

ORIGINAL

Perfil de tractament de la otitis mitjana aguda en un centre de salut

Treatment profile of acute media otitis in a primary health centre

**Juan Hervás Masip¹, Laura Roldán Cortés¹, Isabel Socias Buades^{2,3},
Magdalena Esteva Cantó^{3,4}, David Medina-Bombardó^{2,3,5}**

1. Residents en Medicina Familiar i Comunitària de quart any. Centre de Salut Sa Torre de Manacor

2. Especialista en Medicina Familiar i Comunitària. Centre de Salut Sa Torre de Manacor

3. Institut d'Investigació Sanitària de les Illes Balears (IdISBa)

4. Gerència Atenció Primària de Mallorca. Unitat Docent Multiprofessional de Medicina de Família i Comunitària de Balears

5. Grup de Malalties infeccioses (GMIS). Societat Balear de Medicina Familiar i Comunitària (Ibambfic)

Correspondencia

David Medina-Bombardó

Unitat Investigació Gerència d'Atenció Primària de Mallorca

Escola Graduada, 3 - 07002 Palma de Mallorca

Tlf.: +34 971 17 58 90

E-mail: dmedina@ibsalut.caib.es

Recibido: 6 - VII - 2018

Aceptado: 27 - VIII - 2018

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.33.03.19

Resum

Objectiu: Descriure el tractament emprat a la otitis mitjana aguda (OMA) en adults i l'adherència als protocols i guies clíniques actuals.

Disseny: Estudi descriptiu transversal i retrospectiu.

Àmbit: Centre de Salut Sa Torre de Manacor de l'Àrea de Salut de Mallorca.

Subjectes: 291 pacients amb diagnòstic d'otitis mitjana aguda en la història clínica electrònica des de novembre de 2015 a maig 2016.

Mesures: De la història clínica i la base de dades de prescripció es va obtenir: les característiques sociodemogràfiques i el tractament farmacològic emprat: antibiòtic, antiinflamatoris no esteroides (AINE) o corticoides; via oral o tòpica; descrits amb estadístics de centralitat i dispersió. Les diferències entre OMA i OMA supurada (OMS) es varen contrastar mitjançant Chi-quadrat de Pearson.

Resultats: S'analitzaren 249 pacients que compliren els criteris d'inclusió. La mitjana d'edat va ser de 39 anys (DE 13); 102/249 (41%) eren homes. Els antibiòtics orals van ser el principal grup farmacològic prescrit 126 (50,6%), seguit de l'antibiòtic tòpic 118 (47,4%) i corticoide tòpic 102 (41%). Altres fàrmacs emprats foren AINE 71 (28,5%), corticoides nasals 38 (15,3%) i corticoides orals 5 (2%). Els pacients con OMS tenien major probabilitat d'haver rebut antibiòtics tòpics que les no supurades 63,2% vs 40,4% ($p=0,002$) i més corticoides tòpics 57,4% vs 64,8% ($p=0,001$). Per a la resta de grups farmacològics ho hi va haver diferències estadísticament significatives. Únicament 34/249 (13,7%) de las OMA valorades presentaren una adequada prescripció farmacològica.

Conclusions: En el nostre centre de salut hi ha escassa adherència a les recomanacions terapèutiques actuals de la otitis mitjana aguda, així com un ús inapropiat dels antibiòtics.

Paraules clau: Otitis mitjana aguda, atenció primària, antibioteràpia, adults.

Abstract

Objective: To describe the treatment used against acute otitis media (AOM) in adults and adherence to current clinical protocols and guidelines.

Design: Cross-sectional and retrospective descriptive study.

Setting: Health Center Sa Torre de Manacor in the Health Area of Mallorca.

Participants: 291 patients diagnosed with acute otitis media in the electronic clinical record during the period November 2015 - May 2016.

Measurements: From primary care electronic clinical records and prescription database we obtained sociodemographic characteristics of patients and prescriptions of antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) or steroids in oral or topical use; described by centrality and dispersion statistics. Differences between AOM and suppurative acute otitis media (SOM) were calculated using Pearson's Chi-square.

Results: We analyzed 249 patients who met the inclusion criteria. The mean age was 39 years (SD 13); 102/249 (41%) were males. Oral antibiotics were the main pharmacological group prescribed 126 (50.6%), followed by topical antibiotic 118 (47.4%) and topical corticosteroid 102 (41%). Other drugs were NSAIDs 71 (28.5%), nasal corticosteroids 38 (15.3%) and oral corticosteroids 5 (2%). Patients with SOM were more likely to have received topical antibiotics than AOM 63,2% vs 40,4% ($p=0,002$) and more topical corticosteroids 57,4% vs 64,8% ($p=0,001$). For the remaining pharmacological groups there were no statistically significant differences. Only 34/249 (13.7%) of the AOMs assessed had an adequate pharmacological prescription.

Conclusions: There is little adherence in our health center to the current therapeutic recommendations of acute otitis media, as well as an inappropriate use of antibiotics.

Keywords: Acute otitis media, primary care, antibiotic therapy, adults.

Introducció

Considerem Otitis Mitjana Aguda (OMA) tota infecció aguda de l'oïda mitjana que es presenta amb dolor, inflamació i/o presència de fluït a caixa timpànica, amb pèrdua d'audició^{1,2}. La presència de febre, pèrdua de gana, nàusees i vòmits suggereixen possible OMA complicada². Tot procés que afecti la funció de la trompa d'Eustaquí pot precedir una OMA^{3,4}, essent-ne les infeccions del tracte respiratori superior les principals responsables^{2,5-7}. Es pot presentar a totes les edats, tot i que per les característiques anatòmiques de la oïda en formació, és més freqüent en la infància i en la que ha generat major evidència científica i en la que es fonamenta el maneig de la OMA en l'adult^{1,2,8}.

El diagnòstic és clínic i per otoscòpia on observem bombament de la membrana timpànica, absència o limitació de la seva mobilitat i/o presència d'un nivell hidroaeri amb o no posterior otorrea (serosa, serosanguinolenta o purulenta)^{2,9,10}. Es considera OMA esporàdica quan són episodis aïllats; OMA de repetició quan són episodis repetits i OMA supurativa (OMS) quan hi ha contingut purulent a caixa timpànica, amb sortida o no d'aquest pel conducte auditiu extern².

Les complicacions més habituals són^{2,11}: Intracranials: meningitis, abscessos cerebrals, abscessos extradurals, trombosi lateral del sinus i encefalitis; Extracranials: paràlisi del facial, abscess subperiòstic, mastoïditis i laberintitis.

Les dades epidemiològiques indiquen la infecció vírica del tracte respiratori superior com la responsable més freqüent de la fase inicial d'una OMA^{2,5,7,12,13}, essent en alguns casos, a posteriori, que apareix una sobreinfecció per *Streptococcus pneumoniae* (30%) o per *Haemophilus influenzae* (20-25%) les que prolonguen el quadre i en menor mesura l'*Streptococcus* beta-hemolític grup A, l'*Staphylococcus* i la *Moraxella catarrhalis*^{2,5,7,14}.

Les otitis són tractades majoritàriament per metges d'Atenció Primària i el seu maneig està àmpliament protocol·litzat, en base a la major evidència possible, per guies de les seves societats científiques^{8,15} i d'agències d'avaluació i qualitat^{8,10}. No hi ha evidència sobre l'efectivitat dels antibiòtics orals en comparació amb placebo en la reducció del dolor, la recurrència ni el número de complicacions¹⁶. L'inici del tractament antibiòtic, en cas de ser necessari, es faria en diferit^{8,15}, als 2 o 3 dies d'haver-se iniciat el procés i no objectivar-se milloria o haver-hi empitjorament de la clínica. En aquest cas, el tractament d'elecció seria la amoxicil·lina 500 mg tres vegades al dia durant cinc a set dies. Únicament s'emprarà l'amoxicil·lina-clavulànic en cas de no milloria pensant en cobrir l'*Haemophilus influenzae* productora de beta-lactamases o els macròlids en cas d'al·lèrgics

a la penicil·lina². En les OMS amb perforació timpànica i supuració, es recomana també mantenir-se expectant inicialment⁶ o l'ús tòpic d'antibiòtic i esteroides¹⁷⁻¹⁹.

L'ús inapropiat d'antibiòtics en processos respiratoris de vies altes per professionals d'atenció primària, o per automedicació dels pacients²⁰, ha portat a un increment de les resistències bacterianes en el nostre medi²¹⁻²³, arribant a Espanya, el 2011, fins el 30% de resistències del pneumococ a la penicil·lina¹⁹. Per edats d'entre 20 a 64 anys, es va estimar als Estats Units en el període 2010-2011, un sobretractament antibiòtic mig de la OMA del 33%²⁴. En la darrera dècada, atribuït a l'aparició de la vacuna antipneumocòccica, i un ús més racional de la teràpia antibiòtica, es va aconseguir reduir la resistència del pneumococ a la penicil·lina al 7-8% de las soques¹⁹.

En el aquest estudi, volem conèixer el maneig terapèutic de la OMA en l'adult que fan els metges d'atenció primària d'una zona bàsica de salut, el perfil antibiòtic emprat i si s'adequa a l'evidència científica i recomanacions de les associacions d'atenció primària.

Material i mètode

Es tracta d'un estudi descriptiu transversal i retrospectiu basat en la revisió d'històries clíniques, realitzat en el Centre de Salut de Manacor, que el 2012 tenia assignades unes 30.466 targetes sanitàries. Els subjectes d'estudi foren els episodis incidents d'OMA en majors de 13 anys diagnosticats consecutivament entre novembre de 2015 i maig de 2016. Como episodi s'entén, el que inclou una visita índex en la que el pacient sol·licita atenció per presentar símptomes d'OMA, amb visites successives o no pel seu control. Així, es considerarà nou episodi si passades 3 setmanes des de l'inici del tractament, el pacient no ha tornat pel mateix motiu, sempre que no consti persistència de la malaltia en la història clínica. Criteris de inclusió: presència del diagnòstic en la història clínica electrònica (e-SIAP) dels codis CIE9: Otitis mitjana no supurada neom (CIE-9: 381.0), Otitis mitjana supurativa i neom (CIE-9: 382), Otàlgia (CIE-9: 388.7) i Otorrea (CIE-9: 388.6) i els codis CIAP: Dolor d'oïda/orella (H01), Otitis mitjana/miringitis aguda (H71) i Otitis mitjana serosa (H72). Es varen excloure pacients immunodeprimits detectats en la revisió de la història clínica (definida com un estat patològic en el que el sistema immunitari no compleix el paper de protector que li correspon, deixant a l'organisme vulnerable a la infecció, podent ser de tipus primari o secundari a infeccions, diabetis, processos oncològics, medicamentosos, etc.).

Com variables es van considerar: l'edat, el sexe, el diagnòstic (codis CIE-9 i CIAP definits). Com variable dependent s'ha considerat **a)** tractament prescrit: que en base a la Classificació Anatòmica Terapèutica i Química

de la Organització Mundial de la Salut serien: analgèsic o antiinflamatori (M1), antibiòtic oral (JO1), antibiòtic tòpic (SO2A), corticoide tòpic (SO2C); **b)** adequació del tractament: en base a les recomanacions científiques^{8,15,17,25} s'ha considerat adequada l'administració inicial d'antiinflamatoris en totes les otitis mitjanes, l'ús de tractament antibiòtic oral diferit i l'ús d'antibiòtic tòpic (amb o sense corticoides) únicament en cas d'otitis mitjana supurada. La resta de tractaments no s'han considerat adequats per el tractament de l'OMA.

Des de la Unitat de Sistemes d'Informació d'Atenció Primària, es va elaborar un llistat de pacients majors de 13 anys, que des de novembre del 2015 fins maig del 2016, tenien registrats episodis amb els codis diagnòstics d'estudi. Cap investigador, en cap cas, va valorar un pacient tractar per ell. La base de dades va ser anonimitzada abans de procedir a la fase d'anàlisi.

Les dades de les variables categòriques es varen presentar en freqüències absolutes i relatives i les variables quantitatives en mitjanes i desviacions estàndard (DE). Es van estimar els episodis d'OMA supurada i no supurada, així com el percentatge de cada tipus de tractament prescrit conjuntament i separatament per tipus d'OMA. Es varen contrastar les diferències del tipus d'OMA i l'adequació i tipus de tractament amb el test de χ^2 quadrat i t de Student. Les dades varen ser analitzades mitjançant el programari SPSS v.22.

El projecte va ser aprovat per la Comissió d'Investigació d'Atenció Primària de Mallorca i per la oficina de seguretat del Servei de Salut de les Illes Balears.

Resultats

Es varen incloure 291 episodis de pacients amb diagnòstic d'otitis mitjana aguda, d'aquests, 249 compliren els criteris d'inclusió. Deu pacients s'excloueren per no complir els criteris clínics d'otitis mitjana aguda i 32 pacients per no haver-hi descripció clínica de la otitis mitjana.

La mitjana d'edat va ser de 39 anys (DE=13). 143 eren dones (57,4%). 68 (27,3%) episodis eren OMA supurada, sense observar diferències significatives per sexe ni edat.

La **taula I** mostra el número de tractaments prescrits per grup farmacològic. La meitat dels pacients reberen antibiòtics orals i l'altra meitat tòpics. Com antiinflamatori es prescrivien més freqüentment corticoides tòpics, seguit d'antiinflamatoris no esteroïdes (AINE). En la **taula II** es recullen els fàrmacs emprats segons el diagnòstic fos OMA o OMS. En els casos amb diagnòstic d'otitis mitjana supurada, es va prescriure més antibiòtic tòpic i més corticoide tòpic que en les OMA no supurades. Per a la resta de grups farmacològics no hi va haver diferències estadísticament significatives.

Els antibiòtics orals prescrits es descriuen la **taula III**. Destacar que el més prescrit va ser l'amoxicil·lina - àcid clavulànic en un 22,7% dels casos, la amoxicil·lina, el tractament d'elecció, en un 6,5%, mentre que tant l'azitromicina com la claritromicina, tractaments indicats sols per al·lèrgics a la penicil·lina, l'1%.

Amb criteris estrictes de compliment de les recomanacions actuals, sols 34 (13,7%) dels episodis d'OMA

Taule I: Fàrmacs prescrits en els episodis d'OMA.

	Antibiòtic oral	Antibiòtic tòpic	Corticoide tòpic	Corticoide nasal	Corticoide oral	AINES	Paracetamol	AntiH2	Altres
Absoluts	126	118	102	38	5	71	18	10	4
% pacients*	50,6	47,2	41	15,3	2	23,1	7,2	4	1,6
% tractaments†	25,6	25,0	20,7	7,7	1	14,4	3,6	2	0,8

* % de pacients que reben el grup farmacològic; † % del grup farmacològic respecte al total de fàrmacs prescrits.

Taule II: Diferències entre otitis mitjana aguda supurada i no supurada en el número de prescripcions i el percentatge d'individus tractats amb els diferents grups farmacològics.

	OTITIS MITJANA NO SUPURATIVA N (%)	OTITIS MITJANA SUPURATIVA N (%)	Chi-quadrat de Pearson	p
Antibiòtics orals	91 (50,3)	35 (51,5)	0,028	0,86
Antibiòtics tòpics	75 (40,4)	43 (63,2)	9,42	0,002
Corticoides tòpics	63 (34,8)	39 (57,4)	10,39	0,001
Corticoide nasal	27 (14,9)	11 (16,2)	0,061	0,806
Corticoide oral	3 (2,2)	1 (1,5)	0,137	0,711
AINES	48 (26,5)	23 (33,8)	1,294	0,255
Paracetamol	12 (6,6)	6 (8,8)	0,355	0,551
AntiH2	5 (2,8)	5 (7,4)	2,702	0,100
Altres	3 (1,7)	1 (1,5)	0,011	0,917

Taule III: Tipus d'antibiòtics orals prescrits.

Tipus d'antibiòtic	Número total	Percentatge %
Amoxicil·lina-àcid clavulànic	66	22,7
Amoxicil·lina	19	6,5
Ciprofloxacina	14	4,8
Cefuroxima	4	1,4
Azitromicina	3	1,0
Claritromicina	3	1,0
Moxifloxacina	2	0,7
Levofloxacina	1	0,3
Eritromicina	1	0,3
Cefditore	1	0,3

presentaren una adequada prescripció farmacològica. Excloent l'absència de prescripció d'AINE i altres analgèsics d'aquests criteris, 60/249 (24,1%) presentaren una adequada prescripció farmacològica: Antibioteràpia oral diferida en 13/126 (10,3%), antibiòtic tòpic 43/118 (36,4%) i corticoide tòpic 39/102 (38,2%).

Discussió

Fins fa unes dècades, el tractament de la OMA incloïa l'antibiòtic oral des del moment del diagnòstic⁵, però es va observar que les majors taxes de sobre-prescripció antibiòtic es relacionaven amb altes taxes de resistències^{23,26}, a més d'observar-se igual o millors resultats en la resolució de les OMA amb tractament més conservador, una reducció dels efectes secundaris dels antibiòtics i no incrementar-se la taxa de complicacions^{27,28}. En els darrers anys els experts recomanen que front una sospita d'OMA es procedeixi a un observació inicial amb tractament simptomàtic i sols iniciar antibiòtic si hi ha un empitjorament o es mantenen els símptomes^{9,15,29,30}. Tot i a aquestes noves recomanacions, en el nostre estudi, sols el 10,3% va ser tractat correctament amb tractament antibiòtic diferit, podem doncs considerar sobretractat al 89,7%, els que es va prescriure des del primer moment del diagnòstic. En l'estudi Happy Audit³¹, en el 87,3% dels episodis d'otitis mitjana dels metges espanyols es va prescriure antibiòtic, tot i que no s'explicita si era o no diferida, si que es descriu una major proporció de prescripció antibiòtica en relació a l'edat, a major edat major taxa de prescripció, en la línia dels metges holandesos²² o britànics³², però que no hem estudiat en la nostra població. Malgrat les noves evidències, persisteix i fins i tot s'ha incrementat la inèrcia terapèutica de tractament antibiòtic de la OMA per part dels metges d'atenció primària, com mostra un estudi realitzat pel Servei Nacional de Salut Britànic en atenció primària que, en el 2005, sobre 656.212 episodis d'OMA s'observà, que fins el 77% dels episodis d'otitis mitjana rebien antibiòtics tot i la introducció de guies clíniques amb les noves recomanacions, es va incrementar fins el 85%¹². En EEUU, en un estudi realitzat en prop de 200.000 visites d'atenció primària, la OMS va ser la segona causa de prescripció amb 47 (IC95 41-54) prescripcions d'antibiòtics

por 1000 persones/any. La sobre-prescripció pot explicar-se per diferents motius: la transmissió dels pacients als prescriptors de les seves expectatives de suposats efectes positius de l'antibiòtic front la OMA i experiències beneficioses prèvies³³⁻³⁵, que en alguns fòrums d'impacte² no recullen aquestes recomanacions, o las pròpies creences del prescriptor sobre una eventual major rapidesa del control dels símptomes amb antibiòtics i per evitar complicacions³⁶. Un estudio qualitatiu³⁰ reflecteix que l'ús de la prescripció diferida, en alguns casos, tot i ser coneguda pels prescriptors, sols era utilitzada front diagnòstics incerts o per evitar conflictes front expectatives dels pacients.

Ja és sabuda la baixa penetrància de les substàncies a través de la membrana timpànica íntegra, el tractament antibiòtic tòpic estaria indicat en OMS crònica amb otorrea³⁷, per tant sense integritat de la membrana timpànica, i la seva utilitat en la OMS aguda amb timpà íntegre és controvertida³⁸. Una revisió Cochrane que comparava l'ús d'antibiòtics i corticoides tòpics amb placebo o amb antibiòtic oral, observava un benefici a favor dels primers sols si la otitis era supurativa¹⁸. En el nostre estudi la meitat dels pacients varen rebre antibiòtics orals i l'altra meitat tòpic, el que es correspon amb la proporció d'OMA no supurada i OMS, i que les OMS eren tractades amb antibiòtic tòpic més freqüentment tot i que el tractament tòpic no és recomanat en cap cas en les OMA no supuratives², així doncs, fins el 40,4% amb OMA no supurativa reberen antibiòtic tòpic i el 63,2% dels episodis d'OMA supurada.

En quant al tipus d'antibiòtic, destacar que en el nostre estudi en el 22,7% dels episodis es va prescriure amoxicil·lina-clavulànic, i sols en el 6,5% amoxicil·lina, en contra de les recomanacions per a les OMA que indiquen l'amoxicil·lina com tractament d'elecció per cobrir el pneumococ que és el germen més prevalent i l'amoxicil·lina-clavulànic sols es reserva en cas de no milloria per tal de cobrir l'*Haemophylus influenzae* i la *Moraxella*. Destacar que la tendència a usar indiscriminadament antibiòtics d'ampli aspecte, com en el nostre cas l'amoxicil·lina-clavulànic, és descrita en altres estudis³⁹ i és u altre dels factors que influeixen en l'aparició de resistències antibiòtiques⁴⁰.

Tot i que en las darreres dècades hi ha hagut un augment de guies clíniques sustentades en recomanacions basades en evidència científica^{8,15,41,42}, s'han observat diferències significatives en la prescripció antibiòtica entre els metges d'atenció primària, amb variacions de fins a 3,2 vegades entre països amb altes taxes com França amb 32,2 prescripcions per 1000 habitants i països amb baixes taxes com Països Baixos amb 10 prescripcions per 1000 habitants²³. Mentre que en alguns països com Suècia, s'aconseguí disminuir el número de prescripcions, passant de 102 prescripcions d'antibiòtic per 1000 pacients any el 2008 a 56 el 2013 per a processos infecciosos de tracte respiratori superior, en altres, com

Itàlia no van evidenciar canvis significatius en l'ús d'antibiòtica oral en la OMA després de la publicació nacional de guies clíniques (82% versus 81%)⁴³.

En relació als altres tractaments usats en el nostre estudi: corticoides tòpics (41%), intranasals (15.3%) o orals (2%) o els antihistamítics (4%), no s'inclouen com tractaments en les darreres recomanacions en no haver demostrat que aportin cap benefici significatiu en la resolució de les OMA^{6,9}.

Com a limitacions del present estudi podem destacar el propi disseny retrospectiu que no va permetre una avaluació precisa ni de la gravetat ni de la durada de la malaltia; la gestió de les dades absents i la manca de dades en la història clínica que, pot reportaria informació incompleta i una estimació errònia dels casos amb prescripció inadequada i a biaixos de selecció. En el reclutament de pacients, no podem excloure que s'hagin perdut alguns casos per problemes de registre del diagnòstic per part

del professional, el que portaria a infraestimar o sobreestimar la taxa d'ús d'antibiòtic per el tractament de la OMA.

Podem concloure que en el present estudi s'han observat importants diferències entre el maneig real de la OMA i les recomanacions terapèutiques actuals, en la línia que constaten altres estudis sobre el maneig d'aquesta patologia. Per tal d'implementar mesures que millorin l'adherència i els resultats terapèutics amb els menors riscos possible, seria interessant conèixer els motius pels quals els facultatius no s'adhereixen a les recomanacions terapèutiques.

Agraïments

Aquest estudi s'ha realitzat sense finançament durant el període de formació especialitzada dels autors residents de família. Agraïm als tècnics de la Unitat d'Informació els seus esforços per extreure les dades dels episodis d'OMA de la història clínica electrònica.

Bibliografia

1. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, Limbos MA, Suttrop MJ, Shekelle PG, et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA*. 2010 Nov 17;304(19):2161-9.
2. Limb CJ, Lustig LR, Klein JO, L. Acute Otitis Media in Adults. In: Deschler DG, Sullivan DJ, editors. *UpToDate*. 2017th ed. Wolters Kluwer; 2017. p. 1-28.
3. McBride TP, Doyle WJ, Hayden FG, Gwaltney JM. Alterations of the eustachian tube, middle ear, and nose in rhinovirus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989 Sep;115(9):1054-9.
4. Mills R, Hathorn I. Aetiology and pathology of otitis media with effusion in adult life. *J Laryngol Otol*. 2016;130(5):418-24.
5. Klein JO. Otitis Media. *Clin Infect Dis*. 1994;19:823-33.
6. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, Coggins R, Gagnon L, Hackell JM, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2016. 1-41 p.
7. Rovers MM, Schilder AGM, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet*. 2004;363:465-74.
8. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics*. 2013;131:e964-99.
9. Fernández- Sanchez F, Labatut-Pesce TE, Raboso-García-Baquero E. Otitis Seromucosa. In: Libro virtual de formación en ORL. Sociedad Española Otorrinolaringología y Patología Cervico-facial; 2014. p. 1-14.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. A national clinical guideline. 2003.
11. Zernotti ME, Casarotto C, Tosello ML ZM. Incidencia de complicaciones de otitis media. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2005;(56):59-62.
12. Hawker JI, Smith S, Smith GE, Morbey R, Johnson AP, Fleming DM, et al. Trends in antibiotic prescribing in primary care for clinical syndromes subject to national recommendations to reduce antibiotic resistance, UK 1995-2011: Analysis of a large database of primary care consultations. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(12):3423-30.
13. Marom T, Nokso-Koivisto J, Chonmaitree T. Viral-Bacterial Interactions in Acute Otitis Media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(6):551-8.
14. Konno M, Baba S, Mikawa H, Hara K, Matsumoto F, Kaga K, et al. Study of upper respiratory tract bacterial flora: First report. Variations in upper respiratory tract bacterial flora in patients with acute upper respiratory tract infection and healthy subjects and variations by subject age. *J Infect Chemother*. 2006;12(2):83-96.
15. Maestratua-Vázquez A, Alcántara-Bellón J de D, Ballester-Camps A, Boada-Valmaseda A, Espinosa-Farrona C, Rosell-Panís L. Infecciones del aparato respiratorio superior. In: Llor C arles, Monedero-Mira MJ, Cots-Yago JM, Arranz-Izquierdo J, Gómez-García M, Alcántara-Bellón J de D, et al., editors. *Manual de enfermedades infecciosas en Atención Primaria*. 4th ed. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2017. p. 39-61.
16. Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Jan;1:CD000219.
17. Gupta M, Singh S, Singh H, Chauhan B. To study the role of antibiotic+steroid irrigation of the middle ear in active chronic otitis media with small perforation and pulsatile discharge. *B-ENT*. 2014;10(1):35-40.
18. Macfadyen CA, Acuin JM, Gamble CL. Systemic antibiotics versus topical treatments for chronically discharging ears with underlying eardrum perforations. In: Macfadyen CA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
19. Yahiaoui RY, den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, et al. Prevalence and antibiotic resistance of commensal

- Streptococcus pneumoniae in nine European countries. *Future Microbiol.* 2016 Jun;11(6):737-44.
20. Ivanovska V, Zdravkovska M, Bosevska G, Angelovska B. Antibiotics for upper respiratory infections: public knowledge, beliefs and self-medication in the Republic of Macedonia. *Pril (Makedonska Akad na Nauk i Umet Oddelenie za Med Nauk.* 2013;34(2):59-70.
21. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;240:c2096.
22. Dekker ARJ, Verheij TJM, van der Velden AW. Inappropriate antibiotic prescription for respiratory tract indications: most prominent in adult patients. *Fam Pract.* 2015;32(4):401-7.
23. Goossens H, Ferech M, Vander-Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365(9459):579-87.
24. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA.* 2017;315(17):1864-73.
25. Lieberthal AS, Ganiats TG, Cox EO, Culpepper L, Mahoney M, Miller D, et al. American academy of pediatrics and american academy of family physicians. *Pediatrics.* 2004;113(5):1451-65.
26. Kim SH, Jeon EJ, Hong SM, Bae CH, Lee HY, Park MK, et al. Bacterial Species and Antibiotic Sensitivity in Korean Patients Diagnosed with Acute Otitis Media and Otitis Media with Effusion. *J Korean Med Sci. Korean Academy of Medical Sciences;* 2017 Apr;32(4):672-8.
27. Peterson JC, Czajkowski S, Charlson ME, Link AR, Wells MT, Isen AM, et al. Translating basic behavioral and social science research to clinical application: the EVOLVE mixed methods approach. *J Consult Clin Psychol.* 2013 Apr;81(2):217-30.
28. Gulliford MC, Moore M V, Little P, Hay AD, Fox R, Prevost AT, et al. Safety of reduced antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: cohort study using electronic health records. *BMJ.* 2016;354:1-10.
29. National Institute for Health and Care Excellence. Respiratory tract infections (self-limiting): prescribing antibiotics. 2008.
30. Hansen MP, Jarbol DE, Gahrn-Hansen B, Depont Christensen R, Munck A, Ellegaard Trankjaer Ryborg C, et al. Treatment of acute otitis media in general practice: Quality variations across countries. *Fam Pract.* 2012;29(1):63-8.
31. Llor C, Cots JM, Bjerrum L, Cid M, Guerra G, Arranz X, et al. Prescripción de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio y factores predictores de su utilización. *Aten Primaria.* 2010;42(1):28-35.
32. Gulliford MC, Dregan A, Moore M V, Ashworth M, Staa T Van, McCann G, et al. Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. *BMJ Open.* 2014;4:1-5.
33. Peters S, Rowbotham S, Chisholm A, Wearden A, Moschogianis S, Cordingley L, et al. Managing self-limiting respiratory tract infections: A qualitative study of the usefulness of the delayed prescribing strategy. *Br J Gen Pract.* 2011;61(590):e579-89.
34. Hansen MP, Howlett J, Del Mar C, Hoffmann TC. Parents' beliefs and knowledge about the management of acute otitis media: a qualitative study. *BMC Fam Pract.* 2015;16(82):1-7.
35. Coxeter PD, Mar C Del, Hoffmann TC. Parents' Expectations and Experiences of Antibiotics for Acute Respiratory Infections in Primary Care. *Ann Fam Med.* 2017;15(2):149-54.
36. Manoharan A, Winter J. Tackling upper respiratory tract infections. *Practitioner.* 2010;254(1734):23-5.
37. Miró N, The-Spanish-Ent-Study-Group. Controlled multicenter study on chronic suppurative otitis media treated with topical applications of ciprofloxacin 0.2% solution in single-dose containers or combination of polymyxin B, neomycin and hydrocortisone suspension. *Otolaryngol Neck Surg.* 2000;123(5):617-23.
38. Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and Treatment of Otitis Media. *Am Fam Physician.* 2007;76(11):1650-60.
39. Coco AS, Horst MA, Gambler AS. Trends in broad-spectrum antibiotic prescribing for children with acute otitis media in the United States, 1998-2004. *BMC Pediatr.* 2009;9(1):41.
40. Organización Mundial De La Salud. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Geneva; 2001.
41. Shekelle P, Takata G, Newberry S, Coker T, Limbos M, Chan L, et al. Management of acute otitis media: update. Evidence Report/Technology Assessment. Rockville, MD; 2010.
42. del Castillo Martín F, Baquero Artigao F, de la Calle Cabrera T, López Robles MV, Ruiz Canela J, Alfayate Miguez S, et al. Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda. *An Pediatría. Elsevier;* 2012 Nov 1;77(5):345.e1-345.e8.
43. Palma S, Rosafio C, Giovane C Del, Patianna VD, Lucaccioni L, Genovese E, et al. The impact of the Italian guidelines on antibiotic prescription practices for acute otitis media in a paediatric emergency setting. *Ital J Pediatr.* 2015;41:37.