

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO



PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS MEDIANTE
EL USO DE LISADO BACTERIANO EN NIÑOS
QUE INGRESAN POR PRIMERA VEZ A UNA GUARDERÍA
QUERÉTARO 1997-1998.

TESIS

QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA
OBTENER EL GRADO DE

MÉDICO GENERAL

PRESENTA

JUAN ARTURO CASTELLANOS HERNÁNDEZ

DIRIGIDA POR

DR. CARLOS M. ARROYAVE HERNÁNDEZ
DR. ADRIÁN HERNÁNDEZ LOMELÍ

CENTRO UNIVERSITARIO
QUERÉTARO, QUERÉTARO, MÉXICO
1998

No. Adq. H58498

No. Título _____

Clas. 618.922

C348p

INDICE

Capítulo I	Datos de identificación
Capítulo II	Resumen
Capítulo III	Introducción
Capítulo IV	Material y método
Capítulo V	Resultados
Capítulo VI	Discusión
Capítulo VII	Conclusiones
Capítulo VIII	Referencias bibliográficas

CAPÍTULO I.- DATOS DE IDENTIFICACIÓN

PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS MEDIANTE EL USO DE LISADO BACTERIANO EN NIÑOS QUE INGRESAN POR PRIMERA VEZ A UNA GUARDERÍA, QUERÉTARO 1997-1998.

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.
Calle Clavel #200 Colonia Prados de la Capilla.
Santiago de Querétaro, Querétaro.

Investigador:

Juan Arturo Castellanos Hernández

Director de Tesis:

Dr. Carlos M. Arroyave Hernández

Dr. Adrián Hernández Lomelí

CAPITULO II.- RESUMEN

Se estudiaron 32 pacientes de las guarderías Cendi #2 y #3 del DIF Querétaro, niños que ingresaron por primera vez. En forma doble ciego y al azar, se les administró por dos meses durante 10 días con 3 semanas de descanso, una cápsula diluída en líquidos que contenía un lisado bacteriano ó placebo. Se realizó una entrevista el día de inicio del estudio recabando historia clínica completa incluyendo frecuencia de enfermedades respiratorias en los niños, La misma entrevista se llevó a cabo a los 30 y 60 días.

Al mismo tiempo los padres llenaron una bitácora en donde apuntaron intensidad y frecuencia de las enfermedades respiratorias durante todo el estudio.

Al día 60 se abrieron los códigos en donde se observó que la muestra tenía 16 pacientes en el primer grupo que recibió Broncho-Vaxom y el segundo, una sustancia placebo. Veinte pacientes fueron del sexo masculino. La mayoría de ellos tenía entre 1 y 2 años de edad, con mayor predominio de antecedentes de atopia en los niños del grupo testigo (placebo).

El grupo experimental mostró un número menor de infecciones respiratorias y con menor intensidad que el grupo testigo. La diferencia fue estadísticamente significativa con una p menor de 0.001.

Estas cifras nos hacen sugerir que el lisado bacteriano coadyuva en el control de las infecciones respiratorias pero que éstas no desaparecen totalmente y que la administración de este lisado deberían de recibirlo todo niño que ingrese a guardería sobre todo si es durante los 3 primeros años de vida.

CAPITULO III.- INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas (IRAS) en niños juegan un papel importante dentro de la demanda de consulta en nuestro medio demostrándose además que el ingreso a guarderías donde se cuenta con mayor contacto con otros niños aumenta la probabilidad de sufrir de este tipo de enfermedades. Se ha diseñado un estudio doble ciego, observacional, longitudinal, prospectivo y comparativo utilizando Broncho-Vaxóm (**BV**) ó placebo, en el cual se intentará demostrar que utilizando **VB** se puede disminuir la frecuencia e intensidad de las infecciones respiratorias agudas en niños que ingresen por primera vez a una guardería.

Es un hecho conocido que las infecciones respiratorias agudas (**IRAS**) representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población en general (1). En los países en desarrollo las **IRAS** ocupan el primer lugar como motivo de consulta (2). En México hay una mortalidad en la infancia de 700 a 1 mil casos anuales por 100 mil habitantes, elevándose en algunas ocasiones a 1500 principalmente entre el segundo y el tercer año de vida (3, 4, 5) ocupando así el segundo lugar como causa de muerte en nuestro país (6).

La razón del escaso éxito de las vacunas para las **IRAS** obedece al gran número de agentes virales causantes de estas enfermedades, a la deficiente ó impredecible respuesta inmunológica obtenida por la vacunación y al costo elevado de su fabricación (7). En la última década, se han reportado buenos resultados en el tratamiento de las infecciones respiratorias recurrentes, mediante la estimulación del sistema inmune utilizando sustancias que en forma directa ó indirecta provocan un aumento de la actividad inmunológica que es importante sobre todo en pacientes en los que se ha observado se encuentra parcialmente suprimida (8). Además, existe el antecedente de que los niños menores de cinco años de edad están en mayor riesgo de padecer asma cuando sufren algún trastorno viral de las vías respiratorias. Entre más grave la afección respiratoria mayor es el grado de rinorrea, producción de moco y malestar (9).

En el primer estudio clínico –etiológico de **IRAS** en niños realizado en forma prospectiva en Costa Rica, se encontró que más de la mitad de los niños con **IRAS** no recibían leche materna (10). Murguía de Sierra reporta que en las infecciones respiratorias bajas había predominio del sexo masculino, especialmente en los primeros meses de vida (6).

De acuerdo a lo reportado, existe gran variabilidad tanto en el porcentaje así como en los serotipos de *H. Influenzae* que pueden estar colonizando a los niños que permanecen en lugares cerrados y confinados como las guarderías (11). Uno de los factores que aparentemente más influye en el predominio de colonizaciones por *H. Influenzae* tipo b en las guarderías es el que exista sobrepoblación infantil en esos centros (12).

La inmunoterapia inespecífica, como sería la desarrollada entre otros a base de autolisado de cepas bacterianas, se sostiene en el principio bioquímico de que las bacterias contienen en su pared celular antígenos potentes como los peptidoglicanos, lipopolisacáridos, mucopolisacáridos, ácido teicoico y el sulfato de polidretol, todos los cuales funcionan estimulando la respuesta inmune humoral y celular (13). Los agentes inmunomoduladores promueven entre muchas otras acciones, el desarrollo de resistencia a la infección estimulando la respuesta del huésped en la producción de anticuerpos, generación de células citotóxicas y aumentando la actividad de fagocitosis. Probablemente los inmunomoduladores exógenos más potentes son los productos bacterianos (14; 15, 16).

El Broncho-Vaxom es un lisado bacteriano liofilizado que contiene fracciones de las siguientes bacterias: *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *viridians*, *Neisseria catarrhalis*, el cual a la fecha se reporta libre de efectos secundarios ó indeseables (17). Este ha demostrado su eficacia terapéutica contra diferentes infecciones de oído, nariz y garganta en niños menores de 6 años. (18, 19).

CAPITULO IV.- MATERIAL Y MÉTODO

El desarrollo de este estudio de investigación se realizó con 32 niños de ambos sexos que ingresaron por primera vez a las guarderías CENDI #2 Y #3 del DIF de la Ciudad de Querétaro. Los criterios de inclusión fueron: pacientes menores de 6 años de edad, sanos al ingreso y que no estuvieran recibiendo ningún tratamiento médico. Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran asistido a una guardería con anterioridad, que estuvieran bajo tratamiento médico, que hubieran recibido antibióticos 7 días previos a su ingreso en el estudio y aquellos a los que no se les pudiera hacer un seguimiento médico por 2 meses. Se eliminaron aquellos que no siguieron ó terminaron el protocolo de investigación ó hubieran presentado reacciones adversas. El diseño de investigación fue doble ciego utilizando Broncho-Vaxom ó placebo. La selección de los pacientes fue al azar.

A los pacientes incluidos en el estudio se les administró por 10 días con tres semanas de descanso y en dos meses consecutivos una cápsula conteniendo 3.5 mg ó una sustancia placebo diluida en los líquidos del desayuno con el objeto de asegurar la administración de la cápsula, esto fue hecho por el personal entrenado de la guardería. Los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio, 30 y 60 días después. Las evaluaciones fueron capturadas en 2 bitácoras. En la primera los padres apuntaron la intensidad y frecuencia de las infecciones respiratorias agudas que se presentaron en sus hijos durante el tiempo de estudio. En la segunda, el investigador anotaba los datos requeridos en cada una de las evaluaciones mensuales.

Durante el tiempo de estudio, se dio la libertad a los padres de los pacientes, que estos administraran antibióticos, siempre y cuando fueran otorgados por facultativo. Se pidió el reporte inmediato así como el tipo y el tiempo recibido. Los pacientes que por alguna causa recibieron inmunosupresores se excluyeron del estudio.

El análisis estadístico se llevó a cabo por el investigador quien ignoró cual fue el grupo de pacientes que recibió Broncho-Vaxom y cuál grupo recibió placebo hasta el momento del análisis. Las variables del estudio fueron expresadas en porcentaje ó analizadas por medio de la prueba de X^2 .

CAPÍTULO V.- RESULTADOS

El número total de pacientes fueron 32, siendo 20 del sexo masculino. Una vez terminados los 2 meses de observación, se abrieron las claves y se encontró que la distribución fue de 16 pacientes en el grupo experimental ó sea recibiendo el Broncho-Vaxom y 16 en el grupo testigo ó recibiendo un placebo. La distribución según el sexo de ambos grupos se encuentra en la gráfica 1. Como se puede ver, la mayoría fueron del sexo masculino y de estos más en el grupo testigo, siendo la relación masculino:femenino 2:1.2.

La distribución etaria se encuentra en la gráfica 2. La mayoría fueron niños entre 1 y 2 años de edad en ambos grupos.

Dentro de los antecedentes familiares de interés para el estudio se observó que había historia de atopia en 2 niños del grupo experimental y 5 del grupo testigo. Había historia de infecciones recurrentes en 4 niños del grupo experimental y 7 del grupo testigo (gráfica 3). El número de niños y tiempo que recibieron alimentación al pecho materno se encuentra en la gráfica 4, en la que se observa que los niños del grupo testigo fueron los que recibieron alimentación materna por un tiempo mayor, apareciendo como el grupo predominante, el cual lo recibió por 11 a 12 meses.

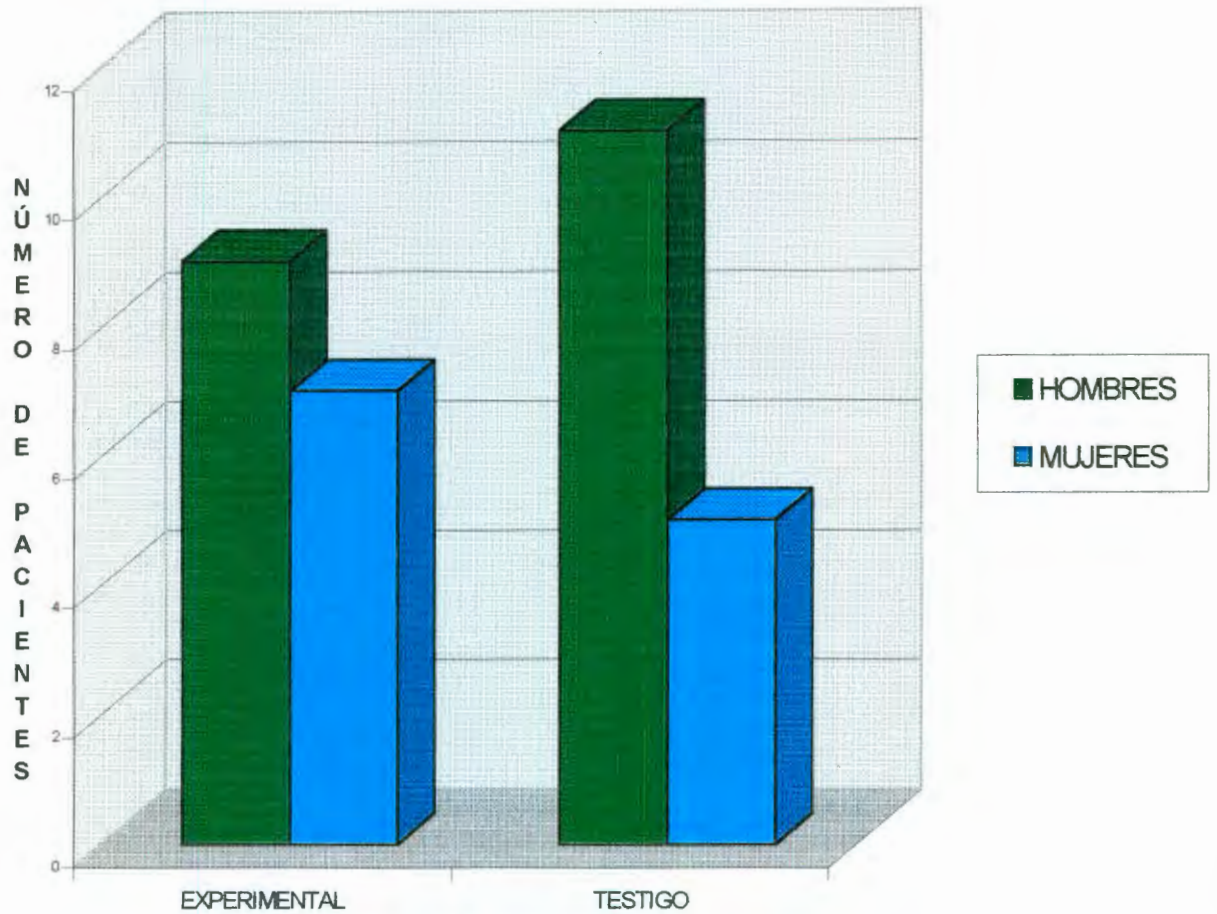
El número de infecciones respiratorias altas ó frecuencia de estas durante el tiempo del estudio tanto en el grupo experimental como el testigo, se encuentra en las gráficas 5 y 6 respectivamente y el cuadro 1 el número total de cuadros infecciosos en el grupo experimental a los 30 y 60 días fue de 8 y 2 respectivamente mientras que en el testigo fue de 13 y 14. Como puede observarse, las cifras basales son muy semejantes pero a los 30 y 60 días de observación hay una disminución en el grupo experimental, obteniéndose un valor de $p > 0.001$.

La intensidad del proceso infeccioso evaluado por la bitácora de los padres del paciente se encuentra en las gráficas 7 y 8, para el grupo experimental y testigo en el cuadro 2.

El análisis de prevención ó no de infecciones respiratorias durante los 60 días de observación, se encuentran en la gráfica 9, los valores de $p > 0.001$ y el Riesgo Relativo (RR) de 4.

GRÁFICA N.º 1

INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
SEGÚN SEXO EN NIÑOS DE GUARDERÍAS
CENDI #2 Y CENDI#3 DIF, QUERÉTARO
97-98

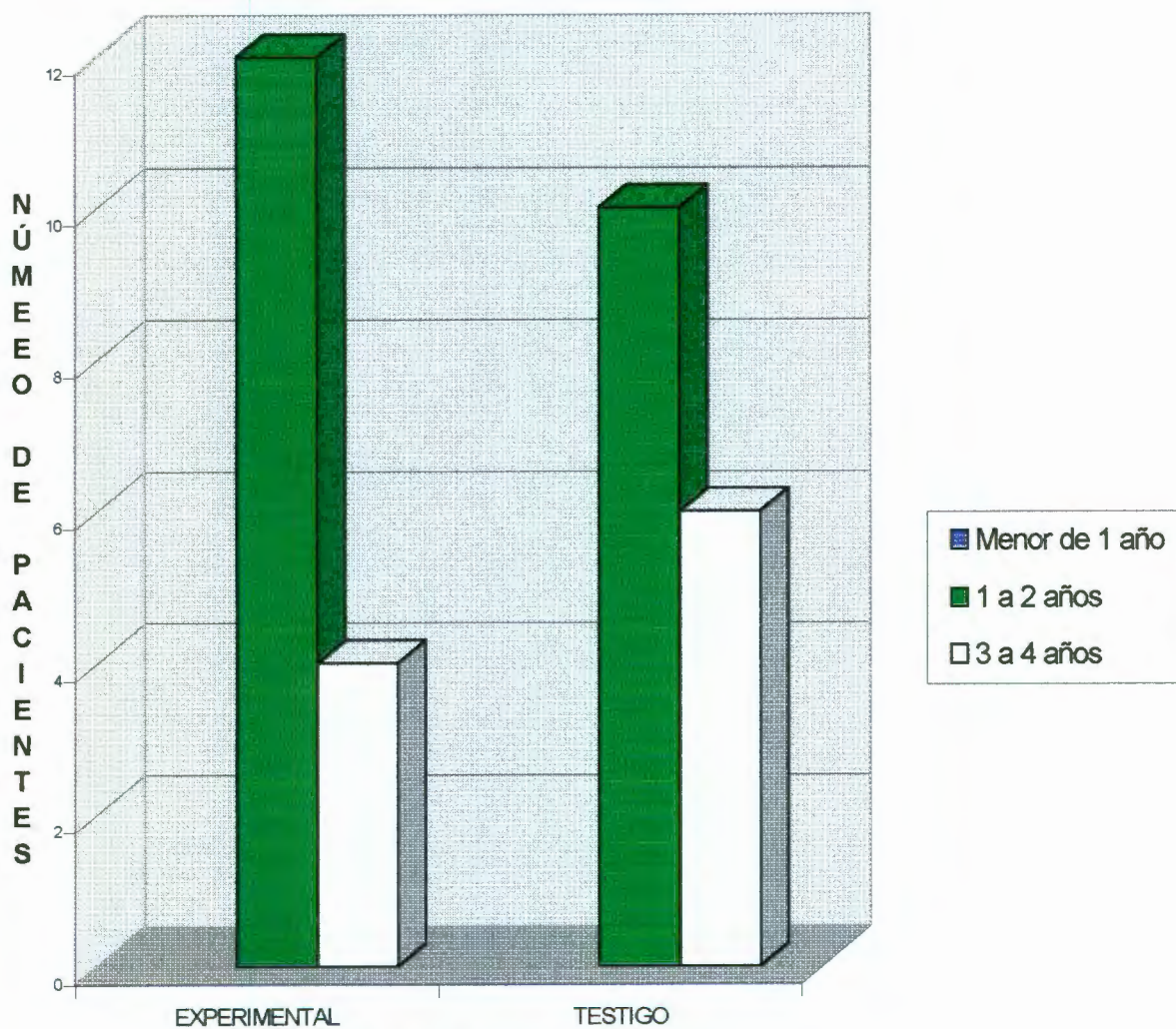


Fuente: Estudio de Investigación

GRÁFICA Nº. 2

INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
DISTRIBUCIÓN ETARIA EN NIÑOS DE GUARDERÍAS
CENDI #2 Y CENDI#3 DIF, QUERÉTARO

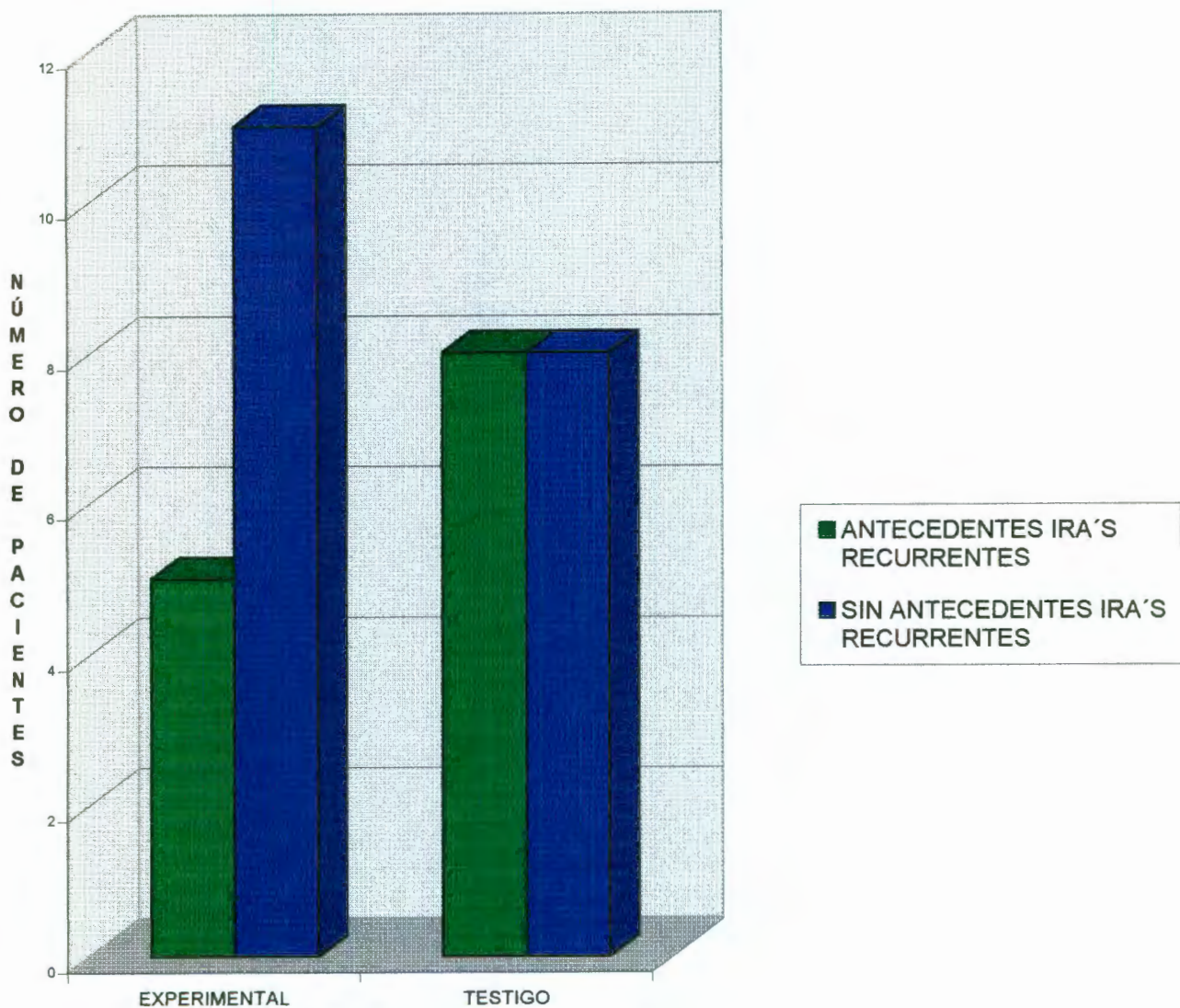
97-98



Fuente: Estudio de Investigación

GRÁFICA N° 3

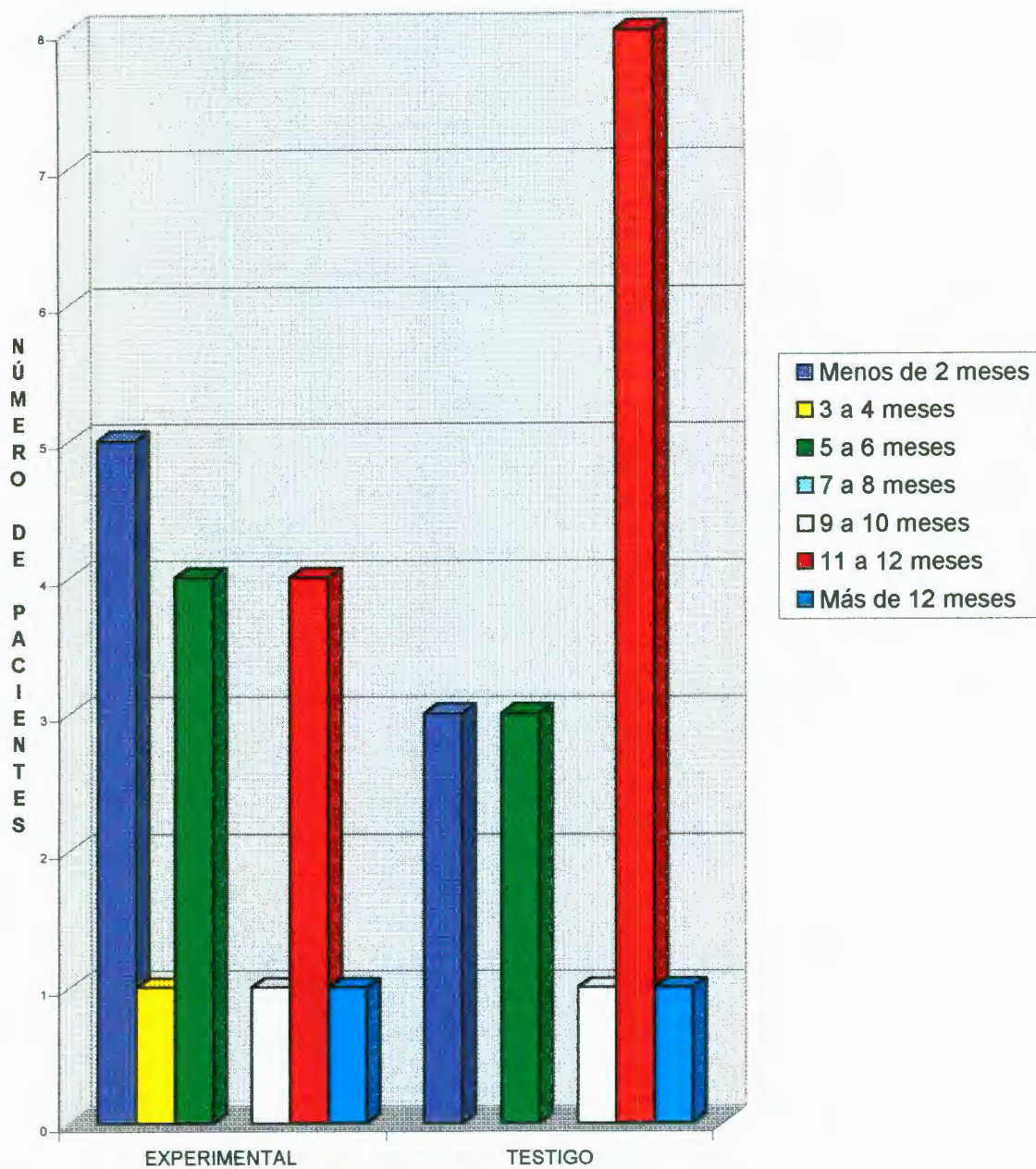
INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS SEGÚN ANTECEDENTES DE INFECCIONES AGUDAS
RECURRENTES EN NIÑOS DE GUARDERÍAS
CENDI #2 Y CENDI#3 DIF, QUERÉTARO
97-98



Fuente: Estudio de Investigación

GRÁFICA N.º. 4

INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS ALIMENTACIÓN AL PECHO MATERNO
EN NIÑOS DE GUARDERÍAS CENDI #2 Y CENDI#3 DIF, QUERÉTARO
97-98

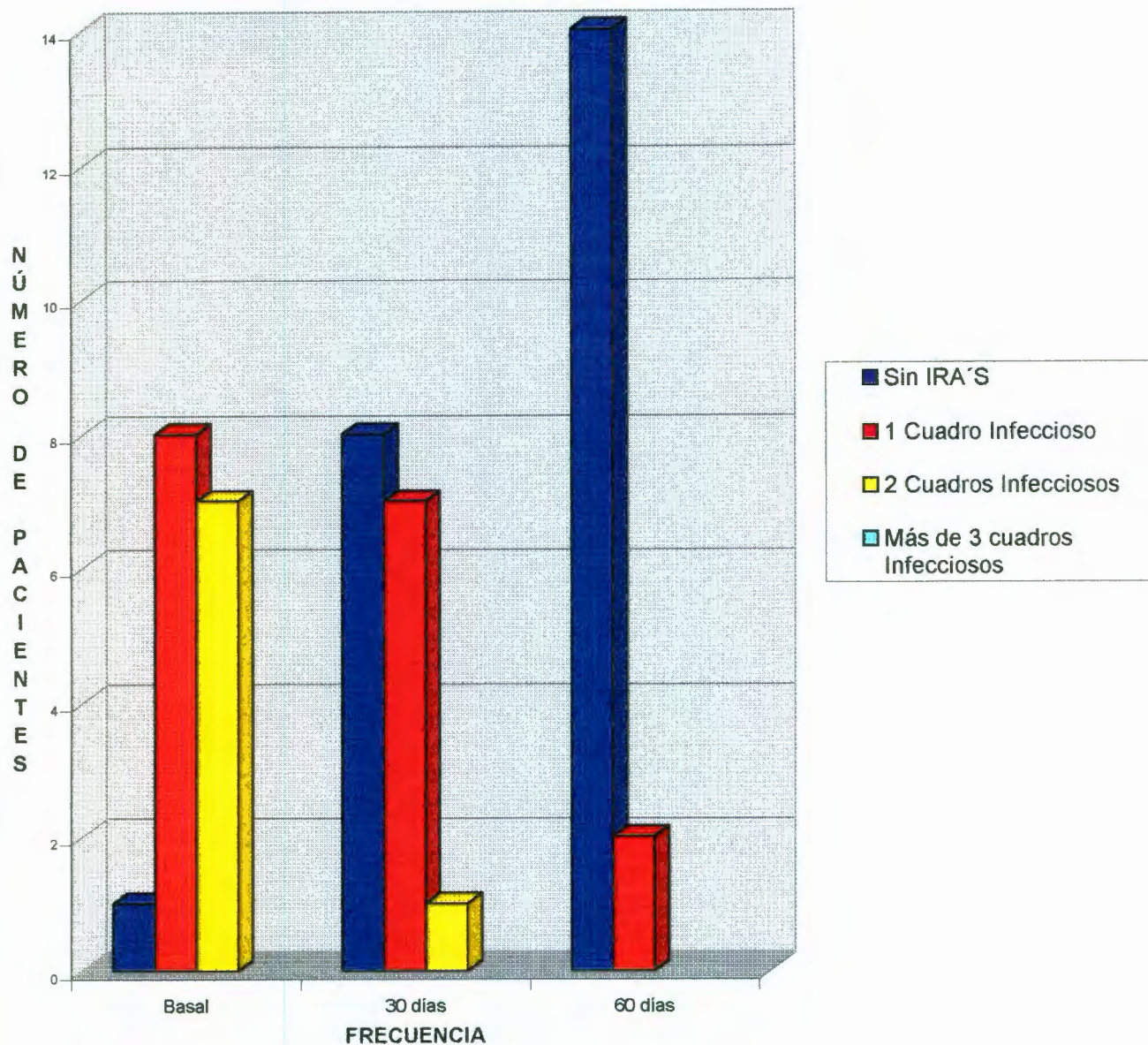


Fuente: Estudio de Investigación

GRÁFICA Nº. 5

INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
FRECUENCIA OBSERVADAS DURANTE TRATAMIENTO
GUARDERÍAS CENDI #2 Y CENDI #3 DIF, QUERÉTARO
97-98

GRUPO EXPERIMENTAL

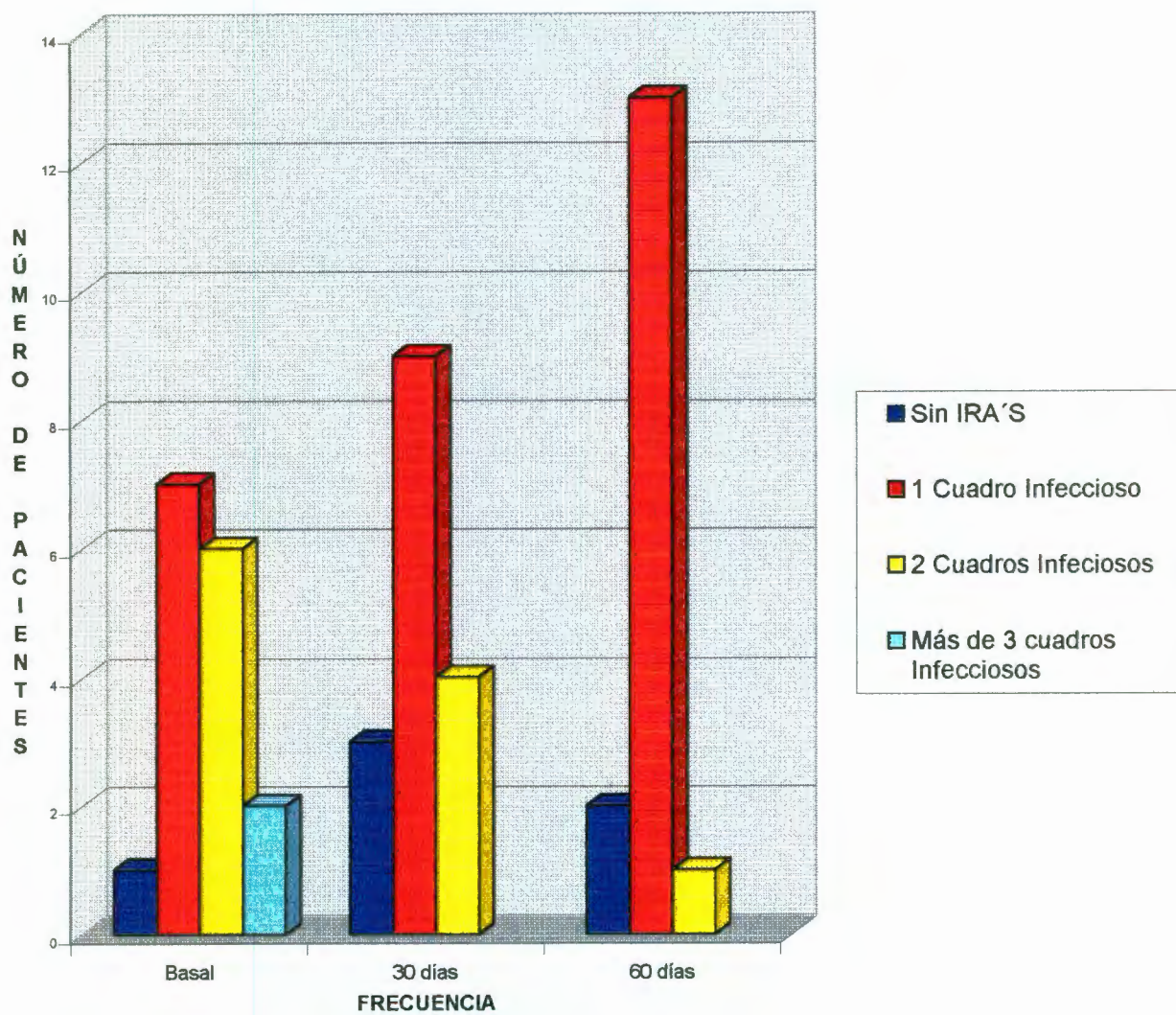


Fuente: Estudio de Investigación

GRÁFICA N°. 6

INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
SEGÚN FRECUENCIA EN NIÑOS DE GUARDERÍAS
CENDI #2 Y CENDI #3 DIF, QUERÉTARO
97-98

GRUPO TESTIGO



Fuente: Estudio de Investigación

CUADRO N°. 1
INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS SEGÚN FRECUENCIA DE NIÑOS DE
GUARDERÍAS CENDI #2 Y CENDI# 3 DIF, QUERÉTARO
97-98

INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS						
FRECUENCIA						
	Basal		30 días		60 días	
FRECUENCIA	Experimental	Testigo	Experimental	Testigo	Experimental	Testigo
Sin IRA´s*	1	1	8	3	14	2
1 Cuadro infeccioso	8	7	7	9	2	13
2 Cuadros infecciosos	7	6	1	4	-	1
Más de 3 cuadros infecciosos	-	2	-	-	-	-
TOTAL	16	16	16	16	16	16

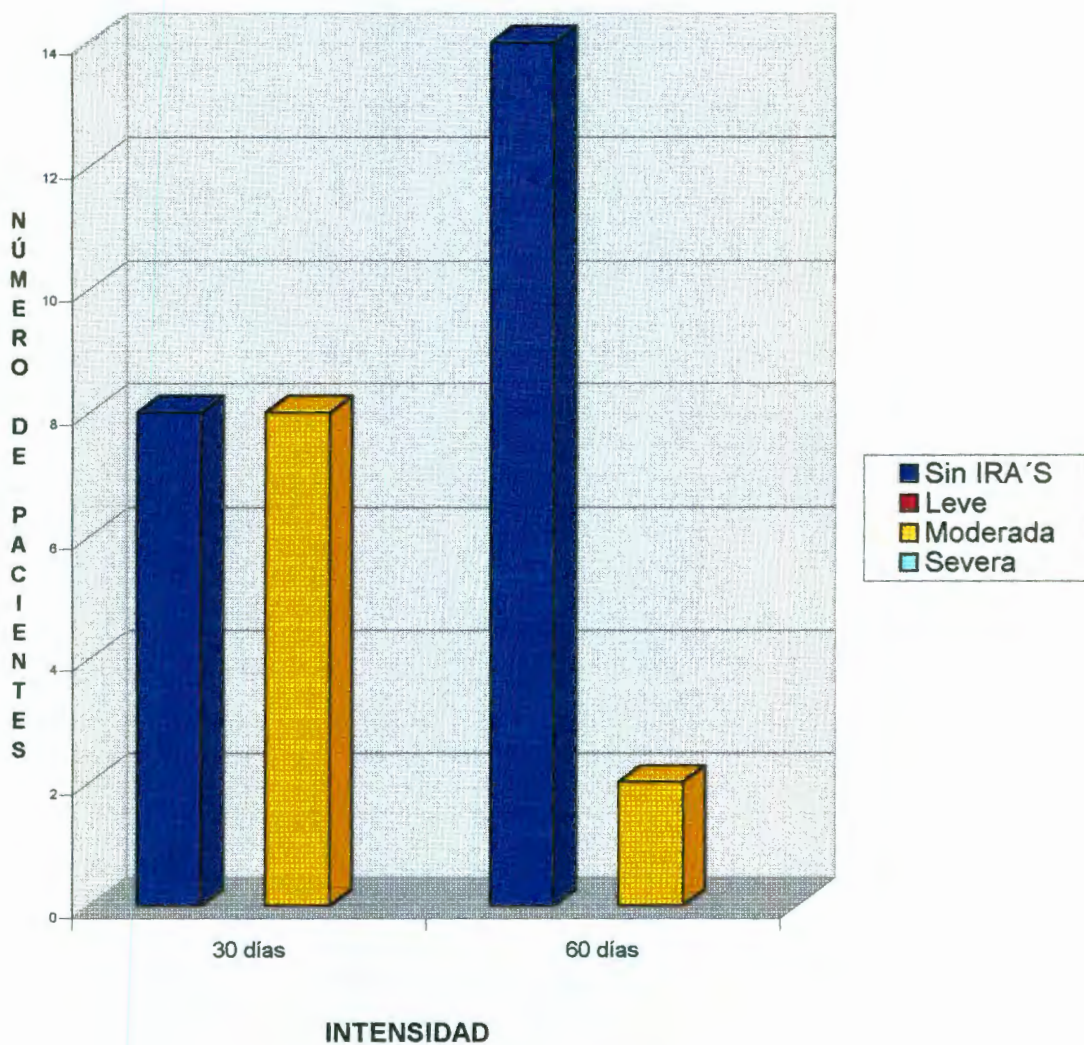
Fuente: estudio de Investigación

***Infecciones respiratorias agudas**

GRÁFICA N° 7

**INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
SEGÚN INTENSIDAD EN NIÑOS DE GUARDERÍAS
CENDI #2 Y CENDI #3 DIF, QUERÉTARO
97-98**

GRUPO EXPERIMENTAL



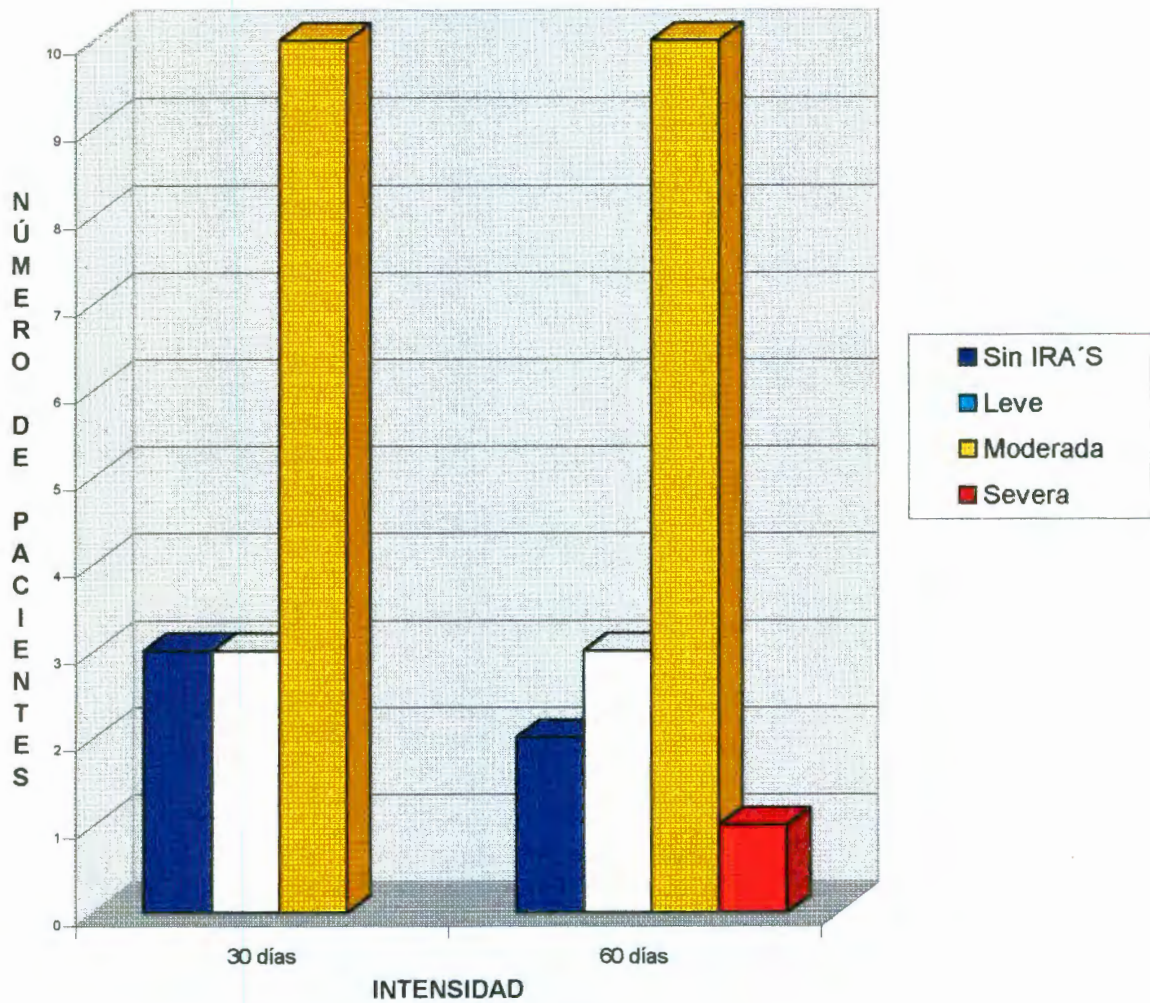
Fuente : Estudio de Investigación

GRÁFICA N° 8

INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
SEGÚN INTENSIDAD EN NIÑOS DE GUARDERÍAS
CENDI #2 Y CENDI #3 DIF, QUERÉTARO

97-98

GRUPO TESTIGO



Fuente: Estudio de Investigación

CUADRO N°. 2
PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
CON USO DE BRONCHO-VAXOM
EN NIÑOS DE GUARDERÍAS
CENDI#2 Y CENDI #3 DEL DIF, QUERÉTARO
97-98

INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS				
		Grupo Experimental	Grupo Testigo	Total
Prevención de Infecciones Respiratorias Agudas	SI	13	3	16
	NO	3	13	16
	Total	16	16	32

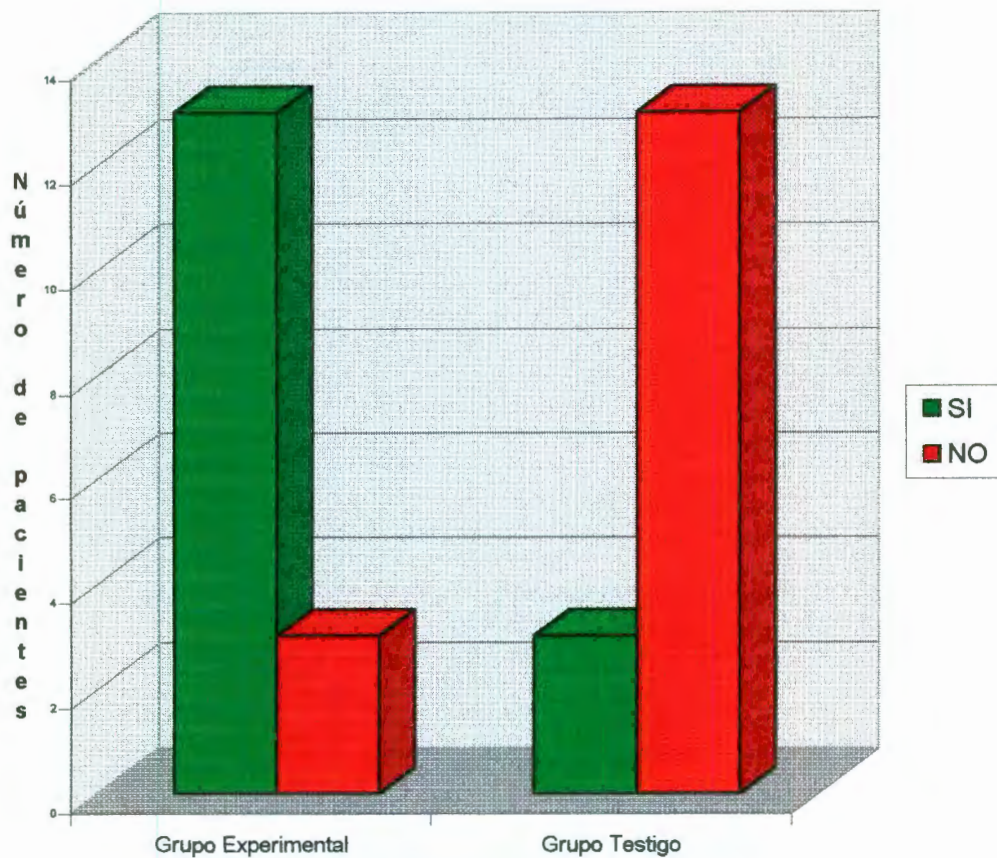
RR= 4

P= < 0.001

Fuente: Estudio de Investigación.

GRAFICA N°. 9

PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS
CON USO DE BRONCHO-VAXOM
EN NIÑOS DE GUARDERÍAS
CENDI#2 Y CENDI #3 DEL DIF, QUERÉTARO
97-98



Fuente: Estudio de Investigación

CAPITULO VI.- DISCUSIÓN

La presente investigación, apoya la hipótesis de trabajo: La administración de un preparado del lisado bacteriano disminuye la frecuencia y la intensidad de infecciones respiratorias de niños que ingresan por primera vez a una guardería.

Como es bien conocido, durante los primeros años de la vida, las infecciones respiratorias ocupan uno de los primeros lugares en morbilidad infantil siendo por lo tanto una de las causas más importantes de ausentismo a la escuela o a las guarderías (20). Este problema va en aumento por la mayor necesidad de las familias de tener a sus hijos en una guardería casi desde el año de edad (20, 22), debido a que ambos padres tienen que trabajar o a la alta frecuencia de madres solteras que entran dentro de la fuerza productiva de nuestra sociedad. Esto trae además, una gran pérdida de días/trabajo por parte de los padres cada vez que el niño se enferma (23). Por si esto fuera poco, está documentado que la otitis y problemas de audición son un hecho innegable como complicación de las infecciones respiratorias en esta población pediátrica (20,24).

Con el uso de inmunoestimulantes se ha demostrado que es posible prevenir infecciones respiratorias tanto en adultos como en niños (8,13,17,18,19,25,26). Entre otros, el Broncho-Vaxom muestra claramente el beneficio y seguridad de su administración reportándose únicamente un 2.4% de efectos indeseables (25).

Con las observaciones arriba mencionadas y conscientes de la problemática del "niño enfermo de guardería", fue que se diseñó esta investigación. Los resultados obtenidos son similares a lo ya publicado (27,28,29). El porque llevar a cabo un estudio en guardería?, Primero, los tres trabajos arriba mencionados están hechos en Francia y consideramos que su sistema de salud e idiosincrasia son diferentes a los nuestros y segundo, que tenemos un alto grado de problemas de infección en los niños que van por primera vez a una guardería independientemente del estado socioeconómico. Por lo tanto considerando el costo, beneficio y la falta de resultados preventivos en nuestro medio, se justificó el investigar el uso de inmunomoduladores como una alternativa más en esta patología.

Además, la función protectora del lisado ha sido claramente expuesto con los estudios epidemiológicos en pacientes que atienden a guarderías y son infectados por virus (28). Este último estudio nos hace pensar que tal vez el número de infecciones respiratorias y efecto protector del lisado pudiera haber sido más claro en esta investigación si el estudio se hubiera llevado a cabo durante el invierno, época en la cual es mayor el número de infecciones respiratorias en pediatría (29).

Como era de esperarse, la mayoría de los niños estudiados fueron entre 1 y 2 años de edad, siendo la relación masculino:femenino, 2:1.2. El porque en su mayoría fueron del sexo masculino, es difícil de explicar. Sin embargo consideramos que si aumentamos el número de pacientes, esta relación pudiera llegar a ser similar ó igual al de la población que es femenino:masculino, 1.2 a 1.0 (INEGI).

El antecedente de infecciones respiratorias antes del ingreso a la guardería se observó ligeramente menor en el grupo experimental sin lograr ser significativo.

La alimentación al pecho materno, fue mayor en el grupo testigo en comparación con los experimentales. Una vez establecido el tratamiento, fue clara la caída tanto de la frecuencia como la intensidad de las infecciones respiratorias en el grupo experimental, encontrándose esta diferencia, altamente significativa ($p < 0.001$).

Cual pudiera ser el mecanismo probable involucrado?. Se ha estudiado y pudiera ser a través de una estimulación no específica del sistema inmune al nivel de mucosas (30), un aumento del proceso de fagocitosis, la concentración de inmunoglobulinas séricas y en mucosas (sobre todo IgA secretoria) y de la reactividad de las células T (31,14,32,33).

El estudio y análisis de lo presentado en este trabajo y lo publicado, nos muestra que el lisado coadyuva en el control de las infecciones recurrentes pero no hace que estas desaparezcan totalmente. Así mismo, la prevención no llegó a ser de un cien por ciento de los niños o pacientes tratados. El porcentaje pudiera ser mayor, si el número de niños y tiempo de observación es más grande.

Los resultados de este estudio, hacen sugerir que el uso de este inmunoestimulante, tiene un alto grado de costo beneficio, por lo que tal vez, debería de darse a todo niño (a) que por motivos ajenos a su persona debe de asistir a una guardería dentro de los 3 primeros años de vida.

CAPÍTULO VII.- CONCLUSIONES

1. Se demuestra que sí hubo disminución en las infecciones respiratorias agudas del grupo que utilizó Broncho-Vaxóm 4 veces más en comparación del grupo que utilizó placebo.
2. Los resultados demuestran una significancia estadística ya que se reporta una $p < 0.001$ para 30 y 60 días.
3. La intensidad de las infecciones respiratorias en el grupo que utilizó Broncho-Vaxom disminuyó en comparación con los niños a los que se administró placebo.
4. La frecuencia de las infecciones respiratorias agudas en los 2 meses de seguimiento disminuyó en los niños a los que se le administró Broncho-Vaxóm en comparación con el grupo que utilizó placebo.

CAPITULO VIII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reyes, H. Autopsia verbal en niños con infecciones respiratorias y diarrea aguda. Análisis del proceso enfermedad-atención-muerte. Bol Med Hosp Infant. Mex. 1993; 50 (1): 7-16.
2. Pavia-Ruz N. López P. Santos J. Infección respiratoria recurrente en el niño: Evaluación clínica y de laboratorio. Bol Med Hosp Infant Mex. 1995; 52:17-22.
3. Arnaiz, C. Epidemiología de las afecciones agudas de las vías respiratorias. Rev Mex de Ped. 1990; Ene-Feb:33-35.
4. Macfarlane, J. Community acquired Pneumonia. Bri J Dis Chest. 1987; 81:116-27.
5. García E. Estudio epidemiológico y etiológico de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en niños menores de cinco años. Rev Latinoa Microbiol. 1991;33: 109-19.
6. Murguía de Sierra T. Bustos E y col. Papel del virus sincicial respiratorio en infecciones respiratorias bajas en un hospital pediátrico de México. Bol Med Hosp Infant Mex 1995;52: 17-22.
7. Vega L. La ira de las IRAs en los niños. Editorial. Rev Mex Pediat 1995;62: 212-3.

8. Arroyave CM. Glicoproteínas de *Klebsiella pneumoniae* como preventivos de infecciones recurrentes respiratorias en niños de 1 a 6 años de edad. Enviado a publicación 1998. Bol Med Hosp Infant Mex.
9. Ramos C. Repercusión de las infecciones respiratorias en el asma y procedimientos terapéuticos. Rev Alerg Mex 1997;44: 102-8.
10. Chavarría, J. Salas P. Infección respiratoria aguda en menores de un año en San José, Costa Rica. Bol Med Hosp Infant Mex 1994;51: 167-72.
11. Juárez E, Mancilla S y cols. Portadores de *Haemophilus influenzae* en tres estancias infantiles de la ciudad de Puebla. Bol Med Hosp Infant Mex 1996;53: 538-42.
12. Solorzano F. Miranda M. *Haemophilus influenzae* ¿Colonizador inocente ó patógeno verdadero?. Bol Med Hosp Infant Mex 1996;53: 533-4.
13. Galindo J, Martínez D. Modificación de la respuesta inmune en niños con infecciones recurrentes de las vías respiratorias tratados con inmunoterapia polivalente bacteriana. Otorrino Mex 1991;3: 79-82.
14. Emmerich B, Emslander H, et al. Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables. Respiration 1990; 57: 90-99.

15. Hadden J. Immunostimulants. *Immunology Today* 1993;14 (6): 275-78.
16. Berber A. Inducción de respuestas inmunitarias en secreciones nasofaríngeas después de la administración de un lisado bacteriano oral. Comunicación preliminar para el VII Congreso Internacional de Inmunología de las Mucosas. Agosto de 1992, Praga, Checoslovaquia.
17. Zagar S. Löfler, D. Broncho-Vaxom en niños con rinosinusitis: un estudio clínico a doble ciego. *Traducción de ORL* 1988;50: 397-404.
18. Paupe J. Immunotherapy with an Oral Bacterial Extract (OM-85 BV) for Upper Respiratory Infections. *Respiration* 1991; 58: 150-54.
19. Paupe J. Imocur in the prevention of respiratory infections in children below six years. Results of a multicentre double-blind, placebo-controlled study. *Ann Pediatr (París)*, 1990. 37;7: 475-79.
20. Haskins R, Kotch J. Day care and illness: evidence, costs, and public policy. *Pediatrics* 1986; Suppl. 2:951-82
21. Wald ER, Guerra N, Byers C. Frequency and severity of infections in day care: three-year follow-up. *J Pediatr* 1991; 118: 509-14.
22. Hurwitz ES, Gunn WJ, Pinsky PF, et al. Risk of respiratory illness associated with day-care attendance: a nationwide study. *Pediatrics* 1991; 87:62-9.
23. Bell DM, Gleiber DW, Mercer AA, et al. Illness associated with child day care: a study of incidence and cost. *Am J Public Health* 1989; 479-84.

24. Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 1991; 87:129-33.
25. Berber A, Del Rio-Navarro, B. Use of Broncho-Vaxom in private practice: phase IV trial in 587 children. *Clinical Therapeutics* 1991. 18; 6:1068-79.
26. Gutierrez-Tarango M, Berber A. Efficacy of a bacterial extract (OM-85 BV) in preventing recurrent respiratory tract infections in susceptible children. *Clin Drug Invest* 1997 Feb;13 (2):76-84.
27. Collet J-P, Ducruet T, Kramer MS, et al. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 648-52.
28. Aymard M, Chomel JJ, Allard JP. Epidemiology of viral infections and evaluation of the potential benefit of OM-85 BV on the virologic status of children attending day-care centers. *Respiration* 1994;6 (suppl 1):24-31.
29. Loda FA, Glezen WP, Clyde WA. Respiratory disease in around day care. *Pediatrics* 1972; 49: 428-37.
30. Maüel J, Van Pham T, Kreis B, et al. Stimulation by bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages. *Int J Immunopharmacol* 1989;11:637:45.
31. Maüel J. Stimulation of immuno-protective mechanisms by OM-85 BV. *Respiration* 1994;61 Suppl 1:81-15.

32. Lusuardi M, Capelli A, Carli S, et al. Local airways immune modifications induced by oral bacterial extracts in chronic bronchitis. *Chest* 1993; 103: 1783-91.
33. Puigdollers JM, Serna GR, Hernández del Rey I, et al. Immunoglobulin production in man stimulated by orally administered bacterial lysate. *Respiration* 1980; 40:142-9.