

**USO DE LISADOS BACTERIANOS EN LA PREVENCIÓN DE LA
INFECCIÓN RESPIRATORIA RECURRENTE EN PEDIATRIA.
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DEL ROSARIO

Bogotá D.C., 13 de noviembre de 2012

**USO DE LISADOS BACTERIANOS EN LA PREVENCIÓN DE LA
INFECCIÓN RESPIRATORIA RECURRENTE EN PEDIATRIA.
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Sara Isabel Aguilera Martínez

Sandra Patricia Rodríguez Ossa

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Pediatría

Asesores Temáticos

Carlos Olmos

Asesor Metodológico

Andrés Jagua

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DEL ROSARIO

Bogotá D.C, 13 de noviembre de 2012

AUTORAS

Sara Aguilera

Médico Cirujano Escuela de Medicina Juan N Corpas

Especialista en Pediatría Universidad del Rosario

Universidad del Rosario

Email: saraaguilera3@hotmail.com

Sandra Rodríguez

Médico Cirujano Universidad Libre de Cali

Especialista en Pediatría Universidad del Rosario

Universidad del Rosario

Email: sandrap_med@hotmail.com

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Dedicatoria

*A nuestra amada familia, por su apoyo y tolerancia
y a todos los niños y niñas, que son nuestra principal motivación.*

Agradecimientos

A Dios, a nuestros padres, hermanos, abuelos, tutores académicos y epidemiológicos, y sobre todo a nuestros pacientes, que representan la necesidad diaria de crecimiento profesional; a cada persona que nos brindó su apoyo incondicional durante estos tres años de formación académica y fueron un punto de apoyo imprescindible para la realización de este proyecto.

Lista de siglas

Ag Antígeno
BALT Tejido linfoide bronquial
GALT Tejido linfoide gastrointestinal
HI Haemophylusinfluenzae
HLA Antígeno leucocitario humano
IgA Inmunoglobulina A
IgM Inmunoglobulina M
IgG Inmunoglobulina G
IL Interleucina
KP Klebsiellapneumoniae
MA Metaanálisis
MALT Tejido linfoide asociado a mucosas
MCP Proteína quimiotáctica de monocito
MC Morraxella catarrhalis
NALT Tejido linfoide nasal
OMS Organización Mundial de la Salud
PCBL Lisados bacterianos polivalentes químicos
PMBL Lisados bacterianos polivalentes mecánicos
RS Revisión sistemática
SA Staphylococcus aureus
SPY Streptococcus pyogenes
SPN Streptococcus pneumoniae
TLRs Toll like receptors
VIH Virus de inmunodeficiencia humana

Tabla de contenido

RESUMEN.....	12
ABSTRACT.....	13
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
2. JUSTIFICACIÓN.....	16
3. MARCO TEÓRICO.....	17
4. OBJETIVOS.....	29
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	29
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	29
5. METODOLOGIA.....	30
5.1 CRITERIOS DE INCLUSION.....	30
5.1.1 TIPOS DE ESTUDIOS.....	30
5.1.2 TIPOS DE PARTICIPANTES.....	30
5.1.3 TIPOS DE COMPARACIONES.....	30
5.1.4 TIPOS DE DESENLACES.....	31
5.2 CRITERIOS PARA LA REALIZACIÓN DE LA BUSQUEDA.....	31
5.2.1 BASES DE DATOS.....	31
5.2.2 PALABRAS CLAVE Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	32
5.2.3 OTRAS FUENTES DE BÚSQUEDA.....	32
5.3 CRITERIOS PARA EL ANALISIS Y MANEJO DE LA INFORMACIÓN.....	33
5.3.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	33
5.3.2 EXTRACCION Y MANEJO DE LA INFORMACIÓN.....	33
5.3.3 ANALISIS DE CALIDAD Y RIESGO DE SESGO.....	33
5.3.4 EFECTO DEL TRATAMIENTO.....	37
5.3.5 MANEJO DE LA INFORMACIÓN PERDIDA.....	37
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	37
5.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	37
6. CRONOGRAMA.....	38
7. PRESUPUESTO.....	39
8. ORGANIGRAMA.....	40

9. RESULTADOS.....	41
9.1 BÚSQUEDA E IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS.....	41
9.2 IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS.....	43
9.3 EVALUACION DE CALIDAD Y RIESGO DE SESGOS.....	44
9.4 EFECTO DEL TRATAMIENTO.....	55
10. DISCUSIÓN.....	58
10.1 EFECTO DEL TRATAMIENTO.....	58
10.2 LIMITACIONES DE ESTA REVISIÓN.....	59
11. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	61
12. REFERENCIAS.....	62

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Relación de productos en el mercado</i>	24
Tabla 2. <i>Cronograma</i>	38
Tabla 3. <i>Presupuesto</i>	39
Tabla 4. <i>Resultados de la búsqueda</i>	41
Tabla 5. <i>Identificación de los artículos incluidos</i>	44
Tabla 6. <i>Efecto del tratamiento</i>	56

Lista de figuras

Figura 1. *Organigrama*.....40

Figura 2. *Diagrama de flujo de la revisión*.....43

Las infecciones respiratorias altas y bajas son una causa común de morbimortalidad infantil. Se ha propuesto el uso de los lisados bacterianos para prevenir las infecciones recurrentes sin embargo su uso aún se considera controversial.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura. La búsqueda se realizó a través de las bases de datos PUBMED, Embase, Ovid, LiLaCS y Cochrane library plus. Se incluyeron metanálisis publicados en idiomas inglés y español, entre los años 1998 y 2012. Se realizó una evaluación de calidad siguiendo la estrategia Quorum y un análisis cualitativo y cuantitativo de los resultados.

Resultados: Se incluyeron 4 revisiones sistemáticas de la literatura con metanálisis. Fue apreciable la disminución de las recurrencias de las infecciones respiratorias relacionadas con el uso de los lisados bacterianos. Los lisados bacterianos disminuyen la necesidad de uso de antibióticos. No se encontró evidencia sobre el uso de los lisados sobre desenlaces como la necesidad de intervenciones adicionales, tiempo de hospitalización, costo relacionado con la atención en salud. No se reportaron eventos adversos de importancia.

Conclusión: Los lisados bacterianos son eficaces en disminuir la recurrencia de las infecciones respiratorias en pacientes en edad pediátrica.

Palabras clave (MeSH): Lisado bacteriano, niños, infecciones respiratorias, prevención y control, revisión sistemática como tópico.

The upper and lower respiratory infections are a common cause of childhood morbidity and mortality. It has proposed the use of bacterial lysates to prevent recurrent infections even though their use is considered controversial.

Methodology: We conducted a systematic review of the literature. The search was performed using the databases PubMed, Embase, Ovid, Lilacs and Cochrane Library. We included meta-analyses published in English and Spanish, between 1998 and 2012. An evaluation of quality following the strategy Quorum and qualitative and quantitative analysis of the results.

Results: We included 4 systematic reviews of the literature with meta-analysis. Was appreciably reduced recurrences of respiratory infections related to the use of bacterial lysates. The bacterial lysates reduce the need for antibiotics. There was no evidence on the use of the lysates on outcomes such as the need for additional interventions, length of stay, costs related to health care. There were no significant adverse events.

Conclusion: The bacterial lysates are effective in reducing the recurrence of respiratory infections in pediatric patients.

Keywords (MeSH): Bacterial lysate, children, respiratory infection, prevention and control, Systematic review as topic.

1. Planteamiento del problema

Las infecciones respiratorias se presentan en cualquier edad pero en los niños tienen una importancia especial por su impacto sobre indicadores de morbimortalidad, el costo económico y sobre la calidad de vida de los pacientes y sus familiares ⁽¹⁻³⁾. En los países desarrollados, 25% de los niños en su primer año de vida y el 20% de los niños entre 1 y 4 años de edad sufren de infecciones respiratorias recurrentes. Aunque pueden presentarse en cualquier caso, los niños que asisten a guarderías y en regiones con un patrón estacional tienen un mayor riesgo de infecciones respiratorias recurrentes ^(4, 5). Cuando se presentan pueden desarrollarse complicaciones como la otitis media, sinusitis y bronquitis que afectan de manera importante la calidad de vida de los pacientes. El uso indiscriminado de antibióticos para su tratamiento ha aumentado la frecuencia de presentación de resistencia antibiótica ^(4, 5).

Las infecciones respiratorias recurrentes se presentan con frecuencia-entre el 15 y 20% según la población estudiada y hasta el 40% de las consultas médicas por 1000 habitantes- ⁽⁶⁾ y los lisados bacterianos han sido propuestos como alternativa terapéutica por su capacidad para disminuir el porcentaje de nuevas infecciones y la severidad de las mismas ⁽⁷⁾. A pesar de ello el uso de los lisados bacterianos en niños aún es objeto de controversia ⁽⁸⁾.

En nuestro medio no existen datos epidemiológicos certeros que permitan entender la carga de la infección respiratoria recurrente pero se presume que es elevada. Los lisados bacterianos son candidatos a ser un tratamiento preventivo para las infecciones del tracto respiratorio por su actividad estimulante de la inmunidad específica contra los agentes que producen estas infecciones ⁽⁹⁾.

Hasta la actualidad existe controversia sobre si el uso de los lisados bacterianos es eficaz o no en el manejo preventivo de las infecciones respiratorias recurrentes ⁽¹⁰⁾. Por

tal motivo a través de esta revisión sistemática se buscó resolver este problema de investigación.

A través de esta revisión sistemática de la literatura se intentó dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es eficaz el uso de los lisados bacterianos en la prevención de las infecciones respiratorias altas y bajas en pacientes en edad pediátrica?

2. Justificación

Esta revisión se realizó con el fin de condensar la mejor evidencia clínica disponible hasta la actualidad sobre el uso de los lisados bacterianos en la prevención de las infecciones respiratorias recurrentes. De esta manera se podrán identificar las tendencias, logros y vacíos conceptuales en la generación de conocimiento en esta área de investigación. Aunque existen revisiones sistemáticas previas, se pretende realizar la actualización de la misma y repetir el proceso para evaluar si los efectos de tratamiento son concordantes.

Los resultados presentados en este trabajo sirven para ayudar a despejar dudas clínicas sobre la aplicación de los lisados bacterianos. Con estos resultados se abre la posibilidad de continuar trabajos de investigación que evalúen otros aspectos relacionados con el uso de los lisados bacterianos para esta indicación.

Por otro lado, también se constituye en un punto para la discusión académica sobre métodos de evaluación de la eficacia a través del análisis de revisiones sistemáticas ya existentes.

3. Marco teórico

Las infecciones respiratorias recurrentes altas y bajas, tienen una elevada prevalencia en pediatría y son una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Se clasifican dependiendo si existe o no una de base que las explique. Se define como una infección recurrente “normal” aquella caracterizada por factores de riesgo comunes, con infecciones repetitivas y autolimitadas con respuesta rápida al manejo sintomático específico, sin evidencia de secuelas. Estos procesos se deben principalmente a inmadurez del sistema inmune versus falta de exposición ⁽¹¹⁾.

La infección recurrente anormal, la cual, no hace parte de los objetivos de esta revisión sistemática, ya que implica un enfoque completamente diferente, se define como la presencia de infecciones más severas y prolongadas con respuesta tórpida, no autolimitadas y que requieren intervención, incluyendo uso de antibióticos, generalmente endovenosos. Estas infecciones se deben principalmente a inmunodeficiencias secundarias (desnutrición, VIH), alteraciones anatómicas, malformaciones y, menos frecuentemente, a inmunodeficiencias primarias ⁽¹¹⁾.

Con respecto a la presencia de infecciones recurrentes, la literatura describe que incluso un niño con adecuado funcionamiento del sistema inmune puede padecer entre 3-8 infecciones respiratorias por año entre los 3 y 5 años, esto para los pacientes que no asisten a jardín. Los que asisten a jardín, tienen familiares en edad escolar o están expuestos al humo del cigarrillo pueden sufrir incluso, como se menciona en algunas series, hasta 18 episodios por año ⁽¹¹⁾.

La exposición pasiva al humo de cigarrillo es una de las causas más importantes de infecciones recurrentes, además de que contribuye con el aumento de los síntomas en pacientes asmáticos y alérgicos ^(4, 5, 11).

Definiciones

No existe un consenso para la definición de recurrencia en infecciones respiratorias. En el caso de la otitis media, el criterio para recurrencia es de tres episodios en un período de 6 meses o cuatro episodios en 12 meses ^(4, 12). Por otra parte, la rinitis infecciosa recurrente ^(4, 13, 14) y la faringitis y amigdalitis se han definido como más de cinco y más de tres episodios por año, respectivamente ^(12, 15).

La neumonía recurrente se define generalmente como dos o más episodios de neumonía en un año, o 3 o más en seis meses ⁽¹⁶⁾.

En el momento de la evaluación, se debe tener presente el tipo de episodio infeccioso y su duración y el número de visitas al pediatra, la necesidad de terapia antibiótica, y el número de días de incapacidad ⁽⁴⁾.

Factores de riesgo:

En países en vías de desarrollo, los factores de riesgos clásicos, identificados por la Organización Mundial de la salud (OMS), son el bajo peso al nacer, la falta de lactancia materna ^(4,17), polución, bajo nivel socioeconómico, pobres condiciones higiénicas, inmunodeficiencias, ausencia de esquemas de vacunación completa, guarderías y la atopia. Fumadores pasivos son un factor de riesgo importante y están asociados con el incremento de infecciones y la otitis media recurrente ^(4,18).

Etiología

Los virus son la causa más frecuente de neumonía adquirida en comunidad en los niños menores de 2 años; en los menores de 6 meses causan el 40% y entre los 6 meses y 2 años, el 30% de todos los casos ^(16, 19).

La etiología bacteriana aumenta con la edad: 25% en menores de 6 meses y 40% en menores de 5 años. La infección mixta o coinfección de virus y bacterias es

aproximadamente del 23% en los menores de 2 años; el daño ciliar que producen los virus predispone a la invasión y diseminación bacterianas ^(16, 19).

La neumonía es extremadamente común, en particular en países en desarrollo, en la que sigue siendo una causa importante de niño mortalidad. La muerte por neumonía en los niños es poco frecuente en los países industrializados, pero su incidencia es alta y afecta hasta un 4% de los niños <2 años de edad y el 2% de los niños 5-9 año de edad ^(16, 19).

El asma es la enfermedad crónica más común en la infancia y la adolescencia. La importancia del asma radica en su elevada frecuencia, en el carácter de enfermedad crónica que afecta la calidad de vida, el ausentismo escolar y laboral, y en los elevados costos sanitarios que genera. Un porcentaje elevado del costo que origina el asma es debido a su mal control ^(16, 19).

Las infecciones respiratorias virales, causadas por virus como parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus, rinovirus, son la causa original de las enfermedades, pero las recurrencias, también pueden ser causadas por bacterias, incluyendo *Acinetobacter* spp, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Hemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Pasturella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* (group A) ⁽²⁰⁾.

Lisados bacterianos

Los lisados o extractos bacterianos, son moduladores de la respuesta inmune derivados de bacterias, este concepto aparece en 1970, así como su aplicabilidad en infecciones respiratorias recurrentes y desde esta misma fecha, datan los primeros estudios publicados.

Los lisados de bacterias, constituyen una mezcla de antígenos bacterianos derivados de diferentes especies de bacterias. Los antígenos más frecuentemente incluidos son: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (6 cadenas),

Streptococcus pyogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozenae, Moraxella catarrhalis, Hemophylous influenzae ⁽²⁰⁾.

Cada extracto, es preparado con billones de estas bacterias. Los antígenos son obtenidos por cultivos de cadenas de referencia bacterianos, usando lisis química o mecánica de las células y liofilización ⁽²⁰⁾.

Diferentes antígenos son mezclados en excipientes y preparados en tabletas o ampollitas, para administración oral o subcutánea. Son agentes inmunoestimulantes específicos y no específicos, indicados en la prevención y tratamiento de infecciones respiratorias, incluyendo secuelas de influenza o resfriados comunes. Son particularmente útiles para el tratamiento de bronquitis aguda y crónica, amigdalitis, faringitis, rinitis, sinusitis y otitis. También pueden ser utilizados en infecciones resistentes a antibióticos comunes y en secuelas de infecciones virales y bacterianas ⁽²⁰⁾.

Mecanismos de acción:

La principal puerta de entrada de los microorganismos son las mucosas y las superficies, en las cuales se encuentran el tejido linfoide ^(21, 22):

- MALT (Tejido linfoide asociado a mucosas)
- NALT (Tejido linfoide nasal)
- BALT (Tejido linfoide bronquial)
- GALT (Tejido linfoide gastrointestinal)
- Tejido linfoide urogenital

Al administrar de forma oral un lisado bacteriano, este se absorbe en el intestino, llevando a la activación de los GALT, seguido de una respuesta inmune en las mucosas de otros órganos incluyendo los BALT. Aquí, un factor clave son las placas de Peyer para reconocer los antígenos ^(21, 23).

Tres estructuras involucradas y de gran importancia ⁽²¹⁻²³⁾:

- Nódulos linfoides: agrupación de células B
- Áreas internodulares: células T y estructuras que contienen células M (atrapan micromoléculas en el lumen intestinal y las transfiere a la región subepitelial, en las que son procesadas por los macrófagos o las células dendríticas y presentadas a los linfocitos).
- Folículos asociados al epitelio.

Acciones:

Generan una respuesta antigénica específica por Células T y B en las placas de Peyer, precursores de IgA, luego viajan hasta los MALT ^(21, 24).

El efectos inmunomodulador relacionado con los mecanismos de memoria celular T y B y la inducción en la síntesis de inmunoglobulinas, especialmente IgA (secretora), el cual es el efecto protector más importante en el tracto respiratorio ^(21, 24).

También están involucrados con la respuesta inmune celular específica, porque inducen la producción de interferón gamma y de interleucina 12, y con la respuesta no específica, por medio de células fagocíticas de la inmunidad innata en los pulmones: monocitos, macrófagos alveolares y granulocitos. Esta respuesta es la principal vía de eliminación efectiva de organismos bacterianos en los bronquiolos y los alveolos. Esto se ha demostrado, con el incremento de las moléculas de adhesión en los monocitos ⁽²¹⁻²⁵⁾.

La inmunomodulación mejora el estallido respiratorio, producción alveolar de superóxido y nitrito por los macrófagos, incrementando la actividad microbicida y citolítica. Estimulación proinflamatoria de citoquinas: factor de necrosis tumoral alfa, IL8, IL6, MCP 1 (proteína quimiotáctica de monocito). Inducen un efecto positivo sobre las células presentadoras de antígenos y la actividad funcional de las células dendríticas ^(21, 26).

Aumento en la expresión de CD83, CD86 y HLA II (Ag leucocitario humano), que son marcadores de maduración de Células dendríticas, así como incremento en la producción de IL12, importante para la activación de respuesta TH1 ^(21, 22).

Se ha demostrado, según estudios publicados, como las células dendríticas con una maduración óptima, son capaces de conducir una respuesta inmune eficiente, para ello, ambas moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86) y moléculas de activación (CD83) están sobre-expresados ⁽²⁷⁾. El tratamiento in vitro de células dendríticas inmaduras con fragmentos de cepas bacterianas, obtenidas mediante el uso de una lisis mecánica, así como con moléculas derivadas de bacterias (tales como lipopolisacárido y proteoglicano), indujo la maduración de las células dendríticas y la secreción de un panel de citocinas y quimiocinas ⁽²⁷⁾.

También, se ha investigado la respuesta inmune local en las vías respiratorias de ratones tras la administración oral de lisados bacterianos con siete patógenos respiratorios comunes ⁽²⁸⁾. Después de dos inmunizaciones en cinco días consecutivos, se han examinado las inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) y tasas de secreción de células aisladas en los pulmones. Los linfocitos aislados de los pulmones de los animales tratados revelaron un aumento significativo en la IgA total y específica en comparación con las tasas de los controles, mientras que las tasas de producción de IgG e IgM no mostraron diferencias notables ⁽²⁸⁾.

Otro estudio fue diseñado para cuantificar la presencia de IgA en la saliva, dirigida contra antígenos de bacterias de la superficie frecuentemente implicados en la patogénesis de infecciones de las vías respiratorias: *Klebsiella pneumoniae* (KP), *Staphylococcus aureus* (SA), *Streptococcus pyogenes* (SPY), *Moraxella catarrhalis* (MC), *Haemophilus influenzae* (HI), y *Streptococcus pneumoniae* (SPN). En 34 voluntarios (21 adultos y 13 niños), se recogió el fluido salival y se determinó por inmunoensayo la presencia de anticuerpos IgA. En el conjunto de la población sólo el 29 y el 24% de sujetos tenían IgA dirigidos a KP y SA, mientras que la respuesta inmune contra otros microbios era detectable en una pequeña población, 12 a 15% de los sujetos estudiados. Se encontró mayor proporción de personas con la cepa específica salival IgA en el adulto que en la población pediátrica para todos los microorganismos evaluados. Además, en los niños, la única cepa capaz de inducir una producción significativa de IgA específica a nivel de orofaringe fue PK. Curiosamente, sólo diez de los 21 adultos y dos de 13 niños tienen al menos un título de anticuerpos

significativamente alto en contra de una de las bacterias evaluadas. Sin embargo, cuando un grupo de donantes sanos se trató con una polivalente lisado bacteriano mecánico (Ismigen), la gran mayoría desarrolló una respuesta inmune específica en el fluido salivar⁽²⁹⁾.

Clasificación

Se pueden clasificar según su producción en:

1. QUIMICOS -PCBL-
2. MECANICOS –PMBL- ISMIGEN

QUIMICOS: se obtienen por medio de sustancias químicas alcalinas que desnaturalizan las proteínas y tiene baja inmunogenicidad⁽²⁷⁾.

MECANICOS: se obtienen por medio de procesos que preservan la estructura del Ag bacteriano. Se obtienen por lisis in vitro, fraccionamiento de cuerpos bacterianos o sobrenadantes⁽²⁷⁾.

El primer paso en la activación inmune de los PMBL es el reconocimiento de micropartículas por los TLRs (Toll like receptors), expresados en la superficie de las membranas de los monocitos macrófagos: diferenciación de células dendríticas maduras: presentación celular de Ag. Induce la diferenciación de células B para generar Ac específicos: IgA.^(24, 27)

Ha continuación se describen algunos de los productos que se encuentran en el mercado y serán investigados en la revisión sistemática (El uso de nombres comerciales se realiza para fines de identificación de producto solamente y no implica reconocimiento alguno).

Tabla 1. Relación de productos en el mercado Químicos Mecánicos

Químicos	Mecánicos
<ul style="list-style-type: none"> • LUIVAC (LW 50020) • PASPAT • RIBOMUNYL (Ribosomas) • OM-85 BV- BRONCHO VAXOM 	ISMIGEN: Lisado bacteriano liofilizado mecánico.

Fuente: Aguilera Rodríguez 2012

LUIVAC (LW 50020)

Cada comprimido contiene los antígenos ⁽³⁰⁾:

<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁹ bacterias
<i>Streptococcus mitis</i>	1 x 10 ⁹ bacterias
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 x 10 ⁹ bacterias
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 x 10 ⁹ bacterias
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁹ bacterias
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1 x 10 ⁹ bacterias
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 x 10 ⁹ bacterias

Administración: debe llevarse a cabo durante dos fases de 28 días, separadas una de otra por un periodo de 28 días libre de tratamiento.

PASPAT - ANTÍGENOS BACTERIANOS AUTOLISADOS

Mezcla de antígenos procedentes del autolisado de ⁽³⁰⁾:

<i>Staphylococcus aureus</i>	(6 millones de gérmenes)
<i>Staphylococcus albus</i>	(6 millones de gérmenes)
<i>Streptococcus viridans</i>	(2 millones de gérmenes)
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	(2 millones de gérmenes)
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	(1 millón de gérmenes)

<i>Neisseria catarrhalis</i>	(1 millón de gérmenes)
<i>Haemophilus influenzae</i>	(0.5 millón de gérmenes)
<i>Candida albicans</i>	(1 millón de gérmenes)

Administración: vía intradérmica exclusivamente. En niños mayores de 1 año debe aplicarse 1 ampollita cada 8 días. El tratamiento completo consta de 10 ampollitas. En pacientes con propensión a recidivas se recomienda un tratamiento adicional de 5 inyecciones 6 meses después de haber aplicado la serie inicial de 10 ampollitas.

RIBOMUNYL (Ribosomas)

Cada comprimido y cada sobre contiene ⁽³¹⁾:

Ribosomas titulados al 70% de ARN..... 750 mg

(Ribosomas de: *Klebsiella pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae*). Proteoglicanos membranosos extraídos de *Klebsiella pneumoniae*: 1.125 mg.

Fórmula inyectable: Cada frasco de liofilizado contiene:

Fracciones ribosómicas tituladas al 70% de ARN..... 0.010 mg

Proteoglicanos membranosos extraídos de *Klebsiella pneumoniae*. 0.15 mg

Administración: Comprimidos y sobres: El primer mes: un comprimido o un sobre en una sola toma por la mañana en ayunas, 4 días por semana durante 3 semanas. Del segundo al cuarto mes un comprimido o un sobre, 4 días al mes.

Inyectable: El primer mes: una inyección por semana durante 5 semanas. Del segundo al quinto mes: una inyección al mes.

OM-85 BV- BRONCHO VAXOM

Lisados bacterianos liofilizados de 8 patógenos bacterianos en partes iguales. Cada sobre con granulado para suspensión contiene: Liofilizado estandarizado de lisados bacterianos..... 3.5 mg ⁽³²⁾.

El lisado bacteriano está compuesto por:

Haemophilus influenzae

Diplococcus pneumoniae

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella ozaenae

Staphylococcus aureus

Streptococcus pyogenes

Streptococcus viridans

Neisseria catarrhalis

Tratamiento de los episodios agudos: 1 cápsula al día (mínimo 10 días) hasta desaparición de los síntomas, máximo 30 días.

Tratamiento de consolidación: 1 cápsula al día durante 10 días consecutivos por mes, durante 3 meses.

ISMIGEN

Lisado bacteriano liofilizado mecánico ⁽³⁴⁾.

Denominación genérica: Diplococcus Pneumoniae, Haemophilus Influenzae, Klebsiella Pneumoniae, Neisseria Catarrhalis, Staphylococcus Aureus, Streptococcus Pyogenes, Streptococcus Viridans.

Cada tableta contiene: Lisado bacteriano liofilizado 50 mg. Excipiente, 1 tableta. El lisado bacteriano liofilizado está constituido por:

Staphylococcus aureus 6.0×10^9

Streptococcus pyogenes 6.0×10^9

Streptococcus viridans 6.0 x 10⁹

Klebsiella pneumoniae 6.0 x 10⁹

Klebsiella ozaenae 6.0 x 10⁹

Haemophilus influenzae serotipo B 6.0 x 10⁹

Neisseria catarrhalis 6.0 x 10⁹

Diplococcus pneumoniae tipo TY/EQ 11 1.0 x 10⁹

Diplococcus pneumoniae tipo TY2/EQ 22 1.0 x 10⁹

Diplococcus pneumoniae tipo TY3/EQ 14 1.0 x 10⁹

Diplococcus pneumoniae tipo TY5/EQ 15 1.0 x 10⁹

Diplococcus pneumoniae tipo TY8/EQ 23 1.0 x 10⁹

Diplococcus pneumoniae tipo TY4/EQ 24 1.0 x 10⁹.

Vía de administración: Oral. La dosis de Ismigen recomendada en adulto es de 1 tableta/día. Para terapia en la etapa de infección aguda, el lisado bacteriano liofilizado debe administrarse desde la primera señal de síntoma y continuar durante 10 días. La dosis para el tratamiento de la profilaxis es de 1 tableta durante 10 días. El tratamiento debe retirarse durante 20 días y volver a empezar. Para el tratamiento profiláctico en ancianos, la dosis es de 1 tableta/día durante 60 días.

Impacto socio-económico

Se ha comprobado, por estudios publicados, los beneficios de los lisados bacterianos, entre ellos, la disminución en el uso de recursos y el ahorro desde el punto de vista económico en prevención, según un estudio de costo efectividad realizado en Francia ⁽³⁵⁾, en el cual, se administró un inmunoestimulante oral (OM-85 BV) a niños con rinofaringitis recurrente y riesgo para infecciones recurrentes, encontrando que para el Sistema de Seguridad Social francés, el costo directo para una enfermedad aguda como rinofaringitis era de € 49.39 (valores de 2000). Mediante el uso de OM-85 BV como

prevención, se evitaron 1,52 infecciones a los 6 meses con un ahorro de € 67,83 en el costo de atención para el niño infectado de forma recurrente. Los análisis de sensibilidad confirmaron la solidez del modelo e indicó un ahorro de entre € 6,28 y € 303,64 en costos directos para cada individuo tratado preventivamente. Los análisis mostraron que OM-85 BV como profilaxis es económicamente rentable si más de 0,15 infecciones se previenen y si los costos directos de la atención ARP son superiores a € 4,78 ⁽³⁵⁾.

Otro estudio, del año 2009, realizado por Fiocchi y colaboradores ⁽³⁶⁾, en el cual evaluaron la costo-efectividad de un lisado de bacterias ribosomal en la prevención de infecciones recurrentes, mostró, que su uso es capaz de reducir los gastos asociados con el tratamiento de la infección respiratoria recurrente y permite el logro de un ahorro sustancial en términos de costo, tiempo y pérdida de productividad. El coste inicial de prevención en los pacientes que sufren de infecciones respiratorias crónicas se compensa con un consiguiente ahorro resultante de menor recurrencia de la enfermedad. Los costes directos de gestión, tales como los cursos de terapia, visitas médicas, exámenes médicos, hospitalizaciones, etc, y los costos indirectos, tales como la ausencia de la escuela y el trabajo no son rutinariamente considerados por los médicos de atención primaria ⁽³⁶⁾.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar la eficacia del uso de los lisados bacterianos en el tratamiento preventivo de los niños con infecciones respiratorias recurrentes altas y bajas.

4.2 Objetivos específicos

- Describir el impacto sobre la reducción y duración de infecciones respiratorias recurrentes.
- Determinar la reducción en el uso de antibioticoterapia.
- Describir los efectos adversos y secundarios en el uso de lisados bacterianos

5. Metodología

5.1 Criterios de inclusión

5.1.1 Tipos de estudios

Se incluyeron revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos controlados. Los ensayos clínicos controlados fueron incluidos solo cuando no hubieran sido incluidos ya en una revisión sistemática. Estudios publicados en idiomas inglés y español. Estudios publicados entre el 1 de enero de 1998 y el 30 de septiembre del 2012. Se incluyeron la totalidad de los estudios publicados que cumplieran estas características.

5.1.2 Tipos de participantes

Las revisiones sistemáticas o ensayos clínicos para ser incluidos debían incluir pacientes con edades entre 1 mes y 18 años que sufran de infecciones respiratorias altas recurrentes. Pacientes de cualquier raza o edad.

5.1.3 Tipos de comparaciones

Se incluyeron estudios que evaluaran las siguientes comparaciones:

1. lisado bacteriano versus no intervención
2. lisado bacteriano versus placebo.
3. lisado bacteriano más placebo versus antibioticoterapia
4. lisado bacteriano versus antibioticoterapia mas placebo
5. lisado bacteriano más placebo versus antibioticoterapia mas placebo

5.1.4 Tipos de desenlaces

Desenlace primario

Número de infecciones recurrentes altas y bajas en pediatría con el uso de lisados bacterianos (Infección recurrente para episodios respiratorios altos se define como más de 15 por año, neumonía recurrente-2 episodios en un año o 3 o más durante la vida con curación clínica y radiográfica entre ellos, sinusitis persistente a pesar del manejo adecuado, 2 o más episodios de sinusitis con retraso del crecimiento o asociada a infección sistémica).

Desenlaces secundarios

-Uso de antibioticoterapia (días de uso de antibióticos para el tratamiento de la infección)

-Aparición de complicaciones relacionadas con la infección (descripción de las complicaciones y su frecuencia)

-Efectos secundarios al uso de lisados bacterianos (efecto no deseado causado por el uso del medicamento relacionado con el mecanismo de acción del medicamento)

-Efectos adversos en el uso de lisados bacterianos (efecto no deseado causado por el uso del medicamento a dosis habituales no relacionado con el mecanismo de acción del mismo)

5.2 Criterios para la realización de la búsqueda

5.2.1 Bases de datos

Se realizó la búsqueda a través de las siguientes bases de datos:

1. PUBMED

2. EMBASE

4. OVID

5. LiLaCS

6. Cochrane library plus

5.2.2 Palabras clave y estrategias de búsqueda

Se emplearon las siguientes palabras clave:

Población: 1. Child, 2. Infant, 3. Respiratory tract infection, 4 prevention, 5. Recurrence.

Intervención/comparación: 6. Bacterial lysate

Desenlace: 7. Recurrence, 8. Anti-Bacterial Agents, 9. Health Care Costs, 10. Complications

Las estrategias de búsqueda empleadas según la basa de datos fueron las siguientes.

Pubmed: [1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5] AND 6 AND 7, [1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5] AND 6 AND 8, [1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5] AND 6 AND 9, [1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5] AND 6 AND 10

Embase: 3 AND 6 AND 7, 3 AND 6 AND 8, 3 AND 6 AND 9, 3 AND 6 AND 10.

Ovid: [1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5] AND 6 AND 7, [1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5] AND 6 AND 8, [1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5] AND 6 AND 9, [1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5] AND 6 AND 10

LiLaCS: 3 AND 6 AND 7, 3 AND 6 AND 8, 3 AND 6 AND 9, 3 AND 6 AND 10.

Cochrane Library plus: 3 AND 6.

5.2.3 Otras fuentes de búsqueda

Se realizó una búsqueda a través del registro de ensayos clínicos del instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (clinical trials).

5.3 Criterios para el análisis y manejo de la información

5.3.1 Selección de los estudios

Se revisaron los títulos y resúmenes de los resultados de la búsqueda. En caso de tener dudas sobre los criterios de inclusión se obtuvo el texto completo y se procedió a la evaluación de los criterios de inclusión.

5.3.2 Extracción y manejo de la información

Para cada artículo se extrajo información sobre datos de publicación, número de participantes, estudios incluidos, calidad, riesgos de sesgos, desenlaces. La información fue tabulada en los programas Microsoft Word Office y Microsoft Excel versión 2007.

5.3.3 Análisis de calidad y riesgo de sesgo

Se exploró el riesgo de sesgo y el análisis de calidad teniendo en cuenta el tipo de diseño del estudio. Para las revisiones sistemáticas se empleó la lista de chequeo Quorum que se presenta a continuación:

1.-Formulación de la pregunta:

¿Las preguntas de la revisión están bien formuladas y contienen los componentes clave: la población diana, la exposición o intervención en estudio y el resultado de valoración estudiado?

¿Está suficientemente justificada la realización de la RS y/o MA?

¿Están descritos los objetivos de forma clara y precisa? ¿Son relevantes los objetivos?

2.-Identificación de estudios:

¿Se realiza una búsqueda minuciosa y sistemática de estudios pertinentes y usando fuentes apropiadas?

¿Las estrategias de búsqueda son adecuadas para la pregunta que se ha planteado?

¿Se describen los métodos de búsqueda bibliográfica con suficiente detalle?

¿Se han utilizado estrategias de búsqueda complementaria?

¿Se han intentado localizar trabajos en literatura "opaca"?

¿Se han intentado localizar trabajos no publicados para evitar el sesgo de publicación?

3.-Selección de estudios:

¿Se aplican los criterios de inclusión y de exclusión apropiados para seleccionar los estudios?

¿Se aplican los criterios de selección de forma específica, detallada y reproducible, de manera que limiten los sesgos? ¿Se establecieron a priori?

4.-Evaluación de los estudios:

¿Se valora de manera fiable la validez y calidad de los estudios individuales?

¿Se abordan de modo sistemático los parámetros importantes que pueden afectar a los resultados del estudio?

¿Se siguieron criterios explícitos y reproducibles para evaluar la calidad de los estudios?

¿Se establecieron a priori?

5.-Obtención de datos:

¿Se describen los métodos para la extracción de los datos de los estudios originales?

¿Se evaluó la reproducibilidad de la extracción de los datos?

¿Hay una mínima cantidad de datos no disponibles en los resultados y en otras variables que se consideren clave para la interpretación de los resultados?

6.-Síntesis de datos:

¿Se tomaron decisiones razonables con respecto a la manera de combinar los datos?

¿Se han considerado en la síntesis de factores importantes como el diseño de los estudios?

¿Son sensibles los resultados a los cambios relacionados con el modo en que se hizo el análisis?

¿Se describen los métodos utilizados para el análisis estadístico?

¿Se describen los métodos utilizados para evaluar la heterogeneidad de los resultados y las fuentes de heterogeneidad?

¿Con qué métodos se combinan los estudios originales?

¿Se realizan análisis de sensibilidad de los resultados?

¿Se presentan los resultados de los estudios originales y de la RS y/o MA de forma objetiva e imparcial?

7.-Discusión:

¿Se discuten los resultados de la RS y/o MA de forma equilibrada?

¿Se mencionan las limitaciones de los estudios y del proceso de revisión?

¿Se integran los resultados de la revisión en el contexto de otra evidencia indirecta?

¿Se analizan las posibles discrepancias con otros trabajos publicados?

¿Se discute la solidez de las inferencias según criterios de causalidad relevantes?

¿Se concretan las consecuencias para la práctica clínica o de salud pública de los resultados?

8.-Conclusiones de los revisores:

¿Se apoyan las conclusiones en el contenido de la revisión?

¿Se abordan explicaciones alternativas y verosímiles de los efectos observados?

¿Hay interpretaciones adecuadas acerca de la evidencia que no es concluyente (sin evidencia de efecto frente a evidencia de que no hay efecto)?

¿Se identifican las consideraciones que resultan importantes para las personas que deben adoptar decisiones?

¿Existen "otros" factores que puedan influir en las conclusiones que alcanzan los investigadores, como conflictos de interés, fuentes de financiación, etc?

5.3.4 Efecto del tratamiento

Para las variables cualitativas se estimaron riesgos relativos con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para variables cuantitativas se estimaron diferencias de promedios o diferencias estandarizadas de promedios con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se construyeron tablas de resumen con los resultados de los desenlaces, los cuales están consignados en la tabla 6.

5.3.5 Manejo de la información perdida

Se contactó por correo electrónico al autor principal del estudio para indagar por la información perdida. Se esperó por un plazo de 15 días.

5.4 Criterios de exclusión

Se excluyeron los ensayos clínicos que ya hubieran sido incluidos en una revisión sistemática.

5.5 Consideraciones éticas

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social, este estudio se considera SIN RIESGO, ya que no se hará ninguna intervención sobre variables psicológicas, fisiológicas ni sociales de los pacientes. La declaración de Helsinki guía la experimentación con seres humanos, sin embargo teniendo en cuenta que se trató de una revisión sistemática y que por tanto no se investigó sobre personas, no aplica la evaluación de todos sus postulados. Sin embargo se tuvo en cuenta la revisión del principio básico por el respeto al individuo, el derecho a la autodeterminación y a tomar decisiones informadas en los estudios incluidos. Aunque por ser un estudio de estudios no existe información que pueda comprometer la integridad de las personas, el autor principal es el encargado de garantizar la confidencialidad de la información, custodiará la información y garantizará la reserva de los mismos.

6. Cronograma

Tabla 2. Cronograma

ACTIVIDAD	SEMANAS															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Realización Protocolo	■	■	■	■												
Búsqueda Literatura					■	■	■	■								
Asesorías	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Extracción de Datos									■	■	■	■				
Evaluación del Sesgo									■	■	■	■				
Análisis de Datos													■	■	■	
Presentación Final																■

Fuente: Aguilera – Rodríguez, 2012

7. Presupuesto

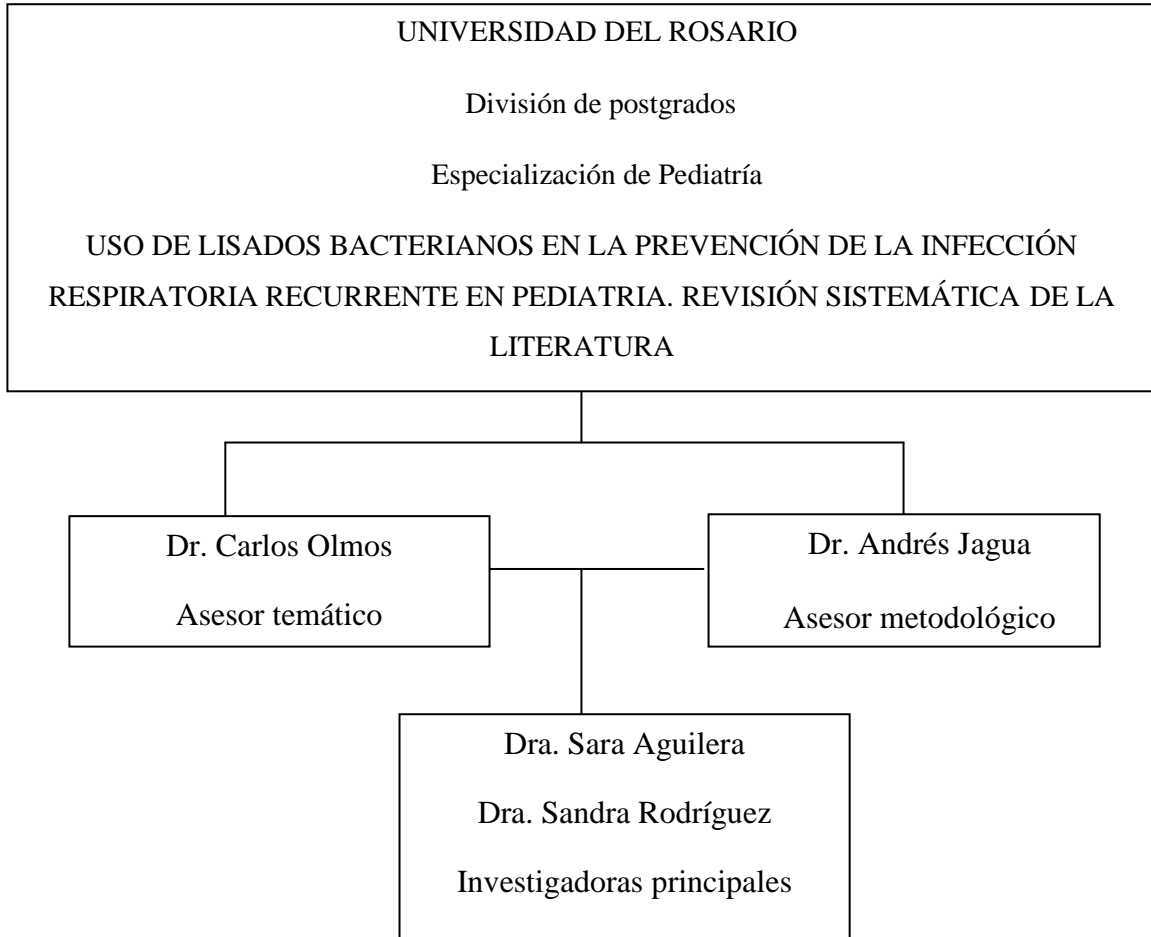
Tabla 3. Presupuesto

Costos	Cantidad	Valor unidad	Descripción	Valor total Pesos colombianos	Entidad
Investigador principal	2	50.000/Hora	30 horas/mes	12.000.000	Personal
Investigador secundario	2	30.000/Hora	10 horas/mes	2.400.000	Personal
Epidemiólogo	1	50.000/Hora	8 horas/mes	1.600.000	Personal
SUBTOTAL				16.000.000	
Materiales					
Papelería		700.000		700.000	Personal
Internet		80.000		80.000	Personal
Artículos Literatura	12	600.000		600.000	Personal
TOTAL				17.380.000	

Fuente: Aguilera – Rodríguez, 2012

8. Organigrama

Figura 1. Organigrama



9. Resultados

9.1 Búsqueda e identificación de estudios

Se realizó una búsqueda intensiva y sistemática a través de diferentes bases de datos. Los resultados reportados para cada base de datos según la estrategia de búsqueda se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Evaluación de los resultados de la revisión sistemática

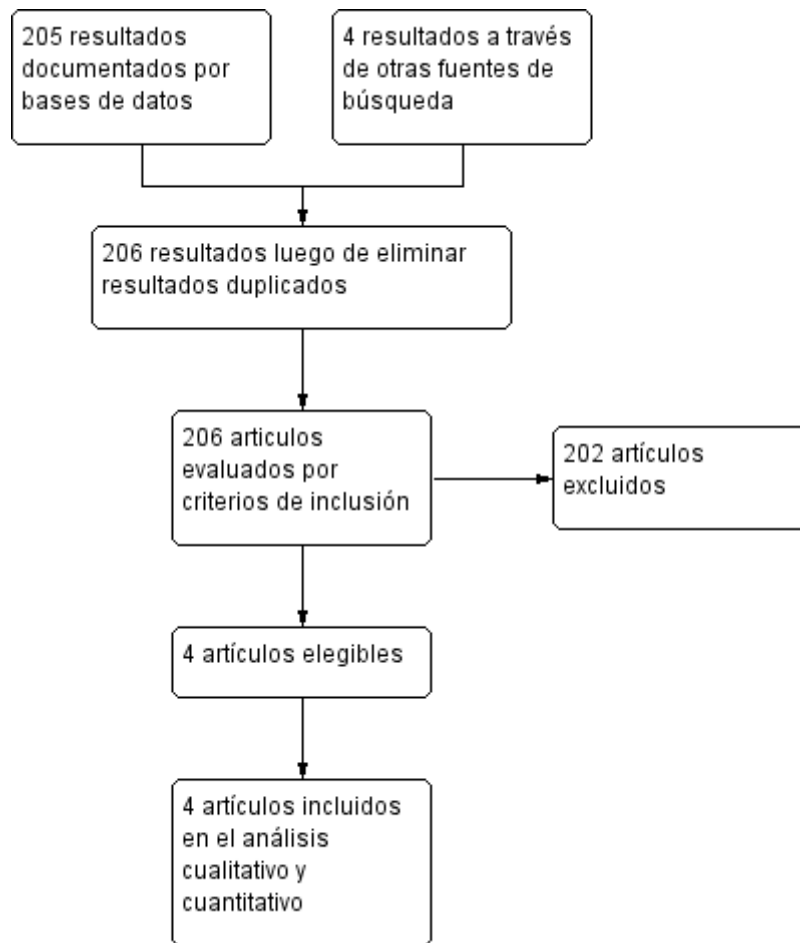
Base de datos	Estrategia	Resultados
Pubmed	[child OR infant OR respiratory tract infection OR prevention OR recurrence] AND bacterial lysate AND recurrence	37
Pubmed	[child OR infant OR respiratory tract infection OR prevention OR recurrence] AND bacterial lysate AND antibacterial agents	1
Pubmed	[child OR infant OR respiratory tract infection OR prevention OR recurrence] AND bacterial lysate AND health care cost	0
Pubmed	[child OR infant OR respiratory tract infection OR prevention OR recurrence] AND bacterial lysate AND complications	0
Embase	Respiratory tract infection AND bacterial lysate AND recurrence	22
Embase	Respiratory tract infection AND bacterial lysate AND antibacterial agents	117
Embase	Respiratory tract infection AND bacterial lysate AND health care cost	12
Embase	Respiratory tract infection AND bacterial lysate AND complications	5
Ovid	[child OR infant OR respiratory tract infection OR prevention OR recurrence] AND bacterial lysate AND recurrence	4
Ovid	[child OR infant OR respiratory tract infection OR prevention OR recurrence] AND bacterial lysate AND antibacterial agents	0
Ovid	[child OR infant OR respiratory tract infection OR prevention OR recurrence] AND bacterial lysate AND health care cost	5
Ovid	[child OR infant OR respiratory tract infection OR prevention	0

	OR recurrence] AND bacterial lysate AND complications	
LiLaCS	Respiratory tract infection AND bacterial lysate AND recurrence	0
LiLaCS	Respiratory tract infection AND bacterial lysate AND antibacterial agents	0
LiLaCS	Respiratory tract infection AND bacterial lysate AND health care cost	0
LiLaCS	Respiratory tract infection AND bacterial lysate AND complications	0
Cochrane	Respiratory tract infection AND bacterial lysate	2

Fuente: Aguilera – Rodríguez, 2012

Se identificaron tres revisiones sistemáticas de la literatura con metaanálisis, el más reciente del año 2012. Se revisaron los listados de referencias y los resultados de la búsqueda sin documentar ningún ensayo clínico que no hubiera sido incluido ya en algún metaanálisis. Teniendo en cuenta esto no fue incluido ningún ensayo clínico dentro del análisis (de incluirse podría sobrestimarse el efecto del tratamiento). La figura 1 muestra el diagrama de flujo de esta revisión.

Figura 2. Diagrama de resultados de la revisión sistemática



Fuente: Aguilera – Rodríguez, 2012

9.2 Identificación de los estudios

Se incluyeron tres revisiones sistemáticas de la literatura. Estas fueron publicadas entre los años 2007 y 2012. La tabla 5 presenta las características básicas de los estudios.

Tabla 5. Identificación de los artículos incluidos en la revisión sistemática

Autor principal	Año	Numero de estudios	Metaanálisis: si/no	Referencia
Cazzola M	2012	15	Si	37
Del Río Navarro BE	2011	35	Si	38
Schaad Ub	2010	8	Si	39
Steurer-Stey C	2007	13	Si	40

Fuente: Aguilera – Rodríguez, 2012

9.3 Evaluación de calidad y riesgo de sesgos

Para cada uno de los estudios incluidos se presenta el análisis realizado.

Estudio de Cazzola. Referencia 37

1.-Formulación de la pregunta:

¿Las preguntas de la revisión están bien formuladas y contienen los componentes clave: la población diana, la exposición o intervención en estudio y el resultado de valoración estudiado? **Si**

¿Está suficientemente justificada la realización de la RS y/o MA? **Si.**

¿Están descritos los objetivos de forma clara y precisa? ¿Son relevantes los objetivos? **Si.**

2.-Identificación de estudios:

¿Se realiza una búsqueda minuciosa y sistemática de estudios pertinentes y usando fuentes apropiadas?. **Si**

¿Las estrategias de búsqueda son adecuadas para la pregunta que se ha planteado? **Si**

¿Se describen los métodos de búsqueda bibliográfica con suficiente detalle? **Si.**

¿Se han utilizado estrategias de búsqueda complementaria? **No.**

¿Se han intentado localizar trabajos en literatura “gris”? **No.**

¿Se han intentado localizar trabajos no publicados para evitar el sesgo de publicación?
No.

3.-Selección de estudios:

¿Se aplican los criterios de inclusión y de exclusión apropiados para seleccionar los estudios? **Sí.**

¿Se aplican los criterios de selección de forma específica, detallada y reproducible, de manera que limiten los sesgos? ¿Se establecieron a priori? **Si.**

4.-Evaluación de los estudios:

¿Se valora de manera fiable la validez y calidad de los estudios individuales? **Sí.**

¿Se abordan de modo sistemático los parámetros importantes que pueden afectar a los resultados del estudio? **Sí.**

¿Se siguieron criterios explícitos y reproducibles para evaluar la calidad de los estudios?
¿Se establecieron a priori? **Sí.**

5.-Obtención de datos:

¿Se describen los métodos para la extracción de los datos de los estudios originales? **Sí.**

¿Se evaluó la reproducibilidad de la extracción de los datos? **Si.**

¿Hay una mínima cantidad de datos no disponibles en los resultados y en otras variables que se consideren clave para la interpretación de los resultados? **Si.**

6.-Síntesis de datos:

¿Se tomaron decisiones razonables con respecto a la manera de combinar los datos? **Sí.**

¿Se han considerado en la síntesis de factores importantes como el diseño de los estudios? **Sí.**

¿Son sensibles los resultados a los cambios relacionados con el modo en que se hizo el análisis? Sí.

¿Se describen los métodos utilizados para el análisis estadístico? Sí.

¿Se describen los métodos utilizados para evaluar la heterogeneidad de los resultados y las fuentes de heterogeneidad? Sí.

¿Con qué métodos se combinan los estudios originales? Modelo de efectos fijos cuando no hay heterogeneidad significativa, cuando la hay modelo de efectos aleatorios.

¿Se realizan análisis de sensibilidad de los resultados? No.

¿Se presentan los resultados de los estudios originales y de la RS y/o MA de forma objetiva e imparcial? Si.

7.-Discusión:

¿Se discuten los resultados de la RS y/o MA de forma equilibrada? Si.

¿Se mencionan las limitaciones de los estudios y del proceso de revisión? Si.

¿Se integran los resultados de la revisión en el contexto de otra evidencia indirecta? Si.

¿Se analizan las posibles discrepancias con otros trabajos publicados? Si.

¿Se discute la solidez de las inferencias según criterios de causalidad relevantes? Si.

¿Se concretan las consecuencias para la práctica clínica o de salud pública de los resultados? Si.

8.-Conclusiones de los revisores:

¿Se apoyan las conclusiones en el contenido de la revisión? Si.

¿Se abordan explicaciones alternativas y verosímiles de los efectos observados? Si.

¿Hay interpretaciones adecuadas acerca de la evidencia que no es concluyente (sin evidencia de efecto frente a evidencia de que no hay efecto)? Si.

¿Se identifican las consideraciones que resultan importantes para las personas que deben adoptar decisiones? **Si.**

¿Existen "otros" factores que puedan influir en las conclusiones que alcanzan los investigadores, como conflictos de interés, fuentes de financiación, etc? **Si.**

Estudio de Del Rio Navarro BE. Referencia 38

1.-Formulación de la pregunta:

¿Las preguntas de la revisión están bien formuladas y contienen los componentes clave: la población diana, la exposición o intervención en estudio y el resultado de valoración estudiado? **Si**

¿Está suficientemente justificada la realización de la RS y/o MA? **Si.**

¿Están descritos los objetivos de forma clara y precisa? ¿Son relevantes los objetivos? **Si.**

2.-Identificación de estudios:

¿Se realiza una búsqueda minuciosa y sistemática de estudios pertinentes y usando fuentes apropiadas?. **Si**

¿Las estrategias de búsqueda son adecuadas para la pregunta que se ha planteado? **Si**

¿Se describen los métodos de búsqueda bibliográfica con suficiente detalle? **Si.**

¿Se han utilizado estrategias de búsqueda complementaria? **Si.**

¿Se han intentado localizar trabajos en literatura "gris"? **No.**

¿Se han intentado localizar trabajos no publicados para evitar el sesgo de publicación? **Si.**

3.-Selección de estudios:

¿Se aplican los criterios de inclusión y de exclusión apropiados para seleccionar los estudios? **Sí.**

¿Se aplican los criterios de selección de forma específica, detallada y reproducible, de manera que limiten los sesgos? ¿Se establecieron a priori? **Si.**

4.-Evaluación de los estudios:

¿Se valora de manera fiable la validez y calidad de los estudios individuales? **Sí.**

¿Se abordan de modo sistemático los parámetros importantes que pueden afectar a los resultados del estudio? **Sí.**

¿Se siguieron criterios explícitos y reproducibles para evaluar la calidad de los estudios?

¿Se establecieron a priori? **Sí.**

5.-Obtención de datos:

¿Se describen los métodos para la extracción de los datos de los estudios originales? **Sí.**

¿Se evaluó la reproducibilidad de la extracción de los datos? **Si.**

¿Hay una mínima cantidad de datos no disponibles en los resultados y en otras variables que se consideren clave para la interpretación de los resultados? **Si.**

6.-Síntesis de datos:

¿Se tomaron decisiones razonables con respecto a la manera de combinar los datos? **Sí.**

¿Se han considerado en la síntesis de factores importantes como el diseño de los estudios? **Sí.**

¿Son sensibles los resultados a los cambios relacionados con el modo en que se hizo el análisis? **Sí.**

¿Se describen los métodos utilizados para el análisis estadístico? **Sí.**

¿Se describen los métodos utilizados para evaluar la heterogeneidad de los resultados y las fuentes de heterogeneidad? Sí.

¿Con qué métodos se combinan los estudios originales? Modelo de efectos fijos cuando no hay heterogeneidad significativa, cuando la hay modelo de efectos aleatorios.

¿Se realizan análisis de sensibilidad de los resultados? Si.

¿Se presentan los resultados de los estudios originales y de la RS y/o MA de forma objetiva e imparcial? Si.

7.-Discusión:

¿Se discuten los resultados de la RS y/o MA de forma equilibrada? Si.

¿Se mencionan las limitaciones de los estudios y del proceso de revisión? Si.

¿Se integran los resultados de la revisión en el contexto de otra evidencia indirecta? Si.

¿Se analizan las posibles discrepancias con otros trabajos publicados? Si.

¿Se discute la solidez de las inferencias según criterios de causalidad relevantes? Si.

¿Se concretan las consecuencias para la práctica clínica o de salud pública de los resultados? Si.

8.-Conclusiones de los revisores:

¿Se apoyan las conclusiones en el contenido de la revisión? Si.

¿Se abordan explicaciones alternativas y verosímiles de los efectos observados? Si.

¿Hay interpretaciones adecuadas acerca de la evidencia que no es concluyente (sin evidencia de efecto frente a evidencia de que no hay efecto)? Si.

¿Se identifican las consideraciones que resultan importantes para las personas que deben adoptar decisiones? Si.

¿Existen "otros" factores que puedan influir en las conclusiones que alcanzan los investigadores, como conflictos de interés, fuentes de financiación, etc? Si.

Estudio de Ushaad UB. Referencia 39

1.-Formulación de la pregunta:

¿Las preguntas de la revisión están bien formuladas y contienen los componentes clave: la población diana, la exposición o intervención en estudio y el resultado de valoración estudiado? **Si**

¿Está suficientemente justificada la realización de la RS y/o MA? **Si.**

¿Están descritos los objetivos de forma clara y precisa? ¿Son relevantes los objetivos? **Si.**

2.-Identificación de estudios:

¿Se realiza una búsqueda minuciosa y sistemática de estudios pertinentes y usando fuentes apropiadas?. **Si**

¿Las estrategias de búsqueda son adecuadas para la pregunta que se ha planteado? **Si**

¿Se describen los métodos de búsqueda bibliográfica con suficiente detalle? **Si.**

¿Se han utilizado estrategias de búsqueda complementaria? **No.**

¿Se han intentado localizar trabajos en literatura "gris"? **No.**

¿Se han intentado localizar trabajos no publicados para evitar el sesgo de publicación? **No.**

3.-Selección de estudios:

¿Se aplican los criterios de inclusión y de exclusión apropiados para seleccionar los estudios? **Sí.**

¿Se aplican los criterios de selección de forma específica, detallada y reproducible, de manera que limiten los sesgos? ¿Se establecieron a priori? **Si.**

4.-Evaluación de los estudios:

¿Se valora de manera fiable la validez y calidad de los estudios individuales? **Sí.**

¿Se abordan de modo sistemático los parámetros importantes que pueden afectar a los resultados del estudio? **Sí.**

¿Se siguieron criterios explícitos y reproducibles para evaluar la calidad de los estudios?

¿Se establecieron a priori? **Sí.**

5.-Obtención de datos:

¿Se describen los métodos para la extracción de los datos de los estudios originales? Sí.

¿Se evaluó la reproducibilidad de la extracción de los datos? Si.

¿Hay una mínima cantidad de datos no disponibles en los resultados y en otras variables que se consideren clave para la interpretación de los resultados? Si.

6.-Síntesis de datos:

¿Se tomaron decisiones razonables con respecto a la manera de combinar los datos? Sí.

¿Se han considerado en la síntesis de factores importantes como el diseño de los estudios? Sí.

¿Son sensibles los resultados a los cambios relacionados con el modo en que se hizo el análisis? Sí.

¿Se describen los métodos utilizados para el análisis estadístico? Sí.

¿Se describen los métodos utilizados para evaluar la heterogeneidad de los resultados y las fuentes de heterogeneidad? Sí.

¿Con qué métodos se combinan los estudios originales? Modelo de efectos fijos cuando no hay heterogeneidad significativa, cuando la hay modelo de efectos aleatorios.

¿Se realizan análisis de sensibilidad de los resultados? No.

¿Se presentan los resultados de los estudios originales y de la RS y/o MA de forma objetiva e imparcial? Si.

7.-Discusión:

¿Se discuten los resultados de la RS y/o MA de forma equilibrada? Si.

¿Se mencionan las limitaciones de los estudios y del proceso de revisión? Si.

¿Se integran los resultados de la revisión en el contexto de otra evidencia indirecta? Si.

¿Se analizan las posibles discrepancias con otros trabajos publicados? Si.

¿Se discute la solidez de las inferencias según criterios de causalidad relevantes? Si.

¿Se concretan las consecuencias para la práctica clínica o de salud pública de los resultados? Si.

8.-Conclusiones de los revisores:

¿Se apoyan las conclusiones en el contenido de la revisión? Si. El estudio fue financiado por un laboratorio productor de los lisados bacterianos. Aunque se menciona que el laboratorio no tuvo injerencia sobre las conclusiones del estudio se reconoce que podría haber la introducción de un sesgo por financiación.

¿Se abordan explicaciones alternativas y verosímiles de los efectos observados? Si.

¿Hay interpretaciones adecuadas acerca de la evidencia que no es concluyente (sin evidencia de efecto frente a evidencia de que no hay efecto)? Si.

¿Se identifican las consideraciones que resultan importantes para las personas que deben adoptar decisiones? Si.

¿Existen "otros" factores que puedan influir en las conclusiones que alcanzan los investigadores, como conflictos de interés, fuentes de financiación, etc? Si.

Estudio de Steurer-Stey C. Referencia 40

1.-Formulación de la pregunta:

¿Las preguntas de la revisión están bien formuladas y contienen los componentes clave: la población diana, la exposición o intervención en estudio y el resultado de valoración estudiado? **Si**

¿Está suficientemente justificada la realización de la RS y/o MA? **Si**.

¿Están descritos los objetivos de forma clara y precisa? ¿Son relevantes los objetivos?
Si.

2.-Identificación de estudios:

¿Se realiza una búsqueda minuciosa y sistemática de estudios pertinentes y usando fuentes apropiadas?. **Si**

¿Las estrategias de búsqueda son adecuadas para la pregunta que se ha planteado? **Si**

¿Se describen los métodos de búsqueda bibliográfica con suficiente detalle? **Si**.

¿Se han utilizado estrategias de búsqueda complementaria? **No**.

¿Se han intentado localizar trabajos en literatura "gris"? **No**.

¿Se han intentado localizar trabajos no publicados para evitar el sesgo de publicación?
No.

3.-Selección de estudios:

¿Se aplican los criterios de inclusión y de exclusión apropiados para seleccionar los estudios? **Si**.

¿Se aplican los criterios de selección de forma específica, detallada y reproducible, de manera que limiten los sesgos? ¿Se establecieron a priori? **Si**.

4.-Evaluación de los estudios:

¿Se valora de manera fiable la validez y calidad de los estudios individuales? **Si**.

¿Se abordan de modo sistemático los parámetros importantes que pueden afectar a los resultados del estudio? **Si**.

¿Se siguieron criterios explícitos y reproducibles para evaluar la calidad de los estudios?

¿Se establecieron a priori? **Sí.**

5.-Obtención de datos:

¿Se describen los métodos para la extracción de los datos de los estudios originales? **Sí.**

¿Se evaluó la reproducibilidad de la extracción de los datos? **Si.**

¿Hay una mínima cantidad de datos no disponibles en los resultados y en otras variables que se consideren clave para la interpretación de los resultados? **Si.**

6.-Síntesis de datos:

¿Se tomaron decisiones razonables con respecto a la manera de combinar los datos? **Sí.**

¿Se han considerado en la síntesis de factores importantes como el diseño de los estudios? **Sí.**

¿Son sensibles los resultados a los cambios relacionados con el modo en que se hizo el análisis? **Sí.**

¿Se describen los métodos utilizados para el análisis estadístico? **Sí.**

¿Se describen los métodos utilizados para evaluar la heterogeneidad de los resultados y las fuentes de heterogeneidad? **Sí.**

¿Con qué métodos se combinan los estudios originales? **Modelo de efectos fijos cuando no hay heterogeneidad significativa, cuando la hay modelo de efectos aleatorios.**

¿Se realizan análisis de sensibilidad de los resultados? **No.**

¿Se presentan los resultados de los estudios originales y de la RS y/o MA de forma objetiva e imparcial? **Si.**

7.-Discusión:

¿Se discuten los resultados de la RS y/o MA de forma equilibrada? **Si.**

¿Se mencionan las limitaciones de los estudios y del proceso de revisión? Si.

¿Se integran los resultados de la revisión en el contexto de otra evidencia indirecta? Si.

¿Se analizan las posibles discrepancias con otros trabajos publicados? Si.

¿Se discute la solidez de las inferencias según criterios de causalidad relevantes? Si.

¿Se concretan las consecuencias para la práctica clínica o de salud pública de los resultados? Si.

8.-Conclusiones de los revisores:

¿Se apoyan las conclusiones en el contenido de la revisión? Si.

¿Se abordan explicaciones alternativas y verosímiles de los efectos observados? Si.

¿Hay interpretaciones adecuadas acerca de la evidencia que no es concluyente (sin evidencia de efecto frente a evidencia de que no hay efecto)? Si.

¿Se identifican las consideraciones que resultan importantes para las personas que deben adoptar decisiones? Si.

¿Existen "otros" factores que puedan influir en las conclusiones que alcanzan los investigadores, como conflictos de interés, fuentes de financiación, etc? Si.

9.4 Efecto del tratamiento

Los estudios incluidos exploraron el desenlace primario planteado en esta revisión sin embargo no se encontró información sobre otros desenlaces.

La tabla 6 presenta los hallazgos de las estimaciones encontradas en cada uno de los estudios incluidos.

Tabla 6. Efecto del tratamiento de la revisión sistemática

Comparadores	Desenlace	Resultado	Calidad evidencia Grade	Referencia
Lisados bacterianos, placebo. Pacientes sin enfermedad pulmonar de base	Recurrencia de infecciones respiratorias	Diferencia de riesgo -2.204 IC95% - 3.260, -1.147	Alta	37
Lisados bacterianos, placebo. Pacientes con enfermedad pulmonar crónica	Recurrencia de infecciones respiratorias	RR-0.404 IC95% - 0.864, -0.057	Alta	37
Lisados bacterianos, placebo.	Recurrencia de infecciones respiratorias	Diferencia promedios - 35,9 IC95% - 49.4, -22.35	Alta	38
Lisados bacterianos, placebo.	Recurrencia de infecciones respiratorias	RR 0.56 IC95% 0.48, 0.66	Alta	39
Lisados bacterianos, placebo.	Recurrencia de infecciones respiratorias	RR 0.82 IC95% 0.65, 1.02	Moderada ¹	40
Lisados bacterianos, placebo.	Uso de antibióticos	Diferencia promedio del peso del estudio 2 IC95% 1.7, 2.3 ²	Moderada	40

Fuente: Aguilera – Rodríguez, 2012

Periodos de seguimiento de 6 meses. 1. Se incluyeron estudios con dificultades para la combinación de resultados lo cual disminuyó la calidad de la recomendación. 2. Resultado favorable a la intervención.

Los estudios tienen como comparador al placebo lo cual tiene sentido puesto que no existe una comparación directa de la tecnología en evaluación (lisados bacterianos). No se encontraron comparaciones entre diferentes preparaciones de lisados bacterianos. Se aprecia una concordancia entre los tres estudios en el efecto del tratamiento positivo al disminuir la recurrencia de infecciones respiratorias altas o bajas. La evidencia sobre otros resultados como el uso de antibióticos es más escasa. Se aprecia sin embargo una tendencia favorable relacionada con el uso de los lisados. No se encontraron estudios que hablaran sobre la severidad de las infecciones ocurridas, su duración o la necesidad de cuidados adicionales durante su presentación.

No se reportaron eventos adversos o efectos secundarios de gran severidad. Se reportan como los más frecuentes la náusea, vomito, dolor abdominal y diarrea. Ninguno de ellos mostro diferencia significativa con el placebo. No se reportaron eventos adversos serios que condujeran al retiro de participantes del estudio. No existen explicaciones causales para los hallazgos reportados en los eventos adversos.

10. Discusión

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar la evidencia disponible sobre el uso de los lisados bacterianos en la prevención de las infecciones del tracto respiratorio superior.

Se planteó la inclusión de dos tipos de diseños metodológicos de estudios: ensayos clínicos controlados y revisiones sistemáticas de la literatura. Teniendo en cuenta los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas, se desestimó la inclusión de los ensayos clínicos documentados en la búsqueda de la literatura por cuanto ya habían sido incluidos en ella y haberlos tenido en cuenta habría generado un sesgo por sobreestimación del efecto.

A través de esta revisión se identificaron cuatro metaanálisis de la literatura publicados previamente, este es el primer trabajo que condensa la mejor evidencia clínica disponible hasta la actualidad en este tema.

La calidad de las revisiones sistemáticas fue adecuada y se introdujeron en ellas herramientas para el control de posibles sesgos. Uno de los metaanálisis incluidos fue financiado por la industria sin embargo en el no se reportan resultados sobreestimados con respecto a los demás metaanálisis.

10.1 Efecto del tratamiento

Existe evidencia experimental que ha mostrado que los criterios de causalidad respecto al uso de los lisados bacterianos en la prevención de las infecciones respiratorias son una intervención útil ⁽⁴¹⁾.

Esta revisión sistemática muestra que la evidencia clínica disponible hasta la actualidad presenta una tendencia favorable con respecto al uso de los lisados bacterianos como estrategia preventiva para las infecciones respiratorias, resultados que han sido

demostrados no solo de manera clínica sino también de forma inmunológica, según los artículos publicados, los cuales están consignados en el marco teórico . La disminución en la frecuencia de estas infecciones puede traducirse en una mejor calidad de vida y un menor gasto en salud aunque estos aspectos no han sido explorados aún.

Los efectos positivos mostrados en esta revisión son producto de seguimientos a 6 meses, no obstante se desconocen los efectos que pudieran tener los lisados a más largo plazo. Por otra parte no se encontró evidencia de eventos adversos serios que amenazaran la vida de los pacientes. Estos hallazgos sugieren que la relación riesgo-beneficio para esta intervención favorece a los beneficios sobre los riesgos. Estos efectos son concordantes con lo que previamente ha sido publicado y reportado en la literatura.

La calidad de la evidencia documentada permite tener un grado de certeza relativamente alto sobre la utilidad del uso de los lisados bacterianos en la prevención de las infecciones respiratorias altas. Estos hallazgos se condensan dentro del criterio de causalidad como coherencia y consistencia lo cual reafirma la posible utilidad del tratamiento y es concordante con lo publicado en la literatura.

10.2 Limitaciones de esta revisión

Una de las limitaciones de esta revisión sistemática proviene de la calidad de los estudios incluidos y estos a su vez de la calidad de los ensayos clínicos. No obstante se empleó un instrumento de medición de calidad que indago sobre aspectos básicos que pudiera haber afectado los resultados y la estimación del efecto del tratamiento.

Otra limitación de esta revisión proviene de los límites que se impusieron sobre el año de publicación e idiomas. Sin embargo al realizar la búsqueda no se documentaron revisiones sistemáticas publicadas en otros años o idiomas diferentes.

Es posible que pudieran existir ensayos clínicos no publicados, pertenecientes a la literatura gris, que no pudieran ser identificados en las bases de datos convencionales. Sin embargo un ensayo clínico de buena calidad debe contar con registro público, por este motivo se incluyó la base clinical trials (mas importante en el mundo) sin encontrar referencia a algún ensayo clínico que no hubiera sido incluido ya en una revisión sistemática.

11. Conclusiones y recomendaciones

Existe evidencia sobre el uso de los lisados bacterianos en la prevención de las infecciones respiratorias altas y bajas y esta proviene de los estudios de más alto nivel (metaanálisis).

Los resultados son consistentes y muestran que los lisados bacterianos disminuyen la recurrencia de las infecciones respiratorias (RR 0.56 IC95% 0.48, 0.66).

Existe evidencia moderada que sugiere que los lisados bacterianos pueden disminuir la necesidad de uso de antibióticos (RR 2 IC95% 1.7, 2.3).

No se encontró evidencia sobre el efecto de los lisados bacterianos sobre la severidad de las infecciones, necesidad de hospitalización, necesidad de otras intervenciones, tiempo de requerimiento de otras intervenciones.

Los lisados bacterianos son eficaces para disminuir la recurrencia de infecciones respiratorias en pacientes en edad pediátrica por lo cual se puede recomendar su uso.

12. Referencias

1. Sadhi SA, De Wals P, Grijalva CG, Grimwood K, Grossman R, Ishiwada N, et al. The Burden of Childhood Pneumonia in the Developed World: A Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J* 2012. En prensa.
2. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375 (9725): 1545-1555
3. Chang AB, Chang CC, O'Grady K, Torzillo PJ. Lower respiratory tract infections. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56 (6): 1303-1321
4. Fioscchi A, Terracciano L, Martelli A, Bernardo L, Calcinai E, Marcassa S. Ribosome-component immune modulation of respiratory tract infections in children. *Allergy Asthma Proc* 1009; 30:S21-S31.
5. Fiocchi A, Omboni S, Mora R, Macchi A, Nespoli L, Arrigoni S, Guastini L, et al. Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children, *Allergy Asthma Proc* 2012; 33:197-204.
6. Leiva LE, Monjure H, Sorensen RU. Recurrent Respiratory Infections, Specific Antibody Deficiencies, and Memory B Cells. *J Clin Immunol* 2012. En prensa.
7. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012; 25 (1): 62-68.
8. Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, Melioli G, Canonica GW. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2 (3): 335-345.
9. Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, Steurer J, Bachmann LM. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *Eur J Pediatr* 2007; 166 (4): 365-76.

10. Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants--mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76 (5): 353-359.
11. Olmos C, Lozano MI, Quijano CL. Infecciones recurrentes y sospecha de inmunodeficiencias primarias. *Precop CCAP* 2011; 11: 5-15.
12. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis.* 1989; 160 (1): 83-94.
13. Brook I, and Gobler AE. Dynamics of nasopharyngitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:696 –700.
14. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy.* 1994;49(19 Suppl):1-34.
15. Graham NM. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: A global perspective. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 149 –178.
16. AIEPI, Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia, 2011.
17. Chantry CJ, Howard CR, and Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics* 2006; 117:425– 432.
18. Trosini-Desert V, Germaud P, and Dautzenberg B. Tobacco smoke and risk of bacterial infection. *Rev Mal Respir* 2004; 21:539– 554.
19. Morales de leon J, Acosta D, Anaya F, De la cruz Pinzón C Escamilla JM, et al. Infección respiratoria alta. Guías de practica clinica basadas en la evidencia. Ascofame. La institución. Bogota
20. Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, Melioli G, Canonica GW. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2 (3): 335-345.
21. Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants--mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76 (5): 353-9.

22. Mihălțan F, Popescu O. Broncho-vaxom, representative drug of a new therapeutical concept in lung pathology (present and future outlooks). *Pneumoftiziologia* 1991; 40 (1): 25-33
23. Mauël J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. A review of results from in vivo and in vitro studies. *Respiration* 1994;61 Suppl 1:8-15
24. Allard JB, Rinaldi L, Wargo MJ, Allen G, Akira S, Uematsu S, et al. Th2 allergic immune response to inhaled fungal antigens is modulated by TLR-4-independent bacterial products. *Eur J Immunol.* 2009; 39 (3): 776-88.
25. Linnebacher M, Maletzki C, Emmrich J, Kreikemeyer B. Lysates of *S. pyogenes* serotype M49 induce pancreatic tumor growth delay by specific and unspecific antitumor immune responses. *J Immunother.* 2008 ; 31 (8): 704-13.
26. Mauel J, Van Pham T, Kreis B, Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages. *Int J Immunopharmacol* 1989; 11 (6): 637-45.
27. Morandi B, Agazzi A, D'Agostino A, Antonini F, Costa G, Sabatini F, A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. *Immunol Lett* 2011; 138 (1): 86-91
28. Ruedl C, Frühwirth M, Wick G, Wolf H. Immune response in the lungs following oral immunization with bacterial lysates of respiratory pathogens. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1 (2): 150-4.
29. Rossi GA, Peri C, Raynal ME, Defilippi AC, Risso FM, Schenone G, et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol Lett* 2003; 86 (1): 85-91.
30. ALTANA PHARMA, S.A. DE C.V. Av. Primero De Mayo Núm. 130, <http://www.libreriamedica8a.com/productos/376.htm>
31. PIERRE FABRE MEDICAMENT, <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/27571.htm>
32. Del-Río-Navarro BE, Luis Sienra-Monge JJ, Berber A, Torres-Alcántara S, Avila-Castañón L, Gómez-Barreto D. Use of OM-85 BV in children suffering

- from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31 (1): 7-13.
33. RUDEFSA, S.A. DE C.V.
<ftp://148.228.156.172/pub/Programas/Programas%20psicologia/PLM-DEF52/prods/36013.htm>
34. <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=11433>
35. Pessey JJ, Mégas F, Arnould B, Baron-Papillon F. Prevention of recurrent rhinopharyngitis in at-risk children in France: a cost-effectiveness model for a nonspecific immunostimulating bacterial extract (OM-85 BV). *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (14): 1053-68.
36. Fiocchi A, Olivieri D, Marcassa S, Zava D, Robberto E. Cost effective analysis of ribosome-component immune modulation. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30 Suppl 1:S37-9.
37. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis. *Pulmonary Pharmacol Ther* 2012; 25: 62-68.
38. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienna-Monge JLL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004974. DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
39. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr* 2010; 6(1): 5-12.
40. Steurer-Stey C, Lagler L, sTRAUB da, Steurer J, Bachmann LM. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 365-376.
41. Derenne JP, Delclaux B. Clinical experience with OM-85 BV in upper and lower respiratory tract infections. *Respiration.* 1992;59 Suppl 3:28-31.