

El audiómetro será el aparato encargado de medir la audición. Consta de un oscilador, que permite la generación de frecuencias variables; un potenciómetro, calibrado en decibelios que permite variar la intensidad de la frecuencia generada por el oscilador; salidas para auriculares, vibrador y altavoces; un interruptor, para interrumpir a voluntad las salidas; y un selector de las mismas para poder enviar el sonido a una u otra.

Un buen audiómetro ha de constar de dos canales que funcionen independientemente. El contar con un solo canal no permite un enmascaramiento adecuado y por ello no son útiles en el gabinete audiológico. Además debe permitir las pruebas supraliminares.

La calibración debe ser realizada en un laboratorio electro-acústico homologado.

La cabina audiométrica permite la realización de las audiometrías en un ambiente sonoro adecuado.

Las pruebas audiométricas han de realizarse en un ambiente relajado y ha de darse una explicación clara al paciente para lograr así su colaboración y obtener resultados adecuados y fiables.

Audiometría tonal liminar

Se emplean sonidos puros, con un rango de frecuencias entre 125 y 8.000 Hz, siendo la intensidad del estímulo regulable en pasos de 5 dB hasta alcanzar un máximo de 120 dB para la conducción aérea y de 40-70 dB para la ósea.

Se introduce al paciente en una cabina insonorizada y se explora la vía aérea mediante la colocación de auriculares. Se determina el umbral de audición comenzando por el oído menos patológico a priori, siendo el umbral auditivo la mínima cantidad de audición que percibe el oído en una frecuencia determinada.

La primera frecuencia estudiada debe ser 1.000 Hz, para proseguir hacia las más agudas y posteriormente hacia las más graves. La estimulación se inicia con intensidades débiles, incrementadas en intervalos de 5 dB hasta conseguir la respuesta del sujeto (método del umbral ascendente), método más preciso que la obtención del umbral mediante la disminución progresiva de la intensidad (método descendente).

Tras concluir la determinación de los umbrales de la vía aérea se procede a la estimulación de la vía ósea, sustituyendo los auriculares por un vibrador que se coloca sobre la piel retroauricular.

Se deben considerar tanto los umbrales auditivos, con el fin de cuantificar la función auditiva, como la comparación de umbrales obtenidos mediante la estimulación de ambas vías, con el fin de clasificarla anatómicamente (transmisiva o perceptiva) y conocer las diferencias interaurales en los registros obtenidos, con el fin de aclarar posibles entidades nosológicas responsables.

En la gráfica audiométrica, que es la representación de la respuesta del paciente. La intensidad se anota en el eje de ordenadas, (decibelio) y las frecuencias (Hz), en el eje de las abscisas. Se anotan las respuestas los umbrales de audición, siendo la unión de los umbrales obtenidos en las distintas frecuencias, la curva audiométrica.

Existe una anotación universal en la que el color rojo se utiliza para marcar los resultados del oído derecho y el color azul los del izquierdo. La unión entre frecuencias se realiza con trazo continuo para la vía aérea y en trazo discontinuo para la vía ósea.

Enmascaramiento

Se define como la aplicación del ruido necesario para cubrir el sonido que está percibiendo un oído. Es imprescindible que el ensordecimiento sea eficaz y que no repercuta en el oído examinado.

Se debe ensordecir sistemáticamente el oído contralateral al explorado, siempre que la diferencia entre las dos vías óseas sea de 15 dB o más, cuando exista diferencia de 40 dB o más entre las vías aéreas o siempre que el sujeto que estamos explorando refiera oír por el oído contralateral, independientemente de donde se sitúe la audición de cada oído.

OÍDO	Der.	Ambos	Izq.
AÉREA sin enmascaramiento	○		×
AÉREA con enmascaramiento	△		□
ÓSEA sin enmascaramiento	<		>
ÓSEA con enmascaramiento	⌊		⌋
ÓSEA en la frente sin enmascaramiento		∨	
ÓSEA en la frente con enmascaramiento	└		┘

Figura 5: Símbolos audiométricos recomendados por ASHA. Der.: derecha; Izq.: izquierda

Con todo lo anterior, las hipoacusias pueden clasificarse en:

- 1) *Hipoacusias de transmisión:* producidas por lesión del complejo tímpano-oscicular. Su trazado de la vía ósea es horizontal, manteniéndose entre 0 y 20 dB, y el trazado de la vía aérea desciende separándose de la vía ósea más de 30 dB en tres o más frecuencias consecutivas;
- 2) *Hipoacusias neurosensoriales:* por lesión del oído interno. En su trazado, ambas curvas permanecen juntas y paralelas, pero la vía ósea desciende en todo o parte de su recorrido por debajo de los 20 dB arrastrando con ella a la vía aérea;
- 3) *Hipoacusias mixtas:* lesión a ambos niveles. Ambos trazados están separados como en una hipoacusia de transmisión y además la vía ósea desciende por debajo de los 20 dB como en una hipoacusia neurosensorial.

Las hipoacusias pueden además clasificarse en función de su gravedad:

- 1) *Hipoacusia leve* (20-40 dB)
- 2) *Hipoacusia moderada* (40-70 dB)
- 3) *Hipoacusia severa* (70-90 dB)
- 4) *Hipoacusia profunda* (>90-100 dB)

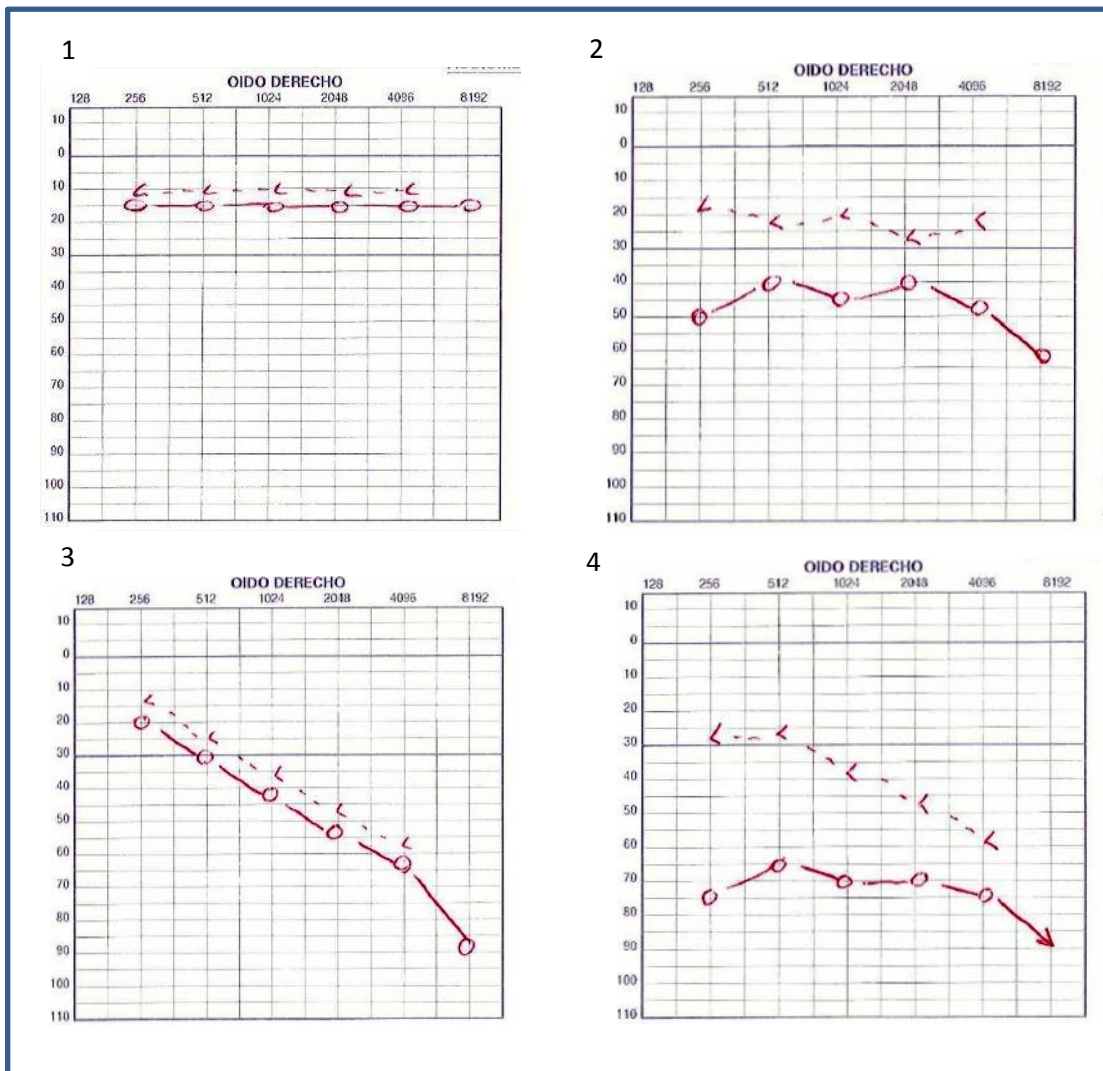


Figura 6: Patrones audiométricos (1: normoacusia, 2: hipoacusia transmisión, 3: hipoacusia neurosensorial, 4 hipoacusia mixta).

Audiometría tonal supraliminar

Son pruebas audiométricas que utilizan estímulos sonoros de mayor intensidad que el umbral auditivo del paciente que previamente habremos calculado.

Con ellas valoramos distorsiones sonoras y determinamos la zona lesionada en los trastornos auditivos neurosensoriales.

Con la audiometría supraliminar estudiaremos:

Reclutamiento

Consiste en percibir una sensación sonora mayor a la que le correspondería a esa intensidad de sonido en un oído sano. Este fenómeno ocurre las hipoacusias de percepción por afectación coclear.

Fatiga auditiva

Es el fenómeno patológico en el que se produce una disminución de la sensibilidad auditiva al finalizar la estimulación, o la diferencia entre el umbral inicial y postestimulación para un estímulo administrado.

Adaptación auditiva

Es la fatiga prestimulatoria. Se produce por un aumento del umbral auditivo durante una estimulación sonora prolongada.

Audiometría verbal o Logaudiometría

La logaudiometría es la prueba que más se acerca a la realidad sonora del individuo. No valora el umbral de su audición sonora sino su capacidad de comprensión del lenguaje y por ello se estudia no sólo la integridad auditiva del paciente sino también su integridad cerebral ya que no solo tiene que oír las palabras sino que tiene que comprender para poder responder correctamente.

Se presentan listados de palabras, fonéticamente equilibradas a diferentes intensidades, trazándose una curva de inteligibilidad que se representa en una gráfica en la que las ordenadas determinan el porcentaje de palabras o fonemas comprendidos y las abscisas determinan la intensidad a la que se han presentado dichos listados de palabras.

Requiere por lo tanto, que el usuario sea lo suficientemente mayor para colaborar, que tenga un coeficiente intelectual normal y que no padezca un trastorno del lenguaje.

Audiometría instrumental.

Prueba de Rinne

Descrita por Rinne en 1885, consiste en comparar la audición por vía ósea y por vía aérea.

Suelen emplearse diapasones de tonos graves que son los que mejor transmiten por vía ósea. Se coloca el diapason de cada una de las frecuencias en la mastoide del sujeto explorado. Cuando deja de oírlo se le pone frente al oído. Si el sujeto no tiene una sordera de transmisión al ponerlo en frente del oído volverá a oír el sonido. Si tiene una sordera de transmisión, no lo oirá.

Se define como "Rinne positivo" cuando oye más por vía aérea que por vía ósea y "Rinne negativo" cuando oye más por vía ósea que por vía aérea. Hablamos de "Rinne

acortado” cuando oye mejor por vía aérea que por vía ósea y el tiempo de percepción de ésta última está acortado.

Prueba de Weber

Descrita por Weber en 1834 se utiliza para explorar únicamente la vía ósea, colocando el diapasón en el vertex o en el centro de la frente. Se coloca el diapasón en la frente del sujeto y se le pide que indique por cual oído oye más. Si el sonido se va hacia el oído que menos oye, será una hipoacusia de transmisión. Si se va hacia el oído mejor, el otro padece una sordera neurosensorial. Si no lateraliza se dice que el Weber es indiferente.

1.2.2.2 Pruebas subjetivas para exploración audiológica infantil

Las pruebas subjetivas necesitan la colaboración del niño para observar un cambio en su comportamiento o para que responda con un acto voluntario al estímulo sonoro.

Los métodos propios de la infancia han de ser utilizados cuando sea preciso; si es posible realizar una audiometría convencional no es necesario el uso de estos métodos que sólo tratan de lograr la colaboración del niño en las pruebas convencionales descritas para los adultos.

Un niño pequeño puede ser estudiado por medio de *reflejos no condicionados*, *por reflejos condicionados* y la *audiometría por el juego*, que es la manera más eficaz de lograr la colaboración del pequeño.

Reflejos no condicionados

Son respuestas espontáneas que se producen al percibir el niño un estímulo sonoro suficientemente intenso. Puede estimularse con sonidos puros o con sonidos complejos como los generados por los juguetes sonoros.

Con estas pruebas es difícil hallar el umbral audiológico del niño y detectar hipoacusias unilaterales.

Reflejo cocleopalpebral

Un sonido intenso, 70 dB por encima del umbral de audición, genera una contracción refleja del orbicular de los párpados provocando el cierre de los ojos.

.

Reflejo de Moro

Un sonido intenso genera la apertura brusca de los brazos del lactante. Este reflejo desaparece con la maduración del niño.

Reflejo cocleocefálico

Aparece en niños mayores de tres meses y consiste en el giro de la cabeza o los ojos cuando se produce un sonido suficientemente intenso cerca del niño.

Reflejos condicionados

Los reflejos que vamos a utilizar como respuesta ante el sonido van a ser generados por condicionamiento.

Los más sencillos son los condicionados por los juguetes sonoros, que una vez identificados por los niños provocan el reflejo cocleo-cefálico cada vez más cerca del umbral real de audición del niño.

Prueba de Suzuki. Reflejo de orientación condicionado

Consiste en condicionar al niño que tras un sonido hay un muñeco que se ilumina y baila. Se envía el sonido y décimas de segundo después se le ilumina el muñeco para que el niño, cuando oiga el sonido, mire hacia él.

Es el reflejo cocleocefálico utilizando el audiómetro que envía un sonido puro en lugar de un sonido complejo y permite, por tanto, hacer una audiometría tonal.

- *Audiometría por Reforzamiento Visual:* Variante en la que un explorador distrae al niño mientras otro produce el condicionamiento emitiendo sonidos acompañados de refuerzo visual mediante juguetes en movimiento.

Audiometría por el juego

Se utiliza el juego como distracción para la colaboración del niño.

Prueba de Peep-Show

Consiste en utilizar un tren que se mueve cuando el niño recibe sonido y acciona una palanca. Se necesita la colaboración del niño para que una vez habituado pueda responder bien a la audiometría, por lo que el problema de esta prueba es que es difícil de utilizar en menores de 3 años de edad.

Garaje de Perelló

Consiste en un garaje con cuatro plazas y cuatro coches diferentes (un camión, una motocicleta, un turismo y un camión de bomberos). Las frecuencias estudiadas corresponderán a 250, 500, 1000 y 2000 Hz y cada una corresponde a un coche.

Permite una Audiometría tonal liminar condicionando al niño a que coja un coche cuando oiga un sonido y lo meta en el garaje cuando no lo oiga.

1.2.2.3 Pruebas objetivas

No requieren la colaboración del paciente y se pueden realizar a cualquier edad.

Impedanciometría

La impedancia acústica es la fuerza o resistencia que opone el conjunto timpanoosicular a la progresión de la onda sonora.

La complianza en cambio, es la facilidad que el conjunto timpanoosicular presenta para ser atravesado por la onda sonora.

La impedanciometría comprende el conjunto de pruebas funcionales auditivas que miden la resistencia que oponen las estructuras del oído medio cuando incide sobre ellas un sonido.

Los aparatos que miden la impedancia se llaman impedanciómetros o timpanómetros.

Timpanometría

Consiste en la medición de la distensibilidad del sistema timpanoosicular mediante el reflejo en el tímpano de un eco acústico producido por una sonda que obtura el CAE y que consta de tres canales:

1. Emisor de sonido que emite un tono a una intensidad siempre igual.
2. Sistema captador y medidor del sonido reflejado por el tímpano
3. Bomba de aire que permite dar presiones de -600 mm a $+400$ mm de agua.

El tono usado habitualmente es de 220 Hz a una intensidad de 80 a 85 dB SPL (. El sonido reflejado es captado por un micrófono que detecta la presión de sonido en el conducto auditivo externo.

El procedimiento consiste en medir la cantidad de sonido que refleja la membrana timpánica tanto en reposo como sometida a presiones positivas y negativas de variable intensidad. Dentro de la normalidad la complianza y la impedancia pueden variar entre cifras muy dispares porque influyen en ellas múltiples factores personales.

Para llevar a cabo la prueba se introduce la sonda en el CAE de forma hermética. Se eleva la presión dentro del CAE a $+200$ mm de agua y, posteriormente, se va reduciendo hasta llegar a -200 o -400 mm de agua. Se registran las variaciones de complianza según la presión.

La curva obtenida se denomina timpanograma, quedando registrada en un gráfico con los valores de presión (mm de agua) en abscisas y la complianza en el eje de ordenadas.

Cuando el oído medio sea normal la complianza será mayor y la impedancia menor que cuando sometemos a la membrana timpánica a presiones positivas o negativas, al aumentar éstas la rigidez del tímpano y la cadena, en cuyo caso la impedancia será mayor y la complianza menor indicando un mayor sonido reflejado o rechazado (curva en “techo de pagoda”).

Cuando existe un impedimento en la transmisión del sonido por el sistema tímpano-oticular, como ocurre en la ocupación del oído medio, las presiones positivas y negativas la alteraran poco, dando unas cifras similares tanto en reposo como cuando se ve sometido a estas presiones, (curva plana).

El estudio de las diferentes curvas orientan hacia el diagnóstico (Figura 7).

- Curva A: oído normal

Una forma global en “techo de pagoda”. Un pico estrecho, cuyo máximo de presión se centra entre +50 y -100 mm de agua. Una amplitud máxima del pico (compliance) entre 1 y 2 ml.

Un timpanograma normal indica que el sistema del tímpano y los huesecillos funciona sin alteración alguna, pero no tiene valor como indicador del nivel auditivo del individuo.

- Curva B: contenido en oído medio

Curva plana, con escasa o nula complianza ante la variación de las presiones. No se obtiene un pico definido de máxima complianza. Es indicación de que existe contenido en el oído medio que impide o dificulta el desplazamiento de la membrana timpánica y aumenta la impedancia. Este contenido puede ser de distinta naturaleza (mucoso, purulento, epitelial, malformaciones, etc.). También se observa este tipo de curva en casos de conductos obstruidos por tapones de cerumen, en tímpanos perforados o con tubos de ventilación no obstruidos.

- Curva C: disfunción tubárica

El pico de máxima complianza se desplaza hacia la zona de las presiones negativas, más allá de los -100/150 mm de agua. Este tipo de curva puede estar asociado con la presencia de líquido en la caja timpánica, en ese caso puede haber una disminución en la amplitud de la curva, pero la presencia de un pico implica que aún existe cierta movilidad de la membrana timpánica.

- Curva D: tímpano cicatricial o bimérico

Se presentan dos picos de máxima complianza debido a la diferencia en la masa y elasticidad de la membrana timpánica, por ejemplo en el caso de una perforación cerrada por una membrana monomérica. En este caso se considera como presión del oído medio a la más positiva.

- Curva P: trompa patulosa

El pico se encuentra situado en valores de presión positivos con complianza dentro de parámetros normales.

La presencia de oscilaciones en el trazado sincrónicas con la respiración, pueden corresponder a una trompa patulosa.

Prueba de volumen físico.

Permite conocer el espacio entre el tímpano y la oliva que se introduce en el CAE, el cual varía en función de las características del paciente (0,7-1,2 cm³ en niños y 1-4 cm³ adultos), del tamaño del CAE y de la existencia de una perforación timpánica o tubos de aireación.

Reflejo estapedial

El reflejo del estribo es un método de protección automático del oído interno y se produce cuando la intensidad del sonido es alta.

Consiste en la objetivación del cambio de rigidez del sistema tímpano-osicular ante la presencia de estimulación sonora 70-100 dB por encima del umbral auditivo, al provocar un aumento de la impedancia del complejo.

Se produce por la contracción refleja del músculo del estribo, que lo desplaza hacia atrás, limitando su hundimiento en la ventana oval. Está conformado por una vía aferente (nervio coclear), una vía eferente ipsi y contralateral (nervio facial) y una estación intermedia constituida por los núcleos centrales del nervio coclear y del nervio facial.

La realización del *reflejo del músculo del estribo* necesita de una timpanometría con una complianza adecuada para permitir el desencadenamiento del mismo. Elegida la presión de la máxima complianza se emite un sonido a una determinada intensidad en cada frecuencia que queramos estudiar. Este sonido puede enviarse al mismo oído o al oído contralateral. Si se produce estímulo se produce una deflexión en la aguja de complianza o queda reflejado en un gráfico.

El registro de reflejo estapedial permite aproximarnos al umbral de audición, estudiar las estructuras del arco reflejo, determinar el tipo de sordera (el reflejo estapedial desaparece generalmente en patologías de oído medio) y estudiar parámetros supraliminares.

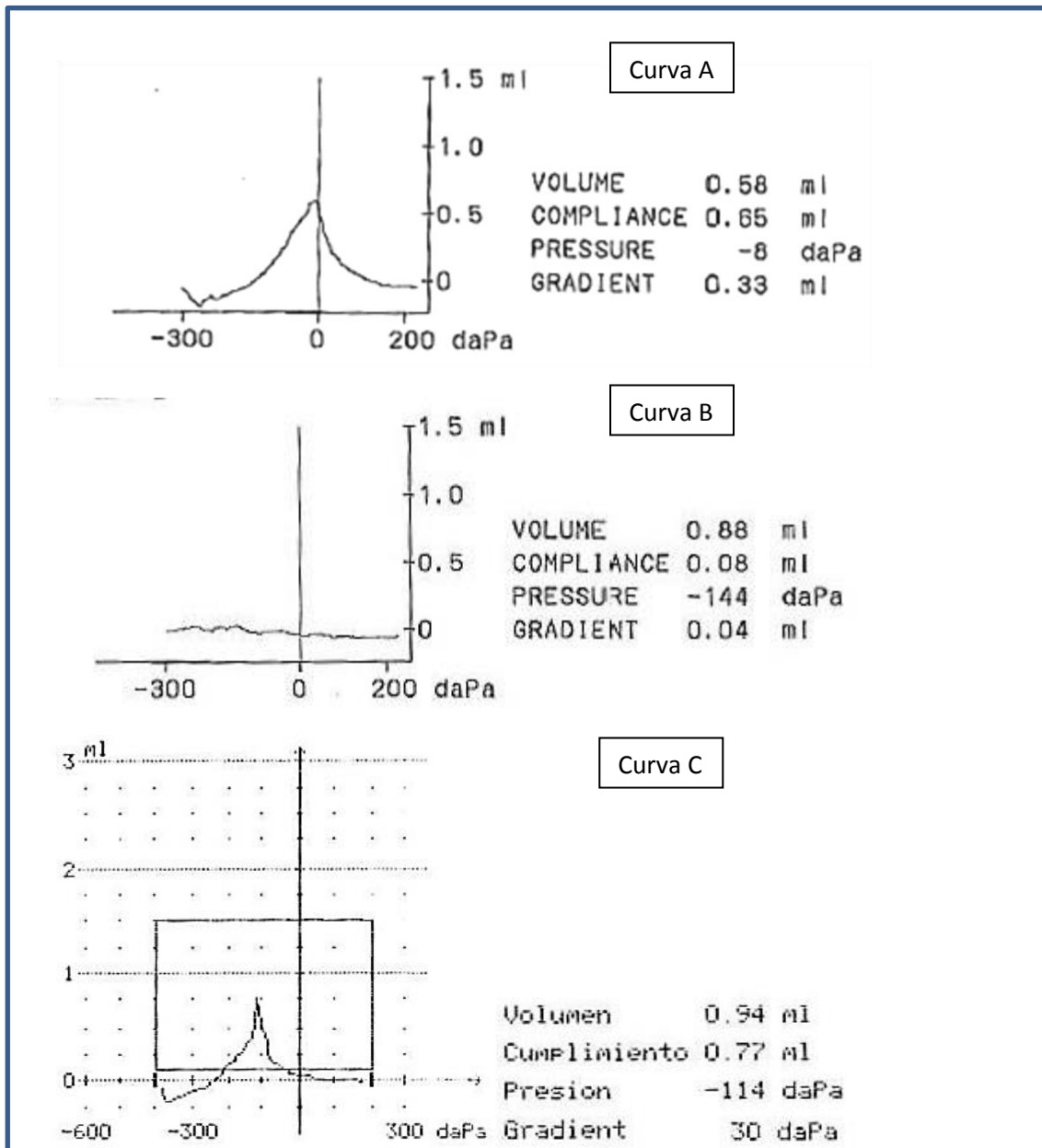


Figura 7: Curvas de timpanometría (A: curva normal, B: curva plana, C: curva en presiones negativas)

Otoemisiones acústicas

Consiste en el registro de la energía sonora, producida en la cóclea con un micrófono a nivel del conducto auditivo externo, tras la aplicación de un estímulo sonoro

mediante una sonda colocada en el CAE o también de forma espontánea sin necesidad de estimulación.

La cóclea es capaz de sintonizar el sonido y realizar una discriminación fina mediante la contracción de las células ciliadas externas, mejorando la selectividad frecuencias y la audición de sonidos de baja intensidad. Esta contracción activa de las células ciliadas externas (CCE) produce una energía acústica que se transmite en forma de onda sonora en sentido contrario al sonido y con una latencia entre 5 y 15 ms.

Las otoemisiones acústicas (OEA) pueden ser registradas sin la aplicación de un sonido (OEA espontáneas), o tras la aplicación de un estímulo (OEA provocadas) que pueden ser estímulos transitorios o bien productos de distorsión.

Potenciales evocados

Los potenciales evocados consisten en el registro de potenciales eléctricos generados como consecuencia de la activación de la vía auditiva en distintos niveles, tras la estimulación sonora de la misma. En líneas generales no son un método audiométrico objetivo pues los umbrales auditivos se derivan del análisis subjetivo de la morfología del registro.

1.3 OTITIS MEDIA AGUDA

La otitis media aguda (OMA) es una de las enfermedades más frecuentes en la edad pediátrica y una de las principales causas de prescripción de antibióticos en los países desarrollados (5).

1.3.1 Definición

En el Documento de Consenso sobre otitis media aguda elaborado en Agosto de 2012 por las Sociedades de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP) y la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP) se define la otitis media como la presencia de exudado en la cavidad media del oído (6). Según la clínica y las características del exudado puede dividirse en:

- Otitis media aguda (OMA). Definida como la presencia sintomática de exudado, generalmente mucopurulento, en el oído medio. La OMA se considerará *esporádica* cuando se trate de episodios aislados o *de repetición* cuando el paciente presente episodios repetidos. En este último caso se distinguen, según el documento de consenso anteriormente citado, la *OMA persistente*, cuando la reagudización de los síntomas de la OMA tiene lugar en los primeros 7 días tras finalizar tratamiento (se consideran como el mismo episodio); la *OMA recidivante*, cuando la reaparición de los síntomas ocurre después de 7 días de curada (se consideran episodios diferentes); y la *OMA recurrente (OMAR)*, definida como al menos tres episodios en 6 meses o al menos cinco en 1 año.

- Otitis media con exudado o subaguda (OME). Existe presencia de exudado en el oído medio pero sin generar síntomas (salvo hipoacusia de transmisión). Suele ocurrir tras una OMA, y en la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente.

- Otitis media crónica con exudado (COME). Cuando la ocupación del oído medio se prolonga durante más de 3 meses.

1.3.2 Patogénesis

Típicamente, la OMA tiene lugar tras una infección que provoca la congestión de la nasofaringe y la trompa de Eustaquio. Al generarse un aumento de secreciones, la trompa de Eustaquio se obstruye lo que conlleva a producirse una presión negativa persistente en el oído medio. Esta presión negativa, por un lado, favorecerá el reflujo de contenido de la nasofaringe al oído medio y por otro lado, incrementará la permeabilidad vascular que puede dar lugar al desarrollo de exudado. En la OMA, el exudado contiene microorganismos que proliferan en el oído medio y que dan lugar a la sintomatología aguda clásica.

De lo anterior se infiere que la patogénesis de la OMA es un proceso multifactorial en el que pueden jugar un rol importante factores como la alteración del aclaramiento mucociliar, generado por ejemplo por exposiciones virales repetidas en guarderías o por exposición a tabaco. También pueden tener importancia las características de la trompa, asumiéndose que las alteraciones en la madurez cartilaginosa de la trompa o las alteraciones anatómicas que conllevan su horizontalización favorecen la infección del oído medio (7).

Trompa de Eustaquio. Ototubaritis.

La trompa de Eustaquio (TE) es un conducto con esqueleto osteocondromembranoso, que comunica la porción superior e interna de la pared anterior de la caja timpánica con la pared lateral de la nasofaringe. El tercio posterior es óseo y está excavado en el hueso temporal, mientras que los dos tercios anteriores son condromembranosos y tienen una luz virtual que únicamente se abre tras la contracción de los músculos periestafilinos externo e interno (músculos del velo del paladar).

Por lo que respecta a su influencia en el oído medio, a la TE se le han atribuido tres funciones principales: protección, aclaramiento de las secreciones y regulación de las presiones en el oído medio, con el objeto de equipararlas a las atmosféricas. Debido a las importantes funciones que desempeña, el correcto funcionamiento de la TE se considera fundamental para mantener la mucosa del oído medio en condiciones de normalidad.

La función fundamental de la TE es ventilar el oído medio para equiparar su presión con la atmosférica. En el oído medio se reabsorbe gas de forma permanente, por lo que si la TE no funciona de forma adecuada se establece una situación de presión negativa en dicho oído medio (7).

La situación de presión negativa dentro del oído medio (OM) implica además una mayor dificultad para la apertura de la TE (mecanismo de retroalimentación) por el denominado "efecto ventosa".

Así mismo, dicha presión negativa provoca una modificación en la composición del contenido aéreo del OM, originando un incremento en la presión parcial de nitrógeno y CO₂ y disminución de la de oxígeno. Estos cambios en los gases contenidos en el OM originan cambios en la diferenciación celular de su mucosa respiratoria, que ocasionan un aumento de glándulas secretoras de moco. Se ha observado que las personas con presiones negativas en el OM tienen tendencia a la acumulación de secreciones en él, por lo que tienen un riesgo aumentado de padecer otitis media.

La implicación de la TE en la aparición de las otitis medias se comprueba por el elevado porcentaje de niños que presentan esta patología. En la edad infantil la TE es más ancha, más corta y más horizontal que en los adultos y, además, no presenta angulación en la unión entre las porciones ósea y condromembranosa, por lo que el

mecanismo de apertura de la misma es menos eficiente, lo que facilita la aparición de patología inflamatoria en el OM.

La ototubaritis es un cuadro inflamatorio que afecta a la TE y se considera que puede constituir el primer paso en la patogénesis de una otitis media. La inflamación de la mucosa de la TE es, probablemente, el principal factor implicado (aunque no el único) en la aparición de una disfunción en la misma. Dicha inflamación puede aparecer en procesos infecciosos de la nasofaringe y vías respiratorias superiores, así como en pacientes con rinitis alérgica.

La función de la TE también puede verse alterada en patologías congénitas como la hendidura palatina u otras malformaciones craneofaciales que originan dificultades para la correcta función de la TE.

Existen también causas mecánicas locales que pueden originar una disfunción de la TE, entre las que destacan la hipertrofia de la amígdala faríngea y los tumores (benignos o malignos) de la rinofaringe.

1.3.3 Anatomía patológica

En la evolución de la OMA pueden diferenciarse cuatro fases (7):

- Primera fase:

El proceso inflamatorio de vía aérea superior genera un edema inflamatorio en la trompa de Eustaquio y el mucoperiostio del oído medio provocando dificultad para la apertura de la trompa y la consiguiente ventilación del oído medio.

- Segunda fase:

La vasodilatación inflamatoria y la presión negativa generada producen un aumento de la permeabilidad capilar que da lugar a un derrame seroso en la cavidad del oído medio que evolucionará progresivamente hacia un derrame purulento.

- Tercera fase:

En la membrana timpánica la inflamación provocará una necrosis la posterior salida del contenido purulento del oído medio a través del CAE. La perforación timpánica es generalmente puntiforme, pero puede alcanzar un tamaño mayor.

- Cuarta fase:

Resolución progresiva de los fenómenos anteriormente acontecidos. Cesa la otorrea, cierra la perforación timpánica y la disminución de la inflamación de la trompa permite de nuevo una correcta ventilación del oído medio.

Entre la tercera y la cuarta fase puede desarrollarse una fase intermedia, de complicaciones, en la que la infección atraviesa el mucoperiostio del oído medio y se extiende a otros tejidos.

La repetición de episodios de OMA puede afectar al oído interno debido al paso de toxinas bacterianas a través de la ventana redonda.

1.3.4 Etiología

Los agentes patógenos más frecuentes causantes de OMA en nuestro medio antes de la introducción de la vacuna antineumocócica eran *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) (30-35%), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) no tipificable (20-25%), *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) (1-15%), y con menor frecuencia *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) (3-5%) y *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (1-3%) (5) (8) (9). Entre un 20 y un 30% de los cultivos de los exudados de la cavidad media del oído son estériles.

Las vacunas antineumocócicas conjugadas disminuyen la colonización nasofaríngea por los serotipos que incluyen, y pueden facilitar el aumento de la colonización por serotipos no vacunales (10) (11) (12) (13) (14), lo cual podría modificar las frecuencias antes indicadas.

Gérmenes como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios representan una causa de OMA muy poco frecuente en niños sanos, y muy excepcionalmente se aíslan *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* y algunos hongos.

Existe controversia a la hora de determinar el papel de los virus en la OMA. Se acepta que una infección viral de las vías respiratorias supone un factor favorecedor para la otitis media pero se discute que los virus tengan un papel etiológico directo en la OMA, más aún cuando no ha podido demostrarse su replicación en la cavidad media del oído. En algunas investigaciones se han encontrado entre un 3 y un 13% de aislamientos virales exclusivos en la OMA (10).

1.3.5 Diagnóstico

El diagnóstico de OMA en pediatría está basado en la clínica y la exploración otoscópica. Esto puede generar dificultades para el diagnóstico principalmente con los niños más pequeños debido a la inespecificidad de los síntomas y a la dificultad de la otoscopia por presentar un conducto auditivo estrecho y tortuoso o por tratarse de pacientes menos colaboradores.

Clínica

La otalgia y la otorrea purulenta aguda son los datos clínicos más sugestivos de OMA. En los niños pequeños la irritabilidad o el llanto intenso serán síntomas a tener en cuenta ante la dificultad de valorar la otalgia.

Muchos pacientes con OMA suelen presentar otros síntomas inespecíficos acompañantes como fiebre, vómitos y rechazo del alimento y síntomas catarrales.

El signo del trago, más típico de la otitis externa, puede ser positivo también en la OMA en los lactantes, cuyo conducto auditivo externo es cartilaginoso.

Exploración

Los hallazgos de la otoscopia son fundamentales para un diagnóstico preciso de OMA (16). Por tanto, es muy importante poder explorar el tímpano, extrayendo si fuera preciso el cerumen o las secreciones que puedan obstruir el conducto auditivo externo. El abombamiento timpánico es el signo más frecuente en la OMA(17). Podemos observar también cambios en la coloración de la membrana timpánica como opacidad, coloración amarillenta cuando existe exudado purulento en el oído medio o hiperemia.

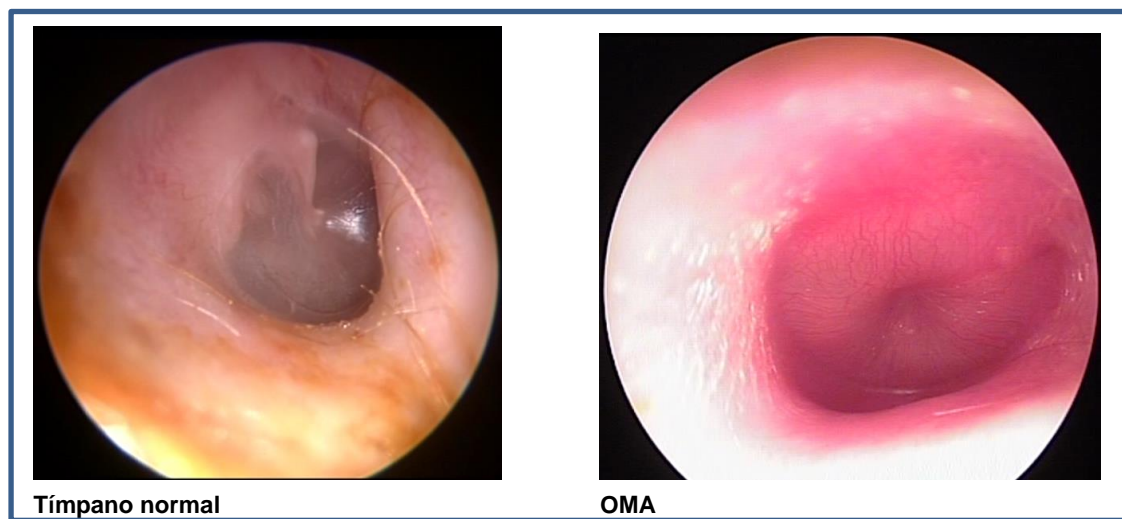


Figura 8: Membrana timpánica normal (izda.) y membrana timpánica en la otitis media aguda (dcha.)

La otoscopia neumática puede objetivar una disminución de la movilidad del tímpano provocada por la existencia de exudado en el oído medio.

Debemos a su vez descartar posibles complicaciones regionales, explorando las fosas nasales, orofaringe y las regiones cervical y mastoidea.

A pesar de que las complicaciones generales sean menos frecuentes, deben descartarse signos de sepsis o signos meníngeos y neurológicos por la posibilidad de complicación intracraneal.

Criterios diagnósticos de otitis media aguda

Según el consenso sobre otitis media de la *American Academy of Pediatrics/ American Academy of Family Physicians* de 2004, el diagnóstico debe basarse en tres criterios (18):

- Comienzo agudo de los síntomas,
- Signos otoscópicos de ocupación del oído medio: abombamiento, neumatoscopia patológica u otorrea,
- Presencia de signos o síntomas inflamatorios (otalgia o intensa hiperemia del tímpano).

El consenso sobre OMA de la Asociación Española de Pediatría y de Otorrinolaringología (6) diferencia:

- OMA confirmada: cuando se cumplan los tres criterios mencionados
- OMA probable: si sólo hay otalgia evidente sin otoscopia posible, o por el contrario, la otoscopia es muy significativa y la otalgia no es clara o confirmada.

Si se acompaña de catarro de vías altas reciente, junto con factores de mal pronóstico evolutivo (OMA en un niño menor de seis meses, OMA recidivante o recurrente, o antecedentes familiares de primer grado con secuelas óticas por OMA), la OMA probable se considerará "OMA confirmada".



Figura 9: Criterios diagnósticos de OMA según el Documento de Consenso sobre otitis media aguda de las Sociedades de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP) y de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP). Agosto de 2012. *Factores de riesgo de OMA complicada: edad < 6 meses, OMA recurrente, antecedentes familiares de OMA complicada

1.4 FACTORES RELACIONADOS CON LA OTITIS MEDIA AGUDA RECURRENTE EN LA INFANCIA

1.4.1 Factores relacionados con el paciente

Diversos factores relacionados directamente con el paciente han sido relacionados con el desarrollo de otitis media aguda y sus recurrencias (19).

Alergia, atopia

A pesar de existir evidencia epidemiológica y terapéutica que demuestra que la rinitis alérgica contribuye a la patogenia de la otitis media, todavía es controvertida su influencia como factor de riesgo (20). Varios estudios observan relación entre la atopia y la OMA persistente o recurrente (21), pero por otra parte, existen estudios bien diseñados que no encuentran asociación significativa entre la rinitis alérgica y la OMA recurrente (16) (17). Existen dos metaanálisis que estudian estos factores relacionados con OMA recurrente con resultados dispares (24) (25).

Anomalías craneofaciales

Existe mayor incidencia de OMA en niños con fisura palatina no corregida particularmente en menores de dos años (26). Cuando se corrige la fisura palatina la frecuencia de OMA recurrente disminuye, posiblemente porque permite una mejor función de la trompa de Eustaquio.

La otitis media es a su vez más prevalente en los niños con anomalías craneofaciales y síndrome de Down.

Reflujo gastroesofágico

La mayor parte de los estudios que relacionan el reflujo gastroesofágico (RGE) y la OMA recurrente u Otitis Media Crónica tienen evidencia nivel III o IV, tratándose la mayoría de series de casos o estudios realizados en animales (27) (28) (29) (30).

Existe controversia sobre si el tratamiento del reflujo gastroesofágico debe ser indicado de rutina para mejorar la OMA recurrente en estos pacientes (31).

Hipertrofia de adenoides

La asociación entre la hipertrofia adenoidea y la OMA recurrente está basada en diferentes evidencias.

Por un lado, se ha descrito una gran correlación entre bacterias de la rinofaringe y las cultivadas en el oído medio en contexto de OMA. Por otra parte, la teoría de que las adenoides funcionan como un reservorio bacteriano está más aceptada que la teoría de la obstrucción mecánica de la trompa por crecimiento adenoideo, algo poco probado en la práctica clínica.

Un reciente metaanálisis (25) sobre los factores asociados a OMA recurrente analiza el papel potencial de la hipertrofia adenoidea y aunque no estableció asociación entre la obstrucción nasal crónica que genera y la OMA recurrente, si mostró que los pacientes roncadores padecen con mayor frecuencia OMA recurrente.

Por último, la mayoría de los autores recomiendan la adenoidectomía, independientemente del tamaño de las adenoides, al menos cuando se realiza la colocación por segunda vez de drenajes transtimpánicos (32) (33) (34).

Predisposición genética

La evidencia que demuestra la predisposición genética para padecer OMA recurrente se basa en la epidemiología, anatomía y la fisiología.

Diversos estudios concluyen que el tener antecedentes familiares de OMA incrementa el riesgo de OMA (24) (35).

Se ha observado en alguna serie mayor frecuencia del antígeno HLA-A2 en los pacientes con OMA recurrente y menor frecuencia de HLA-A3 en niños sanos (36).

La evidencia más sólida proviene de estudios realizados con gemelos y trillizos, donde observan concordancia en cuanto a la frecuencia de OMA (31) (38).

Siendo la OMA una enfermedad multifactorial, es poco probable que un único gen sea el responsable. Por lo tanto, se están llevando a cabo estudios de vínculos, donde se han descrito algunos *hotspots* para OMA en el genoma (39).

1.4.2 Factores ambientales

Se han relacionado diversos factores ambientales con el desarrollo de otitis media aguda recurrente (19).

Infecciones de vías respiratorias altas

Tanto de la experiencia clínica como de la evidencia epidemiológica se infiere que la OMA es frecuentemente una complicación de una infección de vía respiratoria alta (IVRA). La estacionalidad de la OMA y de las IVRA es similar, presentando ambas mayor incidencia en otoño e invierno (21) (25) (40) (41) y disminuyendo en verano en ambos hemisferios. A su vez padecer IVRA recurrentes aumenta el riesgo de OMA (42).

Entre los mecanismos por los que las IVRA pueden favorecer la OMA estarían la inflamación de la nasofaringe y de la trompa de Eustaquio y la alteración del aclaramiento mucociliar del epitelio, promoviendo así la replicación bacteriana.

Asistencia a guardería

La asistencia a guardería ha sido clásicamente considerada un factor de riesgo para padecer OMA (24), siendo mayor este riesgo cuanto mayor sea el contacto con otros niños, aumentándose la incidencia de OMA en los niños que acuden a una guardería con mayor número de niños.

Hermanos

Está descrito un aumento de incidencia de OMA en los niños pertenecientes a familias numerosas, especialmente si hay varios hermanos menores de 5 años (26) (43). A su vez, el antecedente de un hermano con OMA es considerado un factor de riesgo (22). Influye también el orden de nacimiento, siendo los primeros en nacer los que menor tasa de OMA presentarán (44). Tener más de un hermano incrementa el riesgo de padecer OMA más precozmente (24) (45).

En cualquier caso estas variables son difíciles de analizar aisladas por su relación con la genética, asistencia a guardería o nivel socioeconómico.

Tabaquismo pasivo

El tabaquismo pasivo es uno de los factores asociados a OMA recurrente más estudiados con resultados dispares (24) (25) (46).

Los niños que están expuestos al humo del tabaco en casa parecen tener un mayor riesgo de OMA recurrente, especialmente los lactantes con madres fumadoras, en los cuales parece aumentar el riesgo de padecer OMA más precozmente (47) (48). El riesgo de OMA recurrente también parece aumentar proporcionalmente al número de cigarrillos.

El tabaquismo pasivo no parece aumentar la incidencia de OMA no recurrente.

Lactancia materna

La mayoría de los autores consideran la alimentación con lactancia materna durante al menos los primeros 3-6 meses de edad como factor protector contra la OMA. Incluso algunos trabajos han concluido que el prolongar la lactancia materna más allá de los 6 meses protege contra la OMA recurrente (24) (43) (44).

Existe controversia acerca de la duración óptima necesaria para que la lactancia materna confiera protección frente a la OMA, pero parece que esta protección disminuye cuatro meses después del cese de la lactancia materna, y a los 12 meses después del cese el riesgo frente a los no alimentados con lactancia materna es similar (45).

Algún estudio no ha objetivado este efecto protector de la lactancia materna contra la OMA, observando que la técnica de lactancia en posición decúbito supino favorece la aparición de OMA (47).

Uso de chupete

En varios estudios realizados por Niemela et al. (52)(53)(54), se concluye que aquellos niños que usaban chupetes tenían mayor riesgo de presentar OMA recurrente que los que no los utilizaban. Analizando 845 guarderías de forma prospectiva, encontraron que el uso de chupete aumentaba la incidencia de OMA, atribuyéndosele hasta el 25% de los episodios.

Warren et al.(55) demostraron que la succión del chupete se asociaba significativamente con los episodios de otitis media entre el sexto mes y el año de vida.

Por último, en el metanálisis de Uhari et al.(24), el uso de chupete aumentó el riesgo de OMA en un 25%.

1.5 TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA

Según el Documento de Consenso sobre otitis media aguda elaborado en Agosto de 2012 por las Sociedades de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP) y la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP)(6) el tratamiento de la otitis media aguda debe realizarse como se expone a continuación.

1.5.1 Niños menores de dos meses

La OMA se considera una enfermedad grave en estos niños por su riesgo de complicaciones, la inmunosupresión relativa del huésped y la posibilidad de distintos microorganismos causante (56).

Se recomienda ingreso hospitalario y, si es posible, timpanocentesis con toma de muestra de exudado ótico para cultivo (57).

Si el niño presenta fiebre o afectación del estado general, el tratamiento será intravenoso (cefotaxima o amoxicilina-ácido clavulánico a dosis estándar), cambiando a la administración oral cuando mejore.

Si no están presentes los mencionados síntomas, el tratamiento será con amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral a altas dosis, y se mantendrá la observación 2-3 días, hasta el alta.

1.5.2 Niños de dos a seis meses de edad

Es 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 durante 10 días.

1.5.3 Niños entre seis meses y dos años de edad

Un diagnóstico cierto de OMA es indicación de tratamiento antibiótico desde el inicio.

Si los síntomas son leves a moderados, se empleará amoxicilina a dosis de 80-90 mg/kg al día durante 7-10 días, en dos o tres tomas (58).

Si los síntomas son graves, se administrará de inicio amoxicilina-ácido clavulánico a altas dosis.

Si el diagnóstico es dudoso se valorará iniciar la antibioterapia cuando haya factores de riesgo (OMA de repetición, antecedentes familiares) o afectación grave.

En el resto de los casos se realizará una evaluación en 24-48 horas bajo tratamiento sintomático con antiinflamatorios.

1.5.4 Niños mayores de dos años

Si hay afectación grave o factores de riesgo, el tratamiento consistirá en amoxicilina a dosis de 80-90 mg/kg al día, en dos o tres tomas, durante 7-10 días (59).

Si la afectación es leve (fiebre inferior a 39°C, dolor poco intenso) y no hay antecedentes personales ni familiares de riesgo, se pautará tratamiento analgésico/antiinflamatorio y se reevaluará al niño en 48 horas.

Si los síntomas persisten o empeoran se iniciará la antibioterapia con amoxicilina a dosis de 80 mg/kg al día, y se mantendrá durante cinco días.

1.5.5 Fracaso terapéutico

Se considera fracaso cuando a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico el cuadro clínico no ha mejorado. La actitud será sustituir la antibioterapia inicial (8):

- Si era amoxicilina, se sustituirá por amoxicilina-ácido clavulánico (8:1) a dosis de 80-90 mg/kg al día en dos o tres tomas.
- Si era amoxicilina-ácido clavulánico (8:1), se pautará ceftriaxona intramuscular en dosis única de 50 mg/kg al día, durante tres días.

La ceftriaxona es un fármaco de uso hospitalario, por lo que obliga al seguimiento del tratamiento desde el hospital. Si fracasa el tratamiento con ceftriaxona, están indicados el control por el servicio de otorrinolaringología y la realización de timpanocentesis para toma de muestra para cultivo y tratamiento guiado por el antibiograma.

1.6 OTITIS MEDIA Y PÉRDIDA DE AUDICIÓN

La otitis media es una inflamación del oído medio en la que se produce una acumulación de contenido purulento en la cavidad del oído medio. Esto provoca que los huesecillos del oído medio no transmitan adecuadamente las vibraciones sonoras del tímpano a la ventana oval del oído interno causando pérdida auditiva de transmisión. La cantidad de exudado en el oído medio se ha correlacionado directamente con la magnitud y gravedad de hipoacusia de transmisión (60).

En la otitis media, la presencia de perforación de la membrana timpánica, puede obstaculizar la conductancia del sonido al oído interno. La localización y el tamaño de la perforación de la membrana timpánica se han correlacionado con el grado de pérdida auditiva, observándose en las perforaciones posteriores una mayor pérdida auditiva, probablemente como resultado de la pérdida de protección de la membrana de la ventana redonda frente a las ondas de presión sonora (61).

Algún estudio sugiere que la patología timpánica relativa a la otitis media no juega un papel tan importante en la pérdida de audición en estos niños aumentando mínimamente el riesgo de pérdida auditiva persistente en la edad adulta en niños con otitis media con exudado (OME) u otitis media aguda recurrente (OMAR) (62).

También se ha sugerido que el grado en que la audición está comprometida es directamente proporcional al daño causado a las estructuras del oído medio (63). En algunos casos, puede haber una pérdida permanente de la audición que puede atribuirse a cambios irreversibles del tejido de estas estructuras (64)(65).

La infección crónica del oído medio provoca edema del revestimiento y secreción del oído medio, perforación de la membrana timpánica y, posiblemente, alteración de la cadena osicular, lo que puede dar lugar a una hipoacusia de transmisión de entre 20 y 60 dB (66).

Estudios recientes han demostrado que la otitis media puede provocar también hipoacusia neurosensorial (67)(68)(69)(70).

La infección del oído medio conduce a la generación de mediadores inflamatorios como el óxido nítrico y los metabolitos del ácido araquidónico, que pueden causar cambios funcionales y morfológicos en las estructuras auditivas (71)(72)(73)(74)(75). Estos mediadores inflamatorios también pueden penetrar en la membrana de la ventana redonda y pasar al interior del oído causando daño coclear (76)(77).

La cóclea posee tres hileras de células ciliadas externas y una hilera de células ciliadas internas. Las células ciliadas externas ayudan en la amplificación y afinación de las ondas sonoras, mientras que las células ciliadas internas están involucradas en la conversión de la energía mecánica del sonido en un impulso eléctrico para ser retransmitido al nervio auditivo. Cualquier daño en las células ciliadas externas o

internas puede causar una severa alteración auditiva, que puede ser irreversible y permanente.

Muchos estudios han descrito cambios histopatológicos cocleares en niños con historia de otitis media (78)(79), y estos cambios se han relacionado proporcionalmente a una pérdida auditiva alta o prolongada en altas frecuencias (80)(81)(82)(83). Podría ser que una célula ya dañada sea más susceptible al daño por otros factores, como la edad o la exposición al ruido, dando como resultado un efecto acumulativo sinérgico (84).

Un estudio reciente también ha demostrado que las toxinas bacterianas que se encuentran en el oído medio durante una otitis media pueden pasar a la cóclea y dar lugar a patología coclear (85). Estas toxinas bacterianas pueden ser exotoxinas producidas por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, o endotoxinas de la membrana externa de bacterias Gram-negativas. Estas toxinas pueden causar daño directo en las células ciliadas, especialmente aquellas de la base coclear donde las células capilares son sensibles a los sonidos de alta frecuencia (69).

En algunos estudios se ha descrito que la pérdida neurosensorial asociada a la OMA en niños se observa fundamentalmente en altas frecuencias y es unilateral (86)(87).

Por otra parte, la otitis media supurativa crónica se ha asociado a un deterioro de los umbrales de conducción ósea (78)(88)(89)(90)(91).

Paparella et al., observaron en un estudio multicéntrico que el 58% de los 874 pacientes con otitis media supurativa crónica unilateral presentaban hipoacusia neurosensorial de más de 15 dB en el oído afectado (92).

Se observaron mayores diferencias a frecuencias altas en la mayoría de estudios (93)(88)(68).

Tras padecer una otitis media aguda el pronóstico de la audición es normalmente bueno, pero el daño del oído medio o interno puede causar pérdida auditiva que puede persistir después de que la OMA se haya resuelto (62). Aunque muchos estudios han demostrado la pérdida de la audición en niños con historia de OMA (80)(81)(82)(83)(94)(95)(96)(86), existen pocos estudios de cohorte con seguimiento de la pérdida de audición en estos niños, por lo que no está bien descrito si la pérdida auditiva se resuelve progresivamente, persiste o incluso progresa con la edad (62)(95)(96)(86).

Algunos estudios sugieren que los oídos con pérdida auditiva secundaria a OMA en la infancia, envejecen a un ritmo más rápido, describiendo una fuerte asociación entre el umbral auditivo basal más pobre y un deterioro de la audición más rápido (97)(62).

Una evaluación del curso biológico requiere pruebas auditivas repetidas durante el seguimiento y además infecciones intercurrentes podrían causar deterioro añadido de la audición, lo que hace más difícil la interpretación de estos datos.

1.7 STREPTOCOCCUS PYOGENES

1.7.1 Género *Streptococcus*

El género *Streptococcus* es un grupo formado por diversos cocos grampositivos que normalmente se disponen en parejas o en cadenas. La mayoría de las especies son anaerobias facultativas, y el crecimiento de algunos es capnófilico. Sus exigencias nutricionales son complejas, por lo que su aislamiento requerirá el uso de medios enriquecidos con sangre o suero. Son capaces de fermentar carbohidratos, proceso que produce ácido láctico, y son catalasa-negativos (98)(99)(100)(101).

Clasificación

La clasificación de las especies que componen este género se puede realizar en base a tres propiedades diferentes:

- Propiedades bioquímicas.
- Patrones hemolíticos: según el tipo de hemólisis que presentan en agar sangre: hemólisis completa (beta β), hemólisis incompleta (alfa α) y ausencia de hemólisis (gamma γ),
- Propiedades serológicas: grupos de Lancefield (A a W),

Rebecca Lancefield desarrolló en 1933 el sistema de clasificación serológica para diferenciar las cepas beta-hemolíticas. La mayoría de estas cepas y algunas de las alfa-hemolíticas y no hemolíticas poseen antígenos específicos de grupo que se pueden detectar fácilmente con pruebas inmunológicas. En base a estos antígenos describió diferentes serogrupos, identificados de la A a la W. Los grupos más frecuentemente aislados en humanos se exponen en la tabla 1.

1.7.2 *Streptococcus pyogenes*

El nombre de *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) deriva de las siguientes raíces griegas:

- στρεπτός *streptós*: Flexible
- κόκκος *cóccos*: Grano
- πύον *píon*: Pus
- γεννάω *gennáo*: Engendrar o producir

Por lo tanto, se trataría de un *grano flexible*, en referencia a la disposición en largas y flexibles cadenas de cocos que suele adoptar, *productor de pus*, ya que se asocia a la formación de pus en las heridas.

Atendiendo a la clasificación mencionada, el *Streptococcus pyogenes* se clasificaría como estreptococo beta-hemolítico del grupo A de Lancefield.

Tabla 1: Clasificación de los estreptococos beta hemolíticos, según Lancefield.

Grupo	Especie representativa	Enfermedades relacionadas
A	<i>S. pyogenes</i> <i>Grupo S. anginosus</i>	Faringitis, infecciones de piel y tejidos blandos, bacteriemia, fiebre reumática, glomerulonefritis aguda Abscesos
B	<i>S. agalactiae</i>	Enfermedad neonatal, endometritis, infecciones de heridas, infecciones del tracto urinario, bacteriemia, neumonía, infecciones de la piel y tejidos blandos
C	<i>S. dysgalactiae</i>	Faringitis, glomerulonefritis aguda
F, G	<i>Grupo S. anginosus</i> <i>S. dysgalactiae</i>	Abscesos Faringitis, glomerulonefritis aguda

1.7.2.1 Fisiología y estructura

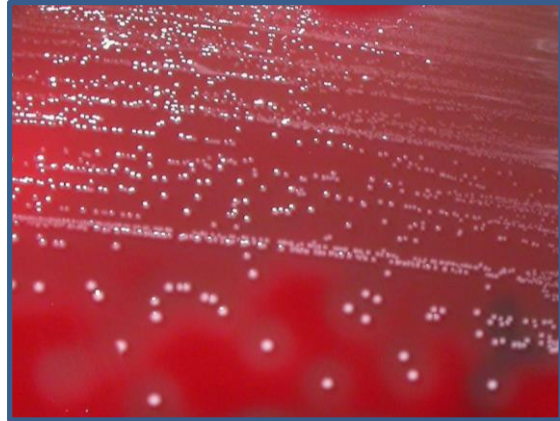
S. pyogenes son cocos esféricos de 0,5 a 1,0 mm de diámetro que forman cadenas cortas en las muestras clínicas y cadenas más largas cuando crecen en medio de cultivo (98)(99)(100)(101).

El crecimiento es óptimo en un medio de agar sangre enriquecido, y después de 24 horas de incubación se observan colonias blancas de 1 a 2 mm con grandes zonas de Beta hemólisis.

Figura 10



Figura 11

**Figura 10:** Tinción Gram de *Streptococcus pyogenes*;**Figura 11:** Colonias de *Streptococcus pyogenes* con zonas de hemólisis.

Pared celular

La pared celular de esta bacteria está constituida por una gruesa capa de peptidoglucano, que la clasifica dentro del grupo de bacterias grampositivas y donde se encuentran los antígenos específicos de grupo y de tipo. El *Streptococcus pyogenes* expresa el antígeno específico A del grupo de Lancefield, un dímero de N-acetilglucosamina y de ramosa.

Proteína M

La proteína M es la principal proteína específica de tipo que se asocia a los estreptococos virulentos.

Se compone de dos cadenas polipeptídicas que forman una hélice alfa. La proteína se ancla a la membrana citoplásmica, se extiende a través de la pared celular y sobresale por encima de la superficie celular.

El extremo carboxilo, que está anclado en la membrana citoplásmica, y la porción de la molécula incluida en la pared celular están muy conservados en todos los estreptococos del grupo A. El extremo amino, que se extiende sobre la superficie celular, contiene una región hipervariable que origina las diferencias antigénicas observadas entre los serotipos de proteínas M.

La clasificación epidemiológica de *S. pyogenes* se basa en el análisis de la secuenciación del gen *emm* que codifica las proteínas M.

Otros componentes

Otros componentes importantes de la pared celular de *S. pyogenes* son las proteínas de tipo M, el ácido lipoteicoico y la proteína F.

Las proteínas de tipo M están codificadas también por los genes *emm*. El ácido lipoteicoico y la proteína F facilitan la unión a las células del huésped, al formar un complejo con la fibronectina que se encuentra presente en su superficie.

Algunas cepas de *S. pyogenes* poseen una cápsula externa de ácido hialurónico que puede proteger frente a la fagocitosis, por lo que las cepas encapsuladas pueden generar infecciones sistémicas graves.

1.7.2.2 Patogenia e inmunidad

La virulencia de *S. pyogenes* está determinada por la capacidad de adherirse a la superficie de las células del huésped, invadir las células epiteliales y producir diferentes toxinas y enzimas (98)(99)(100)(101).

La cápsula de ácido hialurónico participa en la evasión del sistema inmune e interfiere con la fagocitosis.

Las proteínas M confieren a la bacteria la capacidad de resistir a la fagocitosis. Su capacidad antifagocítica se debe a que alteran la función del complemento. Se unen con el factor H, con más avidéz que con el factor B (proteínas reguladoras del sistema del complemento, que inactivan y activan los componentes del sistema, respectivamente) favoreciendo así la degradación del C3b, generado por la vía alterna. Como consecuencia se previene la opsonización de la bacteria por el C3b. Cuando se producen anticuerpos específicos anti-M, la bacteria puede ser opsonizada y fácilmente eliminada. Pero, la modificación del tipo antigénico de la proteína M que se produce por el mecanismo de variación antigénica, permite evitar su reconocimiento por el sistema inmune del huésped.

Las proteínas de tipo M se asemejan la proteína M en estructura y también interfieren en la fagocitosis al unirse ya sea al fragmento Fe de los anticuerpos o a la fibronectina, bloqueando la activación del complemento.

En la adherencia a las células del huésped median diversos elementos de la bacteria, entre los que destacan el ácido lipoteicoico, las proteínas M y la proteína F.

Además *S. pyogenes* puede invadir las células epiteliales pudiendo generar infecciones persistentes e invadir tejidos profundos.

Toxinas y enzimas

Varias toxinas y enzimas contribuyen a la virulencia de *S. pyogenes*.

Toxinas pirogénicas: Las exotoxinas pirógenas estreptocócicas (Spe) eran conocidas originalmente como *toxinas eritrogénicas*. El gen de la toxina es proporcionado por un fago lisogénico. Se han descrito diferentes toxinas inmunológicamente distintas en *S. pyogenes*. Estas toxinas actúan como superantígenos e interaccionan tanto con los macrófagos como con los linfocitos T cooperadores con un aumento de la liberación de citocinas proinflamatorias. Se cree que son responsables de muchas de las manifestaciones clínicas de las enfermedades graves por estreptococos, además del exantema observado en pacientes con escarlatina.

Estreptolisina O y S: Toxinas que son la base de las propiedades beta-hemolíticas del organismo. La estreptolisina O causa una respuesta inmune y la detección de anticuerpos que se producen (antiestreptolisina O ó ASLO) puede usarse para confirmar una infección reciente. La estreptolisina S es una hemolisina adherida a la célula que no es inmunogénica pero jugaría un papel importante en la generación de daño de tejido.

Estreptoquinasa: La estreptoquinasa activa enzimáticamente al plasminógeno, una enzima proteolítica plasmática que digiere a la fibrina y otras proteínas, pudiendo lisar los coágulos de sangre y los depósitos de fibrina y facilitar la rápida diseminación de *S. pyogenes* por los tejidos infectados. Los anticuerpos frente a estas enzimas son un marcador de infección.

Hialuronidasa: Enzima rompe el ácido hialurónico, un importante componente del tejido conectivo, facilitando la expansión de la infección.

Estreptodornasa: ADNasa que depolimeriza el ADN. El huésped produce anticuerpos contra esta enzima, que pueden ser utilizados para el diagnóstico serológico de las infecciones por *S. pyogenes*.

Peptidasa anti-C5a: Proteasa que inactiva C5a, una molécula quimioatrayente de neutrófilos y fagocitos mononucleares, por lo tanto protege a la bacteria de una depuración precoz de los tejidos infectados.

1.7.2.3 Epidemiología y clínica

Las enfermedades causadas por *S. pyogenes* continúan siendo un problema en los países en vías de desarrollo, produciéndose millones de muertes al año, especialmente secundarias a la fiebre reumática (102). En los países desarrollados, la enfermedad invasiva la mayor causa de muerte asociada a la infección por este germen.

Epidemiología de las infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes*

En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones invasivas por *S. pyogenes* (103), lo cual se ha atribuido al incremento de clones

específicos como el M1, que es el clon responsable de la mayoría de las infecciones invasivas en los países desarrollados (104)(105).

La incidencia de la infección Invasiva por *S. pyogenes* varía según la región geográfica lo que presumiblemente se deba a una susceptibilidad propia de la población a cepas particulares y también la variación natural de estas cepas (106). La variación en la distribución de las cepas también puede dar lugar a fluctuaciones en la severidad de las infecciones.

Las infecciones por *S. pyogenes* pueden observarse en personas de cualquier edad, aunque la incidencia es mayor en los niños, probablemente debido a las múltiples exposiciones en escuelas o guarderías, y por las características propias de la inmunidad del huésped (107).

La enfermedad invasiva en neonatos es poco común, posiblemente relacionado con la inmunidad adquirida transplacentariamente.

Epidemiología de las infecciones no invasivas por *Streptococcus pyogenes*

El foco principal de la investigación epidemiológica sobre las infecciones por *S. pyogenes* ha sido y sigue siendo la infección invasiva por *S. pyogenes*, siendo menos conocida la epidemiología de las infecciones superficiales menos severas, pero a su vez más comunes. Estas enfermedades superficiales tienen una incidencia muy importante, especialmente la faringoamigdalitis estreptocócica pudiendo constituir además un reservorio para infecciones profundas o predisponer a otras infecciones más graves, como la escarlatina o infecciones invasivas.

- *Faringoamigdalitis estreptocócica*

La amigdalitis aguda y la faringitis son responsables de unas 800 consultas por cada 10.000 pacientes anualmente, generando un impacto económico importante además del impacto de los días perdidos de escuela o del trabajo (European Medical Alliance, 2015).

Aunque la mayoría de los casos son virales, *S. pyogenes* es causa de faringitis en el 15-30% de los casos en la edad pediátrica y 5-20% en adultos.

Se estima que el 15% de los niños en edad escolar de los países desarrollados desarrollará un caso sintomático de faringitis por *S. pyogenes* cada año, mientras que la incidencia de la faringitis por *S. pyogenes* en los países menos desarrollados puede ser de cinco a diez veces mayor (102).

Los casos usualmente ocurren a finales del invierno y a principios de la primavera (108)(109).

- **Escarlatina**

Si bien la incidencia de la escarlatina ha disminuido de manera importante en el último siglo, se ha descrito recientemente un aumento de la incidencia y algún brote a gran escala (Gran Bretaña, Vietnam, China)(110)(111). Las investigaciones realizadas en cada región, no han podido determinar completamente las causas de este fenómeno.

A pesar de que la escarlatina ya no es generalmente una enfermedad grave, los brotes de escarlatina pueden propagarse rápidamente y causar alarma.

La vigilancia continua seguirá siendo esencial para monitorizar la incidencia de la enfermedad en estos países y para evaluar los cambios en los países menos afectados.

- **Fiebre reumática**

La fiebre reumática es una respuesta inflamatoria a la infección por *S. pyogenes* que típicamente ocurre dos o tres semanas después de una faringoamigdalitis.

La incidencia global aproximada es de 500.000 casos nuevos al año (más de 300.000 en la edad pediátrica), se estima que unos 15 millones de personas padecen enfermedad cardíaca reumática crónica (102)(112). La recopilación de datos no suele ser posible en muchos países en vías de desarrollo, por lo que, es probable que la incidencia de fiebre reumática esté subestimada.

La fiebre reumática se puede prevenir con un diagnóstico precoz de la faringoamigdalitis por *S. pyogenes* y un tratamiento adecuado.

Se ha observado una disminución general de la incidencia de fiebre reumática y se cree que esto se debe a mejoras en la prevención y el uso de antibióticos. También se ha planteado la hipótesis de que la evolución de las diferencias en el tipo de proteína M estreptocócica juege un papel importante en la disminución del número de casos (113). Sin embargo, sigue sin estar claro por qué ha variado la tendencia hacia cepas menos reumatogénicas de *S. pyogenes*.

- **Otitis media**

Existen pocos estudios que describan el papel de *S. pyogenes* en la otitis media aguda que normalmente constituye menos del 10% de todos los episodios de OMA. Por lo que las características propias de la otitis media causada por este germen están poco descritas.

Segal y colaboradores concluyeron en su estudio (114) que la proporción de episodios de OMA causados por *S. pyogenes* aumentaba con la edad, mientras que la OMA causada por otros patógenos mostraban la tendencia opuesta. Observaron una distribución estacional, con picos distintos durante el invierno y verano, imitando el

patrón de colonización de *S. pyogenes*, que alcanza niveles máximos en la garganta durante el invierno y los niveles máximos en la piel durante el verano (115).

La OMA por *S. pyogenes* se ha descrito como menos frecuentemente bilateral, y menos asociada a fiebre y a infecciones respiratorias (114)(116)(117)(118), lo que sugiere que este germen puede ser localmente más agresivo.

También se ha observado mayor incidencia de otorrea con perforación en los pacientes con OMA por *S. pyogenes* (114)(116)(119)(120).

En el estudio de Segal, *S. pyogenes* fue menos frecuente que otros patógenos en los niños con OMA recurrente o en pacientes que fueron tratados recientemente con antibióticos, lo cual sugiere que este germen tiene una mayor virulencia, pudiendo afectar a oídos previamente no afectados (121). Observan también mayor incidencia de mastoiditis en los pacientes con OMA por *S. pyogenes* en comparación a los pacientes con OMA por otros patógenos, lo cual ha sido descrito también en otros estudios (122)(123)(124).

1.7.2.4 Colonización y transmisión de *Streptococcus pyogenes*

Los estreptococos del grupo A son colonizadores de la orofaringe, mucosa genital, recto y piel.

Los estudios que examinan las tasas de portadores en adultos sanos sugieren baja prevalencia de portadores, menos del 5% para la garganta y 1% para vagina y recto (125). Las estimaciones de los portadores faríngeos de *S. pyogenes* en niños sanos varían considerablemente del 2% a 17% (126)(127)(127).

La transmisión de estreptococos del grupo A puede darse de diferentes formas. La transmisión de persona a persona se produce por inhalación de gotitas respiratorias o por contacto con la piel. Se ha vinculado la transmisión a través de depósitos ambientales con algunos brotes, ya sea por contacto directo con objetos y superficies contaminadas o a través de partículas de polvo. Está descrita también la transmisión mediante el consumo de alimentos inoculados por manipuladores de alimentos colonizados (128).

1.7.2.5 Diagnóstico de laboratorio

Cultivo

Los estreptococos se cultivan generalmente en medio de agar suplementado con sangre. Esta técnica permite la detección de la beta-hemólisis y mejora el crecimiento de los estreptococos por la adición de una fuente externa de catalasa.

Los medios selectivos para el cultivo de bacterias Gram-positivas (tales como medios de agar que contienen alcohol feniletílico, o Agar Columbia con colistina y ácido nalidíxico) también proporcionan condiciones de cultivo adecuadas para *S. pyogenes*.

Las condiciones óptimas de incubación para la gran mayoría de las cepas de estreptococos incluyen un intervalo de temperatura de 35 °C a 37 °C en presencia de CO₂ al 5% o en condiciones anaeróbicas. Estas condiciones son óptimas para el cultivo de especies estreptocócicas que pertenecen al grupo *viridans*, pero pueden no ser ideales para el crecimiento de *S. pyogenes*.

El agar de sangre de oveja al 5% con base de tripticasa de soja incubada al aire sigue siendo el patrón oro y el método de referencia para el diagnóstico de faringitis aguda por *S. pyogenes* (129)(130). En la mayoría de los casos de faringitis estreptocócica, se puede observar un amplio crecimiento de colonias típicas después de 24 horas de incubación a 35-37°C. Cuando crecen pocas colonias la probabilidad de que el paciente sea portador en lugar de padecer una infección aguda es mayor (131); aunque podría también reflejar una obtención inadecuada de la muestra, condiciones no óptimas para la incubación o lectura inexacta de las placas.

Para la identificación de *S. pyogenes*, los cultivos deben ser testados para la susceptibilidad a la bacitracina y la actividad PYR. Un diagnóstico definitivo debe incluir una prueba de antígeno del grupo A de Lancefield positiva.

Morfología

Para identificar *S. pyogenes* en muestras clínicas, las placas de agar de sangre han de ser examinadas para detectar la presencia de beta-hemólisis. Las colonias de *S. pyogenes* típicas que aparecen después de 24 horas de incubación en 35-37 °C tienen forma de cúpula con una superficie lisa o húmeda y márgenes claros. Son de color blanco, tienen un diámetro >0,5 mm, y están rodeados por una zona de beta-hemólisis que es de dos a cuatro veces mayor que el diámetro de la colonia.

Microscópicamente se observarán cocos Gram-positivos, dispuestos en cadenas.

Después de la detección de colonias beta-hemolíticas mostrando una morfología típica de *S. pyogenes*, la prueba para la catalasa confirma la identificación.

Determinación de antígeno de Lancefield

Rebecca Lancefield fue la primera en desarrollar un método para distinguir diferentes especies de estreptococos beta-hemolíticos, demostrando la presencia de antígenos específicos en superficies estreptocócicas mediante anticuerpos (132).

Salvo raras excepciones, todas las cepas de *S. pyogenes* presentan el antígeno del grupo A de Lancefield en su superficie.

La presencia del antígeno del grupo A no se limita a *S. pyogenes*. También se ha encontrado en especies del grupo *Streptococcus anginosus* (133), así como en raros *Streptococcus Dysgalactiae* (134). Por lo tanto, la detección de antígeno Lancefield

grupo A requiere pruebas adicionales para una identificación fiable de *S. pyogenes*, que puede lograrse evaluando la susceptibilidad a la bacitracina o una prueba PYR.

Prueba PYR

La prueba de la L-pirrolidonil-arilamidasa, o prueba PYR, es un método colorimétrico rápido usado a menudo para distinguir *S. pyogenes* de otros Estreptococos beta-hemolíticos con una morfología similar (como *S. dysgalactiae subsp. Equismilis*).

Se basa en la determinación de la presencia de esta enzima que hidroliza L-pirrolidonil- β -naftilamida a β -naftilamida, que produce un color rojo cuando se añade cinamaldehído. La prueba se puede realizar en pocos minutos utilizando tiras de papel que contienen sustratos cromogénicos para la pirrolidonil aminopeptidasa (135).

Los estreptococos beta-hemolíticos positivos a PYR que muestran la morfología típica de *S. pyogenes* pueden ser identificados como *S. pyogenes*.

Sensibilidad a la bacitracina

Streptococcus pyogenes puede diferenciarse de otros estreptococos beta-hemolíticos no grupo A por su mayor sensibilidad a la bacitracina.

La prueba de la susceptibilidad a la bacitracina, junto con el antígeno A de Lancefield se utiliza para aumentar la especificidad en la identificación de *S. pyogenes*.

Se utiliza también para distinguir *S. pyogenes* de otros estreptococos beta-hemolíticos que son PYR-positivos, tales como *S. iniae* y *S. porcinus*.

Para realizar una prueba de sensibilidad a la bacitracina, se realiza un subcultivo en una placa de agar sangre de oveja (SBA) y se coloca un disco que contiene 0,04 U de bacitracina. Después de una incubación de una noche a 35°C en 5% de CO₂, la aparición de una zona de inhibición alrededor del disco indica la susceptibilidad de la cepa.

Se han observado cepas de *S. pyogenes* resistentes a la bacitracina en algunas regiones de Europa (136)(137)(138); Sin embargo, la resistencia a la bacitracina no ha sido reportada en los Estados Unidos.

Otras técnicas diagnósticas

Existen otros métodos diagnósticos para identificar *S. pyogenes* menos utilizadas en la práctica habitual como son las técnicas de detección de ácidos nucleicos basadas en la PCR (reacción en cadena de la polimerasa); el test rápido para muestras faríngeas, basado en la detección del antígeno A de Lancefield pero con una sensibilidad menor que el cultivo; o las pruebas serológicas, basadas en la detección de anticuerpos producidos por la infección a *S. pyogenes* (anti-estreptolisina O y Anti-DNasa B), que

se elevan entre una y dos semanas después de la infección por lo que es poco útil en la práctica habitual.

Caracterización molecular de *Streptococcus pyogenes*

Aunque en la mayoría de los casos clínicos de infecciones agudas, el subtipaje de cepas estreptocócicas del grupo A no tiene consecuencias diagnósticas o terapéuticas inmediatas puede aportar importante información sobre la relación evolutiva de diversas cepas.

Para ello, aunque clásicamente se ha utilizado el tipaje basado en anticuerpos, en los últimos años el uso de métodos moleculares ha aumentado significativamente.

La tipificación convencional de *S. pyogenes* se basa en la especificidad antigénica de las proteínas de superficie T y M (139).

El trabajo fundamental de Rebecca Lancefield llevó al desarrollo del clásico esquema de tipificación serológica basado en la proteína M (140). Las proteínas M son los principales factores de virulencia antifagocíticos de *S. pyogenes* (141). Las diferentes especificidades antigénicas se basan en las variaciones de la secuencia N-terminal que se detectan utilizando antisueros específicos de la proteína M. Más de 120 serotipos están actualmente validados e internacionalmente reconocidos como serológicamente únicos (designados como M1, M2, M3...), de acuerdo con sus clasificaciones de Lancefield (142).

La identificación del tipo T puede lograrse comercialmente, disponiéndose de diversos sueros anti-T reconocidos.

Los avances en el campo molecular han permitido desarrollar un sistema de tipificación molecular basado en las variaciones de la secuencia de nucleótidos que codifican los amino terminales de las proteínas M. Este sistema se basa en la amplificación y secuenciación de nucleótidos de un fragmento de gen *emm*, que codifica las proteínas M y se correlaciona con los serotipos de Lancefield.

Esta metodología permite la asignación de una secuencia validada del gen de la proteína M (*emm1*, *emm2*, *emm3*...)

Se conocen más de 230 tipos de *emm*, con más de 1200 formas alélicas distintas de las regiones específicas del gen *emm*, conocidas como los subtipos *emm* (143).

La tipificación molecular a través de la secuenciación del gen *emm* se ha convertido en el "patrón oro" para la caracterización molecular de *S. pyogenes* (142). Prácticamente todos los estudios epidemiológicos definen los aislamientos de *S. pyogenes* según su tipo *emm*, siendo relevante a su vez para el seguimiento y la vigilancia epidemiológica de los brotes.

Se han realizado estudios a gran escala utilizando la tipificación de la secuencia *emm*, particularmente en EE.UU, Canadá y Europa (144)(145)(105)(104)(146)(147).

Existen otros esquemas de tipificación serológica que tienen un papel importante en la comprensión de la epidemiología molecular y organización genética de la especie, basados en el factor de opacidad sérica (SOF) y la proteína T.

Los tipos de secuencia SOF se han definido por el grupo de Beall (143). El esquema de tipificación serológica de proteínas T se basa en los Antígenos T resistentes a tripsina que han sido descritos como pili de superficie, que median la adherencia y promueven la formación de biofilm (148).

Se ha desarrollado a su vez un sistema de tipificación T basado en nucleótidos mediante la determinación del gen *tee* creado en analogía a la tipificación de *emm* (149).

- Tendencias en la prevalencia del tipo *emm*

Estudios realizados a gran escala en los últimos años muestran que la epidemiología de *S. pyogenes* difiere según la región, siendo mayor la diversidad de los tipos *emm* en los países en vías de desarrollo (150)(151)(152)(153)(154)(155). Estos estudios han demostrado también que no existe dominancia de un tipo único.

La prevalencia en una región de infecciones invasivas o no invasivas por *S. pyogenes* es un reflejo de los tipos de *S. pyogenes* circulantes en la población general en un momento dado.

Ciertos tipos de *emm* se asocian generalmente a enfermedades invasivas, como son los tipos 1, 3, 12, 28 y 89 (156)(105). El tipo *emm* más frecuentemente asociado con *S. pyogenes* invasivo en los países desarrollados es *emm* tipo 1 (157)(155)(158)(159).

También se han descrito diferencias para los tipos *emm* según el género, siendo los tipos 28 y 87 más frecuentes en mujeres. El *emm* tipo 28 se ha relacionado con la infección puerperal (104)(160)(161).

Por otro lado los tipos *emm* 83, *emm* 81, y *emm* 43 se aislaron preferentemente en varones, relacionándose también con la administración de drogas por vía parenteral (104).

En cuanto a la otitis media, se han vinculado algunos tipos *S. pyogenes* con las infecciones óticas, demostrándose que algunos tipos *emm* son capaces de formar biofilm en el oído medio, particularmente los tipos *emm1* y *emm6* (162)(163)(164).

1.7.2.6 Tratamiento del *Streptococcus pyogenes*

S. pyogenes es muy sensible a penicilina, por lo que se puede emplear penicilina V oral o amoxicilina para su tratamiento. En los pacientes con alergia a penicilina puede utilizarse una cefalosporina oral o un macrólido.

En todo el mundo está aumentando la resistencia a eritromicina y otros macrólidos más recientes (p. ej., azitromicina, claritromicina). En Gipuzkoa, esta resistencia fue muy elevada en décadas pasadas (165), superando el 30% de las cepas, pero actualmente es inferior al 10%.

El tratamiento antibiótico de los pacientes con faringitis acelera la recuperación de los síntomas y previene la fiebre reumática cuando se instaura durante los primeros 10 días del inicio de la enfermedad. No parece que el tratamiento inhiba la progresión de la glomerulonefritis aguda.

En los sujetos aquejados de infecciones graves de tejidos blandos se deben iniciar de manera precoz maniobras de drenaje y desbridamiento quirúrgico agresivo.

2. Hipótesis

2. HIPÓTESIS

Hipótesis conceptual

1. La otitis media aguda producida por *S. pyogenes* en niños, presenta características epidemiológicas propias, diferentes a las producidas por otros gérmenes.
2. El estudio clínico y otológico de la otitis media aguda producida por *S. pyogenes* en niños es diferente al de la otitis media aguda producida por *S. pneumoniae*.

Hipótesis nula

1. La otitis media aguda producida por *S. pyogenes* en niños, presenta características epidemiológicas similares a las descritas en la producida por otros gérmenes.
2. El estudio clínico y otológico de la otitis media aguda producida por *S. pyogenes* en niños es similar al de la otitis media aguda producida por *S. pneumoniae*.

Hipótesis operativa

1. Los datos epidemiológicos, la exploración física y el estudio funcional del oído de los niños afectados de otitis media producida por *S. pyogenes* muestran signos y síntomas específicos, que los diferencian de los que padecen otitis medias secundarias a otros gérmenes, particularmente *S. pneumoniae*.

3. Justificación y Objetivos

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

La OMA es una patología muy frecuente y conocida en pediatría. Su etiología es muy diversa siendo los gérmenes más frecuentes *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y *Moraxella catarrhalis*.

A *S. pyogenes* clásicamente se le ha atribuido un papel poco importante como productor de otitis media en el niño, existiendo pocos trabajos que describan el comportamiento clínico específico de la OMA producida por este germen en Pediatría.

El aumento de la frecuencia observado en los últimos años de las infecciones de *S. pyogenes* junto con los cambios epidemiológicos que han sufrido los gérmenes nombrados anteriormente, particularmente *S. pneumoniae*, ha propiciado el aumento de casos de otitis media en niños producidos por *S. pyogenes*.

Consideramos de interés analizar las características epidemiológicas y clínicas de estos pacientes, con el fin de constatar si el comportamiento de *S. pyogenes* en la otitis media es similar al conocido por otros gérmenes o si la afectación que produce en el oído tiene características propias.

OBJETIVOS

Objetivos principales

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas y audiológicas de la otitis media aguda causada por *S. pyogenes* en niños.
2. Comparar las características clínicas de la otitis media aguda causada por *S. pyogenes* en niños con la causada por *S. pneumoniae*.
3. Comparar las características audiológicas de la otitis media aguda causada por *S. pyogenes* en niños con la causada por *S. pneumoniae*.

Objetivos secundarios

1. Analizar la frecuencia de los factores que influyen en el desarrollo de otitis media aguda recurrente entre los pacientes con otitis media aguda a *S. pyogenes*.
2. Analizar las posibles secuelas audiológicas tras padecer una otitis media aguda por *S. pyogenes*.

4. Material y métodos

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Fase 1.

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, epidemiológico donde se estudian variables clínicas y epidemiológicas de una cohorte de niños y niñas con OMA secundaria a *S. pyogenes*.

Fase 2.

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal, de cohortes con medidas repetidas, donde se estudian variables, epidemiológicas, clínicas y audiológicas de una cohorte de niños y niñas con OMA secundaria a *S. pyogenes* y se compara con una cohorte con OMA secundaria a *S. pneumoniae*.

4.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO

Gipuzkoa posee un área de 1.997 km², cuenta con 88 municipios y una población de 707.298 habitantes (2015), de los cuales más de la mitad viven en el área metropolitana de Donostia/ San Sebastián.

La Red Sanitaria de Gipuzkoa se organiza en torno a seis organizaciones sanitarias integradas (Donostialdea, Goierri, Alto Urola, Bidasoa, Debarrena, Alto Deba, Tolosaldea), siendo el Hospital Universitario Donostia (HUD) el único hospital terciario y referente del territorio.

Todas las muestras de exudado ótico, han sido procesadas en el Laboratorio de Microbiología del HUD.

La exploración otológica del oído ha sido llevada a cabo por el mismo Otorrinolaringólogo, en las Consultas Externas de Otorrinolaringología del HUD.

4.3 SUJETOS DEL ESTUDIO

Fase 1.

Pacientes que presentan otorrea espontánea, diagnóstico médico de OMA y cultivo positivo a *S. pyogenes* desde el 01/01/2011 al 31/12/2015.

Se obtiene la relación de pacientes a través de la base de datos del Servicio de Microbiología del HUD y se realiza revisión de las historias clínicas y encuestas telefónicas, obteniendo datos clínicos y epidemiológicos de los contactados que dan su consentimiento para este proyecto de investigación.

Se excluyen aquellos en los que no consta el diagnóstico médico de OMA.

Fase 2.

Se reclutan pacientes que presentan otorrea espontánea, diagnóstico médico de OMA y cultivo positivo a *S. pyogenes* o *S. pneumoniae*.

- Cronograma:

Se obtiene la relación de pacientes a través de la base de datos del Servicio de Microbiología del HUD al constatarse el resultado positivo del cultivo de frotis ótico a *S. pyogenes* o *S. pneumoniae*.

Se realiza encuesta obteniendo datos de filiación, clínicos y epidemiológicos a los contactados que acepten participar y firmen el consentimiento informado los padres o tutores y también el asentimiento informado de los menores de edad mayores de 12 años.

Se programa una exploración otológica en los 10 primeros días desde la recogida de cultivo (fase aguda), obteniéndose datos clínicos de la exploración timpánica y datos de la exploración funcional otológica (audiometría, impedanciometría).

Se programa una segunda exploración otológica 6 semanas después de la primera (fase de resolución), realizándose el mismo procedimiento que en la primera visita.

Periodo de reclutamiento: septiembre-2013 a enero-2017.

- Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado 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 *S. pneumoniae*.

Se ha empleado la fórmula que permite estimar el número de pacientes necesarios para la comparación de 2 medias. Asumiendo un riesgo α del 5% para un contraste bilateral y deseando un poder estadístico β de 90% para detectar diferencias si es que existen, se emplea la siguiente fórmula:

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

Dónde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

- Z_a = Valor Z correspondiente al riesgo deseado (si $\alpha = 0,05$; $Z_a=1,960$)
- Z_b = Valor Z correspondiente al riesgo deseado (si $\beta = 90\%$; $Z_b=1,282$)
- 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 es 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 decide aumentar el tamaño muestral a 50 pacientes en cada grupo.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Fase 1

Se incluyen los pacientes menores de 14 años que presentan otorrea espontánea con cultivo positivo a *S. pyogenes* y diagnóstico médico de OMA, que acepten participar y firmen el consentimiento informado los padres o tutores y también el asentimiento informado en el caso de los menores de edad mayores de 12 años.

Fase 2

Grupo de *S. pyogenes*

Pacientes menores de 14 años con otorrea espontánea, diagnóstico médico de OMA y cultivo positivo a *S. pyogenes*, que puedan realizar la primera consulta de ORL durante los 10 primeros días tras la recogida de la muestra (periodo agudo de la otitis) y que acepten participar y firmen el consentimiento informado los padres o tutores y también el asentimiento informado en el caso de los menores de edad mayores de 12 años.

Grupo de *S. pneumoniae*

Pacientes menores de 14 años con otorrea espontánea, diagnóstico médico de OMA y cultivo positivo para *S. pneumoniae* y que puedan realizar la primera consulta de ORL durante los 10 primeros días tras la recogida de la muestra (periodo agudo de la otitis) y que acepten participar y firmen el consentimiento informado los padres o tutores y también el asentimiento informado en el caso de los menores de edad mayores de 12 años.

4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Fase 1

- Edad superior a 14 años y 0 días en el momento de la recogida del cultivo ótico.
- No aceptación para participar en el estudio
- No cumplimentación del consentimiento informado
- No cumple criterios de inclusión
- No consta diagnóstico de otitis media aguda
- Diagnóstico de otitis externa
- No se consigue contacto telefónico del paciente

Fase 2

- Edad superior a 14 años y 0 días en el momento de la recogida del cultivo ótico.
- No cumple otros criterios de inclusión
- No aceptación para participar en el estudio
- Solicitud voluntaria de abandono del estudio
- No cumplimentación del consentimiento informado
- Pacientes portadores de tubos de timpanostomía en el momento de la visita.

4.6 . DEFINICIONES

4.6.1 Otitis media

Otitis media: Presencia de exudado en la cavidad media del oído (6).

Otitis media aguda (OMA): presencia sintomática de exudado, generalmente mucopurulento, en el oído medio.

- OMA esporádica: cuando se trata de episodios aislados
- OMA de repetición: cuando el paciente presenta episodios repetidos.
 - OMA persistente: cuando la reagudización de los síntomas de la OMA tiene lugar en los primeros siete días tras finalizar el tratamiento (se consideran como el mismo episodio)

- OMA recidivante: cuando la reaparición de los síntomas ocurre después de siete días tras la curación (se consideran episodios diferentes);
- OMA recurrente (OMAR): definida como al menos tres episodios en 6 meses o al menos cinco en un año.

Otitis media con exudado o subaguda: presencia de exudado en el oído medio pero sin generar síntomas (salvo hipoacusia de transmisión).

Otitis media crónica con exudado: cuando la ocupación del oído medio se prolonga durante más de tres meses.

4.6.2 Variables clínicas

Se registran la fecha de recogida de cultivo, la fecha de inicio de la otorrea, la lateralidad de la OMA y la fecha hasta la primera visita.

De la anamnesis se registraron los síntomas sugestivos de OMA como la fiebre (valor máximo y su duración), definida como temperatura mayor a 37.5°C axilar o 38°C rectal), el cuadro catarral asociado, dolor (otalgia, llanto, llevarse la mano al oído), vómitos, rechazo de la alimentación, cefalea y odinofagia.

Se han registrado la sensación subjetiva de la hipoacusia por parte del paciente o de su entorno y el retraso de la adquisición del lenguaje respecto a los niños de su entorno como posible indicadores de hipoacusia.

4.6.3 Exploración funcional del oído

Otoscopia.

Se realiza exploración directa del CAE y membrana timpánica de ambos oídos con otoscopio en la primera visita. Se recogen las siguientes variables:

- 0- Normal
- 1- Otorrea sin perforación
- 2- Otorrea con perforación
- 3- Otitis media con exudado (forma de otitis media que se caracteriza por la acumulación de una secreción espesa, opalescente, no purulenta en el oído medio).
- 4. Vascularizado
- 5 Deprimido
- 6 Otitis media con exudado con tímpano abombado
- 7 Perforación

8 Cerumen

9 No valorable

En el caso de las perforaciones timpánicas se diferencian en:

- Anterior: situada en la mitad anterior del tímpano
- Posterior: situada en la mitad posterior del tímpano
- Pequeña: si afecta a ≤ 1 cuadrante de la membrana timpánica
- Grande: si afecta a > 1 cuadrante de la membrana timpánica

Se excluyen aquellos pacientes portadores de drenajes transtimpánicos.

Se repite la misma exploración en la segunda visita a las 6 semanas de la primera valorando la curación (persistencia o no de otorrea) y la posible recaída (nueva aparición de otorrea tras cese en el periodo entre visitas).

Audiometría tonal liminar.

Se realiza en la primera visita y segunda visita sistemáticamente a todos los pacientes reclutados en la Fase 2 (en los pacientes del grupo control se realiza en la única visita).

Se ha realizado según colaboración del paciente de alguna de las siguientes tres formas:

- Audiometría convencional (Audiómetro Grason Stadler GSI-61...) (a partir de los 5 años)
- Audiometría con condicionamiento por Peep- Show (Audiómetro Audiotest 227) (entre los 3-5 años)
- Audiometría con orientación condicionada de Suzuki (Audiómetro GSI61) (en menores de 3 años)

Se estudia primero la frecuencia de 1000 Hz, posteriormente 2000 Hz y si el paciente colabora se valoran también las frecuencias de 4000 y 500 Hz.

La intensidad utilizada comprende entre los 10 y los 50 dB HL.

Se registra la intensidad mínima audible en cada frecuencia (considerándose normal la audición de intensidades menores a 15 dB HL).

Se registra a su vez la media de todas las intensidades mínimas audibles en cada frecuencia.

Se realiza enmascaramiento del oído contralateral al explorado (aplicación del ruido necesario para cubrir el sonido que está percibiendo un oído) siempre que exista una diferencia de 40 dB o más entre las vías aéreas de ambos oídos o siempre que el paciente refiera oír por el oído contralateral, independientemente de donde se sitúe la audición de cada oído.

En estos casos se realiza también la prueba de Weber, para explorar únicamente la vía ósea, colocando el diapasón en el vértex o en el centro de la frente

Se coloca el diapasón en la frente del sujeto y se le pide que indique por qué oído oye más. Si el sonido se dirige hacia el oído que menos oye, será una hipoacusia de transmisión. Si se dirige hacia el oído mejor, el otro padece una sordera neurosensorial. Si no lateraliza se dice que el Weber es indiferente.

Impedanciometría.

Se realiza en la primera visita y segunda visita sistemáticamente a todos los pacientes reclutados en la Fase 2 (en los pacientes del grupo control se realiza en la única visita).

El impedanciómetro utilizado es el Audiotest 410 de la marca Interacoustics.

La frecuencia del tono utilizado por la sonda es de 226 Hz +/- 3%.

La intensidad del tono de la sonda: 85 dB SPL +/- 3dB.

Rango de Presión: Rango +200 a -300 daPa. Precisión: \pm 10% o 10 daPa.

Se registra en cada oído el valor de presión (daPa) en la cual la complianza del tímpano (cm³) es máxima.

Se registra cualitativamente el tipo de curva de timpanometría según la clasificación de Jerger de 1970 (166):

- Curva A: oído normal

Una forma global en "techo de pagoda". Un pico estrecho, cuyo máximo de presión se centra entre +50 y -100 mm de agua. Una amplitud máxima del pico (complianza) entre 1 y 2 ml.

Un timpanograma normal indica que el sistema del tímpano y los huesecillos funciona sin alteración alguna, pero no tiene valor alguno como indicador del nivel auditivo del individuo.

- Curva B: contenido en oído medio

Curva plana, con escasa o nula complianza ante la variación de las presiones. No se obtiene un pico definido de máxima complianza. Es indicación de que existe contenido

en el oído medio que impide o dificulta el desplazamiento de la membrana timpánica y aumenta la impedancia. Este contenido puede ser de distinta naturaleza (mucoso, purulento, epitelial, malformaciones, etc.). También se observa este tipo de curva en casos de conductos obstruidos por tapones de cerumen, en tímpanos perforados o con tubos de ventilación no obstruidos.

- Curva C: disfunción tubárica

El pico de máxima complianza se desplaza hacia la zona de las presiones negativas, más allá de los -100/150 mm de agua. Este tipo de curva puede estar asociado con la presencia de líquido en la caja timpánica, en ese caso puede haber una disminución en la amplitud de la curva, pero la presencia de un pico implica que aún existe cierta movilidad de la membrana timpánica.

- Curva D: tímpano cicatricial o bimérico

Se presentan dos picos de máxima complianza debido a la diferencia en la masa y elasticidad de la membrana timpánica, por ejemplo, en el caso de una perforación cerrada por una membrana monomérica. En este caso se considera como presión del oído medio a la más positiva.

- Curva P: trompa patulosa

El pico se encuentra situado en valores de presión positivos con complianza dentro de parámetros normales.

La presencia de oscilaciones en el trazado sincrónicas con la respiración, pueden corresponder a una trompa patulosa.

4.6.4 Procesamiento de la muestra, extracción y cultivo

La muestra del exudado ótico la obtiene el facultativo que atiende al paciente en el momento de la OMA en cualquier punto de la red sanitaria de Gipuzkoa, tanto en el medio hospitalario como en los Centros de Salud.

La muestra se remite al laboratorio de microbiología del Hospital Universitario Donostia (HUD) siguiendo el protocolo de toma y transporte de muestras para microbiología del Servicio de Microbiología HUD:

El material necesario consta de un otoscopio y un hisopo con medio de transporte bacteriano.



Figura 12: Hisopo utilizado para la recogida de muestras en la Red Sanitaria de Gipuzkoa.

El exudado ótico puede obtenerse de dos formas: cuando el tímpano está perforado se tomará el exudado con hisopo; Cuando el tímpano está íntegro la muestra deberá tomarla el especialista, que la recogerá por procedimientos como la timpanocentesis.

Se obtiene la máxima cantidad posible de exudado ótico y se transporta al laboratorio a temperatura ambiente a ser posible en menos de dos horas y con un límite máximo de 24 horas.

En la práctica habitual la timpanocentesis es excepcional para el diagnóstico de OMA en nuestro medio. Todos los pacientes que incluimos en la muestra presentaban otorrea por lo que la muestra se obtuvo mediante hisopo.

4.6.5 Caracterización molecular de *Streptococcus pyogenes*

Se realiza caracterización molecular mediante la secuenciación del gen *emm* aleatoriamente en aproximadamente un 25% de las muestras de exudado ótico positivas a *S. pyogenes* disponibles en cada fase del estudio.

4.6.6 Factores relacionados con el desarrollo de Otitis Media Aguda u Otitis Media Aguda Recurrente

Dermatitis atópica: presencia o no de dermatitis atópica, entendida como exantema crónico e intermitente pruriginoso.

Alergia: se han considerado alergias a medicamentos o a alimentos cuando estaban confirmadas por test cutáneos o serológicos.

Asma: se ha definido el asma como enfermedad crónica que se caracteriza por episodios recurrentes de disnea y sibilancias, que varían en severidad y frecuencia (definición de asma de la OMS). Se ha considerado un paciente como asmático cuando el diagnóstico constaba en la historia clínica o cuando la anamnesis era compatible con esta definición.

Anomalías craneofaciales: se han considerado como anomalías craneofaciales predisponentes a Otitis Media la fisura palatina no corregida y el síndrome de Down por su anatomía craneofacial singular.

Asistencia a guardería: se ha recogido la asistencia o no a la guardería de los pacientes analizados.

Reflujo gastroesofágico: se han considerado casos de reflujo gastroesofágicos aquellos pacientes que tienen el diagnóstico de reflujo gastroesofágico o enfermedad por reflujo gastroesofágico registrado en la historia clínica, o cuando en la anamnesis telefónica refieren vómitos habituales asociando o no irritabilidad.

Hipertrofia de adenoides: se han considerado los casos en los que consta el diagnóstico de hipertrofia adenoidea en la historia clínica del paciente, así como los que presentan signos o síntomas relacionados como el ronquido habitual o la respiración nasal. Se ha analizado la adenoidectomía tanto previa al estudio como la indicada tras la primera visita.

Tubos de drenaje transtimpánicos: se registra si han precisado colocación de tubos de drenaje transtimpánicos antes del estudio o si se indican durante el estudio. Se excluyen los pacientes que en la primera o segunda visita portan los tubos de drenaje por no hacer valorable la exploración funcional del oído.

Predisposición genética, hermanos: se han analizado el número de hermanos y la presencia o no de hermanos mayores. Se han recogido antecedentes de OMA en familiares de primer grado (madre, padre, hermanos).

Infecciones de vías respiratorias altas (IVRA): se consideran pacientes con infecciones respiratorias altas de repetición aquellos que refieran sensación subjetiva de mayor frecuencia de éstas de lo habitual en niños de su entorno.

Tabaquismo pasivo: Se define como exposición al humo del tabaco en domicilio.

Lactancia materna: considerada como alimentación con lactancia materna durante al menos los primeros 4 meses de edad.

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Previo al estudio estadístico, se aplicó el test de Kolmogorow-Smirnov con corrección de significación de Lilliefors a las variables cuantitativas para comprobar la normalidad en su distribución.

Las variables cuantitativas continuas de distribución normal se presentan como media \pm desviación estándar y las que no presentan una distribución normal se expresan como mediana y rango. Las variables cualitativas se presentan como proporción.

La comparación de proporciones de una variable cualitativa en grupos independientes se ha realizado mediante el test de Ji cuadrado de Pearson. Se utiliza el odds ratio (OR) para estimar el riesgo con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

La comparación de medias de una variable cuantitativa de distribución normal en dos grupos independientes se ha realizado con la prueba t de Student, y U de Mann Whitney si la variable no sigue una distribución normal.

En el caso de comparar medias de una variable cuantitativa en dos grupos apareados, se ha empleado la prueba t de Student apareada (para variables de distribución normal) o el test de Wilcoxon (para variables de distribución no normal).

La comparación de medias de una variable cuantitativa en más de dos grupos independientes de distribución normal/no normal se ha realizado con el análisis de la varianza ANOVA o test de Kruskal Wallis respectivamente.

Para la comparación de medias de una variable cuantitativa más de dos grupos apareados de distribución normal/no normal, se emplea el análisis ANOVA para medidas repetidas de dos vías/test de Friedman, respectivamente.

La fuerza de asociación entre variables cuantitativas de distribución normal/no normal se ha estudiado mediante el coeficiente de correlación de Pearson/Spearman respectivamente.

Se ha empleado la regresión lineal simple para intentar predecir el efecto que tiene una variable independiente sobre otra cuantitativa continua, considerada como dependiente. En el caso de buscar el efecto que pudieran tener varias variables independientes sobre una variable considerada como dependiente, se ha empleado el análisis multivariante.

En todos los casos se ha establecido un nivel alfa de 5%. Se ha empleado el paquete estadístico SPSS 23®.

4.8 CONFIDENCIALIDAD Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los datos personales de los sujetos incluidos son confidenciales y se han recogido en una base datos diseñada para este estudio. Los datos se han almacenado de forma disociada y solo el investigador principal tiene acceso a ellos. 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 participar en el estudio y para la explotación de los datos obtenidos y se entregó la Hoja de Información al Paciente garantizando su comprensión y también el asentimiento informado en los menores de edad mayores de 12 años.

Este proyecto de Investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HU Donostia, 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 UHB-OMB-2016-01.

5. Resultados

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO RETROSPECTIVO O FASE 1

5.1.1 Descripción general de la población global

Se recibieron en el Laboratorio de Microbiología del HU Donostia 626 muestras de exudado ótico con cultivo positivo a *S. pyogenes*, de pacientes menores de 14 años que presentaron otorrea espontánea, en el periodo comprendido entre 01/01/2011 y 31/12/2015.

Durante este mismo periodo, entre las muestras recibidas por el Servicio de Microbiología para el diagnóstico de OMA, 574 resultaron positivas a *S. pneumoniae*, 1214 a *H. influenzae* y 173 mostraban coinfección de ambos gérmenes (tabla 2).

Tabla 2: Distribución de las principales etiologías de OMA en las muestras de exudado ótico recibidas en el Servicio de Microbiología en el periodo del estudio.

Año	Total muestras	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>S. pneumoniae + H. influenzae</i>		<i>S. pyogenes</i>	
		n	%	n	%	n	%	n	%
2011	1320	113	8,6	214	16,2	23	1,7	107	8,1
2012	1552	110	7,1	249	16,0	46	3,0	140	9,0
2013	1659	106	6,4	233	14,0	27	1,6	118	7,1
2014	1891	116	6,1	235	12,4	32	1,7	161	8,5
2015	1929	129	6,7	283	14,7	45	2,3	100	5,2
Total	8351	574	6,9	1214	14,5	173	2,1	626	7,5

En lo que respecta a las 626 muestras de exudado ótico positivo a *S. pyogenes*, se revisan las historias clínicas de cada paciente, pudiendo confirmar el diagnóstico de OMA (realizado por un facultativo) en 545 episodios.

Se excluyeron los casos correspondientes a otros diagnósticos, como la otitis externa, o aquellas en las que no pudiera determinarse el diagnóstico por no constar datos suficientes en la historia clínica.

Por lo tanto, se reclutan en total 545 casos confirmados de OMA a *S. pyogenes*, el 49,5% varones y 50,5% mujeres, con una mediana de edad de 28 meses (Rango: 0-150).

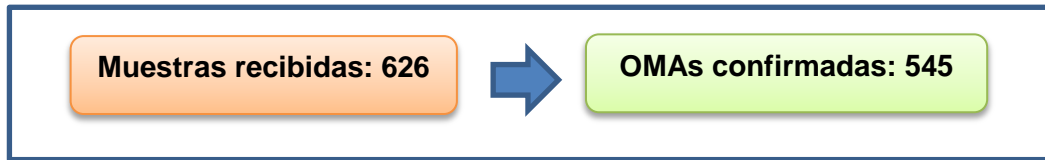


Figura 13: Diagrama de flujo de la fase retrospectiva o Fase 1.

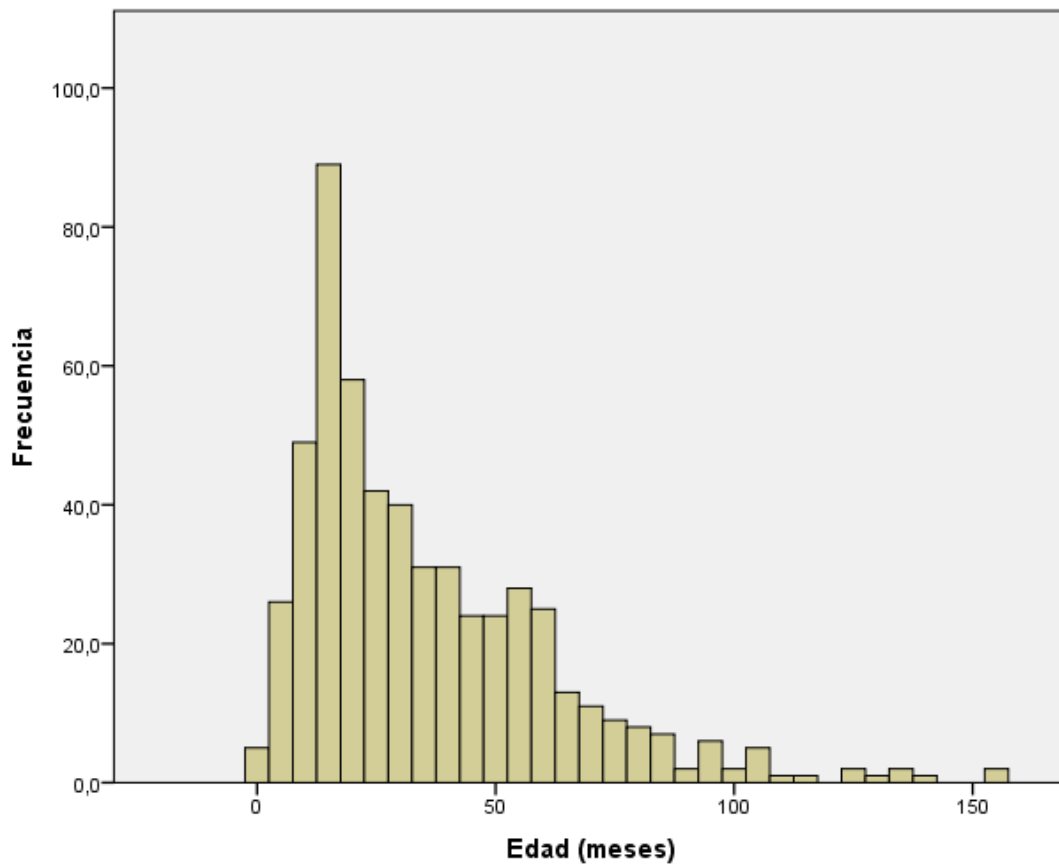


Figura 14: Representación gráfica de la edad en meses de la población global con OMA por *S. pyogenes* incluida en la fase I del estudio.

El resumen de frecuencias por grupos de edad se expone en la tabla 3.

Tabla 3: Distribución por grupos de edad de los casos globales incluidos en la Fase I del estudio

Grupos de edad	Casos	Porcentaje
0-5 meses	8	1,5
6-11 meses	60	11,0
12-23 meses	167	30,6
23-35 meses	92	16,9
>36 meses	218	40,0
Total	545	100,0

Si tenemos en cuenta la población total de Gipuzkoa en el periodo del estudio con los datos obtenidos del Eustat (Instituto Vasco de Estadística) y la población aproximada abarcada por el laboratorio del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Donostia, podemos estimar la incidencia de episodios de OMA supurada a *S. pyogenes* a partir de la frecuencia de casos recogidos en la Fase I del estudio (tabla 4).

Se observa mayor incidencia entre los 6 meses y 2 años de edad, particularmente en el segundo año de vida.

Tabla 4: Incidencia estimada de OMA a *S. pyogenes* en Gipuzkoa durante el periodo abarcado en la Fase I del estudio

Grupos de edad	Casos en 5 años	Población total Gipuzkoa en 5 años*	Población abarcada por el laboratorio en 5 años**	Incidencia estimada*** (x 100.000h)
6 meses	8	16.631	12.307	65
6-11 meses	60	16.631	12.307	487
12-23 meses	167	34.380	25.441	656
24-35 meses	92	35.355	26.163	351
>36 meses	218	420.668	311.294	70
Total	545	523.665	387.512	141

*Datos obtenidos del EUSTAT; **Datos de población estimada abarcada por el laboratorio del Hospital Universitario Donostia en 5 años.***Incidencia estimada según la población abarcada por el laboratorio.

Estacionalidad

El número de casos globales en esta fase fue mayor en los años 2012 y 2014. En cuanto a la estacionalidad, se observó un mayor número de casos en invierno, siendo febrero y marzo los meses en que se diagnosticaron un mayor número de episodios.

Tabla 5: Distribución del total de casos anualmente detectados en la Fase I del estudio.

Año	Casos	Porcentaje
2011	97	17,8
2012	131	24,0
2013	98	18,0
2014	133	24,4
2015	86	15,8
Total	545	100,0

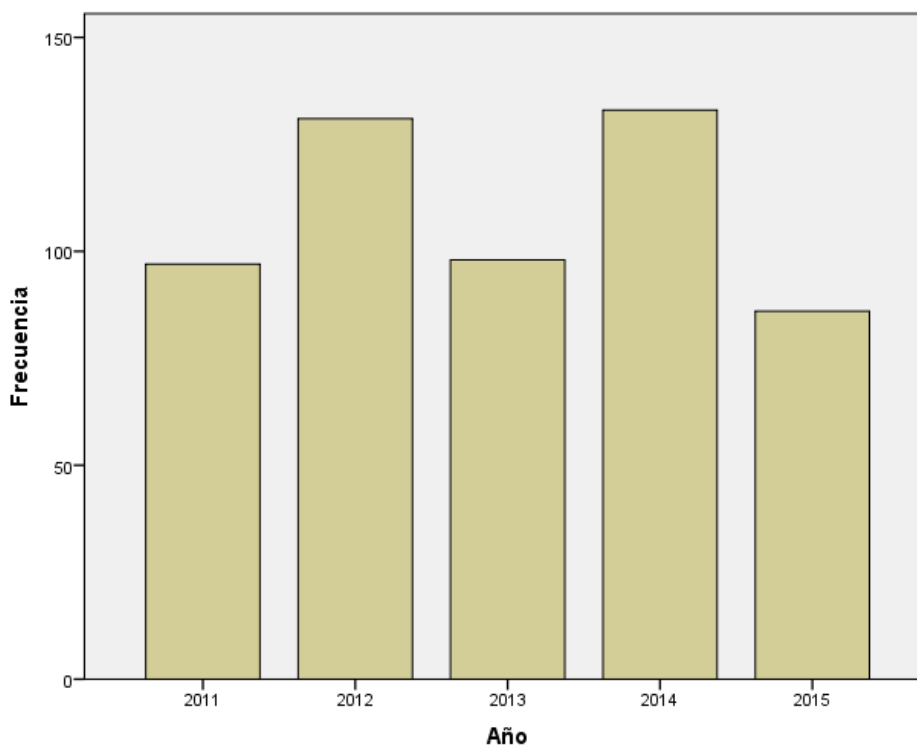


Figura 15: Distribución de los casos globales anualmente detectados en la Fase I del estudio.

Tabla 6: Distribución de los casos globales incluidos en la Fase I del estudio por estaciones

Estación	Casos	Porcentaje
Primavera	163	29,9
Verano	49	9,0
Otoño	87	16,0
Invierno	246	45,1
Total	545	100,0

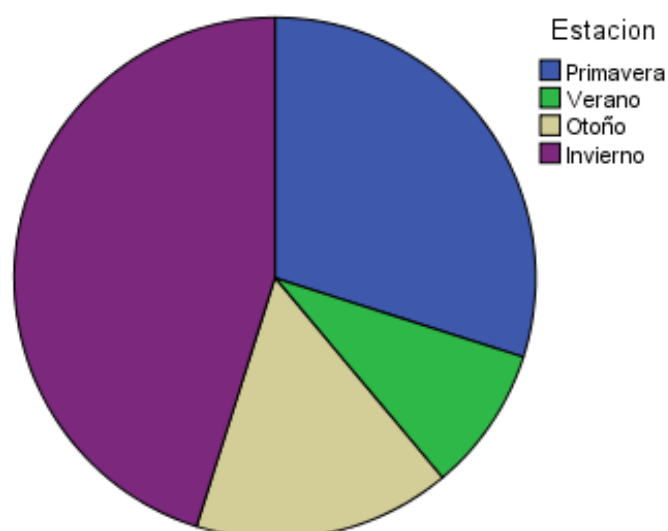


Figura 16: Distribución de los casos globales por estaciones.

Tabla 7: Distribución de los casos globales incluidos en la Fase I del estudio por meses

Mes	Casos	Porcentaje
Enero	63	11,6
Febrero	86	15,8
Marzo	102	18,7
Abril	51	9,4
Mayo	56	10,3

Junio	39	7,2
Julio	25	4,6
Agosto	5	0,9
Septiembre	4	0,7
Octubre	20	3,7
Noviembre	35	6,4
Diciembre	59	10,8
Total	545	100,0

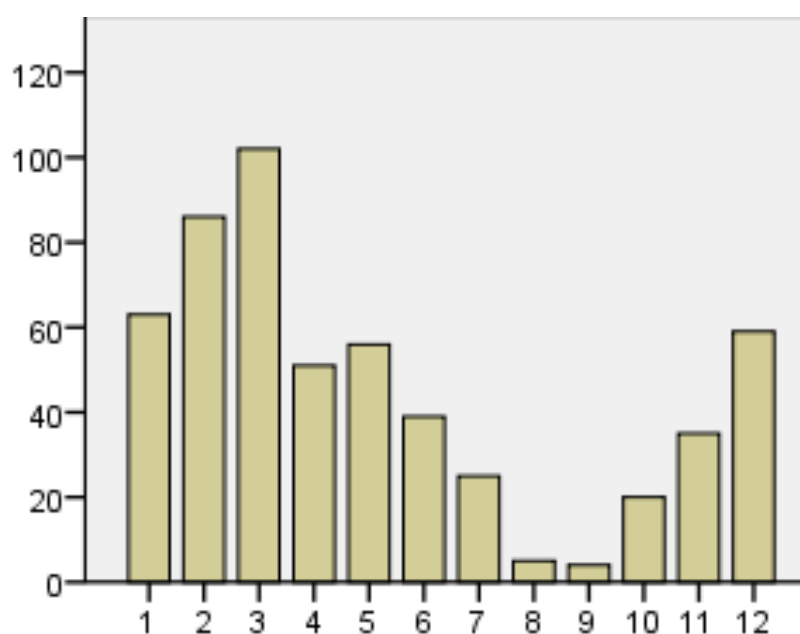


Figura 17: Distribución de los casos globales incluidos en la Fase I del estudio por meses.

Caracterización molecular

Se realizó caracterización molecular del *S. pyogenes* mediante secuenciación del gen *emm* de aproximadamente un 20% de los pacientes de la población global aleatoriamente.

Los tipos *emm* de los *S. pyogenes* obtenidos se muestran en la tabla 8.

Los tipos *emm* más frecuentemente detectados fueron por orden de frecuencia *emm6*, *emm1* y *emm75*.

Tabla 8: Distribución de los tipos *emm* de *S. pyogenes* en la población global incluida en la Fase I del estudio.

Tipos <i>emm</i>	Frecuencia	Porcentaje
1	25	20,2
2	3	2,4
3	3	2,4
4	5	4,0
6	34	27,4
9	1	0,8
12	6	4,8
22	1	0,8
28	10	8,1
44	1	0,8
48	3	2,4
75	18	14,5
77	2	1,6
87	4	3,2
89	8	6,5
Total	124	100,0

Si analizamos la distribución anual, observamos que en 2011 y 2012 los tipos *emm* más frecuentes fueron *emm6* y *emm1*, en 2013 *emm75* y en 2014 y en 2015 *emm1*.

Tabla 9: Distribución anual de los tipos *emm* de *S. pyogenes* en la población global incluida en la Fase I del estudio.

Tipos <i>emm</i>	2011		2012		2013		2014		2015	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	6	27,3	5	12,2	1	4,8	7	31,8	6	33,3
2	0	0,0	1	2,4	2	9,5	0	0,0	0	0,0
3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	13,6	0	0,0
4	0	0,0	4	9,8	0	0,0	1	4,5	0	0,0

6	8	36,4	23	56,1	2	9,5	0	0,0	1	5,6
9	0	0,0	0	0,0	1	4,8	0	0,0	0	0,0
12	0	0,0	1	2,4	0	0,0	4	18,2	1	5,6
22	1	4,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
28	0	0,0	4	9,8	4	19,0	2	9,1	0	0,0
44	1	4,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
48	0	0,0	0	0,0	1	4,8	0	0,0	2	11,1
75	0	0,0	3	7,3	7	33,3	4	18,2	4	22,2
77	2	9,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
87	0	0,0	0	0,0	1	4,8	1	4,5	2	11,1
89	4	18,2	0	0,0	2	9,5	0	0,0	2	11,1
Total evaluados	22	100	41	100	21	100	22	100	18	100

Coinfección

En 451 de 545 pacientes (82,8%) únicamente se aisló *S. pyogenes*. En el resto de los pacientes (18,2%) tuvo lugar una coinfección con otro germen, siendo el más frecuentemente descrito *S. aureus* seguido de *Haemophilus influenzae* (tabla 10).

Tabla 10: Distribución de las coinfecciones en el total de los casos incluidos en la Fase I del estudio.

Coinfección	Casos	Porcentaje
No	451	82,8
<i>S. aureus</i>	50	9,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	26	4,8
<i>S. pneumoniae</i>	6	1,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	0,9
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0,2
Otros	6	1,1
Total	545	100,0

5.1.2 Descripción de la población seleccionada

Se realizó contacto telefónico y revisión de historias clínicas de los 545 casos de OMA a *S. pyogenes* confirmados para recoger variables epidemiológicas y clínicas.

Se pudieron recoger la totalidad de los datos correspondientes a 274 casos de Otitis Media Aguda a *S. pyogenes*.

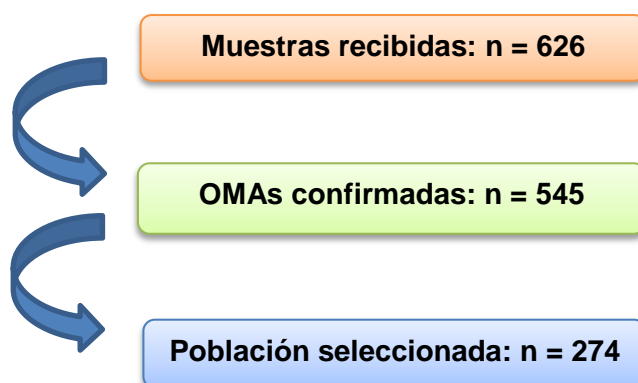


Figura 18: Diagrama de flujo de los pacientes seleccionados en la Fase I del estudio.

La validez de la población seleccionada fue correcta, presentando una distribución muy similar a la de la población global en cuanto a la edad, sexo o estacionalidad.

5.1.3 Factores que influyen en el desarrollo de Otitis Media Aguda dependientes del paciente

Las frecuencias de los factores relacionados con el desarrollo de OMA atribuibles al paciente se exponen en la tabla 11.

Tabla 11: Frecuencia de los factores dependientes del paciente relacionados con OMA en la población seleccionada.

Factores dependientes del paciente	Casos	Porcentaje
Alergia	28	10,2
Atopia	95	34,7
Asma	45	16,4
RGE*	23	8,4
Ronquido	89	32,5

Resultados

Respiración bucal	84	30,7
Hipoacusia	51	18,6
Retraso del lenguaje	41	15,0
Hipertrofia adenoidea	65	23,7
- Adenoidectomía previa	25	9,1
- Hipertrofia adenoidea sin adenoidectomía	40	14,6
Colocación previa de DTT**	28	10,2
Recién nacido pretérmino	10	3,6
Alteraciones craneofaciales	4	1,4
Inmunodeficiencias	0	0

*RGE: reflujo gastroesofágico. **DTT: drenajes transtimpánicos

El 18,6% de los pacientes presentaban sensación persistente de hipoacusia fuera de los episodios de OMA (referida por los padres o profesores en el caso de los pacientes que no lo verbalizaran). Este síntoma, puede ser un indicativo indirecto de patología otológica previa.

En el 15% de los pacientes se observó cierto grado de retraso del lenguaje (comparativamente respecto a sus coetáneos).

En cuanto a los signos y síntomas relacionados con la hipertrofia adenoidea, el 32,5% de los pacientes analizados presentaban ronquido habitual y el 30,7% respiración bucal.

En la historia clínica de 65 pacientes (23,7%) constaba el diagnóstico realizado por un facultativo de hipertrofia adenoidea de los cuales a 25 se les había practicado una adenoidectomía previa a la OMA a *S. pyogenes* a estudio (9,1% de los pacientes de la población seleccionada). Por lo tanto, en el momento de la OMA a estudio 40 pacientes con hipertrofia adenoidea no estaban adenoidectomizados (14,6% de la población seleccionada) (tabla 11).

El 16,8% de los pacientes han sido intervenidos para colocación de tubos de drenajes transtimpánicos (DTT), el 10,2% previo a la obtención de la muestra.

Diez casos (3,6%) fueron recién nacidos pretérminos (nacidos antes de la 37 semana de gestación). Cuatro casos presentaron alteraciones craneofaciales que podrían comprometer la anatomía del oído medio y/o la trompa de Eustaquio (fisura palatina, síndrome de Down, microcefalia y paladar muy estrecho). No constaba en ninguna historia clínica el diagnóstico de inmunodeficiencia (Tabla 11).

5.1.4 Factores ambientales que influyen en el desarrollo de Otitis Media Aguda

En lo que respecta a los factores no dependientes propiamente del paciente, las frecuencias se exponen en las tablas 12 y 13.

Tabla 12: Frecuencias de los factores ambientales relacionados con OMA en la población seleccionada.

Factores ambientales	Casos	Porcentaje
Guardería	179	65,3
Exposición al humo del tabaco en domicilio	66	24,1
Lactancia materna al menos 4 meses	191	69,7
Uso de chupete	213	77,7
Vacunación correcta	266	97,1
Vacuna antineumocócica administrada	222	81,0
IVRS* de repetición	82	29,9
Familiar de 1º grado con OMA** de repetición	107	39,1
Hermanos	219	79,9
Hermano mayor	142	51,8

*IVRS: infección vía respiratoria de repetición; **OMA: otitis media aguda

Tabla 13: Número de hermanos de los integrantes de la población seleccionada.

Número de hermanos	Casos	Porcentaje
0	55	20,1
1	161	58,8
2	51	18,6
3	7	2,6
Total	274	100,0

5.1.5 Episodios previos de Otitis Media Aguda

La exposición de los resultados se estructura a partir de estas tres definiciones:

-OMAs previas/ OMA de repetición:

Antecedente de haber padecido algún episodio previo de OMA de cualquier etiología.

-Otitis Media Aguda Recurrente (OMAR):

Se considera OMA recurrente cuando han padecido al menos 3 episodios de OMA de cualquier etiología en 6 meses, o al menos 5 en 1 año.

-OMAs previas a *S. pyogenes*:

Antecedente de haber padecido algún episodio previo de OMA a *S. pyogenes*.

Episodios previos de otitis media aguda/ otitis media aguda de repetición:

249 de los 274 pacientes (90,9%) habían padecido episodios previos de OMA de cualquier etiología (tabla 14).

Tabla 14: Frecuencia de pacientes con OMA de repetición en la población seleccionada

Episodios previos de Otitis media aguda	Casos	Porcentaje
No	25	9,1
Sí	249	90,9
Total	274	100,0

Si se analiza de manera ordinal la frecuencia de los episodios de OMA previos al que es objeto de estudio, observamos que 140 pacientes habían padecido entre 1 y 4 episodios previos de OMA, 62 pacientes entre 5 y 9 episodios de OMA y 47 casos 10 o más (tabla 15 y figura 19).

Tabla 15: Frecuencia de pacientes con antecedente de episodios previos de OMA en la población seleccionada.

Episodios previos de Otitis media aguda	Casos	Porcentaje
0	25	9,1
1-4	140	51,1
5-9	62	22,6

10 o más	47	17,2
Total	274	100,0

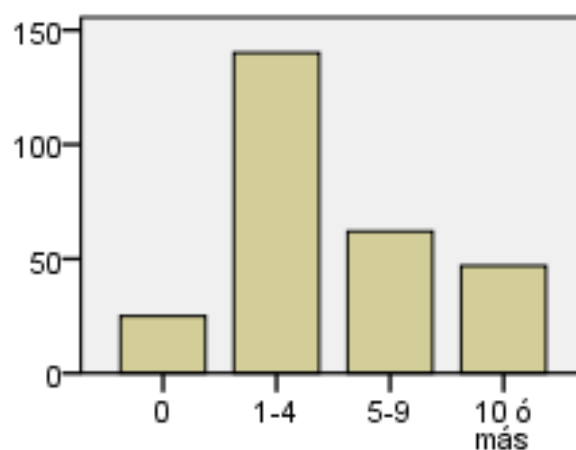


Figura 19: Representación gráfica de la frecuencia de pacientes con antecedentes de episodios previos de Otitis Media Aguda en la población seleccionada.

En 16 pacientes (5,8%) el primer episodio de OMA de cualquier etiología tuvo lugar antes de los 6 meses de edad (tabla 16).

Tabla 16: Frecuencia de pacientes de la población seleccionada que padecieron el primer episodio de OMA antes de los 6 meses de edad.

Episodio de Otitis media aguda antes de los 6 meses de edad	Casos	Porcentaje
No	258	94,2
Sí	16	5,8
Total	274	100,0

Otitis Media Aguda Recurrente (OMAR):

En nuestra muestra, 86 de 274 pacientes (31,4%) cumplían criterios de Otitis Media Aguda Recurrente (OMAR), presentando al menos tres episodios de OMA de cualquier etiología en 6 meses o al menos cinco en un año (Figura 20).

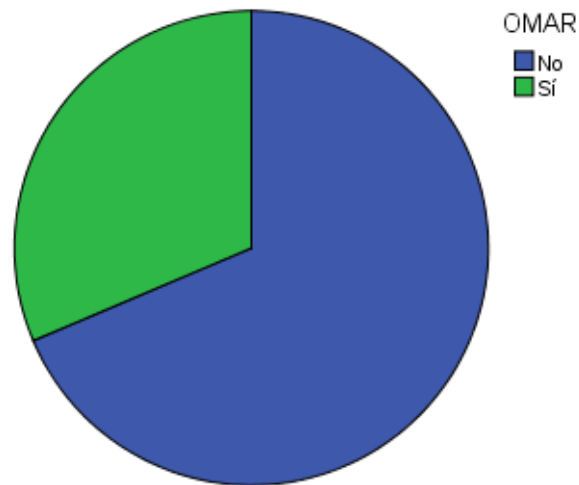


Figura 20: Frecuencia de los pacientes con Otitis Media Aguda Recurrente en la población seleccionada.

Episodios previos de otitis media aguda a *S. pyogenes*:

66 de los 274 pacientes de nuestra muestra (24,1%) habían padecido al menos una OMA previa por *S. pyogenes*. El 75,9% de los casos solo habían padecido la OMA a *S. pyogenes* objeto de estudio (Figura 21).

La frecuencia de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* se describe en la tabla 17.

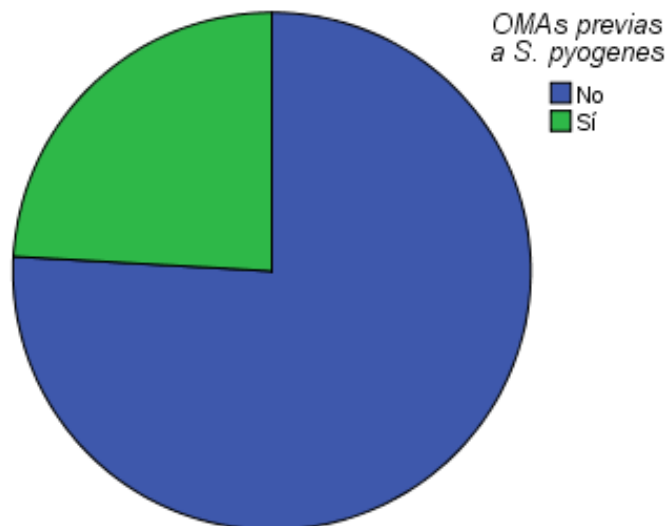


Figura 21: Frecuencia de los pacientes con episodios previos de OMA a *S. pyogenes* en la población seleccionada.

Tabla 17: Frecuencia de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* en los pacientes con en la población seleccionada.

Episodios previos de otitis media aguda a <i>S. pyogenes</i>	Casos	Porcentaje
0	208	75,9
1	56	20,4
2	4	1,5
3	3	1,1
4	1	0,4
5	1	0,4
6	1	0,4
Total	274	100,0

5.1.6 Tipos *emm* de *Streptococcus pyogenes*

Los tipos *emm* de *S. pyogenes* de los casos de la población seleccionada se detallan en la tabla 18. Los más frecuentemente identificados fueron *emm6*, *emm1* y *emm75*.

Tabla 18: Distribución de los tipos *emm* de *S. pyogenes* en la población seleccionada.

Tipos <i>emm</i>	Frecuencia	Porcentaje
1	22	19,8
2	2	1,8
3	2	1,8
4	5	4,5
6	29	26,1
9	1	0,9
12	6	5,4
28	9	8,1
44	1	0,9
48	3	2,7

75	19	17,1
77	2	1,8
87	3	2,7
89	7	6,3
Total	111	100,0

5.1.7 Coinfección

En 225 de 274 pacientes únicamente se aisló *S. pyogenes* en la muestra de exudado ótico. En el resto de los pacientes (17,9%) tuvo lugar una coinfección con otro germen, siendo el más frecuentemente descrito *S. aureus* seguido de *Haemophilus influenzae* (tabla 19).

Tabla 19: Distribución de las coinfecciones en la población seleccionada.

Coinfección	Casos	Porcentaje
No	225	82,1
<i>S. aureus</i>	23	8,4
<i>Haemophilus influenzae</i>	14	5,1
<i>S. pneumoniae</i>	5	1,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1,1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0,4
Otros	3	1,1
Total	274	100,0

En las tablas 20-23 se exponen los datos epidemiológicos de los pacientes con las coinfecciones más frecuentes, *H. influenzae* y *S. aureus*.

No hay diferencias en cuanto al sexo, edad o estacionalidad entre los pacientes con OMA a *S. pyogenes* y los pacientes con OMA a *S. pyogenes* y alguno de estos dos gérmenes.

Tabla 20: Distribución del sexo, edad y estacionalidad en los pacientes con OMA a *S. pyogenes* y los tipos de coinfección más frecuentes

		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pyogenes</i> + <i>H. influenzae</i>		<i>S. pyogenes</i> + <i>S. aureus</i>		p
		n	%	n	%	n	%	
Sexo	Varones	107	47,6	6	42,9	10	43,5	0,88*
	Mujeres	118	52,4	8	57,1	13	56,5	
Edad (meses)		Mediana (Rango)		Mediana (Rango)		Mediana (Rango)		0,09**
		30 (0-132)		18 (13-55)		27 (6-111)		
Estacionalidad		n	%	n	%	n	%	
Primavera		59	26,2	5	35,7	6	26,1	0,99*
Verano		21	9,3	1	7,1	2	8,7	
Otoño		37	16,4	2	14,3	3	13	
Invierno		108	48	6	42,9	12	52,2	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson, **Análisis mediante prueba Kruskal Wallis,

La distribución de los factores dependientes del paciente que influyen en el desarrollo de OMA también es similar en los tres grupos.

Tabla 21: Distribución de los factores dependientes del paciente en los pacientes con OMA a *S. pyogenes* y los tipos de coinfección más frecuentes

		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pyogenes</i> + <i>H. influenzae</i>		<i>S. pyogenes</i> + <i>S. aureus</i>		p*
		n	%	n	%	n	%	
Alergia	No	204	90,7	12	85,7	19	82,6	0,42
	Sí	21	9,3	2	14,3	4	17,4	
Atopia	No	150	66,7	9	64,3	13	56,5	0,62
	Sí	75	33,3	5	35,7	10	43,5	
Asma	No	190	84,4	13	92,9	16	69,6	0,12
	Sí	35	15,6	1	7,1	7	30,4	
Reflujo gastroesofágico	No	205	91,1	12	85,7	22	95,7	0,58
	Sí	20	8,9	2	14,3	1	4,3	

Ronquido	No	149	66,2	13	92,9	14	60,9	0,10
	Sí	76	33,8	1	7,1	9	39,1	
Respiración bucal	No	153	68,0	13	92,9	17	73,9	0,13
	Sí	72	32,0	1	7,1	6	26,1	
Hipertrofia adenoidea	No	171	76,0	9	64,3	19	82,6	0,45
	Sí	54	24,0	5	35,7	4	17,4	
Adenoidectomizados	No	201	89,3	13	92,9	23	100	0,24
	Sí	24	10,7	1	7,1	0	0,0	
Hipertrofia adenoidea sin adenoidectomía	No	195	86,7	10	71,4	19	82,6	0,27
	Sí	30	13,3	4	28,6	4	17,4	
Intervenidos de DTT**	No	200	88,9	12	85,7	23	100	0,22
	Sí	25	11,1	2	14,3	0	0,0	
Hipoacusia subjetiva	No	186	82,7	11	78,6	16	69,6	0,30
	Sí	39	17,3	3	21,4	7	30,4	
Retraso lenguaje	No	191	84,9	12	85,7	20	87,0	0,96
	Sí	34	15,1	2	14,3	3	13,0	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **DTT: drenajes transtimpánicos.

No hay diferencias importantes en cuanto a la distribución de los factores ambientales, excepto mayor frecuencia de alimentación con lactancia materna y de asistencia a la guardería en el caso de los pacientes con coinfección con *H. influenzae* ($p < 0,05$), o menor frecuencia de infecciones respiratorias superiores de repetición ($p < 0,05$).

Tabla 22: Distribución de los factores ambientales en los pacientes con OMA a *S. pyogenes* y los tipos de coinfección más frecuentes

		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pyogenes</i> + <i>H. influenzae</i>		<i>S. pyogenes</i> + <i>S. aureus</i>		p*
		n	%	n	%	n	%	
Asistencia a guardería	No	79	35,1	1	7,1	11	47,8	0,04
	Sí	146	64,9	13	92,9	12	52,2	
Exposición a tabaco	No	171	76,0	13	92,9	18	78,3	0,34
	Sí	54	24,0	1	7,1	5	21,7	

Lactancia materna	No	64	28,4	1	7,1	11	47,8	0,03
	Sí	161	71,6	13	92,9	12	52,2	
Uso de chupete	No	48	21,3	4	28,6	6	26,1	0,73
	Sí	177	78,7	10	71,4	17	73,9	
Vacunación correcta	No	7	3,1	0	0,0	1	4,3	0,75
	Sí	218	96,9	14	100	22	95,7	
Vacunación antineumocócica	No	45	20,0	3	21,4	4	17,4	0,94
	Sí	180	80,0	11	78,6	19	82,6	
IVRS de repetición**	No	152	67,6	14	100	15	65,2	0,04
	Sí	73	32,4	0	0,0	8	34,8	
Familiar con antecedente de otitis	No	135	60,0	10	71,4	17	73,9	0,32
	Sí	90	40,0	4	28,6	6	26,1	
Tiene hermanos	No	49	21,8	2	14,3	3	13,0	0,51
	Sí	176	78,2	12	85,7	20	87,0	
Tiene hermano mayor	No	107	47,6	8	57,1	10	43,5	0,72
	Sí	118	52,4	6	42,9	13	56,5	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **IVRS: infección de vía aérea superior.

No hay diferencias en cuanto a la distribución de pacientes con OMAR o con episodios previos de OMA a *S. pyogenes* en los tres grupos.

Tabla 23: Distribución de la frecuencia de pacientes con OMA Recurrente o pacientes con episodios previos de OMA a *S. pyogenes* en los pacientes con OMA a *S. pyogenes* y los tipos de coinfección más frecuentes

		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pyogenes</i> + <i>H. influenzae</i>		<i>S. pyogenes</i> + <i>S. aureus</i>		p*
		n	%	n	%	n	%	
Otitis Media Aguda Recurrente	No	155	68,9	6	42,9	18	78,3	0,07
	Sí	70	31,1	8	57,1	5	21,7	
Episodios previos de Otitis Media Aguda a <i>S. pyogenes</i>	No	171	76,0	9	64,3	20	87,0	0,28
	Sí	54	24,0	5	35,7	3	13,0	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson

5.1.8 Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con el sexo y la edad

No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo entre los pacientes con criterios de OMAR y aquellos que no los cumplen ($p=0,36$), pero sí en cuanto a la edad, presentando, como es esperable, una mediana de edad significativamente mayor los pacientes con OMAR, ya que con la edad aumenta la probabilidad de padecer más episodios de OMA.

Tabla 24: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con el sexo y la edad

		Otitis Media Aguda Recurrente				p
		No		Sí		
		n	%	n	%	
Sexo	Varones	85	45,2	44	51,2	0,36*
	Mujeres	103	54,8	42	48,8	
Edad (meses)		Mediana	Rango	Mediana	Rango	0,02**
		25	0-132	35	2-137	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson. **Análisis mediante prueba U de Mann-Whitney.

5.1.9 Correlación entre Otitis Media Aguda Recurrente y factores dependientes del paciente

En cuanto a la relación entre los factores que influyen en el desarrollo de OMA dependientes del paciente y la OMAR, los datos se exponen en la tabla 25.

No se observa un aumento de frecuencia de OMAR estadísticamente significativa en los pacientes con asma, alergia y atopia, pero sí en los pacientes con historia de reflujo gastroesofágico ($p=0,02$).

Entre los casos con hipertrofia adenoidea (con o sin adenoidectomía) o con síntomas indirectos de hipertrofia adenoidea, como la respiración bucal, el porcentaje de pacientes con OMAR es significativamente mayor ($p<0,05$). El ronquido habitual está presente con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con OMAR pero la diferencia está en el límite estadístico.

Entre los pacientes adenoidectomizados y en los intervenidos para colocación de drenajes transtimpánicos, el porcentaje de pacientes con OMAR es significativamente mayor ($p<0,05$).

En el grupo de pacientes con sensación subjetiva de hipoacusia también es mayor la frecuencia de OMAR ($p < 0,05$), no así entre los que presentaron retraso en la adquisición del lenguaje.

En el modelo multivariante, el reflujo gastroesofágico, la hipertrofia adenoidea sin adenoidectomizar, la adenoidectomía previa y la hipoacusia subjetiva se mantienen como factores de riesgo significativos.

Tabla 25: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con los factores dependientes del paciente

		Otitis Media Aguda Recurrente				p	Univariado OR (IC=95%)	Multivariado OR (IC=95%)
		No		Sí				
		n	%	n	%			
Alergia	No	168	89,4	78	90,7	0,73*	0,86 (0,36- 2,04)	
	Sí	20	10,6	8	9,3			
Atopia	No	124	66,0	55	64,0	0,75*	1,09 (0,64-1,86)	
	Sí	64	34,0	31	36,0			
Asma	No	158	84,0	71	82,6	0,79*	1,11 (0,56-2,19)	
	Sí	30	16,0	15	17,4			
Reflujo gastroesofágico	No	177	94,1	74	86,0	0,02*	2,61 (1,10-6,18)	
	Sí	11	5,9	12	14,0			
Ronquido	No	134	71,3	51	59,3	0,05*	1,70 (0,99-2,90)	
	Sí	54	28,7	35	40,7			
Respiración bucal	No	139	73,9	51	59,3	0,01*	1,95 (1,13-3,34)	
	Sí	49	26,1	35	40,7			
Hipertrofia adenoidea	No	159	84,6	50	58,1	0,00*	3,95 (2,20-7,07)	
	Sí	29	15,4	36	41,9			
Adenoidectomía	No	178	94,7	71	82,6	0,00*	3,76 (1,61-8,76)	
	Sí	10	5,3	15	17,4			
Hipertrofia adenoidea sin adenoidectomía	No	169	89,9	65	75,6	0,00*	2,87 (1,45-5,69)	
	Sí	19	10,1	21	24,4			
Intervenidos de DTT	No	177	94,1	69	80,2	0,00*	3,96 (1,77-8,90)	
	Sí	11	5,9	17	19,8			

Hipoacusia subjetiva	No	168	89,4	55	64,0			
	Sí	20	10,6	31	36,0	0,00*	4,73 (2,50-8,97)	3,92 (1,96-7,81)
Retraso del lenguaje	No	163	86,7	70	81,4			
	Sí	25	13,3	16	18,6	0,25*	1,49 (0,75-2,96)	
RNPT	No	182	96,8	82	95,3			
	Sí	6	3,2	4	4,7	0,51**	1,48 (0,41-5,38)	
Alteraciones craneofaciales	No	185	98,4	85	98,8			
	Sí	3	1,6	1	1,2	1,00**	0,725 (0,74-7,08)	

DTT: drenajes transtimpánicos; RNPT: recién nacido pretérmino; *Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Análisis mediante prueba exacta de Fisher

El haber padecido la primera OMA antes de los seis meses de vida no aumenta significativamente la frecuencia de OMA recurrente ($p=0,59$) (tabla 26).

Tabla 26: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con padecer un episodio de otitis media aguda antes de los seis meses de vida.

		Otitis Media Aguda Recurrente				p	OR (IC=95%)
		No		Sí			
		n	%	n	%		
Otitis media aguda antes de los 6 meses de vida	No	178	94,7	80	93	0,59*	1,33 (0,47-3,80)
	Sí	10	5,3	6	7		

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrada de Pearson

Los pacientes con episodios previos de OMA a *S. pyogenes* tienen una frecuencia significativamente mayor de OMAR ($p<0,05$) (tabla 27), siendo la distribución de las frecuencias significativamente diferente entre ambos grupos ($p<0,05$) (Figura 22).

Estos resultados son esperables, en cuanto a que el concepto OMAR incluye varios episodios previos de OMA de cualquier etiología.

Tabla 27: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con el antecedente de episodios previos de OMA a *S. pyogenes*.

		Otitis Media Aguda Recurrente				p
		No		Sí		
		n	%	n	%	
Episodios previos de otitis media aguda a <i>S. pyogenes</i>	No	156	83	52	60,5	0,00*
	Sí	32	17	34	39,5	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrada de Pearson

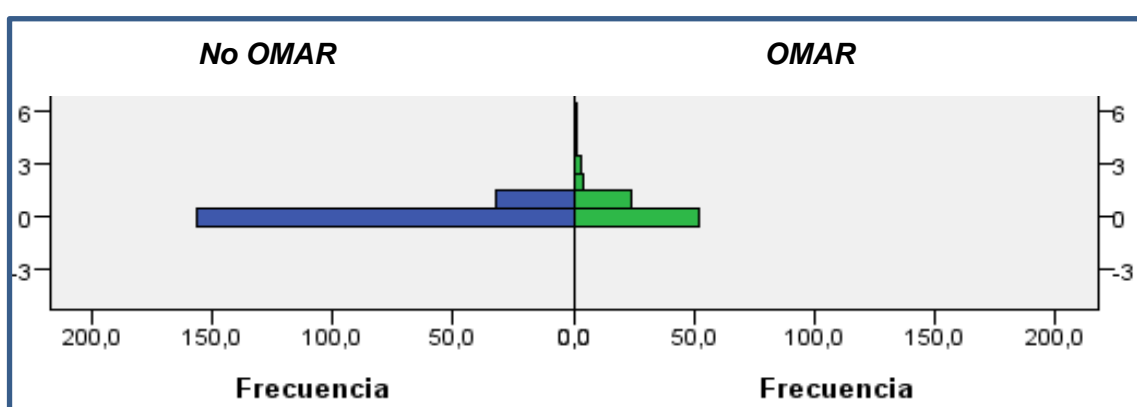


Figura 22: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con el antecedente de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* (U de Mann Whitney). Se muestra la cantidad de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* entre los pacientes con y sin OMAR

La frecuencia de coinfección en los casos analizados es similar entre los pacientes con criterios de OMAR y los que no los cumplen ($p=0,83$).

Tabla 28: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con la coinfección.

		Otitis Media Aguda Recurrente				p*
		No		Sí		
		n	%	n	%	
Coinfección	No	155	82,4	70	81,4	0,83*
	Sí	33	17,6	16	18,6	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson

5.1.10 Correlación entre Otitis Media Aguda Recurrente y factores ambientales

Los datos de la relación entre los factores que influyen en el desarrollo de OMA ambientales, o no dependientes del paciente, y la OMAR, se exponen en la tabla 29.

Tabla 29: Correlación de la Otitis Media Aguda Recurrente con los factores ambientales.

		Otitis Media Aguda Recurrente				p	Univariado OR (IC=95%)	Multivariado OR (IC=95%)
		No		Sí				
		n	%	n	%			
Asistencia a guardería	No	67	35,6	28	32,6	0,62*	1,15 (0,67-1,97)	
	Sí	121	64,4	58	67,4			
Exposición a tabaco	No	139	73,9	69	80,2	0,26*	0,70 (0,37-1,30)	
	Sí	49	26,1	17	19,8			
Lactancia materna	No	57	30,3	26	30,2	0,99*	1,00 (0,58-1,75)	
	Sí	131	69,7	60	69,8			
Uso de chupete	No	42	22,3	19	22,1	0,96*	1,01 (0,55-1,87)	
	Sí	146	77,7	67	77,9			
Vacunación correcta	No	6	3,2	2	2,3	1,00**	1,38 (0,27-7,00)	
	Sí	182	96,8	84	97,7			
Vacunación anti-neumocócica	No	29	15,4	23	26,7	0,03*	0,50 (0,02-0,92)	0,49 (0,26-0,92)
	Sí	159	84,6	63	73,3			
IVRS*** de repetición	No	136	72,3	56	65,1	0,23*	1,40 (0,81-2,42)	
	Sí	52	27,7	30	34,9			
Familiar con antecedente de otitis	No	117	62,2	50	58,1	0,52*	1,19 (0,70-2,00)	
	Sí	71	37,8	36	41,9			
Tiene hermanos	No	35	18,6	20	23,3	0,37*	0,75 (0,40-1,40)	
	Sí	153	81,4	66	76,7			
Tiene hermano mayor	No	82	43,6	50	58,1	0,03*	0,56 (0,33-0,93)	0,55 (0,32-0,93)
	Sí	106	56,4	36	41,9			

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Análisis mediante prueba exacta de Fisher; IVRS: infección de vías respiratorias altas.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la asistencia a la guardería, exposición al humo del tabaco en domicilio, lactancia materna durante al menos cuatro meses, uso rutinario del chupete o padecer infecciones de vías respiratorias superiores y la frecuencia de pacientes con OMAR ($p>0,05$).

En cuanto al estado de la vacunación, dado que casi la totalidad de los pacientes de la muestra están correctamente vacunados no se pueden obtener resultados significativos. En cambio el porcentaje de OMAR fue significativamente menor en los pacientes vacunados con la vacuna antineumocócica ($p=0,03$).

El tener familiares de primer grado con historia de otitis de repetición no aumentó significativamente la frecuencia de OMAR ($p>0,05$). No hay diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que tienen o no hermanos y la frecuencia de OMAR ($p>0,05$). En cambio en el grupo de pacientes que tienen hermano mayor la frecuencia de OMAR es significativamente menor ($p=0,03$).

No hay cambios relevantes al utilizar el análisis multivariante.

Utilizando la prueba U de Mann Whitney se observa que no hay diferencias en la distribución del número de hermanos entre los dos grupos (tabla 30).

Tabla 30: Distribución del número de hermanos en los pacientes con y sin Otitis Media Aguda Recurrente

	Otitis Media Aguda Recurrente				p*
	No		Sí		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Número de hermanos	1	0-3	1	0-3	0,95

**Análisis mediante prueba U de Mann-Whitney

5.1.11 Correlación del antecedente de episodios previos de Otitis Media Aguda a *S. pyogenes* con el sexo o la edad.

No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo entre los pacientes con episodios previos de OMA a *S. pyogenes* y aquellos que no habían padecido ninguna OMA previa por este germen ($p=0,56$). Tampoco existe una diferencia significativa en cuanto a la mediana de edad entre ambos grupos ($p=0,37$).

Tabla 31: Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* con la edad o el sexo.

		Episodios previos de Otitis Media Aguda a <i>S. pyogenes</i>				p
		No		Sí		
		n	%	n	%	
Sexo	Varones	100	48,1	29	43,9	0,56*
	Mujeres	108	51,9	37	56,1	
Edad (meses)		Mediana	Rango	Mediana	Rango	0,37**
		27	0-137	31	6-117	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Análisis mediante prueba U de Mann-Whitney

5.1.12 Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* con los factores dependientes del paciente relacionados con OMA.

En cuanto a la relación entre los factores que influyen en el desarrollo de OMA dependientes del paciente y el antecedente de episodios previos de OMA a *S. pyogenes*, los datos se exponen en la tabla 32.

Tabla 32: Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* con los factores dependientes del paciente relacionados con OMA.

		Episodios previos de Otitis Media Aguda a <i>S. pyogenes</i>				p	Univariante OR (IC=95%)	Multivariante OR (IC=95%)
		No		Sí				
		n	%	n	%			
Alergia	No	189	90,9	57	86,4	0,29*	1,57 (0,67-3,66)	
	Sí	19	9,1	9	13,6			
Atopia	No	129	62,0	50	75,8	0,01*	0,52 (0,28-0,98)	
	Sí	79	38,0	16	24,2			
Asma	No	175	84,1	54	81,8	0,68*	1,18 (0,57-2,44)	
	Sí	33	15,9	12	18,2			
RGE	No	190	91,3	61	92,4	0,78*	0,86 (0,31-2,43)	
	Sí	18	8,7	5	7,6			

Ronquido	No	140	67,3	45	68,2			
	Sí	68	32,7	21	31,8	0,89*	0,96 (0,53-1,74)	
Respiración bucal	No	146	70,2	44	66,7			
	Sí	62	29,8	22	33,3	0,59*	1,18 (0,65-2,13)	
Hipertrofia adenoidea	No	160	76,9	49	74,2			
	Sí	48	23,1	17	25,8	0,65*	1,15 (0,61-2,19)	
Adenoidectomía	No	189	90,9	60	90,9			
	Sí	19	9,1	6	9,1	0,99*	0,99 (0,38-2,60)	
Hipertrofia adenoidea sin adenoidectomía	No	179	86,1	55	83,3			
	Sí	29	13,9	11	16,7	0,58	1,23 (0,58- 2,63)	
Intervenidos DTT	No	189	89,4	60	90,9			
	Sí	22	10,6	6	9,1	0,73*	0,84 (0,33-2,18)	
Hipoacusia subjetiva	No	176	84,6	47	71,2			
	Sí	32	15,4	19	28,8	0,01*	2,22 (1,16-4,27)	2,34 (1,21-4,57)
Retraso del lenguaje	No	176	84,6	57	86,4			
	Sí	32	15,4	9	13,6	0,73*	0,87 (0,39-1,93)	
RNPT <37 semanas	No	200	96,2	64	97,0			
	Sí	8	3,8	2	3,0	1,00**	0,78 (0,16-3,77)	
Alteraciones craneofaciales	No	204	98,1	66	100,0			
	Sí	4	1,9	0	0,0	0,57**	0,76 (0,70-0,81)	

RGE: reflujo gastroesofágico; DTT: drenajes transtimpánicos; RNPT: recién nacido pretérmino.

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Análisis mediante prueba exacta de Fisher

No se observan diferencias estadísticamente significativas para ningún factor, salvo en el caso de la atopia, presentando los pacientes atópicos significativamente menos frecuentemente episodios previos de OMA a *S. pyogenes* ($p < 0,05$).

Los pacientes con hipoacusia subjetiva, síntoma indirectamente sugestivo de patología otológica de base, presentan también episodios previos de OMA a este germen con más frecuencia ($p < 0,05$).

No hay variaciones significativas al aplicar el modelo multivariante.

La cantidad de pacientes con la primera OMA antes de los seis meses es muy pequeña y no hay ningún paciente con OMA por *S. pyogenes* de repetición que haya

padecido un episodio de OMA de cualquier etiología antes de los 6 meses de vida (tabla 33).

Tabla 33: Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* con padecer el primer episodio de OMA antes de los seis meses de vida.

	Episodios previos de Otitis Media Aguda a <i>S. pyogenes</i>				p	
	No		Sí			
	n	%	n	%		
Otitis media aguda antes de los 6 meses de vida	No	192	92,3	66	100	0,02*
	Sí	16	7,7	0	0	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrada de Pearson

La frecuencia de coinfección en los casos analizados es similar entre los pacientes que tienen antecedente de más de una OMA a *S. pyogenes* y los que no lo tienen (p=0,94) (tabla 34).

Tabla 34: Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* con la coinfección.

	Episodios previos de Otitis Media Aguda a <i>S. pyogenes</i>				p	
	No		Sí			
	n	%	n	%		
Coinfección	No	171	82,2	54	81,8	0,94*
	Sí	37	17,8	12	18,2	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el antecedente de faringoamigdalitis (FAA) previas a *S. pyogenes* y el antecedente de OMAs de repetición por este germen (p=0,97) siendo la frecuencia similar en ambos grupos.

Tabla 35: Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* con episodios previos de faringoamigdalitis a *S. pyogenes*.

	Episodios previos de Otitis Media Aguda a <i>S. pyogenes</i>				p	OR (IC=95%)	
	No		Sí				
	n	%	n	%			
Faringoamigdalitis previas a <i>S. pyogenes</i>	No	192	92,3	61	92,4	0,97*	0,98 (0,35-2,80)
	Sí	16	7,6	5	7,6		

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson.

5.1.13 Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* con los factores ambientales relacionados con OMA.

Los datos de la relación entre los factores ambientales que influyen en el desarrollo de OMA, y el antecedente de haber padecido algún episodio previo de OMA a *S. pyogenes* se exponen en la tabla 36.

Tabla 36: Correlación del antecedente de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* con los factores ambientales relacionados con OMA.

	Episodios previos de Otitis Media Aguda a <i>S. pyogenes</i>				p	Univariante OR (IC=95%)	Multivariante OR (IC=95%)
	No		Sí				
	n	%	n	%			
Asistencia a guardería	No	75	36,1	20	30,3	0,39*	1,30 (0,71-2,35)
	Sí	133	63,9	46	69,7		
Exposición a tabaco	No	157	75,5	51	77,3	0,77*	0,90 (0,47-1,75)
	Sí	51	24,5	15	22,7		
Lactancia materna	No	56	26,9	27	40,9	0,03*	0,53 (0,30-0,95)
	Sí	152	73,1	39	59,1		
Uso de chupete	No	52	25,0	9	13,6	0,05*	2,11 (0,98-4,56)
	Sí	156	75,0	57	86,4		
Vacunación correcta	No	8	3,8	0	0,0	0,20**	-
	Sí	200	96,2	66	100,0		

Resultados

Vacunación anti neumocócica	No	38	18,3	14	21,2		
	Sí	170	81,7	52	78,8	0,59*	0,83 (0,42-1,65)
IVRS*** de repetición	No	141	67,8	51	77,3		
	Sí	67	32,2	15	22,7	0,14*	0,59 (0,32-1,18)
Familiar con antecedente de otitis	No	128	61,5	39	59,1		
	Sí	80	38,5	27	40,9	0,72*	1,11 (0,63-1,95)
Tiene hermanos	No	43	20,7	12	18,2		
	Sí	165	79,3	54	81,8	0,66*	1,17 (0,58-2,38)
Tiene hermano mayor	No	98	47,1	34	51,5		
	Sí	110	52,9	32	48,5	0,53*	0,84 (0,48-1,46)

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Análisis mediante prueba exacta de Fisher;

***IVRS: infección de vías respiratorias superiores

La frecuencia de pacientes con episodios previos de OMA a *S. pyogenes* es significativamente menor en los alimentados con lactancia materna durante al menos los primeros cuatro meses de vida ($p=0,03$).

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre la asistencia a guardería, exposición al humo del tabaco en domicilio, uso rutinario del chupete o padecer infecciones de vías respiratorias superiores y la frecuencia de pacientes con antecedente de episodios previos de OMA a *S. pyogenes* ($p>0,05$).

En cuanto al estado de la vacunación, dado que casi la totalidad de los pacientes de la muestra están correctamente vacunados no se pueden obtener resultados valorables. El porcentaje de pacientes con episodios previos de OMA a *S. pyogenes* no fue significativamente diferente entre los pacientes vacunados con la vacuna antineumocócica y los no vacunados.

El antecedente de tener familiares de primer grado con historia de otitis de repetición no aumentó significativamente la frecuencia de episodios previos de OMA a este germen ($p>0,05$), ni tampoco el tener hermanos o tener un hermano mayor ($p>0,05$).

No hay cambios significativos al utilizar el análisis multivariante.

5.2 RESULTADOS DEL ESTUDIO PROSPECTIVO O FASE 2

5.2.1 Descripción de la muestra

Se marca como objetivo recoger prospectivamente un mínimo de 50 pacientes con OMA positiva a *S. pyogenes* y 50 pacientes con OMA positiva a *S. pneumoniae* que acudan a dos visitas consecutivas separadas por 6 semanas.

Inicialmente, se reclutan un total de 113 pacientes, 58 con OMA a *S. pyogenes* y 55 con OMA a *S. pneumoniae*, a los que se realiza la historia clínica.

De estos 113 pacientes, no se contabilizan para la comparación de la exploración funcional del oído 12 pacientes, 7 por falta de colaboración e imposibilidad de obtener ningún dato válido (5 con OMA a *S. pneumoniae* y 2 con OMA a *S. pyogenes*) y 5 pacientes que acudieron a la primera visita pero no a la segunda (los 5 con OMA a *S. pyogenes*).

Cuatro pacientes fueron excluidos del estudio por ser portadores de tubos de drenajes transtimpánicos.

Por lo tanto, para la valoración clínica se contabilizan los datos de 113 pacientes (58 con OMA a *S. pyogenes* y 55 con OMA a *S. pneumoniae*); y para la valoración funcional del oído de las dos visitas se contabilizan 101 pacientes (51 con OMA a *S. pyogenes* y 50 con OMA a *S. pneumoniae*) (Figura 23).

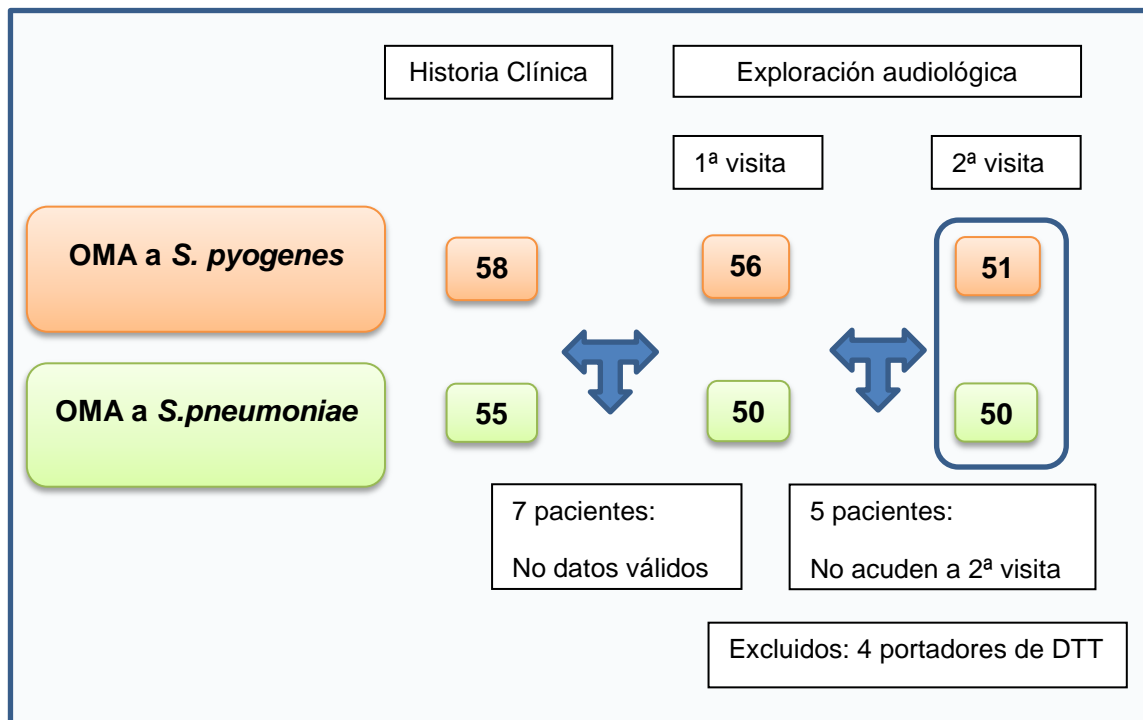


Figura 23: Diagrama de flujo de los pacientes reclutados en la Fase 2 del estudio.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de ambos grupos en cuanto al sexo o a la edad (tabla 37).

Tabla 37: Distribución de los pacientes incluidos en la Fase 2 del estudio según germen y la edad y el sexo.

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
		N	%	n	%	
Sexo	Mujeres	33	56,9	22	40	0,07*
	Varones	25	43,1	33	60	
Edad (meses)		Mediana	Rango	Mediana	Rango	0,47**
		29	1-137	36	6-165	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson. **Análisis mediante prueba U de Mann-Whitney.

La distribución de los pacientes de ambos grupos en cuanto al periodo anual, mes y estación en la que se obtuvo la muestra se expone en las tablas 38 a 40.

Tabla 38: Distribución de los pacientes incluidos en la Fase 2 del estudio según periodo anual.

Año	Otitis Media Aguda		Total	p*
	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>		
	n	n		
2013	9	7	16	0,06
2014	33	19	52	
2015	9	12	21	
2016	7	16	23	
2017	0	1	1	
Total	58	55	113	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson

Tabla 39: Distribución de los pacientes incluidos en la Fase 2 del estudio según periodo mensual.

Mes	OMA		Total	p*
	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>		
	n	n		
Enero	9	8	17	
Febrero	14	7	21	
Marzo	9	9	18	
Abril	6	9	15	
Mayo	8	7	15	
Junio	2	1	3	
Julio	0	0	0	
Agosto	0	0	0	
Septiembre	1	1	2	
Octubre	0	6	6	
Noviembre	4	4	8	
Diciembre	5	3	8	
Total	58	55	113	0,36

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson

Tabla 40: Distribución de los pacientes incluidos en la Fase 2 del estudio según periodo estacional.

Estación	OMA		Total	p*
	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>		
	n	n		
Primavera	17	18	35	
Verano	1	0	1	
Otoño	5	13	18	
Invierno	35	24	59	
Total	58	55	113	0,08

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson

Aunque esta fase del trabajo no está diseñada para el estudio epidemiológico, se observa mayor frecuencia de OMA en los meses de invierno en el grupo de *S. pyogenes*. No obstante, en el caso de *S. pneumoniae* la frecuencia también es alta en otoño y primavera. La frecuencia de casos de OMA a *S. pyogenes* reclutados es mayor en 2014, en el grupo de *S. pneumoniae*, en cambio, los casos están más repartidos en los diferentes periodos anuales. Las diferencias en cuanto a estos parámetros no son estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

5.2.2 Factores que influyen en el desarrollo de Otitis Media Aguda

No existen diferencias significativas para los factores dependientes del paciente entre ambos grupos, salvo para el asma, observándose una frecuencia menor de asmáticos en el grupo de los pacientes con OMA a *S. pyogenes* en el límite de la significación estadística ($p = 0,047$). No hay ningún recién nacido pretérmino entre los pacientes y sólo uno con alteraciones craneofaciales (tabla 41).

No existen diferencias significativas para los factores ambientales entre ambos grupos (tabla 42).

Tabla 41: Distribución de los factores del paciente relacionados con OMA en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
		n	%	n	%	
Alergia	No	55	94,8	52	94,5	1,00**
	Sí	3	5,2	3	5,5	
Atopia	No	41	70,7	34	61,8	0,32*
	Sí	17	29,3	21	38,2	
Asma	No	50	86,2	39	70,9	0,047*
	Sí	8	13,8	16	29,1	
RGE***	No	46	79,3	47	85,5	0,39*
	Sí	12	20,7	8	14,5	
Ronquido	No	37	63,8	35	63,6	0,99*
	Sí	21	36,2	20	36,4	
Respiración bucal	No	38	65,5	35	63,6	0,83*
	Sí	20	34,5	20	36,4	

Hipertrofia adenoidea	No	46	79,3	43	78,2	0,83*
	Sí	12	20,7	12	21,8	
Adenoidectomizados	No	54	93,1	48	87,3	0,30*
	Sí	4	6,9	7	12,7	
Hipertrofia adenoidea sin adenoidectomía	No	50	86,2	50	90,9	0,43*
	Sí	8	13,8	5	9,1	
Intervenidos para DTT****	No	55	94,8	48	87,3	0,20**
	Sí	3	5,2	7	12,7	
Hipoacusia subjetiva	No	44	75,9	41	74,5	0,87*
	Sí	14	24,1	14	25,5	
Retraso lenguaje	No	50	86,2	42	76,4	0,18*
	Sí	8	13,8	13	23,6	
RNPT***** < 37 semanas	No	58	100	55	100	-
	Sí	0	0	0	0	
Alteraciones craneofaciales	No	57	98,3	55	100	-
	Sí	1	1,7	0	0	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Análisis mediante prueba exacta de Fisher; ***RGE: reflujo gastroesofágico; **** DTT: drenajes transtimpánicos; ***** RNPT: recién nacido pretérmino.

Tabla 42: Distribución de los factores ambientales relacionados con OMA en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
		n	%	n	%	
Guardería	No	22	37,9	20	36,4	0,86*
	Sí	36	62,1	35	63,6	
Exposición a tabaco	No	41	70,7	31	56,4	0,11*
	Sí	17	29,3	24	43,6	
Lactancia Materna	No	11	19,0	18	32,7	0,09*
	Sí	47	81,0	37	67,3	
Uso de chupete	No	13	22,4	12	21,8	0,94*
	Sí	45	77,6	43	78,2	

Vacunación correcta	No	1	1,7	1	1,8	1,00**
	Sí	57	98,3	54	98,2	
Vacunación antineumocócica	No	11	19,0	9	16,4	0,72*
	Sí	47	81,0	46	83,6	
IVRS*** de repetición	No	38	65,5	32	58,2	0,42*
	Sí	20	34,5	23	41,8	
Familiar con antecedente de OMA**** de repetición	No	29	50,0	35	63,6	0,14*
	Sí	29	50,0	20	36,4	
Hermanos	No	20	34,5	19	34,5	0,99*
	Sí	38	65,5	36	65,5	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Análisis mediante prueba exacta de Fisher; ***IVRS: infección de vía respiratoria superior; **** OMA: otitis media aguda.

La frecuencia de los pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico en las seis semanas previas al episodio objeto de estudio fue menor en el grupo de pacientes con OMA a *S. pyogenes* pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (tabla 43).

Tabla 43: Tratamiento antibiótico en las seis semanas previas al episodio en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
		n	%	n	%	
Tratamiento antibiótico en las 6 semanas previas al episodio	No	29	50	20	36,4	0,14*
	Sí	29	50	35	63,6	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson.

5.2.3 Episodios previos de Otitis Media Aguda

En el grupo de OMA a *S. pyogenes*, la frecuencia de pacientes con antecedentes de haber padecido más de un episodio previo de OMA es significativamente menor que en el grupo de *S. pneumoniae*, siendo las medianas y rangos significativamente diferentes ($p < 0,05$) (tablas 44 y 45).

A su vez, el porcentaje de pacientes que presentan criterios de OMAR también es significativamente menor en el grupo de OMA a *S. pyogenes* ($p < 0,05$) (tabla 44).

No hay diferencias entre los dos grupos en cuanto a haber tenido la primera OMA antes de los seis meses de vida (tabla 44) ($p = 0,71$).

Tabla 44: Distribución del antecedente de episodios previos de OMA, OMA Recurrente y primer episodio de OMA antes de los 6 meses de vida en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
		n	%	n	%	
Episodios previos de Otitis Media Aguda	No	20	34,5	8	14,5	0,01*
	Sí	38	65,5	47	85,5	
Otitis Media Aguda Recurrente	No	44	75,9	31	56,4	0,03*
	Sí	14	24,1	24	43,6	
Primer episodio de Otitis Media Aguda antes de los 6 meses de edad	No	55	94,8	51	92,7	0,71**
	Sí	3	5,2	4	7,3	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Análisis mediante prueba exacta de Fisher.

Tabla 45: Distribución de la frecuencia de episodios previos de OMA en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

		Otitis Media Aguda				p*
		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
		Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Episodios previos de Otitis Media Aguda		1	0-11	3	0-16	0,01

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

5.2.4 Clínica

La mediana de días entre la obtención de la muestra y la primera visita fue de siete días en los dos grupos y de nueve días entre el inicio de los síntomas y la primera visita en los dos grupos sin observarse diferencias estadísticamente significativas (tabla 46).

Tabla 46: Distribución de los días desde el inicio del cuadro clínico y la obtención de la muestra hasta la 1ª visita.

	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Días entre el inicio del cuadro y la 1ª visita	9	5-33	9	3-37	0,82
Días entre la obtención de la muestra y la 1ª visita	7	0-10	7	2-10	0,55

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

La distribución de los síntomas clínicos entre los pacientes de ambos grupos se expone en la tabla 47.

Tabla 47: Distribución de los síntomas clínicos en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
		n	%	n	%	
Fiebre	No	37	63,8	34	61,8	0,83*
	Sí	21	36,2	21	38,2	
Rinitis	No	26	44,8	13	23,6	0,02*
	Sí	32	55,2	42	76,4	
Otalgia o llanto	No	25	43,1	14	25,5	0,049*
	Sí	33	56,9	41	74,5	
Rechazo de la alimentación	No	42	72,4	53	96,4	0,00*
	Sí	16	27,6	2	3,6	
Vómitos	No	53	91,4	53	96,4	0,44**
	Sí	5	8,6	2	3,6	
Cefalea	No	57	98,3	55	100,0	1,00**
	Sí	1	1,7	0	0,0	
Odinofagia	No	53	91,4	52	94,5	0,72**
	Sí	5	8,6	3	5,5	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Análisis mediante prueba exacta de Fisher.

Los pacientes con OMA a *S. pyogenes* mostraron otalgia o llanto y rinitis menos frecuentemente y rechazo de la alimentación más frecuentemente ($p < 0,05$) que los pacientes con OMA por *S. pneumoniae*.

No hubo diferencias estadísticamente significativas para el resto de síntomas.

Se consideran llanto y otalgia como equivalentes, ya que los lactantes no localizan el dolor correctamente.

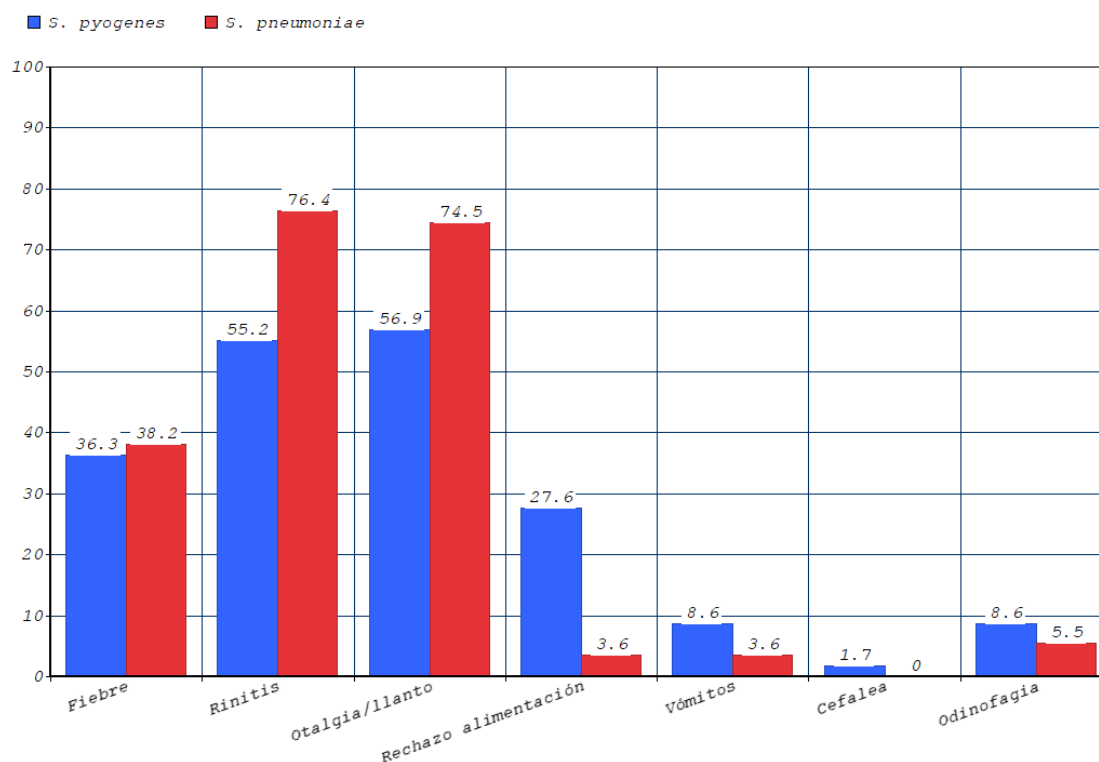


Figura 24: Distribución de los síntomas clínicos en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*

La fiebre tuvo una mediana de duración de 48 horas en ambos grupos, siendo la mediana de la fiebre máxima de 38,6°C en el grupo de OMA a *S. pyogenes* y de 38,5°C en el de OMA a *S. pneumoniae*, sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para ninguno de estos dos parámetros (tabla 48).

Tabla 48: Duración de la fiebre y fiebre máxima en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Duración de la fiebre (horas)	48	24-120	48	24-168	0,80
Fiebre máxima (°C)	38,60	37,5-40,0	38,5	37,4-40,0	0,49

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

No existe predominancia de oído en ninguno de los dos grupos. En 3 casos el episodio de OMA fue bilateral en el grupo de *S. pyogenes* y en 1 caso en el grupo de *S. pneumoniae*, sin que la diferencia sea estadísticamente significativa (tabla 49).

Tabla 49: Comparación del oído afecto y frecuencia de afectación bilateral en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

	Otitis Media Aguda				p	
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>			
	n	%	n	%		
Lado afecto	Derecho	30	51,7	31	56,4	0,62*
	Izquierdo	28	48,3	24	43,6	
Afectación bilateral	No	55	94,8	54	98,2	0,62**
	Sí	3	5,2	1	1,8	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Análisis mediante prueba exacta de Fisher.

Si excluimos los pacientes con coinfección, las diferencias observadas para la otalgia no son estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Los pacientes con OMA a *S. pyogenes* sin coinfección presentan significativamente menos frecuentemente rinitis y más frecuentemente rechazo de la alimentación (tabla 50).

No hay diferencias significativas para la duración de la fiebre o su valor máximo (tabla 51).

Tabla 50: Distribución de los síntomas clínicos en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección		
		n	%	n	%	
Fiebre	No	32	60,4	20	54,1	0,55*
	Sí	21	39,6	17	45,9	
Rinitis	No	25	47,2	8	21,6	0,01*
	Sí	28	52,8	29	78,4	
Otalgia o llanto	No	22	41,5	11	29,7	0,25*
	Sí	31	58,5	26	70,3	
Rechazo de la alimentación	No	38	71,7	36	97,3	0,00*
	Sí	15	28,3	1	2,7	
Vómitos	No	49	92,5	35	94,6	0,44**
	Sí	4	7,5	2	5,4	
Cefalea	No	52	98,1	37	100,0	1,00**
	Sí	1	1,9	0	0,0	
Odinofagia	No	48	90,6	35	94,6	0,72**
	Sí	5	9,4	2	5,4	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Análisis mediante prueba exacta de Fisher.

Tabla 51: Duración de la fiebre y fiebre máxima en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección

		Otitis Media Aguda				p*
		<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección		
		Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Duración de la fiebre (horas)		48	24-120	48	24-168	0,71
Fiebre máxima (°C)		38,60	37,5-40,0	38,5	37,5-40,0	0,79

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

No hay predominancia de oído ni diferencias en cuanto a la afectación bilateral tampoco en los pacientes con OMA sin coinfección (Tabla 52).

Tabla 52: Comparación del oído afecto y frecuencia de afectación bilateral en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección		
		n	%	n	%	
Lado afecto	Derecho	28	52,8	20	54,1	0,91*
	Izquierdo	25	47,2	17	45,9	
Afectación bilateral	No	51	96,2	36	97,3	1,00**
	Sí	2	3,8	1	2,7	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson; **Análisis mediante prueba exacta de Fisher.

5.2.5 Microbiología

Se observa mayor frecuencia de coinfección en el grupo de *S. pneumoniae* ($p < 0.05$) (tabla 53). Únicamente 5 pacientes con OMA a *S. pyogenes* presentaron coinfección. El germen asociado más frecuentemente a *S. pneumoniae* fue *H. influenzae* (tabla 54).

Tabla 53: Distribución de la coinfección en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
		n	%	n	%	
Coinfección	No	53	91,4	37	67,3	0,00*
	Sí	5	8,6	18	32,7	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson.

Tabla 54: Distribución del tipo de coinfección en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Coinfección	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
No	53	91,4	37	67,3
<i>H. Influenzae</i>	1	1,7	14	25,5
<i>M. catarrhalis</i>	1	1,7	1	1,8
<i>S. aureus</i>	1	1,7	1	1,8
<i>H. Influenzae</i>+ <i>M. catarrhalis</i>	0	0	1	1,8
<i>S. aureus</i> + <i>H. Influenzae</i>	2	3,4	1	1,8
Total	58	100	55	100

Se realiza caracterización molecular del *S. pyogenes* en aproximadamente el 30% de los pacientes de la Fase 2 o fase prospectiva del estudio (38 de 113 pacientes).

Las frecuencias de los tipos *emm* de *S. pyogenes* detectados se muestran en la tabla 55.

Tabla 55: Distribución de los tipos *emm* de *S. pyogenes* en los pacientes de la Fase prospectiva

Tipo <i>emm</i> (<i>S. pyogenes</i>)	n	Porcentaje
1	8	21,1
3	10	26,3
6	1	2,6
12	4	10,5
28	2	5,3
48	1	2,6
75	9	23,7
87	2	5,3
89	1	2,6
Total	38	100

A diferencia de la fase retrospectiva, los tipos *emm* más frecuentes entre los pacientes reclutados en el estudio prospectivo son *emm3*, *emm75* y *emm1* por orden de frecuencia.

No se observan diferencias significativas en cuanto a la clínica entre los tipos *emm* más frecuentemente detectados en esta fase.

Tabla 56: Distribución de los síntomas clínicos más frecuentes en los pacientes con los tipos *emm* de *S. pyogenes* más frecuentes.

		<i>S. pyogenes</i> (global)		<i>emm1</i>		<i>emm3</i>		<i>emm75</i>		p*
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Fiebre	No	37	63,8	6	75,0	7	70,0	5	55,6	0,84
	Sí	21	36,2	2	25,0	3	30,0	4	44,4	
Rinitis	No	26	44,8	5	62,5	4	40,0	4	44,4	0,79
	Sí	32	55,2	3	37,5	6	60,0	5	55,6	
Otalgia o llanto	No	25	43,1	4	50,0	4	40,0	4	44,4	0,98
	Sí	33	56,9	4	50,0	6	60,0	5	55,6	
Rechazo de la alimentación	No	42	72,4	6	75,0	7	70,0	5	55,6	0,76
	Sí	16	27,6	2	25,0	3	30,0	4	44,4	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson;

Tratamiento antibiótico

En cuanto al tratamiento antibiótico utilizado, es similar entre los grupos de *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*. La mayoría de los pacientes han sido tratados con amoxicilina en ambos grupos, recurriéndose a amoxicilina- ácido clavulánico en el 20% de los pacientes con *S. pyogenes* y en el 13% de los pacientes con *S. pneumoniae*. En los casos en los que ha habido coinfección con *H. influenzae* también ha sido amoxicilina el antibiótico más utilizado, pero en un porcentaje menor (tabla 57).

Tabla 57: Distribución del tratamiento antibiótico utilizado en los grupos de OMA a *S. pyogenes* sin coinfección, *S. pneumoniae* sin coinfección y ambas bacterias con coinfección con *H. influenzae*.

Tratamiento antibiótico	Otitis Media Aguda					
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección		Coinfección con <i>H. influenzae</i>	
	n	%	n	%	n	%
Sin tratamiento	3	5,7	3	8,1	1	5,3
Amoxicilina	37	69,8	28	75,7	11	57,9
Amoxicilina- clavulánico	11	20,8	5	13,5	3	15,8
Macrólido	0	0	0	0	1	5,3
Cefuroxima	1	1,9	0	0	2	10,5
Tópico	1	1,9	1	2,7	1	5,3
Total	53	100	37	100	21	100

5.2.6 Exploración funcional del oído

La exploración funcional del oído, que consta de otoscopia (realizada por el mismo observador), impedanciometría y audiometría, se ha llevado a cabo en la primera visita, realizada dentro de los 10 días siguientes a la recogida de la muestra, para evaluar el momento agudo de la OMA y en la segunda visita, realizada a las 6 semanas de la primera, para evaluar posibles secuelas.

Se han analizado los datos globales de los 2 grupos, pacientes con OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, y también excluyendo a los pacientes con algún tipo de coinfección, a fin de analizar los episodios de OMA por *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* puros.

5.2.6.1 Primera visita

Se incluyeron 101 pacientes, 51 con OMA a *S. pyogenes* y 50 con OMA a *S. pneumoniae*, aunque no en todos los pacientes se pudo obtener la totalidad de datos de cada exploración realizada por falta de colaboración.

En la primera visita, se observa que persiste la otorrea con mayor frecuencia en los pacientes con OMA a *S. pyogenes* (43,1% de los casos) ($p < 0,05$). Los datos son similares si excluimos los pacientes de ambos grupos con coinfección (tablas 58-59).

Tabla 58: Comparación de la persistencia de otorrea en la 1ª visita entre los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
		n	%	n	%	
Persistencia de otorrea en la 1ª visita	No	29	56,9	37	82,2	0,01*
	Sí	22	43,1	8	17,8	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson.

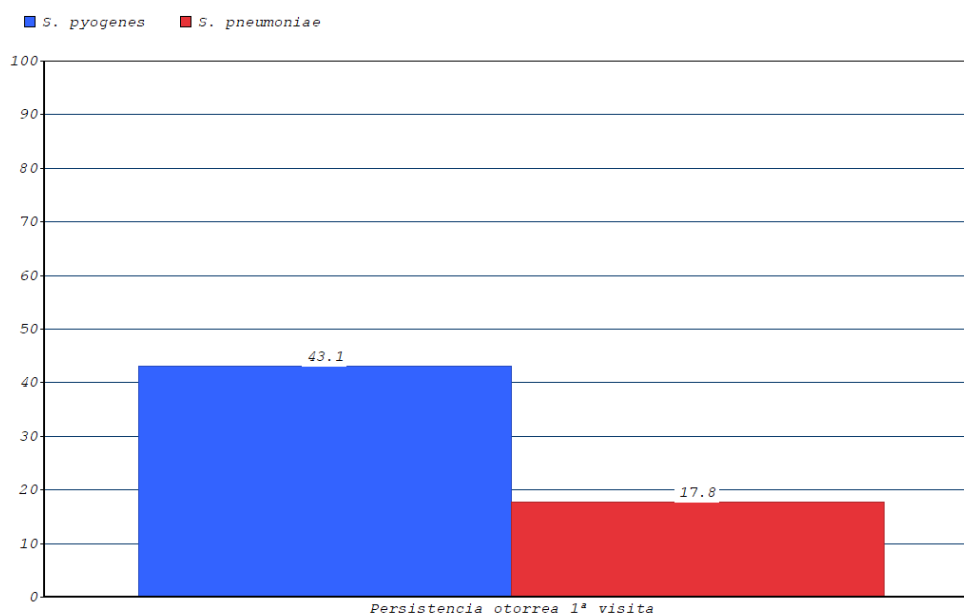


Figura 25: Comparación de la persistencia de otorrea en la 1ª visita entre los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Tabla 59: Comparación de la persistencia de otorrea en la 1ª visita entre los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección		
		n	%	n	%	
Persistencia de otorrea en la 1ª visita	No	27	57,4	26	81,3	0,03*
	Sí	20	42,6	6	18,8	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson.

No hay diferencias en cuanto a la persistencia de la otorrea en la primera visita entre los tipos *emm* de *S. pyogenes* más frecuentes de esta fase del estudio (tabla 60).

Tabla 60: Distribución de los síntomas clínicos más frecuentes en los pacientes con los tipos *emm* de *S. pyogenes* más frecuentes

		<i>S. pyogenes</i> (global)		<i>emm1</i>		<i>emm3</i>		<i>emm75</i>		p*
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Persistencia de la otorrea en la 1ª visita	No	29	56,9	4	50	4	40	6	66,7	0,67
	Sí	22	43,1	4	50	6	60	3	33,3	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson;

Otoscopia

Se realiza otoscopia tanto del oído afecto como del contralateral.

Cabe remarcar que la evaluación de la primera visita se realizó con varios días de evolución del cuadro clínico, siendo la mediana de días entre el inicio del cuadro y la primera visita de 9 y entre la recogida de la muestra y la primera visita de 7 días.

Oído afecto

Los datos obtenidos en la otoscopia del oído afecto se muestran en la tabla 61.

Observamos mayor frecuencia de otorrea total, con y sin perforación timpánica, en el grupo de OMA a *S. pyogenes* ($p=0,02$).

Por otra parte, se observa mayor perforación timpánica en el grupo de OMA a *S. pyogenes*, con y sin otorrea, aunque sin alcanzar significación estadística ($p=0,44$).

Se observaron 7 perforaciones timpánicas, 2 en hemitímpano anterior (las 2 del grupo de *S. pyogenes*) y 5 en el posterior (3 del grupo de *S. pyogenes* y 2 en el de *S. pneumoniae*). Todas las perforaciones timpánicas fueron pequeñas, afectando a menos de un cuadrante timpánico.

Destacar la alta frecuencia en ambos grupos de OME con y sin abombamiento timpánico, en probable relación con la resolución del episodio de OMA.

No hay diferencias para los demás hallazgos otoscópicos.

Tabla 61: Otoscopia del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*

Otoscopia del oído afecto 1ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Normal	6	12	4	8,9
Otorrea sin perforación*	18	36	8	17,8
Otorrea con perforación***	4	8	1	2,2
Otitis media con exudado	16	32	22	48,9
Otitis media con exudado y tímpano abombado	2	4	3	6,7
Tímpano vascularizado	0	0,0	1	2,2
Tímpano deprimido	2	4	3	6,7
Perforación**	1	2	1	2,2
Cerumen	1	2	2	4,4
Total evaluados	50	100	45	100
No valorable	1	-	0	-
Perdidos	0	-	5	-
Total	51	-	50	-

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson: Otorrea total ($p=0,02$); **Análisis mediante prueba exacta de Fisher: perforación timpánica ($p=0,44$)

Los resultados son similares si excluimos los pacientes con coinfección (tabla 62).

Se obtienen datos de 78 pacientes con OMA sin coinfección, 46 por *S. pyogenes* y 32 por *S. pneumoniae*.

En este caso se mantiene la significación estadística en cuanto a la otorrea total y no se observa significación estadística al comparar las perforaciones timpánicas de ambos grupos.

Tabla 62: Otoscopia del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

Otoscopia del oído afecto 1ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección	
	n	%	n	%
Normal	6	13	2	6,2
Otorrea sin perforación*	16	34,8	5	15,6
Otorrea con perforación***	4	8,7	1	3,1
Otitis media con exudado	15	32,6	17	53,1
Otitis media con exudado y tímpano abombado	1	2,2	1	3,1
Tímpano vascularizado	0	0	1	3,1
Tímpano deprimido	2	4,3	3	9,3
Perforación*	1	2,2	1	3,1
Cerumen	1	2,2	1	3,1
Total evaluados	46	100	32	100
No valorable	1	-	0	-
Perdidos	0	-	3	-
Total	47	-	35	-

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson: Otorrea total ($p=0,01$); **Análisis mediante prueba exacta de Fisher: perforación timpánica ($p=0,69$)

Oído contralateral

Los datos de la otoscopia del oído contralateral en la 1ª visita se exponen en las tablas 63 y 64.

Observamos que el oído contralateral estuvo más afectado en los pacientes con OMA a *S. pyogenes* que en los pacientes con *S. pneumoniae* aunque las diferencias no sean estadísticamente significativas ($p=0,06$) (tabla 63). Tampoco hay diferencias significativas al analizar los pacientes sin coinfección ($p=0,06$) (tabla 64).

Destacar la alta frecuencia de OME en ambos grupos en el oído contralateral sin que haya diferencias entre ambos grupos.

Observamos en 6 pacientes (3 en el grupo de *S. pyogenes* y 3 en el de *S. pneumoniae*) OME con tímpano abombado en la otoscopia, hallazgos que serían compatibles con OMA en ese momento, por lo que en estos casos el proceso podría considerarse bilateral.

Excluyendo los pacientes con coinfección, los resultados se mantienen con proporciones similares (tabla 64).

Tabla 63: Otoscopia del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Otoscopia del oído contralateral 1ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Normal*	11	22	18	40
Otorrea sin perforación	1	2	0	0
Otorrea con perforación	1	2	0	0
Otitis media con exudado **	25	50	19	42,2
Otitis media con exudado y tímpano abombado***	3	6	3	6,7
Tímpano vascularizado	1	2	1	2,2
Tímpano deprimido	6	12	3	6,7
Perforación	0	0	1	2,2
Cerumen	2	4	0	0
Total evaluados	50	100	45	100
No valorable	1	-	0	-
Perdidos	0	-	5	-
Total	51	-	50	-

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,06$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,58$); ***Análisis mediante prueba exacta de Fisher ($p=1,00$).

Tabla 64: Otoscopia del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección

Otoscopia del oído contralateral 1ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección	
	n	%	n	%
Normal*	11	23,9	14	43,7
Otorrea sin perforación	0	0	0	0
Otorrea con perforación	0	0	0	0

Otitis media con exudado **	23	50	13	40,6
Otitis media con exudado y tímpano abombado***	3	6,5	2	6,2
Tímpano vascularizado	1	2,2	0	0
Tímpano deprimido	6	13	3	9,4
Perforación	0	0	0	0
Cerumen	2	4,3	0	0
Total evaluados	46	100	32	100
No valorable	1	-	0	-
Perdidos	0	-	3	-
Total	47	-	35	-

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,06$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,41$); ***Análisis mediante prueba exacta de Fisher ($p=1,00$).

Impedanciometría

Se realiza impedanciometría en el oído afecto y en el contralateral.

Atendiendo a la clasificación de Jerger, clasificamos las curvas de impedanciometría en a (normal), b (plana) y c (presiones negativas). Se describen también los casos de trompa patulosa y tímpano perforado.

Oído afecto

Los datos obtenidos de la impedanciometría del oído afecto en la primera visita se exponen en las tablas 65 y 66.

La distribución de los tipos de curva es similar en ambos grupos, siendo la curva b o plana la más observada, sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p>0,05$)

Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de cada grupo que presentan una curva normal en la primera visita, siendo estos entorno al 10% de los pacientes analizados ($p>0,05$)

Aproximadamente un tercio de los pacientes de cada grupo presenta una curva c, que es el tipo de curva que se describe en la OMA en proceso de resolución. No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p>0,05$).

Excluyendo los pacientes con coinfección, la distribución del tipo de curvas se mantiene con proporciones similares (tabla 66).

Tabla 65: Curvas de impedanciometría del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Curvas impedanciometría oído afecto en la 1ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Curva a*	5	10	6	13,3
Curva b**	26	52	24	53,3
Curva c***	14	28	13	28,9
Tímpano perforado	5	10	2	4,4
Trompa patulosa	0	0	0	0
Total evaluados	50	100	45	100
No valorable	1	-	0	-
Perdidos	0	-	5	-
Total	51	-	50	-

* Análisis mediante prueba exacta de Fisher ($p=0,75$); ** Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,90$); *** Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,92$).

Tabla 66: Curvas de impedanciometría del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

Curvas impedanciometría oído afecto en la 1ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección	
	n	%	n	%
Curva a*	5	10,7	4	12,5
Curva b**	22	47,8	14	43,7
Curva c***	14	30,4	12	37,5
Tímpano perforado	5	10,9	2	6,2
Trompa patulosa	0	0	0	0
Total evaluados	46	100	32	100
No valorable	1	-	0	-
Perdidos	0	-	3	-
Total	47	-	35	-

* Análisis mediante prueba exacta de Fisher ($p=1,00$); ** Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,72$); *** Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,51$).

Oído contralateral

Los datos de la impedanciometría del oído contralateral en la primera visita se exponen en las tablas 67 y 68.

Tabla 67: Curvas de impedanciometría del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Curvas impedanciometría oído contralateral en la 1ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Curva a*	14	27,4	13	28,9
Curva b**	24	47,1	16	35,6
Curva c***	12	23,5	15	33,3
Tímpano perforado	1	2	1	2,2
Trompa patulosa	0	0	0	0
Total evaluados	51	100	45	100
No valorable	0	-	0	-
Perdidos	0	-	5	-
Total	51	-	50	-

* Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,88$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,25$); *** Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,29$).

Destacar que en consonancia con lo observado en la otoscopia del oído contralateral, la frecuencia de la curva b es alta en ambos grupos (47% en el grupo de *S. pyogenes* y 35% en el grupo de *S. pneumoniae*) y también la curva c (23% en el grupo de *S. pyogenes* y 33% en el grupo de *S. pneumoniae*) atribuibles a la infección de vías respiratorias altas o a una posible OMA bilateral en resolución. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 67).

Únicamente se observa un curva de impedanciometría normal o curva a en el oído contralateral en menos del tercio de los pacientes sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 67),

Excluyendo los pacientes con coinfección (tabla 68), la distribución del tipo de curvas cambia ligeramente, siendo la frecuencia de la curva b significativamente mayor en los pacientes con OMA a *S. pyogenes* sin coinfección ($p=0,049$). La curva a muestra una

frecuencia similar en ambos grupos y la curva c presenta una frecuencia mayor en el grupo de pacientes con OMA a *S. pneumoniae* sin coinfección, pero sin alcanzar significación estadística.

Tabla 68: Curvas de impedanciometría del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

Curvas impedanciometría oído contralateral en la 1ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección	
	n	%	n	%
Curva a*	14	29,8	10	31,2
Curva b**	22	46,8	8	25
Curva c***	11	23,4	14	43,7
Tímpano perforado	0	0	0	0
Trompa patulosa	0	0	0	0
Total evaluados	47	100	32	100
No valorable	0	-	0	-
Perdidos	0	-	3	-
Total	47	-	35	-

* Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,89$); ** Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,049$); *** Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,06$).

Audiometría

Se realiza audiometría tonal liminar en el oído afecto y en el contralateral. En ambos oídos se recoge el valor medio de decibelios (dB) obtenidos en las frecuencias estudiadas (500,1000, 2000 y 4000 MHz). En el caso del oído afecto se detallan además del valor medio de dB, los valores obtenidos en cada frecuencia.

Se clasifica la hipoacusia como: leve (21-40 dB), moderada (41-70 dB, severa (71-90 dB), profunda (>90 dB).

Oído afecto

Los datos de la audiometría del oído afecto se exponen en las tablas 69-72.

El valor medio de dB objetivado en ambos grupos es similar, 22,5 dB (tabla 69), localizándose en el límite inferior de la hipoacusia leve.

Los datos no varían significativamente al excluir los pacientes con coinfección (tabla 70).

Tabla 69: Valor medio de audiometría (dB) del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*

	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Valor medio de audiometría (dB) del oído afecto en 1ª visita	22.5	15-38,75	22.5	15-51,25	0,77

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

Tabla 70: Valor medio de audiometría (dB) del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Valor medio de audiometría (dB) del oído afecto en 1ª visita	22.08	15-36,25	22.5	15-51,25	0,81

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

Si analizamos los datos cualitativamente (tablas 71 y 72) observamos que aproximadamente el 60% de los pacientes con OMA a *S. pyogenes* presenta una hipoacusia leve en el oído afecto en la 1ª visita y entorno al 50% en el caso de *S. pneumoniae* sin que las diferencias sean estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (tabla 71).

En torno al 40% de los pacientes de cada grupo, presentan una audiometría normal, sin que las diferencias entre ambos grupos sean estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (tabla 71)

Sólo un paciente, del grupo de *S. pneumoniae*, presenta una hipoacusia moderada.

Los datos no varían prácticamente si se excluyen los pacientes sin coinfección (tabla 72).

Tabla 71: Audiometría cualitativa del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Audiometría cualitativa oído afecto en la 1ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Normal (≤ 20 dB)*	15	37,5	18	45
Hipoacusia leve (21-40 dB)**	25	62,5	21	52,5
Hipoacusia moderada (41-70 dB)	0	0	1	2,5
Total evaluados	40	100	40	100

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,46$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,37$).

Tabla 72: Audiometría cualitativa del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

Audiometría cualitativa oído afecto en la 1ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección	
	n	%	n	%
Normal (≤ 20 dB)*	14	38,9	13	44,8
Hipoacusia leve (21-40 dB)**	22	61,1	15	51,7
Hipoacusia moderada (41-70 dB)	0	0	1	3,4
Total evaluados	36	100	29	100

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,63$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,45$).

Si analizamos los decibelios perdidos en cada frecuencia estudiada (tabla 73), la distribución es similar en ambos grupos.

Observamos que en las frecuencias de 500 y 1000 MHz la afectación es discretamente mayor aunque esta diferencia no es clínicamente relevante.

Los datos no varían significativamente al excluir los pacientes con coinfección (tabla 74).

No se ha descrito ningún caso de hipoacusia neurosensorial.

Tabla 73: Valor de audiometría (dB) por frecuencias del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*

Audiometría (dB) por frecuencias Oído afecto en la 1ª visita	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
500 MHz	23	15-40	25	15-45	0,96
1000 MHz	25	15-40	25	15-50	0,51
2000 MHz	20	15-40	20	15-60	0,91
4000MHz	20	15-45	20	15-50	0,53

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

Tabla 74: Valor de audiometría (dB) por frecuencias del oído afecto en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

Audiometría (dB) por frecuencias Oído afecto en la 1ª visita	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
500 MHz	20	15-40	25	15-45	0,58
1000 MHz	25	15-35	25	15-50	0,45
2000 MHz	20	15-40	20	15-60	0,95
4000MHz	20	15-45	20	15-50	0,43

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

Oído contralateral

Si analizamos el oído contralateral (tablas 75 y 76), el valor medio de la audiometría se sitúa en el límite superior de la normalidad y sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Estos datos no varían si excluimos los pacientes con coinfección.

Tabla 75: Valor de audiometría (dB) del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*

	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Valor medio de audiometría (dB) del oído contralateral en 1ª visita	20	15-40	20	15-33,75	0,43

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

Tabla 76: Valor de audiometría (dB) del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección

	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Valor medio de audiometría (dB) del oído contralateral en 1ª visita	20	15-40	20	15-33,75	0,47

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

Si analizamos los datos cualitativamente (tablas 77 y 78) observamos que entorno a la mitad de los pacientes de cada grupo presenta normoacusia en el oído contralateral en la 1ª visita, y la otra mitad mostraban hipoacusia leve sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para los dos parámetros (tabla 77).

No hay ningún caso descrito de hipoacusia neurosensorial.

Tabla 77: Audiometría cualitativa del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Audiometría cualitativa oído contralateral en la 1ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Normal (≤20 dB)*	20	50	21	52,5
Hipoacusia leve (21-40 dB)*	20	50	19	47,5
Hipoacusia moderada (41-70 dB)	0	0	0	0
Total	40	100	40	100

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson (p= 0,82)

Tabla 78: Audiometría cualitativa del oído contralateral en la 1ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

Audiometría cualitativa oído contralateral en la 1ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección	
	n	%	n	%
Normal (≤ 20 dB)*	19	52,8	16	55,2
Hipoacusia leve (21-40 dB)*	17	47,2	13	44,8
Hipoacusia moderada (41-70 dB)	0	0	0	0
Total	36	100	29	100

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0.85$)

5.2.6.2 Segunda visita

Se han obtenido datos de 101 pacientes, 51 con OMA a *S. pyogenes* y 50 con OMA a *S. pneumoniae*, que han sido reevaluados a las 6 semanas de la primera visita.

Recaída en 6 semanas

En torno al 20 % de cada grupo referían haber padecido un nuevo episodio de otorrea tras cese del anterior en las 6 semanas siguientes al episodio de OMA, sin que las diferencias entre los pacientes de ambos grupos sean estadísticamente significativas (tabla 79).

Los datos son similares si se excluyen los pacientes con coinfección (tabla 80).

Tabla 79: Comparación de la recaída en las 6 semanas siguientes al episodio de OMA entre los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
		n	%	n	%	
Recaída en las 6 semanas	No	42	82,3	37	74	0,31*
	Sí	9	17,7	13	26	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson.

Tabla 80: Comparación de la recaída en las 6 semanas siguientes al episodio de OMA entre los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA *S. pneumoniae*, sin coinfección.

		Otitis Media Aguda				p
		<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección		
		n	%	n	%	
Recaída en las 6 semanas	No	38	80,9	27	77,1	0,68*
	Sí	9	19,1	8	22,9	

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson.

No hay diferencias en cuanto a la recaída en las 6 semanas siguientes al episodio de OMA entre los tipos *emm* de *S. pyogenes* más frecuentes detectados en esta fase del estudio.

Tabla 81: Comparación de la recaída en las 6 semanas siguientes al episodio de OMA entre los tipos *emm* más frecuentes de *S. pyogenes*

		<i>S. pyogenes</i> (global)		<i>emm1</i> *		<i>emm3</i> **		<i>emm75</i> ***	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Recaída en las 6 semanas	No	42	82,3	8	100	8	80	6	66,7
	Sí	9	17,7	0	0	2	20	3	33,3

*Análisis mediante prueba exacta de Fisher: 0,33; **Análisis mediante prueba exacta de Fisher: 1,00;

***Análisis mediante prueba exacta de Fisher: 0,36.

Otoscopia

Se realiza otoscopia tanto del oído afecto como del contralateral.

Oído afecto

Los datos obtenidos en la otoscopia del oído afecto se muestran en las tablas 82-83.

La distribución de los hallazgos otoscópicos es similar en ambos grupos. En un porcentaje amplio, más de la mitad de los pacientes de ambos grupos, se continúa

observando OME con y sin abombamiento timpánico en la segunda visita, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p>0,05$) (tabla 82).

Se observa una otoscopia normal en el 32% de los pacientes con OMA a *S. pyogenes* en el oído afecto en la segunda visita y en el 24% de los pacientes con *S. pneumoniae*, sin que las diferencias sean estadísticamente significativas ($p>0,05$) (tabla 82).

Todas las perforaciones timpánicas del oído afecto excepto 2 (1 en cada grupo) se han resuelto previo a la segunda visita.

Los datos no varían significativamente si excluimos los pacientes con coinfección (tabla 83).

Tabla 82: Otoscopia del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Otoscopia del oído afecto 2ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Normal*	16	32	11	24,4
Otorrea sin perforación	2	4	2	4,4
Otorrea con perforación	0	0,0	1	2,2
Otitis media con exudado **	18	36	15	33,3
Otitis media con exudado y tímpano abombado**	8	16	10	22,2
Tímpano vascularizado	1	2	0	0,0
Tímpano deprimido	4	8	5	11,1
Perforación	1	2	0	0,0
Cerumen	0	0,0	1	2,2
Total evaluados	50	100	45	100
No valorable	1	-	0	-
Perdidos	0	-	5	-
Total	51	-	50	-

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,41$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,73$).

Tabla 83: Otoscopia del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

Otoscopia del oído afecto 2ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección	
	n	%	n	%
Normal*	16	34,7	9	28,1
Otorrea sin perforación	2	4,3	2	6,2
Otorrea con perforación	0	0	0	0
Otitis media con exudado **	16	34,7	10	31,2
Otitis media con exudado y tímpano abombado**	8	17,4	6	18,7
Tímpano vascularizado	1	2,2	0	0,0
Tímpano deprimido	2	4,3	4	12,5
Perforación	1	2,2	0	0,0
Cerumen	0	0,0	1	3,1
Total evaluados	46	100	32	100
No valorable	1	-	0	-
Perdidos	0	-	3	-
Total	47	-	35	-

*Análisis mediante prueba exacta de Fisher ($p=0,62$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,85$).

Oído contralateral

Los datos de la otoscopia del oído contralateral en la 2ª visita se exponen en las tablas 84 y 85.

Destacar la persistencia de un porcentaje alto de pacientes, entorno al 50%, de OME con o sin abombamiento timpánico en ambos grupos en el oído contralateral sin diferencias entre ambos grupos ($p>0,05$) (tabla 84).

La otoscopia es normal únicamente en un tercio de los pacientes de ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) (tabla 84).

Tabla 84: Otoscopia del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Otoscopia del oído contralateral 2ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Normal*	17	34,7	16	35,6
Otorrea sin perforación	0	0	0	0
Otorrea con perforación	0	0	0	0
Otitis media con exudado **	22	44,9	19	42,2
Otitis media con exudado y tímpano abombado**	4	8,2	5	11,1
Tímpano vascularizado	1	2,0	0	0
Tímpano deprimido	5	10,2	2	4,4
Perforación	0	0	2	4,4
Cerumen	0	0	1	2,2
Total evaluados	49	100	45	100
No valorable	2	-	0	-
Perdidos	0	-	5	-
Total	51	-	50	-

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,93$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,98$).

Los datos no varían significativamente si excluimos los pacientes con coinfección (tabla 85).

Tabla 85: Otoscopia del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

Otoscopia del oído contralateral 2ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección	
	n	%	n	%
Normal*	17	37	13	40,6
Otorrea sin perforación	0	0	0	0

Otorrea con perforación	0	0	0	0
Otitis media con exudado**	20	43,5	11	34,4
Otitis media con exudado y tímpano abombado**	4	8,7	4	12,5
Tímpano vascularizado	1	2,2	0	0
Tímpano deprimido	4	8,7	2	6,2
Perforación	0	0	1	3,1
Cerumen	0	0	1	3,1
Total evaluados	46	100	32	100
No valorable	1	-	0	-
Perdidos	0	-	3	-
Total	47	-	35	-

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,55$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,64$).

Impedanciometría

Se realiza impedanciometría en el oído afecto y en el contralateral.

Oído afecto

Los datos obtenidos de la impedanciometría del oído afecto en la segunda visita se exponen en las tablas 86 y 87.

La curva b o plana la más observada en ambos grupos, presentándola casi la mitad de los pacientes de cada grupo, sin que las diferencias sean estadísticamente significativas ($p>0,05$) (tabla 86).

El 29% de los pacientes del grupo de *S. pyogenes* y el 18% del grupo de *S. pneumoniae* presentan una curva normal, sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas ($p>0,05$) (tabla 86).

El 21% del grupo de *S. pyogenes* y el 28 % del grupo de *S. pneumoniae* presentan una curva c, sin que las diferencias sean estadísticamente significativas ($p>0,05$) (tabla 86).

Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución de los tipos de curvas de impedanciometría entre ambos grupos, si excluimos los pacientes con coinfección ($p>0,05$) (tabla 87).

Tabla 86: Curvas de impedanciometría del oído afecto en la 2^o visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Curvas impedanciometría oído afecto en la 2 ^a visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Curva a*	15	29,4	8	17,8
Curva b**	24	47,1	22	48,9
Curva c***	11	21,6	13	28,9
Tímpano perforado	1	2	1	2,2
Trompa patulosa	0	0	1	2,2
Total evaluados	51	100	45	100
No valorable	0	-	0	-
Perdidos	0	-	5	-
Total	51	-	50	-

*Análisis mediante prueba exacta de Fisher ($p= 0,23$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,86$); ***Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,41$).

Tabla 87: Curvas de impedanciometría del oído afecto en la 2^o visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

Curvas impedanciometría oído afecto en la 2 ^a visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección	
	n	%	n	%
Curva a*	15	31,9	6	18,7
Curva b**	21	44,7	14	43,7
Curva c***	10	21,3	11	34,4
Tímpano perforado	1	2,1	0	0
Trompa patulosa	0	0	1	3,1
Total evaluados	47	100	32	100
No valorable	0	-	0	-
Perdidos	0	-	3	-
Total	47	-	35	-

*Análisis mediante prueba exacta de Fisher ($p= 0,30$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,94$); ***Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,20$).

Oído contralateral

Los datos de la impedanciometría del oído contralateral se exponen en las tablas 88 y 89.

Tabla 88: Curvas de impedanciometría del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Curvas impedanciometría oído contralateral en la 2ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Curva a*	15	31,2	15	36,6
Curva b**	22	45,8	18	43,9
Curva c***	11	22,9	6	14,6
Tímpano perforado	0	0	2	4,9
Trompa patulosa	0	0	0	0
Total evaluados	48	100	41	100
No valorable	0	-	0	-
Perdidos	3	-	9	-
Total	51	-	50	-

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,60$) **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,71$); *** Análisis mediante prueba exacta de Fisher ($p= 0,42$).

La proporción de pacientes con curva b en el oído contralateral en la segunda visita sigue siendo elevada y no hay diferencias entre grupos ($p>0.05$) (tabla 88). Esta frecuencia es similar a los pacientes con curva b en el oído afecto.

En el oído contralateral observamos una curva normal en la impedanciometría de la segunda visita en aproximadamente un tercio de los pacientes de cada grupo, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p>0,05$) (tabla 88).

La curva c es la que se observa con menor frecuencia, sin que haya diferencias significativas entre los dos grupos ($p>0,05$) (tabla 88).

Los resultados son similares si se excluyen los pacientes con coinfección (tabla 89).

Tabla 89: Curvas de impedanciometría del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

Curvas impedanciometría oído contralateral en la 2ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección	
	n	%	n	%
Curva a*	15	34.1	14	46.7
Curva b**	20	45.4	11	36.7
Curva c***	9	20.4	4	13.3
Tímpano perforado	0	0	1	3.3
Trompa patulosa	0	0	0	0
Total evaluados	44	100	30	100
No valorable	0	-	0	-
Perdidos	3	-	5	-
Total	47	-	35	-

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,28$) **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,45$); *** Análisis mediante prueba exacta de Fisher ($p= 0,54$);

Audiometría

Se realiza audiometría tonal liminar en el oído afecto y en el contralateral. En ambos oídos se recoge el valor medio de decibelios (dB) obtenidos en las frecuencias estudiadas (500,1000, 2000 y 4000 MHz). En el caso del oído afecto se detallan además del valor medio de dB, los valores obtenidos en cada frecuencia.

Oído afecto

Los datos de la audiometría del oído afecto se exponen en las tablas 90-95.

El valor medio de dB objetivado en ambos grupos es similar ($p>0,05$) (tabla 90), localizándose en el límite inferior de la hipoacusia leve en el caso de *S. pneumoniae* y en el límite superior de la normalidad en el caso de *S. pyogenes*.

Lo datos no varían significativamente al excluir los pacientes con coinfección (tabla 91).

Tabla 90: Valor de audiometría (dB) del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*

	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Valor medio de audiometría (dB) del oído afecto en 2ª visita	20	15-37,5	22.5	15-43,75	0,08

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

Tabla 91: Valor de audiometría (dB) del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección

	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Valor medio de audiometría (dB) del oído afecto en 2ª visita	20	15-37,5	21.25	15-43,75	0,30

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

Si analizamos los datos cualitativamente (tablas 92 y 93) observamos que los pacientes con OMA a *S. pyogenes* presentan normoacusia en el oído afecto en la 2ª visita con una frecuencia ligeramente mayor que los pacientes del grupo de *S. pneumoniae*, sin que las diferencias sean estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (tabla 92).

Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de hipoacusia leve en el oído afecto en la 2ª visita entre ambos grupos ($p > 0,05$) (tabla 92).

Sólo un paciente, del grupo de *S. pneumoniae*, presenta una hipoacusia moderada.

Los resultados son similares si se excluyen los pacientes sin coinfección (tabla 93).

Tabla 92: Audiometría cualitativa del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Audiometría cualitativa oído afecto en la 2ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Normal (≤ 20 dB)*	25	59,5	18	45
Hipoacusia leve (21-40 dB)**	17	40,5	21	52,5
Hipoacusia moderada (41-70 dB)	0	0	1	2,5
Total	42	100	40	100

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,19$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,27$).

Tabla 93: Audiometría cualitativa del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

Audiometría cualitativa oído afecto en la 2ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección	
	n	%	n	%
Normal (≤ 20 dB)*	23	60.5	14	50
Hipoacusia leve (21-40 dB)**	15	39.5	13	46.4
Hipoacusia moderada (41-70 dB)	0	0	1	3.6
Total	38	100	28	100

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,39$); **Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p= 0,57$).

Si analizamos cada frecuencia estudiada, la distribución es similar en ambos grupos con valores en torno a 20 dB en cada frecuencia (tabla 94) que se consideran dentro de la normalidad. Las diferencias no son estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p>0,05$).

Lo datos no varían significativamente al excluir los pacientes con coinfección (tabla 95).

No hay ningún caso descrito de hipoacusia neurosensorial.

Tabla 94: Valor de audiometría (dB) por frecuencias del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*

Audiometría (dB) por frecuencias Oído afecto en la 2ª visita	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
500 MH	20	15-40	20	15-40	0,34
1000 MH	20	15-40	25	15-40	0,14
2000 MH	20	15-35	20	15-50	0,22
4000MH	15	15-40	20	15-45	0,10

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

Tabla 95: Valor de audiometría (dB) por frecuencias del oído afecto en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección

Audiometría (dB) por frecuencias Oído afecto en la 2ª visita	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
500 MH	20	15-30	20	15-40	0,66
1000 MH	20	15-40	20	15-40	0,64
2000 MH	20	15-35	20	15-50	0,39
4000MH	15	15-40	20	15-45	0,13

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

Si analizamos los datos de los pacientes que mostraban perforación timpánica en la otoscopia del oído afecto de la primera visita, observamos que los 2 pacientes con perforación timpánica anterior (los 2 del grupo de *S. pyogenes*) presentaron normoacusia a las 6 semanas y únicamente 2 de las 5 perforaciones posteriores (las 2 del grupo de *S. pneumoniae*) presentaron hipoacusia que fue leve.

La otorrea persistente en la primera visita no altera la audiometría del oído afecto a las 6 semanas ni en los pacientes con OMA a *S. pyogenes*, ni en los pacientes con *S. pneumoniae* (tablas 96 y 97).

Tabla 96: Relación entre la otorrea persistente de la 1ª visita y la audiometría del oído afecto de la 2ª visita en la OMA a *S. pyogenes*

Audiometría cualitativa oído afecto en la 2ª visita	Otitis Media Aguda a <i>S. pyogenes</i>			
	Otorrea persistente en la 1ª visita		No otorrea en la 1ª visita	
	n	%	n	%
Normal (≤ 20 dB)	10	58,8	15	60
Hipoacusia leve (21-40 dB)	7	41,2	10	40
Hipoacusia moderada (41-70 dB)	0	0	0	0
Total	17	100	25	100

*Análisis mediante prueba de Fisher ($p= 1,00$)

Tabla 97: Relación entre la otorrea persistente de la 1ª visita y la audiometría del oído afecto de la 2ª visita en la OMA a *S. pyogenes* sin coinfección

Audiometría cualitativa oído afecto en la 2ª visita	Otitis Media Aguda a <i>S. pyogenes</i> sin coinfección			
	Otorrea persistente en la 1ª visita		No otorrea en la 1ª visita	
	n	%	n	%
Normal (≤ 20 dB)	10	66,7	13	56,5
Hipoacusia leve (21-40 dB)	5	33,3	10	43,5
Hipoacusia moderada (41-70 dB)	0	0	0	0
Total	15	100	23	100

*Análisis mediante prueba de Fisher ($p= 0,74$)

No hay diferencias en la audiometría del oído afecto en la segunda visita entre los tipos *emm* de *S. pyogenes* más frecuentes en esta fase del estudio (tabla 98).

Tabla 98: Audiometría cualitativa del oído afecto en la 2ª visita en los tipos emm de *S. pyogenes* más frecuentes

Audiometría cualitativa oído afecto en la 2ª visita	<i>S. pyogenes</i> (global)		emm1		emm3		emm75	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal (≤ 20 dB)*	25	59,5	4	57,1	6	66,7	5	83,3
Hipoacusia leve (21-40 dB)**	17	40,5	3	42,9	3	33,3	1	16,7
Hipoacusia moderada (41-70 dB)	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	42	100	7	100	9	100	6	100

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p = 0,70$).

Oído contralateral

Los datos del oído contralateral se exponen en las tablas 99-102.

Tabla 99: Valor de audiometría (dB) del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*

	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Valor medio de audiometría (dB) del oído contralateral en 2ª visita	20	15-35	17,92	15-33,75	0,49

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

Tabla 100: Valor de audiometría (dB) del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

	Otitis Media Aguda				p*
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección		
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Valor medio de audiometría (dB) del oído contralateral en 2ª visita	20	15-35	16,25	15-33,75	0,26

*Análisis mediante prueba U de Mann Whitney.

El valor medio de la audiometría es similar en ambos grupos (tabla 99), y no varía si excluimos los pacientes con coinfección (tabla 100).

El valor se sitúa en el límite superior de la normalidad en el grupo de *S. pyogenes* y en la normalidad en el grupo de *S. pneumoniae*.

Si analizamos los datos cualitativamente (tablas 101 y 102) observamos que los pacientes del grupo de *S. pyogenes* presentan una hipoacusia leve en el oído contralateral en la 2ª visita con una frecuencia ligeramente mayor que los pacientes con *S. pneumoniae*, la cual aumenta si excluimos los pacientes con coinfección; aunque en ninguno de los casos se consigue significación estadística.

No hay ningún caso descrito de hipoacusia moderada o grave.

No hay ningún caso descrito de hipoacusia neurosensorial.

Tabla 101: Audiometría cualitativa del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*.

Audiometría cualitativa oído contralateral en la 2ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	n	%	n	%
Normal (≤ 20 dB)	24	58,5	27	67,5
Hipoacusia leve (21-40 dB)	17	41,5	13	32,5
Hipoacusia moderada (41-70 dB)	0	0	0	0
Total	41	100	40	100

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,40$)

Tabla 102: Audiometría cualitativa del oído contralateral en la 2ª visita en los grupos de OMA a *S. pyogenes* y OMA a *S. pneumoniae*, sin coinfección.

Audiometría cualitativa oído contralateral en la 2ª visita	Otitis Media Aguda			
	<i>S. pyogenes</i> sin coinfección		<i>S. pneumoniae</i> sin coinfección	
	n	%	n	%
Normal (≤ 20 dB)	21	56,8	20	71,4
Hipoacusia leve (21-40 dB)	16	43,2	8	28,6
Hipoacusia moderada (41-70 dB)	0	0	0	0
Total	37	100	28	100

*Análisis mediante prueba de Ji cuadrado de Pearson ($p=0,22$)

6. Discusión

6. DISCUSIÓN

La OMA es una de las patologías infecciosas más frecuentes en la edad pediátrica, siendo *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y *Moraxella catarrhalis* los gérmenes mayormente aislados en época reciente y referidos en la mayoría de los trabajos. No obstante, históricamente *S. pyogenes* (estreptococo del grupo A) fue la etiología predominante de la otitis media con y sin otorrea (167).

En los últimos años la frecuencia de aislamiento de este germen en muestras óticas ha aumentado considerablemente (168), llegando a representar entorno al 8% del total de las muestras óticas recibidas en el Servicio de Microbiología del HUD entre 2005 y 2015, situándose cercano a *S. pneumoniae* en incidencia en la actualidad (tabla 2).

Recientemente, el Servicio de Microbiología del Hospital Donostia presentó en el ICAAC 2013, su experiencia sobre la etiología de la OMA durante el periodo 2005-2012 (Tamayo et al. *Streptococcus pyogenes* causing acute otitis media isolated from children < 5 years old with tympanic perforation, 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Denver, Colorado) y observaron que en niños menores de 5 años *S. pyogenes* causó un mayor número de OMA que neumococo, en una proporción similar a la obtenida en el presente estudio.

Existen pocos trabajos que describan las características epidemiológicas o clínicas propias de la OMA producida por *S. pyogenes* por lo que esta Tesis Doctoral está orientada a tal efecto.

Cabe señalar que debido a que en nuestro medio no se realiza timpanocentesis en la práctica clínica habitual para el diagnóstico de OMA, todas las muestras de frotis ótico proceden de pacientes que presentan un episodio de OMA con otorrea espontánea, lo cual puede hacer que los datos obtenidos puedan discrepar algo con los descritos por autores que si realizan esta técnica. Algunos autores como Leibovitz et al. sugieren que *S. pyogenes* aparece en porcentajes más elevados que otros otopatógenos, como *H. influenzae* o *M. catarrhalis*, en pacientes con OMA con otorrea espontánea que en pacientes con membrana timpánica intacta (169). Stamboulidis et al. también confirman la relevancia de esta bacteria en pacientes con otorrea espontánea y otitis complicadas (170) y más recientemente, en 2013, Marchisio et al. (171).

A su vez, hay que tener en cuenta que la timpanocentesis no solo se trata de una prueba diagnóstica sino que puede producir un efecto terapéutico con la extracción de fluido del oído medio, por lo que podría mejorar en ocasiones la evolución de estos episodios (172).

La timpanocentesis está recomendada por la Asociación Española de Pediatría y la Academia Americana de Pediatría en casos seleccionados de OMA (6)(173)(174),

dado que su realización requiere entrenamiento y puede resultar complicada de realizar sin la colaboración del paciente.

Se ha diferenciado la condición de presentar OMA recurrente (OMAR), definida como padecer al menos tres episodios en seis meses o al menos cinco en un año debidos a cualquier germen, de padecer episodios de OMA de repetición a *S. pyogenes*, para poder distinguir este germen del global.

6.1 Epidemiología

Si bien la mediana de edad de los casos globales de OMA a *S. pyogenes* recogidos en la fase retrospectiva fue de 29 meses, teniendo en cuenta los datos poblacionales del periodo del estudio, estimamos que la incidencia global de OMA a *S. pyogenes* fue mayor en niños y niñas menores de dos años y particularmente en el segundo año de la vida.

Esto concuerda con lo descrito por diferentes autores, que observan una mayor incidencia de otitis media aguda de cualquier etiología en niños y niñas menores de dos años (175)(176)(177).

El estudio de Segal et al. (114), muestra a su vez que la incidencia de OMA en global disminuye con la edad, si bien la proporción de OMA a *S. pyogenes* con respecto a otras etiologías aumenta.

A pesar de que algunos autores han descrito mayor incidencia de OMA en varones (24), no hemos encontrado diferencias de frecuencia entre ambos sexos.

En nuestro trabajo se describe una clara estacionalidad en la OMA a *S. pyogenes*, siendo su frecuencia mayor en los meses de invierno, coincidiendo con el pico de colonización en faringe (115). No se observa pico en verano, cuando *S. pyogenes* alcanza niveles máximos de colonización en piel, a diferencia de lo observado en el trabajo de Segal et al (114). Estos datos son similares tanto para la población global incluida en la Fase I como para la población seleccionada. Tampoco cambian los datos en el grupo de pacientes con OMAR o con episodios previos de OMA a *S. pyogenes*, presentando ambos grupos una mediana de edad y estacionalidad similares y sin objetivarse preferencias en cuanto a sexo.

6.2 Factores que influyen en el desarrollo de Otitis Media Aguda Recurrente

(1) Factores dependientes del paciente.

Si tenemos en cuenta los resultados de la Fase 1 del trabajo, observamos que en cuanto a los factores clásicos relacionados con la OMAR y dependientes del paciente,

existe un aumento de frecuencia de reflujo gastroesofágico en los pacientes con OMAR, aunque no en los pacientes con OMA de repetición a *S. pyogenes*. Aunque esta relación está descrita (27)(29)(31)(178), hay que interpretar estos datos con cautela, puesto que el diagnóstico de RGE la mayoría de las veces se realiza por la clínica y suele ser leve. En nuestro caso, al tratarse de un estudio retrospectivo por revisión de historias clínicas la frecuencia de RGE podría estar infra o sobreestimada.

Los pacientes con adenoidectomía previa o hipertrofia adenoidea sin adenoidectomizar han presentado con mayor frecuencia otitis media aguda recurrente.

En cuanto a los síntomas indirectos de hipertrofia adenoidea, como el ronquido habitual y la respiración bucal, se han observado también con mayor frecuencia entre los pacientes con OMAR, al igual que lo describen otros autores como Zhang et al. en un reciente metaanálisis (25). Algunos autores incluso han encontrado asociación entre la hipertrofia adenoidea y la falta de respuesta al tratamiento (179).

Lo mismo ocurre con la sensación persistente de hipoacusia fuera de los episodios de OMA que se ha descrito con una frecuencia mayor en los pacientes con OMAR. Esto concuerda con los estudios como el de Zielhuis et al. (180) o más recientemente, el de Tong et al. (181)

En cambio, los pacientes con OMAs de repetición por *S. pyogenes* únicamente presentan más frecuentemente sensación de hipoacusia, pero no hipertrofia adenoidea, ronquido o respiración bucal. Esto concuerda con lo descrito por Segal et al, y podría deberse a una mayor agresividad local de *S. pyogenes*, que no necesitaría estos factores predisponentes para producir OMA.

Hay que tener en cuenta que la hipoacusia subjetiva puede ser un síntoma indirectamente sugestivo de patología otológica de base, como la otitis media con exudado (OME), que así como puede observarse en el proceso evolutivo de la OMA también puede precederla (182). Así los pacientes con OME crónica, y por consiguiente hipoacusia subjetiva, estarían predispuestos a padecer episodios recurrentes de OMA ya que esta situación puede facilitar la formación de biofilm por algunos otopatógenos, que quedarían aislados y protegidos, y se favorecerían las recurrencias (183).

No obstante, dado que este síntoma se ha evaluado de manera retrospectiva, no es posible establecer de manera segura su relación con OME.

No hemos encontrado aumento de frecuencia de asma, alergia o atopia entre los niños con OMAR o con OMA de repetición a *S. pyogenes*, factores descritos en múltiples trabajos con resultados dispares (24)(25).

A pesar de que las alteraciones craneofaciales, como la fisura palatina no corregida, se han asociado a OMAR (26), únicamente cuatro casos de nuestra muestra presentaron dicho factor por lo que no se pueden realizar comparaciones concluyentes.

(2) Factores no dependientes del paciente.

En cuanto a los factores ambientales o no dependientes del paciente, destacar que el porcentaje de niños no vacunados de nuestra muestra es muy bajo, por lo que no es posible establecer comparaciones válidas respecto al efecto de la vacunación.

En vacunados con la vacuna antineumocócica y no vacunados, la frecuencia de pacientes con episodios previos de OMA a *S. pyogenes* es similar. En cambio, entre los vacunados la presencia de pacientes con OMAR es significativamente menor. Podemos inferir indirectamente a través de estos datos que la vacuna antineumocócica reduce los episodios de OMA no relativos a *S. pyogenes*, que son producidos mayoritariamente por *S. pneumoniae*.

Algunos autores sugieren que la incidencia de OMA aumenta en las familias numerosas (22)(24)(26)(43)(45), especialmente cuando el paciente no es el primero en nacer (44)(184)(185).

En nuestra muestra, no hemos encontrado aumento de frecuencia de OMAR ni de OMA de repetición a *S. pyogenes* en los pacientes con antecedentes familiares de OMA o en familias con hermanos. Tampoco se ha observado mayor número de hermanos en los pacientes con OMAR u OMA de repetición a *S. pyogenes*.

Contrariamente a lo publicado en estos estudios, entre los pacientes con hermano mayor, la frecuencia de OMAR fue significativamente menor, aunque no la de OMA de repetición a *S. pyogenes*.

En cualquier caso estas variables son difíciles de analizar aisladas ya que pueden estar interferidas con la genética, asistencia a diferentes guarderías o el nivel socioeconómico de la familia.

Tampoco hemos encontrado que otros factores ambientales descritos en la literatura (24) como la exposición al humo del tabaco, la asistencia a la guardería, el uso rutinario del chupete o las infecciones de vía aérea superior de repetición aumenten la frecuencia de OMAR u OMA de repetición a *S. pyogenes*.

En cuanto a la lactancia materna, propuesta como factor protector para OMA por diferentes autores (24)(49)(50), se observa una frecuencia significativamente menor de OMA de repetición a *S. pyogenes* en los pacientes alimentados con lactancia materna durante al menos cuatro meses, pero la cantidad de pacientes con OMAR es similar.

(3) Episodios previos de Otitis media aguda

En nuestra muestra observamos que más del 90% de los pacientes ha padecido alguna OMA previa a la que es objeto de estudio, el 30% cumple criterios de OMAR y el 25 % al menos han padecido otra OMA a *S. pyogenes* a la estudiada.

En la fase 2 del trabajo, observamos que el porcentaje de episodios previos de OMA o de OMAR en los pacientes con OMA a *S. pyogenes* es significativamente menor que en los pacientes con OMA a *S. pneumoniae*. Esto va en consonancia a los datos descritos en la fase 1 que sugieren que *S. pyogenes* es más capaz de producir OMA en un oído no comprometido previamente, lo cual concuerda con lo descrito por Segal et al (114) y Palmu et al (116).

El padecimiento de una OMA muy precozmente se ha descrito como factor de riesgo para OMAR puesto que la afectación ótica acumulada actuaría como factor predisponente. En las revisiones de Klein en 1994 (177) y de Pichichero en 2013 (176) se afirma que los niños o niñas que padezcan un episodio de OMA en los primeros seis meses de vida padecerán con mayor probabilidad episodios de OMA frecuentes en los primeros años de vida.

En nuestra muestra, únicamente el 6% de los pacientes presentaron la primera OMA antes de los seis meses de vida, por lo que las comparaciones que se pueden realizar son poco válidas, pero no se observa relación con el aumento de la frecuencia de OMAR en estos casos. Ningún paciente de nuestra muestra con OMA a *S. pyogenes* de repetición había presentado un episodio de OMA antes de los 6 meses de edad, lo que podría sugerir que este germen podría afectar más fácilmente oídos previamente no comprometidos.

6.3 Microbiología

Al igual que se describe en un estudio prospectivo realizado en Cataluña publicado recientemente (168), en la mayoría de las muestras recogidas se observa crecimiento únicamente de *S. pyogenes* (80%). En los casos en los que existe una coinfección, el germen más frecuentemente asociado es *S. aureus*, seguido de *H. influenzae*.

Existe controversia a la hora de considerar a *S. aureus* como germen causante de OMA propiamente ya que su presencia en los exudados óticos puede explicarse por ser un contaminante de la piel o conducto auditivo externo; sin embargo, trabajos

recientes como el Estudio Hermes de Cilveti y cols. (168), sugieren un incremento de incidencia de bacterias como *S. aureus* o *H. influenzae*, en la otitis. Marchisio et al. (171) también observaron en su estudio una frecuencia importante de aislamientos puros de *S. aureus* en pacientes con OMA y otorrea espontánea, por lo que sugieren que sería necesario estudios específicos que evalúen el papel de este germen en la OMA.

Los pacientes con coinfección por *H. influenzae* muestran mayor asociación con asistencia a la guardería que los pacientes con cultivo puro a *S. pyogenes* y menor asociación con las infecciones respiratorias superiores de repetición o con la ausencia de alimentación con lactancia materna durante 4 meses; si bien, estas diferencias pueden ser debidas al bajo número de pacientes con coinfección.

No se ha encontrado aumento de frecuencia de OMA u OMA de repetición a *S. pyogenes* en los pacientes que mostraban coinfección.

Si atendemos a los datos de la fase 2, observamos que la tasa de coinfección en los pacientes con OMA a *S. pneumoniae* es sensiblemente mayor que en el caso de *S. pyogenes*, representando más del 30% en nuestra serie. El germen más asociado a *S. pneumoniae* fue el *H. influenzae*.

En lo que respecta a los tipos *emm* de *S. pyogenes* detectados, los más frecuentemente detectados globalmente, incluyendo la fase retrospectiva (de enero de 2011 a diciembre de 2015), y la fase prospectiva (de septiembre de 2013 a enero de 2017) fueron por orden de frecuencia *emm6*, *emm1*, *emm75* y *emm3*.

Tamayo et al, en un estudio realizado entre enero de 2005 y diciembre de 2011, revisando casi 800 muestras de exudado ótico recogidas en el Hospital Universitario Donostia, también observan un predominio de los tipos *emm6* y *emm1* en las infecciones óticas (186). A ambos tipos, particularmente *emm6* se les atribuye la capacidad de formar biofilm (164)(163), lo que podría jugar un papel importante en la otitis media y en las recurrencias, si bien sería necesario un estudio prospectivo con un seguimiento a largo plazo para evaluar los episodios recurrentes de cada paciente.

Los tipos *emm* más frecuentes detectados en la fase prospectiva, *emm3*, *emm75* y *emm1* han mostrado un comportamiento clínico similar en la otitis media aguda y no han mostrado diferencias en cuanto a la otorrea persistente o la recaída en las 6 semanas siguientes al episodio. Tampoco ha habido diferencias en cuanto a la audiometría del oído afecto a las 6 semanas del episodio.

No se ha podido evaluar el comportamiento de *emm6* en la fase prospectiva debido al bajo número de casos detectado.

Aunque en este estudio no se pretende analizar la relación de las OMAs a *S. pyogenes* y el estado de portador nasofaríngeo, se ha recogido el antecedente de faringoamigdalitis de repetición por *S. pyogenes* y no se ha encontrado diferencias en frecuencia entre los pacientes con episodios previos de OMA a este germen y los que sólo padecieron la OMA objeto del estudio. Este dato no es muy fiable puesto que en gran parte de los casos de faringoamigdalitis aguda no se recoge cultivo faríngeo en la práctica clínica diaria y la incidencia real es desconocida y no es fácil de determinar retrospectivamente.

6.4 Clínica

Atendiendo a los datos de la fase prospectiva, podemos describir la OMA a *S. pyogenes* como paucisintomática, puesto que la fiebre únicamente está presente en el 36% de los pacientes, similar a lo observado en el caso de *S. pneumoniae*, y la otalgia (o síntomas equivalentes) aparece sólo en la mitad de los casos, en contraste con la OMA a *S. pneumoniae* en la que casi el 75% de los pacientes refieren otalgia.

En ambos grupos el síntoma más frecuente fue la rinitis, aunque más en el caso de *S. pneumoniae* que aparece en el 76% de los pacientes mientras que en el grupo de *S. pyogenes* aparece en el 55%. No es un síntoma directo de OMA pero indica una infección de vías aéreas superiores subyacente que es parte de la patogénesis de la OMA y está directamente relacionado con la otalgia. Trabajos como el Estudio Hermes anteriormente citado (168) recogen que el 95% de los casos de OMA producidos por *S. pneumoniae* o *H. influenzae* están precedidos de una infección de tracto respiratorio superior.

En nuestra muestra la rinitis y la otalgia se describen menos frecuentemente en la OMA por *S. pyogenes*, siendo esta diferencia estadísticamente significativa; esta significación estadística no se mantiene para el caso de la otalgia si excluimos los pacientes con coinfección, debido probablemente a la disminución de casos estudiados.

Estas diferencias concuerdan también con lo descrito por Segal et al (114) y Palmu et al (116), confirmado también por Ngo et al. en una reciente revisión sistemática de 2016 (187).

Destacar que el rechazo de la alimentación aparece entorno a un 30% de los pacientes con OMA a *S. pyogenes* pero sólo en el 3% de los pacientes con *S. pneumoniae*, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esto puede deberse a que se trata de un síntoma sutil que puede quedar en un segundo plano en el caso de la OMA a *S. pneumoniae* ya que la otalgia y la rinitis y la fiebre son más frecuentes, en cambio en la OMA a *S. pyogenes* ante la baja frecuencia de los demás síntomas

puede que tenga más relevancia en la historia clínica y que los familiares lo reporten más frecuentemente.

Los demás síntomas descritos como los vómitos, cefalea u odinofagia tuvieron una frecuencia muy baja en ambos grupos.

6.5 Lateralidad

No hemos encontrado predominancia de ningún oído ni para la OMA a *S. pyogenes* ni para *S. pneumoniae*.

La frecuencia de OMA con otorrea bilateral ha sido muy baja en nuestra muestra, sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que no se puede corroborar lo descrito por Segal et al (114) y Palmu et al (116), que describen una menor bilateralidad en los episodios de OMA a *S. pyogenes*.

Hay que remarcar que cuando hablamos de bilateralidad nos referimos a otorrea espontánea en ambos oídos. No podemos establecer una bilateralidad real sin realizar una timpanocentesis en el oído contralateral.

6.6 Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico utilizado más frecuente fue amoxicilina tanto en las OMAs a *S. pyogenes* como en las producidas por *S. pneumoniae* (70 y 75 % respectivamente) de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales (6). El segundo antibiótico más utilizado en ambos casos fue amoxicilina-clavulánico (en torno al 20% de los episodios de OMA con cultivo puro a *S. pyogenes* y 13% en el caso de *S. pneumoniae*), siendo el resto de opciones terapéuticas, como los macrólidos o la cefuroxima muy poco empleadas.

Sorprende que más del 20% de las OMA a *S. pyogenes* en cultivo puro (sin coinfección) hayan sido tratadas con amoxicilina-clavulánico, teniendo en cuenta la universal susceptibilidad de este microorganismo a las penicilinas.

Habría que valorar la tendencia, descrita por algunos autores (176), que existe de tratar con antibióticos de mayor espectro a los pacientes con episodios recurrentes de OMA, asumiendo resistencias en las bacterias causantes.

Hay que tener en consideración que en muchos casos de OMA con otorrea espontánea no se recoge cultivo de exudado y/o se trata de manera empírica, por lo que es necesario pautar el tratamiento de manera correcta según las guías de práctica clínica locales, o modificarlo si fuera necesario tras el resultado del cultivo.

6.7 Persistencia de otorrea

Una de las características más distintivas observadas en los pacientes con OMA a *S. pyogenes* es la persistencia de otorrea en la primera visita programada. Esta visita se realizó de media entorno a los 9 días desde el inicio del cuadro clínico y a los 7 días de la recogida de la muestra en ambos grupos. En el caso de la OMA a *S. pyogenes* más del 40% de los pacientes presentaban otorrea en ese momento y menos del 20% en el caso de *S. pneumoniae*. En estos casos de otorrea persistente, no se modificó el tratamiento antibiótico oral pautado ni se recomendó una pauta más larga por parte del otorrinolaringólogo en la primera visita, se recomendaron únicamente lavados tópicos.

Este hallazgo, puede resultar importante en la toma de decisiones terapéuticas ya que podrían interpretarse estos casos como mala evolución o sobreinfección y alargar o modificar la pauta antibiótica. Sin embargo, en nuestra serie, la persistencia de otorrea no se tradujo en mayor porcentaje de secuelas a las 6 semanas sin realizar cambios en el tratamiento pautado inicialmente.

6.8 Otoscopia en fase aguda

(1) Oído afecto

La otoscopia realizada en la fase aguda, confirma la otorrea persistente como hallazgo más frecuente en la OMA por *S. pyogenes*, con o sin perforación timpánica, con mayor frecuencia que en la OMA a *S. pneumoniae*. Esta diferencia se hace más patente al excluir los pacientes con coinfección.

Por otra parte, aunque la frecuencia fue muy baja, se observa mayor frecuencia de perforación timpánica en el grupo de *S. pyogenes*, con y sin otorrea, que concuerda con lo descrito por los grupos de Palmu y Segal y que va en consonancia con lo anteriormente descrito y sugiere mayor agresividad local de *S. pyogenes*. Todas las perforaciones timpánicas fueron pequeñas, afectando a menos de un cuadrante timpánico.

Destacar la alta frecuencia en ambos grupos de OME con y sin abombamiento timpánico, en relación con la resolución del episodio de OMA, probablemente más alta de lo esperado puesto que la primera visita se realizó con unos días de evolución del cuadro.

(2) Oído contralateral

Destacar la alta frecuencia de OME en ambos grupos en el oído no afecto de OMA, probablemente por el cuadro de infección de vías aéreas superiores asociado al

proceso de OMA y por una posible OMA bilateral sin otorrea espontánea en proceso de resolución.

Observamos en algunos pacientes de ambos grupos, OME con tímpano abombado en la otoscopia, hallazgos que serían compatibles con OMA en ese momento, por lo que en estos casos el proceso podría considerarse bilateral.

6.9 Impedanciometría en fase aguda

(1) Oído afecto

La distribución de los tipos de curva es similar en ambos grupos, siendo la curva b o plana la más observada, lo cual también coincide con lo descrito por el grupo de Palmu et al.

Un 30 % de cada grupo presenta una curva c en la impedanciometría, que es el tipo de curva que se describe en la OMA en proceso de resolución. Algunos de los pacientes de cada grupo presentan ya una curva normal en la primera visita.

Estos hallazgos podrían ser algo diferentes si las exploraciones fueran llevadas a cabo justo en el momento de inicio del cuadro.

(2) Oído contralateral

De acuerdo con lo observado en la otoscopia, la frecuencia de la curva b en el oído contralateral es alta en ambos grupos (más en el grupo de *S. pyogenes*) y también la de la curva c atribuibles, como se ha sugerido anteriormente, a la infección de vías respiratorias altas asociada o a una posible OMA bilateral en resolución.

6.10 Audiometría en fase aguda

(1) Oído afecto

Observamos que casi el 60% de los pacientes con OMA a *S. pyogenes* y el 52% con OMA a *S. pneumoniae* presentan hipoacusia leve en la fase aguda, hallazgos esperables teniendo en cuenta los datos obtenidos en la otoscopia y la impedanciometría que sugieren ocupación del oído medio en un porcentaje alto.

Un único paciente (del grupo de *S. pneumoniae*) presentó hipoacusia moderada.

En ambos grupos, la afectación es ligeramente mayor en frecuencias bajas (500 y 1000 Hz) pero las diferencias no son clínicamente relevantes.

Varios estudios han demostrado que la otitis media puede provocar hipoacusia neurosensorial (67)(68)(69)(70), mediante mediadores inflamatorios como el óxido

nítrico y los metabolitos del ácido araquidónico, que pueden causar cambios funcionales y morfológicos en las estructuras auditivas (71)(72)(73)(74)(75). Estos mediadores inflamatorios también pueden penetrar en la membrana de la ventana redonda y pasar al interior del oído causando daño coclear (76)(77).

En nuestra muestra no se ha descrito ningún caso de hipoacusia neurosensorial.

(2) Oído contralateral

La mayoría de los pacientes de cada grupo presenta normoacusia en el oído contralateral en la fase aguda pero un 45% de los pacientes de cada grupo presentan hipoacusia leve. Hallazgos atribuibles también a la alta frecuencia de OME en el oído contralateral.

Hay que tener en cuenta que las diferencias a nivel clínico son escasas ya que, en ambos grupos, la media de la audiometría se encuentra dentro de la normalidad

6.11 Recaída a las 6 semanas

Se considera que un episodio de OMA se resuelve en menos 6 semanas generalmente (188). Por eso, se ha programado la segunda visita pasado este tiempo para evaluar posibles secuelas.

En nuestra muestra, en torno al 20% de los pacientes referían haber padecido un nuevo episodio de OMA tras cese del anterior entre la primera y la segunda visita otorrinolaringológica, sin diferencias entre los grupos de *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*.

6.12 Otoscopia a las seis semanas

(1) Oído afecto

Observamos que aunque en aproximadamente un tercio de pacientes de cada grupo, la otoscopia del oído afecto está dentro de la normalidad, en torno a otro tercio de los pacientes presentan OME en probable relación con el episodio de OMA todavía no completamente resuelto, la persistencia de infección de vías aéreas superiores o la existencia de una OME de base.

En la revisión realizada por Pichichero en 2013 (176), se concluye que en la mitad de los niños que han padecido un episodio de OMA se observa OME al mes de evolución, y en un tercio de los niños a los 2 meses. Además, sugiere que en un 10% de los casos la OME puede cronificarse, lo cual, como se ha mencionado anteriormente puede facilitar la formación de biofilm por algunas bacterias otopatógenas favoreciendo las recurrencias (183).

Por lo tanto, en los pacientes de nuestra muestra que presentan OME a la exploración a las 6 semanas de evolución, sería necesaria una nueva exploración de manera más tardía para valorar la evolución, puesto que no queda claro si el episodio de OMA se ha resuelto completamente en todos ellos.

Todas las perforaciones timpánicas excepto 2 se habían resuelto en menos de 6 semanas.

Por otra parte, en la otoscopia del oído afecto se observa que aproximadamente un 20% de los pacientes presentan hallazgos compatibles con OMA en la segunda visita, lo cual coincide con las recaídas referidas.

(2) Oído contralateral

Destacar la persistencia de un porcentaje alto de OME sin abombamiento timpánico en ambos grupos en el oído contralateral a las 6 semanas del episodio de OMA. Este dato, dado el bajo porcentaje de bilateralidad (con las limitaciones mencionadas para determinar la bilateralidad), nos hace pensar que la incidencia de OME de base en nuestra muestra sea probablemente alta. Esto concuerda con la frecuencia de hipoacusia subjetiva referida por los pacientes de la fase 2 (20% de cada grupo) que sería un síntoma indirecto de patología otológica de base, como puede ser la OME.

6.13 Impedanciometría a las seis semanas

(1) Oído afecto

En consonancia con lo observado en la otoscopia, destaca en ambos grupos la alta frecuencia de la curva de impedanciometría plana o curva b de Jerger, en probable relación con la alta frecuencia de OME.

En aproximadamente un cuarto de los pacientes se describe la curva c (curva en presiones negativas), propia del episodio de OMA en proceso de resolución, por lo que en estos casos también sería necesaria una revaloración más tardía para confirmar la completa resolución del episodio.

Un tercio de los pacientes del grupo de *S. pyogenes* muestran una impedanciometría normal en el oído afecto a las 6 semanas pero sólo el 17% en el caso de *S. pneumoniae*. Estos datos bien podrían indicar que la OMA a *S. pyogenes* presenta una normalización completa más rápida que la producida por *S. pneumoniae* o que los pacientes con OMA a *S. pyogenes* presentan más frecuentemente un oído normal de base.

(2) Oído contralateral

La proporción de pacientes con curva b en el oído contralateral es similar a los pacientes con curva b en el oído afecto (en torno al 40%), lo que orienta a que en estos pacientes pueda existir una OME de base con contenido en oído medio que aplane la curva en la impedanciometría.

La curva c se describe con muy baja frecuencia ya que sería explicable por una OMA bilateral (sin otorrea en el oído contralateral) en resolución.

En el oído contralateral observamos una curva normal con mayor frecuencia también en el grupo de *S. pyogenes*, lo que refuerza la teoría de que los OMA a *S. pyogenes* tienen lugar en oídos previamente no comprometidos más frecuentemente.

6.14 Audiometría a las seis semanas

(1) Oído afecto

En cuanto a la audiometría, el 61% de los pacientes con OMA a *S. pyogenes* y el 50% de los pacientes con OMA a *S. pneumoniae* presentan normoacusia en el oído afecto a las 6 semanas del episodio agudo.

El 38% en el grupo de *S. pyogenes* y el 46% en el de *S. pneumoniae* presentan una hipoacusia leve.

Las diferencias observadas entre grupos no son clínicamente relevantes ya que la media de la audiometría se encuentra en el límite entre la normoacusia y la hipoacusia leve en ambos grupos.

Sólo un paciente, del grupo de *S. pneumoniae*, presenta una hipoacusia moderada.

A pesar de que en la mayoría de estudios se describe mayor afectación en frecuencias bajas (93)(88)(68), no se observan diferencias entre las frecuencias estudiadas en nuestra muestra.

Se han correlacionado en algún estudio la localización y el tamaño de la perforación de la membrana timpánica con el grado de pérdida auditiva, observándose en las perforaciones posteriores una mayor pérdida auditiva, probablemente como resultado de la pérdida de protección de la membrana de la ventana redonda frente a las ondas de presión sonora (61).

En nuestra muestra, únicamente se observaron 7 perforaciones timpánicas, 2 en hemitímpano anterior (las 2 del grupo de *S. pyogenes*) y 5 posteriores (3 del grupo de *S. pyogenes* y 2 en el de *S. pneumoniae*). Los pacientes con perforación timpánica anterior en fase aguda, presentaron normoacusia a las 6 semanas y únicamente 2 de las 5 perforaciones posteriores presentaron hipoacusia que fue leve.

No hay ningún caso de hipoacusia neurosensorial descrito en los pacientes de la muestra, con o sin perforación timpánica.

(2) Oído contralateral

El 55,3% de los pacientes del grupo de *S. pyogenes* sin coinfección presentan normoacusia en el oído contralateral en la 2ª visita y el 71,4% en el caso de *S. pneumoniae*. El resto de pacientes presenta hipoacusia leve, con mayor frecuencia por tanto en el grupo de *S. pyogenes*, aunque con escasas diferencias a nivel clínico ya que, en ambos grupos, la media de la audiometría se encuentra dentro de la normalidad.

Por último, comentar que la OME y la OMAR de la edad pediátrica pueden estar relacionadas con pérdida auditiva en el adulto (189) por lo que será muy importante realizar un tratamiento y seguimiento adecuados a estos pacientes, como se sugiere en un reciente metaanálisis realizado para evaluar la magnitud de la morbilidad generada por la otitis media (190).

6.15 Limitaciones

Fase 1/ Fase retrospectiva

En esta fase las limitaciones más importantes son las propias de una recogida retrospectiva de datos.

Hay que tener en cuenta que la nomenclatura utilizada por los diferentes facultativos para referirse a la OMA es diversa en ocasiones, resultando difícil establecer la diferencia de este proceso con otitis media con exudado u otitis media crónica con exudado entre otros.

Por lo tanto, hubo que realizar un primer filtro mediante revisión de historias clínicas para asegurar que el exudado ótico positivo a *S. pyogenes* se correspondiese a un episodio de OMA.

Remarcar también que la otitis media aguda se define como presencia sintomática de exudado, generalmente mucopurulento, en el oído medio, y que el paciente no siempre presenta otorrea espontánea.

En la práctica habitual, no se realiza la timpanocentesis diagnóstica de manera rutinaria, por lo que las muestras obtenidas para nuestro trabajo son exclusivamente procedentes de pacientes con OMA y otorrea espontánea.

A pesar de que la mayoría de los trabajos publicados en Europa se realizan con pacientes con OMA y otorrea espontánea, muchos otros autores realizan frecuentemente timpanocentesis por lo que hay que tenerlo en cuenta a la hora de comparar los datos microbiológicos y de evolución.

Algunos autores sugieren (191)(169) que es posible que debido a la mayor agresividad local, *S. pyogenes*, genere otorrea espontánea con mayor frecuencia que otros gérmenes y sea uno de los motivos de su aumento de incidencia en este tipo de muestras.

Por otra parte, en la práctica clínica se tiende a recoger el cultivo del exudado con mayor frecuencia en pacientes con OMA de menor edad y tratar empíricamente los pacientes de mayor edad. Esto podría sesgar los datos de incidencia global de OMA y de OMAR a este germen.

A su vez, la tendencia en la práctica clínica diaria es obtener cultivos más frecuentemente de los pacientes con factores de riesgo de base por lo que nuestra muestra podría estar algo sesgada y mostrar una frecuencia mayor de la real para estos factores.

Fase 2/ Fase prospectiva

La mayor limitación de este estudio es el escaso número de sujetos investigados en la fase 2 del estudio, lo cual hace que alguna información importante, si bien sugerida, quede sin confirmar. No obstante, se pretende que este estudio continúe después de la lectura de esta tesis. Además, en su defecto, la fase 2 actual podrá servir para incrementar los datos de un próximo metaanálisis.

En la fase prospectiva, otro problema importante ha sido el decalaje entre la recogida de la muestra y el inicio de la clínica y la primera visita otorrinolaringológica realizada a los pacientes reclutados que fue de unos 7 días. Por lo tanto hay que tener en cuenta este tiempo de evolución a la hora de interpretar los datos de la fase aguda de la OMA.

Por otra parte, debido a la corta edad de los pacientes reclutados, la exploración funcional del oído no siempre fue fácil, por la escasa colaboración que muestran habitualmente los lactantes más jóvenes.

La exploración funcional del oído ha sido realizada por un único observador para evitar sesgos, dado que algunas de las pruebas utilizadas son de carácter subjetivo.

Hay que tener en cuenta que las diferencias obtenidas con las pruebas estadísticas al comparar subgrupos en la exploración funcional podrían ser poco valorables ya que la frecuencia de cada grupo es pequeña.

Remarcar también que para establecer la bilateralidad real de un episodio de OMA debería tenerse en cuenta la unión de la clínica, la exploración funcional del oído y la timpanocentesis realizadas al diagnóstico, lo cual es poco factible en la práctica clínica diaria habitual.

Por último, comentar que aunque tras padecer una otitis media aguda el pronóstico de la audición es normalmente bueno, el daño del oído medio o interno puede causar pérdida auditiva que puede persistir después de que la OMA se haya resuelto (62).

A tenor de los datos analizados, consideramos que una evolución de 6 semanas puede no ser siempre suficiente para garantizar una resolución completa de un episodio de OMA y describir la situación basal. Sería, por tanto, conveniente realizar un seguimiento a largo plazo de la pérdida de audición en estos niños para evaluar si la pérdida auditiva se resuelve progresivamente, persiste o incluso progresa con la edad.

7. Conclusiones

7. CONCLUSIONES

- 1- La otitis media aguda supurada (otitis media, en adelante) producida por *Streptococcus pyogenes* mostró una incidencia elevada en la edad pediátrica en nuestro medio, situándose en valores similares o incluso mayores a la producida por *Streptococcus pneumoniae*.
- 2- La otitis media por *Streptococcus pyogenes* se presentó mayoritariamente en niños y niñas menores de 3 años, alcanzando su mayor incidencia entre los 12 y 23 meses de edad.
- 3- La otitis media por *Streptococcus pyogenes* presentó mayor incidencia en los meses de invierno.
- 4- Los tipos *emm* más frecuentemente aislados globalmente en la otitis media por *Streptococcus pyogenes* fueron los tipos *emm* 1 y *emm* 6. Los tipos *emm* más frecuentemente detectados en la fase prospectiva, *emm*3, *emm*75 y *emm*1, mostraron un comportamiento clínico similar en la otitis media.
- 5- En la otitis media por *Streptococcus pyogenes* la coinfección fue poco frecuente y cuando existió el germen más comúnmente asociado fue *Staphylococcus aureus*, seguido de *Haemophilus influenzae*.
- 6- En los pacientes con otitis media por *Streptococcus pyogenes* existió mayor incidencia de otitis media aguda recurrente cuando padecieron reflujo gastroesofágico, hipoacusia subjetiva e hipertrofia adenoidea con o sin adenoidectomía previa. Por el contrario, la vacunación antineumocócica mostro ser un factor parcialmente protector para la otitis media aguda recurrente.
- 7- Los pacientes con hipoacusia subjetiva, síntoma indirectamente sugestivo de patología otológica de base, presentaron mayor incidencia de otitis media recurrente por *Streptococcus pyogenes* o por otras etiologías.
- 8- La lactancia materna durante al menos 4 meses mostro ser un factor protector para evitar otitis media de repetición por *Streptococcus pyogenes*.
- 9- La otitis media por *Streptococcus pyogenes* se presentó de manera paucisintomática y con menor asociación con la infección de tracto respiratorio superior que la otitis media por *Streptococcus pneumoniae*.
- 10- La otitis media aguda por *Streptococcus pyogenes* presentó baja incidencia de bilateralidad.

- 11- La otorrea de la otitis media por *Streptococcus pyogenes* mostró una resolución más lenta de que la producida por *Streptococcus pneumoniae* sin que ello aparentemente haya alterado el pronóstico audiológico.
- 12- En la otitis media por *Streptococcus pyogenes*, la incidencia de perforación timpánica en la fase aguda fue baja, aunque pareció mayor que en la producida por *Streptococcus pneumoniae*. El número de casos estudiado no ha permitido argumentarlo con la suficiente fuerza estadística. Estas perforaciones fueron pequeñas y aparentemente no empeoraron el pronóstico audiológico.
- 13- Tanto en la otitis media por *Streptococcus pyogenes* como en la producida por *Streptococcus pneumoniae*, se observó una hipoacusia muy leve en fase aguda con ligera afectación en frecuencias bajas.
- 14- Gran parte de los pacientes con otitis media por *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus pneumoniae* presentaron otitis media con exudado a las seis semanas de evolución, por lo que este periodo de tiempo pudo no ser suficiente para garantizar la resolución completa de todos los casos y poder evaluar su situación basal.
- 15- La mayoría de los pacientes con otitis media por *Streptococcus pyogenes* o por *Streptococcus pneumoniae* presentaron una audición prácticamente normal a las seis semanas de evolución, por lo que la repercusión audiológica fue mínima.

8. Bibliografía

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez Camacho RA, Algaba J. Manual de otorrinolaringología. 2ªed. Madrid. McGraw-Hill Interamericana; 2007.
2. de Juan Beltrán J, Virós Porcuna B, Orús Dotú Hospital de la Santa Creu Sant Pau Barcelona C. Libro virtual de formación en ORL *Bases anatómicas del oído y el hueso temporal*. [monograph on the internet]. Available from: <http://seorl.net>
3. Oído Capítulo I, García-Valdecasas J, Bernal M, Isabel A, García M, Sainz Q. Libro virtual de formación en ORL. *Exploración funcional auditiva*. [monograph on the internet]. Available from: <http://seorl.net>
4. Uso racional de pruebas diagnósticas en pediatría Evaluación de la audición. [monograph on the internet]. Available from: <https://studylib.es/doc/4714647/uso-racional-de-pruebas-diagnosticas-en-pediatria-evaluac...>
5. Baquero-Artigao F, del Castillo F. La otitis media aguda en la era de la vacunación antineumocócica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(8):505–9.
6. Del Castillo Martín F, Baquero Artigao F, De La Calle Cabrera T, López Robles M V, Ruiz Canela J, Alfayate Miguélez S, et al. Documento de consenso Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2012;14.
7. Asenjo VP, Borràs Perera M, Palomar García V. Libro virtual de formación en ORL. *Patología inflamatoria del oído medio*. [monograph on the internet]. Available from: <http://seorl.net>
8. del Castillo F, Garcia-Perea A, Baquero-Artigao F. Bacteriology of acute otitis media in Spain: a prospective study based on tympanocentesis. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 Jun;15(6):541–3.
9. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 1992 Aug;11(8 Suppl):S7-11.
10. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Sikuler-Cohen M, Guy L, Janco J, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers. *J Infect Dis* [Internet]. 2002 Apr 1;185(7):927–36.
11. Bogaert D, Veenhoven RH, Sluijter M, Wannet WJW, Rijkers GT, Mitchell TJ, et al. Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. *J Clin Microbiol*. 2005 Jan;43(1):74–83.
12. Frazão N, Brito-Avô A, Simas C, Saldanha J, Mato R, Nunes S, et al. Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children attending day-care centers in Lisbon. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Mar;24(3):243–52.
13. Revai K, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, Chonmaitree T. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics*. 2006 May;117(5):1823–9.
14. Fenoll A, Aguilar L, Vicioso M-D, Gimenez M-J, Robledo O, Granizo J-J. Increase in serotype 19A prevalence and amoxicillin non-susceptibility among paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid in a passive laboratory-based surveillance in Spain, 1997-2009. *BMC Infect Dis*. 2011;11:239.
15. Ruuskanen O, Arola M, Heikkinen T, Ziegler T. Viruses in acute otitis media: increasing evidence for clinical significance. *Pediatr Infect Dis J*. 1991 Jun;10(6):425–7.
16. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, Limbos MA, Suttorp MJ, Shekelle PG, et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA*. 2010 Nov 17;304(19):2161–9.

17. Shaikh N, Hoberman A, Kaleida PH, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Hoover H, et al. Otosopic signs of otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Oct;30(10):822–6.
18. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2004 May;113(5):1451–65.
19. Preciado D. Otitis media: state of the art concepts and treatment. 1^a ed. London. Springer 2015.
20. Kraemer MJ, Richardson MA, Weiss NS, Furukawa CT, Shapiro GG, Pierson WE, et al. Risk factors for persistent middle-ear effusions. Otitis media, catarrh, cigarette smoke exposure, and atopy. *JAMA*. 1983 Feb 25;249(8):1022–5.
21. Macintyre EA, Karr CJ, Koehoorn M, Demers P, Tamburic L, Lencar C, et al. Otitis media incidence and risk factors in a population-based birth cohort. *Paediatr Child Health*. 2010 Sep;15(7):437–42.
22. Pukander J, Luotonen J, Timonen M, Karma P. Risk factors affecting the occurrence of acute otitis media among 2-3-year-old urban children. *Acta Otolaryngol*;100(3–4):260–5.
23. Ståhlberg MR, Ruuskanen O, Virolainen E. Risk factors for recurrent otitis media. *Pediatr Infect Dis*;5(1):30–2.
24. Uhari M, Mäntysaari K, Niemelä M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media. *Clin Infect Dis*. 1996 Jun;22(6):1079–83. A
25. Zhang Y, Xu M, Zhang J, Zeng L, Wang Y, Zheng QY. Risk factors for chronic and recurrent otitis media-a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(1):e86397.
26. Bluestone CD. Studies in otitis media: Children's Hospital of Pittsburgh-University of Pittsburgh progress report--2004. *Laryngoscope*. 2004 Nov;114(11 Pt 3 Suppl 105):1–26.
27. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? *Otol Neurotol*. 2001 Jul;22(4):447–50.
28. White DR, Heavner SB, Hardy SM, Prazma J. Gastroesophageal reflux and eustachian tube dysfunction in an animal model. *Laryngoscope*. 2002 Jun;112(6):955–61.
29. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall JP, Pearson JP. Reflux of gastric juice and glue ear in children. *Lancet (London, England)*. 2002 Feb 9;359(9305):493.
30. Rozmanic V, Velepik M, Ahel V, Bonifacic D, Velepik M. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanic disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Mar;34(3):278–80.
31. Miura MS, Mascaro M, Rosenfeld RM. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Mar;146(3):345–52.
32. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Smith CG, Rockette HE, et al. Adenoidectomy and adenotonsillectomy for recurrent acute otitis media: parallel randomized clinical trials in children not previously treated with tympanostomy tubes. *JAMA*. 1999 Sep 8;282(10):945–53.
33. Koivunen P, Uhari M, Luotonen J, Kristo A, Raski R, Pokka T, et al. Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years: randomised controlled trial. *BMJ*. 2004 Feb 28;328(7438):487.
34. Mattila PS, Joki-Erkkilä V-P, Kilpi T, Jokinen J, Herva E, Puhakka H. Prevention of otitis media by adenoidectomy in children younger than 2 years. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Feb;129(2):163–8.
35. Homøe P, Christensen RB, Bretlau P. Acute otitis media and sociomedical risk factors among unselected children in Greenland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999 Jun 15;49(1):37–52.
36. Li J-D, Hermansson A, Ryan AF, Bakaletz LO, Brown SD, Cheeseman MT, et al. Panel

- 4: Recent advances in otitis media in molecular biology, biochemistry, genetics, and animal models. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Apr;148(4 Suppl):E52-63.
37. Rovers M, Haggard M, Gannon M, Koeppen-Schomerus G, Plomin R. Heritability of symptom domains in otitis media: a longitudinal study of 1,373 twin pairs. *Am J Epidemiol.* 2002 May 15;155(10):958–64.
 38. Casselbrant ML, Mandel EM, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Fall PA, Bluestone CD, et al. The genetic component of middle ear disease in the first 5 years of life. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Mar;130(3):273–8.
 39. Casselbrant ML, Mandel EM, Jung J, Ferrell RE, Tekely K, Szatkiewicz JP, et al. Otitis media: a genome-wide linkage scan with evidence of susceptibility loci within the 17q12 and 10q22.3 regions. *BMC Med Genet.* 2009;10:85.
 40. Castagno LA, Lavinsky L. Otitis media in children: seasonal changes and socioeconomic level. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002 Feb 1;62(2):129–34.
 41. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics.* 2007 Jun;119(6):e1408-12.
 42. Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S, et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis.* 2008 Mar 15;46(6):815–23.
 43. Ladomenou F, Kafatos A, Tselentis Y, Galanakis E. Predisposing factors for acute otitis media in infancy. *J Infect.* 2010 Jul;61(1):49–53.
 44. Daly KA, Rich SS, Levine S, Margolis RH, Le CT, Lindgren B, et al. The family study of otitis media: design and disease and risk factor profiles. *Genet Epidemiol.* 1996;13(5):451–68.
 45. Daly KA, Brown JE, Lindgren BR, Meland MH, Le CT, Giebink GS. Epidemiology of otitis media onset by six months of age. *Pediatrics.* 1999 Jun;103(6 Pt 1):1158–66.
 46. Uhari M, Möttönen M. An open randomized controlled trial of infection prevention in child day-care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 1999 Aug;18(8):672–7.
 47. Owen MJ, Baldwin CD, Swank PR, Pannu AK, Johnson DL, Howie VM. Relation of infant feeding practices, cigarette smoke exposure, and group child care to the onset and duration of otitis media with effusion in the first two years of life. *J Pediatr.* 1993 Nov;123(5):702–11.
 48. Ey JL, Holberg CJ, Aldous MB, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Passive smoke exposure and otitis media in the first year of life. *Group Health Medical Associates. Pediatrics.* 1995 May;95(5):670–7.
 49. Duffy LC, Faden H, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D. Exclusive breastfeeding protects against bacterial colonization and day care exposure to otitis media. *Pediatrics.* 1997 Oct;100(4):E7.
 50. Mandel EM, Doyle WJ, Winther B, Alper CM. The incidence, prevalence and burden of OM in unselected children aged 1-8 years followed by weekly otoscopy through the common cold season. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Apr;72(4):491–9.
 51. Sassen ML, Brand R, Grote JJ. Breast-feeding and acute otitis media. *Am J Otolaryngol.* 1994 Sep;15(5):351–7.
 52. Niemelä M, Uhari M, Hannuksela A. Pacifiers and dental structure as risk factors for otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994 Apr;29(2):121–7.
 53. Niemelä M, Uhari M, Möttönen M. A pacifier increases the risk of recurrent acute otitis media in children in day care centers. *Pediatrics.* 1995 Nov;96(5 Pt 1):884–8.
 54. Niemelä M, Pihakari O, Pokka T, Uhari M. Pacifier as a risk factor for acute otitis media: A randomized, controlled trial of parental counseling. *Pediatrics.* 2000 Sep;106(3):483–8.
 55. Warren JJ, Levy SM, Kirchner HL, Nowak AJ, Bergus GR. Pacifier use and the

- occurrence of otitis media in the first year of life. *Pediatr Dent*;23(2):103–7.
56. Berkun Y, Nir-Paz R, Ami A Ben, Klar A, Deutsch E, Hurvitz H. Acute otitis media in the first two months of life: characteristics and diagnostic difficulties. *Arch Dis Child*. 2008 Aug;93(8):690–4.
 57. Gould JM, Matz PS. Otitis media. *Pediatr Rev*. 2010 Mar;31(3):102–16.
 58. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jul;54(7):2953–9.
 59. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, et al. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Nov;74(11):1209–16.
 60. Wiederhold ML, Zajtchuk JT, Vap JG, Paggi RE. Hearing loss in relation to physical properties of middle ear effusions. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*;89(3 Pt 2):185–9.
 61. Vaidya S, Sharma JK, Singh G. Study of outcome of tympanoplasties in relation to size and site of tympanic membrane perforation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Sep 8;66(3):341–6.
 62. Aarhus L, Tambs K, Kvestad E, Engdahl B. Childhood Otitis Media: A Cohort Study with 30-year Follow-Up of Hearing (The HUNT study) HHS Public Access. *Ear Hear*. 2015;36(3):302–8.
 63. Yorgancilar E, Akkus Z, Gun R, Yildirim M, Bakir S, Kinis V, et al. Temporal bone erosion in patients with chronic suppurative otitis media. *B-ENT*. 2013;9(1):17–22.
 64. Kaplan DM, Fliss DM, Kraus M, Dagan R, Leiberman A. Audiometric findings in children with chronic suppurative otitis media without cholesteatoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996 Apr;35(2):89–96.
 65. Sharma K, Manjari M, Salaria N. Middle ear cleft in chronic otitis media: a clinicohistopathological study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Dec 7;65(Suppl 3):493–7.
 66. Varshney S, Nangia A, Bist SS, Singh RK, Gupta N, Bhagat S. Ossicular Chain Status in Chronic Suppurative Otitis Media in Adults. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Oct 11;62(4):421–6.
 67. Papp Z, Rezes S, Jókay I, Sziklai I. Sensorineural hearing loss in chronic otitis media. *Otol Neurotol*. 2003 Mar;24(2):141–4.
 68. da Costa SS, Rosito LPS, Dornelles C. Sensorineural hearing loss in patients with chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Feb 16;266(2):221–4.
 69. Kolo ES, Salisu AD, Yaro AM, Nwaorgu OGB. Sensorineural hearing loss in patients with chronic suppurative otitis media. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Mar 30;64(1):59–62.
 70. Yang CJ, Kim TS, Shim BS, Ahn JH, Chung JW, Yoon TH, et al. Abnormal CT findings are risk factors for otitis media-related sensorineural hearing loss. *Ear Hear*. 2014;35(3):375–8.
 71. Housley GD, Norris CH, Guth PS. Histamine and related substances influence neurotransmission in the semicircular canal. *Hear Res*. 1988 Sep 1;35(1):87–97.
 72. Jung TT, Park YM, Miller SK, Rozehnal S, Woo HY, Baer W. Effect of exogenous arachidonic acid metabolites applied on round window membrane on hearing and their levels in the perilymph. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1992;493:171–6.
 73. Guo Y, Wu Y, Chen W, Lin J. Endotoxic damage to the stria vascularis: the pathogenesis of sensorineural hearing loss secondary to otitis media? *J Laryngol Otol*. 1994 Apr;108(4):310–3.
 74. Clerici WJ, DiMartino DL, Prasad MR. Direct effects of reactive oxygen species on

- cochlear outer hair cell shape in vitro. *Hear Res.* 1995 Apr;84(1-2):30-40.
75. Jung TTK, Llauro RJ, Nam BH, Park SK, Kim PD, John EO. Effects of nitric oxide on morphology of isolated cochlear outer hair cells: possible involvement in sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2003 Jul;24(4):682-5.
 76. Juhn SK, Jung M-K, Hoffman MD, Drew BR, Preciado DA, Sausen NJ, et al. The Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Otitis Media and Sequelae. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2008 Sep;1(3):117.
 77. Mittal R, Lisi C V, Gerring R, Mittal J, Mathee K, Narasimhan G, et al. Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media. *J Med Microbiol.* 2015 Oct;64(10):1103-16.
 78. Paparella MM, Oda M, Hiraide F, Brady D. Pathology of sensorineural hearing loss in otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1972 Oct;81(5):632-47.
 79. Joglekar S, Morita N, Cureoglu S, Schachern PA, Derose AF, Tsuprun V, et al. Cochlear pathology in human temporal bones with otitis media. *Acta Otolaryngol.* 2010 Apr 7;130(4):472-6.
 80. Ahonen JE, McDermott JC. Extended high-frequency hearing loss in children with cleft palate. *Audiology.* 1984;23(5):467-76.
 81. Margolis RH, Hunter LL, Rykken JR, Giebink GS. Effects of otitis media on extended high-frequency hearing in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993 Jan;102(1 Pt 1):1-5.
 82. Hunter LL, Margolis RH, Rykken JR, Le CT, Daly KA, Giebink GS. High frequency hearing loss associated with otitis media. *Ear Hear.* 1996 Feb;17(1):1-11.
 83. Laitila P, Karma P, Sipilä M, Manninen M, Rakho T. Extended high frequency hearing and history of acute otitis media in 14-year-old children in Finland. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;529:27-9.
 84. Tambs K, Hoffman HJ, Engdahl B, Borchgrevink HM. Hearing loss associated with ear infections in Nord-Trøndelag, Norway. *Ear Hear.* 2004 Aug;25(4):388-96. A
 85. Joglekar S, Morita N, Cureoglu S, Schachern PA, Derose AF, Tsuprun V, et al. Cochlear pathology in human temporal bones with otitis media. *Acta Otolaryngol.* 2010 Apr 7;130(4):472-6.
 86. Jensen RG, Koch A, Homøe P. The risk of hearing loss in a population with a high prevalence of chronic suppurative otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013 Sep;77(9):1530-5.
 87. Ryan AF, Jung TTK, Juhn SK, Li J-D, Andalibi A, Lin J, et al. Recent advances in otitis media. 4C. Interaction between middle ear and inner ear in otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2005 Jan;194:56-9.
 88. Redaelli de Zinis LO, Campovecchi C, Parrinello G, Antonelli AR. Predisposing factors for inner ear hearing loss association with chronic otitis media. *Int J Audiol.* 2005 Oct;44(10):593-8.
 89. Yoshida H, Miyamoto I, Takahashi H. Relationship between CT findings and sensorineural hearing loss in chronic otitis media. *Auris Nasus Larynx.* 2014 Jun;41(3):259-63.
 90. Luntz M, Yehudai N, Haifler M, Sigal G, Most T. Risk factors for sensorineural hearing loss in chronic otitis media. *Acta Otolaryngol.* 2013 Nov 15;133(11):1173-80.
 91. El-Sayed Y. Bone conduction impairment in uncomplicated chronic suppurative otitis media. *Am J Otolaryngol;*19(3):149-53.
 92. Paparella MM, Morizono T, Le CT, Mancini F, Sipilä P, Choo YB, et al. Sensorineural hearing loss in otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol;*93(6 Pt 1):623-9.
 93. Eisenman DJ, Parisier SC. Is chronic otitis media with cholesteatoma associated with neurosensory hearing loss? *Am J Otol.* 1998 Jan;19(1):20-5.
 94. Yiengprugsawan V, Hogan A, Strazdins L. Longitudinal analysis of ear infection and

- hearing impairment: findings from 6-year prospective cohorts of Australian children. *BMC Pediatr.* 2013 Feb 21;13(1):28.
95. Augustsson I, Engstrand I. Hearing loss as a sequel of secretory and acute otitis media as reflected by audiometric screening of Swedish conscripts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Apr;70(4):703–10.
 96. de Beer BA, Graamans K, Snik AFM, Ingels K, Zielhuis GA. Hearing deficits in young adults who had a history of otitis media in childhood: use of personal stereos had no effect on hearing. *Pediatrics.* 2003 Apr;111(4 Pt 1):e304-8.
 97. Linssen AM, van Boxtel MPJ, Joore MA, Anteunis LJC. Predictors of Hearing Acuity: Cross-sectional and Longitudinal Analysis. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2014 Jun 1;69(6):759–65.
 98. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología médica.* 7ª Ed. Barcelona. Mosby; 2006.
 99. Ryan KJ. *Sherris medical microbiology : an introduction to infectious diseases.* 6ª Ed. UK McGraw-Hill; 2014.
 100. Baron S. *Medical Microbiology.* 4ª Ed. Galveston. 1996
 101. Streptococcus Lab | Home | Strep Lab | CDC. [Monograph on the Internet]. Available from: <http://www.cdc.gov/streplab/index.html>
 102. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis.* 2005 Nov;5(11):685–94.
 103. Efstratiou A. Group A streptococci in the 1990s. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Feb;45 Suppl:3–12.
 104. Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, Siljander T, Strakova L, Tanna A, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Severe Streptococcus pyogenes Disease in Europe. *J Clin Microbiol.* 2009 Apr 1;47(4):1155–65.
 105. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, Lynfield R, Gershman K, Craig A, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. *Clin Infect Dis.* 2007 Oct 1;45(7):853–62.
 106. O'Brien KL, Beall B, Barrett NL, Cieslak PR, Reingold A, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group a streptococcus disease in the United States, 1995-1999. *Clin Infect Dis.* 2002 Aug 1;35(3):268–76.
 107. Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER. Group A Streptococci Among School-Aged Children: Clinical Characteristics and the Carrier State. *Pediatrics.* 2004 Nov 1;114(5):1212–9.
 108. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician.* 2009 Mar 1;79(5):383–90.
 109. Danchin MH, Rogers S, Kelpie L, Selvaraj G, Curtis N, Carlin JB, et al. Burden of Acute Sore Throat and Group A Streptococcal Pharyngitis in School-aged Children and Their Families in Australia. *Pediatrics.* 2007 Nov;120(5):950–7.
 110. Guy R, Williams C, Irvine N, Reynolds A, Coelho J, Saliba V, et al. Increase in scarlet fever notifications in the United Kingdom, 2013/2014. *Euro Surveill.* 2014 Mar 27;19(12):20749.
 111. Luk EYY, Lo JYC, Li AZL, Lau MCK, Cheung TKM, Wong AYM, et al. Scarlet Fever Epidemic, Hong Kong, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2012 Oct;18(10):1658–61.
 112. Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. *BMJ.* 2015 Jul 14;351:h3443.
 113. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, Dale JB, Tanz RR. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. *Clin Infect Dis.* 2006 Feb 15;42(4):441–7.
 114. Segal N, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Yagupsky P, Leiberman A, Dagan R. Acute Otitis Media Caused by Streptococcus pyogenes in Children. *Clin Infect Dis.* 2005 Jul

- 1;41(1):35-41.
115. Anthony BF, Kaplan EL, Wannamaker LW, Chapman SS. The dynamics of streptococcal infections in a defined population of children: serotypes associated with skin and respiratory infections. *Am J Epidemiol.* 1976 Dec;104(6):652–66.
 116. Palmu AAI, Herva E, Savolainen H, Karma P, Helena P, Kelä M, et al. Association of Clinical Signs and Symptoms with Bacterial Findings in Acute Otitis Media. *Clin Infect Dis.* 2004 Jan 15;38(2):234-42
 117. Heikkinen T, Ruuskanen O. Temporal development of acute otitis media during upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 Jul;13(7):659–61.
 118. Wald ER. Expanded role of group A streptococci in children with upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999 Aug;18(8):663–5.
 119. Spingarn AT, Isaacs RS, Levenson MJ. Complications of acute streptococcal otitis media: a resurgence. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994 Nov;111(5):644–6.
 120. Chiobotaru P, Yagupsky P, Fraser D, Dagan R. Changing epidemiology of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in southern Israel: differences between two ethnic population groups. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Feb;16(2):195–9.
 121. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics.* 1996 Jun;97(6 Pt 2):949–54.
 122. Katz A, Leibovitz E, Greenberg D, Raiz S, Greenwald-Maimon M, Leiberman A, et al. Acute mastoiditis in Southern Israel: a twelve year retrospective study (1990 through 2001). *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Oct;22(10):878–82.
 123. Luntz M, Brodsky A, Nusem S, Kronenberg J, Keren G, Migirov L, et al. Acute mastoiditis--the antibiotic era: a multicenter study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001 Jan;57(1):1–9.
 124. Spratley J, Silveira H, Alvarez I, Pais-Clemente M. Acute mastoiditis in children: review of the current status. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000 Nov 30;56(1):33–40.
 125. Steer AC, Lamagni T, Curtis N, Carapetis JR. Invasive group a streptococcal disease: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs.* 2012 Jun 18;72(9):1213–27.
 126. Marshall HS, Richmond P, Nissen M, Lambert S, Booy R, Reynolds G, et al. Group A Streptococcal Carriage and Seroepidemiology in Children up to 10 Years of Age in Australia. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Aug;34(8):831–8.
 127. Gunnarsson RK, Holm SE, Söderström M. The prevalence of beta-haemolytic streptococci in throat specimens from healthy children and adults. Implications for the clinical value of throat cultures. *Scand J Prim Health Care.* 1997 Sep;15(3):149–55.
 128. Kemble SK, Westbrook A, Lynfield R, Bogard A, Kockavay N, Gall K, et al. Foodborne Outbreak of Group A *Streptococcus* Pharyngitis Associated With a High School Dance Team Banquet--Minnesota, 2012. *Clin Infect Dis.* 2013 Sep 1;57(5):648–54.
 129. Murray PR, Wold AD, Schreck CA, Washington JA II. Effects of selective media and atmosphere of incubation on the isolation of group A streptococci. *J Clin Microbiol.* 1976 Jul;4(1):54–6.
 130. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012 Nov 15;55(10):1279–82.
 131. Bisno AL. Acute Pharyngitis. *N Engl J Med.* 2001 Jan 18;344(3):205–11.
 132. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med.* 1933 Mar 31;57(4):571–95.
 133. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Oct;15(4):613–30.
 134. Brandt CM, Haase G, Schnitzler N, Zbinden R, Lütticken R. Characterization of blood

- culture isolates of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* possessing Lancefield's group A antigen. *J Clin Microbiol.* 1999 Dec;37(12):4194–7.
135. Kaufhold A, Lütticken R, Schwien U. Few-minutes tests for the identification of group A streptococci and enterococci with chromogenic substrates. *Zentralbl Bakteriol.* 1989 Dec;272(2):191–5.
 136. Malhotra-Kumar S, Wang S, Lammens C, Chapelle S, Goossens H. Bacitracin-resistant clone of *Streptococcus pyogenes* isolated from pharyngitis patients in Belgium. *J Clin Microbiol.* 2003 Nov;41(11):5282–4.
 137. Mihaila-Amrouche L, Bouvet A, Loubinoux J. Clonal Spread of emm Type 28 Isolates of *Streptococcus pyogenes* That Are Multiresistant to Antibiotics. *J Clin Microbiol.* 2004 Aug 1;42(8):3844–6.
 138. James L, McFarland RB. An Epidemic of Pharyngitis Due to a Nonhemolytic Group A *Streptococcus* at Lowry Air Force Base. *N Engl J Med.* 1971 Apr 8;284(14):750–2.
 139. Johnson DR, Kaplan EL. A review of the correlation of T-agglutination patterns and M-protein typing and opacity factor production in the identification of group A streptococci. *J Med Microbiol.* 1993 May 1;38(5):311–5.
 140. Facklam R, Beall B, Efstratiou A, Fischetti V, Johnson D, Kaplan E, et al. emm typing and validation of provisional M types for group A streptococci. *Emerg Infect Dis.* 1999 Apr;5(2):247–53.
 141. Fischetti VA. Streptococcal M protein: molecular design and biological behavior. *Clin Microbiol Rev.* 1989 Jul;2(3):285–314.
 142. Facklam RF, Martin DR, Marguerite L, Dwight RJ, Efstratiou A, Thompson TA, et al. Extension of the Lancefield Classification for Group A Streptococci by Addition of 22 New M Protein Gene Sequence Types from Clinical Isolates: emm103 to emm124. *Clin Infect Dis.* 2002 Jan 1;34(1):28–38.
 143. Beall B, Gherardi G, Lovgren M, Facklam RR, Forwick BA, Tyrrell GJ. emm and sof gene sequence variation in relation to serological typing of opacity-factor-positive group A streptococci. *Microbiology.* 2000 May 1;144(5):1195–209.
 144. Tamayo E, Montes M, García-Arenzana JM, Pérez-Trallero E. *Streptococcus pyogenes* emm-types in northern Spain; population dynamics over a 7-year period. *J Infect.* 2014; Jan;68(1):50–7
 145. Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, Jasir A, Schalén C, Strep-EURO. The epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* associated disease in Europe. *Euro Surveill.* 2005 Sep;10(9):179–84.
 146. Imöhl M, Reinert RR, Ocklenburg C, van der Linden M. Epidemiology of invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Germany during 2003–2007. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010 Apr;58(3):389–96.
 147. Friães A, Lopes JP, Melo-Cristino J, Ramirez M, Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections. Changes in *Streptococcus pyogenes* causing invasive disease in Portugal: evidence for superantigen gene loss and acquisition. *Int J Med Microbiol.* 2013 Dec;303(8):505–13.
 148. Manetti AGO, Zingaretti C, Falugi F, Capo S, Bombaci M, Bagnoli F, et al. *Streptococcus pyogenes* pili promote pharyngeal cell adhesion and biofilm formation. *Mol Microbiol.* 2007 May;64(4):968–83.
 149. Falugi F, Zingaretti C, Pinto V, Mariani M, Amodeo L, Manetti AGO, et al. Sequence Variation in Group A *Streptococcus* Pili and Association of Pilus Backbone Types with Lancefield T Serotypes. *J Infect Dis.* 2008 Dec 15;198(12):1834–41.
 150. Smeesters PR, Mardulyn P, Vergison A, Leplae R, Van Melderen L. Genetic diversity of Group A *Streptococcus* M protein: implications for typing and vaccine development. *Vaccine.* 2008 Oct 29;26(46):5835–42.
 151. Abdissa A, Asrat D, Kronvall G, Shittu B, Achiko D, Zeidan M, et al. High diversity of group A streptococcal emm types among healthy schoolchildren in Ethiopia. *Clin Infect*

- Dis. 2006 May 15;42(10):1362–7.
152. Dey N, McMillan DJ, Yarwood PJ, Joshi RM, Kumar R, Good MF, et al. High diversity of group A Streptococcal emm types in an Indian community: the need to tailor multivalent vaccines. *Clin Infect Dis*. 2005 Jan 1;40(1):46–51.
 153. Smeesters PR, Vergison A, Campos D, de Aguiar E, Miendje Deyi VY, Van Melderren L. Differences between Belgian and Brazilian group A Streptococcus epidemiologic landscape. del Poeta M, editor. *PLoS One*. 2006 Dec 20;1(1):e10.
 154. Smeesters PR, Dramaix M, Van Melderren L. The emm-type diversity does not always reflect the M protein genetic diversity—Is there a case for designer vaccine against GAS. *Vaccine*. 2010 Jan;28(4):883–5.
 155. Steer AC, Magor G, Jenney AWJ, Kado J, Good MF, McMillan D, et al. emm and C-repeat region molecular typing of beta-hemolytic Streptococci in a tropical country: implications for vaccine development. *J Clin Microbiol*. 2009 Aug 1;47(8):2502–9.
 156. Steer JA, Lamagni T, Healy B, Morgan M, Dryden M, Rao B, et al. Guidelines for prevention and control of group A streptococcal infection in acute healthcare and maternity settings in the UK. *J Infect*. 2012 Jan;64(1):1–18.
 157. Shulman ST, Tanz RR, Dale JB, Beall B, Kabat W, Kabat K, et al. Seven-Year Surveillance of North American Pediatric Group A Streptococcal Pharyngitis Isolates. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1):78–84.
 158. Aziz RK, Kotb M. Rise and Persistence of Global M1T1 Clone of *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis*. 2008 Oct;14(10):1511–7.
 159. Nasser W, Beres SB, Olsen RJ, Dean MA, Rice KA, Long SW, et al. Evolutionary pathway to increased virulence and epidemic group A Streptococcus disease derived from 3,615 genome sequences. *Proc Natl Acad Sci*. 2014 Apr 29;111(17):E1768–76.
 160. Areschoug T, Carlsson F, Stålhammar-Carlemalm M, Lindahl G. Host-pathogen interactions in *Streptococcus pyogenes* infections, with special reference to puerperal fever and a comment on vaccine development. *Vaccine*. 2004 Dec 6;22 Suppl 1:S9–14.
 161. Mihaila-Amrouche L, Bouvet A, Loubinoux J. Clonal Spread of emm Type 28 Isolates of *Streptococcus pyogenes* That Are Multiresistant to Antibiotics. *J Clin Microbiol*. 2004 Aug 1;42(8):3844–6.
 162. Roberts AL, Connolly KL, Doern CD, Holder RC, Reid SD. Loss of the group A *Streptococcus* regulator Srv decreases biofilm formation in vivo in an otitis media model of infection. *Infect Immun*. 2010 Nov;78(11):4800–8.
 163. Courtney HS, Ofek I, Penfound T, Nizet V, Pence MA, Kreikemeyer B, et al. Relationship between Expression of the Family of M Proteins and Lipoteichoic Acid to Hydrophobicity and Biofilm Formation in *Streptococcus pyogenes*. Falagas ME, editor. *PLoS One*. 2009 Jan 9;4(1):e4166.
 164. Kimura KR, Nakata M, Sumitomo T, Kreikemeyer B, Podbielski A, Terao Y, et al. Involvement of T6 pili in biofilm formation by serotype M6 *Streptococcus pyogenes*. *J Bacteriol*. 2012 Feb;194(4):804–12.
 165. Perez-Trallero E, Urbieta M, Montes M, Ayestaran I, Marimon JM. Emergence of *Streptococcus pyogenes* strains resistant to erythromycin in Gipuzkoa, Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998 Jan;17(1):25–31.
 166. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol*. 1970 Oct;92(4):311–24.
 167. Valentine E. Bacteriologic study of middle ear infections. *J Infect Dis*. 1924;177–206.
 168. Cilveti R, Olmo M, Pérez-Jove J, Picazo J-J, Arimany J-L, Mora E, 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. Miyaji EN, editor. *PLoS One*. 2017 Feb 1;12(2):e0170316.

169. Leibovitz E, Serebro M, Givon-Lavi N, Greenberg D, Broides A, Leiberman A, et al. Epidemiologic and Microbiologic Characteristics of Culture-Positive Spontaneous Otorrhea in Children With Acute Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):381–4.
170. Stamboulidis K, Chatzaki D, Poulakou G, Ioannidou S, Lebessi E, Katsarolis I, et al. The Impact of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Epidemiology of Acute Otitis Media Complicated by Otorrhea. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jul;30(7):551–5.
171. Marchisio P, Bianchini S, Baggi E, Fattizzo M, Galeone C, Torretta S, et al. A retrospective evaluation of microbiology of acute otitis media complicated by spontaneous otorrhea in children living in Milan, Italy. *Infection*. 2013 Jun 5;41(3):629–35.
172. Pichichero ME, Casey JR, Thore M, et al. Comparison of study designs for acute otitis media trials. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008 Jun [cited 2017 Apr 3];72(6):737–50.
173. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013 Mar;131(3):e964-99.
174. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs MR, Jernigan D, Musher DM, et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance--a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Jan;18(1):1–9.
175. Alonso M, Marimon JM, Ercibengoa M, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing acute otitis media isolated from children with spontaneous middle-ear drainage over a 12-year period (1999-2010) in a region of northern Spain. de Lencastre H, editor. *PLoS One*. 2013 Jan 22;8(1):e54333.
176. Pichichero ME. Otitis Media. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Apr;60(2):391–407.
177. Klein JO. Otitis media. *Clin Infect Dis*. 1994 Nov;19(5):823–33.
178. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, P Birchall J, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope*. 2002 Nov;112(11):1930–4.
179. Salah M, Abdel-Aziz M, Al-Farok A, Jebrini A. Recurrent acute otitis media in infants: Analysis of risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Oct;77(10):1665–9.
180. Zielhuis GA, Rach GH, van den Broek P. Predisposing factors for otitis media with effusion in young children. *Adv Otorhinolaryngol*. 1988;40:65–9.
181. Tong MCF, Yue V, Ku PKM, Lo PSY, Wong EMC, van Hasselt CA. Risk factors for otitis media with effusion in Chinese schoolchildren: A nested case–control study and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Feb;70(2):213–9.
182. Pichichero ME. Acute otitis media: Part I. Improving diagnostic accuracy. *Am Fam Physician*. 2000 Apr 1;61(7):2051–6.
183. Post JC. Direct Evidence of Bacterial Biofilms in Otitis Media. *Laryngoscope*. 2001 Dec;111(12):2083–94.
184. Ilia S, Galanakis E. Clinical features and outcome of acute otitis media in early infancy. *Int J Infect Dis*. 2013 May;17(5):e317–20.
185. Albersen M, Bulatović M, Lindner SH, van Stiphout F, van der Heijden GJMG, Schilder AGM, et al. Is a positive family history predictive for recurrent acute otitis media in children? An evidence-based case report. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Jan;142(1):31–5.
186. Tamayo E, Montes M, García-Arenzana JM, Pérez-Trallero E. *Streptococcus pyogenes* emm-types in northern Spain; population dynamics over a 7-year period. *J Infect*. 2014 Jan;68(1):50–7.
187. Ngo CC, Massa HM, Thornton RB, Cripps AW. Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review. Reid S, editor. *PLoS One*. 2016 Mar 8;11(3):e0150949.

188. Pichichero ME. Recurrent and persistent otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Sep;19(9):911–6.
189. Aarhus L, Tambs K, Kvestad E, Engdahl B. Childhood Otitis Media: A Cohort Study With 30-Year Follow-Up of Hearing (The HUNT Study). *Ear Hear*. 2015;36(3):302–8.
190. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A, et al. Burden of Disease Caused by Otitis Media: Systematic Review and Global Estimates. Moormann AM, editor. *PLoS One*. 2012 Apr 30;7(4):e36226.
191. Rodrigues F, Morales-Aza B, Turner KME, Sikora P, Gould K, Hinds J, et al. Multiple *Streptococcus pneumoniae* serotypes in aural discharge samples from children with acute otitis media with spontaneous otorrhea. *J Clin Microbiol*. 2013 Oct 1;51(10):3409–11.

Anexos

ANEXO 1: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica



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: UHB-OMB-2016-01.

Versión Protocolo: 1 de 12 de Septiembre de 2016

Versión Hoja de Información y Consentimiento Informado: 1 de 12 de Septiembre de 2016

Y que este Comité reunido el día 21/02/2017 (recogido en acta 02/2017) ha decidido Aprobar dicho Estudio y que sea realizado por:

Unai Hernández Dorronsoro – Servicio de Pediatría – Hospital Universitario Donostia

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

Firma: José Ignacio Emparanza

ANEXO 2: Hoja de información y Consentimiento informado para los padres en castellano

Hoja Informativa para los padres

Título del Proyecto: *Streptococcus pyogenes* y otitis media aguda, una etiología frecuente

Investigador principal: Unai Hernández

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 audiometría y una impedanciometría.

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.

¿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.

Consentimiento Informado

***Streptococcus pyogenes* y otitis media aguda, una etiología frecuente**

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 3: Hoja informativa y Consentimiento Informado para los padres en Euskera

Gurasoentzako informazio orria

Proiektuaren izenburua: *Streptococcus pyogenes* eta erdiko otitis akutua, ohiko etiologia.

Ikertzaile nagusia: Unai Hernandez

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 audiometría eta inpedanziometria izango dira.

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.

Inpedantziometria 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 belarran dispositibo bat jartzen da zeinak presio aldaketan bidez tinpanoaren mugikortasuna aztertzen du. Ohiko azterketa bat da, ez da mingarria eta arriskurik gabekoa da.

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 ezagutuko dute.

- Ikerketan jasotako datuen fidagarritasuna bermatzeko, Ikerketaren Zientzia Batzordearen ordezkariak, Osasun Agintaritzak edota Ikerketa Klinikoaren Etika batzordeko kideek historia klinikoan sartzeari 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 daukazazu eta justifikatuta balego baliogabetzeko edo zuzentzeko eskubidea duzu. Horrela bada, ikerketa zuzentzen duen medikuarekin harremanetan jarri.

Baimen Informatua

***Streptococcus pyogenes* eta erdiko otitis akutua, ohiko etiologia.**

Nik,.....-renizanik
 (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)

 Goraso/tutorearen sinadura

 Data

 Ikertzailearen sinadura

 Data

