

Protocolo de investigación

*Un Protocolo de Investigación para la Realización de un Ensayo Controlado Aleatorizado que Compare la Acción de la Homeopatía y la Alopátia en la Otitis Media Aguda y su Recurrencia en Niños

** *Central Council for Research in Homoeopathy* (Consejo Central de Investigación en Homeopatía, Nueva Delhi, India)

Resumen

PALABRAS CLAVE:

Otitis media aguda,
Alopátia, Niños,
Comparación, Homeopatía.

Antecedentes: la otitis media aguda (OMA) es una de las infecciones agudas más comunes en niños. La prescripción no juiciosa de antibióticos puede provocar un aumento de los casos resistentes a antibióticos. La Homeopatía puede proporcionar un tratamiento más seguro y más eficaz. **Objetivo:** anteriormente, un estudio piloto realizado por el Consejo Central de Investigación en Homeopatía (CCRH) en 80 pacientes, en un solo centro, mostró resultados de no inferioridad. Este estudio se realizará para corroborar los hallazgos anteriores. **Métodos:** será un ensayo controlado (con brazo paralelo), aleatorizado, de diseño abierto y de no inferioridad, que se realizará en niños de 2 a 12 años de edad, con una otitis media aguda. El ensayo incluirá 240 niños, de los que cada participante será seleccionado de forma aleatoria para recibir un medicamento homeopático individualizado, o bien, un medicamento alopático sintomático. En caso de que un niño no muestre una mejoría $\geq 50\%$ con el tratamiento asignado en el día tres, recibirá un antibiótico. Los niños de ambos grupos serán tratados / seguidos durante 1 año para verificar la recurrencia, si la hay. Los parámetros principales serán los cambios en la *Escala de examen de la membrana timpánica (Tympanic Membrane Examination Scale, TMES)* y la escala *Otitis media aguda-severidad de los síntomas (Acute Otitis Media-Severity of Symptoms, AOM-SOS)*, así como el tiempo para mejorar el dolor a través de la *Escala de dolor de caras revisada (Facial Pain Scale-Revised)* entre los grupos, y la recurrencia a un año (número de episodios, intensidad y duración) de la OMA en ambos grupos. **Discusión:** El estudio consolidará los hallazgos observados durante un estudio piloto realizado por el CCRH en Jaipur, India. Se propone que se compare el papel de la Homeopatía individualizada frente a la alopátia en el tratamiento de la OMA y que se evalúe su papel en el control de las recidivas.

Abstract

Background: *Acute otitis media (AOM) is one of the most common acute infections in children, and injudicious prescription of antibiotics may lead to increase of antibiotic-resistant cases. Homoeopathic treatment may provide a safer and more effective treatment. Objective:* *Earlier, a pilot study conducted by the Central Council for Research in Homoeopathy (CCRH) on eighty patients at a single centre showed non-inferiority results. This study shall be*

*Este artículo se publica con la autorización del *Indian Journal of Research in Homoeopathy* (órgano oficial del Consejo Central de Investigación en Homeopatía, Nueva Delhi, India). Traducción del inglés al español: Jesús Navarro Hernández.

**Cita de la publicación original: *Central Council for Research in Homoeopathy. A study protocol on comparative randomised controlled trial of Homoeopathy -vs- allopathy in acute otitis media and its recurrence in children. Indian J Res Homoeopathy 2019;13:177-83.*

Recibido: julio, 2019. Aceptado: agosto, 2019.

KEYWORDS:

Acute otitis media, Allopathy, Children, Comparison, Homoeopathy.

*undertaken to substantiate the earlier findings. **Methods:** This will be an open-label, non-inferiority, randomised controlled (parallel arm) trial to be conducted on children in the age group of 2–12 years, suffering from AOM. The trial will include 240 children; each participant shall be randomly selected to receive either individualised homoeopathic medicine or symptomatic allopathic medicine. In case a child does not have $\geq 50\%$ improvement with assigned treatment on day 3, he/she shall be given antibiotics. Children shall be treated/ followed up for a period of 1 year to check recurrence, if any, in both the groups. The primary outcomes are changes in the Tympanic Membrane Examination Scale and Acute Otitis Media-Severity of Symptoms scale, time to improvement in pain through the Facial Pain Scale-Revised between the groups and recurrence (number of episodes, intensity and duration) of AOM between the groups at 1 year. **Discussion:** The study will consolidate the findings observed during a pilot study conducted by the CCRH at Jaipur, India. It is proposed to compare the role of individualised homoeopathy over allopathy in the treatment of AOM and to assess its role in controlling the recurrence.*

Introducción

La otitis aguda media (OMA) es una de las enfermedades más comunes en los niños. La presentación sintomática característica de esta afección es: fiebre, irritabilidad, otorrea, letargia, vómito, diarrea y, en algunos casos, pérdida de audición¹. El momento cumbre en la incidencia específica por edad es entre los seis y quince meses. Aproximadamente el 10% de los niños sufre un episodio de OMA a los tres meses de edad, mientras que se estima que del 50 al 85% de los niños experimentan por los menos un episodio del padecimiento a los tres años de edad².

El término otitis media aguda es muy general; engloba a todas las enfermedades inflamatorias del oído medio, particularmente aquellas que involucran a la cavidad timpánica³. La trompa de Eustaquio es la ruta principal por la cual las infecciones alcanzan al oído medio. La causa más importante es la infección viral del tracto respiratorio superior, seguida de otras infecciones oportunistas, como *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, y *Moraxella catarrhalis*⁴.

Las revisiones sistemáticas han demostrado que los beneficios de los antibióticos deben medirse frente a los posibles daños: por cada 14 niños que fueron tratados con antibióticos, uno experimentó un evento adverso (como vómito, diarrea y erupción cutánea o salpullido) que no habría ocurrido si se hubiera descartado el uso de los antibióticos.

Por lo tanto, el tratamiento clínico debe enfatizar los consejos sobre una analgesia adecuada y el

papel limitado de los antibióticos², es decir, prefiriendo una espera vigilante en la mayoría de los casos^{5,6}.

La Homeopatía es el tratamiento más popular entre las terapéuticas complementarias y alternativas para la otitis media⁷. Se han llevado a cabo estudios que muestran un desempeño positivo de los medicamentos homeopáticos contra un placebo, específicamente en el tratamiento de la OMA^{8,9}. Numerosos estudios clínicos muestran que la Homeopatía acelera el alivio de síntomas en enfermedades agudas con un riesgo significativamente más bajo que el que ofrece la medicina convencional. Las ventajas de la Homeopatía, las cuales están basadas en evidencias, incluyen una tasa de relleno (*fill rate*) de antibióticos menor durante el monitoreo cercano, mientras que los efectos adversos suelen ser menores tanto en frecuencia como en gravedad. Asimismo, el riesgo de interacción entre medicamentos es prácticamente nula. Finalmente, en los casos tratados con Homeopatía la frecuencia con la que los padres se ausentan del trabajo para cuidar a sus hijos también es menor¹⁰.

En un estudio prospectivo observacional que se llevó a cabo con un médico homeópata y cuatro médicos alópatas, especializados en oído, nariz y garganta, se siguió el tratamiento de la otitis media pediátrica aguda. Los remedios homeopáticos, por sí solos, fueron considerados beneficiosos para reducir la duración del sufrimiento, así como el número de recurrencias¹¹. La evidencia reciente de investigaciones relativas a la seguridad sustenta el uso pragmático de la Homeopatía con el fin de evitar el daño en el manejo de los primeros síntomas de la otitis media aguda, siempre que se trate de una OMA sin otras complicaciones¹⁰.

En un estudio piloto realizado por Sinha y colaboradores¹², se compararon medicamentos homeopáticos individualizados en potencias cincuentamilesimales (LM) con tratamiento alopático sintomático, incluyendo analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. A los pacientes que no mostraron mejoría al tercer día de tratamiento se les recetaron antibióticos. El resultado de esta comparación entre dos terapéuticas fue que ambas mostraron ser igualmente efectivas en el tratamiento de la OMA. Sin embargo, cabe aclarar que la mejoría sintomática fue más rápida en el grupo homeopático y que hubo una gran diferencia en el requerimiento de antibióticos, favoreciendo a la Homeopatía.

Para consolidar las observaciones hechas en el estudio piloto, se llevará a cabo un estudio multicéntrico con una muestra de mayor tamaño para comparar los efectos del tratamiento de la Homeopatía contra la alopátia en la otitis aguda media y se evaluará su incidencia en el control de las recurrencias más a fondo.

Objetivos

Primario: Comparar la eficacia del tratamiento homeopático con la del alopático en la otitis media aguda a través de la severidad de los síntomas y sus cambios, medidos en dos grupos de pacientes con ayuda de las escalas AOM-SOS y de examinación de la membrana timpánica; adicionalmente, se tomarán en cuenta el “tiempo para la mejoría” del dolor y la recurrencia de la OMA en ambos grupos bajo tratamiento.

Secundario: Evaluar el número de casos de otitis media aguda que requieren tratamiento con antibióticos en ambos grupos y examinar la calidad de vida (QOL) de los niños mediante el cuestionario *Otitis media 6-calidad de vida en relación con la salud*.

Métodos

Diseño del estudio

Esta prueba es nacional (se realizará en distintos lugares de la India), multicéntrica, de categoría abierta, de no inferioridad, aleatoria y controlada (de brazo paralelo), e incluye a 240 niños que sufren OMA. Dicha prueba se llevará a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki¹³. El Consejo del Comité Ético Institucional de Investigación en Homeopatía (CCRH) aprobó el protocolo de estudio (número de referencia 1-172/2011-12/CCRH/CR/CTRI 2102, con

fecha del 17 de septiembre de 2013). El número de registro de pruebas clínicas es CTRI/2014/12/005294, con fecha del 15/12/2014. En la figura 1 se presenta el calendario de inscripción, intervención y evaluaciones, siguiendo las pautas de los ítems del protocolo estándar: *Recomendación para ensayos intervencionales* (SPIRIT).

Ambiente del estudio

La prueba se llevará a cabo en los siguientes diez centros del CCRH: *Central Research Institute* (H), Noida (Uttar Pradesh); *Central Research Institute* (H), Kottayam (Kerala), ahora *National Homoeopathy Research Institute for Mental Health*; *Regional Research Institutes* (H), Jaipur (Rajasthan), Mumbai (Maharashtra), Guwahati (Assam), Imphal (Manipur), Gudivada (Andhra Pradesh), *Drug Standardization Unit*, Hyderabad (Andhra Pradesh) y *Clinical Research Unit*, Shillong (Meghalaya). A los consultores de oído, nariz y garganta se les pedirá asistencia para corroborar el examen de oídos y el diagnóstico, así como la evaluación de la severidad de los síntomas de los pacientes.

Criterio de Elegibilidad

Los criterios de inclusión son los siguientes:

- Niños de 2 a 12 años de edad con dolor de oído de más de 36 horas.
- Sensación de pesadez en el oído sin señales de infección del tracto respiratorio superior, así como dolor en el oído, con o sin fiebre.
- Un diagnóstico previo de OMA, con los criterios apropiados, durante el último año.
- Membrana timpánica hinchada con pérdida de rugosidad.
- Consentimiento y evaluación por escrito, como es requerido.

Los criterios de exclusión son los siguientes:

- Historial previo de convulsiones.
- Abceso subperiosteal del mastoide.
- Tabique nasal desviado de forma severa.
- Cualquier secreción o historial previo de secreción del oído.
- Casos donde se sospeche de adenoides inflamados (se presenta con ronquidos y respiración bucal).
- Otitis media con efusión.

- g. Pacientes que han tomado antibióticos durante los últimos 7 días.
- h. Pacientes en tratamiento con esteroides.
- i. Pacientes que sufren de cualquier tipo de enfermedad sistémica.

Intervenciones

Todos los niños participantes en el estudio serán colocados en el grupo de Homeopatía o en el de síntomas tratados con alopátia, en una tasa de 1:1.

Intervención homeopática - Grupo I

Las medicinas homeopáticas en la potencia centesimal (6C, 30C, 200C y 1M) se adquirirán de empresas que cumplan con buenas prácticas de manufactura. Estos medicamentos se darán a los pacientes tras la metodología homeopática de la prescripción. La selección del remedio individualizado (análisis por caso) se llevará a cabo después de que el historial del caso sea recolectado por un homeópata con más de 15 años de experiencia en la Homeopatía clásica descrita por Hahnemann¹⁴. Los medicamentos se recetarán en potencias centesimales (6C, 30C, 200C y 1M). Se administrarán cuatro **glóbulos tamaño 30** en la potencia requerida. El medicamento indicado se repetirá según la necesidad de cada caso, es decir, cada 2-6 horas o de manera más frecuente, dependiendo de la intensidad de los síntomas.

Intervención de tratamiento alopático - Grupo II

Los medicamentos alopáticos utilizados en esta prueba se conseguirán en cualquiera de las compañías estándar aprobadas por el CCRH tras consultar con un especialista en oído, nariz y garganta. Los expertos solamente proporcionarán tratamiento sintomático a los pacientes durante las primeras 72 horas (tercer día de tratamiento), como, por ejemplo, analgésicos para el dolor, antipiréticos para la fiebre, antiinflamatorios para la inflamación y descongestionantes para la congestión nasal.

Seguimiento común de ambos grupos

Durante el episodio de otitis aguda media

A cada paciente se le realizará un seguimiento en persona en los días tercero, séptimo, décimo y vigésimo primero durante cada episodio de OMA. Para el diagnóstico y la evaluación de los pacientes con

OMA se utilizarán las escalas AOM-SOS y la escala de examinación timpánica (TMES) por el especialista en oído, nariz y garganta. La línea del tiempo del estudio está resumida en la figura 1.

En el tercer día de seguimiento, el especialista en oído, nariz y garganta reevaluará a los pacientes en ambos grupos en las escalas AOM-SOS y TMES; en caso de que la mejoría sintomática sea <50% con base en la escala AOM-SOS, la cual está compuesta por siete partes con un puntaje que va del 0 al 14 (figura 1), y asimismo en el TMES, los pacientes serán prescritos con antibióticos por el especialista en oído, nariz y garganta, sin importar en cuál de los grupos se encuentren.

La valoración de la escala de dolor de caras-revisada (FPS-R) será utilizada para evaluar la intensidad del dolor durante cada uno de los episodios de OMA, de manera diaria. Los padres de los niños inscritos recibirán un diario que contiene la FPS-R, misma que deberán llenar dos veces al día. A los padres se les aconsejará que administren al niño una suspensión de paracetamol, en la dosis requerida, en caso de dolor intolerable o una emergencia: los detalles se anotarán en el diario y, finalmente, se contactará al especialista lo más pronto posible para proporcionar el tratamiento adicional.

Posterior al episodio de otitis media aguda. Día 21

En el décimo primer día del episodio de OMA, tras una extensiva toma del caso en un formato de registro para casos crónicos, se obtendrá la totalidad de los síntomas y ésta se repertorizará utilizando los recursos adecuados (un repertorio impreso o una computadora con un *software* homeopático). Luego de esta operación y de la consulta de la *Materia médica* se recetará un solo medicamento homeopático para cada paciente, justificando debidamente dicha medida.

El remedio se recetará en una potencia centesimal (6C/30C/200C/1M); cada dosis estará compuesta por cuatro glóbulos tamaño 30, cuya administración será repetida según la necesidad de cada caso. El formulario de la escala OM-6 se utilizará para evaluar la calidad de vida en niños que sufren de OMA. Éste se llenará como toma de caso crónico, durante los meses sexto y doceavo.

Ya que la OMA es una enfermedad de naturaleza periódica y suele variar por temporadas, una vez que subsiste la fase aguda se debe prescribir el medicamento constitucional/miasmático/intercurren-

te tras una toma de caso detallada en el vigésimo primer día de seguimiento del primer episodio de OMA. El seguimiento de los pacientes se llevará a cabo cada mes durante un año para observar si suceden recurrencias. Si surge un episodio de OMA durante el período de seguimiento, éste será tratado tal como se hizo durante el primer episodio y los formularios serán llenados y almacenados con el historial del caso. Cada caso tendrá seguimiento hasta un año después del período de inscripción.

En el grupo tratado con alopátia, el especialista en oído, nariz y garganta tratará al paciente durante el período de seguimiento de un año al igual que las quejas o síntomas del paciente durante el presente, si es que llegan a presentarse. Si el paciente requiere de otro tratamiento adicional al episodio de OMA, entonces el especialista en oído, nariz y garganta lo tratará como sea debido. Tanto el investigador como el especialista guardarán registro de todos los tratamientos proporcionados a pacientes durante el período de seguimiento de un año.

Resultados

Principales parámetros de resultados.

1. Cambios en las escalas TMES y OMA-SOS.
2. Tiempo de recuperación del dolor con base en la escala FPS-R entre los grupos.
3. Recurrencia (número de episodios, intensidad y duración) de OMA entre los grupos a 1 año.

Parámetros de resultados secundarios.

1. Uso de antibióticos en ambos grupos.
2. Cambios en la calidad de vida de los pacientes, con base en la escala OM-6 HRQOL a 21 días, y a 6 y 12 meses.

Tamaño de la muestra

Los cálculos de tamaño de muestra, basados en el estudio anterior de OMA, mostró una mejoría de 99% en el grupo convencional y 95% en el grupo homeopático en el vigésimo primero. Asumiendo que el margen no inferior de $\Delta = 0.04$, $\alpha = 0.05$ y potencia de 90% (beta error de 0.10) son necesarios para mos-

trar la significancia de 100 pacientes en cada grupo. Tomando en cuenta un abandono del 20%, 120 casos serán inscritos en cada grupo para obtener un total de 240 pacientes.

Reclutamiento

A los pacientes se les incluirá en el estudio desde el Departamento General del Paciente Externo de la unidad/instituto con base en la presentación de síntomas o señales de OMA según el criterio de inclusión.

Aleatorización

La aleatorización se llevará a cabo en un tamaño de bloque de dos utilizando el *software* RALLOC (Philip Ryan, 1997, *RALLOC: Stata module to design randomized controlled trials, Statistical Software Components S319901, Boston College Department of Economics*, consultado el 28 ene 2018). Se llevará a cabo la aleatorización variable en torno al centro. El número de inscripción de los pacientes se utilizará para el propósito de aleatorización. El margen de asignación será de 1:1. La aleatorización inicial se mantendrá para visitas de seguimiento.

Duración del estudio

La duración del estudio será de 2 años y medio, incluyendo un año como parte del período de tratamiento. Este seguimiento de un año será para observar la recurrencia de un episodio agudo, si es que llega a presentarse.

Análisis estadístico

La información se registrará en un formulario de casos diseñado previamente y se gestionarán en una hoja de cálculo Excel en cada uno de los centros de estudio; finalmente, la información de cada uno de los centros será combinada para su análisis.

Figura 1: línea de tiempo de estudio

PERIODO DE ESTUDIO																			
Punto de tiempo	Inscripción	Asignación 0(B)	Episodio agudo en días			Asignación posterior en meses						Cierre							
			3 ^{er}	7 th	10 th	21 st	1	2	3	4	5		6	7	8	9	10	11	12
Inscripción.																			
Selección de elegibilidad.	X																		
Consentimiento informado y ascenso (niños de 7 a 12 años y sus padres).	X																		
Examen de membrana timpánica por especialista en otorrinolaringología.	X	X	X	X	X														
Asignación.		X																	
Intervenciones.																			
Homeopatía.		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Alopata.		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluaciones.																			
Edad.	X																		
Altura.	X																		
FPS-R + lácteos diarios.	X	X	X	X	X														
AOM-SOS.	X	X	X	X	X														
FPS-R + lácteos diarios.	X	X	X	X	X														
OM-6 HRQOL.														X					X
Evaluación sintomática.	X									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Recurrencia de episodios.										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Uso de antibióticos.			X	X	X	X	X	X	X					X					X
Seguimiento telefónico.		X	X	X	X														
Forma telefónica.										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tabla de datos de episodios de OMA.														X					X
Forma de evento adverso.			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Forma fuera del estudio.																			X

AOM: Otitis media aguda; **SOS:** Gravedad de la escala de síntomas; **FPS-R:** Escala de dolor facial revisada; **ENT:** Oído, nariz y garganta; **HRQOL:** Calidad de vida relacionada con la salud

Las características básicas de los participantes en el estudio se señalarán y compararán en ambos grupos. El resultado del estudio se analizará de acuerdo con el ensayo paramétrico para datos continuos y el ensayo no paramétrico para datos ordinales después del ensayo de normalidad. La comparación con el punto de partida debería de considerarse para evaluar el efecto de aleatorización. Todos los resultados estadísticos serán reportados con un intervalo de confianza de 95%. En el caso de los resultados de “tiempo de la recuperación” y “recurrencia”, el acercamiento al análisis se basará en “información de tiempo a un evento” (análisis de supervivencia). Esto se llevará a cabo utilizando una prueba de Kaplan-Meier. Todos los análisis se realizarían según la intención de tratar. El *software* estadístico SPSS (paquete estadístico de IBM para ciencias sociales, versión 2.0, India) se utilizaría para el análisis de datos.

Discusión

La OMA es un problema que requiere visitas frecuentes de los niños y sus padres a sus médicos familiares o generales, y para esta condición típicamente se recetan antibióticos¹⁵. La evaluación más a fondo de estudios para determinar si la terapia con antibióticos tiene alguna incidencia en las consecuencias de la OMA ha sido difícil de interpretar por el alto ritmo de recuperación espontánea en niños con la enfermedad. El uso excesivo e inadecuado de antibióticos son factores clave que contribuyen a la resistencia bacteriana a estos fármacos. Tanto el público general como los médicos y los hospitales tienen un papel para asegurar el uso apropiado de los medicamentos, así como para minimizar el desarrollo de la resistencia a los antibióticos. Estudios realizados previamente han mostrado el rol positivo de la medicina homeopática en el tratamiento de la OMA^{5, 8, 9}.

El protocolo ha sido desarrollado como parte de los lineamientos SPIRIT¹⁶, y generará datos que puedan reportarse según los lineamientos de CONSORT¹⁷ y el suplemento (RedHot) *Reporting data on homeopathic treatments*¹⁸. Se ha identificado que la mejor manera de evaluar una relación causal entre la cura y el medicamento es un ensayo controlado aleatorizado. Los medicamentos recetados según los principios homeopáticos, cubriendo la totalidad de los aspectos individuales y sintomáticos de cada paciente serán útiles en mejorar la salud general y el bienestar del paciente. Adicionalmente, la respuesta a los efectos de los remedios recetados verificará los resultados del estudio piloto.

De manera adicional, el estudio involucra la administración de medicamentos homeopáticos individualizados con la participación de médicos homeopatas experimentados en el tratamiento de pacientes sufriendo OMA, utilizando evaluaciones validadas, lo cual beneficiará a la profesión de manera generalizada, y por ende cubrirá todos los dominios del modelo de validación de los ensayos homeopáticos¹⁹.

Contribuyentes

- Concepto del estudio, diseño y esbozo del protocolo: V. A. Siddiqui, Rupali Bhalerao, Varanasi Roja, Praveen Oberai.
- Escritura del manuscrito: Varanasi Roja, Kiranmayee GR Rompicherla.
- Planeación estadística: R. M. Pandey.
- Revisión crítica: Praveen Oberai.
- Financiamiento / Apoyo: *Central Council for Research in Homoeopathy*.
- Exdirector asistente: (H)/Scientist-4, *Central Research Institute (Homoeopathy)*, Noida.
- Asociado de investigación: *Central Council for Research in Homoeopathy*, Nueva Delhi.
- Jefe de investigación: (H)/Scientist-2, *Central Council for Research in Homoeopathy*.
- Jefe de investigación: (H)/Scientist-4, *Central Council for Research in Homoeopathy*.
- Jefe de investigación (H)/Scientist-1, *Central Council for Research in Homoeopathy*.
- Jefe del departamento de Bioestadística, *All India Institute of Medical Sciences*, Nueva Delhi.

Apoyo financiero y patrocinios

Este estudio contará con el apoyo financiero del Consejo Central para Investigación en Homeopatía (CCRH, India).

Conflictos de interés

Ninguno declarado.

REFERENCIAS

1. Cripps AW, Kyd J. Bacterial Otitis Media: Current Vaccine Development Strategies. *Immunol Cell Biol.* 2003; 81: 46-51. doi: 10.1046/j.0818-9641.2002.01141.x. Pubmed PMID: 12534945.
2. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 23 Jun 2015; (6): CD000219. doi: 10.1002/14651858.CD000219.pub4.
3. Thomas JP, Berner R, Zahnert T, Dazert S. Acute otitis media--a structured approach. *Dtsch Arztebl Int.* 28 Feb 2014; 111(9): 151-159; quiz 160. doi: 10.3238/arztebl.2014.0151.
4. O'Neill P. Acute otitis media. *BMJ.* 25 Sep 1999; 319(7213): 833-835. doi: 10.1136/bmj.319.7213.833. Pubmed PMID: 10496831. PMCID: PMC1116665.
5. Sakulchit T, Goldman RD. Antibiotic therapy for children with acute otitis media. *Can Fam Physician.* Sep 2017; 63(9): 685-687. Pubmed PMID: 28904032. PMCID: PMC5597011.
6. Le Saux N, Robinson JL; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Management of acute otitis media in children six months of age and older. *Paediatr Child Health.* 2016; 21(1): 39-50.
7. Biswas AC, Joarder AH, Siddiquee BH. Prevalence of CSOM among rural school going children. *Mymensingh Med J.* 2005; 14(2): 152-155. Pubmed PMID: 16056201.
8. Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: A preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* Feb 2001; 20(2): 177-183. doi: 10.1097/00006454-200102000-00012. Pubmed PMID: 11224838.
9. Frei H, Thurneysen A. Homeopathy in acute otitis media in children: Treatment effect or spontaneous resolution? *Br Homeopath J.* 2001; 90: 180-182.
10. 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.* Ene 2013; 2(1): 32-43. doi: 10.7453/gahmj.2013.2.1.007. Pubmed PMID: 24381823. PMCID: PMC3833578.
11. Friese KH, Kruse S, Lütke R, Moeller H. The homeopathic treatment of otitis media in children-comparisons with conventional therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* Jul 1997; 35(7): 296-301. Pubmed PMID: 9247843.
12. Sinha MN, Siddiqui VA, Nayak C, Singh V, Dixit R, Dewan D, Mishra A. Randomized controlled pilot study to compare homeopathy and conventional therapy in acute otitis media. *Homeopathy.* Ene 2012; 101(1): 5-12. doi: 10.1016/j.homp.2011.08.003.
13. General Assembly of the World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent.* 2014; 81(3): 14-18. Pubmed PMID: 25951678.
14. Hahnemann S. *Organon of medicine*, 6a ed. Nueva Delhi: B. Jain Publishers; 1979.
15. Antibiotic management of acute otitis media. *Paediatr Child Health.* Jul-Ago 1998; 3(4): 265-267. doi: 10.1093/pch/3.4.265. Pubmed PMID: 20401260. PMCID: PMC2851349.
16. Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, Dickersin K, Hróbjartsson A, Schulz KF, Parulekar WR, Krleza-Jeric K, Laupacis A, Moher D. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ.* 8 Ene 2013; 346: e7586. doi: 10.1136/bmj.e7586. Pubmed PMID: 23303884. PMCID: PMC3541470.
17. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 23 Mar 2010; 340: c332. doi: 10.1136/bmj.c332. Pubmed PMID: 20332509. PMCID: PMC2844940.
18. Dean ME, Coulter MK, Fisher P, Jobst KA, Walach H. Reporting data on homeopathic treatments (RedHot): A supplement to CONSORT. *J Altern Complement Med.* Ene-Feb 2007; 13(1): 19-23.
19. Mathie RT, Roniger H, Van Wassenhoven M, Frye J, Jacobs J, Oberbaum M, Bordet MF, Nayak C, Chaufferin G, Ives JA, Dantas F, Fisher P. Method for appraising model validity of randomised controlled trials of homeopathic treatment: multi-rater concordance study. *BMC Med Res Methodol.* 17 Abr 2012; 12: 49. doi: 10.1186/1471-2288-12-49. Pubmed PMID: 22510227. PMCID: PMC3394086.