

Falta de coherencia en las normas de la American Academy of Pediatrics para la otitis media aguda

Sharon B. Meropol, MD, MSCE^{a,b}, Henry A. Glick, PhD^{c,d}, y David A. Asch, MD, MBA^{a,c,d,e,f}

OBJETIVO: La otitis media aguda (OMA) afecta a una mayoría de niños. Las normas de la American Academy of Pediatrics (AAP) podrían reducir el uso de antibióticos, pero tienen el riesgo de que el tratamiento sea insuficiente. El objetivo del presente estudio consistió en comparar tres estrategias para diagnosticar y tratar la OMA: 1) una estrategia de 2 criterios (2CRIT), 2) el algoritmo de la estrategia de 3 criterios de la AAP (AAP), y 3) posponer los antibióticos en la visita inicial (esperar y ver, EYV).

PACIENTES Y MÉTODOS: Se realizó un análisis de decisiones con estimaciones de parámetros basados en la literatura. La población diana estuvo compuesta por niños que se presentaron a su médico de asistencia primaria con una posible OMA. Los principales parámetros a valorar en la evolución fueron: uso de antibióticos; días de enfermedad; fenómenos medicamentosos adversos (FMA) leves, y número necesario a tratar (NNT) por día de enfermedad evitado.

RESULTADOS: En los niños de 2 a < 6 meses, en comparación con 2CRIT, AAP predijo un 21% menos de uso de antibióticos, un 13% más de días de enfermedad y un 23% menos de FMA; el NNT en 2CRIT, frente a AAP, fue de 1,2 niños por día de enfermedad

evitado. En los niños de 6 a < 24 meses, AAP frente a 2CRIT predijo un 26% menos de uso de antibióticos, un 14% más de días de enfermedad y un 28% menos de FMA; el NNT para 2CRIT, frente a AAP, fue de 1,4 niños por día de enfermedad evitado. En los niños mayores de 2 años, AAP frente a 2CRIT predijo un 67% menos de uso de antibióticos, un 4% más de días de enfermedad y un 68% menos de FMA; el NNT en AAP, frente a EYV, fue de 6,3 niños por día de enfermedad evitado; el NNT en 2CRIT, frente a AAP, fue de 12,3. El uso de AAP para los niños < 2 años implica que nuestro NNT para evitar un día de enfermedad es < 1,4; para los niños mayores de 2 años, el uso de AAP implica la determinación de tratar al menos a 6,3 niños para evitar un día de enfermedad. Así pues, AAP implica una mayor determinación de tratar a los niños mayores que a los más pequeños.

CONCLUSIONES: Las normas AAP para la OMA adolecen de falta de coherencia en sus resultados clínicos y económicos entre los diferentes grupos de edades. La puesta en práctica de las normas AAP en los niños menores de 2 años reduce el uso de antibióticos, pero al coste relativamente oneroso de un mayor número de días de enfermedad y de días de trabajo parental perdidos. Esta compensación puede ser particularmente desfavorable para los progenitores que trabajan y que preferirían razonablemente un mayor uso de los antibióticos.

^aCenter for Clinical Epidemiology and Biostatistics, ^bCenter for Education and Research on Therapeutics, ^cDepartment of Biostatistics and Epidemiology, ^dDivision of General Internal Medicine, Department of Medicine y ^eLeonard Davis Institute of Health Economics, University of Pennsylvania, Filadelfia, Pensilvania; ^fCenter for Health Equity Research and Promotion, Philadelphia Veterans Affairs Medical Center, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos.

Conflicto de intereses: La Dra. Meropol ha actuado como consultora de Wyeth Pharmaceuticals y recibe una ayuda parcial mediante una beca educativa no restringida de Amgen.

El trabajo se presentó parcialmente en la Pediatric Academic Societies Annual Meeting, 2 mayo de 2006, San Francisco, CA, y en la 22nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, 27 de agosto de 2006, Lisboa, Portugal.

Correspondencia: Sharon B. Meropol, MD, MSCE, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, 108 Blockley Hall, 423 Guardian Dr, Filadelfia, PA 19104, Estados Unidos.

Correo electrónico: meropol@mail.med.upenn.edu

El uso previo de antibióticos es un factor de riesgo para el estado de portador de *S. pneumoniae* resistente a los antimicrobianos y para la infección por este germen¹⁻⁵. Existe un gran interés en disminuir el uso innecesario de antibióticos en pediatría, ya que los niños actúan como un importante reservorio para los gérmenes resistentes⁴. La otitis media aguda (OMA) es responsable del 45-62% de la prescripción de antibióticos en pediatría en Estados Unidos. La mayoría de OMA se tratan en este país con antibióticos; además, en vista de la creciente resistencia de los gérmenes, cada vez se utilizan más los antibióticos de amplio espectro. Muchos niños diagnosticados de OMA mejoran sin antibióticos; los más pequeños y más enfermos tienen menos probabilidades de mejorar sin ellos^{6,7}.

TABLA 1. Criterios de la AAP para el diagnóstico y el tratamiento de la OMA⁶

Criterio	Descripción
1	Comienzo reciente de los signos y síntomas
2	Signos y síntomas de inflamación del oído medio indicados por: eritema neto de la membrana timpánica, u otalgia neta que interfiere en la actividad normal o en el sueño
3	DOM definido por cualesquiera de los siguientes: abombamiento de la membrana timpánica, movilidad limitada o nula de la membrana timpánica, nivel hidroaéreo por detrás de la membrana timpánica u otorrea

DOM: derrame del oído medio; OMA: otitis media aguda.

TABLA 2. Criterios de la AAP para el tratamiento de la OMA⁶

Edad	Diagnóstico seguro	Diagnóstico incierto
2-6 meses	Tratar	Tratar
6 meses-2 años	Tratar	Casos con un proceso importante: tratar; casos con un proceso no importante: observar
2-12 años	Casos con un proceso importante: tratar; casos con un proceso no importante: opción de observación	Observar

OMA: otitis media aguda.

La enfermedad importante se define por una fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ o una otalgia moderada/intensa. *Observar* indica observa 48-72 h sin antibióticos.

En las normas recientes de la American Academy of Pediatrics (AAP) se define la OMA como una enfermedad aguda con inflamación de la membrana timpánica (MT) y derrame en el oído medio (DOM). La AAP basa sus recomendaciones de tratamiento antibiótico en la edad del niño, en la intensidad del proceso y en la certeza diagnóstica de OMA⁶ (tablas 1 y 2). Entre los criterios para definir la OMA, el DOM es el más difícil de establecer⁸⁻¹²; esta dificultad induce a muchos clínicos a tratar con antibióticos basándose sólo en los otros dos criterios: agudeza del proceso e inflamación^{13,14}. Al imponer más criterios específicos para el diagnóstico y tratamiento de la OMA, las normas AAP podrían reducir el uso de antibióticos y los fenómenos medicamentosos adversos (FMA) consiguientes. Sin embargo, la compensación de una menor sensibilidad por una mayor especificidad podría prolongar los episodios de enfermedad y aumentar las complicaciones clínicas y sus costes colaterales. Alternativamente, algunos autores han recomendado una estrategia inicial de “esperar y ver”¹⁵⁻¹⁹ (EYV).

Nuestro objetivo consistió en llevar a cabo un análisis de decisiones para una población diana de niños que se presentaron a su médico de asistencia primaria con una posible otitis media aguda, y comparar las normas AAP con una estrategia que restrinja menos el uso de antibióticos y con otra de esperar y ver.

MÉTODOS

Modelo del análisis de decisiones

Se utilizaron tres árboles de decisiones para valorar las tres estrategias para cada uno de los grupos de edades existentes en las normas, con un árbol de decisiones para cada grupo: niños de 2 a < 6 meses, de 6 a < 24 meses y de 2 a 12 años⁶. El horizonte de tiempo fue la resolución de un episodio aislado de enfermedad aguda. Los niños, independientemente, podrían padecer una verdadera OMA y presentarse con enfermedad “importante”, según se define en las normas AAP: otalgia moderada o intensa o fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ^{6,13}. En las normas AAP, en este modelo se excluye a los niños con historia de OMA recurrente o de procesos que representan un mayor riesgo de infección bacteriana persistente o invasiva⁶.

Estrategias diagnósticas y terapéuticas

En la estrategia de dos criterios (2CRIT), se diagnostica la OMA si cumple dos criterios: enfermedad aguda y signos de inflamación de la MT (otalgia o eritema de la MT, criterios 1 y 2, tabla 1). Todos los niños diagnosticados de OMA se tratan con amoxicilina⁶; si se excluye la OMA, se controla a los niños durante 48 h sin tratamiento antibiótico.

En la estrategia AAP de tres criterios (AAP), se diagnostica la OMA si cumple los 2CRIT más el criterio de DOM. En el tratamiento antibiótico de los niños diagnosticados de OMA se siguen las normas de la AAP⁶ (tabla 2).

En la estrategia de esperar y ver (EYV), se controla a todos los niños durante 48 h sin tratamiento antibiótico.

Conducta clínica

En la tabla 3 se muestran los algoritmos para la prescripción antibiótica inicial y de seguimiento, y en el Apéndice se enumeran nuestras presunciones clínicas. Los niños que no mejoran se valoran de nuevo a las 48 h, al presumir en una nueva visita que el estado verdadero de su proceso no se ha modificado entre las visitas.

Los niños con OMA verdadera que no mejoran pueden presentarse en la nueva visita con o sin mastoiditis, la única complicación supurada que se incluye en el modelo. Los niños con OMA que no mejoran pero no presentan mastoiditis se tratan con amoxicilina si inicialmente no habían recibido tratamiento, o con amoxicilina-clavulanato si inicialmente se habían tratado con amoxicilina. Los niños con mastoiditis se hospitalizan, reciben antibióticos de amplio espectro y se controlan luego con una visita de ORL. Los niños no tratados inicialmente y que no mejoran, sin OMA verdadera, quedan sin tratamiento en la nueva visita. Los niños con DOM que dura > 3 meses se remiten al ORL²⁰. Hay un máximo de 1 cambio de antibióticos. Todos los casos se resuelven finalmente.

Los días de enfermedad y los días de trabajo parental perdidos se miden a partir del momento de la primera visita al consultorio; se contabilizan 0,5 días si se produce la resolución inicial. Se cuentan dos días adicionales de enfermedad y 2 días de trabajo parental perdidos si los niños necesitan una nueva visita a las 48 h, y 2 días adicionales de enfermedad y 5 o 4 días más de trabajo parental perdido si aparece una mastoiditis en niños < 2 años o de 2-12 años de edad, respectivamente²¹.

En las figuras 1 y 2 se muestran ejemplos representativos de los árboles de decisiones. Los modelos se elaboraron mediante el programa Tree Age Pro 2005, Release 0.2 (Tree Age Software, Williamstown, MA), y asumen una perspectiva societal.

Probabilidades

Las probabilidades y límites del modelo (tabla 4) se derivaron de estudios publicados. Cuando estuvieron disponibles, se utilizaron las probabilidades específicas para cada edad. Se emplearon los datos de la National Health Survey²² para estimar el nú-

TABLA 3. Estrategias de tratamiento antibiótico inicial y en la nueva visita en el análisis principal

Estrategia para un proceso verdadero y diagnóstico inicial	Tratamiento inicial	Tratamiento si no mejora
OMA		
Ninguno		
OMA o no OMA, sin mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amoxicilina
OMA o no OMA, mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amplio espectro
2CRIT		
OMA, con o sin mastoiditis subsiguiente	Amoxicilina	Amplio espectro
No OMA, sin mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amoxicilina
No OMA, mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amplio espectro
AAP		
2- < 6 meses		
OMA segura, con o sin mastoiditis subsiguiente	Amoxicilina	Amplio espectro
OMA incierta, con o sin mastoiditis subsiguiente	Amoxicilina	Amplio espectro
No OMA, sin mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amoxicilina
No OMA, mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amplio espectro
6- < 24 meses		
OMA segura, con o sin mastoiditis subsiguiente	Amoxicilina	Amplio espectro
OMA incierta, con o sin mastoiditis subsiguiente	Amoxicilina	Amplio espectro
OMA no intensa incierta, sin mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amoxicilina
OMA no intensa incierta, mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amplio espectro
No OMA, sin mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amoxicilina
No OMA, mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amplio espectro
≥ 2 años		
OMA intensa segura, con o sin mastoiditis subsiguiente	Amoxicilina	Amplio espectro
OMA no intensa segura, sin mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amoxicilina
OMA no intensa segura, mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amplio espectro
OMA incierta, sin mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amoxicilina
OMA incierta, mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amplio espectro
No OMA, sin mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amoxicilina
No OMA, mastoiditis subsiguiente	Ninguno, observar 48 h	Amplio espectro
No OMA		
Ninguno		
OMA o no OMA	Ninguno, observar 48 h	Ninguno
2CRIT		
OMA	Amoxicilina	Amplio espectro
No OMA	Ninguno, observar 48 h	Ninguno
AAP		
2- < 6 meses		
OMA segura o incierta	Amoxicilina	Amplio espectro
No OMA	Ninguno, observar 48 h	Ninguno
6- ≤ 24 meses		
OMA segura u OMA incierta intensa	Amoxicilina	Amplio espectro
OMA incierta no intensa	Ninguno, observar 48 h	Ninguno
No OMA	Ninguno, observar 48 h	Ninguno
2-12 años		
OMA segura intensa	Amoxicilina	Amplio espectro
OMA segura no intensa u OMA incierta	Ninguno, observar 48 h	Ninguno
No OMA	Ninguno, observar 48 h	Ninguno

2CRIT: estrategia de 2 criterios; AAP: estrategia de 3 criterios de la American Academy of Pediatrics; OMA: otitis media aguda.

mero anual de niños valorados por una posible OMA, y la fracción de estos niños que realmente la padecía. La estimación se basó en el número anual de visitas por una posible OMA sobre el número total de visitas por “tos, resfriado, rinorrea”, “viral”, “fiebre del heno, sinusitis” o “infección del oído medio”. Dada la tendencia a sobrediagnosticar²³, se asumió que el 75% de las visitas codificadas como “infección del oído medio” representaban una verdadera OMA. El límite de probabilidades resultante concuerda con los valores publicados^{24,25}.

Costes/honorarios

En la tabla 5 se presentan las estimaciones de costes, límites y datos bibliográficos para el uso de antibióticos, días de trabajo parental perdidos (incluidos los beneficios del 30%²⁶) y hospitalizaciones. Los honorarios sirvieron para estimar los costes de las visitas en el consultorio de asistencia primaria y ORL. Cuando no se disponía directamente de los datos de 2005, se basaron en los valores de la literatura y se ajustaron para la inflación con arreglo a dólares de 2005, según las recomendaciones del US Panel on Cost-Effectiveness Research for Performing and Reporting Economic Analyses²⁷, mediante el Consumer Price Index (CPI) general para los salarios, o los CPI específicos por categorías de precios, cuando eran aplicables²⁸. Los costes se contrajeron durante el año de enfermedad aguda y no se descontaron.

Se utilizó el Average Wholesale Price^{29,30} para los costes de los antibióticos. En cuanto a los costes por los días de trabajo parental perdidos, se utilizó el precio salarial medio de la hora en septiembre de 2004 en Estados Unidos, ajustado a dólares de enero de 2005³¹. En el análisis principal se valoró equitativamente todo el tiempo de los progenitores como tiempo laboral²⁷. Por lo que respecta a las nuevas visitas en el consultorio de asistencia primaria, se utilizaron los honorarios medios estimados a partir de los seguros privados y Medicaid^{32,33}. En cuanto a las visitas al ORL, se empleó la tarifa para una visita de ORL inicial prolongada de nivel 3^{33,34}. Debido a que no se disponía de datos fidedignos de costes para una hospitalización por FMA (más prevalente en los niños a quienes se prescriben antibióticos), en el análisis principal no se incluyeron los relacionados con la hospitalización por mastoiditis (menos prevalente en los niños que reciben antibióticos), pero se valoró su potencial impacto con el análisis de sensibilidad. Para estimar los costes hospitalarios se ajustaron los datos de costes medios de hospitalización específicos para la edad obtenidos en la Agency for Healthcare Research and Quality's Healthcare Cost and Utilization Project KIDS Inpatient Database²¹, con empleo del cociente operativo medio FY2005 cost-to-charge para los hospitales de Estados Unidos con un sistema de pagos prospectivos a corto plazo³⁵. Se incluyeron los costes de los ingresos con un diagnóstico principal de mastoiditis³⁶ (códigos ICD-9 383.00, 383.01, 383.02 y 383.9).

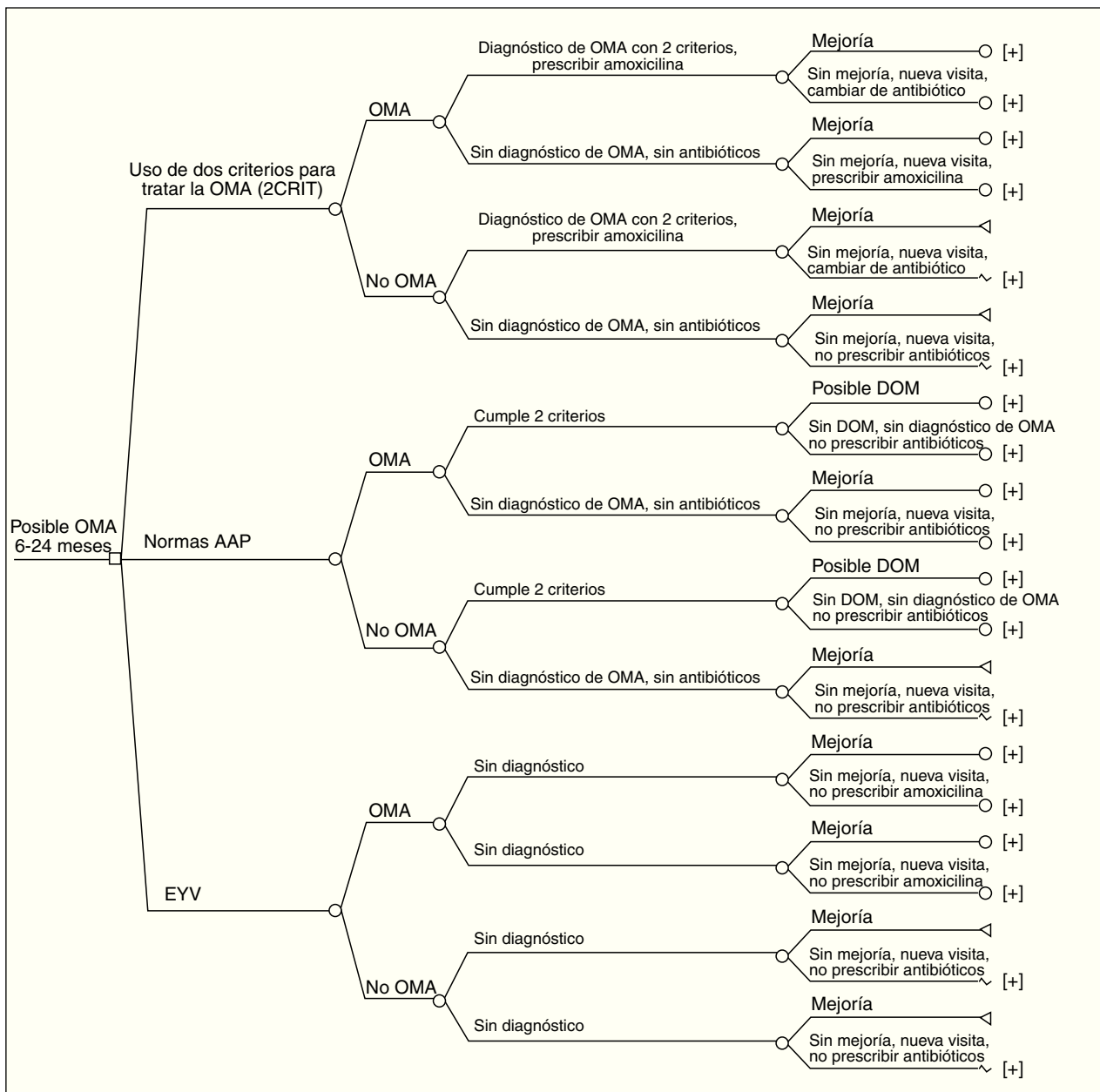


Fig. 1. Comienzo del árbol de decisiones, 6- < 24 meses. 2CRIT: estrategia de 2 criterios; AAP: American Academy of Pediatrics; DOM: derrame en el oído medio; EYV: esperar y ver; OMA: otitis media aguda.

Análisis

Se compararon las evoluciones de 2CRIT, AAP y EYV. Los parámetros primarios en la evolución fueron el uso global de antibióticos, los días de enfermedad, los FMA leves y los costes totales en dólares. Los parámetros secundarios en la evolución fueron el uso de antibióticos de amplio espectro, la mastoiditis, los envíos al consultorio de ORL y los días de trabajo parental perdidos.

Se informa sobre el número necesario a tratar (NNT) con antibióticos para evitar 1 día de enfermedad. También se informa acerca del coste incremental por prescripción antibiótica evitada.

Se valoró si los umbrales clínico y económico implícitos para el uso de antibióticos, incluidos en las normas AAP, son coherentes entre los niños de los tres grupos de edades. Por coheren-

cia entendemos que las normas impliquen que los números necesarios a tratar para evitar 1 día de enfermedad, o los cocientes de costes por prescripción antibiótica evitada, sean similares en los diferentes grupos de edades.

En cambio, puede haber falta de coherencia si el número necesario a tratar en la estrategia recomendada para un grupo de edades (p. ej., AAP para los niños de 2 a 12 años) difiere del número necesario a tratar en la misma estrategia aplicada a otro grupo de edades, y al mismo tiempo es similar al número necesario a tratar en una estrategia diferente en este mismo grupo de edades. Por ejemplo, supongamos que un análisis revela que la adopción de la AAP para los niños de 2 a < 6 meses, en vez de 2CRIT, implica que no deseamos tratar a más de 1,5 niños para evitar 1 día de enfermedad. Supongamos también que esta misma clase de análisis revela que en los niños de 2 a 12 años la

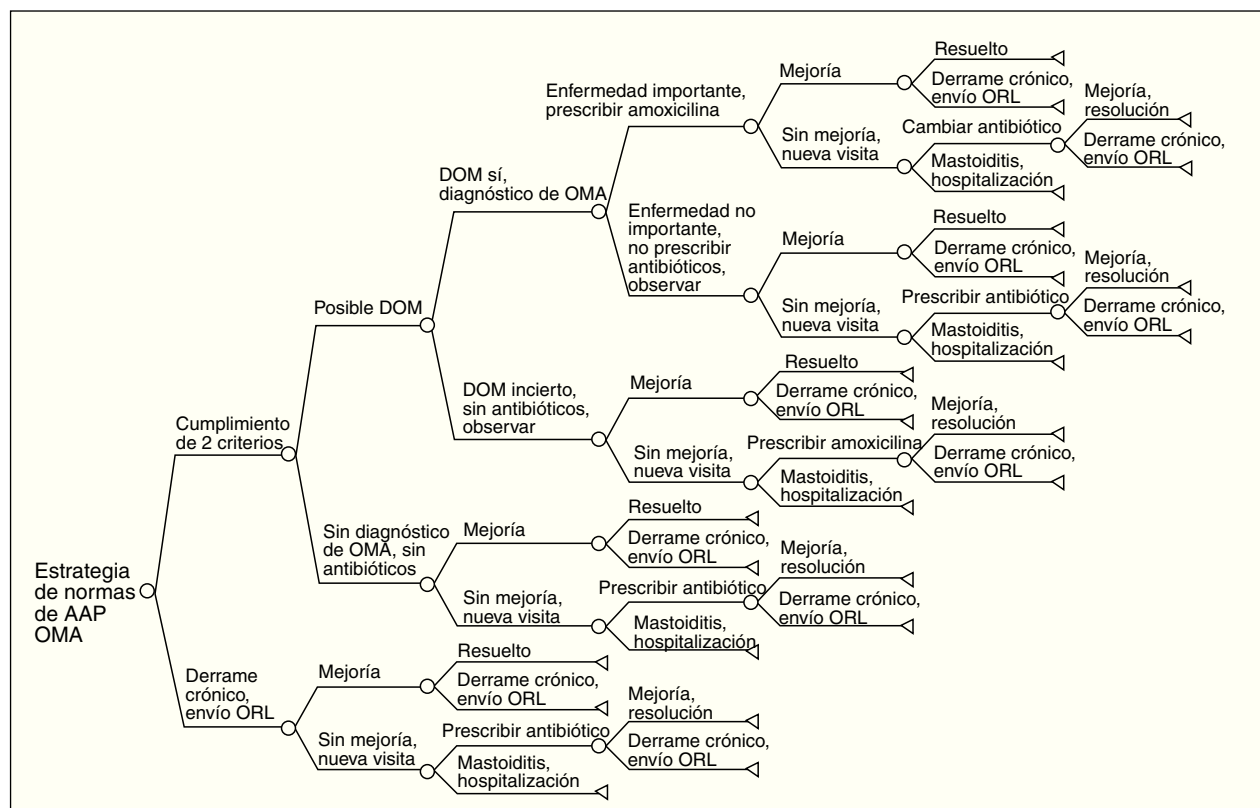


Fig. 2. Porción del final del árbol de decisiones, 2-12 años, estrategia de normas de AAP, OMA verdadera. AAP: American Academy of Pediatrics; DOM: derrame en el oído medio; OMA: otitis media aguda.

adopción de AAP, en vez de EYV, implica que deseamos tratar al menos 2,4 niños para evitar 1 día de enfermedad. Estos dos resultados implicarían un umbral más estricto para el uso de antibióticos en los lactantes que en los niños de 2 a 12 años, y representaría una falta de coherencia de las normas.

Estos análisis de coherencia se complican por la incertidumbre de las estimaciones puntuales, pero el mismo razonamiento es aplicable si se comparan los límites fijados mediante intervalos de confianza, en vez de estimaciones puntuales. En estas circunstancias, para demostrar la falta de coherencia pueden emplearse intervalos de confianza que no se solapen.

Se utilizó la simulación Monte Carlo de segundo orden para derivar los errores estándar y las correlaciones y se calcularon los intervalos de confianza del 95% en torno a los NNT y los cocientes incrementales de coste-eficacia (CICE). Estos últimos intervalos se calcularon mediante el teorema de Fieller³⁷. Se especificaron las distribuciones para las variables clave, con distribuciones normales para las variables de costes y distribuciones beta para las probabilidades³⁸⁻⁴⁰.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron análisis de sensibilidad para cuatro presunciones estructurales del modelo. En primer lugar, se valoró el impacto de añadir al análisis los costes de la hospitalización por mastoiditis. Si se hubieran valorado también los costes de la hospitalización por FMA, se habrían equilibrado parcialmente los costes de la hospitalización por mastoiditis.

En segundo lugar, se valoró el impacto de otras presunciones alternativas sobre el seguimiento de la prescripción de antibióticos, al modelar otras dos presunciones extremas de seguimiento: 1) los niños que no mejoraron y no presentaban una OMA verdadera recibieron tratamiento antibiótico en el seguimiento; incluso los que se trataron inicialmente con antibióticos los sus-

pendieron, y 2) todos los niños que no mejoraron, incluso aquellos sin una OMA verdadera, recibieron antibióticos en el seguimiento.

En tercer lugar se valoró una estrategia intermedia que utilizó 2 criterios para el diagnóstico, pero basó las decisiones de tratamiento en las normas de la AAP.

En cuarto lugar, se realizó un análisis unidireccional de sensibilidad bajo la presunción de 0,5 días para la mejoría si la resolución ocurre utilizando unos límites de cero (resolución inmediata) a 1 día de enfermedad.

También se realizó un análisis unidireccional de sensibilidad para el NNT para evitar 1 día de enfermedad y el incremento de coste por la prescripción de antibióticos evitada, mediante el uso de los valores mínimo y máximo para los límites variables enumerados en las tablas 4 y 5, con exclusión en estos cocientes del coste de los días de trabajo parental perdidos.

RESULTADOS

Uso de antibióticos

En la tabla 6 se observan las evoluciones esperadas para las cohortes de 1.000 niños al utilizar estrategias clínicas alternativas en los tres grupos de edades.

2CRIT presentó el mayor uso de antibióticos. La adopción de AAP redujo significativamente el uso de antibióticos: 21%, 26% y 67% en los niños de 2 a < 6 meses, 6 a < 24 meses y 2 a 12 años, respectivamente (en todos, $p < 0,0001$). Con EYV se hizo el menor uso de antibióticos, y en comparación con AAP se redujo dicho uso en 43%, 38% y 67% para estos mismos grupos de edades (en todos, $p < 0,0001$).

TABLA 4. Probabilidades

Variable	Análisis del valor principal	Baja	Alta	Bibliografía
Epidemiología				
Prevalencia de OMA en los niños que se presentaron al médico de asistencia primaria con una posible OMA				22-25
2-< 6 meses	0,373	0,25	0,55	
6-< 24 meses	0,393	0,25	0,55	
2-12 años	0,278	0,15	0,55	
Probabilidad de enfermedad importante				13
6-< 24 meses	0,569	0,216	0,569	
2-12 años	0,575	0,216	0,575	
DOM con duración > 3 meses				6,41-43
Con antibióticos	0,21			
Sin antibióticos	0,26	0,06	0,26	
Probabilidad de mastoiditis, con antibióticos	0,0017	0,00017	0,017	32,42
Probabilidad de mastoiditis, sin antibióticos (2 veces riesgo con antibióticos ⁴³)	0,0034	0,00034	0,034	6,32,42,44-47
Diagnóstico				
Sensibilidad del diagnóstico al usar 2 criterios (proceso agudo e inflamación MT)	0,72	0,5	0,9	48
Especificidad del diagnóstico al usar 2 criterios	0,594	0,5	0,9	14,48
“DOM seguro”				
“DOM seguro” con OMA	0,67	0,67	0,87	49,50
“DOM seguro” sin OMA	0,315	0,27	0,36	23,50
“DOM incierto”				
“DOM incierto” con OMA	0,02	0	0,02	13
“DOM incierto” sin OMA	0,275	0,275	0,42	11,13
Sensibilidad del diagnóstico de OMA al usar 3 criterios	(Sensibilidad del diagnóstico al usar 2 criterios) x (sensibilidad de la determinación de DOM)			
Especificidad del diagnóstico de OMA al usar 3 criterios	(Especificidad del diagnóstico de OMA al usar 2 criterios) x (especificidad de la determinación de DOM)			
Evoluciones				
Mejoría en 2 días con amoxicilina, si hay OMA	0,91	0,71	0,97	6,15,51
Mejoría en 2 días sin amoxicilina, si hay OMA				
2-< 24 meses	0,28	0,28	0,9	45,52
2-12 años	0,80	0,69	0,9	32,42,52
Mejoría en 2 días, si no hay OMA	0,9	0,75	0,95	53
FMA leves con amoxicilina				6,15,41,45
2-< 24 meses	0,07	0,001732	0,1	
2-12 años	0,056	0,001732	0,1	
FMA leves con amoxicilina/clavulanato				54-57
2-< 6 meses	0,086	0,051	0,11	
6 meses-12 años	0,17	0,02	0,3	
FMA con fallecimiento	0,000006	0,000003	0,00001	58,59

DOM: derrame en el oído medio; FMA: fenómenos medicamentosos adversos; MT: membrana timpánica; OMA: otitis media aguda.

TABLA 5. Costes

Variable	Análisis del valor principal	Bajo	Alto	Comentarios	Bibliografía
Amoxicilina	9,72	5	15	Límites = AWP \pm 50%	28,30
Amoxicilina/clavulanato	71,48	35	100	Límites = AWP \pm 50%	28,30
Visita ambulatoria ORL	99,60	50	150	Límites = media \pm 50%	28,33
Nueva visita al consultorio de asistencia primaria	57,52	30	90	Límites = media \pm 50%	28,32,33
5 días de trabajo perdidos durante la hospitalización (< 2 años)	1.330,70	0	1.330,70	5 veces coste de 1 día de trabajo parental perdido	21,60
4 días de trabajo perdidos durante la hospitalización (2-12 años)	1.064,56	0	1.064,56	4 veces coste de 1 día de trabajo parental perdido	21,60
Hospitalización (2-< 6 meses)	7.298	7.298	17.747	Límite superior sin factor multiplicador del cociente coste-honorarios	21,28,35
Hospitalización (6-< 24 meses)	5.860	5.860	14.249	Límite superior sin factor multiplicador del cociente coste-honorarios	21,28,35
Hospitalización (2-12 años)	5.548	5.548	13.491	Límite superior sin factor multiplicador del cociente coste-honorarios	21,28,35
1/2 día de trabajo parental perdido	133,07	0	133,07	0,5 veces coste de 1 día de trabajo parental perdido	60
1 día de trabajo parental perdido	266,14	0	266,14		28,60

AWP: average wholesale price.

Evoluciones clínicas

Con 2CRIT, y un mayor uso de antibióticos, se produjeron las cifras más elevadas de FMA. En comparación con 2CRIT, AAP redujo ligeramente los FMA en

23% (p = 0,26), 28% (p = 0,13) y 68% (p = 0,0003) en los niños de 2 a < 6 meses, 6 a < 24 meses y 2 a 12 años, respectivamente. Con EYV se redujeron los FMA en 47%, 46% y 72% en estos mismos grupos de edades, respectivamente (p = 0,02). Con 2CRIT hubo el menor

TABLA 6. Resultados clínicos y económicos en una cohorte de 1.000 pacientes

Estrategia	Coste ^a (\$)	Prescripciones de antibióticos, n		Fenómenos, n					Cocientes incrementales en comparación con la alternativa siguiente menos eficaz ^b	
		Todos	Amplio espectro	FMA ligeros	Mastoiditis	Envíos a ORL	Días de trabajo perdidos	Días de enfermedad	Coste por prescripción antibiótica evitada (IC del 95%), \$	NNT para evitar 1 día de enfermedad (IC del 95%)
2-< 6 meses										
2CRIT	124.710	598	50	46,16	0,81	80	368	826		
AAP	153.610	471	32	35,68	0,95	82	475	931	228 (178-283)	1,2 (1,0-1,5)
EYV	219.340	269	1	18,82	1,27	85	711	1.165	325 (276-380)	0,9 (0,7-1,0)
6-24 meses										
2CRIT	127.870	609	50	51,16	0,86	84,8	377	833		
AAP	158.880	453	30	36,71	1,01	86,1	493	946	199 (140-263)	1,4 (1,1-1,8)
EYV	227.930	283	1	19,94	1,34	89,1	739	1.190	491 (395-604)	0,7 (0,6-0,8)
2-12 años										
2CRIT	85.760	509	48	36,57	0,61	62,0	245	713		
AAP	89.360	170	13	11,70	0,81	67,1	275	740	11 (domina-34)	12,3 (6,6-86,0)
EYV	93.260	56	1	3,22	0,95	70,2	295	758	34 (domina-111)	16,3 (2,4-dominado)

2CRIT: estrategia de 2 criterios; AAP: 3 criterios de la American Academy of Pediatrics; EYV: esperar y ver; FMA: fenómenos medicamentosos adversos; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar.

^aEl coste incluye (tabla 4) los antibióticos, la visita de asistencia primaria, la visita a ORL y los días de trabajo parental perdidos.

^b*Domina* significa una estrategia alternativa que es menos costosa y más eficaz que la estrategia basal. *Dominado* significa una estrategia alternativa que es más costosa y menos eficaz que la estrategia basal.

número de días de enfermedad, así como de días de trabajo perdidos, mastoiditis y visitas a ORL. AAP aumentó los días de enfermedad en 13%, 14% y 4% ($p < 0,0001$ en las 3 comparaciones) en los niños de 2 a < 6 meses, 6 a < 24 meses y 2 a 12 años, respectivamente. Con EYV se aumentaron aún más estos porcentajes (en todos, $p < 0,0001$).

Costes

Al incluir en el análisis el coste de los días de trabajo parental perdidos, el uso de antibióticos redujo los costes. En comparación con 2CRIT, AAP aumentó los costes globales en 23% ($p = 0,01$), 24% ($p = 0,01$) y 4% ($p = 0,75$) en los niños de 2 a < 6 meses, 6 a < 24 meses y 2 a 12 años, respectivamente. Con EYV se produjeron los costes más elevados en todos los grupos de edades.

Número necesario a tratar y coste por prescripción de antibióticos evitada

Como se muestra en la tabla 6, en los niños de 2 a < 6 meses, con 2CRIT hubo un NNT de 1,2 (intervalo de confianza 1,0 a 1,5) por día de enfermedad evitado, en comparación con AAP. AAP tuvo un NNT de 0,9 (0,7 a 1,0) en comparación con EYV. En los niños de 6 a < 24 meses, 2CRIT tuvo un NNT de 1,4 (1,1 a 1,8) en comparación con AAP, y AAP tuvo un NNT de 0,7 (0,6 a 0,8) en comparación con EYV. En los niños de 2 a 12 años, 2CRIT tuvo un NNT de 12,3 (6,6 a 86,0) en comparación con AAP, y AAP tuvo un NNT de 6,3 (2,4 a estar dominado) en comparación con EYV.

En los niños de 2 a < 6 meses, AAP tuvo un cociente incremental de coste-eficacia de 228 dólares (intervalo de confianza del 95%, 178 a 283 dólares) por prescripción antibiótica evitada, en comparación con 2CRIT; EYV tuvo un cociente incremental de 325 dólares (276 a 380 dólares) en comparación con AAP. En los niños de 6 a < 24 meses, AAP tuvo un cociente incremental de coste-eficacia de 199 dólares (140 a 263 dólares), en comparación con 2CRIT; EYV tuvo un cociente incremental de 491 dólares (395 a 604 dólares) en compara-

ción con AAP. En los niños de 2 a 12 años, AAP tuvo un cociente incremental de coste-eficacia de 11 dólares (AAP domina o los costes aumentan a 34 dólares), en comparación con 2CRIT; EYV tuvo un cociente incremental de 34 dólares (EYV domina o los costes aumentan a 111 dólares) en comparación con AAP.

Grado de coherencia entre los grupos de edades

En el grupo de 2 a 12 años, el uso de AAP en vez de EYV implica que deseamos tratar a un mínimo de 2,4 niños (mínimo del intervalo de confianza del 95% para AAP en comparación con EYV) con antibióticos para evitar un día de enfermedad. Ello se debe a que, si no lo deseamos, tendríamos una confianza del 95% de que AAP supera el número que deseamos tratar. Por otra parte, en los grupos de menos edad, la decisión de rechazar 2CRIT a favor de AAP implica que no deseamos tratar a más de 1,5 niños (límite superior de 2CRIT en comparación con AAP para los niños de 2 a < 6 meses) o a 1,8 niños (límite superior de 2CRIT en comparación con AAP para los niños de 6 a < 24 meses) para evitar 1 día de enfermedad. Ello se debe a que, si deseamos tratar al menos a 1,8 niños para evitar 1 día de enfermedad, tendríamos una confianza mayor del 95% de que deberíamos adoptar 2CRIT en vez de AAP.

La misma falta de coherencia se observó en un análisis transversal de edades basado en el coste por prescripción antibiótica evitada. En los niños de 2 a < 6 meses, la recomendación de adoptar AAP implica que el deseo de pagar para evitar una prescripción antibiótica alcanza al menos 178 dólares (el límite inferior para AAP, en comparación con 2CRIT). Ello se debe a que, si no deseamos pagar al menos 178 dólares para evitar una prescripción antibiótica, tendríamos una confianza del 95% de que AAP no representa un buen valor. De modo similar, en los niños de 6 a < 24 meses, la recomendación para adoptar AAP implica un deseo de pagar que es al menos de 140 dólares (de nuevo porque, si no lo deseamos, tendríamos una confianza del 95% de que AAP no representa un buen valor). En los niños de 2 a

12 años, por otra parte, la recomendación de adoptar AAP en vez de EYV implica un deseo de pagar que no puede superar el límite superior de confianza de 111 dólares para EYV (de otro modo tendríamos una confianza del 95% de que EYV tenía un buen valor). Así pues, el deseo de pagar para evitar una prescripción antibiótica, incorporado implícitamente en las normas AAP, es más reducido en los niños mayores (no superior a 111 dólares) que en los pequeños (al menos 178 dólares). Estos hallazgos sugieren que las normas AAP implican un mayor deseo de tratar a los niños mayores que a los pequeños.

Análisis de sensibilidad

Análisis de sensibilidad estructural

Nuestra evaluación de la presunción estructural para excluir el coste de la hospitalización por mastoiditis condujo a un aumento de 3 a 8 dólares en los CICE, según los grupos de edades. Al modelar las presunciones alternativas de tratamiento en el seguimiento, se obtuvieron unos CICE de 1 a 19 dólares más elevados que los hallados en el análisis principal. La estrategia alternativa de utilizar 2 criterios para el diagnóstico y los criterios AAP para el tratamiento presentó un cociente incremental de coste-eficacia que era mayor que con 2CRIT, la estrategia siguiente más costosa, y por lo tanto fue débilmente dominada por 2CRIT. Finalmente, al modelar la resolución alternativa, la presunción de los días de enfermedad condujo sólo a un aumento en el NNT de 0,3 con EYV, frente a AAP, para el grupo de 2-12 años. Estos enfoques alternativos no modificaron el hallazgo de la falta de coherencia entre los niños pequeños y mayores con respecto a los valores del deseo de pagar.

Análisis unidireccionales de sensibilidad

Los días de trabajo parental perdidos fueron el mayor componente de los costes en todas las edades. Si la proporción de progenitores que trabajan se redujera de 100% a 0% (como reflejo de una gama que va desde que uno de los progenitores perdiera tiempo laboral hasta que ninguno de los dos lo perdiera), los costes previstos por niño en la estrategia AAP se reducirían aproximadamente un 80% en los tres grupos de edades, y la estrategia EYV dominaría a AAP y 2CRIT en el grupo de 2 a 12 años.

Al variar dentro de sus límites cada una de las 17 estimaciones de costes y probabilidades, sigue observándose una falta de coherencia en el número necesario a tratar para evitar 1 día de enfermedad, y en el deseo de pagar para evitar 1 prescripción antibiótica, en los niños de 2 a < 6 meses y en los de 2 a 12 años, para todas las variables excepto 2: la probabilidad de mejoría en 2 días sin amoxicilina con OMA, y la sensibilidad de diagnosticar DOM. Siguió observándose una falta de coherencia en los niños de 6 a < 24 meses y en los de 2 a 12 años para todas las variables excepto estas 2 y otras 4 más: la probabilidad de OMA, la sensibilidad de diagnosticar OMA con 2 criterios, la probabilidad de mejoría en 2 días sin OMA, y la probabilidad de enfermedad importante.

DISCUSIÓN

Las normas de la AAP se desarrollaron para afrontar el aumento de resistencia a los antibióticos, los crecientes costes de su prescripción, y la incertidumbre acerca de cuáles son los niños que deben recibir tratamiento antimicrobiano para la otitis media. Su intención era la de proporcionar a los médicos de asistencia primaria un esquema basado en la evidencia, dirigido hacia un empleo más racional de los antibióticos⁶. A diferencia del presente análisis, donde se han utilizado muchas de las mismas referencias consideradas por los autores de las normas, no se utilizaron modelos de decisión al desarrollarlas.

Aunque las normas tenían como objeto ayudar en las decisiones terapéuticas para la OMA infantil, hay que tener en cuenta que los clínicos pueden utilizarlas parcialmente, adaptarlas o combinarlas con otras estrategias no analizadas aquí. También hay que tener en cuenta que las tres estrategias que se comparan aquí no cubren todas las posibles permutaciones diagnósticas y terapéuticas, sino que representan una gama de los enfoques pragmáticos que pueden seguir los clínicos.

Las diversas opciones en la conducta a adoptar ante la OMA dan lugar a distintos resultados clínicos y económicos cuya importancia puede variar para los diferentes interesados. Por ejemplo, la reducción del uso de antibióticos puede ser un objetivo importante, pero también pueden serlo la reducción de los días de trabajo parental perdidos, los fenómenos medicamentosos adversos o los costes. El modo de enfocar cada una de estas estrategias depende del valor relativo que se dé a estos distintos resultados clínicos y económicos.

En el presente estudio se han obtenido los siguientes hallazgos: en primer lugar, en comparación con la estrategia de 2 criterios, menos restrictiva en el uso de antibióticos^{8,9,11}, la estrategia AAP reduce su uso, pero aumenta los días de enfermedad y también los costes, especialmente los laborales de los progenitores. En los niños menores de 2 años, la estrategia AAP reduce en 21-26% el uso de antibióticos, pero aumenta los días de enfermedad en 13-14%, y los costes en 178-283 dólares por cada prescripción antibiótica evitada. En los niños mayores de 2 años, la estrategia AAP reduce el uso de antibióticos en un 67%, pero aumenta los días de enfermedad en sólo un 4% y no aumenta los costes. Este análisis apoya más los criterios AAP en los niños mayores que en los menores de 2 años.

En segundo lugar, nuestro análisis revela que en las normas AAP existe una falta de coherencia en relación con las edades, lo que puede socavar el apoyo de dichas normas en los niños menores de 2 años: los criterios AAP implican un umbral más bajo para el uso de antibióticos en los niños mayores que en los pequeños. Al considerar los resultados del NNT, si deseamos tratar con antibióticos a 2,4 niños mayores de 2 años para evitar 1 día de enfermedad, como ocurre al adoptar la estrategia AAP, para ser consecuentes debemos tener aún más deseos de tratar sólo a 1,5 a 1,8 niños menores de 2 años con antibióticos para evitar 1 día de enfermedad. Este último umbral es compatible con el uso de la estrategia 2CRIT, en vez de AAP, en los niños menores de 2 años.

¿Es problemático si las normas AAP, prácticas y fáciles de seguir, adolecen de falta de coherencia en los

distintos grupos de edades? Lo es, en efecto, si creemos que debe haber el mismo umbral para tratar a los lactantes y a los niños mayores. El problema es aún mayor si, debido a la mayor vulnerabilidad de los niños pequeños, los clínicos están más deseosos de tratarlos que de tratar a los niños mayores. Si utilizamos la estrategia AAP en el grupo de más edad, por coherencia deberíamos ser más permisivos con los antibióticos en el grupo de los lactantes y adoptar para ellos la estrategia 2CRIT. Alternativamente, si deseamos mantener la estrategia AAP para los lactantes, debemos ser más estrictos con el uso de antibióticos en los niños de 2 a 12 años, y adoptar la estrategia EYV para ellos. En este contexto, no sería coherente adoptar simultáneamente la estrategia AAP para los lactantes y los niños mayores.

Al menos en 4 ensayos clínicos recientes se ha estudiado el uso de la prescripción antibiótica tardía en la visita inicial por OMA¹⁵⁻¹⁸, similar a nuestra estrategia EYV. Todos los autores concluyeron que sus estudios apoyaban un método de expectación armada para la OMA en la visita inicial. En 3 ensayos participaron niños a partir de 6 meses de edad y en 1 se incluyó a niños > 12 meses. En 3 estudios se excluyó a los niños con fiebre alta, y en el cuarto, aunque se excluyó a los niños sólo si presentaban un aspecto "tóxico", participaron sólo 283 de los 776 niños que se presentaron con OMA. Además, la mayoría de los niños participantes en estos estudios tenían más de 2-3 años de edad. Por consiguiente, estos estudios no afrontan adecuadamente los resultados en los niños menores de 2 años con un proceso importante y no reflejan el espectro típico de los niños que se presentan al médico de asistencia primaria con una posible OMA.

El estudio actual presenta algunas limitaciones. En primer lugar, está limitado por el modelo de presunciones, por las probabilidades utilizadas para los fenómenos casuales y por la carencia de datos para ciertas variables. Sin embargo, por lo que respecta a las estimaciones de probabilidad, se utilizaron los mejores datos de la literatura; además, las probabilidades eran coherentes a través de las diferentes estrategias, y las preferencias relativas eran razonablemente estables frente a los cambios en las estimaciones de las variables. El valor relativo de las estrategias sólo se modificó en los extremos de las distribuciones de variables únicas, que son improbables.

En segundo lugar, un gran número de resultados clínicos y económicos son relevantes en cuanto a las decisiones sobre el tratamiento óptimo de la OMA: los costes globales, el uso de antibióticos, el evitar días de enfermedad y las complicaciones supuradas. Nosotros no tratamos de llegar a conclusiones definitivas basándonos sólo en una evolución, como el uso de antibióticos; ni proporcionamos un resumen métrico como la utilidad de haber incluido estas evoluciones en una escala única. El uso de una sola evolución habría simplificado los resultados, pero ignoraría la realidad de que los diferentes interesados podrían pensar de un modo muy diferente acerca del valor relativo de los distintos componentes de la evolución. También resulta difícil cuantificar los beneficios potenciales de reducir el uso de antibióticos sobre el retardo o la supresión del desarrollo de gérmenes resistentes a los antibióticos.

En los análisis de decisiones se pueden comparar los tratamientos de un modo que no es fácil de conseguir directamente en los ensayos clínicos. Por ejemplo, los médicos incluyen selectivamente a los pacientes en ensayos sobre otitis media realizados en el consultorio; en todos los ensayos de esperar y ver, antes descritos, se incluyó selectivamente a menos pacientes y de más edad en relación con los que se ven en el ámbito clínico con una posible OMA¹⁵⁻¹⁸. Además, las evoluciones raras de la OMA son difíciles de medir prospectivamente, como la hospitalización por mastoiditis y los fallecimientos por FMA.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados aportan evidencia de que los criterios de AAP pueden ser más eficaces en relación con el coste en los niños mayores, en comparación con los menores de 2 años. En los niños pequeños, la estrategia AAP, con respecto a otras menos restrictivas, reduce el uso de antibióticos, pero sólo al coste clínico relativamente elevado de incrementar los días de enfermedad, y a un coste económico también relativamente elevado. La presión de los progenitores que trabajan, en el sentido de que se prescriban antibióticos a los niños menores de 2 años, puede considerarse racional en este contexto.

También hemos apreciado una falta de coherencia de las normas AAP entre las distintas edades. A menos que deseemos tolerar más días de enfermedad y unos costes económicos más elevados en los niños menores de 2 años que en los mayores, debemos ser más proclives a adoptar las normas de la AAP para la OMA en los niños pequeños, y a efectuar un seguimiento de los niños mayores sin prescribir antibióticos en la visita inicial, o adoptar las normas AAP en los niños mayores, y ser menos restrictivo con los antibióticos en los menores de 2 años.

Sospechamos que muchos clínicos ya toman en consideración las diferentes circunstancias y/o valores de cada familia al adoptar las decisiones sobre el tratamiento de la otitis media. Los resultados de este estudio deben ayudar a los clínicos a considerar más específicamente estas compensaciones y a discutir las más eficazmente con las familias.

APÉNDICE: PRESUNCIONES

1. Las probabilidades son mutuamente independientes.
2. La enfermedad importante se define como en las normas AAP (fiebre ≥ 39 °C, otalgia moderada/intensa).
3. Probabilidad de enfermedad "importante": la misma probabilidad para OMA y no OMA.
4. Incertidumbre limitada a la presencia o ausencia de DOM^{6,13}.
5. Los niños sin OMA mejoran posteriormente sin antibióticos.
6. Sólo se incluye 1 nueva visita, 48 h después de la visita inicial.
7. La situación de "OMA" o "No OMA" no varía entre las visitas.
8. Los niños que no mejoran y no recibieron antibióticos inicialmente se diagnostican según su situación de

OMA verdadera o no OMA en la nueva visita, y sólo reciben antibióticos aquellos con OMA verdadera.

9. La amoxicilina es el primer antibiótico empleado; amoxicilina/clavulanato se prescribe en la nueva visita si no hay mejoría después de 48 h con amoxicilina. Los pacientes con mastoiditis reciben antibióticos de amplio espectro con los mismos riesgos de FMA que con amoxicilina/clavulanato.

10. Sólo se incluye un cambio de antibióticos; mejoría subsiguiente con antibióticos a menos que aparezca un derrame crónico o una mastoiditis.

11. Ningún diagnóstico posterior de no OMA requiere antibióticos u hospitalización.

12. Sin días de trabajo perdidos por complicaciones de los antibióticos.

13. La mastoiditis es la única complicación supurada que se incluye en el modelo.

14. Si aparece una mastoiditis, se diagnostica en la nueva visita y se hospitaliza a todos los pacientes.

15. Los días de enfermedad y los días de trabajo parental perdidos se miden a partir del momento de la visita inicial en el consultorio. Medio día de enfermedad si se produce la resolución.

16. Dos días adicionales de enfermedad y 2 días de trabajo parental perdidos en los pacientes que necesitan nuevas visitas.

17. Dos días adicionales de enfermedad si hay mastoiditis.

18. Cinco días adicionales de trabajo parental perdidos si hay mastoiditis en < 2 años; 4 días adicionales de trabajo parental perdidos si la mastoiditis ocurre en un niño de 2-12 años²¹.

19. Medio día de trabajo perdido para la visita a ORL.

20. Visita de seguimiento para los pacientes con mastoiditis, pero no se incluyen en el modelo otros efectos a largo plazo de las complicaciones supuradas (p. ej., pérdida auditiva, retraso mental, muerte).

21. Remitir a ORL si el derrame del oído medio dura ≥ 3 meses²⁰.

22. Las probabilidades de FMA se incluyen en el modelo sólo como parte de los resultados finales, no como nudos de decisión, lo que distorsiona los resultados en aras de la simplicidad del modelo para esta pequeña porción de resultados.

23. Si se utilizan amoxicilina y antibióticos de amplio espectro, la probabilidad de FMA es aditiva, pero no hay probabilidad de FMA mortales. La probabilidad de muerte por FMA es igual para todos los que reciben cualquier antibiótico.

24. No se incluye el coste en dólares de los FMA. El coste en dólares de la hospitalización por mastoiditis se incluye sólo en el análisis de sensibilidad.

25. Las muertes por FMA no influyen en los resultados tardíos, a efectos de la simplicidad del modelo.

26. En el análisis de sensibilidad, cuando la incertidumbre de DOM aumenta a partir del momento inicial, disminuye el "DOM seguro", y no disminuye "sin DOM".

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto fue subvencionado parcialmente por un contrato cooperativo con la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Centers for Education and Research on Therapeutic (beca #HS10399).

Agradecemos a Andrew Briggs, University of Glasgow, Reino Unido, sus valiosas sugerencias sobre las distribuciones de las variables.

BIBLIOGRAFÍA

- Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med.* 2001;134(6):521-9.
- Kwan-Gett TS, Davis RL, Shay DK, Black S, Shinefield H, Koepsell T. Is household antibiotic use a risk factor for antibiotic-resistant pneumococcal infection? *Epidemiol Infect.* 2002;129(3):499-505.
- Hennessy TW, Petersen KM, Bruden D, et al. Changes in antibiotic-prescribing practices and carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a controlled intervention trial in rural Alaska. *Clin Infect Dis.* 2002;34(12):1543-50.
- Klugman KP. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3(2):171-96.
- Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, Wilson EJ, Pilotto LS, Douglas RM. Effect of β -lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ.* 2002;324(7328):28-30.
- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2004;113(5):1451-65.
- Hotomi M, Yamanaka N, Samukawa T, et al. Treatment and outcome of severe and non-severe acute otitis media. *Eur J Pediatr.* 2005;164(1):3-8.
- Rothman R, Owens T, Simel DL. Does this child have acute otitis media? *JAMA.* 2003;290(12):1633-40.
- Hayden GF. Acute suppurative otitis media in children: diversity of clinical diagnostic criteria. *Clin Pediatr (Phila).* 1981;20(2):99-104.
- Arnold SR, To T, McIsaac WJ, Wang EE. Antibiotic prescribing for upper respiratory tract infection: the importance of diagnostic uncertainty. *J Pediatr.* 2005;146(2):222-6.
- Froom J, Culpepper L, Grob P, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *BMJ.* 1990;300(6724):582-6.
- Gonzalez-Vallejo C, Sorum PC, Stewart TR, Chessare JB, Mumpower JL. Physicians' diagnostic judgments and treatment decisions for acute otitis media in children. *Med Decis Making.* 1998;18(2):149-62.
- Rosenfeld RM. Diagnostic certainty for acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;64(2):89-95.
- Spiro DM, King WD, Arnold DH, Johnston C, Baldwin S. A randomized clinical trial to assess the effects of tympanometry on the diagnosis and treatment of acute otitis media. *Pediatrics.* 2004;114(1):177-81.
- Little P, Gould C, Williamson I, Moore M, Warner G, Dunleavey J. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ.* 2001;322(7282):336-42.
- Siegel RM, Kiely M, Bien JP, et al. Treatment of otitis media with observation and a safety-net antibiotic prescription. *Pediatrics.* 2003;112(3):527-31.
- McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, et al. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics.* 2005;115(6):1455-65.
- Spiro DM, Tay KY, Arnold DH, Dziura JD, Baker MD, Shapiro ED. Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(10):1235-41.
- Coco AS. Cost-effectiveness analysis of treatment options for acute otitis media. *Ann Fam Med.* 2007;5(1):29-38.
- American Academy of Family Physicians, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Otitis Media With Effusion. Otitis media with effusion. *Pediatrics.* 2004;113(5):1412-29.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Healthcare Cost and Utilization Project Kids' Inpatient Database, 2000 hospital stays. Disponible en: www.ahrq.gov/HCUPnet

22. Fried V, Makuc DM, Rocks RN. Ambulatory health care visits by children: Principal diagnosis and place of visit. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1998. DHHS Publication (PHS) 98-1798.
23. Pichichero ME, Poole MD. Assessing diagnostic accuracy and tympanocentesis skills in the management of otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(10):1137-42.
24. Winther B, Alper CM, Mandel EM, Doyle WJ, Hendley JO. Temporal relationships between colds, upper respiratory viruses detected by polymerase chain reaction, and otitis media in young children followed through a typical cold season. *Pediatrics.* 2007;119(6):1069-75.
25. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis.* 2001;33(6):757-62.
26. Bureau of Labor Statistics. Wages and salaries, all occupations, all civilian: Employer costs for employee compensation. Washington, DC: Bureau of Labor Statistics; 2005.
27. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editores. Costeffectiveness in health and medicine. Nueva York, NY: Oxford University Press; 1996.
28. Bureau of Labor Statistics. Consumer price indexes [consultado 19/1/2005]. Disponible en: www.bls.gov/cpi
29. Danzon PM. The US retail price versus FSS best price comparison. En: Price comparisons for pharmaceuticals: A review of US and cross-national studies. Washington, DC: American Enterprise Institute; 1999. p. 13.
30. Murray L, editor. Red book: Pharmacy's fundamental reference. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2004.
31. Marcy M, Takata G, Chan L, et al. Management of acute otitis media: Evidence report/technology assessment 15. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001. AHRQ Publication 01-E010.
32. Bondy J, Berman S, Glazner J, Lezotte D. Direct expenditures related to otitis media diagnoses: extrapolations from a pediatric Medicaid cohort. *Pediatrics.* 2000;105(6). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/6/e72
33. Centers for Medicare and Medicaid Services. Selected 2004 Medicare fee schedule RVUs. Disponible en: www.cms.hhs.gov/providers/pufdownloads/rvudown.asp
34. Centers for Medicare and Medicaid Services. Acute inpatient prospective payment system. Disponible en: www.cms.hhs.gov/providers/hipps/ippspufs.asp
35. 2003 ICD-9-CM Professional for Physicians: International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification. 5.^a ed. Reston, VA: St Anthony Publishing; 2002.
36. Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D. Sampling uncertainty: calculation, sample size and power, and decision analysis. En: Economic evaluation in clinical trials. Oxford, Inglaterra: Oxford University Press; 2007. p. 179-206.
37. Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making.* 2002;22(4):290-308.
38. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Lohr KN, Teutsch S, Mandelblatt J. Challenges in systematic reviews of economic analyses. *Ann Intern Med.* 2005;142(12):1073-9.
39. Thompson SG, Barber JA. How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? *BMJ.* 2000;320(7243):1197-200.
40. Burke P, Bain J, Robinson D, Dunleavy J. Acute red ear in children: controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice. *BMJ.* 1991;303(6802):558-62.
41. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope.* 2003;113(10):1645-57.
42. Bluestone CD. Clinical course, complications and sequelae of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19 Suppl 5:S37-46.
43. Van Zuijlen DA, Schilder AG, Van Balen FA, Hoes AW. National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(2):140-4.
44. Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW, Verheij TJ, De Melker RA. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ.* 2000;320(7231):350-4.
45. Takata GS, Chan LS, Shekelle P, Morton SC, Mason W, Marcy SM. Evidence assessment of management of acute otitis media, part I: the role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics.* 2001;108(2):239-47.
46. Schilder AG, Lok W, Rovers MM. International perspectives on management of acute otitis media: a qualitative review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(1):29-36.
47. Pichichero ME. Diagnostic accuracy of otitis media and tympanocentesis skills assessment among pediatricians. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22(9):519-24.
48. Karma PH, Penttila MA, Sipila MM, Kataja MJ. Otoloscopic diagnosis of middle ear effusion in acute and non-acute otitis media, part I: the value of different otoscopic findings. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1989;17(1):37-49.
49. Kaleida PH, Stool SE. Assessment of otoscopists' accuracy regarding middle-ear effusion: otoscopic validation. *Am J Dis Child.* 1992;146(4):433-5.
50. Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette HE, et al. Amoxicillin or myringotomy or both for acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 1991;87(4):466-74.
51. Rosenfeld RM. Antibiotic use for otitis media: oral, topical, or none? *Pediatr Ann.* 2004;33(12):833-42.
52. Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics.* 1991;87(2):129-33.
53. Hoberman A, Paradise JL, Burch DJ, et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(5):463-70.
54. Bottenfield GW, Burch DJ, Hedrick JA, Schaten R, Rowinski CA, Davies JT. Safety and tolerability of a new formulation (90 mg/kg/day divided every 12 h) of amoxicillin/clavulanate (Augmentin) in the empiric treatment of pediatric acute otitis media caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(10):963-8.
55. Engelhard D, Cohen D, Strauss N, Sacks TG, Jorczak-Sarni L, Shapiro M. Randomised study of myringotomy, amoxycillin/clavulanate, or both for acute otitis media in infants. *Lancet.* 1989;2(8655):141-3.
56. Principi N. Multicentre comparative study of the efficacy and safety of azithromycin compared with amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of paediatric patients with otitis media. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14(8):669-76.
57. Lieu TA, Fleisher GR, Schwartz JS. Cost-effectiveness of rapid latex agglutination testing and throat culture for streptococcal pharyngitis. *Pediatrics.* 1990;85(3):246-56.
58. Ehrlich JE, Demopoulos BP, Daniel KR Jr, Ricarte MC, Glied S. Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from group A streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Prev Med.* 2002;35(3):250-7.
59. Bureau of Labor Statistics. Wages, all United States, all occupations, 2003. Disponible en: www.bls.gov
60. Takahashi P, Trang N, Chutka D, Evans J. Antibiotic prescribing and outcomes following treatment of symptomatic urinary tract infections in older women. *J Am Med Dir Assoc.* 2004;5 Suppl 2:S11-5.