

NUEVA SECCIÓN: ARTICULOS PUBLICADOS EN OTROS MEDIOS

XI Manual de otorrinolaringología pediátrica de la I.A.P.O. Prevención de la otitis media aguda

Prevention of acute otitis media

Dra. Paola Marchisio, Dra. Giada Albertario, Dra. Elena Baggi, Dra. Sonia Bianchini, Dra. Laura Confalonieri, Dra. Erica Nazzari, Dra. Sara Torretta, Dr. Nicola Principi y Dra. Susana Esposito

Introducción

La otitis media aguda (OMA) es la enfermedad más común que ocurre en los infantes y niños; casi todos los niños experimentan al menos un episodio y cerca de 1/3 tienen 2 o más episodios en los primeros 3 años de vida (1-2).

La carga de esta enfermedad tiene efectos médicos, sociales y económicos. Las OMA siempre requieren asistencia financiera considerable, ya que implica al menos una al doctor, la prescripción de antipiréticos y en una proporción que varía de país en país, de antibióticos (3-6). Al lado de los costos directos, la enfermedad se asocia con altos costos indirectos que son equivalentes y a menudo más altos que los de los medicamentos, mayormente relacionados a pérdida de día de trabajo de 1 o los 2 padres (7). También debido a los síntomas agudos y las recurrencias frecuentes, las OMA tienen un considerable impacto en la calidad de vida tanto de niños como de sus familias. Finalmente, aunque no tan frecuente, las OMA pueden causar complicaciones importantes como la mastoiditis.

En años recientes la aparición de nuevos datos ha modificado profundamente la manera como las OMA eran consideradas. La disponibilidad de nuevos instrumentos para un diagnóstico más preciso, así como el rol de prevención gracias a las vacunas, han tenido una acción preventiva que no se puede negar.

La prevención de OMA hoy en día representa una meta primaria en la práctica pediátrica (8-9). Esto es cierto para las formas recurrentes, pero se puede aplicar al primer episodio de la enfermedad en niños de otra manera sanos. Considerando que la aparición de las OMA está favorecida por una alta variedad de factores predisponentes y que usual-

mente sigue una infección viral del tracto respiratorio superior, la prevención de las OMA intenta mayormente reducir la contribución de los factores de riesgo, tanto la infección viral respiratoria como la colonización bacteriana de la mucosa del tracto respiratorio superior.

Reducción de factores de riesgo

La aparición de las OMA es mucho más frecuente cuando ciertos factores de riesgo están presentes. Entre ellos hay varios modificables y, por lo tanto, al menos en teoría, se podrían reducir. Estos factores de riesgo incluyen las guarderías de niños, la alimentación con chupones, la exposición al fumado pasivo y el uso de las chupetas (10-11). Pocos estudios han evaluado el impacto de la eliminación de uno o más factores de riesgo en la incidencia de las OMA. En cuanto a las guarderías de niños, Alho et al. (12) calcularon, en una muestra de 825 niños seguidos por hasta 2 años, que el quedarse en casa en lugar de asistir a la guardería podría evitar 1 de 5 episodios de OMA en la población pediátrica general y 2 de 5 niños con recurrencias. Subsecuentemente Uhari et al (13) en un estudio de caso-control en guarderías evaluaron el impacto del uso de medidas higiénicas (lavado de manos, uso de soluciones con alcohol) en la prevalencia de infecciones respiratorias incluyendo OMA, en un seguimiento de hasta 15 meses se demostró una reducción de 27% de episodios de OMA.

En cuanto a la lactancia materna, la mayoría de los estudios, pero no todos, han mostrado un efecto protector de lactancia materna prolongada. Un metaanálisis de estudios observacionales encontró que la lactancia materna prolongada por al menos 3 meses redujo el riesgo de OMA en un 13% (RR 0.87, CI95 % 0.79-0.95). Saarinen et al. (14) en un cohorte

te de 256 niños seguidos desde el nacimiento hasta los 3 años mostraron que NINGUN NIÑO QUE TUVIERA LACTANCIA MATERNA HASTA LOS 6 MESES TUVO UNA OMA. Duffy et al. (15) en un estudio de cohorte llevado en Estados Unidos observaron que, entre los 6 y los 12 meses de edad, la incidencia cumulativa de primeros episodios de OMA se incrementó de 25% a 51% en infantes que tenían lactancia materna exclusiva y entre 54% a 76% en niños que recibían fórmula desde el nacimiento. El pico de incidencia de las OMA y otitis media con efusión (OME) fue inversamente relacionado en las tasas de lactancia materna después de los 3 meses. Un riesgo elevado doble de primeros episodios de OMA o de OME fue observado exclusivamente en niños alimentados exclusivamente con fórmula en comparación con niños exclusivamente con lactancia materna exclusiva por 6 meses.

Estudios más recientes presentan el asunto de que tanto tiempo persiste este riesgo aumentando y si la falta de lactancia materna está asociado al diagnóstico de la OME. De hecho la medida de la asociación entre la historia de la lactancia materna y el riesgo de otitis media son sensibles a la definición de lactancia materna que se use y más estudios se necesitan para precisar y definir la alimentación, haciendo distinción entre la lactancia materna directa y la alimentación con leche materna a través de un chupón (16).

En cuanto al uso de la chupeta, el metaanálisis de Uhari et al. (10) mostraron un incremento del 24% en el riesgo de OMA en niños con uso rutinario de chupetas (RR 1.24, CI 95 % 1.06- 1.46) y en un estudio de cohorte holandés, niños entre 0-4 años (promedio de 2 años) seguidos por 5 años, se mostró que el uso de la chupeta a menudo representó un factor de riesgo para desarrollar una OMA (RR 1.3, CI 95 % 0.9-1.9) (17). El efecto de reducir el uso de chupetas lo estudió Niemela et al. (18) en 14 centros pediátricos divididos en 7 grupos pareados para estandarizar el tamaño de la muestra y el estatus socioeconómico de las familias. La intervención consistía en la distribución a los padres de un documento donde se listaban los efectos negativos del uso de la chupeta continuamente y algunos consejos de ayuda para limitar su uso únicamente al momento de ir a dormir. Se enrolaron niños menor de 18 meses, 272 en el grupo de intervención y 212 como controles. Los resultados indicaron que la disponibilidad de información adecuada acerca del uso de chupetas puede ser bastante útil debido a que, en el período después de la intervención, hubo una reducción general en el uso de la chupeta en

21% de los niños y disminuyó un 29% los episodios de OMA en el grupo de intervención.

En conclusión, aunque se remuevan los factores de riesgo, la cuantificación precisa de sus beneficios es únicamente posible con respecto a la limitación en el uso de la chupeta y la elección de lactancia materna exclusiva en los primeros años de vida.

Vacuna contra la influenza

La mayoría de los estudios del impacto de las medidas de prevención de infecciones virales en la incidencia de las OMA involucran el uso de la vacuna contra la influenza. De hecho, la influenza es la única enfermedad viral respiratoria para la que hay medidas específicas de prevención (19).

La vacuna contra la influenza se puede administrar en forma de virus trivalente inactivo (VTI) o como virus atenuado (VVA) y el contenido viral de ambas vacunas se modifica cada año con base en los cambios antigénicos de los virus circulantes. Las VTI se inyectan intramuscularmente y se han aprobado en todo el mundo para su uso en niños mayores de 6 meses (20). Las preparaciones son diferentes porque algunos de sus componentes son virus enteros, otros contienen partículas virales separadas por detergentes y otros sólo los antígenos de hemaglutinina y neuraminidasa. Incluso es frecuente que incluyan adyuvantes que incrementan la respuesta inmune y este tipo de vacunas se usan en niños debido a que incrementa la inmunogenicidad sin aumentar los potenciales riesgos de seguridad (21).

Las vacunas de VVA son vacunas trivalentes de influenza congeladas, adaptadas al frío y sensitivas a la temperatura y se encuentran registradas en los EE.UU. para uso en niños saludables mayores de 2 años. Estas vacunas han demostrado reducir la tasa de cultivos confirmados de influenza en un 94% y también reducir los episodios de OMA un 30% comparado con placebo (22).

La revisión sistemática de Manzoli et al. (23) incluyó 11 ensayos que evaluaron la eficacia de la vacuna contra la OMA sin tener mayores limitaciones metodológicas; en 6 de ellos se administró vacuna VTI y en 5 se administró vacuna VVA.

En 8 de los 11 estudios la vacuna contra la influenza fue efectiva mientras que en 3 estudios los datos mostraron resultados negativos. En muchos casos hubo diferencias sustanciales en el tipo de población enrolada, en los métodos de diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes. En particular Clemens et al. demostraron que en 186 niños sanos

de entre 6 y 36 meses que iban a guardería, se dio una reducción de 32% de OMA durante la temporada de influenza en niños vacunados con VTI, comparado con los pacientes control (24). El estudio hecho por Hoberman dio resultados conflictivos: en 786 niños de entre 6 y 24 meses la VTI durante dos temporadas consecutivas no redujo la frecuencia de OMA en comparación con los niños sin vacunarse (25). Este estudio se obstaculizó por una limitada circulación en ambos períodos de influenza, lo cual pudo influenciar la incidencia global de OMA y consecuentemente la frecuencia en los 2 grupos.

La revisión sistemática indica que la administración de la vacuna contra de la influenza reduce un 51% (CI 95% 21 - 71%) la incidencia de OMA en el período de circulación de los virus de influenza, en niños sanos sin historia de OMA recurrentes (23). Muchos son, sin embargo, las evaluaciones que emergen del análisis de los resultados acorde al tipo de vacuna usado y la edad del paciente. La vacuna VVA tiene mejores resultados significativamente que la VTI. Vesikari reportó en 951 niños sanos de entre 6 y 26 meses que recibieron la VVA por vía intranasal una efectividad de más del 90% contra OMA asociada con datos confirmados de laboratorio de influenza comparado con el grupo control, con una eficacia máxima en niños mayores de 18 meses (26).

En cuanto al uso de la vacuna contra la influenza en niños con historia de OMA recurrente, nuestro grupo mostró que la vacuna VTI intranasal (actualmente fuera de mercado) fue efectiva previniendo un 43,7% de episodios de OMA (27).

Además otro estudio de nuestro grupo de Milano, cuyo foco no era únicamente el impacto de la vacunación contra la influenza en el número total de episodios de OMA, sino también en las características de los pacientes enrolados o la naturaleza de los episodios, se mostró que la aplicación de VTI con adyuvantes virosomales en niños con historia de OMA recurrentes significativamente redujo la morbilidad relacionada con la OMA. Hubo en los niños vacunados con VTI una significativa disminución de episodios de OMA, menor número de episodios sin perforación de membrana timpánica, menor duración de la OME bilateral y menor número de tratamientos con antibióticos (28). Sin embargo, la eficacia de esta medida preventiva parece reducirse en niños con OMA complicadas, asociadas a la perforación de la membrana timpánica a repetición (Figura 1).

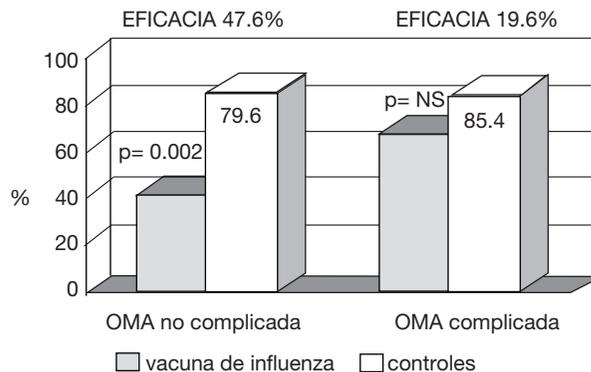


Figura 1. Ocurrencia de OMA durante el período de 6 meses de estudio de acuerdo al tipo de OMA.

Una revisión frecuente comparó la eficacia de VVA contra la OMA relacionada a influenza comparada tanto con placebo como con VTI; la eficacia de la vacuna VVA fue de un 85% (CI 95% 78.3 -89.8%) comparada con el grupo placebo y de 54% en comparación con la vacuna VTI (CI 95% 27-71.1%) (29).

Como conclusión, el uso de la vacuna contra la influenza parece ser efectivo en la prevención de la OMA. Los datos disponibles favorecen su uso en niños mayores de 2 años, quienes tienen menor riesgo de OMA. Sin embargo si el propósito de la vacunación fuera únicamente prevenir las OMA, la vacuna no estaría justificada excepto en pacientes con recurrencias muy frecuentes. Además la prevención de influenza apunta a reducir las complicaciones y el costo indirecto; hay dudas acerca de la limitada efectividad previniendo el primer episodio de OMA en niños menores pero éstas son desechadas debido a las otras ventajas médicas, sociales y económicas aportadas por la vacuna.

Vacuna antipneumocócica

Entre todas las infecciones bacterianas involucradas en producir una OMA, se ha documentado la posibilidad de prevención contra el *S. pneumoniae*.

Contrario a lo que es verdad para *H. influenzae* no tipificable (HiNT), *M. catarrhalis* y *S. pyogenes*, contra quienes hay escasa información o no hay vacunas efectivas disponibles, contra *S. pneumoniae* hay vacunas conjugadas capaces de inducir una respuesta inmune aun en pacientes jóvenes, aquellos con mayor probabilidad de ser inductores de una OMA (30-32).

Las vacunas conjugadas antipneumocócicas (PCV) están disponibles globalmente para la prevención de enfermedades pneumocócicas poten-

cialmente fatales, como neumonía y meningitis, así como contra las infecciones agudas del oído medio, que son muy comunes, caras y preocupantes.

Las vacunas antipneumocócicas para las cuales hay información sobre eficacia y prevención de OMA son 3, las cuales se diferencian por el tipo de proteínas transportadoras usadas para la conjugación de los polisacáridos de la cápsula de cadenas bacterianas usadas para la conjugación de los polisacáridos de la cápsula de cadenas bacterianas individuales y/o por el número de serotipos.

- Vacuna heptavalente (PCV-7) (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19Fy 23F).
- Vacuna decavalente (PCV-10) (Vacuna heptavalente + serotipos 1,5, 7F).
- Vacuna 13-valente (PCV-13) (Vacuna decavalente + serotipos 3, 6A, 19 A).

Cuando se trata de estas vacunas y la OMA, se debe distinguir entre la eficacia (datos derivados de ensayos clínicos aleatorizados) y la efectividad (datos derivados de la implementación en un ambiente real).

Con respecto a la PCV-7 los dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados más importantes (Estudio Kaiser Permanente del Norte de California y el Estudio Finlandés de OM-Fin OM) indicaron que la eficacia contra episodios de OMA fue menor a 10%, en un rango de 8-9% en los Estados Unidos y 6-8% en Finlandia (33). Sin embargo la PCV-7 fue capaz de prevenir hasta 30% de OMA con cultivos positivos por neumococo y hasta 57% de OMA causado por serotipos del neumococo incluidos en la vacuna. La eficacia preventiva mejora si uno considera la tasa de recurrencia, como se demostró con la reducción de un 28% de OMA recurrente y de un 18% de inserción de tubos de timpanostomía (33-35-36). La eficacia de la PCV-7, aun siendo limitada, es sin embargo útil para la prevención de OMA si se administra en el primer año de vida; sin embargo si ésta se aplica en niños mayores que ya han sufrido una OMA, la vacuna no es capaz de reducir el riesgo de aparición de nuevos episodios, probablemente debido a que la tardía administración tiene poca influencia sobre la colonización en nasofaringe por el neumococo (37).

Una vacuna experimental 11- valente que incluye una proteína D como transportadora, la cual no interfiere con otras vacunas y puede dar protección adicional contra HiNT, ha mostrado eficacia de un 33.6% reduciendo todos los episodios de OMA y de un 57.6% reduciendo episodios de OMA debido a algún tipo de serotipo de neumococo (38). Además mostró una eficacia de 35.3% contra OMA debido a HiNT. La vacuna 11-valente no ha sido puesta en

el mercado y fue reemplazada por un preparado comercial de 10 componentes (excepto el serotipo 3 y algunas variantes en proteínas transportadoras) (39). La Agencia Europea de Medicamentos (EMeA-The European Medicines Agency) en 2009 autorizó la vacuna decavalente para la prevención de las infecciones causadas por *S. pneumoniae* y predijo -sobre la base de datos de la comparación entre la inmunogenicidad de la vacuna decavalente usada en el estudio y la decavalente- que pueden proveer protección similar contra OMA causada por *S. pneumoniae* (40).

De manera interesante la eficacia contra OMA debido a los serotipos de las vacunas fue bastante similar entre la PCV-7 y la PCV -11 (cuando ésta fue estudiada) y variaban entre el 56- 58%. La discrepancia entre el impacto que tenía un tipo de vacuna o todas las vacunas sobre las OMA sugería que la causa total de reducción de OMA es multifactorial (diferencias en antecedentes de los estudios, diseños, epidemiología local, el impacto, si había uno, sobre la enfermedad causado por serotipos no incluidos en la vacuna o por otros patógenos). De hecho los datos del Estudio Fin OM fueron analizados en profundidad aplicándoles la definición estricta usada en el estudio variada con la vacuna 11-valente (PCV-11) y no se hallaron diferencias significativas entre los estimados de la eficacia de la vacuna, aun usando diferentes definiciones de casos de OMA para los serotipos de la vacuna. Otros factores, incluyendo la adicional eficacia de la PCV-11 contra otitis por HiNT, pueden jugar un rol importante (41).

En la base de datos de los estudios observacionales analizados después de que se mercadearon, en gran parte de los Estados Unidos y Canadá, la efectividad contra OMA se estimó en rangos muy variables (3-43%), con un promedio de 19% (Tabla 1) (42).

Tabla 1. Evolución de visitas por OMA posterior a la aplicación de PCV-7. Disminución media del 19% (10).

Evolución de visitas para la OMA pos PCV-7		
	Disminución en %	Edad (años)
US (Poehling 2004) outpatients 1	4 or 19	< 2
US (Poehling 2007) outpatients 2	-7 to 18	< 2
US (Grijalba 2006) 3	12	< 2
USA (Sox 2008) 4	37	< or equal to 12
US (Zhou 2008) 4	48*	< 2
Italy (Durando 2009, impatients) 6	36	< 2
Quebec (de Wals 2009, 2+1) 7	13	<5
US (Grijalba 2009)8	33	<5
US (Singleton 2009) 9	29	<5
Review (Taylor 2012) 10	-7 to + 48	<2 to equal or < 12

*Recalculation from early estimates 10.

Zhou et al. originally presented a 43% decrease between 1997-1999 and 2004.

Poehling et al. *Pediatrics* 2004, 114, 755-61. Poehling et al. *Pediatrics* 2007:119, 707-15. Grijalba et al. *Pediatrics* 2008, 118, 365-73.

Sox et al. *Pediatrics* 2008, 121-674-9. Zhou et al *Pediatrics* 2008, 121, 253-60. Durando et al., *Vaccine* 2009, 27:3459-62.

De Wal et al. *Pediatr Infect Dis J* 2009, 28,271-5. Grijalba et al. *Jama* 2009, 302, 758-66.

*Singleton et al. *Pediatr Infect Dis J* 2009, 28,102-107. 10 Taylor et al. *Clinical Infectious Diseases* 2012, E pub May.

En muchos casos, la tasa de visitas por OMA declinó incluso entre 3-5 años antes de la introducción de la PCV-7 (cambio promedio de 15%) y continuó declinando tiempo después (42). Esto conlleva precaución a la hora de interpretar los datos sobre la efectividad. En otras palabras, los datos del mundo real mostraron más efectividad contra las OMA que la que se esperaba basado en los estudios clínicos. Hay muchas otras posibles explicaciones (Tabla 2).

Tabla 2. El impacto real de la vacuna conjugada contra el *S. pneumoniae* (PCV) en la OMA.

El impacto real de la PVC en la OMA

. Datos de la experiencia real muestra más efectividad contra la OMA que la esperada en la eficacia de los ensayos clínicos.

. Posibles explicaciones.

- Consultas por y frecuencia de reporte de OMA.
 - Percepción del paciente y del médico.
 - Disponibilidad de antibióticos sin receta médica.
 - Frecuencia y tipo de antibiótico usado.
 - Criterios diagnósticos.
 - Concientización sobre la vacuna.
 - Estilo de vida. Exposición a fumadores, guarderías, número de hermanos.
 - Prevención de infecciones virales (vacuna contra la influenza).
 - Códigos de diagnóstico usados en la base de datos.
 - Prácticas de reembolso de las aseguradoras.
- Taylor et al. *Clinical Infectious Diseases* 2012.

La vacuna 13-valente es idéntica a la PCV-7 en cuanto a la proteína transportadora de la cápsula de polisacáridos, pero contiene 6 serotipos adicionales. Esta vacuna se debe considerar como una extensión

de la PCV-7 y la adición de 6 serotipos más no reduce la respuesta inmune contra los 7 serotipos más comunes (43-44).

Ningún estudio ha investigado todavía la capacidad de la PCV-13 para prevenir las OMA. Sin embargo, nuevos cálculos de su eficacia teórica se han hecho sobre la base del cambio en la colonización nasofaríngea inducida por la PCV-7, el riesgo de OMA en niños colonizados y el potencial impacto de la PCV-13 en la transmisión: se ha calculado que el total de casos de OMA causados por los serotipos de la PCV-13 deberían reducirse de 53% a 19% en unos cuantos años, que la reducción global de OMA causada por el neumococo podría alcanzar 2.7% y que todas las causas de OMA se reducirían un 10 % (45). Estos cálculos se hacen basados en datos recolectados en un área específica y por lo tanto no pueden ser considerados como representativos de una distribución de serotipos en todos los países; sin embargo el impacto de la PCV-13 es potencialmente mayor que el de la PCV-7 (32).

¿Cómo podemos tener una mejor respuesta para resolver el problema de las discrepancias entre la eficacia y la efectividad de las PCV? ¿Qué nos depara el futuro?

Como los ensayos paralelos controlados doble ciego son el estándar de oro para demostrar los efectos de las vacunas, el estudio Finandés que aún se está llevando a cabo (Fin IP), un estudio doble ciego aleatorizado y de la comunidad con vacunas decavalentes (PCV-10) muy probablemente nos proveerán estimaciones más precisas tanto de los efectos directos e indirectos de la introducción de la vacunación masiva con PCV y las metas con respecto a las OMA. Como lo dijeron en un consenso de expertos:

“La prevención de las OMA con las vacunas virales y bacterianas existentes y futuras parece ser el enfoque más promisorio para disminuir la carga de la enfermedad y sus consecuencias, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo”.

Referencias bibliográficas

1. Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM: *Otitis Media*. *Lancet* 2004, 363:465-473.
2. Teele DW, Klein JO, Rosner+B. *Epidemiology Of Otitis Media During The First Seven Years Of Life In Children In Greater Boston: A Prospective, Cohort Study*, *J Infect Dis* 1989, 160:83-94.
3. Plasschaert AL, Rovers MM, Schilder AG, Verheij TJ, Hak E. *Trends In Doctor Consultations, Antibiotic Pres-*

- cription, And Specialist Referrals For Otitis Media In Children: 1995-2003. *Pediatrics* 2006, 117:1879-1886.
4. Arguedas A, Kvaerner K, Liese K, Schilder AGM, Peltonb SL. Otitis Media Across Nine Countries: Disease Burden And Management. *Int Pediatr Otorhinolaryngol* 2010, 74:1419-1424.
 5. Dubé E, De Wals P, Gilca V, et al. Burden Of Acute Otitis Media on Canadian Families. *Can Fam Physician* 2011, 57:60-65.
 6. Bardach A, Ciapponi A, García-Martí S, et al. Epidemiology Of Acute Otitis Media In Children Of Latin American And The Caribbean: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011,75:1062-1070.
 7. Greenberg D, Bilenko N, Liss Z. The Burden Of Acute Otitis Media On The Patient And The Family. *Eur J Pediatr* 2003, 162:576-581.
 8. Marchisio P, Bellussi L, Di Marco G, Doria M, Felisati G, Longhi R, Novelli A, Speciale A, Mansi N, Principi N., Acute Otitis Media: Form Diagnosis To Prevention. Summary Of The Italian Guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74:1209-1216.
 9. Vergison A, Dagan R, Arguedas A, et al. Otitis Media And Its Consequences: Beyond The Earache. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:195-203.
 10. Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. A Meta-Analytic Review Of The Risk Factors For Acute Otitis Media. *Cid* 1996;22:1079-1083.
 11. Lubianca Neto JF, Hemb L, Silva DB. Systematic Literature Review Of Modifiable Risk Factors For Recurrent Acute Otitis Media In Childhood. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:87-96.
 12. Alho OP, Laara E, Oja H, Et Al. Public Health Impact Of Various Risk Factors For Acute Otitis Media In Northern Finland. *Am J Epidemiol* 1996;143:1149-1156.
 13. Uhari M, Möttönen M. An Open Randomized Controlled Trial Of Infection Prevention In Child Day-Care Centers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(8):672-677.
 14. Saarinem Um. Prolonged Breast Feeding As Prophylaxis For Recurrent Otitis Media. *Acta Paediatr Scand* 1985; 71:567-671.
 15. Duffy Lc, Faden H, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D. Exclusive Breastfeeding Protects Against Bacterial Colonization And Day Care Exposure To Otitis Media. *Pediatrics*. 1997; 100:E7.
 16. Abrahams SW, Labbok MH. Breastfeeding And Otitis Media: A Review Of Recent Evidence. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011, 11:508-512.
 17. Rovers MM, Numans ME, Lagenbach E, Grobbee De, Verheij TJ, Schilder AG. Is Pacifier Use A Risk Factor For Acute Otitis Media? A Dynamic Cohort Study. *Fam Pract*. 2008, 25:233-236.
 18. Niemela M, Pihakari O, Pokka T, et al. Pacifier As A Risk Factor For Acute Otitis Media: A Randomized, Controlled Trial Of Parental Counseling. *Pediatrics* 2000; 106:483-488.
 19. Principi N, Esposito S. Prevention Or Control Of Influenza In The Pediatrics Population. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:574-580.
 20. Esposito S, Marchisio P, Principi N. The Global State Of Influenza In Children. *Pediatr Infect Dis* 2008; 27 (11 Suppl): S 149- S153.
 21. Marchetti M, Kúnhel U, Colombo G, et al. Cost-Effectiveness Of Adjuvanted Influenza Vaccination Of Healthy Children 6 To 60 Months Of Age: *Hum Vaccines* 2007; 3:14-22.
 22. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The Efficacy Of Live Attenuated Cold-Adapted, Trivalent, Intranasal Influenza Virus Vaccine In Children. *N Engl J Med* 1998; 338:1405-1412.
 23. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The Efficacy Estimates Including Study Quality. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26:97-106.
 24. Clements Da, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A Vaccine Decreases The Incidence Of Otitis Media In 6-To 30- Month-Old Children In Day Care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149: 1113-1117.
 25. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, et al. Effectiveness Of Inactivated Influenza Vaccine In Preventing Acute Otitis Media In Young Children: A Randomized Controlled Trial. *Jama* 2003; 290:1608-1616.
 26. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, et al. Safety, Efficacy, And Effectiveness Of Cold-Adapted Influenza Vaccine -Trivalent Against Community-Acquired, Culture-Confirmed Influenza In Young Children Attending Day Care. *Pediatrics*. 2006;118: 2298-2312.
 27. Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, et al. Efficacy of Intranasal Virosomal Influenza Vaccine In The Prevention Of Recurrent Acute Otitis Media In Children. A Randomized Single-Blind Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35:168-174.
 28. Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, et al. Efficacy Of Injectable Trivalent Virosomal-Adjuvanted Inactivated Influenza Vaccine In Preventing Acute Otitis Media In Children With Recurrent Non-Complicated Or Complicated Acute Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J* 2009, 28:855-859.
 29. Block SL, Heikkinen T, Toback SL, Zheng W, Ambrose CS. The Efficacy Of Live Attenuated Influenza Vaccine Against Influenza-Associated Acute Otitis Media In Children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:203-207.

30. Haggard M. *Otitis Media: Prospects For Preventions*. *Vaccine* 2008; 265:G20-G24.
31. Pelton Si, Leibovitz E. *Recent Advanced In Otitis Media*. *Pidj* 2009;28:S133-S137.
32. Principi N, Baggi E, Esposito S. *Prevention Of Acute Otitis Media Using Currently Available Vaccines*. *Future Microbiol* 2012; 7:457-465.
33. Fletcher MA, Fritzell B. *Pneumococcal Conjugate Vaccines And Otitis Media: An Appraisal Of Clinical Trials*. *Int J Otolaryngol* 2012;2012:312935 Epub 2012 Jun. 3.
34. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. *Efficacy Of A Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Acute Otitis Media*. *N Engl J Med* 2001;344:403-409.
35. Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. *The Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Reduces Tympanostomy Tube Placement In Children*. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:732-738.
36. Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG, et al. *Reduction Of Frequent Otitis Media And Pressure-Equalizing Tube Insertions In Children After Introduction Of Pneumococcal Conjugate Vaccine*. *Pediatrics* 2007; 119:707-715.
37. Veenhoven R, Bogaert D, Ulterwaal C et al. *Effect Of Conjugate Pneumococcal Vaccine Followed By Polysaccharide Pneumococcal Vaccine On Recurrent Acute Otitis Media: A Randomised Study*. *Lancet* 2003; 361:2189-2195.
38. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. *Pneumococcal Capsular Polysaccharides Conjugated To Protein D For Prevention Of Acute Otitis Media Caused By Both Streptococcus Pneumoniae And Non-Typeable Haemophilus Influenzae: A Randomised Double-Blind Efficacy Study*. *Lancet* 2006; 367:740-748.
39. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et al. *Immunogenicity Of The 10-Valent Pneumococcal Non-Typeable Haemophilus Influenzae Protein D Conjugate Vaccine (Phid-Cv) Compared To The Licensed 7Vcrm Vaccine*. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (Suppl 4); S66-76.
40. EMEA/H/C973 2009 ([Www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=Pages/Medicines/Human/Medicines/000973/Human_med_001071.jsp&Mid=Wc0b01ac058001d124](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=Pages/Medicines/Human/Medicines/000973/Human_med_001071.jsp&Mid=Wc0b01ac058001d124)) (Accessed July 25, 2012).
41. Palmu A, Jokinen J, Kilpi T. *Impact Of Different Case Definitions For Acute Otitis Media On The Efficacy Estimates Of A Pneumococcal Conjugate Vaccine*. *Vaccine* 2008; 26:2466-2470.
42. Taylor S, Marchisio P, Vergison A, Harriague J, Hausdorff Wp, Haggard M. *Impact Of Pneumococcal Conjugate Vaccination On Otitis Media: A Systematic Review*. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54:1765-1773.
43. Esposito S, Tansey A, Thompson G, et al. *Safety And Immunogenicity Of A 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Compared To Those Of A 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Given As A Three-Dose Series With Routine Vaccines In Healthy And Toddlers*. *Clin Vaccine Immunol*. 2010; 17:1017-1026.
44. Principi N, Esposito S. *Use Of The 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine In Infants And Young Children*. *Expert Opin Biol Ther*.2012;12:641-648.
45. Shea KM, Weycker D, Stevenson AE, Strutton DR, Pelton SI. *Modeling The Decline In Pneumococcal Acute Otitis Media Following The Introduction Of Pneumococcal Conjugate Vaccines In The Us*. *Vaccine*. 2011;29:8042-8048.