



## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SEA, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, Moffatt MEK



Fecha de la modificación más reciente: 1 de febrero de 2000  
Fecha de la modificación significativa más reciente: 8 de noviembre de 1999

Esta revisión debería citarse como: Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SEA, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, Moffatt MEK. Ciclos cortos de antibióticos para la otitis media aguda (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

### RESUMEN

#### Antecedentes

la otitis media es un problema pediátrico común, para el cual se prescriben frecuentemente los antibióticos.

#### Objetivos

determinar la efectividad de un ciclo corto de antibióticos (menos de siete días) en comparación a un ciclo largo (de siete días o mayor) para el tratamiento de la otitis media aguda en los niños.

#### Estrategia de búsqueda

se investigó en la literatura médica en busca de ensayos clínicos aleatorios del tratamiento de infecciones del oído con antibióticos en niños, publicados desde enero de 1966 hasta julio de 1997. La búsqueda fue actualizada por última vez en Marzo de 1998.

#### Criterios de selección

los estudios que fueron incluidos siguieron los siguientes criterios: sujetos con una edad entre un mes y 18 años, diagnóstico clínico de infección del oído, no-terapia antimicrobiana previa y aleatorización para tratamiento con menos de siete días vs. siete días o más de antibióticos.

#### Recopilación y análisis de datos

los datos sobre los resultados del tratamiento se obtuvieron de estudios individuales, y se combinaron en forma de odds ratio resumidas. Una odds ratio (OR) equivalente a 1 indicó que

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

el índice de fallo del tratamiento después de menos de siete días de tratamiento antibiótico fue similar al índice de fallo después de siete días o más de antibiótico.

### Resultados principales

la OR para los resultados del tratamiento en 8-19 días en 1524 niños tratados con antibióticos de acción corta por cinco días vs. 8-10 días, fue 1.52, (intervalo de confianza (IC) de 95%: 1.17, 1.98), pero para los resultados de 20 a 30 días entre los grupos de tratamiento (n = 2115) fueron comparables (OR = 1.22, IC 95% 0.98, 1.54). La diferencia absoluta en el fallo del tratamiento (modelo de efectos al azar RD = 2.9%, IC 95%: -0.3% a 6.1%) de 20 a 30 días sugiere que al menos 17 niños necesitarían ser tratados con el ciclo largo de antibióticos de acción corta para evitar un fallo del tratamiento. La similitud en los resultados se observó hasta los tres meses siguientes a la terapia (OR = 1.16, IC 95% 0.9, 1.5). Se demostraron resultados comparables entre los tratamientos con ceftriaxona o azitromicina, y más de siete días de otros antibióticos.

### Conclusiones de los autores

esta revisión sugiere que cinco días de antibiótico de acción corta es un tratamiento efectivo para las infecciones de oído no complicadas en los niños.

### Esta revisión debería citarse como:

**Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SEA, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, Moffatt MEK** Ciclos cortos de antibióticos para la otitis media aguda (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

## ANTECEDENTES

La otitis media es un problema pediátrico común, del que se estima que entre el 65 y el 95% de los niños tienen al menos un episodio al llegar a los siete años de edad (Klein 1988). Esto representa un gran problema de salud y un substancial gasto económico en antimicrobianos para tratar esta enfermedad (McCaig 1995; Stool 1989). En América del Norte la duración estándar de la terapia ha sido de 10 días (Froom 1990). Sin embargo la duración óptima del tratamiento no se conoce y varía en todo el mundo, el 50% de los médicos prescriben un ciclo de cinco días en Gran Bretaña y la mayoría de los que tratan la otitis media en los Países Bajos prescriben una terapia con antibióticos de 6 a siete días duración. Muchos optan por no tratarla (Froom 1990).

La disminución de las complicaciones supurativas de la otitis media en Norteamérica y Europa durante los años 40 y 50 se le ha atribuido a la terapia antibiótica (Berman 1995). Más recientemente, la evidencia sugiere que los resultados a largo plazo son similares en los niños tratados y no tratados con antibióticos con otitis media aguda que viven en países desarrollados (Mygind 1981, Burke 1991, Van Buchem 1981). Sin embargo, un metanálisis agrupando los resultados de 4 estudios sugiere que aunque el índice de resolución espontánea fue alto con placebo o ningún medicamento (81%, IC 95% 69, 94%), la terapia antimicrobiana aumentó la resolución en un 13,7% (IC 8.2, 19.2%) (Rosenfeld 1994). Otro metanálisis ha documentado que en comparación con placebo, los antibióticos reducen el dolor a los 2-7 días (Del Mar 1997). Sin embargo, este hallazgo se traduce en un beneficio absoluto de un 56% menos de niños que experimentan dolor entre 2-7 días, y los resultados a largo plazo fueron similares con y sin tratamiento.

Mientras la literatura médica parece apoyar el manejo de la otitis media aguda sin antibióticos, los médicos en Norteamérica parecen resistirse a no continuar con la prescripción de antibióticos por

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

completo. Más aún, la duración de la terapia necesaria para obtener el mejor resultado continúa siendo dudosa. Recientes opiniones de expertos han recomendado una reducción en el uso de antimicrobianos de 10 a 5 días para el tratamiento de otitis media no complicada en niños hasta la edad de seis años (Paradise 1995, Paradise 1997). Se ha evaluado la calidad de la evidencia científica para apoyar una política de ciclos más cortos de tratamiento antibiótico (Pichichero 1997), pero se carece de una evaluación sistemática cuantitativa. En esta era de aumentos de los costos de la atención de la salud, el aumento de las preocupaciones acerca del surgimiento de bacterias resistentes debido al uso exagerado de antibióticos (Cohen 1992, Murray 1994), y el pobre cumplimiento con el tratamiento después del alivio sintomático, es deseable conocer la duración más corta del tratamiento antibiótico que resultaría en resultados favorables. Sentimos que una revisión sistemática añadiría alguna objetividad a este debate.

### OBJETIVOS

Determinar la efectividad de un ciclo corto de antibióticos (menos de siete días) en comparación a un ciclo más largo (siete días o más) para el tratamiento de la otitis media aguda en los niños. Se llevó a cabo unos análisis de subgrupos de niños de menos de dos años de edad, niños con tímpano perforado y niños con una historia de otitis media recurrente para responder las preocupaciones acerca de que estos grupos pueden tener resultados menos favorables.

### CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

#### **Tipos de estudios**

Para la inclusión en esta revisión se consideraron los ensayos controlados aleatorios del tratamiento empírico de la otitis media aguda, comparando dos regímenes antibióticos de diferente duración, tal como se describe en el título o resumen del ensayo clínico. Cuando la duración del tratamiento antibiótico no se especificó en el título o resumen, el estudio se reanalizó para verificar la duración del tratamiento en ambos brazos. En la selección de los ensayos clínicos no hubo restricciones de idioma (Gregoire 1995).

#### **Tipos de participantes**

Niños con edad entre cuatro semanas y 18 años, con un diagnóstico clínico de otitis media aguda y sin historia de uso inmediato de antibióticos, deficiencia inmune, enfermedad crónica o anomalías de la cabeza y el cuello.

#### **Tipos de intervención**

Terapia antibiótica empírica de un brazo de tratamiento por menos de siete días (definido como ciclo corto), y de un brazo de tratamiento de comparación para más de, o igual a, siete días (definido como el ciclo largo). El antibiótico puede ser el mismo o diferente en los dos brazos de tratamiento.

#### **Tipos de medidas de resultado**

El resultado primario fue el fallo del tratamiento, el cual incluyó falta de resolución clínica o recaída o recurrencia de otitis media aguda durante un período de un mes siguiendo al comienzo de la terapia. La resolución clínica significó que los signos o síntomas de otitis media aguda presentes habrían mejorado o desaparecido.

Un resultado secundario fue el número acumulativo de fallos de tratamiento, recaídas y recurrencias informados desde el momento del diagnóstico hasta un punto de evaluación final entre uno y tres meses. La efusión del oído medio no se clasificó como un fallo del tratamiento debido a su persistencia documentada durante el curso de la enfermedad, independientemente del

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

tratamiento. Sin embargo, los datos se analizaron a partir del número de niños con efusión persistente del oído medio en ambos puntos de evaluación.

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Ver: Cochrane Acute Respiratory Infections Group estrategia de búsqueda

Ver: estrategia de búsqueda del grupo colaborador de revisión (Collaborative Review Group).

Se investigó la literatura médica inglesa y en idioma extranjero usando las bases de datos MEDLINE y EMBASE para identificar los ensayos clínicos publicados referentes a la otitis media aguda, durante el período de enero de 1966 hasta julio de 1997. Se utilizó el Science Citation Index para identificar ensayos adicionales que habían sido citados por trabajos relevantes. Se investigó en Current Contents/Life Sciences Index para los ensayos recientemente publicados sobre otitis media aguda, que no habían sido resumidos aún en MEDLINE. La última búsqueda se efectuó en marzo 1998.

La estrategia de búsqueda en MEDLINE empleó las siguientes palabras clave:

"otitis media" explorada, "acute" en el título o resumen, "clinical trials" explorada, "randomized-controlled trial[s]", "random-allocation". En tipo de publicación, "randomized controlled trial", "double-blind-method" y "single-blind-method" (Dickersin 1994). La estrategia de búsqueda en EMBASE empleó códigos para estas palabras clave: "otitis media" y "acute disease" o "acute" en el resumen, "clinical trial", "major clinical study", "random" en el resumen, "drug therapy", "pharmacotherapy", "drug comparison", y "day", "period" o "course" en el título o el resumen. Las referencias de ensayos clínicos recuperados y de revisiones publicadas acerca del tratamiento de la otitis media se examinaron con el objetivo de identificar ensayos adicionales. Cuando se citaban los resúmenes, se intentaba comunicar con los autores para obtener una versión publicada del estudio.

### MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Selección de los ensayos clínicos.

Los ensayos clínicos de tratamiento antibiótico de la otitis media aguda, obtenidos de la búsqueda en la literatura médica, fueron evaluados por siete revisores de acuerdo con los criterios de selección previamente descritos y una decisión independiente de incluir el ensayo. El acuerdo entre los revisores se evaluó mediante la prueba estadística de kappa usando el software PC Agree (Stephen Walter, McMaster University, Hamilton, Ontario) y se buscó el consenso con respecto a la inclusión de los estudios.

Se llevó a cabo una evaluación a ciegas de la calidad metodológica de cada estudio incluido por los mismos revisores usando la escala de Jadad. Se seleccionó la escala de Jadad debido a que evalúa concisamente parámetros integrales de la evaluación de la validez interna de un ensayo clínico: asignación de paciente, enmascaramiento de la intervención, y seguimiento del paciente (Cook 1995, Moher 1995, Jadad 1996). La escala Jadad también satisfacía los criterios para el desarrollo de una escala rigurosa y su uso previo había resultado en una confiabilidad entre los evaluadores de al menos 0.65 (Cook 1995; Jadad 1996). La escala asigna una calificación máxima de 5. Para permitir la evaluación a ciegas de los ensayos clínicos incluidos, se eliminaron todos los aspectos que podían identificar los ensayos publicados, incluyendo el nombre de la revista, la

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

fecha de publicación, los nombres de los autores y su afiliación, la localización del estudio, las fuentes de apoyo financiero para el estudio y los agradecimientos.

También se evaluó el enmascaramiento de la asignación al tratamiento como adecuado, inadecuado o poco claro. El enmascaramiento de la asignación al tratamiento inadecuado o poco claro en los ensayos clínicos ha provocado efectos de tratamiento exagerados (Schulz 1995). El consenso entre los revisores con respecto a la calificación de la escala de Jadad y la asignación adecuada al tratamiento fue evaluada nuevamente mediante la estadística kappa y se logró el consenso. Se categorizó dicho consenso usando las normas Landis y Koch (Landis 1977).

Extracción de los datos.

La extracción de los datos se realizó por al menos dos revisores independientemente, seguida por reuniones de consenso para resolver las diferencias. Se desarrolló un formulario para resumir los datos y facilitar su extracción. De cada ensayo se extrajo el número de niños sin resolución clínica de otitis media aguda, recaída o recurrencia. El número de niños con efusión del oído medio persistente también se registró. Se registró el número de abandonos de cada ensayo para cada brazo. Los datos se registraron como sigue:

Resultado primario: 1) punto de evaluación hasta 31 días después de iniciada la terapia.

Resultado secundario: 2) punto de evaluación entre uno y tres meses después de iniciada la terapia.

Los subgrupos importantes definidos a priori para los cuales los datos serían investigados son:

1) uso de antibiótico dos días o menos

2) edad menor de dos años

3) membrana timpánica perforada (Van Buchem 1991, Kaleida 1991; Appelman 1991; Hendrickse 1988).

También se recogieron los datos descriptivos sobre el lugar de tratamiento, los valores iniciales del paciente, intervenciones, y criterios de inclusión, exclusión y resultado para resumir la posible generalización de los estudios incluidos y para facilitar los análisis de sensibilidad. También se registró la dosis del medicamento, vía y duración del tratamiento.

Análisis de los datos.

Las revisiones sistemáticas se llevaron a cabo con ensayos agrupados por el comportamiento farmacocinético del antibiótico usado en el brazo de tratamiento corto, como sigue: 1) antibióticos orales de acción corta, es decir, penicilina, amoxicilín, cefaclor, cefuroxime 2) azitromicina oral o 3) ceftriaxona intramuscular. También se realizó un metanálisis adicional en el grupo antibiótico de acción corta para la duración del tratamiento de menos de 48 horas y más de 48 horas.

El índice de fallo del tratamiento después de un ciclo corto de antibióticos se comparó con el índice de fallo de tratamiento después de un ciclo largo de antibióticos usando las OR para los resultados de los ensayos individuales. Se determinó un resumen de las OR con intervalos de confianza (IC) del 95% para aquellos ensayos agrupados por tipo de antibiótico usando el modelo de efectos fijos de Peto.

Se evaluó la heterogeneidad estadística (Oxman 1995; Laupacis 1988), y cuando existió heterogeneidad significativa, se examinaron los ensayos para las diferencias clínicas potenciales

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

específicas (Thompson 1994). Las OR resumidas se calcularon también, usando el modelo de efectos al azar de DerSimonian y Laird (DerSimonian 1986). Para los datos de los grupos agrupados se determinó la diferencia de riesgo resumida (diferencia en el índice de fallo entre el ciclo corto y el ciclo largo de antibióticos) y el IC 95%. En el caso de que hubiera una diferencia de riesgo estadísticamente significativa, se determinó el número de niños que es necesario tratar (NNT) con el objetivo de prevenir un fallo (Laupacis 1988).

Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la robustez del metanálisis (Oxman 1995). Las OR resumidas se calcularon para los subgrupos definidos: a) estudios excluyentes de calidad metodológica baja, es decir, calificación de Jadad  $\leq 2$  B) estudios excluyentes con niños incluidos con otitis media recurrente o crónica y C) estudios excluyentes de comparaciones entre diferentes antibióticos. Un análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los criterios de resultado también se llevó a cabo redefiniendo la resolución clínica para incluir síntomas curados, pero no mejorados. Los efectos potenciales de los sesgos de publicación sobre los resultados de la revisión sistemática se evaluaron mediante un gráfico de embudo (funnel graph) del tamaño de la muestra graficada contra las OR (Oxman 1995). Se resumió la generalización de los resultados.

### DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Búsqueda en la literatura e inclusión de los ensayos.

La búsqueda en MEDLINE produjo 209 citas de ensayos controlados aleatorios en otitis media aguda, de las cuales 36 fueron evaluaciones de la duración del tratamiento antibiótico de la otitis media aguda en niños. Se encontraron 4 ensayos adicionales entre 236 ensayos clínicos de otitis media aguda identificados por la búsqueda en EMBASE. 4 ensayos no identificados por MEDLINE o EMBASE fueron obtenidos de la búsqueda en el índice Current Contents y las listas de referencias. Tres ensayos clínicos de antibióticos que no se usan hoy en día fueron excluidos [Stickler 1964; Rubenstein 1965; Stickler 1967], dejando 41 citas para evaluación adicional de acuerdo con los criterios de inclusión. Se consiguió un acuerdo substancial entre los calificadores para la inclusión en la revisión de los ensayos restantes (índice de kappa = 0.89, IC 95% 0.86-0.92). Doce de estos ensayos se excluyeron de la revisión por las siguientes razones: la duración de la terapia antibiótica fue equivalente en ambos brazos de tratamiento [Jacobson 1979; Harrison 1993; Johnson 1991; Murph 1993; Spencer 1993; MacLouglin 1996], la duración de la terapia antibiótica en los brazos de tratamiento fue menor de siete días [Jenner 1987; Gehanno 1990], la duración de la terapia antibiótica en ambos brazos de tratamiento fue mayor de siete días [Mandel 1995], no hubo comparación de diferentes duraciones de la terapia antibiótica [Scott 1990], los participantes en los ensayos clínicos fueron predominantemente adultos [O'Doherty 1996] se informaron datos insuficientes en los resúmenes [Varsano 1994]. Todo esto dejó 32 ensayos, contenidos en 29 informes publicados, para ser incluidos en la revisión. Los 32 ensayos se distribuyeron en los grupos de antibiótico como sigue: 17 fueron de antibióticos de acción corta [Hendrickse 1988; de Saintongue 1982; Ingvarsson 1982a; Ingvarsson 1982b; Meistrup-Larsen 1983; Ploussard 1984; Bain 1985; Jones 1986; Puczynski 1987; Boulesteix 1995; Gooch 1996a; Gooch 1996b; Adam 1996; Kafetzis 1997; Cohen 1997; Hoberman 1997a; Hoberman 1997b], cuatro fueron de ceftriaxona [Varsano 1988; Green 1993; Chamberlain 1994; Barnett 1997] y once de azitromicina [Petalozza 1992; Mohs 1993; Daniel 1993; Schaad 1993; Principi 1995; Khurana 1996; McLinn 1996; Arguedas 1996; Rodriguez 1996; Aronovitz 1996; Arguedas 1997]. Dos de los ensayos fueron en un idioma diferente al inglés [Boulesteix 1995; Cohen 1997].

Descripción de los estudios.

2 ensayos de antibióticos de acción corta se excluyeron debido a que los resultados no se informaron como fallo de tratamiento [Bain 1985; Jones 1986]. Los ensayos en los que los antibióticos de acción corta se administraron por más de 48 horas en el brazo corto se llevaron a

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

cabo en los Estados Unidos o en Europa. Aunque la mayoría de los ensayos excluyeron condiciones co-mórbidas, solamente el 31% excluyó a niños con otitis media crónica o recurrente [de Saintongue 1982; Boulesteix 1995; Gooch 1996a; Gooch 1996b; Kafetzis 1997]. En todos los ensayos, el diagnóstico de otitis media aguda se hizo de acuerdo con la presencia de signos y síntomas. La timpanometría [Hoberman 1997a; Hoberman 1997b] y la timpanocentesis [Hendrickse 1988; Ploussard 1984; Gooch 1996a] no se realizaron con frecuencia. Entre los ensayos que informaron datos acerca de la distribución de la edad (lo cual representa el 57% de todos los niños incluidos en los ensayos), el 45% de los niños tenía menos de dos años [Hendrickse 1988; Ingvarsson 1982a; Ingvarsson 1982b; Ploussard 1984; Boulesteix 1995; Cohen 1997]. En tres ensayos [Gooch 1996a; Adam 1996; Kafetzis 1997], que representaron el 43% de los niños, la edad promedio fue 3.7 años. El 52% de los niños eran varones en los estudios que presentaron información sobre el género [Hendrickse 1988; Ingvarsson 1982a; Ingvarsson 1982b; Ploussard 1984; Boulesteix 1995; Gooch 1996a; Gooch 1996b; Adam 1996; Kafetzis 1997; Cohen 1997; Hoberman 1997a; Hoberman 1997b]. 10 ensayos en 8 publicaciones definieron resultado satisfactorio como la resolución o mejoría de los signos y síntomas, incluyendo la efusión del oído medio [Hendrickse 1988; de Saintongue 1982; Ploussard 1984; Gooch 1996a; Gooch 1996b; Adam 1996; Kafetzis 1997; Cohen 1997; Hoberman 1997a; Hoberman 1997b]. 3 ensayos en 2 publicaciones consideraron la efusión del oído medio como fallo de tratamiento [Ingvarsson 1982a; Ingvarsson 1982b; Boulesteix 1995]. 1000 niños fueron evaluados entre los 8 y los 19 días [Boulesteix 1995; Hoberman 1997a; Hoberman 1997b] y 462 niños fueron evaluados tanto entre los 8 y los 19 días como entre los 20 y los 30 días después de la entrada al ensayo [Hendrickse 1988; Cohen 1997]. En el resto de los niños (n = 1653) se evaluaron los resultados primarios solamente entre los 20 y 30 días. Los resultados secundarios se evaluaron entre los 30 y 40 días y 3 meses siguientes a la entrada en el ensayo [Hendrickse 1988; de Saintongue 1982; Boulesteix 1995; Hoberman 1997a; Hoberman 1997b].

Los ensayos con ceftriaxona se llevaron a cabo en los Estados Unidos o Israel. El diagnóstico de otitis media aguda se hizo usando criterios clínicos y timpanométricos. Las condiciones co-mórbidas fueron un criterio de exclusión, y la mitad de los ensayos excluyeron también niños con otitis media crónica o recurrente [Green 1993; Chamberlain 1994]. La edad promedio de los niños en cada brazo de tratamiento fue aproximadamente dos años y el 51.2% de los niños fueron varones. Los criterios de resultado del tratamiento incluyeron la resolución de signos y síntomas, con o sin efusión persistente en 3 ensayos, en el cuarto ensayo el resultado satisfactorio se definió como la resolución de los síntomas únicamente [Green 1993]. Se evaluaron los resultados primarios un mes después de la evaluación inicial, y la evaluación de los resultados secundarios varió de 1 a 3 meses.

Los ensayos con azitromicina fueron principalmente ensayos multicéntricos, realizados en los Estados Unidos, Europa o países del tercer mundo. Las condiciones co-mórbidas frecuentemente se excluyeron, 4 ensayos excluyeron niños con otitis media crónica o recurrente [Daniel 1993; Khurana 1996; Arguedas 1996; Aronovitz 1996]. La otitis media aguda fue diagnosticada por la presencia de signos y síntomas. Con frecuencia se llevó a cabo la timpanometría [Petalozza 1992; Khurana 1996; McLinn 1996; Arguedas 1996; Aronovitz 1996; Arguedas 1997] y la timpanocentesis [Petalozza 1992; Mohs 1993; Daniel 1993; Principi 1995; Khurana 1996; Arguedas 1996; Aronovitz 1996; Arguedas 1997]. La edad promedio de cada brazo de tratamiento fue aproximadamente cuatro años y los niños fueron predominantemente varones (56%). Los resultados del tratamiento fueron definidos en términos de la resolución, y la mejoría de los signos y síntomas. Cinco ensayos especificaron que la efusión persistente del oído medio era un resultado aceptable [Petalozza 1992; McLinn 1996; Arguedas 1996; Aronovitz 1996; Arguedas 1997]. Todos los niños se evaluaron entre los 10 y los 14 días siguientes a la entrada en el ensayo. 6 ensayos (n = 1254) también incluyeron una evaluación al mes [Petalozza 1992; Khurana 1996; McLinn 1996; Arguedas 1996; Aronovitz 1996; Arguedas 1997].

### CALIDAD METODOLÓGICA

La calificación de la calidad promedio para todos los ensayos fue 2.66 (SD = 0.97), de una calificación máxima de 5. Los ensayos de ceftriaxona calificaron como los más altos (media = 3.50, SD = 0.58), seguidos de los ensayos de antibióticos de acción corta (media = 2.71, SD = 1.07) y los ensayos de azitromicina (media = 2.27, SD = 0.79). Se alcanzó un acuerdo sustancial entre los calificadores ( $\kappa = 0.82$ , IC 95% = 0.79, 0.85). Solamente 9 ensayos en 8 publicaciones informaron un adecuado enmascaramiento de la asignación al tratamiento [Meistrup-Larsen 1983; Boulesteix 1995; Gooch 1996a; Gooch 1996b; Cohen 1997; Green 1993; McLinn 1996; Arguedas 1996; Arguedas 1997]. Se permitieron co-intervenciones en el 38% de los ensayos, habitualmente con analgésicos y descongestionantes [de Saintongue 1982; Ingvarsson 1982a; Ingvarsson 1982b; Meistrup-Larsen 1983; Bain 1985; Jones 1986; Boulesteix 1995; Cohen 1997; Varsano 1988; Mohs 1993; Daniel 1993; Schaad 1993]. En 2 ensayos, se había realizado miringotomía en el fallo temprano del tratamiento [Meistrup-Larsen 1983; Varsano 1988]. El uso concurrente de un segundo antibiótico se vio en un ensayo [Chamberlain 1994]. Se llevó a cabo un chequeo para comprobar el cumplimiento de la administración del tratamiento en la mitad de los ensayos [Hendrickse 1988; de Saintongue 1982; Puczynski 1987; Boulesteix 1995; Gooch 1996a; Gooch 1996b; Cohen 1997; Hoberman 1997a; Hoberman 1997b; Varsano 1988; Barnett 1997; Principi 1995; Arguedas 1996; Aronovitz 1996; Arguedas 1997]; se apreció una falta de cumplimiento sustancial en tres ensayos en dos publicaciones, lo que contribuyó al abandono de los pacientes [Gooch 1996a; Gooch 1996b; Principi 1995]. Un ensayo tuvo un abandono excepcionalmente alto debido a "violaciones de protocolo" lo cual no puede ser explicado por la falta de cumplimiento, efectos adversos o pérdida del seguimiento [Hoberman 1997a; Hoberman 1997b]. Con excepción de 3 ensayos en dos publicaciones [Gooch 1996a; Gooch 1996b; Aronovitz 1996], los índices de abandono fueron similares en ambos brazos de tratamiento.

### RESULTADOS

Resultado de los antibióticos de acción corta en el brazo de tratamiento corto.

Se evaluaron los resultados secundarios, y no los primarios, en uno de los ensayos [de Saintongue 1982], dejando 14 ensayos en el metanálisis de los resultados primarios.

i) Antibióticos de acción corta administrados por menos de 48 horas. La OR resumida para los fallos antes del mes en ensayos que compararon un tratamiento antibiótico por menos de 48 horas con uno de más de siete días fue 2.99 (IC 95%: 1.04, 8.54). Solamente se incluyeron en este metanálisis dos ensayos, que evaluaron un total de 118 niños [Meistrup-Larsen 1983; Puczynski 1987]. Uno de los ensayos terminó prematuramente [Puczynski 1987].

ii) Antibióticos de acción corta administrados por más de 48 horas. Los antibióticos fueron administrados por 5 días en el brazo corto de tratamiento y de 8 a 10 días en el brazo largo de tratamiento en 12 ensayos que informaron resultados en menos de un mes. La OR resumida para el fallo de tratamiento en 1549 niños tratados por 5 días, en comparación con 1569 niños tratados por 8-10 días fue 1.38, IC 95%: 1.15, 1.66. Un tercio de esos niños fueron evaluados cerca del término del ciclo más largo de antibióticos, mientras los otros dos tercios se evaluaron alrededor de los 30 días. Los resultados primarios fueron adicionalmente subdivididos acorde al momento de la evaluación, subsiguiente a cierta preocupación acerca de que las evaluaciones cerca del término del tratamiento no brindarían una visión real de la recaída y la reinfección. La OR del fallo de tratamiento en un punto más temprano de evaluación (de 8 - 19 días) en el brazo de tratamiento de 5 días aumentó a 1.52, IC 95%: 1.17, 1.98 (ver Comparación 1, Resultado 1). El índice de fallo promedio balanceado fue 19.0% (SD = 7.6%), con 5 días de tratamiento y 13.7% (SD = 6.4%) en el

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

brazo largo de tratamiento. La diferencia de riesgo resumida balanceada fue 7.8 % (IC 95%: 4 a 11.6%).

Sin embargo, entre 1031 niños tratados con un antibiótico por 5 días y 1084 niños tratados por 8-10 días, los resultados primarios a los 20-30 días no fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos (OR 1.22, IC 95%:0.98, 1.54). El índice de fallo promedio balanceado a los 20-30 días fue 15.7% (SE = 13.3%) con 5 días de tratamiento y 12.5% (SD = 12.4%) en el brazo largo de tratamiento. La diferencia de riesgo resumidas balanceadas fue 2.3 % (IC 95%:

-0.2, 4.9%). No hubo diferencias en los resultados secundarios (fallos, recaídas y recurrencias durante un periodo de tres meses) entre 539 niños en los brazos cortos y 515 niños en los brazos largos de tratamiento (OR = 1.16, 95% CI: 0.9, 1.5, ver Comparación 2, Resultado 4). [Hendrickse 1988; de Saintongue 1982; Boulesteix 1995; Hoberman 1997a; Hoberman 1997b]. Se obtuvo una OR similar en niños evaluados a los 30-40 días (OR = 1.16, IC 95%:0.87, 1.55) o a los 90 días (OR = 1.16, IC 95%:0.65, 2.06).

La OR para fallo de antibiótico con menos de 30 días en niños de menos de 2 años (n = 118) y más de dos años (n = 235) fue 0.71 (IC 95%: 0.3, 1.64) y 1.01 (IC 95%:0.53, 1.94), respectivamente [Ingvarsson 1982a; Ingvarsson 1982b; Ploussard 1984]. Se informaron diferencias significativas en los resultados entre 5 y 10 días de tratamiento entre los niños de menos de 2 años, pero no en los mayores, en un ensayo adicional, pero no se presentaron datos de subgrupo que fuera posible extraer [Hoberman 1997a; Hoberman 1997b]. En un trabajo sencillo que presentó los datos de los resultados para tímpanos perforados y no perforados [Hendrickse 1988], la OR para el fallo de tratamiento en niños con tímpanos perforados (n = 27) fue 3.62 (IC 95%: 0.81, 16.06) y 1.06 (IC 95%:

0.40, 2.75) en niños con tímpanos no perforados (n = 101).

### Resultado de ceftriaxona en el brazo de tratamiento corto

Se realizaron metanálisis con tres ensayos para resultados primarios (n = 671) [Varsano 1988; Green 1993; Barnett 1997] y dos ensayos para resultados secundarios (n = 312) [Varsano 1988; Green 1993]. Los resultados a menos de uno y menos de tres meses de tratamiento con ceftriaxona no fueron significativamente diferentes de los del tratamiento con un ciclo más largo de antibióticos orales, con una OR de 1.25 (IC 95%: 0.90, 1.72) y 0.91 (IC 95% CI: 0.57, 1.47), respectivamente.

### Resultado de la azitromicina en el brazo de tratamiento corto.

La OR para los resultados primarios después de tres o 5 días de tratamiento con azitromicina (n = 1,347) en comparación con 10 días de tratamiento con otro antibiótico (n = 1246) fue 1.09 (IC 95%: 0.86, 1.38). La OR resumida no cambió cuando se trataron los niños solamente durante tres días (OR = 1.17, IC 95%: 0.71, 1.92), cuando se evaluaron los niños a los 10-14 días (OR = 1.11, IC 95%: 0.82, 1.51) o cuando se evaluaron los niños a los 30 días (OR = 1.02, IC 95%: 0.78, 1.34). La OR del fracaso del tratamiento con azitromicina fue 1.92 (IC 95%: 0.73, 5.04) en niños menores de dos años (n = 138, 17.4%) y 1.34 (IC 95%: 0.61, 2.94) en niños mayores de dos años (n = 656) [Schaad 1993; Principi 1995].

### Análisis de sensibilidad y sesgo de publicación.

Se realizaron análisis de sensibilidad para todos los resultados primarios hasta 30 días después de la entrada al ensayo y separadamente para los resultados entre el día 20-30 de evaluación en el día 5 del grupo de antibiótico de acción corta. No fue significativamente más probable que se encontrara fracasos del tratamiento con menos de 30 días en el brazo corto que en el brazo largo

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

entre los ensayos de antibióticos de acción corta agrupados como: 1) ensayos de calidad alta, 2) ensayos con asignación del tratamiento adecuada y 3) ensayos que excluyeron a niños con otitis media recurrente/crónica. La mayoría de las OR para los resultados primarios a los 20-30 días no cambiaron en ninguno de los análisis de sensibilidad. La mayoría de los análisis de sensibilidad realizados a menos de un mes de los resultados primarios en los ensayos de azitromicina no cambiaron la OR resumida. Sin embargo, la OR del fracaso fue significativamente más baja en el grupo de la azitromicina cuando la mejoría de los síntomas se redefinió como fracaso del tratamiento. Este resultado no se reprodujo en los análisis de sensibilidad de los datos de resultado a los 20-30 días.

El gráfico de embudo simétrico invertido de la OR versus el tamaño de la muestra, tal como se muestra por la dispersión de la OR de los estudios pequeños, y que se estrecha en pico en los estudios más grandes, no sugiere evidencia de sesgo de publicación en el metanálisis de los ensayos. Utilizando un modelo de efectos al azar que toma en cuenta la heterogeneidad de los ensayos, solamente cambió una de las OR resumidas. El modelo de efectos al azar amplió el IC 95% para la OR resumida en el grupo antibiótico de acción corta a los 8-19 días, por lo que un ciclo de 5 días de antibióticos ya no tuvo asociación estadísticamente significativa con peores resultados de tratamiento que un ciclo más largo.

### Efectos adversos

La OR resumida para los efectos secundarios gastrointestinales (GI) en los ensayos de antibióticos de acción corta fue 0.54 (IC 95%:0.43, 0.66). Se observó una OR menor de 1 solamente en uno de los ensayos en los cuales el ciclo corto de antibióticos se comparó con el ciclo de 10 días de la formulación estándar de amoxicilina-ácido clavulánico [Gooch 1996a; Gooch 1996b; Cohen 1997; Hoberman 1997a; Hoberman 1997b]. Una vez que estos fueron excluidos, no hubo diferencias en la probabilidad de efectos secundarios GI después de un ciclo corto o largo de antibióticos (OR = 1.13, IC 95% 0.81, 1.57). Los niños tratados con azitromicina fue menos probable que experimentaran efectos secundarios GI que los niños tratados con un ciclo largo de antibióticos (OR = 0.26, IC 95%: 0.19, 0.37), lo cual fue más frecuente con la amoxicilina-ácido clavulánico.

## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestra revisión indican que a un punto de evaluación temprano (8-19 días), una reducción en el tratamiento de 10 a 5 días puede incrementar ligeramente el riesgo de que el niño experimente signos y síntomas, recaída o reinfección (OR = 1.52, IC 95%:1.17, 1.98). Sin embargo, a los 30 días de iniciada la terapia, un ciclo más largo de antibióticos de acción corta fue comparable con un ciclo de 5 días en términos de dichos resultados (OR = 1.22, IC 95%: 0.98, 1.54). Si notamos que el hallazgo más tardío se basa en la OR resumida para la cual el límite más bajo del IC está muy cerca de 1. A los 8-19 días, la diferencia en el riesgo de fracaso entre el tratamiento con 5 días versus 10 días de un antibiótico de acción corta fue 6.1% (IC: 2.3%-9.9%). La significación clínica de esta diferencia de riesgo, expresada como el número necesario a tratar con el objetivo de experimentar un fracaso adicional en el brazo corto de tratamiento (o 1/diferencia de riesgo), indica que 11 niños requerirían tratamiento con un ciclo largo de antibióticos para prevenir un fracaso adicional después de un tratamiento de ciclo corto. Sin embargo, un estudio reciente sugiere que un periodo de evaluación de 6 semanas (Kurbasci 1996), más que el periodo tradicional de dos semanas, disminuye la necesidad de retratar la otitis media aguda sin que aumenten las complicaciones. En nuestro estudio, la diferencia de riesgo al mes siguiente al tratamiento cayó a 2.9% (IC: -0.3%, 6.1%), lo cual usando el CL superior se traduce en un estimado conservador de al menos 17 niños que requieren tratamiento con un ciclo más largo de antibióticos para prevenir un fracaso después de un tratamiento más corto. No es probablemente una diferencia clínicamente importante ya que los 18 niños con síntomas persistentes generalmente regresarán a una unidad de salud. Además, el ciclo acertado de antibióticos protege

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

al niño de desarrollar microorganismos resistentes (Pichichero 1997; Cohen 1992; Harrison 1985; Faden 1992; Muele 1984; Guillemot 1997), lo cual en nuestra opinión sobrepasa el riesgo mínimo de aumento en el fracaso del tratamiento, si es que dicho riesgo en realidad existe.

Las diferencias en los resultados entre las evaluaciones a los 19 y a los 20-30 días probablemente refleja un sesgo en el momento de la evaluación. Los niños tratados con un ciclo largo de antibióticos tienen muchos menos días para experimentar un resultado que aquellos tratados con 5 días cuando el momento de la evaluación fue 8-9 días, en lugar de 30 días (Pichichero 1997). Las comparaciones de resultados de tratamiento por encima de un periodo de tres meses, aunque están basadas en un número menor de niños, no revelaron diferencias significativas entre los dos regímenes de tratamiento. La comparabilidad a largo plazo entre un ciclo corto de antibióticos y uno largo es biológicamente plausible, sobre la base de: 1) resolución espontánea de la otitis media aguda no tratada (Rosenfeld 1994; Del Mar 1997), 2) erradicación temprana de los patógenos después de 3-5 días de tratamiento (Howie 1969), 3) penetración más pobre de los antibióticos en el oído con la administración continua cuando disminuye la inflamación (Canafax 1991) y 4) tratamiento de niños sin otitis media aguda debido a un diagnóstico incierto (Froom 1990).

La debilidad potencial de los metanálisis es que ellos incorporan sesgos existentes e introducen nuevos sesgos, algunos de los cuales han predicho discordancias de los resultados entre el metanálisis y ensayos únicos controlados aleatorios grandes (Borzak 1995; Egger 1997). Para minimizar los sesgos durante la selección del estudio, usamos criterios de inclusión pre-determinados, y la mayoría de los ensayos se evaluaron de modo ciego, aunque evidencia reciente sugiere que las evaluaciones a ciegas no son necesarias (Berlin 1997). El sesgo de publicación fue evaluado en nuestro gráfico de embudo de tamaño de muestra versus OR y ninguno fue evidente (Oxman 1995). Usando la escala de Jadad validada para evaluar los sesgos en ensayos individuales (Moher

1995; Jadad 1996), la mayoría de los ensayos de antibióticos de acción corta calificaron con menos de tres debido a que no fueron doble ciego. La falta de doble-enmascaramiento en los ensayos clínicos ha llevado a estimadores mayores de los efectos del tratamiento (Schulz 1995). En ensayos de otitis media aguda, la ausencia de enmascaramiento puede sesgar los resultados a favor de los ensayos más grandes con antibióticos debido a que los padres y los médicos pueden estar más vigilantes para detectar fracasos en un niño que recibe un ciclo corto [de Saintongue 1982]. De hecho, se documentó un aumento en el riesgo de fracaso de tratamiento con un ciclo corto de antibióticos entre ensayos de pobre calidad en nuestros análisis de sensibilidad. Los resultados menos favorable en el brazo de tratamiento más corto pudieron también estar limitados por ensayos con enmascaramiento inadecuado de la asignación al tratamiento, consistente con la evidencia de que la asignación deficiente al tratamiento resulta en efectos sesgados del tratamiento (Schulz 1995; Chalmers 1983). El aspecto de la heterogeneidad de los ensayos se abordó en nuestra agrupación de antibióticos de acuerdo al perfil fármaco-cinético (Schentag 1995). Además, el modelo de efectos fijos que se incorpora "entre" la variación de los estudios (Borzak 1995), produjo OR similares en la mayoría de los subgrupos de antibióticos. Los criterios de inclusión específicos para el diagnóstico de otitis media aguda no se usaron, pero los criterios diagnósticos fueron comparables entre los ensayos. Sin embargo, los criterios de resultado sí variaron entre los ensayos y los cambios en la definición de un resultado exitoso alteró las OR resumidas en algunos de los análisis de sensibilidad.

La mayoría de los antibióticos de acción corta de estos estudios son prescritos frecuentemente en la práctica primaria y nuestros análisis de sensibilidad indican que las comparaciones entre diferentes antibióticos de acción corta no alteran los resultados del tratamiento. Se observaron similares resultados entre un ciclo de 3 o 5 días de azitromicina y un ciclo de 10 días de otros antibióticos. La comparabilidad también se demostró entre la ceftriaxona y un ciclo más largo de antibióticos, aunque el tamaño de la muestra de los ensayos consolidados fue pequeño. Es difícil

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

apoyar el uso de azitromicina o ceftriaxona basados en su costo y en la preocupación acerca del uso de antibióticos de amplio espectro (Rosenfeld 1996). La vía intramuscular de la ceftriaxona puede limitar adicionalmente su papel (Eppesl 1997). Mientras el uso de antibióticos en niños con otitis media aguda puede aumentar la incidencia de diarreas y vómitos (Del Mar 1997), no encontramos que un ciclo acortado de antibióticos disminuya la probabilidad de efectos gastrointestinales, excepto cuando se compara con un ciclo largo de amoxicilina-ácido clavulánico.

### CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

#### Implicaciones para la práctica

Nuestros hallazgos pueden ser aplicados con seguridad en niños que se presenten en centros de atención ambulatoria con otitis media aguda no complicada, con algunas excepciones notables. Estos hallazgos no se aplican a niños con enfermedades subyacentes y potencialmente, niños con otitis media recurrente o crónica. Los tamaños de muestra de subgrupos fueron demasiado pequeños para brindar un estimador confiable del riesgo de fracaso de tratamiento con un ciclo acortado de antibióticos en niños menores de dos años o niños con tímpanos perforados. Además, mientras nuestra revisión incluyó datos de niños de varias poblaciones, aún permanece sin probar si nuestros resultados pueden extrapolarse a otros niños de alto riesgo (Berman 1995; Eppesl 1997).

Los resultados de esta revisión apoyan el uso de un antibiótico de acción corta por 5 días en la otitis media aguda no complicada en el caso en que los padres y el médico decidan usar antibióticos. El tratamiento con un ciclo acortado de antibióticos tiene el potencial de reducir ampliamente el uso de antibióticos en regiones donde se considera el tratamiento de 10 días como el estándar, con ahorros anticipados en los costos, mejor cumplimiento y disminución de la resistencia antibiótica (Pichichero 1997).

#### Implicaciones para la investigación

Se recomienda la realización de otros ensayos controlados aleatorios de un ciclo acortado de antibióticos en niños con otitis media aguda, menos de dos años y tímpanos perforados. Además, se requieren estudios adicionales en otros niños de alto riesgo, tales como niños aborígenes.

### AGRADECIMIENTOS

El apoyo para este trabajo lo suministró la Red Canadiense Cochrane y el Departamento de Ciencias de Salud Comunitaria en la Universidad de Manitoba. Gracias a Mary Cheang, MSc, por su ayuda estadística.

### POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Características de los estudios incluidos

Tabla: características de los estudios incluidos

### TABLAS

Characteristics of included studies

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

<b>Study</b>	<b>Adam 1996</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	German multicentre trial of children 3 months-6 years old
Interventions	cefepodoxime 40mg-60mg twice daily for 5 days versus cefaclor 40mg/kg/day 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 3 days and no relapse at 3 weeks after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Arguedas 1996</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	children 6 months-12 years old in an ambulatory unit in Costa Rica
Interventions	azithromycin 10mg/kg once daily for 3 days versus amoxicil-clavulanate 40mg/kg/day 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 11-13 days, 28-30 days and 55-60 days after study entry
Notes	
Quality	A
<b>Study</b>	<b>Arguedas 1997</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	children 6 months-12 years old seen at an ambulatory unit in Costa Rica
Interventions	azithromycin 10mg/kg once daily for 3 days versus clarithromycin 15mg/kg/day twice daily for 10 days
Outcomes	resolution of symptoms with or without the presence of middle ear fluid at 10-11 days and 28-32 days after study entry
Notes	
Quality	A
<b>Study</b>	<b>Aronovitz 1996</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	US multicentre trial of children 2 - 15 years old
Interventions	azithromycin 5-10mg/kg once daily for 5 days versus amoxicil-clavulanate 40mg/kg/day 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 11 days and 30 days after study entry

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Notes	
Quality	C
<b>Study</b>	<b>Bain 1985</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	British children 3-10 years old
Interventions	amoxicillin 750mg twice daily for 2 days versus amoxicillin 125mg 3 times daily for 7 days
Outcomes	symptom-specific resolution at 5 and 10 days after trial entry
Notes	
Quality	C
<b>Study</b>	<b>Barnett 1997</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	Boston,US multicentre trial of children 3 months-3 years old
Interventions	ceftriaxone 50mg/kg intramuscularly x one dose versus trimethoprim-sulfamethoxazole twice daily for 10 days
Outcomes	absence of signs and symptoms at 14 days and 28 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Boulesteix 1995</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	French multicentre trial of children 6 months - 6 years old
Interventions	cefepodoxime 4mg/kg twice daily for 5 days versus cefixime 4mg/kg twice daily for 8 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 8-10 days and no recurrence at 30-40 days after study entry
Notes	
Quality	A
<b>Study</b>	<b>Chamberlain 1994</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	children 18 months-6 years old in Washington,DC
Interventions	ceftriaxone 50mg/kg intramuscularly x one dose versus cefaclor 40 mg/kg/day for 10 days
Outcomes	absence or improvement of symptoms, and normal or improved tympanogram at 7-10 days and monthly for 90 days after study entry

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Notes	
Quality	C
<b>Study</b>	<b>Cohen 1997</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	French multicentre trial of children 4 months-3 years old
Interventions	cefepodoxime 8mg/kg/day twice daily for 5 days versus amoxicil-clavulanate 80mg/kg/day 3 times daily for 8 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms and no additional antibiotics at 9-14 days and 20-30 days after study entry
Notes	
Quality	A
<b>Study</b>	<b>Daniel 1993</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	European multicentre trial for children 2-8 years old
Interventions	azithromycin 10mg/kg daily for 3 days versus amoxicil-clavulanate 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 10-12 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Gooch 1996a</b>
Methods	randomized controlled, double-blind trial
Participants	US multicentre trial of children 3 months-12 years old
Interventions	cefuroxime 30mg/kg/day twice daily for 5 days + placebo twice daily for 5 days versus cefuroxime 30mg/kg/day twice daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 14-18 days after study entry
Notes	
Quality	A
<b>Study</b>	<b>Gooch 1996b</b>
Methods	randomized controlled, double-blind trial
Participants	US multicentre trial of children 3 months-12 years old
Interventions	cefuroxime 30mg/kg/day twice daily for 5 days + placebo twice daily for 5 days versus amoxicil-clavulanate 40mg/kg/day 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 14-18 days after study entry

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Notes	
Quality	A
<b>Study</b>	<b>Green 1993</b>
Methods	randomized controlled, double-blind trial
Participants	children 5 months to 5 years old seen in emergency departments or medical centres in California, North Carolina,US
Interventions	ceftriaxone 50mg/kg intramuscularly X 1 dose + placebo 3 times daily for 10 days versus placebo intramuscularly X 1 dose + amoxicillin 40mg/kg 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence of symptoms at 10 days and no recurrence at 11-30 days and 31-90 days after study entry
Notes	
Quality	A
<b>Study</b>	<b>Hendrickse 1988</b>
Methods	randomized controlled, double-blind trial
Participants	children 1 month - 12 years old seen at a medical centre in Dallas, US
Interventions	cefaclor 40mg/kg/day twice daily for 5 days + placebo for 5 days versus cefaclor 40mg/kg/day twice daily for 10 days
Outcomes	resolution of middle ear fluid, or healing of tympanic membrane with resolution of signs and symptoms at 10 days, 30 days, 60 days and 90 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Hoberman 1997a</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	US and Canadian multicentre trial of children 2 months-12 years old
Interventions	amoxil-clavulante (new formulation) twice daily for 5 days versus amoxil-clavulanate (new formulation) twice daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms with or without middle ear effusion at 12-14 days and 32-38 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Hoberman 1997b</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	US and Canadian multicentre trials of children 2 months-12 years old
Interventions	amoxil-clavulanate (new formulation) twice daily for 5 days versus amoxil-clavulanate (old formulation) 3 times daily for 10 days

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms with or without middle ear effusion at 12-14 days and 32-38 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Ingvarsson 1982a</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	Swedish children 6 months to 7 years old
Interventions	penicillin-V 25mg/kg twice daily for 5 days versus penicillin-V 25mg/kg twice daily for 10 days
Outcomes	improved signs and symptoms at 10-12 days and normal eardrum at 28-30 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Ingvarsson 1982b</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	Swedish children 6 months-7 years old
Interventions	penicillin-V 50mg/kg twice daily for 5 days versus penicillin-V 25mg/kg twice daily for 10 days
Outcomes	improved signs and symptoms at 10-12 days and normal eardrum at 28-30 days
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Jones 1986</b>
Methods	randomized controlled, double-blind trial
Participants	British multicentre trial of children 3-10 years old
Interventions	cefaclor 125mg 3 times daily for 3 days + placebo for 4 days versus cefaclor 125mg 3 times daily for 7 days
Outcomes	resolution of signs and symptoms only in children who returned for follow-up within 6 weeks after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Kafetzis 1997</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	Greek multicentre trial of children 2 - 172 months old
Interventions	cefprozil 30mg/kg/day twice daily for 5 days versus

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

	cefprozil 30mg/kg/day twice daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 7-14 days and 28-32 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Khurana 1996</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	US multicentre trial of children 6 months-12 years old
Interventions	azithromycin 5-10mg/kg once daily for 5 days versus amoxil-clavulanate 40mg/kg/day 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 45 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>McLinn 1996</b>
Methods	randomized controlled, double-blind trial
Participants	US multicentre trial of children 1-15 years old
Interventions	azithromycin 5-10mg/kg once daily/placebo twice daily for 5 days + placebo 3 times daily for 5 days versus amoxil-clavulanate 40mg/kg/day 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 11 days and 30 days after study entry
Notes	
Quality	A
<b>Study</b>	<b>Meistrup-Larsen 1983</b>
Methods	randomized controlled, double blind trial
Participants	children 1-10 years old in Copenhagen
Interventions	penicillin-V 55 mg/kg twice daily for 2 days + placebo for 5 days versus penicillin-V 55mg/kg twice daily for 7 days
Outcomes	absence of symptoms and no otorrhea or contralateral otitis at 6-7 days after study entry
Notes	
Quality	A
<b>Study</b>	<b>Mohs 1993</b>
Methods	comparative, open trial
Participants	multicentre trial (South America) of children 2-12 years old

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Interventions	azithromycin 10mg/kg once daily for 3 days versus amoxicillin 10mg/kg 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 11-13 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Petalozza 1992</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	Italian children 11 months to 9 years old
Interventions	azithromycin 10mg/kg once daily for 3 days versus amoxil-clavulanate 50mg/kg/day twice daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 12-14 days and 30 days after study entry
Notes	
Quality	C
<b>Study</b>	<b>Ploussard 1984</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	children 5 months-5 years old in Alabama,US
Interventions	cefaclor 40mg/kg 3 times daily for 5 days versus amoxicillin 40mg/kg 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 10-16 days after study entry
Notes	
Quality	C
<b>Study</b>	<b>Principi 1995</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	multicentre trial (Europe, South America) of children 6 months-12 years old
Interventions	azithromycin 10mg/kg once daily for 3 days versus amoxil-clavulanate 40mg/kg 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 10-14 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Puczynski 1987</b>
Methods	randomized controlled, double blind trial
Participants	children > 2 years old enrolled May 1984-Feb 1985 in Illinois,US

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Interventions	amoxicillin 100mg X 1 dose + placebo 3 times daily for 10 days versus placebo X 1 dose + amoxicillin 40mg/kg 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence of fever and otalgia, decreased irritability and improved appearance of tympanic membrane at 48-72 hours and 10-14 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Rodriguez 1996</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	multicentre trial of children 6 months-12 years old in Guatemala
Interventions	azithromycin 10mg/kg once daily for 3 days versus cefaclor 40mg/kg 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 10-14 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Schaad 1993</b>
Methods	randomized controlled trial
Participants	Swiss multicenter trial of children 2-12 years old
Interventions	azithromycin 10mg/kg once daily for 3 days versus amoxil-clavulanate 40mg/kg 3 times daily for 10 days
Outcomes	absence or improvement of signs and symptoms at 12-16 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>Varsano 1988</b>
Methods	randomized controlled, double-blind trial
Participants	children 6 months-8 years old seen at a medical clinic in Israel
Interventions	ceftriaxone 50mg/kg intramuscularly x 1 dose + placebo 3 times daily for 7 days versus placebo intramuscularly x 1 dose + amoxicillin 12.5mg/kg 3 times daily for 7 days
Outcomes	absence of signs and symptoms with or without middle ear effusion at 7-10 days and no recurrence at 30 days after study entry
Notes	
Quality	B
<b>Study</b>	<b>de Saintongue 1982</b>
Methods	randomized controlled, double-blind trial
Participants	British multicentre trial of children 2-10 years old

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Interventions	amoxicillin 125/250mg 3 times daily for 3 days + placebo for 7 days versus amoxicillin 125/250mg 3 times daily for 10 days
Outcomes	resolution of signs and symptoms at 13-16 days after and recurrence within 12 weeks of study entry
Notes	
Quality	B

## Excluded studies

Study	Reason for exclusion
Gehanno 1990	duration of antibiotic in both treatment arms was less than 7 days
Harrison 1993	duration of antibiotic therapy equivalent in both arms
Jacobson 1979	duration of antibiotic therapy equivalent in both arms
Jenner 1987	duration of antibiotic in both treatment arms was less than 7 days
Johnson 1991	duration of antibiotic therapy equivalent in both arms
MacLouglin 1996	duration of antibiotic therapy equivalent in both arms
Mandel 1995	duration of antibiotic in both treatment arms 7 days or greater
Murph 1993	duration of antibiotic therapy equivalent in both arms
O'Doherty 1996	trial subjects predominantly adults
Rubenstein 1965	antibiotic therapy no longer current
Scott 1990	no comparison of different durations of antibiotic
Spencer 1993	duration of antibiotic therapy equivalent in both arms
Stickler 1964	antibiotic therapy no longer current
Stickler 1967	antibiotic therapy no longer current
Varsano 1994	insufficient data reported in abstract

## REFERENCIAS

## Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

**Adam 1996**

Adam D. Five-day therapy with cefpodoxime versus ten-day treatment with cefaclor in infants with acute otitis media. *Infection* 1995;23:398-99.

**Arguedas 1996**

Arguedas A, Loaiza C, Herrera M, Mohs E. Comparative trial of 3-day azithromycin versus 10-day amoxicillin/clavulante potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion. *Int J Antimicrobial Agents* 1996;6:233-8.

**Arguedas 1997**

**CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA**

Arguedas A, Loaiza C, Rodriguez F, Herrera ML et al. Comparative trial of 3 days of azithromycin versus 10 days of clarithromycin in the treatment of children with acute otitis media with effusion. *J Chemother* 1997;9:44-50.

**Aronovitz 1996**

Aronovitz G. A multicenter, open label trial of azithromycin vs. amoxicillin/ clavulanate for the management of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15 Suppl:S15-9.

**Bain 1985**

Bain J, Murphy E, Ross F. Acute otitis media: clinical course among children who received a short course of high dose antibiotic. *Br Med J Clin Res Ed* 1985;291:1243-6.

**Barnett 1997**

Barnett ED, Teele DW, Klein JO, Cabral HJ, Kharasch SJ. Comparison of ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole for acute otitis media. *Pediatrics* 1997;99:23-8.

**Boulesteix 1995**

Boulesteix J, Dubreuil C, Moutot M, Rezvani Y, Rosembaum. Cefpodoxime proxetil 5 jours versus cefixime 8 jours, dans le traitement des otites moyennes aiguës de l'enfant. *Med Mal Infect* 1995;25:534-9.

**Chamberlain 1994**

Chamberlain JM, Boenning DA, Waisman Y, Ochsenschlager DW, Klein BL. Single-dose ceftriaxone versus 10 days of cefaclor for otitis media. *Clin Pediatr* 1994;33:642-6.

**Cohen 1997**

Cohen R, de La Rocque F, Boucherat M et al. Etude randomisée cefpodoxime proxetil 5 jours versus amoxicilline-acide clavulanique 8 jours dans le traitement de l'otite moyenne aiguë de l'enfant. *Med Mal Infect* 1997;27:596-602.

**Daniel 1993**

Daniel RR. Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of otitis media in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 Suppl E:65-71.

**de Saintongue 1982**

Chaput de Saintongue DM, Levine DF, Temple Savage J, Burgess GWS, Sharp J, Mayhew SR et al. Trial of three-day and ten-day courses of amoxicillin in otitis media. *BMJ* 1982;284:1078-81.

**Gooch 1996a**

Gooch WM, Blair E, Puopolo A, Paster ZR, Schwartz RH, Miller HC et al. Effectiveness of five days of therapy with cefuroxime axetil suspension for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:157-64.

**Gooch 1996b**

Gooch WM, Blair E, Puopolo A et al. Effectiveness of five days of therapy with cefuroxime axetil suspension for treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:157-64.

**Green 1993**

Green SM, Rothrock SG. Single-dose intramuscular ceftriaxone for acute otitis media in children. *Pediatrics* 1993;91:23-30.

**Hendrickse 1988**

Hendrickse WA, Kusmiesz H, Shelton S, Nelson JD. Five vs. ten days of therapy for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:14-23.

**Hoberman 1997a**

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. :463-70.

**Hoberman 1997b**

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;16:463-70.

**Ingvarsson 1982a**

Ingvarsson L, Lundgren K. Penicillin treatment of acute otitis media in children. *Acta Otolaryngol* 1982;94:283-7.

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

### **Ingvarsson 1982b**

Ingvarsson L, Lundgren K. Penicillin treatment of acute otitis media in children. *Acta Otolaryngol* 1982; 94:283-7.

### **Jones 1986**

Jones R, Bain J. Three-day and seven-day treatment in acute otitis media: a double-blind antibiotic trial. *J R Coll Gen Pract* 1986; 36:356-8.

### **Kafetzis 1997**

Kafetzis DA, Astra H, Mitropoulos L. Five-day versus ten-day treatment of acute otitis media with cefprozil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:283-6.

### **Khurana 1996**

Khurana CM. A multicenter, randomized, open label comparison of azithromycin and amoxicillin/clavulanate in acute otitis media among children attending day care or school. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15 Suppl: S24-9.

### **McLinn 1996**

McLinn S. A multicenter, double blind comparison of azithromycin and amoxicillin/clavulanate for the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15 Suppl: S20-3.

### **Meistrup-Larsen 1983**

Meistrup-Larsen KI, Sorensen H, Johnsen NJ, Thomsen J, Mygind N, Sederberg-Olsen J. Two versus seven days penicillin treatment for acute otitis media. *Acta Otolaryngol* 1983; 96:99-104.

### **Mohs 1993**

Mohs E, Rodriguez-Solares A, Rivas E, Hoshy ZE. A comparative study of azithromycin and amoxicillin in paediatric patients with acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 Suppl E: 73-9.

### **Petalozza 1992**

Petalozza G, Cioce C, Facchini M. Azithromycin in upper respiratory tract infections: a clinical trial in children with otitis media. *Scand J Infect Dis* 1992; 83:22-5.

### **Ploussard 1984**

Ploussard JH. Evaluation of five days of cefaclor vs ten days of amoxicillin therapy in acute otitis media. *Curr Ther Res* 1984; 36:641-5.

### **Principi 1995**

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; 14:669-7.

### **Puczynski 1987**

Puczynski MS, Stankiewicz JA, O'Keefe JP. Single dose amoxicillin treatment of acute otitis media. *Laryngoscope* 1987; 97:16-8.

### **Rodriguez 1996**

Rodriguez. An open study to compare azithromycin with cefaclor in the treatment of children with acute otitis media. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1996; 37 Suppl C: 63-9.

### **Schaad 1993**

Schaad UB. Multicentre evaluation of azithromycin in comparison with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media in children. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 Suppl E: 81-8.

### **Varsano 1988**

Varsano I, Frydman M, Amir J, Alpert G. Single intramuscular dose of ceftriaxone as compared to 7-day amoxicillin therapy for acute otitis media in children. *Chemotherapy* 1988; 34, Suppl 1: 39-46.

### **Referencias de los estudios excluidos de esta revisión**

#### **Gehanno 1990**

Gehanno P, Taillebe M, Denis P, Jacquet P, Hoareau J, Gojon D et al. Short-course cefotaxime compared with five-day co-amoxiclav in acute otitis media in children. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 Suppl A: 29-36.

#### **Harrison 1993**

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Harrison CJ, Chartrand SA, Pichichero ME. Microbiologic and clinical aspects of a trial of once daily cefixime compared with twice daily cefaclor for treatment of acute otitis media in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:62-9.

### **Jacobson 1979**

Jacobson JA, Metcalf TJ, Parkin JL, Wenerstrom LG. Evaluation of cefaclor and amoxicillin in the treatment of acute otitis media. :39-41.

### **Jenner 1987**

Jenner PN, Tierney HE, Carle WK. A general practice study of a new approach to the use of antibiotics in the treatment of acute otitis media in children aged three and over. *Br J Clin Pract* 1987;41:820-6.

### **Johnson 1991**

Johnson CE, Carlin SA, Super DM, Rehmus JM, Roberts DG, Christopher NC et al. Cefixime compared with amoxicillin for treatment of acute otitis media. *J Pediatr* 1991;119:117-22.

### **MacLoughlin 1996**

MacLoughlin GJF, Barreto DG, de la Torre C, Pinetta EA, del Castillo F, Palma L. Cefpodoxime proxetil suspension compared with cefaclor suspension for treatment of acute otitis media in paediatric patients. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1996;37:565-73.

### **Mandel 1995**

Mandel EM, Casselbrant ML, Rockette HE, Bluestone CD, Kurs-Lasky M. Efficacy of 20-versus 10-day antimicrobial treatment for acute otitis media. *Pediatrics* 1995;96:5-13.

### **Murph 1993**

Murph JR, Dusdieker LB, Booth B, Murph WE. Is treatment of acute otitis media with once-a-day amoxicillin feasible?. *Lin Pediatr* 1993;32:528-34.

### **O'Doherty 1996**

O'Doherty B. An open comparative study of azithromycin versus cefaclor in the treatment of patients with upper respiratory tract infections. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1996;37 Suppl C:71-81.

### **Rubenstein 1965**

Rubenstein MM, McBean JB, Hedgecock LD, Stickler GB. The treatment of acute otitis media in children.III.a third clinical trial. *Am J Dis Child* 1965;100:308-13.

### **Scott 1990**

Scott HV, Pannowitz D, Ketelbey JW. Cefixime: clinical trial against otitis media and tonsillitis. *N Z Med J* 1990;103:25-6.

### **Spencer 1993**

Spencer RC, Hannington J, Fraser S, Mason T. Cefpodoxime proxetil versus co-amoxiclav in the treatment of acute infections of the ear, nose and throat in children-a multicentre randomized study (abstract 851). 18th International Congress of Chemotherapy: 1993 Jun 27-Jul 2: Stockholm, Sweden:264.

### **Stickler 1964**

Stickler GB, McBean JB. The treatment of acute otitis media in children.II.a second clinical trial. :85-9.

### **Stickler 1967**

Stickler GB, Rubenstein MM, McBean JB, Hedgecock LD, Hugstad A, Griffing T. Treatment of acute otitis media in children.IV.a fourth clinical trail. *Am J Dis Child* 1967;114:123-30.

### **Varsano 1994**

Varsano I, Volovitz B, Horev Z et al. Single IM dose of ceftriaxone (CRO) compared to 10 days amoxicillin-clavulanate augmentin (AUG) for therapy of acute otitis media (AOM) in children (abstract 1059).

## **Referencias adicionales**

### **Appelman 1991**

Appelman CLM, Claessen QPL, Touw-Otten FWMM, Hordijk GJ, de Melker RE. Co-amoxiclav in recurrent acute otitis media; placebo controlled study. *BMJ* 1991;303:1450-2.

### **Berlin 1997**

**CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA**

Berlin JA. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses?. :185-6.

**Berman 1995**

Berman S. Otitis media in developing countries. *Pediatrics* 1995;96:126-31.

**Berman 1997**

Berman S, Byrns PJ, Bondy J et al. Otitis media-related antibiotic prescribing patterns, outcomes, and expenditures in a pediatric medicaid population. *Pediatrics* 1997;100:585-92.

**Borzak 1995**

Borzak S, Ridker PM. Discordance between meta-analyses and large-scale randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1995;123:873-7.

**Boswell 1996**

Boswell JB, Nienhuys TG. Patterns of persistent otitis media in the first year of life in aboriginal and non-aboriginal infants. :893-900.

**Burke 1991**

Burke P, Bain J, Robinson D, Dunleavy. Acute red ear in children: controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice. *BMJ* 1991;303:558-62.

**Canafax 1991**

Canafax DM, Giebink GS. Clinical and pharmacokinetic basis for the antimicrobial treatment of acute otitis media. :859-74.

**Chalmers 1983**

Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith Jr H. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983;309:1358-61.

**Cohen 1992**

Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992;257:1050-5.

**Cook 1995**

Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic review of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation. *J Clin Epidemiol* 1995;48:161-71.

**Del Mar 1997**

Del Mar C, Glasziou P, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 1997;314:1526-9.

**DerSimonian 1986**

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.

**Dickersin 1994**

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. :1286-91.

**Egger 1997**

Egger M, Smith GD, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.

**Eppes 1997**

Eppes SC, Klein JD, Lewis LL. Ceftriaxone for acute otitis media. *Pediatrics* 1997;100:157.

**Faden 1992**

Faden H, Bernstein J, Brodsky L et al. Effect of prior antibiotic treatment on middle ear disease in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:87-91.

**Froom 1990**

Froom J, Culpepper L, Grob P et al. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *BMJ* 1990;300:582-6.

**Glasziou 1999**

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Glasziou PP, Hayem M, Del Mar CB. Antibiotics for acute otitis media in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. :Update Software.

### **Gregoire 1995**

Gregoire G, Derderian F, Le Lorier J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: is there a tower of babel bias?. :159-63.

### **Guillemot 1997**

Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroedan F et al. Low dosage and long treatment duration of B-lactam: Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1997;279:365-70.

### **Harrison 1985**

Harrison CJ, Marks MI, Welch DF. Microbiology of recently treated acute otitis media compared with previously untreated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:641-6.

### **Howie 1969**

Howie VM, Ploussard JH. The "In Vitro Sensitivity Test"-Bacteriology of middle ear exudate. *Pediatrics* 1969;44:940-4.

### **Jadad 1996**

Jadad AR, Moore R, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.

### **Kaleida 1991**

Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette HE, Paradise JL, Bluestone CD, Blatter MM et al. Amoxicillin or myringotomy or both for acute otitis media: results of a randomized clinical trial. :466-74.

### **Klein 1988**

Klein JO, Teele DW, Rosner BA et al. Epidemiology of acute otitis media in Boston children from birth to seven years of age. In: Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, Nelson JD, eds. *Recent Advances in Otitis Media with Effusion. Proceedings of the Fourth International Symposium.* :6-8.

### **Kurbasci 1996**

Kurbasci M, Jones VF, Badgett JT, Thomas A. Two-week vs. six-week followup for acute otitis media [abstract]. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:P19.

### **Landis 1977**

Landis B, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;3:159-74.

### **Laupacis 1988**

Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. :1728-3.

### **McCaig 1995**

McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians. *JAMA* 1995;273:214-9.

### **Mills 1984**

Mills R, Uttley A, McIntyre M. Relationship between acute suppurative otitis media and chronic secretory otitis media: role of antibiotics. *J R Soc Med* 1984;77:754-7.

### **Moher 1995**

Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials* 1995;16:62-73.

### **Murray 1994**

Murray BE. Can antibiotic resistance be controlled?. *Engl J Med* 1994;330:1229-30.

### **Mygind 1981**

Mygind N, Meistrup-Larsen KI, Thomsen J, Thomsem VF, Josefsson K, Sorensen H. Penicillin in acute otitis media: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol* 1981;6:5-13.

### **Oxman 1995**

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Oxman A. . :The Cochrane Collaboration, 1995.

### Paradise 1995

Paradise JL. Managing otitis media: a time for change. *Pediatrics* 1995;96:712-5.

### Paradise 1997

Paradise JL. Short-course antimicrobial treatment for acute otitis media. Not best for infants and young children. *JAMA* 1997;278:1640-42.

### Pichichero 1997

Pichichero ME, Cohen R. Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:680-95.

### Rosenfeld 1994

Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, Cipolle RJ, Uden DL, Giebink GS et al. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: meta-analysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 1994;124:355-67.

### Rosenfeld 1996

Rosenfeld RM. An evidence-based approach to approach to treating otitis media. *Ped Clin NA* 1996;43:1165-81.

### Schentag 1995

Schentag JJ. Antibiotic treatment of acute otitis media in children: dosing considerations. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:S30-3.

### Schulz 1995

Schulz KF, Chalmers I, Hayes R, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.

### Stool 1989

Stool SE, Field MJ. The impact of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:S11-4.

### Thompson 1994

Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated?. *BMJ* 1994;309:1351-5.

### VanBuchem 1981

Van Buchem FL, Dunk JHM, Van't Hof MA. Therapy of acute otitis media: myringotomy, antibiotic or neither?. *ancet* 1981;II:883-7.

### Referencias de otras versiones de esta revisión

### Kozyrski 1998

Kozyrski A.L., Hildes-Ripstein E, Longstaffe S. A., Wincott J.L., Sitar D.S., Klassen T.P., Moffatt M.E.K. Treatment of Acute Otitis Media with a shortened course of Antibiotics. *JAMA* 1998;279(21):1736-1742.

## GRÁFICOS

01 Short-acting Ab =< 48 hrs in short treatment arm (STA)				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	2	118	Peto OR [95% CI]	2.99 [1.04, 8.54]
02 Short-acting Ab > 48 hrs STA				
Medida de resultado	No. of	No. of	Statistical	Effect size

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

	studies	participants	method	
01 Treatment failure at 1 month or less	12	3118	Peto OR [95% CI]	1.38 [1.15, 1.66]
02 Treatment failure at 8-19 days	5	1524	Peto OR [95% CI]	1.52 [1.17, 1.98]
03 Treatment failure at 20-30 days	9	2115	Peto OR [95% CI]	1.22 [0.98, 1.54]
04 Treatment failure at 3 months or less	5	1054	Peto OR [95% CI]	1.16 [0.90, 1.50]
05 Treatment failure at 90 days	2	207	Peto OR [95% CI]	1.16 [0.65, 2.06]
06 Treatment failure at 30-40 days	3	847	Peto OR [95% CI]	1.16 [0.87, 1.55]
<b>03 Short-acting Ab &gt; 48 hrs STA, &lt;2 yrs old</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	3	118	Peto OR [95% CI]	0.71 [0.30, 1.64]
<b>04 Short-acting Ab &gt; 48 hrs STA, =&gt;2 yrs old</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	3	235	Peto OR [95% CI]	1.01 [0.53, 1.94]
<b>05 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Perforated eardrum</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	1	27	Peto OR [95% CI]	3.62 [0.81, 16.06]
<b>06 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Non-perforated eardrum</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	1	101	Peto OR [95% CI]	1.06 [0.40, 2.75]
<b>07 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Quality score&lt;=2</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

01 Treatment failure at 1 month or less	9	2600	Peto OR [95% CI]	1.44 [1.17, 1.78]
<b>08 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Quality score&gt;2</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	3	518	Peto OR [95% CI]	1.20 [0.83, 1.75]
<b>09 Short-acting Ab &gt; 48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Adequate concealment treatment allocation</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	4	1220	Peto OR [95% CI]	1.14 [0.88, 1.47]
<b>10 Short-acting Ab &gt; 48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Inadequate concealment treatment allocation</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	8	1898	Peto OR [95% CI]	1.68 [1.30, 2.19]
<b>11 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Include chronic OM</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	9	2220	Peto OR [95% CI]	1.39 [1.15, 1.70]
<b>12 Short-acting Ab &gt; 48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Exclude chronic OM</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	3	898	Peto OR [95% CI]	1.29 [0.76, 2.20]
<b>13 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Outcome only if "cured"</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	11	3062	Peto OR [95% CI]	1.35 [1.14, 1.59]
<b>14 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Same Ab in treatment arms</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

01 Treatment failure at 1 month or less	7	2066	Peto OR [95% CI]	1.54 [1.21, 1.95]
<b>15 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Quality score&lt;=2</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	6	1597	Peto OR [95% CI]	1.24 [0.93, 1.64]
<b>16 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Quality score&gt;2</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	3	518	Peto OR [95% CI]	1.20 [0.83, 1.75]
<b>17 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Adequate concealment treatment allocation</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	3	978	Peto OR [95% CI]	1.16 [0.88, 1.52]
<b>18 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Inadequate concealment treatment allocation</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	6	1137	Peto OR [95% CI]	1.40 [0.92, 2.11]
<b>19 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Include chronic OM</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	7	1459	Peto OR [95% CI]	1.19 [0.93, 1.51]
<b>20 Short-acting Ab &gt;48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Exclude chronic OM</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	2	656	Peto OR [95% CI]	1.55 [0.79, 3.04]
<b>21 Short-acting Ab &gt; 48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Outcome only if "cured"</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

01 Treatment failure at 20-30 days	8	2059	Peto OR [95% CI]	1.24 [1.01, 1.54]
<b>22 Short-acting Ab &gt; 48 hrs STA, Sensitivity Analysis: Same Ab in treatment arms</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	5	1305	Peto OR [95% CI]	1.25 [0.90, 1.74]
<b>23 Short-acting Ab, &gt; 48hrs STA</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 gastrointestinal adverse effects	10	3576	Peto OR [95% CI]	0.54 [0.43, 0.66]
<b>24 Short-acting Ab, &gt; 48hrs STA, excluding Amoxiciliin-Clavulanate</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 gastrointestinal adverse effects	7	2131	Peto OR [95% CI]	1.13 [0.81, 1.57]
<b>25 Ceftriaxone</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	3	671	Peto OR [95% CI]	1.25 [0.90, 1.72]
02 Treatment failure at 3 months or less	2	312	Peto OR [95% CI]	0.91 [0.57, 1.47]
03 gastrointestinal adverse effects	1	402	Peto OR [95% CI]	2.89 [1.70, 4.91]
<b>26 Azithromycin 3-5 days STA</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	11	2593	Peto OR [95% CI]	1.09 [0.86, 1.38]
02 Treatment failure at 8-19 days	10	2569	Peto OR [95% CI]	1.11 [0.82, 1.51]
03 Treatment failure at 20-30 days	6	1254	Peto OR [95% CI]	1.02 [0.78, 1.34]
<b>27 Azithromycin 3-5 days STA, &lt;2 years old</b>				

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	2	138	Peto OR [95% CI]	1.92 [0.73, 5.04]
<b>28 Azithromycin 3-5 days STA, &gt;=2 years old</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	2	656	Peto OR [95% CI]	1.34 [0.61, 2.94]
<b>29 Azithromycin, Sensitivity Analysis: 3 days STA</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	8	1558	Peto OR [95% CI]	1.17 [0.71, 1.92]
<b>30 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Quality score&lt;=2</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	8	1883	Peto OR [95% CI]	1.30 [0.96, 1.77]
<b>31 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Quality score&gt;2,</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	3	710	Peto OR [95% CI]	0.83 [0.57, 1.21]
<b>32 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Adequate concealment treatment allocation</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less (also for 20-30 days)	3	710	Peto OR [95% CI]	0.83 [0.57, 1.21]
<b>33 Azithromycin 3-5 days, Sensitivity Analysis: Inadequate concealment treatment allocation</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	8	1883	Peto OR [95% CI]	1.30 [0.96, 1.77]
<b>34 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Include chronic OM</b>				

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	7	1688	Peto OR [95% CI]	0.96 [0.70, 1.31]
<b>35 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Exclude chronic OM</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	4	905	Peto OR [95% CI]	1.29 [0.89, 1.85]
<b>36 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Outcome only if "cured"</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	9	2067	Peto OR [95% CI]	0.70 [0.57, 0.87]
<b>37 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Similar spectrum Ab in treatment arms</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 1 month or less	9	2205	Peto OR [95% CI]	1.13 [0.89, 1.44]
<b>38 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Quality score&lt;=2</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	3	544	Peto OR [95% CI]	1.27 [0.86, 1.86]
<b>39 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Quality score&gt;2</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	3	710	Peto OR [95% CI]	0.83 [0.57, 1.21]
<b>40 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Inadequate concealment treatment allocation</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	3	544	Peto OR [95% CI]	1.27 [0.86, 1.86]
<b>41 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Include chronic OM</b>				

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	4	740	Peto OR [95% CI]	0.83 [0.57, 1.21]
<b>42 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Exclude chronic OM</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	2	514	Peto OR [95% CI]	1.27 [0.86, 1.86]
<b>43 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Outcome only if "cured"</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	4	728	Peto OR [95% CI]	0.83 [0.59, 1.16]
<b>44 Azithromycin 3-5 days STA, Sensitivity Analysis: Similar spectrum Ab in treatment arms</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Treatment failure at 20-30 days	6	1254	Peto OR [95% CI]	1.02 [0.78, 1.34]
<b>45 Azithromycin 3-5 days STA</b>				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 gastrointestinal adverse effects	9	2818	Peto OR [95% CI]	0.26 [0.19, 0.37]

## CARÁTULA

Titulo	<b>Ciclos cortos de antibióticos para la otitis media aguda</b>
Autor(es)	<b>Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SEA, Wincott JL, Sitar DS, Klassen TP, Moffatt MEK</b>
Contribución de los autores	El autor no facilitó la información

## CICLOS CORTOS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA OTITIS MEDIA AGUDA

Número de protocolo publicado inicialmente	1998/2
Número de revisión publicada inicialmente	2000/2
Fecha de la modificación más reciente	1 febrero 2000
Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	8 noviembre 1999
Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	31 enero 2000
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Prof Michael Moffatt MD, Msc, FRCPC Department Head Community Health Sciences Faculty of Medicine, University of Manitoba 750 Bannatyne Avenue Winnipeg R3E 0W3 Manitoba CANADA tel: 204 789-3467 moffatt@bldghsc.1an1.umanitoba.ca fax: 204 772- 8748
Número de la Cochrane Library	CD001095-ES
Grupo editorial	Cochrane Acute Respiratory Infections Group
Código del grupo editorial	HM-ARI

## FUENTES DE FINANCIACIÓN

### Recursos externos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

### Recursos internos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

## Palabras clave

### Medical Subject Headings (MeSH)

Acute Disease; Age Factors; Antibiotics [therapeutic use]; Azithromycin [therapeutic use]; Child; Drug Administration Schedule; Otitis Media [drug therapy]

Mesh check words: Human

---

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano, con el patrocinio de Merck, Sharp & Dohme de España, S.A.

El contenido de esta información refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores, según la traducción realizada por los traductores y no son necesariamente los de Merck & Co., Inc., ni los de ninguna de sus afiliadas y se presenta como un servicio a las profesiones sanitarias.

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.