

11237

2ej

169



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTIBUTEN VERSUS CEFACLOX
EN EL TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA
EN EL PACIENTE PEDIATRICO**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA:

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRIA MEDICA**

Director de Tesis:

DR. NAPOLEON GONZALEZ SALDAÑA

MEXICO, D. F.

260340

1998



INP

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTIBUTEN VERSUS CEFACLOR EN EL
TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA EN EL PACIENTE
PEDIÁTRICO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA:

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA

MÉXICO D.F.

1997

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DE MEDICINA



SECRETARÍA DE SALUD

EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTIBUTEN VERSUS CEFACLOR EN EL TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

APROBACIÓN DE TRABAJO DE TESIS

DR. SILVESTRE FRENK FREUND
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DR. ERNESTO DÍAZ DEL CASTILLO CALZADA
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
JEFE DEL DEPTO. DE INFECTOLOGÍA
ASESOR Y DIRECTOR DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



Eficacia y seguridad de Cefitibuten versus cefaclor en el tratamiento de la Otitis Media Aguda en el paciente pediátrico.

AUTORES: Dr. Sarbelio Moreno Espinosa. ¹
Dr. Felipe Aguilar Ituarte ¹
Dr. Napoleón González Saldaña. ¹
Dra. María del Rosario Rodríguez Coronado. ²
Dr. René Toral Martiñón. ³
Patricia Arzate Barbosa. ⁴
Gerardo Estrada Guerrero. ⁴

1. Servicio de Infectología.
2. Servicio de Otorrinolaringología.
3. Servicio de Audiología y Foniatría.
4. Servicio de Bacteriología.

RESUMEN

El presente estudio se realizó para comparar la eficacia terapéutica de ceftibuten contra cefaclor en el tratamiento de la OMA.

Se incluyeron a los pacientes con el diagnóstico de OMA corroborado desde el punto de vista clínico y con timpanometría en el periodo comprendido entre agosto de 1994 y enero de 1996. Los sujetos estudiados fueron divididos de manera aleatoria en dos grupos: El primer grupo recibió ceftibuten a dosis de 9mg/kg/día en una sola toma durante diez días; el segundo recibió cefaclor a dosis de 40mg/kg/día, dividida en dos tomas durante 10 días. A ambos grupos se les realizó examen físico completo con énfasis en el examen otoscópico, timpanometría, timpanocentesis, cultivo de secreción de oído medio y biometría hemática completa. El seguimiento del examen otoscópico se realizó los días 0, 3, 5, 7, 10 y 21. El estudio impedanciométrico se realizó los días 0 y 10 de iniciado el tratamiento. El análisis de los datos se realizó usando medidas de tendencia central y dispersión en las variables continuas, con el cálculo de frecuencias variables categóricas y porcentajes para comparar ambos grupos, utilizando la t de Student para las variables continuas y para las variables discontinuas la prueba de Chi cuadrada con ajuste de Yates. Se estudiaron 30 niños de ambos sexos con edades comprendidas entre los 3 meses y 12 años, 15 en el grupo de ceftibuten y 15 en el grupo de cefaclor. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los datos demográficos, clínicos, de laboratorio ni de timpanometría entre ambos grupos. Se obtuvo aislamiento del germen causal en 15 pacientes (50%), 11 (73.3%) correspondieron a *S. pneumoniae*, 2 del serotipo 6, 2 del serotipo 18 y 1 de los serotipos 3, 5, 7 y 19. A 3 de ellos no se les realizó tipificación. Además hubo 1 *S. pyogenes*, 2 *S. epidermidis* y 1 estreptococo alfa hemolítico, considerándose los 2 últimos contaminación. En ambos grupos hubo mejoría clínica estadísticamente significativa en el postratamiento, así como en la timpanometría entre el primero y segundo estudios. Todos los pacientes tuvieron una respuesta terapéutica adecuada. No se reportaron efectos secundarios al medicamento durante el estudio. Tanto ceftibuten como cefaclor son una alternativa útil en el tratamiento de la OMA, demostrando eficacia desde el punto de vista clínico, otoscópico y timpanométrico.

PALABRAS CLAVE:

Otitis media aguda OMA, Ceftibuten, Cefaclor, Timpanometría.

SUMMARY

This study was developed in order to compare therapeutic efficacy of ceftibuten versus cefaclor for treating AOM. Patients with diagnosis of AOM were included. The clinical diagnosis was corroborated by a direct view of the eardrum. The period of time was from August, 1994 to January, 1996. Subjects were randomly divided in two groups: The first group received ceftibuten in a daily dose of 9mg/kg/day for 10 days.; the second group received cefaclor in two daily doses of 40mg/kg/day, for 10 days. Both groups had physic complete exam emphasizing the otoscopic exam, tympanometry, tympanocentesys, culture of the middle ear secretion and blood citology. Follow up to the otoscopic exam was done on 0, 3, 5, 7, 10 and 21 days. The tympanometry was realized on 1 and 10 days after the beginning of the treatment. Statistic analysis was realized using central tendency measurements and dispersion in the continuous variables, with the categoric variable frequencies and percentage were calculated for comparing both groups, and for continuous variables the test of t Student was used, for the continuos variables the test X square adjusted to Yates was used. 30 children were studied from both sexes, ages between 3 months to 3 years old; 15 for the group of ceftibuten and 15 for cefaclor group. There were no significative statistic differences in the demographics, clinics, laboratory and tympanometrics data for both groups. The casual germ was isolated in 15 patients (50%), in 11 patients (73.3%) corresponded to *S. pneumoniae*, 2 from serotype 6, 2 from serotype 18, 1 from serotypes 3, 5, 7 and 19. For 3 germs no typification was realized. Also 1 *S. pyogenes*, 2 *S. epidermidis* and 1 *S. alpha hemolytic* were isolated. The two lasts were considered as product of possible environment contamination. Both groups had a significative clinic improvement in the posttreatment compared with the beginning of the treatment. There were significative differences between the first and the second tympanometry for both groups. All patients achieved the cure. No secondary effects were reported. Ceftibuten as Cefaclor are secure and useful alternatives for treatment of AOM, demonstrating efficacy from a clinic, otoscopic and tympanometric point of view.

KEY-WORDS:

Acute otitis media AOM, Ceftibuten, Cefaclor, Tympanometry.

INTRODUCCIÓN

La otitis media aguda (OMA) tiene una mayor prevalencia en la edad pediátrica con una elevada morbilidad y muy baja mortalidad. Aproximadamente el 60 % de los niños presenta un episodio de OMA durante el primer año de vida (1,2); de estos pacientes alrededor del 10 al 20 % se complican con otitis media crónica (OMC) lo cual repercute en el lenguaje y desarrollo cognoscitivo durante la etapa temprana de la vida, probablemente relacionado con la pérdida de la audición en grado variable (3,5). Estas alteraciones sobre el lenguaje y aprendizaje ejercen un impacto negativo sobre el desarrollo del coeficiente intelectual (10). Estudios realizados en pacientes con OMA han demostrado que aproximadamente, una tercera parte de los niños con Otitis media crónica recurrente (OMCR) presentan lesión permanente como causa de la patología y dos terceras partes de estos niños tienen pérdida auditiva de aproximadamente 15 dB hasta los 6 meses de seguimiento; y de estos en una octava parte persisten por un tiempo más prolongado; por lo que el tratamiento oportuno y adecuado es particularmente importante para disminuir estas secuelas a largo plazo (6). Los antimicrobianos constituyen la piedra angular en el tratamiento de esta patología. Durante muchos años la amoxicilina ha sido el antimicrobiano de primera línea en el tratamiento de OMA. Sin embargo la aparición de cepas de *H. influenzae* y *M. catarrhalis* productoras de betalactamasas han favorecido que en la actualidad por lo menos una cuarta parte de los niños con OMA tratados con amoxicilina persistan con la sintomatología y por lo tanto requieran de un segundo curso de antimicrobianos, lo que redunda en una mayor morbilidad y costo para el paciente (8-10).

Existen otras alternativas de manejo en la OMA como trimetoprim - sulfametoxazol (TMP-SMX) o eritromicina - sulfisozazol, sin embargo la incidencia de graves lesiones dermatológicas asociadas a las sulfas aunque poco frecuentes; ya que se reportan de 1: 100 000 a 200 000 casos, así como las posibles alteraciones hematológicas constituyen una limitación para su uso en el paciente ambulatorio (7,8). La amoxicilina asociado a un inhibidor de betalactamasas (ácido clavulánico) también utilizada en el tratamiento de la OMA se ha asociado a efectos colaterales gastrointestinales en un 20 a 35 % (9, 10), lo que limita su uso. El cefaclor es una cefalosporina de segunda generación ampliamente utilizada en infecciones de las vías respiratorias altas como en la OMA, se absorbe bien por vía oral con concentraciones máximas a los 60 y 90 minutos, con una vida media de 60 minutos, con unión a proteínas de 40 %, con volumen de distribución aparente de 15, eliminación renal en un 80%. Un efecto colateral que se ha reportado es enfermedad del suero entre 1 y 2 % de los pacientes, la cual remite al suspender el tratamiento. También se ha reportado diarrea en un 12 % e intolerancia gástrica. (22)

El ceftibuten es una cefalosporina de tercera generación administrada oralmente se ha utilizado en infecciones de vías respiratorias altas y bajas y en infecciones de vías urinarias, tiene una buena absorción por vía oral, la vida media de eliminación de una dosis única de 25 a 800 mg es de 1.5 a 2.1 horas. Se alcanzan concentraciones plasmáticas promedio de 9.8 y de 7.5 microgramos por mililitro en 1.8 a 2.0 horas después de administrar una dosis única de 200 y 400 miligramos. La vida media es de 1.9 mas / menos 0.3 horas, significativamente mayor que la de cefaclor (60 minutos). Estas concentraciones séricas se encuentran muy por encima de las concentraciones mínimas inhibitorias para los gérmenes susceptibles en infecciones de vías respiratorias superiores (19). La farmacocinética del ceftibuten no se modifica en forma significativa con dosis subsecuentes del medicamento. El ceftibuten y el cefaclor se eliminan ambos por vía renal sin metabolizarse en un 70%. Debido a las propiedades fisicoquímicas de esta cefalosporina, pueden ser eliminados tanto por diálisis peritoneal como por hemodiálisis, con un unión proteínas de 30 a 65% (12,13). Los efectos colaterales mas importantes del ceftibuten son: vómito y diarrea , ambos en menos del 1% de los casos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ingresaron pacientes mayores de tres meses a 12 años de edad provenientes de la consulta externa de otorrinolaringología, urgencias e infectología con datos de OMA. Se les practicó historia clínica completa, exploración otoscópica mediante microscopía e impedanciometría, corroborando el diagnóstico de OMA. Se obtuvo el consentimiento informado por parte de los padres y posteriormente se les realizó timpanocentesis por parte del servicio de otorrinolaringología. El material aspirado que se obtuvo se sembró en medios de cultivo convencionales realizándose tinción de Gram del material purulento. Se distribuyeron en dos grupos en forma aleatoria, los cuales fueron tratados de la siguiente manera: El grupo A recibió ceftibuten a razón de 9mg/kg VO c/24 horas por 10 días, el grupo B recibió cefaclor a razón de 40mg/kg VO c/ 12 horas por 10 días. A ambos grupos se le dotó de el tratamiento completo. Se realizaron revisiones a los 5 y 10 días con el fin de vigilar la evolución del padecimiento, tanto clínicamente como por medio de impedanciometría. Posteriormente se les citó a los 30 días a partir de la fecha del inicio del tratamiento clínico para su revisión. Se consideró el antecedente de cuadro de OMA en los últimos 6 meses.

A todos los pacientes se les practicó al ingreso del estudio: Biometría Hemática completa con diferencial y cuenta de plaquetas, además de impedanciometría.

Para la valoración clínica las variables que se tomaron en cuenta fueron la presencia de eritema, secreción, reflejo luminoso, posición y movilidad de la membrana timpánica, evaluándose en una escala de 0 a 4 de acuerdo a la intensidad de los hallazgos. Para la evaluación de la timpanometría se empleó una escala de 0 a 6 en la que se asignaron los valores de 0 cuando no se realizó, 1 cuando el estudio resultó normal, 2 cuando hubo compliansa alta con presión normal, 3 presión negativa con compliansa normal, 4 presión negativa alta y compliansa alta y 6 compliansa baja.

En los casos en los que en el cultivo creció *Streptococcus pneumoniae*, se realizaron pruebas de sensibilidad mediante el método de determinación de concentraciones mínimas inhibitorias (MIC). En los casos en que fueron aislados otros estreptococos (beta hemolíticos), éstos fueron clasificados de acuerdo a la clasificación de Lancefield mediante el método de aglutinación con sueros específicos para cada grupo.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

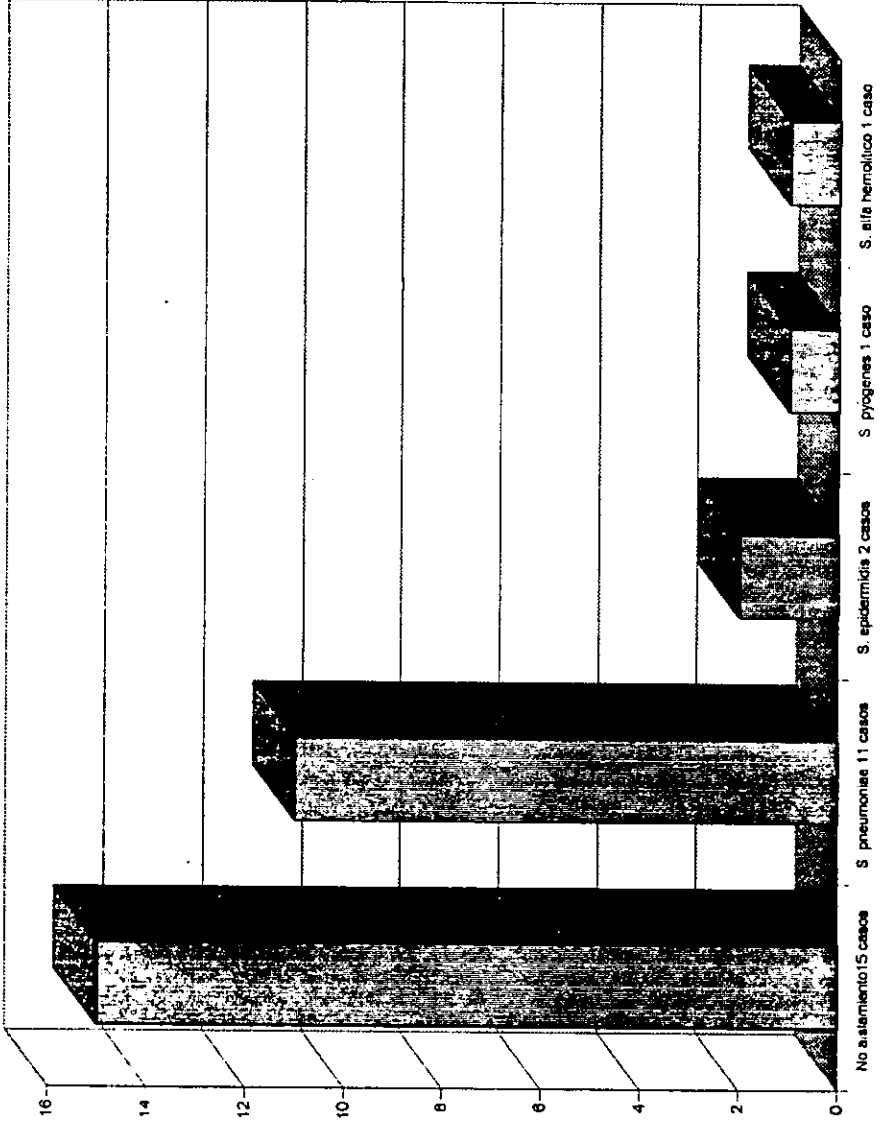
El análisis estadístico fué realizado utilizando medidas de tendencia central y de dispersión en las variables continuas, con el cálculo de frecuencias variables categóricas y porcentajes para comparar ambos grupos. Para las variables continuas se utilizó la T de Student y para las variables discontinuas, la prueba de Chi cuadrada con ajuste de Yates.

El presente es un ensayo clínico, controlado, experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo.

RESULTADOS

De agosto de 1994 a enero de 1996 se incluyeron 30 pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre tres meses y doce años. 15 Fueron asignados al grupo de cefitibuten (grupo A) y 15 al grupo de Cefaclor (grupo B). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los datos demográficos, clínicos, de laboratorio y de timpanometría en ambos grupos. Se obtuvo aislamiento del germen causal en 15 de los pacientes (50%), 8 del grupo de Cefitibuten y 7 del grupo de Cefaclor. De los gérmenes aislados 11(73.3%) correspondieron a *Streptococcus pneumoniae*; dos del serotipo 6, dos del serotipo 18, uno de los serotipos 19, 7, 5 y 3, y tres a los que no se les realizó tipificación; un *Streptococcus pyogenes*, dos *Staphylococcus epidermidis* y un *Estreptococo alfa hemolítico*. Los dos últimos fueron considerados contaminación. En todos los casos en que se aisló *Streptococcus pneumoniae*, éste fué sensible a la penicilina mediante medición de concentraciones mínimas inhibitorias (MIC). Los datos valorados a la exploración física otológica fueron la presencia de eritema, secreción, reflejo luminoso, posición y movilidad de la membrana timpánica de ambos oídos. Las valoraciones se hicieron además del día del ingreso, los días 3, 5, 7, 10 (al final del tratamiento), y al día 21 de haberse iniciado el tratamiento. En ninguno de los aspectos valorados hubo diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$) en ambos grupos, en ninguna de las valoraciones. En cuanto a la presencia de eritema en la membrana timpánica la diferencia entre ambos grupos fué ($P = 0.400, 1.0, 0.894, 0.233, 0.127$ y 1.0) los días 1, 3, 5, 7, 10 y 21 respectivamente, en el oído derecho, y de ($P = 0.528, 1.0, 0.505, 0.269, 0.173$ y 1.0) los días 1, 3, 5, 7, 10 y 21 en oído izquierdo. La diferencia en cuanto a la persistencia de secreciones fué ($P = 1.0, 1.0, 0.373, 1.0, 1.0$ y 0.952) los días 1, 3, 5, 7, 10 y 21 en oído derecho y de ($P = 1.0, 1.0, 1.0, 1.0, 0.503$ y 1.0) los días 1, 3, 5, 7, 10 y 21 en oído izquierdo. Las diferencias observadas en el reflejo luminoso de la membrana timpánica fueron ($P = 1.0, 0.250, 1.0, 0.819, 1.0$ y 1.0) los días 1, 3, 5, 7, 10 y 21 en oído derecho, y de ($P = 1.0, 0.253, 1.0, 1.0, 0.958$ y 0.838) los días 1, 3, 5, 7, 10 y 21 en el oído izquierdo. Las diferencias en la posición de la membrana timpánica fueron ($P = 0.413, 1.0, 0.782, 0.192, 0.742$ y 1.0) los días 1, 3, 5, 7, 10 y 21 en el oído derecho, y ($P = 0.865, 1.0, 0.782, 0.386, 1.0$ y 1.0) los días 1, 3, 5, 7, 10 y 21. En cuanto a la movilidad de la membrana timpánica la diferencia fué de ($P = 1.0, 1.0, 0.546, 0.192, 0.415, 1.0$ y 1.0) los días 1, 3, 5, 7, 10 y 21 en oído derecho y de ($P = 1.0, 1.0, 1.0, 0.386, 0.415, 1.0$ y 1.0) los días 1, 3, 5, 7, 10 y 21 en oído izquierdo. En cuanto a la timpanometría las diferencias entre ambos grupos fueron de ($P = 0.026$ y 0.893) los días 1 y 10 en oído derecho y de ($P = 0.179$ y 0.737) los días 1 y 10 en el oído izquierdo, siendo estadísticamente significativa la diferencia en la prueba previa al tratamiento, pero sin diferencia estadísticamente significativa en el estudio posterior al tratamiento. En ambos grupos hubo diferencias estadísticamente significativas tanto clínicas como timpanométricas entre la fecha del diagnóstico y la última valoración, alcanzando la curación total de su padecimiento.

FRECUENCIA DE AISLAMIENTO



DISCUSIÓN

La otitis media aguda es una patología muy importante en nuestro medio por su morbilidad y posibles complicaciones; tanto intratemporales como intracraneanas; como por sus secuelas como déficit auditivo con subsecuentes alteraciones en el desarrollo del lenguaje.

En este estudio el agente causal que predominó en los aislamientos fué el *Streptococcus pneumoniae*, siendo más frecuentes los serotipos 6 y 18, aislándose también los serotipos 3, 5, 7 y 19, coincidiendo con lo reportado en la bibliografía mundial en que se reporta al *S. pneumoniae* como el agente que más frecuentemente causa otitis media aguda (20 A 50%) (24, 25 y 26), siendo los serotipos más frecuentes 19, 23, 6, 14, 3, 18, 4, 9, 7 y 1 (27, 28, 29 y 30). En los últimos tres años se ha reportado de manera creciente resistencia a la Penicilina por parte de *S. pneumoniae*, en rangos que varían desde 44 a 58% en estudios hechos en países europeos hasta 1.5 a 9% en series hechas en los Estados Unidos de América (30). En el presente estudio no se presentó en ningún caso resistencia a la Penicilina por parte de *S. pneumoniae*. La forma de detección de resistencia a la Penicilina se hizo mediante el método de medición de concentraciones mínimas inhibitorias tomando como resistencia intermedia MIC's de 0.1 a 1.0mcg/ml y como resistencia elevada MIC's mayores de 2.0mcg/ml. En este estudio no se aislaron *Haemophilus influenzae* ni *Moraxella catarrhalis*, reportados en la literatura mundial como el segundo y tercer agentes más frecuentes, provocando un (15 a 30%) y (3 a 20%) de los casos respectivamente. (24, 25 y 26). Se aisló *Streptococcus pyogenes* en un caso, siendo este germen poco frecuente en el paciente inmunocompetente (cuarta a quinta causa según la serie revisada) (24, 25 y 26).

Tanto el grupo tratado con Cefitibuten como el grupo tratado con cefaclor presentaron una respuesta clínica favorable, habiendo en ambos grupos diferencias estadísticamente significativas entre la primera exploración y la exploración postratamiento al décimo día y a su vez de ésta con la del día 21 postratamiento. En la timpanometría tampoco hubo diferencia significativa entre ambos grupos, siendo también significativa la diferencia entre el primer estudio y el realizado al décimo día de tratamiento. Todos los pacientes presentaron curación total de su cuadro de OMA y ninguno persistió con déficit auditivo. Ningún paciente presentó efectos adversos al tratamiento. En este estudio no se evaluó la seguridad de ninguno de los antibióticos, tomando en cuenta que existen ya estudios previos a éste que muestran para Cefitibuten una seguridad y tolerancia de 96.5% (31) y para Cefaclor de 94.6% (23 y 32).

Se puede concluir que ambos medicamentos son una buena alternativa para el manejo de la otitis media aguda, ya que los pacientes tratados con ambos presentan buena respuesta clínica y timpanométrica al tratamiento, pudiendo ser una ventaja del Cefitibuten sobre el Cefaclor la posología, ya que se puede dar una sola dosis al día. También podemos decir que la timpanometría es una herramienta útil para evaluar la evolución de la enfermedad, ya que en nuestro estudio la mejoría de los cambios timpanométricos coincidieron con lo corroborado clínicamente. Con respecto a la frecuencia de los gérmenes aislados podemos decir que la diferencia encontrada con respecto a la descrita en la literatura mundial se puede deber a lo reducido del tamaño de muestra.

BIBLIOGRAFIA:

1. Marchant CD, Shurin PA, Turczyc, VA, et al. Course and Outcome of Otitis Media in Early Infancy: Prospective Study. *J. Pediatr* 1984; 826-831.
2. Howie VM, Ploussard JH, Slover J. The "Otitis - Prone" Condition. *Am. J. Dis Child.* 1975; 129: 676-678.
3. Lozana AA. Otitis Media Aguda. *An ORL Mex, Sup 1 Vol 38, No. 2* 1993.
4. Holm VA, Kunze LH, Effect of Chronic Otitis Media on Language and Speech Development. *Pediatrics.* 1969; 43: 833 - 839.
5. Horowitz FD, Leake HI. Effects Otitis Media on Cognitive Development. *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 1980; 89: 264 - 267.
6. Teele DW, Kleinjo, Rosner BA, et al. Otitis Media with Effusion during the first three years of life and the development of speech and language. *Pediatrics.* 1984; 74: 282 - 287.
7. Daly K, Sott G, Le TC, Lindgreb, Batalden BP and Russ NJ. Determining Risk of Chronic Otitis Media with Effusion. *Pediatr Infect Dis J.* 1988,7:471-475.
8. Kovatch AL, Wald Er, Michaels RH. Beta Lactamase-Producing *Branhamella catarrhalis* causing Otitis Media in Children. *J. Pediatr* 1992; 121: 459 - 465.
9. Mendelman PM, del Beccaro M, Mc Linn SE. Cefpodoxime proxetil compared with amoxicilin-clavulanate for the treatment of Otitis Media. *J. Pediatr* 1992; 121:459 - 465.
10. Arguedas AG, Zaleska M, Harris RS, Blumer et al. Comparative trial to Cefprozil vs. Amoxicilin-clavulanate for the treatment of children with acute otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10: 375 - 380.
11. Rodríguez RS, Sánchez RH, de la Torre C. La Bacteriología y Respuesta al tratamiento con eritromicina-sulfimetoxazol en niños con Otitis Media Aguda. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 1987; 44: 728 - 734.
12. Kaleida PH, Bluestine CD, Rocksette HE, et al. Amoxicilin-Clavulanate Potassium compared with cefaclor for Acute Otitis Media in Infants and Children. *Pediatr Infect Dis J.* 1987; 6:265-271.
13. Lawson DH, Paice BJ. Adverse reactions in Trimethoprim-Sulfametoxazole. *Rev Infect Dis.* 1982; 4:428 - 433.

14. Odio CM, Kusmiesz H, Sheldon S, et al. Comparative Treatment Trial of Augmentin versus Cefaclor for Acute Otitis Media with Effusion. *Pediatrics* 1985; 75:819 - 826.
15. Wise R, The Pharmacokinetics of the oral Cephalosporins - A Review. *Antim Chem J.* 1990; 26 suppl: 13 - 20.
16. Ronald NJ, Barry A, Antimicrobial Activity Spectrum and Recommendation for Disk diffusion susceptibility testing of Ceftibuten, a new orally administered Cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1988; 32:1576 - 1582.
17. Wise R, Nye K, et al. Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Ceftibuten. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1990; 34:1053 - 1055.
18. Fassbender MH, Lode H, et al. Pharmacokinetics of new oral cephalosporins including a new carbacephem. *Clin Infect Dis* 1993; 16:646-653.
19. Blumer JL, Bluestone C, et al. A multinational multicenter controlled trial comparing ceftibuten with cefaclor for treatment of Acute Otitis Media. En via de publicación.
20. Barry AL, Fuchs PC, Pfaller MA, Susceptibility of Lactamase Producing and non producing Ampicillin-Resistant strains of *Haemophilus influenzae* to Ceftibuten, Cefaclor, Cefuroxime, Cefixime, Cefotaxime and Amoxicillin-Clavulanic Acid. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993; 37: 14 - 15.
21. Kammer RB, et al. Worldwide Safety Experience with Ceftibuten Pediatric Suspension. J. Submission draft 1993, March 1 - 13.
22. Claus, Simon, et al. *Manual de Terapéutica Antimicrobiana*. Editorial Salvat. Primera Edición, España 1987.
23. McLinn SE, McCarty JM, Pichichero ME, et al. Multicenter Controlled Trial comparing Ceftibuten with Amoxicillin-clavulanate in the Empiric Treatment of Acute Otitis Media. Journal submission Draft 1993.
24. Swanson JA, Hoecker JL. Concise Review for Primary-Care Physicians: Otitis Media in young children. *Mayo Clin Proc.* 1996; 71: 179 - 183.
25. Klein JO. Otitis Media. *Clin Infect Dis.* 1994; 19:823 - 833.
26. Maxson S, Yamauchi T. Acute Otitis Media. *Pediatr in Review.* 1996; 17:191 - 197.

27. Austrian R, Howie VM, and Ploussard JA. The bacteriology of pneumococcal otitis media. *Johns Hopkins Med J.* 1977; 141:104-111.
28. Gray, BM, Converse GM, and Dillon HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: Acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. *J. Infect Dis.* 1980; 142: 923-933.
29. Kamme C, Ageberg M, and Lundgren, K. Distribution of *Diplococcus pneumoniae* types in acute Otitis Media in children and influence on the types on the clinical course in Penicilin V Therapy. *Scand J Infect Dis.* 1970; 2:183 - 190.
30. Barnett ED, and Klein JO. The problem of resistant bacteria for the management of Acute Otitis Media. *Pediatr Clin North America.* 1995; 3:509 - 517.
31. Bravo Vargas G. Resultados de un estudio de farmacovigilancia de Cefibuten. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatria.* 1995; 9:8 - 20.
32. Piippo T, Stefansson S, Pitkajarvi T, et al. Double blind comparison of Cefixime and Cefaclor in the treatment of acute otitis media in children. *Scand Inf Dis J.* 1991; 23:459 - 465.
33. Ruben RJ, et al, "Sequelae of Antibiotic Therapy for Otitis Media: Acute Otitis and Otitis Media with effusion". June 1995, Montefiore Medical Center.
34. Abstracts of the 6th International Symposium on Recent Advances in Otitis Media, June 4 - 8, 1995. University of Pittsburg Medical Center.