



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

“Ensayo clínico hospitalario: Homeopatía en las otitis secretoras infantiles”

TESIS DOCTORAL

Autora:

María Fernanda Pedrero Escalas

Directores:

Luis Lassaletta Atienza y Jorge Alberto Jiménez Antolín

Octubre 2016

Ensayo Clínico Hospitalario: Homeopatía en las otitis secretoras infantiles



TESIS DOCTORAL

Autora: Dra. María Fernanda Pedrero Escalas

Directores:

Luis Lassaletta Atienza

Jorge Alberto Jiménez Antolín

Publicación:

Octubre de 2016

1. AGRADECIMIENTOS.....	9
2. ABREVIATURAS.....	11
3. RESUMEN.....	13
4. INTRODUCCIÓN	
4.1. Definición, epidemiología y generalidades en el campo de la OS infantil	19
4.2. Dificultad diagnóstica en la OS	30
4.2.1. Pruebas diagnósticas visuales en la OS	30
4.2.2. Pruebas funcionales complementarias en la OS	32
4.3. Opciones terapéuticas en la OS infantil	35
4.4. Tratamiento homeopático para la OS infantil	40
4.4.1. Definición de “Homeopatía”	40
4.4.2. Legislación vigente en homeopatía.....	40
4.4.3. Evidencia clínica de la homeopatía en el área de las otitis .	41
5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO, HIPOTESIS Y OBJETIVOS	
5.1. Justificación del estudio	45
5.2. Hipótesis principal y secundarias	47
5.3. Objetivos principal y secundarios	48
6. MATERIAL Y MÉTODOS	
6.1. Diseño del estudio	49
6.2. Población del estudio	49
6.3. Criterios de inclusión-exclusión	49
6.4. Periodo de reclutamiento	51
6.5. Aleatorización y plan de enmascaramiento	51
6.6. Equipo de Investigación	51
6.7. Descripción de los tratamientos administrados	52
6.8. Esquema de las visitas	53

ÍNDICE

6.9. Medida de las variables del resultado	56
6.10. Criterios de abandono y/o retirada	57
6.11. Análisis del cumplimiento terapéutico	58
6.12. Análisis estadístico del ensayo clínico	58
7. RESULTADOS	
7.1. Distribución de la población a lo largo del estudio	61
7.2. Características sociodemográficas recogidas al inicio del estudio.....	62
7.2.1. Resultados del ajuste basal para OMA en ambos grupos de tratamiento	64
7.2.2. Resultados del ajuste basal para AEB en ambos grupos de tratamiento	65
7.3. Resultado principal de eficacia	66
7.4. Resultados secundarios.....	68
7.4.1. Absentismo escolar por proceso otológico agudo ...	68
7.4.2. Complicaciones otológicas: OMA, mastoiditis y perforaciones timpánicas.....	70
7.5. Evaluación de seguridad: Acontecimientos adversos a lo largo del estudio.....	72
7.6. Medidas de cumplimiento terapéutico	74
8. DISCUSIÓN	
8.1. Objetivo principal: Eficacia del tratamiento de investigación en la OS infantil	75
8.2. Objetivos secundarios: Absentismo escolar y complicaciones otológicas.	79
8.2.1. Absentismo escolar	79
8.2.2. Complicaciones otológicas: OMAc, mastoiditis y perforacionestimpánicas.....	80

8.2.3. Análisis de seguridad: pacientes retirados del estudio y acontecimientos adversos	81
8.3. Distribución de los pacientes y cumplimiento terapéutico a lo largo del estudio	83
8.4. Variables basales y homogeneidad en ambos grupos de investigación	84
8.5. Limitaciones del estudio	87
9. CONCLUSIONES	89
10. BIBLIOGRAFÍA	91
11. ANEXOS	
11.1. Datos identificativos oficiales del ensayo clínico	99
11.2. Aprobación del Comité ético del Complejo Hospitalario de Toledo	100
11.3. Aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	101
11.4. Artículo completo publicado en <i>International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology</i>	102

1. AGRADECIMIENTOS

Primero y como más importante, me gustaría agradecer sinceramente a uno de mis tutores de tesis, el **Dr. Jorge Alberto Jiménez Antolín**, por la participación no sólo en este trabajo académico, sino por haberme ayudado a ser la Otorrinolaringóloga que soy desde el primer día en que comencé mis andares en esta querida especialidad. Desde entonces tiene mi lealtad y admiración.

A mis compañeros del Complejo Hospitalario de Toledo, el **Dr. Padilla**, **la Dra. Ruiz de Gauna** y el **Dr. Caro García**, que de forma altruista han participado en la fase experimental de este proyecto.

A mi reciente compañero y tutor de Tesis, el **Dr. Lassaletta**, que de forma desinteresada se ha involucrado en la supervisión y dirección de esta Tesis Doctoral, inculcándome, al igual que el **Dr. Gavilán**, un sentido de seriedad, responsabilidad y rigor académico, sin los cuales no podría tener una formación completa como investigadora.

Mis compañeros del Hospital Infantil de La Paz, el **Dr. Rabanal** y **la Dra. Pérez Mora**, con quienes trabajo a diario, mis confidentes, con los que no sólo continúo formándome, sino con los que comparto la dureza y la alegría de nuestros pequeños pacientes.

A todas las personas que de una forma u otra han participado con la realización y la ejecución de este ambicioso proyecto de investigación: desde un lugar académico, el **Dr. Rodríguez Gómez**, Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid; el **Dr. Rodríguez Martín**, estadístico experimentado con amplia formación en las Ciencias Biomédicas. Y, por supuesto, **Dr. Díaz Sáez**, **Sylvaine Balmy** y el **Dr. Manresa**, especialistas en homeopatía.

Por último, y no menos importante, **a mi familia**, fuente de apoyo constante e incondicional, quienes me han enseñado con afán que los límites de superación personal los elijo yo.

A mi hija y mi marido sin los cuales, nada tendría sentido.



2. ABREVIATURAS

2

Abreviatura	Significado
AA	Acontecimiento adverso
AEB	Absentismo escolar basal
AEC	Absentismo escolar durante el ensayo clínico
DTT	Drenaje transtimpánico
GE	Grupo experimental
GP	Grupo placebo
IVRA	Infección de vías respiratorias altas
OS	Otitis secretora o seromucosa
OMA	Otitis media aguda
OMAb	Otitis medias agudas basales
OMAc	Otitis medias agudas durante el ensayo clínico
OPN	Otoscopia neumática
V1	Primera visita clínica (basal)
V2	Segunda visita clínica
V3	Tercera visita clínica
V4	Cuarta visita clínica



3. RESUMEN

Promotora y Autora

Dra. María Fernanda Pedrero Escalas

Título de la Tesis

Ensayo Clínico Hospitalario: Homeopatía en las otitis secretoras infantiles

Título del EC

Efectividad del tratamiento homeopático (*Agraphis Nutans* 5CH, *Thuya Occidentalis* 5CH, *Kalium Muriaticum* 9CH y *Arsenicum Iodatum* 9CH), como adyuvante en la otitis secretora infantil

Directores de Tesis

Luis Lassaletta Atienza

Jorge Alberto Jiménez Antolín

Centros

Complejo Hospitalario de Toledo (Toledo, Illescas, Ocaña)

Periodo del estudio

Del 1 de enero de 2013 al 30 de abril de 2014

Fase del estudio

Fase III

Objetivos

Objetivo principal:

Evaluar la efectividad (curación y recurrencia) de la coadyuvancia de la homeopatía al tratamiento con aerosoles (mucolíticos-corticoides), en las otitis secretoras (OS) de pacientes pediátricos de 2 meses a 12 años, realizándose en un grupo de intervención que recibirá homeopatía y otro grupo control que recibirá placebo. Se comparará la efectividad medida por medio de la otoscopia neumática (OPN).

Objetivos secundarios:

1. Valorar si la coadyuvancia con homeopatía podría:
 - Disminuir la interurrencia de otitis medias agudas (OMA), perforaciones timpánicas o mastoiditis durante el transcurso del estudio.
 - Disminuir el absentismo escolar durante el ensayo clínico (AEc) en relación con la aparición de un proceso otológico agudo.
2. Valorar la seguridad de ambos tratamientos

Metodología

Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, paralelo y controlado con placebo con asignación aleatoria (1:1) en dos grupos de intervención.

Número de pacientes

97 pacientes

Criterios de inclusión

- Edad entre 2 meses y 12 años
- Consentimiento informado por parte de padres y/o tutores
- OS unilateral o bilateral diagnosticada en consultas ORL con OPN, según la presencia o ausencia de movilidad timpánica.
- No estar siguiendo ningún tratamiento habitual, concretamente corticoides, antihistamínicos y mucolíticos.

Productos en investigación

Agraphis Nutans 5 CH (gránulos) y *Thuya Occidentalis* 5 CH (gránulos) 5 gránulos una vez al día, preferiblemente por la noche.

Kalium Muriaticum 9 CH (gránulos) y *Arsenicum Iodatum* 9 CH (gránulos) 5 gránulos, dos veces al día.

Duración del tratamiento

3 meses

Tratamiento control

Placebo. Igual posología que el tratamiento experimental

Criterios de evaluación de la eficacia

OPN bilateral: mejora o resolución de la OS, basándonos en la movilidad timpánica por medio del OPN (Halogen HPX with insufflation nº 25021 de WelchAllyn). La consideraremos nuestra prueba de resultado fundamental, siendo negativa cuando no haya movilidad timpánica (presencia de OS) y positiva cuando haya movilidad timpánica (ausencia de OS).

Criterio de evaluación de la seguridad

Presencia de Acontecimientos Adversos (AA) relacionados con la medicación en estudio

Método estadístico

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para todas las variables del estudio, calculando media y desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las categóricas.

El análisis se realizó sobre el total de sujetos que son inicialmente aleatorizados a los grupos de intervención, siguiendo un análisis por intención de tratar, para evitar la influencia de sesgos de desgaste.

En todos los contrastes se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

En aquellas variables basales no homogéneas en ambos grupos de investigación, se realizaron modelos de regresión logística univariante y multivariante para hallar el OR ajustado y sin ajustar con su intervalo de confianza al 95%, con el fin de estimar el efecto del tratamiento sobre la variable principal.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el paquete informático estadístico SPSS V15 para Windows.

Monitorización externa

Se han monitorizado el 100% de los pacientes durante todas las fases del estudio.

Resultados principales de eficacia

Atendiendo a nuestro objetivo principal, medido con la OPN, se halló que:

- El 61,9% de los individuos que siguieron el tratamiento experimental curaron (entre la 1ª y la 3ª visita) mientras que curó el 56,8% de los pacientes tratados con placebo. En cuanto a la recurrencia, el 11,4% de los pacientes tratados con placebo presentó recurrencia entre la 2ª y 3ª visita, y tan sólo el 4,8% de los pacientes tratados con el tratamiento experimental habían recurrido al final del estudio.
 - Al comparar los grupos en estudio no se halló asociación significativa entre la proporción de pacientes que cambiaron de positivo (curado) a negativo (patológico) entre 2ª y la 3ª visita (recurrencia) y el tratamiento administrado. Igualmente, la asociación entre la proporción de OPN que cambió de negativa a positiva entre la 1ª y la 3ª visita (curación) y el tratamiento administrado tampoco fue significativa.
-

Conclusiones

- En la población del estudio, el tratamiento homeopático (*Agraphis Nutans 5 CH*, *Thuya Occidentalis 5 CH*, *Kalium Muriaticum 9 CH* y *Arsenicum Iodatum 9 CH*), como adyuvante en la otitis secretora infantil durante un periodo de 3 meses, no demostró eficacia para el tratamiento de la OS en la población infantil estudiada, ni en términos de curación ni en términos de disminución de la recurrencia.
- El tratamiento homeopático (*Agraphis Nutans 5 CH*, *Thuya Occidentalis 5 CH*, *Kalium Muriaticum 9 CH* y *Arsenicum Iodatum 9 CH*), como adyuvante en la otitis secretora infantil durante un periodo de 3 meses, no ha demostrado disminuir la tasa de absentismo escolar por motivos otológicos, ni el número de OMA.
- Tras el análisis de seguridad realizado, podemos concluir que el tratamiento homeopático utilizado con *Agraphis Nutans 5 CH*, *Thuya Occidentalis 5 CH*, *Kalium Muriaticum 9 CH* y *Arsenicum Iodatum 9 CH*, como coadyuvante al tratamiento con aerosoles para la OS durante los 3 meses de investigación, es un tratamiento seguro para la población estudiada.
- Recomendaríamos realizar un estudio clínico amplio y detallado sobre la posible utilidad clínica, encontrada casualmente en nuestro estudio, del tratamiento homeopático con *Agraphis Nutans* para el manejo de las infecciones de vías respiratorias altas.



4. INTRODUCCIÓN

4.1. DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y GENERALIDADES EN EL CAMPO DE LA OTITIS SECRETORA INFANTIL

La otitis secretora (OS), también llamada serosa o seromucosa, se define como la presencia de moco o líquido en el oído medio tras una membrana timpánica íntegra, en ausencia de inflamación o infección. Su presencia conduce a una disminución de la motilidad timpano-oscilar, y por lo tanto a una pérdida conductiva de la audición, por aumento de la impedancia en el oído medio. Asimismo, la persistencia de la OS puede derivar en complicaciones tales como bolsillos de retracción timpánica, timpanoesclerosis, otitis medias adhesivas, aumento de la incidencia de otitis medias agudas (OMA), pérdida auditiva y retraso en el desarrollo del lenguaje.

La prevalencia estimada de las OS aislada, según un estudio publicado por el equipo de Martines et al en Sicilia en 2011, con unas características sociodemográficas y climáticas similares a las españolas, es de aproximadamente el 7%, puesto que en muchas ocasiones este tipo de otitis suele pasar desapercibida¹.

No obstante, esta prevalencia puede verse modificada según el método diagnóstico escogido. No existe una prueba diagnóstica de certeza, que no sea la miringotomía exploradora, en el diagnóstico de la OS. Lo normal es que se utilicen la otoscopia simple, la otoscopia neumática (OPN), el microscopio óptico, la timpanometría y/o sus posibles combinaciones²⁻⁵.

En la *tabla 1* se refleja la prevalencia de la OS en estudios realizados en las últimas dos décadas en distintos países. Consideramos importante cuál fue el tamaño muestral estudiado y el método diagnóstico utilizado.

Año de publicación	Autor	Tamaño Muestral	Edad de los pacientes (años)	Prevalencia	País	Método diagnóstico
2007	Gunaskera	2856	0 - 18	10%	Aborígenes australianos	OPS
2007	Gunaskera	2856	0 - 18	7%	Australianos (no- aborígenes)	OPS
1998	Apostolopoulos	5121	6 - 12	6,5%	Grecia	OPN, TIM, AT
2000	Tong	6000	6 - 7	5,3%	China	MC, TIM, AT
2012	Erdivanli	2960	4 - 15	9,86%	Turquía	OPN, TIM, AT
2013	Mark	494	9 - 16	12,9%	Nepal	OPS, TIM
2010	Martines	2097	5 -14	6,8%	Italia	OPN, TIM, AT

Tabla 1: Prevalencia de la OS. OPS: otoscopio simple, OPN: otoscopia neumática, TIM: timpanometría, AT: audiometría tonal, MC: microscopio óptico.

A pesar de su frecuencia, existen pocos estudios españoles que valoren la incidencia real de OMA, OS y la necesidad de implantación de drenajes transtimpánicos (DTT). La mayoría de los estudios encontrados corresponden con estudios epidemiológicos extranjeros^{6,7}. No obstante en 2004 se publicó una cohorte retrospectiva, donde investigaron número de OMA, OS, la necesidad de DTT y las complicaciones otológicas ocurridas en 1399 niños durante sus primeros 5 años de vida. El 70% de los niños presentaron al menos 1 episodio de OMA en sus primeros 5 años de vida. De éstos, el 15% desarrolló una OS residual en relación a la OMA estudiada, y hasta un 2% precisaron de DTT⁸. La prevalencia de la OMA hallada en éste estudio demográfico español fue realizado por pediatría de atención primaria y el diagnóstico otoscópico de la OMA estudiada sólo se realizó en el 70% de los pacientes.

En estudios extranjeros, los resultados son similares. Aproximadamente

el 90% de los niños (80% si consideramos afectación unilateral) tienen algún episodio de OS antes de la edad escolar, es decir, entre los 6 meses y los 4 años^{6,7}. No obstante, la OS puede seguir un curso silente y pasar desapercibida hasta en un 40-50% de los casos^{1,9}.

A pesar de su frecuencia, no siempre está claro cuál es el mejor manejo médico, cuándo está indicado el tratamiento quirúrgico, o incluso, pueden surgir dudas en la interpretación de las distintas pruebas diagnósticas. Todo ello conlleva a diferencias entre pediatras y especialistas ORL, lo cual no hace sino aumentar la incertidumbre en esta patología².

La tendencia actual en relación con los procesos auditivos, ha sido estudiada en las últimas décadas, y la gran mayoría concluyen una tendencia a la leve disminución de los procesos auditivos agudos (OMA supuradas) dentro de los países industrializados. Ésta tendencia se encuentra más o menos estable debido por un lado al aumento de las resistencias antibióticas y por el otro lado debido a la introducción de la vacunación conjugada antineumocócica en 2000-2001¹⁰. Con éste tipo de vacunación podemos llegar a disminuir la incidencia de OMA un 6%, si bien distintas publicaciones lo ponen en entredicho⁸.

Hay autores que se plantean que las OS infantiles no dejan de ser un proceso evolutivo normal dentro del desarrollo infantil. Hasta una 30-40% de los niños en edad preescolar desarrollan una OS en el contexto de una infección de vías respiratorias altas (IVRA)¹¹. De ahí que nos encontremos ante una “enfermedad” que esta condicionada por muchos factores y donde no hay una etiología clara definida^{3-5,10,12,13}. (Gráfico 1)

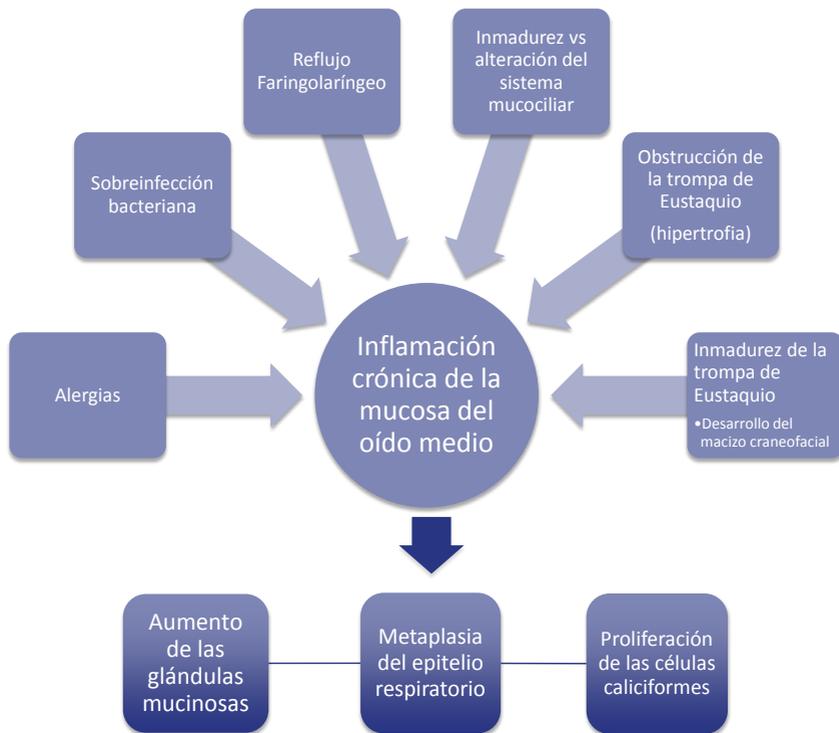


Gráfico 1: Relaciones etiológicas en la OS.

La inmunidad

La alta frecuencia de las IVRA en edad pediátrica y su relación con las OS o incluso las OMA, nos indican que existe una relación directa entre el desarrollo inmunológico del niño y la patología inmunitaria local mediada por IgA. La respuesta mediada por la IgA se localiza a nivel de la mucina de las mucosas de todas las vías respiratorias. Dicha mucina interviene en la respuesta primaria inmunitaria. Por ejemplo, la acción IgA dificulta la penetración de las bacterias al epitelio del tejido adenoideo evitando así la infección bacteriana (adenoiditis)^{14,15}, circunstancia bien descrita en los estudios de Trigilia et al, en los que se han medido las concentraciones de IgA en los derrames seromucosos, hallando una concentración más baja de ésta en oídos con OS¹¹.

Por otro lado, en el tejido adenoideo, se desarrolla una actividad linfocitaria importante en la presentación antígeno-anticuerpo, dependiendo fundamentalmente de los Linfocitos CD8, encargados de la producción de interferón gamma. Un estudio llevado a cabo por el equipo de Avanzini et al en 2008 demuestra como niños con otitis recurrentes (≥ 3 episodios/año) sometidos adenoidectomía, tienen menor porcentaje de Linfocitos CD8 productores de interferones gamma^{14,16,17}. Las bacterias más frecuentemente halladas en el tejido adenoideo han sido el *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. Pneumoniae*¹⁷.

Escolarización:

La gran mayoría de estudios publicados, concuerdan en que las asistencia a la guarderías y/o colegios estimula el desarrollo inmunológico de los niños, y aumenta la incidencia de adenoiditis con la consiguiente acumulación de moco en el oído medio⁸.

Hipertrofia adenoidea vs adenoiditis:

Las adenoides forman parte del anillo de Waldeyer y junto con las amígdalas palatinas y linguales representan la zona inmunológica donde se desarrolla la primera respuesta antígeno-anticuerpo contra microorganismos que penetran por las vías respiratorias altas. Las adenoides están conformadas por tejido linfoepitelial (epitelio, linfocitos, células dendríticas y mastocitos fundamentalmente) encargado de dicha respuesta inmunitaria, concretamente activando las vías CD8 de linfocitos T¹⁴. Al nacer, el tejido adenoideo no es voluminoso, pero en un periodo que incluye desde los 2 hasta los 5 años, puede sufrir hipertrofia causando problemas obstructivos a lo largo de la nasofaringe, interfiriendo en la fisiología normal de la Trompa de Eustaquio.

Tradicionalmente los dos mecanismos que han relacionado las adenoides con las otitis de repetición, son por un lado los obstructivos y por el otro lado los infecciosos. Se cree que el tejido adenoideo funciona como un

reservorio bacteriológico, incluso en periodos asintomáticos¹⁴⁻¹⁷.

Clima:

Al igual que en el caso anterior este es uno de los condicionantes principales que aumenta la prevalencia de IVRA infantiles y al mismo tiempo de OMA durante el otoño e invierno. Se ha detectado que la prevalencia puede ser un 60-70% mayor si lo comparamos con otras épocas estacionales más calurosas¹¹.

Gordon et al realizaron un estudio prospectivo con 127 niños diagnosticados de OS en tres centros de atención primaria de Nueva York, con el fin de evaluar la relación estacional con la OS. Los niños fueron seguidos con intervalos de 6 semanas hasta la resolución de la OS o la colocación de DTT. Se valoró la relación estacional por meses del año. Concluyeron que aquellas OS que comenzaban a principios del otoño tenían una tasa de resolución espontánea próxima al 24%, en contraposición con aquellas que comenzaban a principios de la primavera que era del 51%¹⁸.

Factores anatómicos y fisiológicos:

Para el buen funcionamiento del oído medio, configurado por la cavidad timpánica y las celdas mastoideas, es imprescindible mantener unas presiones adecuadas dentro de éste, ya que el oído medio es un sistema no maleable. Con el fin de mantener una adecuada transmisión del sonido y una correcta presión de los gases dentro del oído medio, contamos con dos estructuras básicas de intercambio gaseoso: la trompa de Eustaquio y el sistema de aireación mastoidea de las mucosas del oído medio¹⁹⁻²¹. Para mantener el equilibrio de presiones, la trompa de Eustaquio lo hace de una manera rápida y brusca, mientras que la mucosa mastoidea lo hace de manera lenta y progresiva, como si se tratara de un sistema tampón.

La trompa de Eustaquio, cambia anatómicamente a lo largo del desarrollo craneofacial del niño. En los niños es más corta y más horizontal, a diferencia del adulto en el que es más vertical, lo que favorece la salida de mucosidad por el oído medio^{11,22}. Adicionalmente, el correcto funcionamiento de ésta, habitualmente cerrada, dependerá de la activación de ciertos grupos musculares como el tensor del velo del paladar. Algunas enfermedades que cursan con alteraciones craneofaciales y mayor incidencia de OS serían por ejemplo, la fisura palatina, síndrome Down o el síndrome de Alport^{3-6,11}.

El volumen del sistema de aireación mastoidea dependerá del área total de la superficie mucosa que se encuentra dentro de las celdas mastoideas y determinará la tasa de intercambio gaseoso. La mucosa mastoidea esta configurada por una red venosa por medio de la cual se realizará dicho intercambio gaseoso, pero dependerá de la presión venosa a nivel de dicha mucosa y la presión parcial dentro del oído medio para dicho intercambio. En resumen el sistema de aireación mastoidea actúa como un elemento de compensación en la ventilación del oído medio. Ayuda a evitar los procesos inflamatorios agudos y facilita un desarrollo ordenado de la mastoides¹⁹. Por ello en oídos que han sufrido procesos patológicos crónicos, es típico encontrarnos con mastoides pequeñas y poco neumatizadas, tanto en niños como en adultos^{11,20}.

Razón de raza:

Generalmente no se ha atribuido un riesgo elevado a una población en concreto. No obstante, en los últimos 4-6 años se han recogido distintos estudios, sobre todo en poblaciones aborígenes y/o indígenas de distintas zonas del mundo (India, Australia, Norte América...etc.), que revelan un aumento de la cronicidad de los procesos auditivos ligados a las otitis en poblaciones aborígenes. No sólo en las OS, sino también en las OMA supuradas y las perforaciones timpánicas^{2,10}.

Otros condicionantes más discutidos en la actualidad:

a. Reflujo gastroesofágico:

Los primeros estudios realizados al respecto fueron los del equipo de la doctora Tasker et al en 2002, donde compararon la concentración de pepsina/pepsinógeno, albúmina y fibrinógeno medida por el test de ELISA, en la efusión del oído medio de 54 niños sometidos a miringotomía. Hallaron los niveles de pepsina/pepsinógeno 1000 veces más altos en la efusión que en el suero (sospecha de reflujo faringolaríngeo). La gran mayoría de los estudios postulan que el reflujo faringolaríngeo actuaría como cofactor (alergias, inmadurez del sistema mucociliar, sobreinfección bacteriana) en la inflamación crónica de la mucosa del oído medio, y su consiguiente transformación metaplásica del epitelio respiratorio, aumentando así las células caliciformes y las glándulas mucosas, y favoreciendo el contenido muco-mucinoso en el oído medio^{23,24}.

b. Alergias:

La congestión de la mucosa respiratoria superior y del oído medio, además de estar relacionada con infecciones virales y/o bacterianas, puede estar relacionada con procesos alérgicos. Ambos mecanismos pueden ocasionar una obstrucción del istmo de las trompas de Eustaquio y conducir a un derrame en el oído medio. Por ello hay autores que separan la inflamación de la mucosa de las vías respiratorias altas en IgE inmunomediada e IgE inmuno no mediada^{12,24}.

El rol de los procesos alérgicos en la OS ha sido estudiado por distintos autores con resultados controvertidos, ya que el término “alergia” puede ser muy amplio²⁵. Además al igual que en la OS, todo depende de cuál sea el método diagnóstico empleado para hablar

de alergia positiva. El equipo de Hurst ha realizado distintos trabajos en la última década para esclarecer la posible relación entre la OS y la alergia. Hurst critica fundamentalmente los métodos diagnósticos empleados en otros estudios para poder establecer la presencia de alergia positiva o no, y considera a la OS una enfermedad que cursa con bajas concentraciones de IgE. Por lo tanto, según su criterio, la ausencia de unas pruebas cutáneas negativas no descarta la relación causal entre la OS y la alergia, circunstancia que ocurre en más del 80% de los pacientes con OS¹². Por otro lado sí que se han hallado resultado positivos en la utilización de la inmunoterapia para el tratamiento de las OS²⁶.

c. Lactancia materna:

Es un tema muy discutido en la actualidad. No obstante, se cree que más que proteger al niño de la aparición de OMA y/o OS, la lactancia materna lo protege mientras se está lactando (protección transitoria). Es decir, se puede observar un retraso en la presentación del primer episodio de otitis en los lactantes alimentados con leche materna, frente a aquellos alimentados con leche artificial⁸.

d. Tabaquismo pasivo

La exposición pasiva al tabaco ha sido uno de los posibles factores de riesgo más estudiados, sobre todo a finales del siglo XX. Claramente existe una relación clínica demostrada entre el consumo materno de tabaco durante la gestación, el bajo peso al nacer y el aumento de la prevalencia de enfermedades del tracto respiratorio bajo. No obstante, el riesgo no está claramente relacionado con el desarrollo con el desarrollo de patología en el oído medio²⁷.

En Turquía, el equipo de Erdivanli et al en 2012, evaluó la prevalencia de OS en familias donde al menos uno de sus miembros (madre y/o

padre) era fumador. La prevalencia de OS fue del 10 % en 2960 niños en edad escolar (4-15 años) remitidos a consultas de ORL durante el periodo de 2007-2009. El diagnóstico de la OS se realizó mediante una audiometría tonal (umbral tonal diferencial ≥ 15 decibelios), una timpanometría (curva tipo B según clasificación de Jegger) y la OPN (ausencia de motilidad timpánica). Se encontró una relación estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) entre la exposición pasiva al tabaco y el desarrollo de OS²⁸.

e. Prematuridad

Multitud de publicaciones relacionan la prematuridad infantil como factor de riesgo con el desarrollo de distintos tipos de otitis. La gran mayoría de ellos, están basados por un lado en la ineficacia del sistema inmune de los niños prematuros, y por otro lado en el incompleto desarrollo morfológico del niño, sobre todo a nivel craneal^{11,13,29}. Adicionalmente algunos artículos relacionan la alteración en la ventilación del oído medio con la ausencia parcial de surfactante a dicho nivel³⁰.

En resumen, nos encontramos ante una “enfermedad” donde hay muchos factores etiológicos posibles, algunos claramente demostrados como el desarrollo inmunológico o la relación estacional, y otros más discutidos. En cualquier caso ¿deberíamos considerarla enfermedad?

En un estudio realizado en 2003 por el equipo de Rosenfeld et al, sobre la historia natural de las otitis medias no tratadas, se observó que las OS posteriores a OMA no tratadas tienen una tasa de resolución del 60% dentro del primer mes y que puede aumentar hasta el 70% en los tres meses siguientes a la OMA. Al contrario, aquellas OS que producen OMA de repetición con otorreas frecuentes u OS mantenidas a lo largo del

tiempo (más de 3-6 meses) que cursen con clara hipoacusia y afecten al desarrollo normal del niño o produzcan cambios morfológicos en la membrana timpánica deben considerarse como OS que no evolucionan favorablemente, y deben ser vigiladas más estrechamente por su potencial repercusión funcional posterior⁶.

4.2. DIFICULTAD DIAGNÓSTICA EN LA OS

El diagnóstico de la OS puede llegar a ser controvertido. Existen múltiples pruebas diagnósticas para dicha enfermedad, de lo cual se deduce que no existe una prueba sensible al 100%^{2-5,7}.

Los pilares diagnósticos en la OS deberían ir encaminados por un lado al diagnóstico visual de la ocupación del oído medio por moco o líquido (microscopio óptico, otoscopio simple o neumático) y por otro lado a determinar la hipoacusia mediante pruebas funcionales (audiometría tonal o verbal, acimetría, potenciales evocados) que dicha OS está causando en el niño, no sólo por su valor diagnóstico, sino porque es ésta la que nos orientará hacia la actitud terapéutica a seguir.

Pero antes de realizar pruebas complementarias es conveniente realizar una exploración física que incluya exploración de la orofaringe en busca de circunstancias anatómicas que predispongan a sufrir OS de repetición, como podrían ser la fisura velopalatina. Igualmente, en la anamnesis debemos tener en cuenta ciertos síndromes con mayor predisposición a sufrir OS (Síndrome de Down, Disquinesias ciliares, Déficit de IgA). Por otro lado hay que recoger detalladamente los síntomas y/o signos que acompañan al proceso auditivo, pues son muy orientativos para el diagnóstico. Síntomas auditivos como son sospecha de hipoacusia, fiebre, otorrea; o síntomas rinosinuales como por ejemplo rinorrea, obstrucción nasal o congestión de faríngea⁴.

4.2.1. Pruebas visuales diagnósticas visuales de la OS

En la otoscopia, ya sea simple o neumática, se buscan alteraciones en la morfología del tímpano, atendiendo al color, la textura y el volumen. Paralelamente el microscopio óptico nos permite conseguir una visión más minuciosa de dichas características; y la OPN nos permite evaluar la motilidad timpánica:

- a. Color: puede ser deslustrado, ambarino, presentar niveles hidro-aéreos, o vascularizaciones radiales en el tímpano. Todas éstas características pueden ser sugestivas de OS.
- b. Textura: ésta suele ser más orientativa acerca del tiempo de evolución de la OS. Es decir, en la evolución normal de una OS, al principio, el tímpano suele estar engrosado, incluso edematoso o exudativo. En estadios posteriores puede progresar hacia retracciones timpánicas y/o tímpanos atróficos e incluso evolucionar a una otitis adhesiva.
- c. Volumen: podemos ver el tímpano abombado o retraído. Con la visualización del tímpano y la posición del mango del martillo, nos podemos orientar sobre si el oído medio se encuentra o no ocupado.
- d. Motilidad: gracias a la pera de insuflación que se asocia a la OPN, podemos aplicar una hiperpresión de aire en el conducto auditivo externo, que llegará al tímpano. En el caso de que éste se mueva fácilmente podríamos intuir que no existe nada en el oído medio que limite dicha movilidad (OPN positiva), sugestivo de ausencia de OS. Al contrario en el caso de que el oído medio este ocupado (moco o líquido) no habría motilidad timpánica o estaría disminuida (OPN negativa), todo ello orientativo de OS. No obstante esta prueba también tiene falsos negativos y falsos positivos ya que en ocasiones la motilidad puede estar disminuida pero no abolida, porque el oído medio puede estar parcial o totalmente ocupado.

Una de las grandes diferencias entre los niños y los adultos es la bilateralidad. Los niños tienen mucha tendencia a tener OS bilaterales, por ello no suele ser útil el otro oído para comparar las características morfológicas entre un tímpano sano y uno enfermo.

La OPN es el método con mayor rentabilidad diagnóstica para la OS. Se estima que tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 80%^{2,31}.

Asimismo la Academia Americana de Otorrinolaringología, la guía Nice británica y la guía Coreana, consideran la OPN una prueba altamente recomendable (grado de evidencia A), a diferencia de la timpanometría que se consideraría opcional (grado de evidencia B)^{3,4,7}.

Sin embargo la OPN no siempre es fácil de realizar, y lamentablemente no se dispone de este tipo de otoscopios en los servicios sanitarios de atención primaria en España o incluso en centros especializados de ORL. La correcta y completa oclusión del conducto auditivo externo es obligatoria para que su realización e interpretación sean correctas, por el riesgo de falso positivo. Además la hipomotilidad timpánica en tímpanos atróficos, adhesivos, o con miringoesclerosis debe ser evaluada desde otro punto de vista, ya que no tiene porqué indicar efusión completa del oído medio⁴.

Otros autores, apoyan la utilización del microscopio óptico como herramienta diagnóstica con mayor sensibilidad y especificidad en la OS. No obstante la consideran una prueba difícil de realizar en el caso de los niños, por menor colaboración de éstos y porque además no esta disponible en todos los centros de atención primaria³².

4.2.2. Pruebas funcionales complementarias en la OS infantil

Son aquellas que realizamos desde ORL para aproximar el diagnóstico de OS o de la hipoacusia que ésta produce.

- a. Impedanciometría: La impedanciometría, que en la práctica clínica incluye la timpanometría y el estudio del reflejo estapedial, es una prueba funcional complementaria, no diagnóstica^{3-5,7}. Ésta apoya o no el diagnóstico de OS realizado con una prueba visual, preferentemente la OPN. No tiene valor ninguno sobre el grado de audición de un individuo. Evalúa el grado de distensibilidad del conjunto timpano-osicular del oído medio. Es decir, por medio de

unas ondas sonoras que emite el impedanciómetro, podemos estudiar la resistencia que ofrece el sistema tímpano-oscicular al paso de las mismas. De manera que si el sistema tímpano-oscicular está a tensión (por ejemplo en la OS por acúmulo de líquido en el oído medio), más energía sonora es repelida y más resistencia ofrece al paso de la misma.

Existe una clasificación para la interpretación de los resultados de la timpanometría, “Clasificación de Jerger” (curva A: normal, curva B: plana, curva C: curva de menor amplitud en presiones negativas). (Gráfico 2)

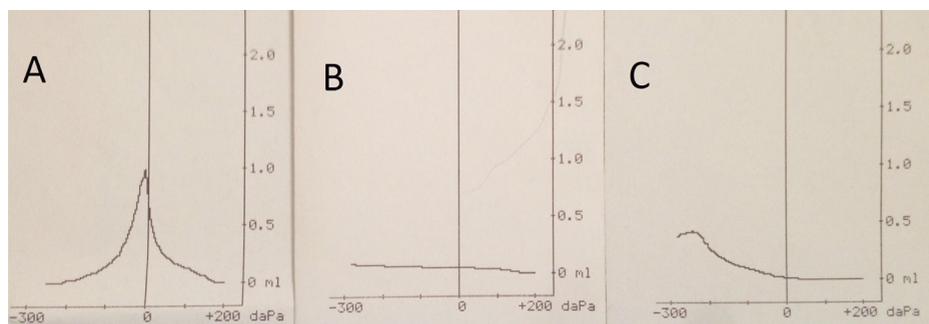


Gráfico 2: Clasificación de Jerger

Tiene una baja sensibilidad y especificidad diagnóstica³³, y sus resultados dependen mucho de la habilidad y capacidad de la persona que realiza dicha prueba, así como considerar como patológicas a todas las curvas C además de las B. En manos de ORL expertos, las curvas tipo B puede alcanzar una alta sensibilidad (81%) pero con una baja especificidad (75%) comparada con la miringotomía^{2,33}.

- b. Audiometría: prueba funcional que evalúa el grado de audición de un individuo. Puede ser tonal (el individuo sólo tiene que reconocer tonos puros a distintas frecuencias y a distintas intensidades) o verbal (el individuo tiene que escuchar y comprender palabras). Se considera disminución de la agudeza auditiva en el contexto de una

OS, cuando tras un diagnóstico otoscópico de OS comprobamos una disminución mayor o igual a 30 dB en 3 o más frecuencias.

Según la Academia Americana de Pediatría u otras guías clínicas, debe realizarse una evaluación auditiva en los niños con OS bilateral de más de 3 meses de evolución. Antes de los 3 meses la evaluación se considera opcional. Esta prueba depende de la colaboración del niño, por lo que no siempre puede realizarse. Debería intentarse siempre en niños mayores de 4 años, ya que es fundamental para decidir nuestra actitud terapéutica (recomendación grado B)^{2-5,7}. En aquellos casos en los que no pueda realizarse una audiometría, estaría recomendado realizar PEATC (potenciales evocados automáticos de tronco cerebral)⁴.

- c. Radiografía lateral de cavum: No estaría indicada su realización en pacientes con OS aislada. Puede ser útil en aquellos pacientes en los que sospechemos una hipertrofia adenoidea asociada (síndrome de apneas-hipoapneas del sueño). No obstante ésta podría ser explorada también con un fibrolaringoscopio³⁻⁵.

En conclusión, el diagnóstico de la OS considerado habitualmente como sencillo puede dar lugar a distintas interpretaciones incluso entre facultativos especialistas. No existe una prueba diagnóstica fiable al 100%, de manera que lo ideal es basar el diagnóstico en la clínica (sospecha de hipoacusia, OMA de repetición), seguido de las pruebas macroscópicas, siendo la OPN la más recomendada por las guías clínicas internacionales^{3-5,7}. Adicionalmente, siempre que podamos realizar una audiometría, estaría indicado hacerla, especialmente en niños mayores de 4 años⁵, ya que no solo apoyaría el diagnóstico, sino que nos permitiría realizar una aproximación terapéutica.

4.3. OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA OS INFANTIL

Según la Academia Americana y Británica de Otorrinolaringología y Pediatría^{3,5}, no existe un tratamiento médico avalado para la OS, que haya sido contrastado con estudios clínicos aleatorizados. Los antihistamínicos y los descongestionantes se consideran no efectivos y no se recomiendan en el tratamiento de la OS. Los antibióticos y los corticoesteroides no tienen eficacia demostrada a largo plazo, por lo que no se recomienda su uso de manera rutinaria.

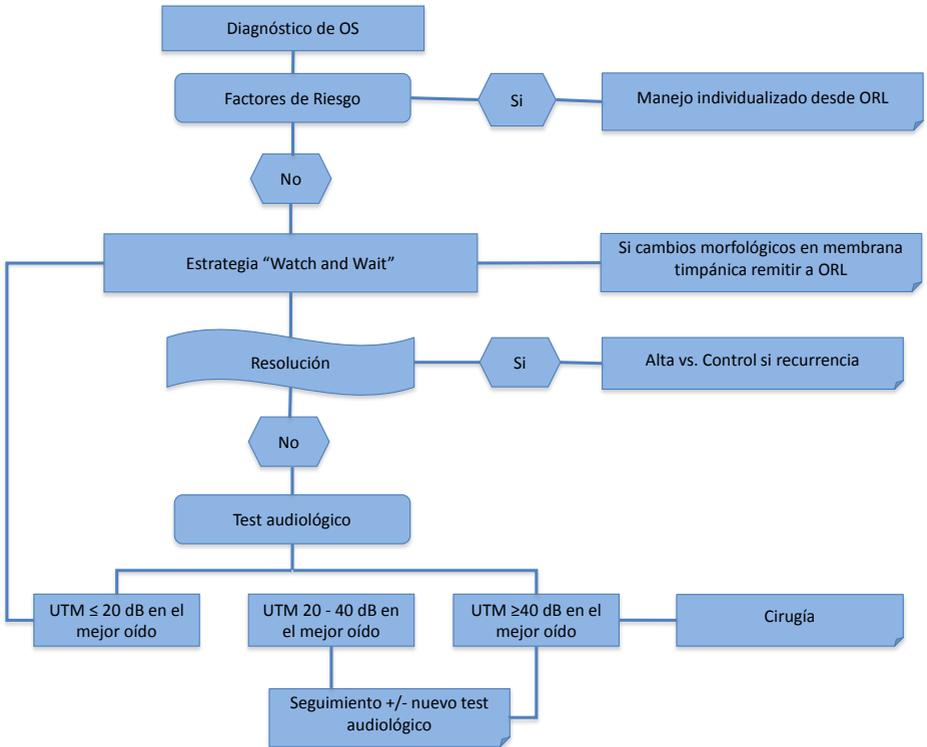
- Estrategia “Observacional”: Consiste en la vigilancia activa sin ningún tipo de intervención médica o quirúrgica durante 3 meses. Este tipo de estrategia está ampliamente apoyada por todas las guías clínicas actuales (Recomendación tipo A), ya que la OS cuenta con una alta tasa de resolución espontánea que puede llegar a rondar al 40%⁴⁻⁷. Solamente en determinados casos no se debe esperar a la resolución espontánea tras 3 meses de observación (cambios morfológicos en la membrana timpánica, mastoiditis, niños con factores de riesgo o retraso en la adquisición del lenguaje)²⁻⁵.
- Antibióticos: Tradicionalmente algunos médicos utilizaban antibióticos a bajas dosis como tratamiento preventivo de la OS y OMA recurrentes. No obstante recientemente se ha realizado una revisión sistemática sobre el uso de antibióticos en las OS³⁴, concluyendo que no existe recomendación para la utilización de los mismos de forma rutinaria^{3,5,7,34}, puesto que no mejoran los niveles auditivos del niño^{35,36}, ni disminuyen la necesidad posterior de DTT más allá de 2 a 8 semanas^{5,37}. Su beneficio se puede observar a corto plazo, pero no se mantiene en el tiempo y además cuentan con posibles efectos secundarios⁴.
- Antihistamínicos, mucolíticos y descongestionantes: No tienen beneficio clínico demostrado en ensayos clínicos aleatorizados, y

su uso conlleva reacciones adversas medicamentosas importantes (insomnio o hiperactividad)^{4,5,36,38}. Otra cosa es utilizar este tipo de medicamentos en pacientes con alta incidencia de OS que además asocian una rinitis alérgica, ya que en estos casos ambas enfermedades podrían estar relacionadas^{12,13}.

- Corticoterapia local u oral: A pesar de que estos han demostrado ser eficaces a corto plazo en la resolución macroscópica de la OS, no han conseguido demostrar beneficio sobre la audición^{4,5,35,36}. Por ello, y por las reacciones adversas medicamentosas que conllevan, no se puede recomendar su uso, ni en posología oral, ni en posología tópica con aerosoles.
- Vacunas antineumocócicas: Existen vacunas para distintos serotipos de neumococo, con dudoso beneficio sobre la prevención a largo plazo de las OS y las OMA (Recomendación grado C)⁴. Recientemente se ha propuesto que la vacunación puede alterar la dinámica de colonización en la nasofaringe, evidenciado por el incremento de serotipos no vacunables tras la vacuna antineumocócica conjugada, y potenciar la proliferación de unos serotipos frente a otros, modificando la flora nasofaríngea normal³⁹. No obstante, la vacunación sigue estando indicada en aquellos pacientes con alto riesgo de meningitis por OMA de repetición, pacientes donde se prevé realizar implantes cocleares o pacientes con anomalías en el oído interno (recomendación tipo A)⁴.
- Autoinsuflación tubárica: Recomendada durante el periodo de observación de tres meses, ya que aunque no tiene un beneficio claro demostrado, tiene muy pocos riesgos para el paciente^{4,36,40}.
- Medicina complementaria y/o alternativa: Recomendación grado D para medicina complementaria o alternativa, ya que no se puede ni afirmar ni descartar su utilidad por ausencia de estudios clínicos

relevantes publicados^{3-5,7}.

Recientemente se ha propuesto en una guía clínica coreana⁴, que asemeja a las guías clínicas británicas³ y americanas⁵ el siguiente esquema diagnóstico (*Gráfico 3*).



4

Gráfico 3: Manejo de las OS infantiles. UTM: umbral tonal medio. (Lee et al.,2012)

CRITERIOS DE DERIVACIÓN ORL Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El paciente debería ser derivado desde atención primaria a ORL para ampliar los estudios diagnósticos de la OS como por ejemplo con una audiometría, como así también para valorar el tratamiento quirúrgico. Las indicaciones de tratamiento quirúrgico, siempre deberían ser

individualizadas, y deben basarse fundamentalmente en lateralidad de la OS, la preferencias de los padres, el tiempo de evolución de la OS y la capacidad de comprensión oral y lingüística del niño. Podemos resumirlas en las siguientes³⁻⁵:

- OS bilateral de más de 3 meses de evolución, desde el momento del diagnóstico, con hipoacusia asociada. No obstante esta no es siempre fácil de diagnosticar en niños pequeños. Por ello no son claras las indicaciones quirúrgicas cuando no se puede constatar la hipoacusia, y es en este punto donde surgen los conflictos terapéuticos entre especialistas ORL y de atención primaria. En los pocos casos donde la OS sea unilateral, se podría alargar el plazo antes de la indicación quirúrgica.
- OS bilateral recurrente o persistente en pacientes con factores de riesgo asociados como por ejemplo niños con retraso del lenguaje, o con espectro autista, o con alteraciones visuales, o con inmunodeficiencias. (Recomendación grado B).
- Alteraciones estructurales de la membrana timpánica como por ejemplo retracciones timpánicas o inicio de otitis adhesivas. (Recomendación grado A).
- Si atendemos solamente al grado de hipoacusia del paciente, los distintos estudios varían en cuanto al umbral auditivo a partir del cual debe realizarse la cirugía. Así el equipo coreano de Lee et al proponen cirugía si la pérdida es mayor o igual a 40 decibelios en el mejor oído⁴. Recientemente se ha publicado una guía clínica americana sobre las recomendaciones actuales en la colocación de DTT, argumentando que con ellos se consigue reducir hasta en un 32% el derrame del oído medio en el primer año y mejorar la audición entre 5-12 dB. Sin embargo especifican que dicha ganancia auditiva no siempre se traduce en una mejora en la adquisición del lenguaje o en el desarrollo cognitivo^{36,41}.

El tratamiento quirúrgico inicial de la OS debería ser DTT sin adenoidectomía, ya que ésta última sólo debería indicarse si hay otros síntomas asociados (síndrome de apneas-hipoapneas del sueño, obstrucción nasal o sinusitis crónica). En caso de recurrencia de la OS, estimada entre el 20-50% de los pacientes, se podría valorar la asociación de adenoidectomía a la colocación de los segundos DTT^{11,41}.

4.4. TRATAMIENTO HOMEOPÁTICO PARA LAS OS INFANTILES

4.4.1. DEFINICIÓN:

“Método terapéutico que se basa en administrar al enfermo una sustancia cuyos componentes son capaces de provocar en un individuo sano una enfermedad (páhtos) similar a la que se trata de combatir (homoios), pero que preparada como medicamento homeopático es capaz de curar”

4.4.2. LEGISLACIÓN VIGENTE EN HOMOEPATÍA:

La homeopatía es un tipo de medicina alternativa complementaria, según la definió la Organización Mundial de la Salud en 2002 (OMS, 24Genar. 2003, EB 111. R 12), caracterizada por el empleo de preparados medicinales basados en animales, minerales o plantas, altamente diluidos que pretende crear los mismos síntomas que sufre el paciente. La OMS reconoce oficialmente la terapéutica homeopática desde 1978, aunque no la regula ni normaliza.

En España, en 2009 el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos presentó un comunicado reconociendo el ejercicio de la homeopatía como un acto médico, donde se exige para la homeopatía, los mismos requisitos científicos y éticos que para cualquier otra actividad médica. Es decir, precisa de un diagnóstico previo, una indicación terapéutica, y ha de ser realizada por personal cualificado y en centros sanitarios debidamente autorizados.

En 2007 se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente en España; Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre.

En España los medicamentos homeopáticos se comercializan de forma legal desde 1994 y están regulados por el Ministerio de Sanidad y Consumo: (Disposición transitoria del Real Decreto 2.208/94, de 16 de noviembre de 1994, publicado en el B.O.E. de 28 de noviembre de 1994). Ésta ha sido hasta hoy la disposición transitoria por la que se han regulado los medicamentos homeopáticos ya comercializados en España. No obstante, a finales del 2013 surge un nuevo borrador.

En diciembre del 2013 el Ministerio de Sanidad Pública propone un borrador de orden ministerial, donde se especifican los criterios mínimos que los productos homeopáticos deben cumplir para su comercialización, en un intento de igualar su regulación al resto de los fármacos convencionales y aproximarnos a la legislación europea vigente sobre dicho tema. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ya ha iniciado dicho proceso de regulación y define dos supuestos. Por un lado, aquellos medicamentos homeopáticos sin indicación terapéutica, donde sólo se exigirá calidad y seguridad del producto. Y por otro lado los medicamentos homeopáticos con indicación terapéutica, donde además se les exigirá eficacia, y se someterán a las mismas exigencias que cualquier otro fármaco. Las diferencias entre opiniones de las distintas sociedades científicas surgen con relación a la eficacia, ya que el uso de la homeopatía se basa en la utilización tradicional de la misma y no en ensayos clínicos aleatorizados y ciegos, como el resto de los fármacos. Proyecto de orden SSI/2013, versión del 27 de noviembre del 2013

4.4.3. EVIDENCIA CLÍNICA DE LA HOMEOPATÍA EN EL AREA DE LAS OTITIS

Dentro del área ORL con la homeopatía podemos decir que existen muchos estudios, principalmente observacionales con mayor o menor rigor científico en OMA pero muy pocos en OS propiamente dicha. Además la gran mayoría de éstos se han llevado a cabo desde la medicina

de atención primaria y no se han basado en pruebas diagnósticas propias de la atención especializada como pueden ser la OPN o la audiometría. Concretamente en el tema que estamos estudiando, la OS, no se ha publicado ningún estudio clínico aleatorizado y doble ciego con homeopatía.

Evidencia científica del uso de la homeopatía en la OMA:

Existen dos revisiones sistemáticas recientes en el campo de la OMA, una del equipo de Fixsen y otra de Levi, que nos sugieren que la homeopatía podría llevar a una resolución más rápida de la otalgia, disminuyendo así la necesidad de antibioterapia oral^{29,42}.

Recientemente el equipo dirigido por Sinha realizó un ensayo clínico randomizado, aleatorizado y paralelo en OMA. Se incluyeron 40 pacientes tratados con analgésicos y antipiréticos y 40 pacientes tratados inicialmente con homeopatía (Pulsatilla Nigricans, Mercurius Solubilis, Silicea, Chamomilla, Lycopodium Clavatum y Sulphur). Para medir los resultados, además de distintas escalas para el dolor, se valoró la necesidad de antibioterapia al tercer día del inicio por la no resolución del cuadro. Concluyeron que la tasa de curación fue similar entre ambos grupos (100% para el tratamiento convencional y 95% para el tratamiento homeopático), pero sobre todo insisten en la baja necesidad de tratamiento antibiótico en el grupo de homeopatía (85% en el grupo de tratamiento convencional y 0% en el grupo homeopático)⁴³. No obstante el diagnóstico no fue llevado a cabo por un especialista en ORL, y no fue un estudio contra placebo⁴⁴.

Evidencia científica del uso de la homeopatía en la OS:

Sólo se ha encontrado un estudio clínico antiguo (1999) sobre homeopatía en OS. Fue realizado en Inglaterra por Harrison et al en 1999. Dicho estudio, aleatorizado pero no ciego, y con una población muy pequeña,

constaba de 33 niños con OS. A 17 niños se les administró homeopatía, sin precisar que esquema homeopático que se utilizó, y al resto (grupo control) se les siguió durante un año bajo la estrategia “observacional”. Finalmente, sólo se encontró mejoría en el timpanograma de los niños tratados con homeopatía respecto del grupo control con una diferencia significativamente estadística, pero no en las demás variables (audiometría)⁴⁵.

Evidencia científica del uso de la homeopatía en IVRA y las otitis:

Existe una revisión sistemática de 36 artículos realizada en 2012, que incluía todas las medicinas complementarias en el manejo de las otitis sin precisar qué tipo de otitis se trataba, ya que éstas pueden ser externas, medias agudas, crónicas, secretoras o colesteatomatosas. Según sus resultados, no existen estudios clínicos aleatorizados, doble ciego en el campo de la homeopatía y las otitis medias, aunque sí existen otros tipos de estudios, observacionales principalmente, que sugieren que la homeopatía es capaz de reducir la otalgia y facilita una recuperación más rápida del proceso⁴².

A la misma conclusión llegan el equipo del Dr. Iris en su estudio sobre “Otitis medias” e “Infecciones del tracto respiratorio” realizado en EEUU en 2013. Aseguran que la utilización durante más de 200 años de la homeopatía, avala la inocuidad del tratamiento. En cuanto a la eficacia de la homeopatía en este tipo de patologías, afirman que supone un periodo de curación más corto, con menores costes médicos asociados, y con menores efectos secundarios que la alternativa del antibiótico. Finalmente anima a que se realicen ensayos clínicos aleatorizados y ciegos que permitan valorar la eficacia real del tratamiento homeopático en infecciones de vías respiratorias altas, pero insisten en el principio de “ Primero, no dañar” (Primum non nocere), aludiendo al uso indiscriminado de antibióticos, en enfermedades controlables y prevalentes en su gran mayoría, como son las OMA⁴⁶.

En resumen, existen varios estudios clínicos con homeopatía en el campo de las otitis, que muchas veces no diferencian los distintos tipos de otitis, aún cuando tienen tratamientos y complicaciones distintas. Los estudios clínicos encontrados en el campo de las “otitis” tratadas con homeopatía eran estudios observacionales, donde no se han aleatorizado los pacientes, y donde no existe un ciego para el control del sesgo del observador, o no se han realizado contra placebo. Todos los estudios y guías clínicas, concluyen y recomiendan la realización de ensayos clínicos paralelos doble ciego y aleatorizados, para comprobar la eficacia real en el campo de las otitis, tanto en el grupo de médicos ortodoxos^{3-5,7,42}, como en el grupo de médicos homeopáticos^{29,42-44,46}.

5. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Nos encontramos ante varias realidades que nos han llevado a plantear nuestro estudio clínico.

La OS es una enfermedad otológica altamente prevalente en la edad pediátrica, donde no existe un tratamiento médico avalado por las sociedades científicas ni las guías clínicas nacionales o internacionales, con lo que evitamos privar al niño de un tratamiento médico aprobado al realizar nuestro estudio.

Además, tanto las guías clínicas internacionales como nacionales proponen la estrategia “observacional” como recomendación inicial para el abordaje de las otitis secretoras en pacientes sin factores de riesgo. Esta estrategia consiste en esperar 3 meses con un vigilancia médica activa para valorar la resolución del cuadro. Este espacio de tiempo de 3 meses de vigilancia supone un tiempo óptimo para la investigación con homeopatía. Paralelamente tanto las guías clínicas internacionales como las sociedades científicas, ni aprueban, ni descartan la utilización de medicamentos homeopáticos para el tratamiento de las otitis secretoras por ausencia de evidencia científica avalada³⁻⁵.

En la actualidad existe un aumento tanto en el consumo como en la demanda de productos homeopáticos por parte de la población española, donde aproximadamente un 30% la ha utilizado en alguna ocasión y un 27% lo utiliza de forma habitual, porcentaje que se eleva hasta el 36-40% en la población pediátrica^{29,47-49}. A pesar de que podemos cuestionar la eficacia de los tratamientos homeopáticos, lo que sí está demostrado es su inocuidad y la facilidad de su posología en población pediátrica, lo que facilita la realización y adherencia a la participación en éste estudio por parte de los padres de los niños^{42,46}.

Desde el punto de vista legal, en España, desde hace más de 20 años (Disposición transitoria del Real Decreto de 1994) se está exigiendo la realización estudios clínicos que demuestren la eficacia de la homeopatía basándose en ensayos clínicos reales (aleatorizados y doble ciego), llevados a cabo bajo las mismas exigencias que los demás fármacos. Ello ha dado lugar a un nuevo borrador de orden ministerial propuesto a finales del 2013 por el Ministerio de Sanidad, que ha suscitado diversidad de opiniones.

Por todo ello, consideramos que tanto la sociedad actual, como las distintas sociedades científicas y/o administraciones públicas están demandando este tipo de estudios para poder garantizar la eficacia de la homeopatía, concretamente en el campo de las OS infantiles.

5.2. HIPÓTESIS

Hipótesis Principal:

La coadyuvancia de la homeopatía (*Agraphis Nutans 5CH*, *Thuya Occidentalis 5CH*, *Kalium Muriaticum 9CH* y *Arsenicum Iodatum 9CH*) al tratamiento con mucolíticos y corticoides en aerosoles puede curar o disminuir la recurrencia de la OS, diagnosticada por medio de la OPN, siendo la movilidad positiva o negativa de la membrana timpánica la variable principal.

Hipótesis secundarias

- La coadyuvancia con homeopatía (*Agraphis Nutans 5CH*, *Thuya Occidentalis 5CH*, *Kalium Muriaticum 9CH* y *Arsenicum Iodatum 9CH*), puede mejora el absentismo escolar en relación con la intercurrencia de complicaciones otológicas agudas de la OS durante el transcurso del estudio.
- La coadyuvancia con homeopatía ((*Agraphis Nutans 5CH*, *Thuya Occidentalis 5CH*, *Kalium Muriaticum 9CH* y *Arsenicum Iodatum 9CH*)), puede disminuir el número de OMA, perforaciones timpánicas y mastoiditis agudas intercurrentes durante el transcurso del estudio.
- La homeopatía utilizada ((*Agraphis Nutans 5CH*, *Thuya Occidentalis 5CH*, *Kalium Muriaticum 9CH* y *Arsenicum Iodatum 9CH*)) no presenta reacciones adversas medicamentosas que pongan en riesgo la seguridad del paciente.

5.3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Evaluar la efectividad, en términos de curación y recurrencia, de la homeopatía al tratamiento de mucolíticos-corticoides en aerosoles, para pacientes pediátricos de 2 meses a 12 años con OS.

Objetivos secundarios:

1. Valorar si la coadyuvancia con homeopatía (*Agraphis Nutans 5CH*, *Thuya Occidentalis 5CH*, *Kalium Muriaticum 9CH* y *Arsenicum Iodatum 9CH*) disminuye:

- El absentismo escolar en relación con la aparición de un proceso otológico agudo.
- La intercurencia de OMA, perforaciones timpánicas o mastoiditis.

2. Valorar la seguridad de ambos tratamientos teniendo en cuenta todos los acontecimientos adversos (AA) leves, moderados o graves.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un ensayo clínico controlado, con asignación aleatoria (1:1) en los dos grupos de intervención. Diseño paralelo y doble ciego.

Estudio clínico en fase III.

6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se seleccionaron pacientes pediátricos de 2 meses a 12 años, que presentaban OS (unilateral o bilateral) en el momento de la primera valoración ORL con OPN. Eran remitidos desde Pediatría de Atención Primaria a la consulta externa especializada de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario de Toledo, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2013.

6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN

A todos los pacientes que podían formar parte de la población de estudio se les ofrecía participar en el ensayo clínico y para ello se les explicaba en qué consistía el estudio así como los riesgos y los beneficios derivados de participar en el mismo. Los padres de los pacientes que aceptaban colaborar en el estudio y carecían de criterios de exclusión firmaban el consentimiento informado. Los criterios de exclusión considerados eran:

- OMA en el momento de inicio del estudio
- No haber pasado el cribado auditivo neonatal (potenciales evocados auditivos automáticos y/o otoemisiones)
- Hipoacusia neurosensorial permanente

- Autismo
- Síndrome de Down u otras malformaciones craneofaciales
- Malformaciones del oído externo o medio
- Colesteatoma o mastoiditis aguda
- Vacunación reciente (menos de 30 días)
- Trastornos de la motilidad ciliar (Síndrome de Kartagener)
- Alteraciones del lenguaje o habla prelocutiva
- Síndrome de apneas-hipoapneas del sueño
- Adenoidectomía previa
- Persistencia de DTT o perforación timpánica
- Asma en tratamiento
- Intolerancia a la lactosa o diabetes
- Estar siguiendo un tratamiento habitual con corticoides, antihistamínicos y/o mucolíticos.

6.4. PERIODO DE RECLUTAMIENTO

Se planteó un periodo de reclutamiento mínimo de un año, para poder incluir todos los periodos estacionales.

6.5. ALEATORIZACIÓN Y PLAN DE ENMASCARAMIENTO

Durante el proceso de aleatorización se garantizó el encubrimiento del mismo para evitar un posible sesgo de selección. La aleatorización se realizó a partir del programa informático “Sample power” y fue custodiada por una administrativa ajena al equipo de investigación (aleatorización centralizada).

Al tratarse de un ensayo clínico controlado doble ciego, se realizó un plan de enmascaramiento para evitar sesgos en la estimación del error experimental y en los efectos del tratamiento.

Si el responsable legal del paciente decidía participar en el ensayo, y entendía y firmaba el consentimiento informado correspondiente, el investigador principal se ponía en contacto (vía telefónica) con la administrativa responsable. Ésta poseía la tabla de asignación aleatoria de los 220 pacientes posibles del ensayo y le asignaba un número de identificación de ensayo clínico. Finalmente el investigador médico responsable cogía el sobre correspondiente a dicho número de identificación de ensayo clínico paciente-tratamiento, y continuaba con las distintas etapas de la investigación que se explican a continuación.

6.6. EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Se contó con cuatro otorrinolaringólogos especialistas, trabajadores del Hospital Virgen de la Salud, que participaron en el ensayo clínico como investigadores, además de la promotora del estudio. También participaron colaboradores externos, como un especialista en

investigación biomédica y un especialista en pediatría-homeopatía. Se contrataron dos empresas de investigación externas, una para la puesta en marcha del estudio y otra para la farmacovigilancia, la monitorización y el análisis estadístico del estudio, bajo la supervisión de la promotora del estudio. Paralelamente se cotejaron los resultados del análisis clínico de la empresa de investigación externa con una analista independiente.

6.7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS

Los tratamientos incluidos eran: Aerosoles a razón de una sesión diaria de 20 minutos por la tarde durante 20 días con: 1 ampolla de Ambroxol hidrocloreuro de 7,5 mg/ml, 1 ampolla de budesonida 0,25 mg/ml de suspensión y 2 cc de suero fisiológico en ambos grupos de investigación. La máquina de Aerosoles fue el modelo Apex Mini-Nebe 230V-50Hz 0.6A para todos los pacientes. Dicha máquina era prestada en todos los casos por el Servicio de Salud de Castilla La Mancha.

El tratamiento de investigación fue dividido en dos grupos (ensayo clínico paralelo) donde un grupo se trató con placebo y otro con homeopatía (*Agraphis Nutans 5 CH* con *Tuya Occidentalis 5 CH*, 5 gránulos una vez al día; y *Kalium Muriatricum 9 CH* con *Arsenicum Iodatatum 9 CH*, 5 gránulos, dos veces al día, durante 3 meses.) Los tubos de homeopatía y placebo fueron preparados por los laboratorios Boiron, empresa de prestigio internacional en el campo de la homeopatía, y que cumple con los requisitos legales nacionales e internacionales para la elaboración y distribución de productos homeopáticos. Los laboratorios Boiron se encargaron de que tanto el acondicionamiento, como el envasado, la presentación y el etiquetado fueran acordes a los requerimientos europeos (“Good Manufacturing Practice”). Las etiquetas incluían el número de protocolo, el número de lote, el código del paciente, la fecha de caducidad y el nombre de la promotora.

6.8. ESQUEMA DE VISITAS

El esquema a seguir durante el estudio fue de 3 visitas presenciales (1ª visita de selección, 2ª visita y 3ª visita) y una 4ª visita telefónica (*Gráfico 4*). En todas ellas se trabajó sobre un cuaderno de recogida de datos para recopilar la información del estudio.

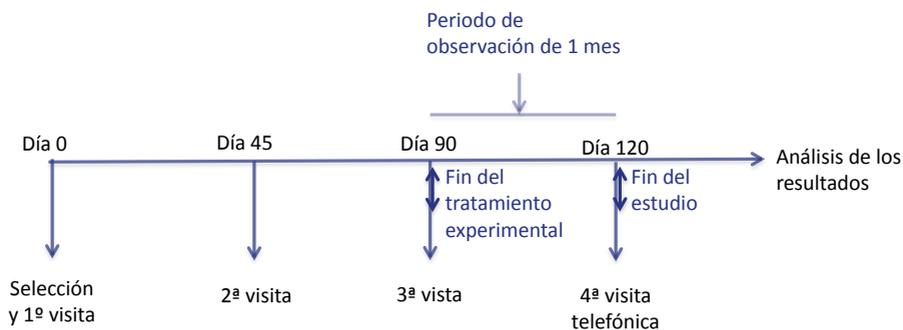


Gráfico 4: Esquema de las visitas durante el ensayo clínico.

Para cada una de las dos primeras visitas, los investigadores contaban con sobres herméticamente cerrados identificados sólo con el código del ensayo, la documentación del estudio (consentimiento informado, cuaderno de recogida de datos, y volante para recoger la máquina de aerosoles) y la medicación del estudio (tubos de homeopatía-placebo y recetas para la medicación de los aerosoles). El cuaderno de recogida de datos incluía las variables administrativas, sociodemográficas y clínicas basales, además de las variables de resultado principales y secundarias (*Tabla 2*). Las variables de resultado siempre eran recogidas por el mismo investigador.

Administrativas	Sociodemográficas	Clínicas	De resultado principal	De resultado secundarias
Código de EC (nº identificativo)	Edad, sexo	Nº OMA el último año	OPN positiva o negativa	TMN: clasificación de Jerger
Teléfonos de contacto	Vacunación anti-pneumocócica	Nº IVRA el último año		Episodios de OMA, mastoiditis aguda y/o perforaciones timpánicas
	Guardería reciente (≤ 2 años)	Tipo de respiración (nasal o bucal)		Absentismo escolar
	Fumador pasivo			AA y/o RA
	Absentismo escolar el último año			Cumplimiento terapéutico.

Tabla 2: Variables recogidas en el ensayo clínico. EC: ensayo clínico, OMA: otitis medias agudas, IVRA: infecciones de vías respiratorias altas, OPN: otoscopia neumática, TMN: timpanometría, AA: acontecimiento adverso, RA: Reacción adversa.

Una vez que los pacientes eran seleccionados en la 1ª visita, se adjudicó el tratamiento a realizar, según el plan de enmascaramiento. En esta 1ª visita (V1) se recogieron las variables administrativas, sociodemográficas, clínicas y de resultado en el cuaderno de recogida de datos. Se realizó una 2ª visita (V2) de revisión a los 45 días del estudio, para valorar las variables clínicas y de resultado y para entregarles el último sobre con la medicación homeopatía-placebo para los últimos 45 días del estudio. Posteriormente se realizó una 3ª y última visita presencial (V3) a los 90 días de iniciado el tratamiento de investigación, donde se recogieron nuevamente las variables clínicas y de resultado del estudio. Tras esta 3ª visita se dio por terminado el tratamiento de investigación. Finalmente, al mes de estar sin tratamiento, se realizó una 4ª visita telefónica (V4), donde la promotora del estudio se puso en contacto con los familiares de los pacientes, para valorar posibles AA ocurridos, así como la aparición

de OMA u OS, que hubieran sido diagnosticadas por ORL o por pediatría de atención primaria durante este mes posterior a la finalización del tratamiento.

Todas las visitas fueron monitorizadas por la empresa de investigación externa, es decir la empresa cotejó los datos recogidos en cada una de las visitas de los pacientes incluidos en el estudio, con el objetivo de monitorizar al 100% de los pacientes.

6.9. MEDIDA DE LAS VARIABLES DE RESULTADO

Tanto las variables principales como las secundarias se han medido por medio de la OPN.

Se han tenido en cuenta individuos y no oídos como unidad de medida, con el fin de facilitar el análisis estadístico. No obstante, aunque un oído estuviera sano y el otro no, se ha considerado al individuo como enfermo. La interpretación de los resultados de la OPN es la siguiente:

- Negativa (ausencia de motilidad timpánica): Presencia de OS
- Positiva (presencia de motilidad timpánica): Ausencia de OS

Para estudiar la evolución de los resultados en los 3 meses de tratamiento a través de la OPN en cada una de las tres visitas, se creó una nueva variable que denominamos cambio de la OPN. La variable cambio presenta 4 resultados posibles:

- De OPN negativa a OPN positiva (OS curada)
- OPN negativo sin cambio (permanece la OS)
- De OPN positiva a OPN negativa (recurrencia de la OS)
- OPN positiva sin cambio (permanece sin OS)

Asimismo, hay que tener presente que el periodo entre V1 y V3 corresponde al tiempo entre la primera visita basal y la última, donde el paciente ha realizado el tratamiento completo de 3 meses. A este periodo lo hemos denominado “curación”. Entre V2 y V3 se pretende estudiar el concepto de “recurrencia”. Es decir, cuantos oídos habiéndose curado (OPN positiva en V2) han recurrido (OPN negativa en V3).

6.10. CRITERIOS DE ABANDONO Y/O RETIRADA

Los criterios de abandono y/o retirada del estudio que se han tenido en cuenta a la hora del cálculo de los resultados finales del estudio (análisis por intención de tratar), fueron los siguientes:

- Indicación de adenoidectomía y/o DTT, según criterios de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía Cérvico-facial de 2006⁵⁰.
- Intercurrencia con AA moderada o severa, que obligaba a la salida del estudio por parte del paciente y a romper el ciego en caso necesario.
- Retirada del consentimiento informado por parte de uno de los dos tutores o familiares.
- Pérdida en el seguimiento.
- Utilización de medicación prohibida (corticoides orales o en suspensión, broncodilatadores, antihistamínicos o mucolíticos) en el estudio, ya sea por indicación de los investigadores o por indicación de otro facultativo.
- Necesidad de modificar las dosis de los tratamientos de investigación.

6.11. ANÁLISIS DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

El cumplimiento del tratamiento se valoró en cada una de las visitas del estudio, recogiendo los envases de la medicación en aerosoles y los tubos vacíos de homeopatía-placebo. El cumplimiento del tratamiento quedó reflejado en el cuaderno de recogida de datos para su posterior análisis estadístico. Se consideró que el tratamiento de investigación había sido completado cuando el paciente consumió un mínimo del 70% del mismo. La dosis de seguridad del tratamiento fue considerada como al menos una dosis del tratamiento administrado.

6.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo respetando la asignación aleatoria, “análisis por intención de tratar” para evitar la influencia de sesgos de desgaste. Se consideraron todos los acontecimientos que ocurrieron después de la aleatorización del tratamiento, independientemente de cuándo ocurrieron o de cómo se administró realmente el tratamiento. Con ello se pretendía conseguir una estimación del efecto de cada uno de los tratamientos más cercana a lo que presumiblemente ocurriría en la práctica clínica, donde también existen errores de diagnóstico o incumplimiento terapéutico.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio, calculando media y desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las categóricas. Al tratarse de un diseño de grupos paralelos, las diferencias entre los dos grupos de intervención se contrastaron con la t-Student en aquellas variables cuantitativas que seguían una distribución normal o el test de U-Mann-Whitney en caso de que no lo hicieran. Las variables categóricas se contrastaron por medio de la chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher cuando no se pudo aplicar el anterior. Para la determinación de la bondad de ajuste a la distribución normal se efectuó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En todos los contrastes se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$. En aquellas variables basales no homogéneas en ambos grupos de investigación, se realizaron modelos de regresión logística univariante y multivariante para hallar la OR ajustada y sin ajustar con su intervalo de confianza al 95%, con el fin de estimar el efecto del tratamiento sobre la variable principal y controlar así posibles factores de confusión.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el paquete informático estadístico SPSS V15 para Windows.

El protocolo de este estudio, así como las versiones anteriores, han sido aprobadas por el Comité de Ética del Complejo Hospitalario de Toledo así como por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. El presente estudio se llevó a cabo según la legislación vigente (Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero del 2004). Siguiendo las normas de buena práctica clínica en investigación recogidas en la Declaración de Helsinki, según las correcciones de la asamblea de la 59 Asociación Médica Mundial de Seúl del 2008. Toda información obtenida para dicho estudio ha sido tratada con absoluta confidencialidad, según lo previsto en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos.



7. RESULTADOS

7.1. DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN A LO LARGO DEL ESTUDIO.

Se seleccionaron un total de 97 pacientes, aunque tras un error en la fase de selección y un paciente que decidió abandonar el estudio, se reclutaron finalmente 45 pacientes en el grupo experimental (GE) y 50 en el grupo placebo (GP). En el gráfico 5 se analizan los motivos de retirada del estudio para cada uno de los dos grupos.

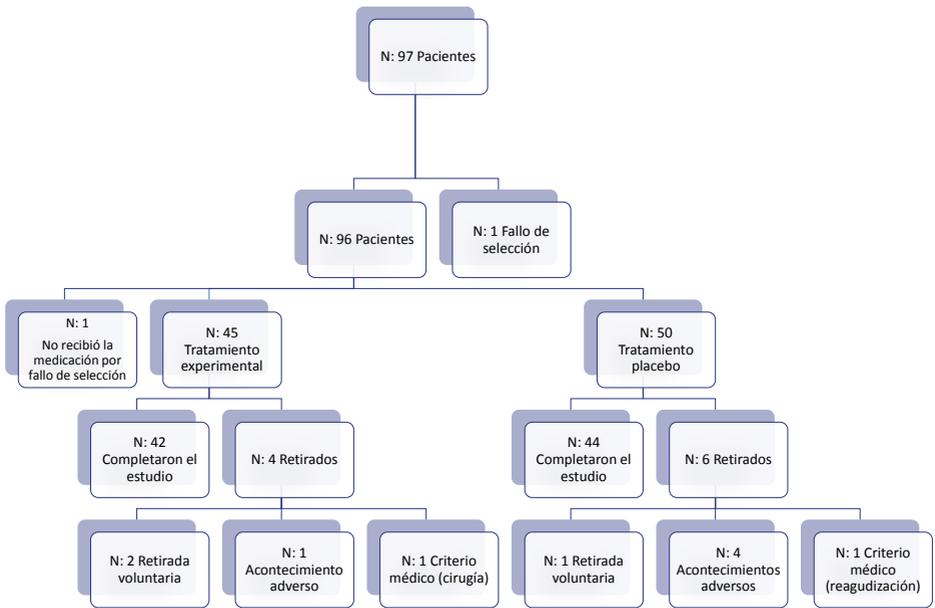


Gráfico 5: Diagrama de flujo de los pacientes a lo largo del estudio

7.2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS RECOGIDAS AL INICIO DEL ESTUDIO

Las variables clínicas que han sido estudiadas al inicio del estudio con el fin de analizar la homogeneidad de ambos grupos de investigación son:

1. Cuantitativas: edad, absentismo escolar, OMA, amigdalitis aguda e IVRA.
2. Categóricas: sexo, vacunación antineumocócica, guardería reciente, fumador pasivo, tipo de respiración y lateralidad de la OS.

A continuación se muestran los resultados (*Tabla 3*) obtenidos del análisis descriptivo para cada una de las variables basales nombradas, así como la comparación entre las medias o porcentajes obtenidas por grupo de tratamiento.

	Grupo experimental	Grupo placebo	p
Tamaño Muestral	46	50	
Edad (meses)	44,71 (DE 19,36)	41,14 (DE 17,90)	0,349
menos de 2 años	23,9%	32,0%	32,0%
2-4	41,3%	48,0%	48,0%
4-6	28,3%	16,0%	16,0%
6-8	6,5%	4,0%	4,0%
Absentismo escolar (días)	4,83 (DE 7,94)	9,58 (DE 13,04)	0,035
OMA (nº/año)	2,23 (DE 2,64)	3,86 (DE 3,86)	0,018
Nº IVRA/año	1,50 (DE 2,12)	0,92 (DE 1,65)	0,137
Vacunación antineumocócica positiva	63%	64%	0,923
Guardería reciente (≤2,5 años)	41,30%	38%	0,741
Fumador pasivo	19,60%	30%	0,238
Lateralidad			0,876
OS unilateral	35%	65%	
OS bilateral	38%	62%	
Respiración			0,206
Nasal	61%	39%	
Bucal	48%	52%	

Tabla 3: Variables basales (análisis descriptivo): p: diferencia estadística, OMA: otitis medias agudas, IVRA: infecciones de vías respiratorias altas.

Tanto en las medias y la desviación estándar para las variables cuantitativas, como las frecuencias y los porcentajes para las categóricas, no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas, por lo que podemos afirmar que los grupos eran homogéneos en el instante basal para todas las variables, salvo en el número de OMA ocurridas en el año precedente al inicio del estudio (OMAb) y en el número de días de absentismo escolar basal (AEb), motivo por el cual se realizó un ajuste basal para dichas variables, con el fin de estimar el efecto del tratamiento sobre la variable principal de eficacia “curación” y la variable “recurrencia”. Se aplicaron modelos de regresión logística multivariante

en el caso de las OMAb. Como medida de resultado se obtiene la OR con su intervalo de confianza al 95%, sin ajustar y ajustado. Asimismo, para calcular el efecto del tratamiento sobre la variable días de AEB se aplicaron modelos de modelos de regresión binomial negativa. Se descartó usar modelos de regresión de Poisson porque existe una alta sobredispersión en la distribución de los días de absentismo, debido a un alto número de ceros.

7.2.1. RESULTADOS DEL AJUSTE BASAL PARA LA OMAb EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

Se realizó el análisis de regresión logística para averiguar si el hecho que el GE presentara al inicio del estudio menor número de OMAb que el GP (2,23 vs 3,86), podía interferir en la variable principal de eficacia del tratamiento homeopático. Con éste método se calcula la Odd’s Ratio (OR) sin ajustar y ajustada. Observamos que tanto la OR ajustada como la OR sin ajustar son de la misma magnitud, 1,23 vs 1,16 en el caso de curación y 0,39 vs 0,4 en el caso de recurrencia, por lo que se descarta un posible efecto de confusión del desajuste basal entre ambos grupos de tratamiento para las OMAb. (Tabla 4)

Eficacia / OMAb	Fármaco experi- mental	Placebo	Test chi- cuadrado	OR sin ajustar	OR ajustada
N	42	44			
Curación	26 (61.9%)	25 (56.8%)	0.631	1.23 (IC95%: 0.52 - 2.93)	1.16 (IC95%: 0.46 - 2.89)
				p=0.631	p=0.571
Recurrencia	2 (4.8%)	5 (11.4%)	0.434	0.39 (IC95%: 0.07 - 2.13)	0.4 (IC95%: 0.07 - 2.43)
				p=0.277	p=0.322

Tabla 4: Ajuste basal para OMAb. Odds ratio (OR) experimental/placebo ajustada mediante regresión logística. OMA: otitis media aguda basal

7.2.2. RESULTADOS DEL AJUSTE BASAL PARA EL AEb EN AMBOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

De la misma manera se ha realizado un análisis de regresión binomial negativa para comprobar si el hecho de que ambos grupos de tratamiento no eran homogéneos al inicio, para la variable AEb (4,8 días en el GE y 9,6 días en el GP), pudiera interferir en la variable principal de eficacia del tratamiento homeopático. A diferencia de lo que ocurría en el caso del desajuste basal de las OMAb, en este caso sí se observa un posible efecto de confusión (OR sin ajustar 0.6 vs OR ajustada 0.36). Se tendrá en cuenta para el análisis de una de las hipótesis secundarias en relación con el absentismo escolar durante el ensayo clínico (AEc). (Tabla 5)

Eficacia/AEb (días)	Fármaco experimental	Placebo	Test de U Mann Whitney	OR sin ajustar	OR ajustada
N	43	44			
Mediana	0	0	0.11	0.6 (IC95%: 0.26 - 1.43)	0.36 (IC95%: 0.06 - 2.28)
Rango intercuartil	0-0	0-0			
Rango	0-28	0-30)		p=0.593	p=0.277

Tabla 5: Ajuste basal para AEb. Odds ratio (OR) experimental/placebo ajustada mediante regresión binomial negativa. AEb: Absentismo escolar basal

7.3. RESULTADO PRINCIPAL DE EFICACIA

En la *tabla 6* se muestran los resultados del cambio de la medida de OPN que presentaron los sujetos entre las distintas visitas. Al comparar los grupos en estudio no se halló asociación significativa entre la proporción de pacientes que cambiaron de positivo a negativo entre V2-V3 (recurrencia) y el tratamiento administrado (experimental o placebo). Igualmente, la asociación entre la proporción de OPN que cambió de negativa a positiva entre las V1-V3 (curación) y el tratamiento administrado tampoco fue significativa.

Visita	Grupo	Cambio en la OPN	Frecuencia	Tamaño muestral	Porcentaje	p
V1-V3 CURACIÓN	GE	<i>De negativo a positivo</i>	26	42	61,9	0,631
		Negativo sin cambio	16		38,1	
	GP	<i>De negativo a positivo</i>	25	46	56,8	
		Negativo sin cambio	19		43,2	
V2-V3 RECURREN- CIA	GE	De negativo a positivo	7	42	16,7	0,534
		Sin cambio	14		78,6	
		<i>De positivo a negativo</i>	2		4,8	
	GP	De negativo a positivo	7	44	15,9	
		Sin cambio	14		72,7	
		<i>De positivo a negativo</i>	5		11,4	

Tabla 6. Análisis evolutivo. Resultados del cambio de OPN en la población de individuos. GE: grupo experimental, GP: grupo placebo, OPN: otoscopia neumática, V1: 1ª visita, V2: 2ª visita, V3: 3ª visita

En el *gráfico 6* se representan los porcentajes correspondientes a la proporción de individuos que curaron al final del estudio. Se observa que el 61,9% de los individuos que siguieron el tratamiento experimental curaron mientras que lo hicieron el 56,8% de los pacientes tratados con placebo (V1-V3).

En cuanto a la recurrencia, el 11,4% de los pacientes tratados con placebo presentó recurrencia entre la V2 y la V3 y tan sólo el 4,8% de los pacientes tratados con los fármacos experimentales habían recurrido al final del estudio. (*Gráfico 7*)

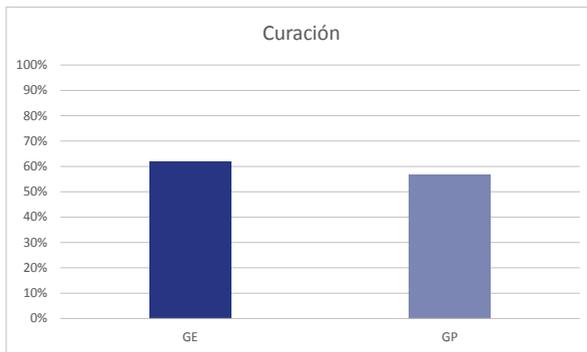


Gráfico 6: Resultados (porcentaje) de curación en la población de individuos entre la 1ª y la 3ª visita. GE: grupo experimental, GP: grupo placebo

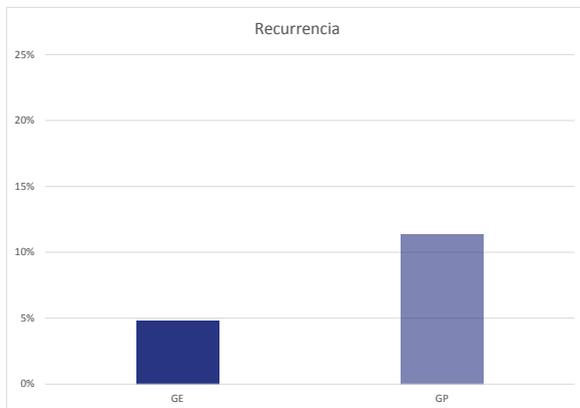


Gráfico 7: Resultados (porcentaje) de recurrencia en la población de individuos entre la 2ª y la 3ª visita. GE: grupo experimental, GP: grupo placebo.

7.4. RESULTADOS SECUNDARIOS

7.4.1. ABSENTISMO ESCOLAR POR PROCESO OTOLÓGICO AGUDO:

Para poder comparar los días de AEc, y puesto que los grupos estaban muy dispersos, se creó una nueva variable con los datos agrupados según hayan faltado: 0 días, 1-7 días y >7 días. Aunque hubo menor AEc en el GE durante los tres meses de tratamiento, 91% frente al de 77% del GP, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.266$) (Tabla 7).

		Absentismo escolar durante el ensayo clínico			Total
		No ha faltado	Ha faltado 1-7 días	Ha faltado >7 días	
Fármaco experimental	Pacientes	39	2	2	43
	%	90,7%	4,7%	4,7%	100,0%
Placebo	Pacientes	34	6	4	44
	%	77,3%	13,6%	9,1%	100,0%
Total	Pacientes	73	8	6	87
	%	8,9%	9,2%	6,9%	100,0%

Tabla 7: Días (reagrupados) de absentismo escolar por causas otológicas durante el ensayo clínico. (Prueba exacta de Fisher $p: 0,266$)

Absentismo escolar durante el ensayo clínico

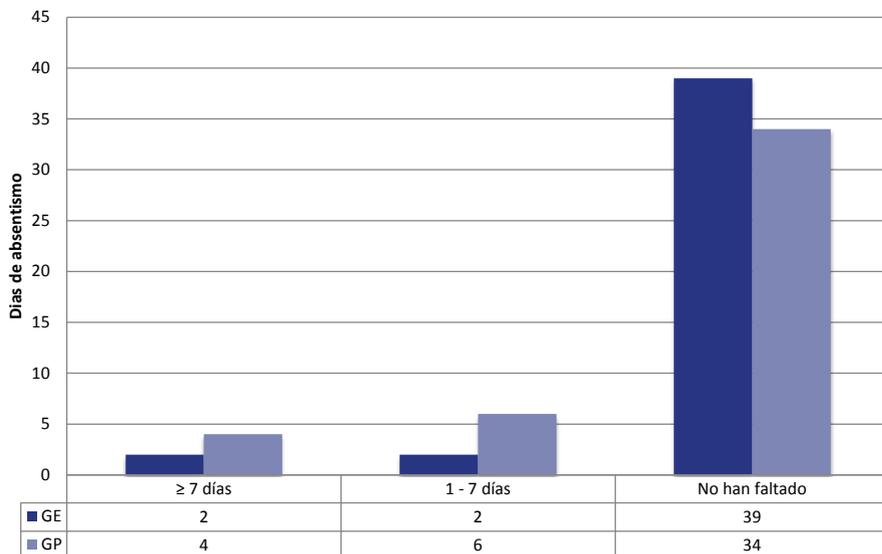


Gráfico 8: *Absentismo escolar por causas otológicas durante el ensayo clínico. (Prueba exacta de Fisher p: 0,266)*

Debido a que esta variable no era homogénea entre ambos grupos al inicio del estudio ni al haber realizado el ajuste basal inicial, decidimos efectuar una regresión logística multivariante para analizar el efecto del tratamiento experimental sobre el AEc, e intentar controlar de esta manera el posible factor de confusión. Este análisis del efecto del tratamiento sobre el AEc, lo hemos trabajado comparando el número de días entre tratamientos con modelos de Poisson (univariante y multivariante). Pero viendo que hay pocos niños con AEc, hemos decidido realizar dicho análisis de ajuste sobre la variable absentismo si/no y estimar las OR con modelos de regresión logística. La OR ajustada y sin ajustar son de la misma magnitud (0.35 vs 0.38), por lo que se descarta un posible efecto de confusión sobre el resultado sin ajustar (Tabla 8).

7

Eficacia/AEc (si/no)	Fármaco experimental	Placebo	Test chi-cuadrado	OR sin ajustar	OR ajustada
N	42	44			
Curación	26 (61.9%)	25 (56.8%)	0.631	1.23 (IC95%: 0.52 - 2.93)	1.16 (IC95%: 0.46 - 2.89)
				p=0.631	p=0.571
Recurrencia	2 (4.8%)	5 (11.4%)	0.434	0.39 (IC95%: 0.07 - 2.13)	0.4 (IC95%: 0.07 - 2.43)
				p=0.277	p=0.322
Absentismo	4 (9.3%)	10 (22.7%)	0.088	0.35 (IC95%: 0.1 - 1.21)	0.38 (IC95%: 0.11 - 1.4)
				p=0.098	P=0.147

Tabla 8: Regresión logística multivariante del absentismo escolar durante el ensayo clínico. Odds ratio (OR) experimental/placebo ajustada.

7.4.2. COMPLICACIONES OTOLÓGICAS: OMAc, MASTOIDITIS Y PERFORACIONES TIMPÁNICAS

EPISODIOS DE OMA DURANTE EL ENSAYO CLÍNICO (OMAc).

En el *gráfico 9* se presentan los episodios totales de OMAc durante el estudio y su frecuencia. Se observa que sólo un paciente presentó 4 episodios y pertenecía al GP. Dos pacientes de GE y uno del GP presentaron 3 episodios. Dos pacientes del GE y cuatro del GP presentaron 2 episodios y 6 pacientes del GE y 8 del GP presentaron un solo episodio. El resto de los pacientes (33 GE y 31 GP) no presentaron episodios de OMA. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en estudio, aunque el número de episodios de OMAc fue superior en el GP con respecto al GE.

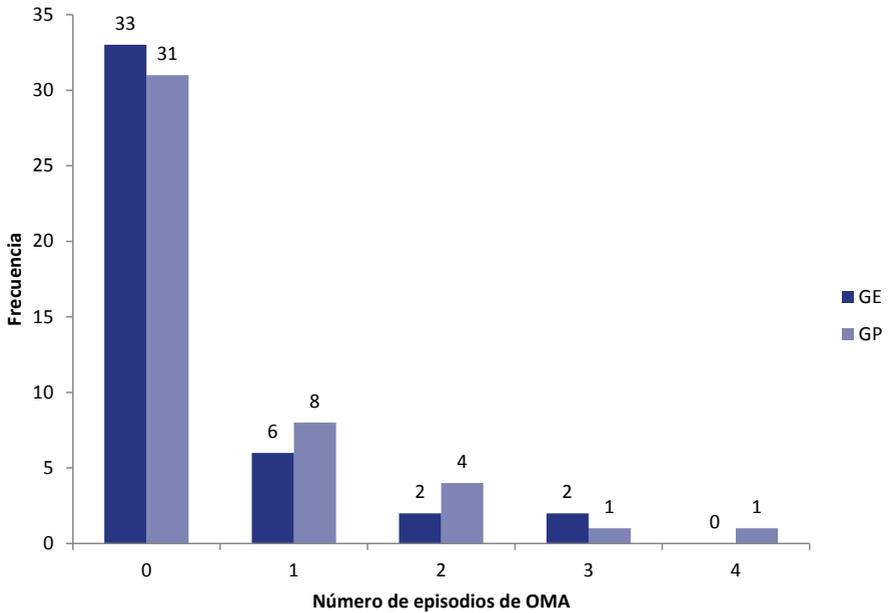


Gráfico 9: Frecuencia de episodios de OMA totales durante el ensayo clínico. ($p:0,35$).
 GE: grupo experimental y GP: grupo placebo

EPISODIOS DE MASTOIDITIS AGUDA DURANTE EL ESTUDIO

No se ha producido ningún episodio de mastoiditis aguda.

EPISODIOS DE PERFORACIÓN TIMPÁNICA DURANTE EL ESTUDIO

Sólo se han hallado episodios únicos de perforaciones; 2 pacientes presentaron 1 episodio en el GE y 1 paciente del GP.

7.5. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD: ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Para evaluar la seguridad se recogieron los AA a lo largo del estudio y se estudió la relación con los medicamentos en investigación. En el *gráfico 10* se detallan todos los acontecimientos no otológicos ocurridos durante el estudio. Sólo dos AA parecían estar relacionados con la medicación de la investigación (paciente 67, nerviosismo y paciente 170, vómitos) ya que durante el proceso se retiró la medicación y el AA remitió. Ambos pacientes pertenecían al grupo placebo, por tanto no se ha producido ninguna reacción adversa leve relacionada con los tratamientos en experimentación.

Acontecimientos adversos leves

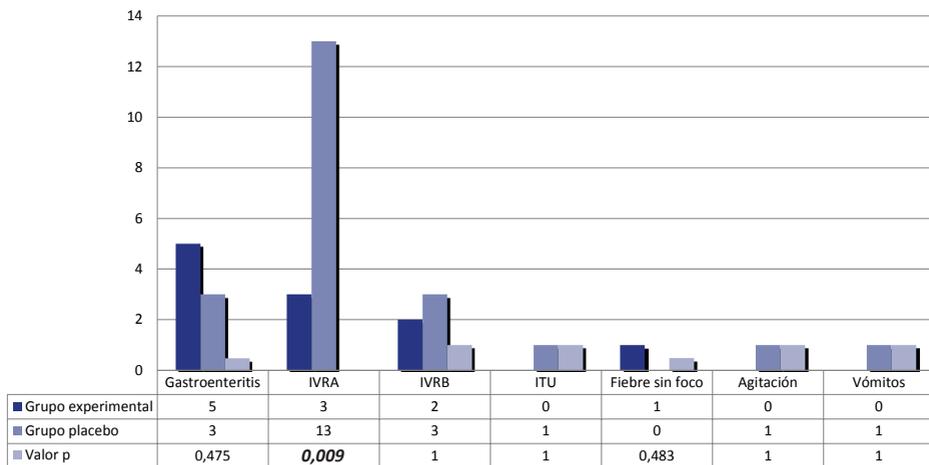


Gráfico 10. Análisis de seguridad: AA leves

IVRA: infecciones de vías respiratorias altas (laringitis, faringitis, amigdalitis), IVRB: infecciones de vías respiratorias bajas (bronquitis, bronquiolitis) e ITU: infección del tracto urinario.

Tras el análisis comparativo de los episodios de IVRA en el GE y en el GP sobre el total de los episodios se halló un total de 16 IVRA, 3 en el GE y 13 en el GP (*gráfico 10*). Se realizó la prueba de chi-cuadrado para contrastar la hipótesis de que las variables número de episodios

de IVRA y grupo de tratamiento eran independientes. Se obtuvo una significación estadística de 0,009. Por lo tanto, para una significación menor 0,05 se rechaza la hipótesis de independencia entre el grupo de tratamiento y el número de episodios de IVRA, considerando que sí que son estadísticamente significativos los hallazgos encontrados (*Tabla 9*).

Grupo		SI IVRA	NO IVRA	TOTAL
GE	Número	3	39	42
	% dentro del grupo	7,10%	92,90%	100%
GP	Número	13	32	45
	% dentro del grupo	28,90%	71,10%	100%
Total	Número	16	71	87
	% dentro del grupo	18,40%	81,60%	100%

Tabla 9: Tabla de contingencia para Infecciones de vías respiratorias bajas. Análisis con el test de chi-cuadrado. p: 0,009. GE: grupo experimental, GP: grupo placebo, IVRA: Infecciones de vías respiratorias bajas.

Se produjeron 3 acontecimientos adversos graves, ninguno relacionado con los tratamientos en investigación (*Tabla 10*).

Código paciente	Grupo de investigación	Acontecimiento Adverso	Criterio de Gravedad	Intensidad	Resultado
56	Experimental	Bronquiolitis y neumonía	Hospitalización	Moderada	Recuperado sin secuelas
77	Placebo	Neumonía y Asma	Hospitalización	Moderada	Recuperado sin secuelas
114	Experimental	Broncoespasmo	Hospitalización	Moderada	Recuperado sin secuelas

Tabla 10. Acontecimientos adversos graves ocurridos en el estudio.

Tras analizar los AA ocurridos durante el estudio se demuestra que ninguno tuvo relación con los tratamientos en investigación.

7.6. MEDIDAS DE CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

El cumplimiento con el tratamiento en estudio se evaluó mediante el recuento de los envases llenos y vacíos de la medicación (homeopatía-placebo y tratamiento de aerosoles) del estudio que los pacientes entregaban en cada visita. Se comprobó la medicación de cada paciente por separado y se monitorizaron con la empresa de investigación externa el 100% de los pacientes. Según el protocolo del estudio, se consideró que el paciente debía tener un cumplimiento de al menos el 70% del tratamiento. Todos los pacientes cumplieron con el tratamiento según las condiciones del protocolo.

8. DISCUSIÓN

8.1. OBJETIVO PRINCIPAL: EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE INVESTIGACIÓN EN LA OS INFANTIL.

En la presente tesis se investigó la eficacia de la homeopatía, concretamente *Agraphis Nutans 5CH*, *Thuya Occidentalis 5CH*, *Kalium Muriaticum 9CH* y *Arsenicum Iodatum 9CH*, como coadyuvante al tratamiento con aerosoles en la otitis secretora infantil, mediante un ensayo clínico hospitalario aleatorizado y randomizado.

El 61,9% de los individuos que siguieron el tratamiento experimental curaron frente al 56,8% de los pacientes tratados con placebo. No obstante al comparar los grupos en estudio, no se halló una diferencia estadísticamente significativa, por lo que no podemos atribuir una eficacia demostrada con el tratamiento homeopático utilizado, (*Agraphis Nutans 5CH*, *Thuya Occidentalis 5CH*, *Kalium Muriaticum 9CH* y *Arsenicum Iodatum 9CH*), como coadyuvante al tratamiento con aerosoles en la otitis secretora infantil.

Como hemos recalcado en la introducción, una de las dificultades con las que nos podemos encontrar en el manejo inicial de las OS es su diagnóstico. El diagnóstico de esta enfermedad puede verse influenciado no sólo por el método diagnóstico escogido (otoscopio simple, otoscopio neumático, timpanometría, microscopio óptico) o la combinación de éstos, sino también por el observador. La variabilidad diagnóstica inter e intra observador existe³³, por ello en nuestro estudio las 3 visitas presenciales del paciente han sido realizadas siempre por el mismo clínico. Igualmente, apoyados por las guías clínicas internacionales, hemos escogido el OPN para medir nuestra variable principal^{3-5,33}. Todas las guías clínicas internacionales apoyan su recomendación hasta en un grado A, mucho mayor que con otros métodos diagnósticos. Creemos

que el OPN, además de ofrecer las ventajas visuales del otoscopio convencional como el color, la textura o la relación con el mango del martillo, nos ofrece la posibilidad adicional de mover o no la membrana timpánica, con una visión directa, al contrario que la timpanometría que se realiza a ciegas. A pesar de ello, también creemos en las dificultades técnicas que puede llegar a ocasionar la utilización del OPN, como es la necesidad de ocluir completamente el conducto auditivo externo o la necesidad de ausencia de cerumen^{4,7}. Además esta herramienta diagnóstica no siempre está disponible en todos los centros, no solo en Atención Primaria Pediátrica, sino en los propios centros especializados en Otorrinolaringología.

Al medir la eficacia clínica de la homeopatía utilizada, (*Agraphis Nutans* 5CH, *Thuya Occidentalis* 5CH, *Kalium Muriaticum* 9CH y *Arsenicum Iodatum* 9CH), en las OS con el OPN hemos querido unificar los casos, es decir, realizar el estudio por individuo en lugar de por oído, para facilitar el análisis estadístico. Para ello, siempre que uno de los dos oídos estuviera enfermo (OPN negativa) se ha considerado al paciente enfermo. Creemos que con esta medida no sólo se ha simplificado el análisis, sino también hemos sido más restrictivos, ya que aunque sólo un oído estuviera enfermo, se han considerado a los dos como tal. En cualquier caso, en los niños, la bilateralidad suele ser lo más frecuente, como se demuestra en los datos recogidos al inicio del estudio donde el porcentaje de niños con OPN negativa bilateral es mayor que el de OPN negativa unilateral, 65% vs 35% en el GE frente al 62% vs 38% en el GP.

Con este estudio hemos querido comparar dos opciones de tratamiento para las OS, uno de ellos incluyendo el tratamiento homeopático con *Agraphis Nutans* 5CH, *Thuya Occidentalis* 5CH, *Kalium Muriaticum* 9CH y *Arsenicum Iodatum* 9CH. El 62% de los pacientes en el GE y el 56% en el GP curaron (de OPN negativa en V1 a OPN positiva en V3) a lo largo de los 3 meses de tratamiento. Los porcentajes son muy similares entre los dos grupos de investigación, con una diferencia próxima al 6%. Esto

nos demuestra que no podemos atribuir un efecto terapéutico válido al tratamiento homeopático utilizado con *Agraphis Nutans* 5CH, *Thuya Occidentalis* 5CH, *Kalium Muriaticum* 9CH y *Arsenicum Iodatum* 9CH, no sólo por no haber alcanzado significación estadística, sino también porque la tasa de resolución para la OS en el GE ronda el 50-60% , muy similar a la tasa de resolución espontánea, estimada actualmente en el 28-42% en los primeros 3 meses⁶ y en el 95% a lo largo del primer año^{36,51}.

No hemos encontrado otros estudios clínicos aleatorizados y doble ciego en OS con homeopatía con los que comparar nuestros resultados. No obstante existe un estudio realizado en India con un tamaño muestra limitado que evalúa al igual que el nuestro, la eficacia de la homeopatía en el tratamiento de las otitis medias, pero concretamente en OMA, no en OS. En el estudio se incluyeron 81 pacientes con OMA diagnosticados por medio de una escala de severidad para la OMA y la exploración otoscópica. 41 pacientes recibieron antipiréticos y/o analgésicos y 40 pacientes recibieron homeopatía (*Pulsatilla Nigricans*, *Mercurius Solubilis*, *Silicea*, *Chamomilla*, *Lycopodium Clavatum* y *Sulphur*). Al tercer día de seguimiento, si sólo se observaba una mejora inferior al 50% se prescribían antibióticos. Al igual que nosotros no encontraron diferencias significativas entre los grupos, para las variables principales, pero en el grupo homeopático solo un 25% de los pacientes requirió antibióticos para resolver el cuadro de OMA⁴³.

Otro de los aspectos importantes a considerar si hablamos de eficacia es el aspecto de la recurrencia. La OS en la población infantil como hemos mencionado anteriormente tiene una alta prevalencia y una alta recurrencia. Por dicho motivo también hemos querido analizar el concepto “recurrencia” en este estudio. La recurrencia la hemos considerado entre la V2 y V3, es decir; cuántos de los niños que se habían curado con su tratamiento en V2 (OPN positiva) ha recurrido en V3 (OPN negativa). En el GE la recurrencia, dentro del periodo comentado,

alcanzó el 4,8% y en el GP fue del 11,4%. Aunque inicialmente podríamos considerar que hay una diferencia de casi el doble de casos en el GP respecto del GE, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Además, la tasa de recurrencia de OS analizada en otros estudios se estima en un 30-40% dentro del primer año. Quizás nuestra tasa de recurrencia alcanzada es mucho menor que la hallada en publicaciones similares, pero la nuestra está realizada sobre 3 meses de seguimiento y no sobre un año como ocurre en la mayoría de los estudios publicados⁵².

8.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS: ABSENTISMO ESCOLAR Y COMPLICACIONES OTOLÓGICAS

8.2.1. ABSENTISMO ESCOLAR

No podemos dejar de considerar el absentismo escolar basal (AEb), para analizar una de nuestras hipótesis secundarias, con el absentismo escolar durante el ensayo clínico (AEc), ya que el AEb no era homogéneo inicialmente. Tras el análisis de regresión logística multivariante de AEc, para ajustar dicha diferencia basal, se concluyó que el posible motivo de este desajuste basal era pacientes puntuales con muchos más días de AEb en el GP. El rango va de 0 hasta 28 días en el GE y hasta 30 en el GP, con una media y una mediana próxima a 0 para los dos grupos.

Debido a que los datos estaban muy dispersos, se realizó el análisis de forma agrupada del AEc, observando que el 90% de los pacientes del GE no faltó ningún día al colegio por motivos otológicos durante el estudio respecto al 77% del GP, sin que la diferencia fuera significativa ($p: 0,266$). Además si analizamos los niños que faltaron al colegio vemos que 2 pacientes en el GE y 6 en el GP faltaron menos de 1 semana, y 2 pacientes en el GE y 4 en el GP faltaron más de 7 días al colegio por motivos otológicos.

Para comparar estos resultados con lo publicado en la bibliografía reciente, debemos analizar la media de días de AEc, si bien hablar de media de días en grupos donde hay pacientes aislados con muchos días de absentismo, no sería lo más correcto. La media de días de AEc en el GE fue de $1,14 \pm 4,59$ días y en el GP de $1,88 \pm 5,44$ días. Como vemos son más o menos similares a los 2,5 días publicados por el equipo de Heidemann en 2014⁵¹, quien realizó un estudio observacional, por medio de un cuestionario de calidad de vida, basado en los cuestionarios de Boruk⁵³, cumplimentado por los padres de niños que sufrían procesos otológicos crónicos (OMA y OS recurrentes) para valorar el antes y el

después de una intervención con DTT⁵¹. No obstante debemos resaltar que los 2,5 días de AEc de Heidemann están basados en el mes previo a la intervención con DTT y nuestros días de AEc están basados en los tres meses de tratamiento-placebo, quizás por dicho motivo la desviación estándar de nuestros grupos es mayor.

8.2.2. COMPLICACIONES OTOLÓGICAS: OMAc, MASTOIDITIS Y PERFORACIONES TIMPÁNICAS

Al igual que ocurría con el AEb, para analizar las OMA ocurridas durante el estudio (OMAc), tenemos que tener presente que este dato no era homogéneo basalmente para ambos grupos de tratamiento. Pero tras realizar el análisis de regresión logística se observó que dicho desajuste basal no interfería en el análisis de eficacia del tratamiento para ésta variable. Es decir este desajuste no se comportaba como un factor de confusión.

Si analizamos el número de OMAc en cada grupo de tratamiento vemos que la gran mayoría de los pacientes estudiados durante los 4 meses de seguimiento (3 meses de tratamiento y 1 mes de observación) no sufrieron episodios de OMA (33 pacientes en el GE y 31 pacientes en el GP), y sólo un paciente en el GP tuvo más de 3 episodios de OMA. No obstante es importante reseñar que este dato ha sido evaluado sólo en 4 meses de seguimiento y no en un año a la hora de compararlo con otros estudios publicados. Existen pocos estudios epidemiológicos nacionales al respecto, pero el equipo valenciano de Garcés-Sánchez analizó 1399 historias clínicas, en una cohorte retrospectiva, encontrando una media de 3 episodios de OMA/año en niños menores de 5 años⁸.

No se han observado mastoiditis durante todo el transcurso del ensayo clínico en ninguno de los dos grupos de intervención. Antes de la era antibiótica las mastoiditis secundarias a OMA representaban el 3-20% de los casos. Actualmente este porcentaje ronda el 2-0,24%.

Analizando otras posibles complicaciones en la evolución de las OS, como podrían ser las perforaciones timpánicas en el contexto de una OMA supurada, vemos que éstas sí han tenido lugar en ambos grupos de intervención. Han ocurrido 3 perforaciones timpánicas durante el estudio, 2 de ellas en pacientes del GE y 1 en un paciente del GP, secundarias a OMA supuradas.

8.2.3. ANÁLISIS DE SEGURIDAD: PACIENTES RETIRADOS DEL ESTUDIO Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

En el estudio hemos realizado un análisis por intención de tratar para conseguir una estimación más real, similar a lo que ocurriría en la práctica clínica, de cada uno de los tratamientos administrados. Es decir, el análisis ha tenido en cuenta los pacientes retirados del estudio.

Tal como se ve en el *gráfico 5* de resultados, en el GE se retiraron menos pacientes que en el GP, 4 vs 6. De estos pacientes retirados, uno de cada grupo (GE y GP) fue por criterio médico, necesidad de cirugía y reagudización de su proceso otológico respectivamente. La retirada voluntaria por parte de los familiares del paciente ocurrió en 2 ocasiones para el GE y en una ocasión en el GP. Los AA que conllevaron la retirada del estudio fueron también más frecuentes en el GP que en el GE, concretamente 4 vs 1.

Si tenemos en cuenta los AA leves no otológicos, éstos han sido más o menos similares en ambos grupos de investigación, excepto para los AA leves asociados a IVRA (amigdalitis, faringitis, laringitis), donde el GP sufrió más episodios que el GE, 13 vs 3 respectivamente. Por dicho motivo se realizó un test de contraste de hipótesis con chi-cuadrado para analizar este hallazgo casual, encontrando significación estadística ($p: 0.009$). Por lo tanto podríamos atribuir un factor protector del tratamiento homeopático administrado para las IVRA en la población estudiada. Tras analizar la bibliografía de la homeopatía utilizada,

relacionamos este posible efecto terapéutico al *Agraphis Nutans* utilizado en nuestro esquema terapéutico, puesto que éste sí que tiene este efecto descrito en la materia médica homeopática de los últimos 30 años actuando concretamente en el anillo de Waldeyer⁵⁴⁻⁵⁶.

Paralelamente, no se ha encontrado ninguna reacción adversa relacionada con el tratamiento experimental. Los únicos tres acontecimientos graves, que requirieron hospitalización, reportados a la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios por medio de los formularios del Sistema de Información sobre Eventos Adversos, fueron relacionados con enfermedades de las vías respiratorias bajas y no con procesos otológicos.

Desconocemos si la causa de dicha seguridad es el efecto placebo que tradicionalmente se le achaca a la homeopatía en disoluciones mayores de 12CH, donde bioquímicamente en la actualidad no se consigue determinar sustancias activas en la disolución. Además este campo está avanzando en la actualidad apoyado en el estudio de la medicina molecular de las nanopartículas, encargadas de activar inflamomas, “heat shock” proteínas o sensibilizar el sistema neuroendocrino e inmunomodulador. Éstas nanopartículas no son detectables en la actualidad con los métodos de laboratorio convencionales, pero se postula que el hecho de no ser capaces de detectarlas no quiere decir que no existan y que no tengan actividad biológica^{46,48,57}.

En conclusión y en concordancia con la bibliografía revisada, podemos concluir que el esquema terapéutico homeopático utilizado en nuestro protocolo es seguro para la población infantil estudiada^{29,46}.

8.3. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES Y CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

El tamaño muestral alcanzado durante el año 2013 fue de 97 pacientes en total, aunque finalmente por un error en la selección de pacientes (paciente que cumplía un criterio de exclusión), se aleatorizaron 96 pacientes. Y puesto que hubo un paciente que, tras ser incluido en el estudio, decidió abandonar éste antes de iniciar el tratamiento, conseguimos un tamaño muestral final de 95 pacientes, 45 pacientes para el GE y 50 pacientes para el GP. Deducimos, por lo tanto, que hubo una buena participación en la investigación por parte de los pacientes ya que sólo se han retirado un 10% de los mismos y en el protocolo de investigación se calculó una pérdida estimada del 15%. Sólo un 2% se produjo por retirada voluntaria de los familiares.

En nuestro estudio, tal como se describen en los resultados, el cumplimiento terapéutico ha sido evaluado en cada una de las visitas, teniendo en cuenta que todos los pacientes analizados han realizado al menos el 70% del tratamiento de investigación. Además se han monitorizado a través de una agencia externa el 100% de los pacientes incluidos en este estudio, por lo que consideramos que el estudio de seguridad ha sido llevado a cabo con el máximo rigor científico.

8.4. VARIABLES BASALES Y HOMOGENEIDAD EN AMBOS GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

Existen muchos factores etiopatogénicos en la otitis secretora infantil, algunos más claramente identificados como la relación con las IVRA, la prematuridad, la hipertrofia adenoidea, la disfunción tubárica, la predisposición alérgica, las malformaciones de la línea media craneal... etc. Otras posibles causas han justificado multitud de estudios a lo largo de los años, con resultados contradictorios; tales como la exposición al tabaco, el tipo de lactancia infantil administrada, el nivel socioeconómico o incluso la genética^{28,36,58}. En este estudio se han intentado controlar inicialmente, aquellas variables que al estar claramente relacionadas con la predisposición a la OS, debían distribuirse homogéneamente en ambos grupos de tratamiento para no comportarse como un factor de confusión, pero no en un intento de medir su posible asociación.

Por dicho motivo los criterios de exclusión son tan restrictivos, excluyéndose a pacientes con antecedentes de alergia, asma, sospecha de SAHS, tratamientos concomitantes con antihistamínicos, mucolíticos o corticoides, antecedentes de adenoidectomía y/o DTT. El hecho de ser tan restrictivos con los criterios de exclusión, ha limitado nuestro tamaño muestral, pero consideramos que ha aportado mayor validez interna a nuestro estudio.

Inicialmente se estudiaron aquellas variables clínicas que podrían interferir en la homogeneidad de ambos grupos, concluyendo que ambos grupos eran homogéneos basalmente para todas las variables, a excepción del número de OMAb y el número de días de AEB, ocurridos el año precedente. Por este motivo se realizó un ajuste basal mediante regresión logística para estas dos variables.

La edad es uno de los factores más importantes relacionados con la prevalencia de ésta enfermedad. Con un pico máximo comprendido

entre las edades de 2-5 años⁵⁸. La prevalencia declina a partir de los 6-7 años^{4,36}. Circunstancia que se correlaciona en nuestro estudio, donde la edad media de aparición fue de 44,71 (+/- 19,36) meses en el GE y de 41,14 (+/- 17,90) meses para el GP, es decir entorno a los 3-4 años de edad.

Por otro lado en nuestro EC se encontró una mayor prevalencia de OS en niños que en niñas tanto en el GE como en el GP (63% vs 37%) y (64% vs 36%) respectivamente. No obstante, ambos grupos eran homogéneos para dicha variable. Existen distintos estudios epidemiológicos con resultados similares, pero también otros donde la prevalencia era mayor en mujeres. Por dicho motivo no se considera clínicamente relevante^{28,36}.

En algunos estudios se ha postulado la posible relación entre la exposición temprana al humo del tabaco y la otitis secretora. Por ello se ha considerado si los pacientes reclutados eran fumadores pasivos^{28,36,58}. Basalmente esta variable se ha distribuido homogéneamente en ambos grupos de investigación (19,6% en GE y 30% GP). Aún así, existen otros autores que creen que no existe asociación entre ambas variables¹. Además, en otros estudios se ha demostrado que el control de posibles factores de riesgo como podría ser el tabaco, no disminuye la prevalencia de la OS³⁶.

La vacunación anti-neumocócica (Prevenar-13) se aprobó por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en diciembre del 2009, por lo tanto y en concordancia con los resultados obtenidos en nuestro estudio, la mayoría de los pacientes habían sido vacunados para los 13 serotipos de neumococo de ésta vacuna. Concretamente el 63% de los pacientes del GE y el 64% de los pacientes del GP. Dicha variable se distribuyó homogéneamente en cada grupo de investigación, lo cual nos permite afirmar que no se generó ningún factor de confusión respecto de la misma, puesto que el Prevenar-13 cubre el 80% de los serotipos que causan enfermedad neumocócica en niños menores de 5

años⁵⁹. Quizás el bajo número de pacientes que recibieron vacunación 13-valente de neumococo en nuestro estudio se deba a que hasta el 2016 la vacunación antineumocócica no estaba incluida en el calendario vacunal de la Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha, y ésta debía ser financiada por el paciente (Orden 28/01/2016 de la Consejería de Sanidad). No obstante desde la Asociación Española de Pediatría se insiste en que el impacto sobre la colonización de la nasofaringe se produce cuando la cobertura vacunal alcanza como mínimo el 65-75% de la población^{7,60}.

8.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de esta investigación, fue el problema para alcanzar un tamaño muestral mayor, si bien el único ensayo clínico aleatorizado y doble ciego con homeopatía en OMA con el que podemos comparar nuestro estudio tiene un tamaño muestral similar, aproximadamente 80 pacientes⁴³.

Este ensayo clínico es un estudio independiente, realizado por 5 investigadores. Estudio a coste cero para los mismos, donde éstos de manera altruista participaron del ensayo. No ha habido financiación privada o pública para los investigadores ni principales, ni para los colaboradores del estudio. Laboratorios Boirón, a través de la Universidad de Zaragoza ha participado de la financiación material de este estudio, es decir, material fungible (administrativo, otoscopios neumáticos, tratamientos homeopáticos-placebo) y logístico (financiación de las empresas de investigación externas que han participado del estudio), pero en ningún caso se ha financiado ni al Complejo Hospitalario de Toledo, ni a ninguno de los investigadores y/o colaboradores externos, con el fin de no interferir en los resultados hallados o analizados en esta tesis doctoral.

Es necesario recalcar que este estudio era un ensayo clínico hospitalario con unos criterios de inclusión-exclusión muy restrictivos, con una gran validez interna, pero que ha dificultado el reclutamiento. Sobre todo debido a que muchos de los niños con OS recurrentes asocian asma o algún tipo de alergia y estaban siguiendo tratamiento médico con corticoides, antihistamínicos o mucolíticos, motivo por el que no se los podía incluir en el estudio.

Para futuras investigaciones en el área de la homeopatía en la OS infantil, y puesto que nos encontramos ante una enfermedad con una prevalencia muy alta, creemos importante realizar ensayos clínicos multicéntricos con el fin de alcanzar un tamaño muestral mayor.



9. CONCLUSIONES

El tratamiento homeopático (*Agraphis Nutans 5CH*, *Thuya Occidentalis 5CH*, *Kalium Muriaticum 9CH* y *Arsenicum Iodatum 9CH*) durante 3 meses, como adyuvante al tratamiento con mucolíticos y corticoides en aerosoles en niños de 2 meses a 12 años con OS, no es eficaz, ni en términos de curación, ni en términos de disminución de la recurrencia.

El tratamiento homeopático (*Agraphis Nutans 5CH*, *Thuya Occidentalis 5CH*, *Kalium Muriaticum 9CH* y *Arsenicum Iodatum 9CH*), como adyuvante en la OS infantil durante un periodo de 3 meses, no ha demostrado disminuir la tasa de absentismo escolar por motivos otológicos agudos, ni el número de complicaciones otológicas asociadas a la OS.

Tras el análisis de seguridad realizado, podemos concluir que el tratamiento homeopático con *Agraphis Nutans 5CH*, *Thuya Occidentalis 5CH*, *Kalium Muriaticum 9CH* y *Arsenicum Iodatum 9CH* como coadyuvante al tratamiento con aerosoles para la OS, es un tratamiento seguro para la población estudiada.

El tratamiento homeopático con *Agraphis Nutans 5CH*, *Thuya Occidentalis 5CH*, *Kalium Muriaticum 9CH* y *Arsenicum Iodatum 9CH* como coadyuvante al tratamiento con aerosoles para la OS es útil en el manejo de las infecciones de vías respiratorias altas. Este resultado, ha sido un hallazgo casual del estudio que sugiere la realización de un estudio clínico específico sobre su posible utilidad clínica.



10. BIBLIOGRAFÍA

1. Martines F, Bentivegna D, Maira E, et al. Risk factors for otitis media with effusion: case-control study in Sicilian schoolchildren. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75(6): 754-9.
2. Management of children with otitis media: a summary of evidence from recent systematic reviews. : Hearing before the Journal of paediatrics and child health(2009).
3. Bull P. Surgical management of otitis media with effusion in children. Nice Guidelines. London. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008. Disponible en: <http://www.rcpch.ac.uk>.
4. Lee H-J, Park S-K, Choi KY, et al. Korean clinical practice guidelines: otitis media in children. *Journal of Korean medical science*. 2012;27(8): 835-48.
5. American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media. Otitis media with effusion. *Pediatrics*. 2004;113(5): 1412-29.
6. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope*. 2003;113(10): 1645-57.
7. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964-99.
8. Garcés-Sánchez M, Díez-Domingo J, Alvarez de Labiada T, et al.

Epidemiology and burden of acute otitis media in Valencia (Spain).
An Pediatr 2004;60(2): 125-32.

9. Midgley EJ, Dewey C, Pryce K, et al. The frequency of otitis media with effusion in British pre-school children: a guide for treatment. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2000 Dec;25(6): 485-91.
10. Daly KA, Hoffman HJ, Kvaerner KJ, et al. Epidemiology, natural history, and risk factors: panel report from the Ninth International Research Conference on Otitis Media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010;74(3): 231-40.
11. Trigilia Jm. Otites séromuqueuses. Encycl Med Chir Oto-rhinolaryngologie. Elsevier, Paris: 20-085-A-30, 2003, 12.
12. Hurst DS. The role of allergy in otitis media with effusion. Otolaryngol Clin North Am. 2011;44(3): 637-54.
13. Prados Castaño M, Sánchez González F, Paulino Herrera A, et al. Serous otitis media and allergy in our health district. Allergol Immunopathol. 2002;30(6): 315-8.
14. Avanzini AM, Castellazzi AM, Marconi M, et al. Children with recurrent otitis show defective IFN gamma-producing cells in adenoids. Pediatric Allergy Immunol. 2008;19(6): 523-6.
15. Swidsinski A, Göktas O, Bessler C, et al. Spatial organisation of microbiota in quiescent adenoiditis and tonsillitis. J Clin Pathol. 2007;60(3): 253-60.
16. Bernstein JM. Immunologic aspects of otitis media. Curr Allergy

Asthma Rep. 2002;2(4): 309-15.

17. Post JC, Hiller NL, Nistico L, et al. The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15(5): 347-51.
18. Gordon MA, Grunstein E, Burton WB. The effect of the season on otitis media with effusion resolution rates in the New York Metropolitan area. *Int J Pediat Otorhinolaryngol.* 2004;68(2): 191-5.
19. Cinamon U. The growth rate and size of the mastoid air cell system and mastoid bone: a review and reference. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(6): 781-6.
20. Doyle WJ. The mastoid as a functional rate-limiter of middle ear pressure change. *Int J Pediat Otorhinolaryngol.* 2007;71(3):393-402.
21. Swarts JD, Alper CM, Luntz M, et al. Panel 2: Eustachian tube, middle ear, and mastoid--anatomy, physiology, pathophysiology, and pathogenesis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(4 Suppl): E26-36.
22. Takasaki K, Takahashi H, Miyamoto I, et al. Measurement of angle and length of the eustachian tube on computed tomography using the multiplanar reconstruction technique. *Laryngoscope.* 2007;117(7): 1251-4.
23. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, et al. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children?. *Laryngoscope.* 2002;112(11): 1930-4.

24. Gomaa MA, Karim ARAA, Elsherbeny YM. Role of immunoglobulin E and gastro-esophageal reflux disease in the development of otitis media with effusion. *Otolaryngol Pol.* 2013;68(3): 119-23.
25. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.*2004;113(5): 832-6.
26. Hurst DS. Efficacy of allergy immunotherapy as a treatment for patients with chronic otitis media with effusion. *Int J Pediat Otorhinolaryngol.* 2008;72(8): 1215-23.
27. Best D. From the American Academy of Pediatrics: Technical report--Secondhand and prenatal tobacco smoke exposure. *Pediatrics.* 2009;124(5): e1017-44.
28. Erdivanli OC, Coskun ZO, Kazikdas KC, et al. Prevalence of Otitis Media with Effusion among Primary School Children in Eastern Black Sea, in Turkey and the Effect of Smoking in the Development of Otitis Media with Effusion. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;64(1): 17-21.
29. Fixsen A. Should homeopathy be considered as part of a treatment strategy for otitis media with effusion in children? *Homeopathy.* 2013;102(2): 145-50.
30. Paananen R, Sormunen R, Glumoff V, et al. Surfactant proteins A and D in Eustachian tube epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;281(3): L660-7.

31. Takata GS, Chan LS, Morpew T, et al. Evidence assessment of the accuracy of methods of diagnosing middle ear effusion in children with otitis media with effusion. *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1): 1379-87.
32. Lee D-H. How to improve the accuracy of diagnosing otitis media with effusion in a pediatric population. *Int J Pediat Otorhinolaryngol*. 2010;74(2): 151-3.
33. Rogers DJ, Boseley ME, Adams MT, et al. Prospective comparison of handheld pneumatic otoscopy, binocular microscopy, and tympanometry in identifying middle ear effusions in children. *Int J Pediat Otorhinolaryngol*. 2010;74(10): 1140-3.
34. Van Zon A, Van der Heijden GJ, Van Dongen TMA, et al. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9: CD009163-CD.
35. Simpson SA, Lewis R, van der Voort J, Butler CC. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(5): CD001935-CD.
36. Williamson I. Otitis media with effusion in children. *Clin Evid*. 2011;2011.
37. Mandel EM, Casselbrant ML. Antibiotics for otitis media with effusion. *Minerva Pediat*. 2004;56(5): 481-95.
38. Griffin G, Flynn CA. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9): CD003423-CD.

39. Dunne EM, Smith-Vaughan HC, Robins-Browne RM, et al. Nasopharyngeal microbial interactions in the era of pneumococcal conjugate vaccination. *Vaccine*. 2013;31(19): 2333-42.
40. Perera R, Glasziou PP, Heneghan CJ, et al. Autoinflation for hearing loss associated with otitis media with effusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5: CD006285-CD.
41. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, et al. Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149(1 Suppl): S1-35.
42. Levi JR, Brody RM, McKee-Cole K, et al. Complementary and alternative medicine for pediatric otitis media. *Int J Pediat Otorhinolaryngol*. 2013;77(6): 926-31.
43. Sinha MN, Siddiqui VA, Nayak C, et al. Randomized controlled pilot study to compare Homeopathy and Conventional therapy in Acute Otitis Media. *Homeopathy*. 2012;101(1): 5-12.
44. Jacobs J. Homeopathy for acute otitis media-time for a definitive trial. *Homeopathy*. 2012;101(1): 3-9.
45. Harrison H, Fixsen A, Vickers A. A randomized comparison of homoeopathic and standard care for the treatment of glue ear in children. *Complement. Ther. Med*. 1999;7(3): 132-5.
46. Bell IR, Boyer NN. Homeopathic medications as clinical alternatives for symptomatic care of acute otitis media and upper respiratory infections in children. *Glob Adv Health Med*. 2013;2(1): 32-43.

47. Díaz Sáez G, Moreno Sánchez G, Balmy S. Estudio sobre conocimiento y uso de homeopatía en España. *Rev Med Homeopat.* 2012;05(03): 113-9.
48. Shakeel M, Trinidad A, Jehan S, et al. The use of complementary and alternative medicine by patients attending a general otolaryngology clinic: can we afford to ignore it? *Am J Otolaryngol.* 2010;31(4): 252-60.
49. Gruber M, Ben-Arye E, Kerem N, et al. Use of complementary alternative medicine in pediatric otolaryngology patients: A survey. *Int J Pediat Otorhinolaryngol.* 2013.
50. Cervera Escario J, Del Castillo Martín F, Gómez Campderá JA, et al. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy: consensus document by the Spanish Society of ORL and the Spanish Society of Pediatrics. *Act Otorrinolaringol Esp.* 2006;57(2): 59-65.
51. Heidemann CH, Lauridsen HH, Kjeldsen AD, et al. Caregiver Quality of Life and Daily Functioning in Relation to Ventilating Tube Treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(2): 341-7.
52. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(5 Suppl): S95-118.
53. Boruk M, Lee P, Faynzilbert Y, et al. Caregiver well-being and child quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(2): 159-68.
54. Vannier. J. Poirier. Précis de matière médicale homéopathique. Editions Boiron. 1962.

55. M. Guermonprez, M. Pinkas, M. Torck. Editions Boiron. Matière médicale homéopathique. 2009.
56. H. Voisin. Matière médicale du praticien homéopathe. Editions Maloine. 1980.
57. Möllinger H, Schneider R, Walach H. Homeopathic pathogenetic trials produce specific symptoms different from placebo. *Forsch Komplementarmed (2006)*. 2009;16(2): 105-10.
58. Eliçora SŞ, Öztürk M, Sevinç R, et al. Risk factors for otitis media effusion in children who have adenoid hypertrophia. *Int J Pediat Otorhinolaryngol*. 2015;79(3): 374-7.
59. Zhao AS, Boyle S, Butrymowicz A, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on otitis media bacteriology. *Int J Pediat Otorhinolaryngol*. 2014;78(3): 499-503.
60. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2015. *An Pediat*. 2015;82(1): 44.e1-.e12.

11. ANEXOS

11.1. DATOS IDENTIFICATIVOS OFICIALES DEL ESTUDIO

- Código del protocolo: 55005646
- Nº EudraCT: 2011-006086-17
- Promotora: María Fernanda Pedrero Escalas (Servicio de Otorrinolaringología Hospital Virgen de la salud de Toledo. Actualmente en Departamento de ORL Pediátrico de la Paz).
- Investigadores principales: María Fernanda Pedrero Escalas y Jorge Alberto Jiménez Antolín (Servicio de Otorrinolaringología Hospital Virgen de la salud de Toledo).
- Monitorización externa, por medio de “Contact Search Organización” (CRO): “Meditrial” (puesta en marcha del ensayo clínico) y “Quantum Experimental” (monitorización y farmacovigilancia del estudio)
- Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC): Comité Ético de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario de Toledo.

11.2. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DEL COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO

COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO
HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD
vda. Barber, 30. 45004. Toledo. Teléfono 925 269200

C. E. I. G. SALIDA
FECHA: 13/12/2012
N.º 109



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Jiménez Torres, Secretario del Comité Ético de Investigación clínica del "Complejo Hospitalario de Toledo".

CERTIFICA:

Que este Comité, en su reunión de fecha 28 de noviembre de 2012, ha evaluado la **Modificación del ensayo clínico:**

Título: "EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO HOMEOPÁTICO (AGRAPHIS NUTANS 5CH, THUYA OCCIDENTALIS 5CH, KALIUM MURIATICUM 9CH Y ARSENICUM IODATUM 9CH), COMO ADYUVANTE EN LA OTITIS SECRETORA INFANTIL".

Código de protocolo del promotor: **55005646**

Versiones 3.2

EudraCT: 2011-006086-17

Este Comité emite **DICTAMEN FAVORABLE** de la **Modificación** para que se lleve a cabo el ensayo clínico en el Hospital Virgen de la Salud de Toledo, siendo la investigadora principal la **Dra. María Fernanda Pedrero Escalas**. Sº. O.R.L. del Complejo Hospitalario de Toledo.

Que el Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidente:	Dr. Antonio Gómez Rodríguez
Vicepresidente:	D. David García Marco
Secretario:	Dr. Fernando Jiménez Torres
Vocales:	Dra. Enriqueta Muñoz Platón
	Dña. Manuela Martínez Camacho
	Dña. María Antonia Mareque Ortega
	Dr. Juan Carvajal Alonso
	Dr. Rafael Cuenca Boy
	Dña. Mª Ángeles Jiménez Navarro
	Dr. Luis Fernando Viejo Llorente
	Dña. Macarena González Villamor
	Dña. Elena Carrasco Sánchez
	Dr. Jose Gil Sales
	Dña. Mª José Espinosa de los Monteros Garde
	Dra. Inés Martínez Galán
	Dr. Jesús Santos Del Cerro
	Dña. Alica Hanzelíková Pogránýivá

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum perceptivo legalmente.

Lo que firmo en Toledo, 28 de noviembre de 2012.



Fdo.: Fernando Jiménez Torres

11.3. APROBACIÓN DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS



DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

MEDITRIAL S.L
D^a Rosa Sánchez Sánchez
C/ Albadalejo 6 Bajo 5
28037 Madrid
ESPAÑA

REFERENCIA: MUH/CLIN

FECHA: 10/07/2012

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado “Efectividad del tratamiento homeopático (Agraphis nutans 5CH, Thuya occidentalis 5CH, Kalium muriaticum 9CH y Arsenicum iodatum 9CH), como adyuvante en la otitis secretora infantil (versión 3 del 26/6/2012)”, N^o EudraCT “2011-006086-17”.

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS- según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

Deberán enviar al CEIC de referencia la versión de los documentos aprobados por la AEMPS, para su información.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

SALIDA
N. de Registro: 22509 / RG 39793
Fecha: 25/07/2012 12:06:03

CÓRREO ELECTRÓNICO

aecaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1
28022 MADRID
TEL: 902 101 322
FAX: 91 8225076

11

11.4. ARTÍCULO COMPLETO PUBLICADO EN *INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY*

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 88 (2016) 217–223



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology

journal homepage: <http://www.ijporonline.com/>



Hospital clinical trial: Homeopathy (*Agraphis nutans* 5CH, *Thuya occidentalis* 5CH, *Kalium muriaticum* 9CH and *Arsenicum iodatum* 9CH) as adjuvant, in children with otitis media with effusion



M.F. Pedrero-Escalas ^{a,*}, J. Jimenez-Antolin ^b, L. Lassaletta ^c, G. Diaz-Saez ^d, J. Gavilán ^c

^a Department of Pediatric Otolaryngology, IdiPAZ, Health Research Institute, La Paz University Hospital, Spain

^b Department of Otolaryngology, Toledo Hospital Complex, Spain

^c Department of Otolaryngology, IdiPAZ, Health Research Institute, La Paz University Hospital, Spain

^d Boiron SIIH, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 1 February 2016

Received in revised form

15 May 2016

Accepted 8 June 2016

Available online 6 July 2016

Keywords:

Otitis media with effusion

Homeopathy

Pneumatic otoscopy

ABSTRACT

Background: Otitis media with effusion (OME) is the most common cause of paediatric hearing loss. No single treatment has proved its effectiveness. There is a lack of evidence-based medicine studies in the area of homeopathy.

Method: A prospective randomized, double blinded interventional placebo control study was conducted. Patients, from 2 months to 12 years, with OME diagnosed by pneumatic otoscopy (PNO) and tympanometry, were randomized into two groups. Both groups received aerosol therapy (mucolytics and corticosteroids). In addition, the experimental group (EG) received homeopathy (*Agraphis nutans* 5CH, *Thuya Occidentalis* 5CH, *Kalium muriaticum* 9CH and *Arsenicum iodatum*), and the placebo group (PG) placebo, both of them for 3 months. Patients were evaluated by PNO examination and tympanometry at baseline, at 45 and 90 days.

Results: 97 patients were enrolled. In the EG, 61.9% of individuals were cured (PNO went from negative in the 1st visit to positive in the 3rd visit) compared with 56.8% of patients treated with placebo. 4.8% of patients in the EG suffered a recurrence (positive PNO in the 2nd visit changed to negative in the 3rd visit) while 11.4% did in the PG. No significant difference was found. Adverse events were distributed similarly, except in the case of upper respiratory tract infections, which were less frequent in EG (3 vs. 13, $p: 0.009$).

Conclusion: The homeopathic scheme used as adjuvant treatment cannot be claimed to be an effective treatment in children with OME.

Trial registration: EUDRACT number: 2011-006086-17, PROTOCOL code: 55005646.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Otitis media with effusion (OME), a non-purulent effusion of the middle ear, has been identified as a significant health problem for children in the early years of life. Recovery is spontaneous in most cases, but recurrence is common [1,2]. Some authors argue that OME is a normal evolutionary process within children development, 30–40% of pre-schoolers developing OME in the context of an upper respiratory tract infection (URTI) [3]. It is commonly accepted that OME begins to decline at about 6–7 years of age. The aetiology of OME is multifactorial and URTI, immature immune

systems and poor functioning of the Eustachian Tube play an important role in children. Other factors contributing to the recurrence and maintenance of OME include age, perinatal factors, environmental factors, pharyngeal reflux, nursery care, allergy and exposure to cigarette smoke [2,4–10]. Diagnosis can be made by simple otoscopy, pneumatic otoscopy (PNO), optical microscopy, tympanometry or combinations of these procedures. Current clinical guidelines recommend the use of PNO for the diagnosis of OME [4,5,7,8,11] due to its high sensitivity (94%) and specificity (80%) [5,12].

Despite its frequency, it is not always clear how OME should be managed medically or when surgery should be recommended. Therefore differences of opinion between paediatricians and ENT

* Corresponding author. Department of Otolaryngology, La Paz University Hospital, Madrid, Spain.

E-mail address: mf.pedrero@gmail.com (M.F. Pedrero-Escalas).

specialists, are often found, which increase the uncertainty surrounding this pathology [5].

According to the American Academy of Paediatrics [7] and the British Clinical Guideline NICE [4], there is no guaranteed medical treatment that has proved to be efficacious in randomized controlled trials. Antihistamines and decongestants are considered ineffective and are not recommended for the treatment of OME. Antibiotics and corticosteroids have no proven long-term effectiveness, so their use is not routinely recommended either. Complementary and alternative medicine have a grade D recommendation in the clinical guidelines, as its usefulness can neither be confirmed nor discounted, and there are few relevant clinical studies published about these options [4,6–8,13,14]. Although there are some observational studies [14–16] and only one randomized controlled-blinded study with homeopathy, they focused in Acute Otitis media (AOM) [17]. Despite widespread doubts concerning the efficacy of homeopathic therapy, previous observational studies have demonstrated that its use is safe, also in the paediatric population [15,17]. Also, there is an increasing demand and consumption of homeopathic medicine in Spain, where approximately 30% of the population has used it at least once and 27% use it regularly, a percentage that reaches 36–40% in the paediatric population [13,18–20]. Also, a draft ministerial order in 2013 published by the Spanish Ministry of Health of Spain has given rise to a diversity of opinions among the medical and scientific community and the general population. Due to the absence of effective medical treatment and the high rate of spontaneous resolution of OME, the latest recommendations suggest a “watch and wait” strategy, consisting of active observation without any medical or surgical intervention for 3 months. This strategy is widely supported by all current clinical guidelines (Recommendation type A) [2,4,6,8].

In the current study we test the hypothesis that a protocolized homeopathic management of OME in childhood would: (i) Recover or reduce the recurrence of OME diagnosed with PNO and tympanometry; considering negative PNO (absence of tympanic motility) and type B tympanograms as pathological; and positive PNO (presence of tympanic motility) and type A or C tympanograms as absence of OME, (ii) reduce the rate of otological complications of OME (Number of AOM, eardrum perforation or mastoiditis) and (iii) be a safe treatment for children, recording adverse events (mild, moderate and severe) occurring during the 3 months of treatment.

To the best of our knowledge, this is the first randomized controlled blinded in OME involving homeopathy.

1. Methods

1.1. Design

A double blind, placebo-controlled, and randomized parallel-group Phase III study was carried out. There were no changes to the trial design before starting recruitment that could have affected the trial quality.

1.2. Participants (inclusion and exclusion criteria)

Patients aged from 2 months to 12 years with OME diagnosed by PNO examination (Halogen HPX with insufflation n° 25021 from Welch Allyn) were enrolled. Informed consent was provided by the parents of the participants.

1.3. Study settings

The study took place at the Department of Otorhinolaryngology

and Head-Neck Surgery at Toledo Hospital Complex from January 1st, 2013 to December 31st, 2013 (enrollment period). Patients were referred to our tertiary health care Hospital by primary care paediatricians who had diagnosed OME, using simple otoscopy. The waiting time from diagnosis by paediatrician to evaluation by otolaryngologist was less than 3 months. The research team counted on the collaboration of 4 ENT specialists, a specialist in Biomedical Research and a Paediatric Specialist in Homeopathy. A Contract Research Organization (CRO) was recruited for pharmacovigilance, monitoring and statistical analysis purposes.

Once one of the four ENT specialists had confirmed the presence of OME with PNO and the parents had accepted to take part into the study by signing the informed consent, the patient was enrolled to the clinical trial. All examiners had more than 4 years of experience using PNO routinely. The patient’s follow-up was always performed by the same clinician who had included the patient in the study.

The exclusion criteria included in this clinical trial were several conditions that may interfere with the resolution of OME: Neonatal screening fail, receptive language disorder, neurosensory hearing loss, autism, craniofacial abnormalities, Down Syndrome, middle or internal ear malformation, ciliary motility disorders, cholesteatoma, acute mastoiditis, acute otitis media, recent vaccination (less of 30 days), obstructive sleep apnea, tympanic perforation or Tympanostomy tubes, adenoidectomy, lactose or glucose intolerance, treating asthma, corticoid, antihistamine or mucolytics therapy.

A Paediatric Specialist qualified with more than 30 years of experience in Homeopathy performed the homeopathic regimen selected. He is a registered member of the Society of Homeopaths of Spain. The homeopathic products selected are supposed to interact at the level of adenoids, Eustachian tube and fluidity of the effusion.

1.4. Randomization and trial interventions

After application of the inclusion and exclusion criteria, the children included in this study were randomly divided into 2 groups, the experimental group (EG) and the placebo group (PG). Treatment assignment was set up with a permuted-block randomization algorithm and a masking plan was followed to guarantee the double-blindness.

The EG received aerosol therapy (Model Aapex Mini-Nebe 230V-50Hzr 0.6A) consisting of one session every 24 h for 20 days of 1 vial of Ambroxol hydrochloride (7.5 mg/ml), 1 vial of Budesonide (0.25 mg/ml suspension), and 2 cc of physiological saline. The subjects also received homeopathic treatment A (*Graphis nutans* 5CH and *Thuya Occidentalis* 5CH) with a dosage of 5 granules of each, once a day, preferably in the evening and homeopathic treatment B (*Kalium muriaticum* 9CH and *Arsenicum iodatum* 9CH) with a dosage of 5 granules, twice a day. The PG received the same therapeutic drugs scheme with aerosol therapy and placebo treatment instead of the homeopathy treatment. Boiron Laboratories prepared the homeopathy and placebo treatment, following European Good Manufacturing Practice (EGMP) requirement. All of the active principles are licensed in Spain, where the trial took place.

Patients visited the trial centre on days 0 (1st baseline visit), 45 (2nd visit) and 90 (3rd visit) for the complete 3-month treatment protocol. A 4th safety follow-up telephone call was also performed, as shown in Fig. 1. At baseline 1st visit, demographic, clinical variables and ENT examination, including PNO (Digital Macro View-Model 23810) and tympanometry (Model GSI-Auto-Tymp Version 2), were carried out. All the primary and secondary outcomes were recorded in the Data Collection Logbook of the trial in each visit. Patients’ empty aerosol containers and homeopathic-placebo tubes were checked in each visit, in order to measure the adherence to the treatment consider as done when the patient consumed at least

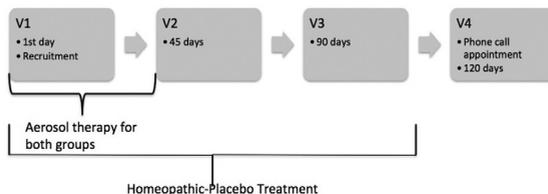


Fig. 1. Visits followed by the patients. V1 (1st visit), V2 (2nd visit), V3 (3rd visit), V4 (4th visit).

70% of the treatment. AEs were also recorded and communicated following the pharmacovigilance plan.

1.5. Outcomes variables

We considered PNO as a dichotomous variable, were negative PNO (absence of tympanic motility) represented presence of OME, and positive PNO (presence of tympanic motility) represented absence of OME.

The main outcomes were: “recovery” when after 3 month of homeopathic treatment the PNO changed from negative in the 1st visit, to positive in the 3rd visit. And “recurrence”, when after positive PNO in the 2nd visit, this changed to negative PNO in the 3rd visit. In all visits secondary outcomes including, otological complications of OME (AOM, eardrum perforation or mastoiditis) and adverse events (mild, moderate and severe) happened during the 3 months of treatment, were also recorded.

Tympanometry examination was performed in the three visits to support the diagnosis of PNO. Type B tympanogram from Jerger Classification was considered as pathological and type A or C were considered normal.

1.6. Statistical analysis

The statistical analysis was performed using the 15th version of SPSS software for Windows. All analyses were performed blindly and carried out according to the intention-to-treat principle. A descriptive analysis of all study variables was performed using the mean and standard deviation for the quantitative variables; and frequencies and percentages for categorical variables. The differences between the two intervention groups were compared through the Student-T test in the case of quantitative variables that followed a normal distribution, or a Mann Whitney U test if they did not. Categorical variables were compared using the Chi-Square test or Fisher’s Exact test. In the case of variables that were not homogeneous at baseline between research groups, univariate and multivariate logistic regression models were performed. A p value of ≤ 0.05 was chosen as the threshold of significance.

The medical Ethics Committee of Toledo Hospital Complex and the Spanish Food and Drug Administration (EFDA) approved this study.

This study was conducted in accordance with current legislation (Royal Decree 223/2004 of February 6, 2004) and follows the rules of Good Clinical Practice (GCP) guidelines, contained in the Helsinki Statement. All the authors vouch for the completeness and accuracy of the data and analyses presented and for the fidelity of the trial to the study protocol.

All information obtained for this study has been treated with absolute confidentiality, as provided in the Data Protection Law 15/1999.

2. Results

Fig. 2 shows the distribution of the 97 patients enrolled in the study.

2.1. Baseline: descriptive and logistic regression analysis

In the 1st visit, socio-demographic and clinical variables that could bias the results were recorded in order to check the homogeneity between the groups (Table 1). The groups were homogeneous at baseline except for the variable “school absenteeism for otological causes” and “the number of AOM in the previous year.” Therefore a univariate and multivariate regression analysis was performed for baseline adjustment and to ascertain whether this disparity affected the results of the study. The OR and the adjusted OR were obtained for each of these two variables, and it was found that both OR were of the same magnitude and were not confounding factors.

2.2. Main outcomes (effectiveness)

In 61.9% of the patients who followed the 3-month experimental treatment, the negative PNO changed to positive between the 1st and the 3rd visit (recovered), while 56.8% of patients treated with placebo did so. 11.4% of the placebo patients had a recurrence and only 4.8% of patients treated with the experimental treatment. When comparing both study groups, no statistically significance difference was found between the number of patients who underwent recovery or recurrence in each group (Table 2).

Fig. 3 shows the evolution of tympanometry from the 1st to the 3rd visit, were the patient had completed the treatment. There was no association between the administered treatment and the change seen in tympanometry after three months of therapy.

2.3. Secondary otological outcomes

Otological complications probably arising from OME were recorded. Regarding AOM, there were 10 episodes in EG and 14 episodes in PG during the study. Some of these events ended in otorrhea with tympanic perforation (2 in EG and 1 in PG), with no statistically significant differences. No cases of mastoiditis were recorded in either group.

As required for a hospital clinical trial dealing with medicines, we recorded all (minor and major) AEs occurring in the study and reported them to the Spanish Agency for Medicines and Health Products. Fig. 4 shows the results of the safety analysis. Minor AE were distributed similarly in both treatment groups, except in the case of URTI, which were much less frequent in the EG than in the PG (3 vs. 13), this difference being statistically significant. There were only three serious AE that resulted in hospitalization, none of

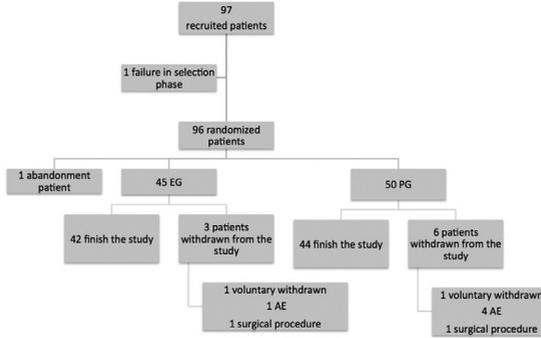


Fig. 2. Distribution of patients. CONSORT guidelines. EG (experimental group), PG (placebo group), AE (adverse event).

Table 1

Baseline socio-demographic and clinical variables. AOM (Acute otitis media), URTI (Upper respiratory tract infection), OME (otitis media with effusion).

N	Experimental group	Placebo group	p value
	46	50	
Age (month)	44.71 (19.36 SD)	41.14 (17.90 SD)	0.349
Less than 2 years	23.90%	32%	0.422
2–4 years	41.30%	48%	0.422
4–6 years	28.30%	16%	0.422
6–8 years	6.50%	4%	0.422
Gender			0.923
Males	63%	64%	
Females	37%	36%	
School absenteeism (days)	4.83 (7.94 SD)	9.58 (13.04 SD)	0.035
AOM (n/year)	2.23 (2.64 SD)	3.86 (3.86 SD)	0.018
N° URTI/year	1.50 (2.12 SD)	0.92 (1.65 SD)	0.137
Positive pneumococcal vaccine	63%	64%	0.923
Recent nursery (≤ 2.5 years)	41.30%	38%	0.741
Passive smoker	19.60%	30%	0.238
Laterality			0.876
OME unilateral	35%	65%	
OME bilateral	38%	62%	
Breathing			0.206
Nasal	61%	39%	
Buccal	48%	52%	

which were related to the research treatments (1 bronchiolitis in the EG and 1 bronchiolitis plus 1 pneumonia in the PG). All of these events were reported to the competent authorities through in SAE

report format. There were no major consequences for any of the patients concerned. All patients followed a “complete adherence” to the treatment under the protocol terms.

Table 2

Effectiveness in intervention groups. Measuring changes in PNO in each visit followed by the patients. EG (Experimental group), PG (placebo group), V1 (1st visit), V2 (2nd visit), V3 (3rd visit), PNO (pneumatic otoscopy), N (total number).

Visit	Group	Change	Frequency	N	Percentage	p value
V1-V3 Recovery	EG recovered	From negative to positive	26	42	61.9	0.631
	EG not recovered	Negative unaltered	16			
	PG recovered	From negative to positive	25	46	56.8	
	PG not recovered	Negative unaltered	19			
V2-V3 Recurrence	EG recovered	From negative to positive	7	42	16.7	0.534
	Unaltered	Unaltered	14			
	EG recurred	From positive to negative	2	44	4.8	
	PG recovered	From negative to positive	7			
	Unaltered	Unaltered	14	72.7		
	PG recurred	From positive to negative	5	11.4		

The relevant statistical data from the principal outcomes are in bold

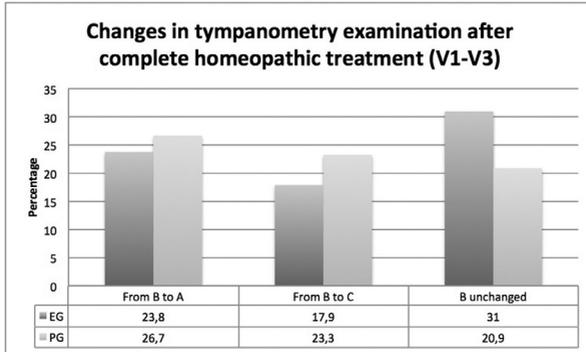


Fig. 3. Changes in tympanometry examination. EG (experimental group), PG (placebo group).

3. Discussion

OME in children is a global health problem usually associated with hearing loss or AOM. There are many diagnostic techniques for OME, mainly based on direct observation of the eardrum (simple otoscopy, PNO or optical microscope), or indirect tests such as tympanometry. Spanish primary care or specialised health centres do not perform PNO regularly in their office. The PNO was used in this clinical trial in agreement with the international guidelines [4–8,12], which recommend PNO for diagnosis of OME. This technique allows a visual examination but also it makes possible to move the eardrum to confirm the ventilation of the middle ear space. Roger et al. [21] showed in their study, that the examiner’s qualifications and training may affect the level of accuracy of the technique to detect OME. In agreement with this paper, in our study the same medical researcher, who had initially included the children into the trial, performed PNO and tympanometry in each visit.

In this study, we compared two treatment options for OME, one of them including homeopathy with *Agraphis nutans* 5CH, *Thuya Occidentalis* 5CH, *Kalium muriaticum* 9CH and *Arsenicum iodatum*. 62% of the patients in EG and 56% in PG showed recovering of OME using PNO (Table 2). The very similar percentages in both groups,

only 6% difference, means that we cannot attribute a recovering effect to the experimental treatment, not only because statistical significance was not reached, but also because the rate of resolution of the OME in the EG (50–60%) was similar to the rate of spontaneous resolution of this disease in both groups, currently estimated at 28%–42% within the first three months and up to 95% within the first year [2,10,22,23].

To our knowledge, only one randomized blinded controlled clinical trial, with a limited sample size has been published regarding the efficacy of a homeopathic treatment in otitis media. This pilot study was performed in AOM instead of OME. The authors included 81 patients with AOM diagnosed by The Acute Otitis Media-Severity of Symptoms Scale and tympanic examination. 41 patients received antipyretics and/or analgesics, and 40 patients homeopathy (*Pulsatilla Nigricans*, *Mercurius solubilis*, *Silicea*, *Chamomilla*, *Lycopodium Clavatum* and *Sulphur*). At 3rd day of follow-up, if less than 50% of improvement was observed antibiotics were prescribed. They did not find significant difference between groups in the main outcomes either, but in the homeopathic group only 25% of the patients needed antibiotics to resolve the AOM [17]. Only one pilot trial has been published about the treatment of OME with homeopathy, Harrison et al., in 1999. It included a small group

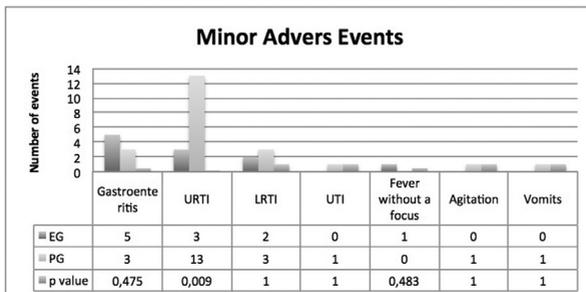


Fig. 4. Minor adverse events. EG (experimental group), PG (placebo group), URTI (upper respiratory tract infections), LRTI (lower respiratory tract infections).

of patients (N: 33) with a 12-months follow-up. This clinical trial was not blinded. The authors did not find statistical difference in the main outcomes either: audiometry, tympanometry or consumption of antibiotics [24].

Another important aspect to consider when evaluating the efficacy of treatment in OME is recurrence. OME, as mentioned, has a high degree of prevalence and a high rate of recurrence in children [2,9,10]. The recurrence rate of OME between the second and the third visit was 4.8% in EG and 11.4% in PG, the difference not being statistically significant. We consider that the difference found between our groups, close to 10%, as well as that mentioned in other publications (20–40%) can be attributed to the fact that in our study the evaluation was made over a 3 month period rather than one year [9,10].

Tympanometry is a simple an traumatic procedure for measuring tympanic membrane mobility, but with PNO (our principal test in this study) we can see this mobility by ourselves. However we have done a tympanometry examination in each visit to control if we found any change in the evolution of this test. As we see in Fig. 3 percentages between both groups were similar, so we can conclude that changes in tympanometry examination does not depend on the assigned treatment. We had included type A and C of Jerger tympanometric examination as normal, since most of the children under 6–7 years had tubaric dysfunction, and not always OME [3,4].

In this study, both treatment groups received aerosol therapy with corticosteroids and mucolytics even though they didn't shown clinical benefits for OME [4,6–8]. However, this treatment was regularly used in our health care, and the Ethic Committee recommended not leaving any children without treatment. As stated before, the aerosol therapy was followed by all patients and was distributed homogeneously in both treatments groups, so this variable did not interfere the mains outcomes, and did not interact with the homeopathy treatment [25,26].

The secondary outcomes measured in this study were related to possible complications in the evolution of OME. There was no significant difference in otological outcomes (tympanic perforation, AOM or mastoiditis) between both treatment groups, meaning that our homeopathic protocol cannot be recommended as a preventive treatment for AOM or OME.

No difference was observed between mild or moderate AE, except for URTI (laryngitis, pharyngitis or tonsillitis) with 3 events in EG vs. 13 events in PG. A statistically significant difference in URTI was observed in favour of the homeopathic group ($p < 0,009$). This might be related with the active principle of *Agraphis nutans* SCH used in our research protocol, according to the homeopathic literature revised suggesting that its action is mainly focused on the Waldeyer's tonsillar ring [25,26].

In accordance with the literature reviewed, we conclude that the homeopathic treatment regimen used in our protocol is safe for a paediatric population [13,15–17].

The study protocol established a recruitment period of one year. We considered important, that the recruitment period would include full years in order to cover all seasonal periods, as it is known that the incidence of OME varies considerably between summer and winter. We reached a sample size of 97 patients. We consider our study as the first exploratory trial in OME with a homeopathic treatment and we believe it has a high internal validity, as the adherence to the treatment was strong and 100% of the patients were monitored by the CRO.

4. Conclusions

In this first randomized, controlled-blinded clinical trial in OME with a homeopathic treatment protocol, a higher rate of OME

resolution was achieved in the EG (62% vs. 57%) with PNO. This finding was not clinically or statistically significant. Neither were the results for the other secondary outcomes studied or in the tympanometry evolution. So we cannot recommend the homeopathic schema used in this clinical trial with *Agraphis nutans* SCH, *Thuya Occidentalis* SCH, *Kalium mariaticum* 9CH and *Arsenicum iodatum*, for treating OME in children or alleviating its complications. In accordance with the literature, the homeopathic treatment used in this clinical trial has demonstrated to be safe, in children with OME.

An incidental finding of this study, was the lower rate of URTI (laryngitis, tonsillitis, pharyngitis) recorded as AEs in EG (3 vs. 13). This may be related with the active principle of *Agraphis nutans* SCH, that made part of our treatment protocol.

We encourage medical and scientific bodies to continue with objective clinical research (randomized controlled-blinded trials) in the area of homeopathy. We believe that multicentre studies should be conducted in order to increase the sample size.

Funding

Laboratorios Boiron Spain Avda. Valdepararra, 27 Edif.3 – Nave 4 28108 Alcobendas (Madrid) Tel: (+34) 91 484 04 38, Fax: (+3224) 91 661 24 08, Email: informacion@boiron.es.

CRO (contact research organization)

Quantum Experimental Clinical Research, Plaza Condestable, 5, 30009 Murcia, Spain, Tel: 968 283 040, Email: administracion@quantumexperimental.es.

References

- [1] F. Martines, D. Bentivegna, E. Maira, V. Sciacca, E. Martines, Risk factors for otitis media with effusion: case-control study in Sicilian schoolchildren, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 75 (6) (2011) 754–759.
- [2] R.M. Rosenfeld, D. Kay, Natural history of untreated otitis media, *Laryngoscope* 113 (10) (2003) 1645–1657.
- [3] Triglia JM RSN, Orites Séromuqueuses, 2003, p. 12, 20–085-A-30.
- [4] P. Bull, Surgical Management of Otitis Media with Effusion in Children, 2008.
- [5] Management of children with otitis media: a summary of evidence from recent systematic reviews: hear before, *J. Paediatr. Child Health* 45 (10) (2009) 554–562.
- [6] H.-J. Lee, S.-K. Park, K.Y. Choi, S.E. Park, Y.M. Chun, K.-S. Kim, et al., Korean clinical practice guidelines: otitis media in children, *J. Korean Med. Sci.* 27 (8) (2012) 835–848.
- [7] Otolaryngology-Head Aaofp, American Academy o, pediatrics, neck 5, American Academy o, Otitis media with effusion, *Pediatrics* 113 (5) (2004) 1412–1429.
- [8] A.S. Lieberthal, A.E. Carroll, T. Chonmaitree, T.G. Ganiats, A. Hoberman, M.A. Jackson, et al., The diagnosis and management of acute otitis media, *Pediatrics* 131 (3) (2013) e964–e999.
- [9] K.A. Daly, H.J. Hoffman, K.J. Kvaerner, E. Kvestad, M.L. Casselbrant, P. Homee, et al., Epidemiology, natural history, and risk factors: panel report from the Tenth International Research Conference on otitis media, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 74 (3) (2010) 231–240.
- [10] R.M. Rosenfeld, S.R. Schwartz, M.A. Pynnonen, D.E. Tunkel, H.M. Hussey, J.S. Fichera, et al., Clinical practice guideline: tympanostomy tubes in children. Otolaryngology–head and neck surgery, *Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 149 (1 Suppl) (2013) S1–S35.
- [11] D.-H. Lee, How to improve the accuracy of diagnosing otitis media with effusion in a pediatric population, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 74 (2) (2010) 151–153.
- [12] T. Gs, C. Is, Morphew, M. Sc, P. Shekelle, Evidence Assessment of the Accuracy of Methods of Diagnosing Middle Ear Effusion in Children with Otitis Media with Effusion Randomized Clinical Trial of Docusate, Triethanolamine Polypeptide, and Irrigation in Cerumen Removal in Children, 2004, 2004.
- [13] A. Fixsen, Should homeopathy be considered as part of a treatment strategy for otitis media with effusion in children? *Homeopathy J. Fac. Homeopathy* 102 (2) (2013) 145–150.
- [14] J. Jacobs, Homeopathy for acute otitis media-time for a definitive trial, *Homeopathy J. Fac. Homeopathy* 101 (1) (2012) 3.
- [15] I.R. Bell, N.N. Boyer, Homeopathic medications as clinical alternatives for symptomatic care of acute otitis media and upper respiratory infections in children, *Glob. Adv. Health Med. Improv. Healthc. Outcomes Worldw.* 2 (1)

- (2013) 32–43.
- [16] J.R. Levi, R.M. Brody, K. McKee-Cole, E. Pribitkin, R. O'Reilly, Complementary and alternative medicine for pediatric otitis media, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 77 (6) (2013) 926–931.
- [17] M.N. Sinha, V.A. Siddiqui, C. Nayak, V. Singh, R. Dixit, D. Dewan, et al., Randomized controlled pilot study to compare homeopathy and conventional therapy in acute otitis media, *Homeopathy J. Fac. Homeopathy* 101 (1) (2012) 5–12.
- [18] G. Diaz Sáez, G. Moreno Sánchez, Sylvaine Balmy, Estudio sobre conocimiento y uso de la Homeopatía en España, *Rev. Med. Homeopat.* 05 (03) (2012) 113–119.
- [19] M. Shakeel, A. Trinidad, S. Jehan, K.W. Ah-See, The use of complementary and alternative medicine by patients attending a general otolaryngology clinic: can we afford to ignore it? *Am. J. Otolaryngol.* 31 (4) (2010) 252–260.
- [20] M. Gruber, E. Ben-Arye, N. Kerem, R. Cohen-Kerem, Use of complementary alternative medicine in pediatric otolaryngology patients: a survey, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 78 (2) (2014) 248–252.
- [21] D.J. Rogers, M.E. Boseley, M.T. Adams, R.L. Makowski, M.H. Hohman, Prospective comparison of handheld pneumatic otoscopy, binocular microscopy, and tympanometry in identifying middle ear effusions in children, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 74 (10) (2010) 1140–1143.
- [22] I. Williamson, Otitis media with effusion in children, *BMJ Clin. Evid.* 2011 (2011).
- [23] C.H. Heidemann, H.H. Lauridsen, A.D. Kjeldsen, C.E. Faber, E.C.J. Johansen, C. Godballe, Caregiver quality of life and daily functioning in relation to ventilating tube treatment, *Otolaryngology—Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngology—Head Neck Surg.* 151 (2) (2014) 341–347.
- [24] H. Harrison, A. Fjssen, A. Vickers, A randomized comparison of homeopathic and standard care for the treatment of glue ear in children, *Complementary Ther. Med.* 7 (3) (1999) 132–135.
- [25] M. Guernonprez, M. Pinkas, M. Torck, Matière Médicale Homéopathique, Editions Boiron, 2005.
- [26] L. Vannier, J. Poirier, Précis de matière médicale homéopathique, Editions Boiron, 1962.

