



Contenidos disponibles en SciVerse ScienceDirect

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijporl

Función del OM-85 BV (Broncho-Vaxom) en la prevención de la amigdalitis aguda recurrente en niños

Mohamed A. Bitar a,b,* , Rami Saade a

a Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Líbano

b Departamento de Pediatría y Medicina del Adolescente, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Líbano

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historial:

Recibido 29 de agosto de 2012

Recibido en versión revisada 8 enero de 2013

Aceptado 9 enero de 2013

Disponible en línea xxx

Palabras clave:

Lisados bacterianos

Inmunomoduladores

Inmunostimulantes

Amigdalitis recurrente

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia de un inmunoestimulante (lisado bacteriano), Broncho-Vaxom, en el manejo de niños con amigdalitis aguda recurrente.**Métodos:** Se efectuó un estudio de cohorte retrospectivo de 5 años en 117 niños con un diagnóstico de amigdalitis aguda recurrente. Al momento de la presentación se recuperaron datos demográficos de los pacientes y estudios de laboratorio. Para los pacientes que recibieron Broncho-Vaxom, se consideró que hubo respuesta (parcial: $\leq 50\%$, total: $>50\%$) cuando se presentó una disminución en la frecuencia de episodios de amigdalitis aguda luego de 3 meses de terapia. A los pacientes que mostraron respuesta se les hizo seguimiento hasta el final del estudio o hasta que necesitaron amigdalectomía.**Resultados:** La edad promedio de los pacientes fue 4,5 años (rango: 1-15 años); el 63,8% eran varones. Un total de 131 pacientes (74%) recibió Broncho-Vaxom como terapia inicial, de los cuales 99 (75,6%) mostraron alguna respuesta (respuesta total: 68%, parcial: 32%). Un nivel normal de VSG fue el único predictor del total comparado con los casos en que no hubo respuesta (OR: 3.53, 95% CI: 1.03-12.07); mientras que niveles normales de VSG (OR: 7.15-veces, 95% CI: 1.18-43.39) y de PCR (OR: 12.66, 95% CI: 1.43-111.86) fueron predictores independientes del total de respuesta parcial. Ninguno de los pacientes que mostraron respuesta total y que fueron objeto de seguimiento a largo plazo, requirió de amigdalectomía, mientras que aquellos que presentaron respuesta parcial (34,4%), necesitaron cirugía (tiempo promedio de seguimiento: 9 meses).**Conclusiones:** Gran parte de los niños que recibieron Broncho-Vaxom para el tratamiento de la amigdalitis aguda recurrente, mostró, en el corto plazo, una disminución en la frecuencia de episodios, y a largo plazo muy pocos pacientes requirieron de cirugía.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introducción

La amigdalitis aguda recurrente durante la infancia puede ocasionar morbilidad y absentismo escolar considerables[1]. Por décadas, se ha considerado efectiva la amigdalectomía como tratamiento para la amigdalitis aguda recurrente en niños. Sin embargo, revisiones sistemáticas recientes indican poca evidencia de la capacidad de la amigdalectomía para reducir el número de episodios de dolor de garganta (efecto moderado), excepto en los niños con síntomas severos, y la decisión de someterse a esta cirugía debe sopesarse de manera clara frente a los posibles daños, incluyendo morbilidad intra y postoperatoria [2,3]. Si bien extraer las amígdalas siempre prevendrá la "amigdalitis", el impacto de este procedimiento en el "dolor de garganta" es mucho menos predecible [2,3]. Es más, muy pocos estudios evalúan el efecto de la terapia de antibióticos en las tasas de recurrencia [4]. Por esta razón la búsqueda de intervenciones alternativas continúa.

Se ha probado que los inmunomoduladores bacterianos que contienen bacteria muerta, su lisado o componentes de células bacterianas aumentan la eficiencia de la respuesta del sistema inmune, por medio tanto de un efecto específico como de uno no específico sobre los mecanismos inmunológicos celulares y humorales [5]. Desde la década de 1970, cuando surgió el concepto de los inmunomoduladores derivados de bacterias, se han desarrollado y aceptado varios productos utilizados en su mayoría para la prevención de infecciones recurrentes del tracto respiratorio. El OM-85 BV (Broncho-Vaxom; OM Pharma, Ginebra, Suiza) contiene lisados de ocho patógenos bacterianos (en partes iguales) de los microorganismos encontrados con mayor frecuencia en las infecciones del tracto respiratorio [6]. El Broncho-Vaxom, actuando como inmunoestimulador bacteriano, afecta tanto la respuesta inmune innata, influenciando la actividad de los macrófagos y los neutrófilos y la producción de citosinas proinflamatorias, así como las respuestas inmunes adquiridas, reguladas por los linfocitos y la síntesis de inmunoglobulinas [7]. Los resultados de un meta análisis reciente muestran que los niños tratados con Broncho-Vaxom experimentan de forma significativa y consistente menos casos de infecciones recurrentes del tracto respiratorio en comparación con los sujetos de control (diferencia de riesgo 26.2%) [6]. Este estudio apunta a evaluar la eficacia del Broncho-Vaxom específicamente en el manejo de niños con amigdalitis aguda recurrente y a determinar predictores de respuesta a la terapia.

* Dirigir correspondencia a: Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y cuello, American University of Beirut Medical Center, P.O. Box 11-0236/A52, Beirut 1107 2020, Líbano. Tel.: +961 1 374444x5475, 5470, 5830; fax: +961 1 370793. E-mail: mb36@aub.edu.lb (M.A. Bitar).
0165-5876/\$ - ver frente a 2013 Elsevier Ireland Ltd. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.01.009>

2. Métodos

Este fue un estudio de cohorte retrospectivo observacional efectuado en niños que se presentaron a la Clínica de Otorrinolaringología Pediátrica en la American University del Beirut Medical Center en Beirut, Líbano, entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2010. Los criterios de inclusión fueron la edad (entre 6 meses y 18 años de edad) y un diagnóstico de amigdalitis aguda recurrente (más de tres episodios distintos en los últimos 12 meses) al momento de presentarse en la clínica, durante la duración del estudio. Los criterios de exclusión fueron presentar una deficiencia inmune, amígdalas obstructivas que requieren de una amigdalectomía y el uso de inmunomoduladores diferentes al utilizado en el estudio. Los pacientes son atendidos en nuestra clínica por lo menos 10 días después del último episodio agudo. Se consideró amigdalitis aguda altamente recurrente cuando se presentaron siete o más episodios de amigdalitis aguda en un año, cinco episodios por año durante dos años consecutivos o tres episodios por año durante tres años consecutivos [8]. Los datos recuperados al momento de la primera presentación incluyen edad, sexo, historial de amigdalitis aguda recurrente y resultados de pruebas de laboratorio (efectuadas cuando no había amigdalitis aguda): hemoglobina total, conteo de glóbulos blancos (GB), velocidad de sedimentación de eritrocitos (VSG), nivel de proteína C reactiva (PCR), análisis de orina, título de antiestreptolisina O (ASLO) y cultivos de garganta. De igual forma se registró la modalidad de tratamiento utilizada (Broncho-Vaxom, amigdalectomía y antibióticos). Para los pacientes que recibieron Broncho-Vaxom, la respuesta a la terapia se evaluó a los 3 meses de iniciar el tratamiento (es decir, al final del ciclo del tratamiento). La respuesta se categorizó así: Sin respuesta, cuando no hubo cambio o aumento en la frecuencia de episodios de amigdalitis aguda; Respuesta parcial, si hubo una disminución en los episodios $\leq 50\%$ y Respuesta total si la disminución en los episodios de amigdalitis aguda fue $>50\%$. A todos los que respondieron al Broncho-Vaxom se les hizo seguimiento más allá de los 3 meses, ya sea en posteriores visitas de seguimiento o por medio de una entrevista telefónica con los padres cuando las visitas no fueron posibles. Se evaluaron dos resultados a largo plazo: mantener una tasa de infección recurrente de menos de 3 veces por año, lo que no requiere amigdalectomía, o que tengan una tasa de recurrencia de 3 o más veces al año, por lo cual necesitarán amigdalectomía.

2.1. Broncho-Vaxom

Cada cápsula de Broncho-Vaxom contiene 3.5 mg de lisados bacterianos liofilizados de *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* and *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *viridans*, *Neisseria catarrhalis*. Los excipientes incluyen almidón de maíz modificado, silicato de magnesio, estearato de

magnesio, galato de propilo (E 310), glutamato de sodio, manitol, gelatina, indigotina, dióxido de titanio. La posología típica del tratamiento es una cápsula diaria durante 10 días seguidos por mes durante un total de 3 meses. La cápsula se abre y su contenido se disuelve en líquido (agua, jugo o leche) y se toma en la mañana con el estómago vacío. Si el niño tiene la edad suficiente para tragar la cápsula entonces la tomará con un sorbo de agua, leche o jugo, también en la mañana y con el estómago vacío. Algunos pacientes llevaron a cabo una profilaxis antibiótica concomitante durante el primer mes de administración del Broncho-Vaxom, para tratar de suprimir temporalmente la recurrencia de amigdalitis antes de recibir el segundo ciclo de Broncho-Vaxom (de refuerzo). En dichos casos, se utilizó penicilina en forma de suspensión (400 IU/5 ml) con una dosis oral de 2,5ml dos veces al día para niños menores de 5 años y de 5 ml dos veces al día para los mayores de 5 años.

2.2. Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas se presentan como medianas (rango intercuartil (IQR por su sigla en inglés)) o como porcentajes. Las correlaciones bivariadas se obtuvieron utilizando la Prueba U de Mann-Whitney para variables continuas y la prueba exacta de Fisher para variables categóricas. El análisis multivariado de regresión logística se utilizó para recuperar los odds ratios ajustados (OR) e intervalos de confianza de 95% (IC) para el estudio de las variables de interés, siendo la variable dependiente la respuesta a la terapia. Todos los valores p son de dos colas con un nivel de significancia de 0,05.

3. Resultados

Durante el periodo de estudio se presentaron 177 pacientes con amigdalitis aguda recurrente, de los cuales 113 fueron niños (63,8%) y 64 niñas (36,2%). La edad media fue de 4,5 años (IQR: 3.0- 6.3 años; mín.: 1 año; máx.: 15 años). En la modalidad inicial de tratamiento se le suministró Broncho-Vaxom a 131 pacientes (74%), y 38 (23,2%) se sometieron a una amigdalectomía, en promedio un mes desde su presentación (IQR: 1.0-2.5 meses; mín.: 1 mes; máx.: 15 meses). El 80,5% de los pacientes que recibió Broncho-Vaxom realizó una profilaxis con antibióticos concomitante durante un mes. Los que recibieron Broncho-Vaxom como modalidad inicial de tratamiento tenían la misma edad y distribución por sexo en comparación con los que se sometieron a la cirugía (Tabla 1). Además, ambos grupos tuvieron una proporción similar de pacientes con estudios de laboratorio anormales en la mayoría de las pruebas de preformados (Tabla 1). Sin embargo, el grupo que se sometió a la amigdalectomía tenía una proporción mayor de pacientes con amigdalitis aguda de alta recurrencia ($p = 0.017$), un título ASLO positivo ($p = 0.028$), o un cultivo de garganta positivo ($p = 0.051$) (Tabla 1).

Tabla 1

Predictores para elección de modalidad tratamiento inicial luego de inclusión en estudio.

Parámetro	Broncho-Vaxom n = 131	Amigdalectomía n = 38	Valor p
Edad en años, mediana (IQR)	4.0 (3.0-6.0)	5.0 (3.9-7.0)	0.174
Edad <5 años, n/N (%)	73/131 (55.7)	17/38 (44.7)	0.232
Edad ≥ 5 años, n/N (%)	58/131 (44.3)	21/38 (55.3)	0.232
Varones, n/N (%)	85/131 (64.9)	21/38 (55.3)	0.341
Amigdalitis aguda de alta recurrencia, n/N (%)	96/123 (78.0)	30/31 (96.8)	0.017
Título ASLO positivo, n/N (%)	30/83 (36.1)	7/9 (77.8)	0.028
Nivel elevado de VSG, n/N (%)	40/80 (50.0)	5/7 (71.4)	0.436
Nivel elevado de PCR, n/N (%)	20/83 (24.1)	1/5 (20.0)	1.000
Conteo elevado de GB, n/N (%)	9/73 (12.3)	3/14 (21.4)	0.400
Anemia, n/N (%)	32/87 (36.8)	4/14 (28.6)	0.765
Análisis orina anormal, n/N (%)	1/76 (1.3)	0/7 (0.0)	1.000
Cultivo garganta positivo, n/N (%)	10/33 (30.3)	4/5 (80.0)	0.052

URTI, infecciones tracto respiratorio superior; ASLO, antiestreptolisina O; VSG, velocidad de sedimentación de eritrocitos; PCR, proteína C reactiva; GB, glóbulos blancos; IQR, rango intercuartil. Definiciones de laboratorio: título ASLO positivo: ≥ 200 IU/ml; nivel elevado VSG: >20 mm/h mujeres y >15 mm/h varones; nivel elevado PCR: >2.5 mg/l; conteo GB elevado: $>11,000$ /cu mm; Anemia: nivel hemoglobina <12.0 g/dl; análisis orina anormal: cualquier anomalía observada en examen visual, tira reactiva o examen microscópico.

Tabla 2

Predictores de respuesta a terapia con Broncho-Vaxom.

Parámetro	Sin respuesta n = 32	Respuesta		
		Total pacientes n = 99	Respuesta parcial n = 32	Respuesta total n = 67
Edad en años, mediana (IQR)	4 (3-6)	4 (3-6)	4 (3-5)	5 (4-7)
Edad <5 años, n/N (%)	18/32 (56.2)	55/99 (55.6)	23/32 (71.9)	32/67 (47.8)
Edad ≥5 años, n/N (%)	14/32 (43.8)	44/99 (44.4)	9/32 (28.1)	35/67 (52.2)
Varones, n/N (%)	22/32 (68.8)	63/99 (63.6)	22/32 (31.2)	41/67 (38.8)
Amigdalitis aguda de alta recurrencia, n/N (%)	24/30 (80.0)	72/93 (77.4)	22/29 (75.9)	50/64 (78.1)
Título ASLO positivo, n/N (%)	7/23 (30.4)	23/60 (38.3)	6/18 (33.3)	17/42 (40.5)
Nivel elevado de VSG, n/N (%)	14/21 (66.7)	26/59 (44.1)	13/18 (72.2)	13/41 (31.7)*,††
Nivel elevado de PCR, n/N (%)	6/21 (28.6)	14/62 (22.6)	9/19 (47.7)	5/43 (11.6)††
Conteo elevado de GB, n/N (%)	4/20 (20.0)	5/53 (9.4)	4/16 (25.0)	1/37 (2.7)*,†
Anemia, n/N (%)	5/23 (21.7)	27/64 (42.2)	10/22 (45.5)	17/42 (40.5)
Análisis orina anormal, n/N (%)	1/19 (5.3)	0/57 (0.0)	0/18 (0.0)	0/39 (0.0)
Cultivo garganta positivo, n/N (%)	3/10 (30.0)	7/23 (30.4)	3/9 (33.3)	4/14 (28.6)
Antibióticos concomitantes, n/N (%)	25/28 (89.3)	58/75 (77.3)	21/26 (80.8)	37/49 (75.5)

URTI, infecciones tracto respiratorio superior; ASLO, antiestreptolisina O; VSG, velocidad de sedimentación de eritrocitos; PCR, proteína C reactiva; GB, glóbulos blancos; IQR, rango intercuartil. Definiciones de laboratorio: título ASLO positivo: ≥200 IU/ml; nivel elevado VSG: >20 mm/h mujeres y >15 mm/h varones; nivel elevado PCR: >2.5 mg/l; conteo GB elevado: >11,000/cu mm; Anemia: nivel hemoglobina <12.0 g/dl; análisis orina anormal: cualquier anomalía observada en examen visual, tira reactiva o examen microscópico.

* p < 0.05 comparado con grupo sin respuesta.

† p < 0.05.

†† p < 0.01 comparado con grupo respuesta parcial.

3.1. Respuesta al Broncho-Vaxom

Luego de efectuar un seguimiento durante los tres meses posteriores a la administración del Broncho-Vaxom, se encontró que un total de 99 pacientes (75.6%) mostró alguna respuesta a la terapia: 67 pacientes (68%) mostraron respuesta total y 32 (32%) mostraron respuesta parcial. Los 32 pacientes restantes (24.4%) no mostraron ninguna respuesta al tratamiento. Las comparaciones de las variables de estudio entre los tres grupos de respuesta se exponen en la Tabla 2. Los pacientes que mostraron respuesta total fueron menos propensos a presentar niveles anormales de VSG comparados con los de los grupos de respuesta parcial (p = 0.005) y sin respuesta (p = 0.014). También fueron menos propensos a tener niveles anormales de PCR en comparación con los pacientes del grupo de respuesta parcial (p = 0.006) y menos propensos a presentar un conteo anormal de GB comparados con los de los grupos de respuesta parcial (p = 0.025) y sin respuesta (p = 0.047). En el análisis multivariado de regresión logística, incluidos el conteo de GB y niveles de VSG y PCR, el único predictor del total fue un nivel normal de VSG, comparado con el grupo sin respuesta (OR: 3.53, 95% CI: 1.03-12.07); mientras que niveles normales tanto de VSG (OR: 7.15, 95% CI: 1.18-43.39) como de PCR (OR: 12.66, 95% CI: 1.43-111.86) fueron predictores independientes del total sobre respuesta parcial.

3.2. Seguimiento a largo plazo en pacientes con respuesta

A los pacientes que mostraron respuesta total se les hizo seguimiento adicional durante 9 meses en promedio (IQR: 3-27 meses; mín.: 0 meses; máx.: 45 meses) y ninguno de ellos requirió de amigdalectomía. De igual forma a los pacientes con respuesta parcial también se les hizo seguimiento adicional durante 9 meses en promedio (IQR: 3-12 meses; mín.: 0 meses; máx.: 45 meses) y 11 (34.4%) necesitaron la cirugía. El tiempo medio para que estos pacientes requirieran la amigdalectomía fue de 9 meses (rango, 1-12 meses).

4. Discusión

En este estudio demostramos que una gran parte de los niños tratados con Broncho-Vaxom para la amigdalitis aguda recurrente, mostró una disminución en la frecuencia de episodios en el corto plazo, y tras un seguimiento a largo plazo muy pocos pacientes requirieron de amigdalectomía. La comparación entre los resultados de nuestro trabajo y los obtenidos en estudios previos continúa siendo un reto, ya que se

aplican diferentes criterios para definir la enfermedad recurrente o la respuesta al tratamiento, y la mayoría de estudios disponibles incluyó una cohorte de pacientes con diferentes infecciones del tracto respiratorio superior. Sin embargo, nuestros hallazgos ciertamente hacen eco a los resultados de esos ensayos clínicos, al mostrar una reducción del riesgo relativo en la frecuencia de las infecciones del tracto respiratorio superior, comparando la terapia con Broncho-Vaxom con la terapia con placebo [6,9-13]. También se demostró el beneficio del Broncho-Vaxom en la prevención primaria de las infecciones de las vías respiratorias superiores [14]. Además, se demostró que un tratamiento preventivo de 3 meses con Broncho-Vaxom, en niños que reporten por lo menos tres infecciones del tracto respiratorio superior durante la temporada invernal anterior, representa importantes beneficios económicos tanto para las aseguradoras como para la sociedad en general [15].

Es bien conocido que defectos del sistema inmune están vinculados con las infecciones frecuentes del tracto respiratorio. Se ha demostrado que el 57% de los niños que presentan infecciones recurrentes de las vías respiratorias, tienen deficiencias en una de las subclases de inmunoglobulina G (Ig), y que el 17% tenían deficiencias de IgA [16]. Esta correlación entre las infecciones recurrentes del tracto respiratorio y las deficiencias inmunológicas, representa la justificación de un tratamiento inmunestimulante no específico para los niños que sufren de infecciones recurrentes. También puede justificar cómo un inmunestimulante bacteriano podría prevenir las infecciones virales, la causa más común de infecciones de las vías respiratorias en los niños. En apoyo de esto, nuestro estudio no encontró ninguna asociación entre un título positivo de ASLO, un cultivo de garganta positivo, o el uso concomitante de un mes de antibióticos profilácticos y la respuesta a la terapia con Broncho-Vaxom.

Estudios previos han identificado que los predictores más notables de la respuesta a la terapia con Broncho-Vaxom son la edad (los niños más pequeños) y la frecuencia de los episodios agudos anteriores [6]. En nuestro estudio no se observó tal asociación, lo que puede atribuirse al tamaño pequeño de la muestra en la estratificación. Sin embargo, se encontró una fuerte asociación entre la respuesta a la terapia y los niveles de VSG o PCR al inicio del estudio, cuando los niños que tienen niveles normales tenían más probabilidades de lograr la respuesta a la terapia. La utilidad de la VSG y la PCR en el diagnóstico y seguimiento de las infecciones que se producen en los niños ha sido objeto de numerosos estudios. Se ha hecho énfasis principalmente en diferenciar entre las infecciones agudas bacterianas y virales de las vías respiratorias, debido a las obvias diferencias en el manejo del paciente. Los niveles de PCR son

generalmente más altos en los pacientes con amigdalitis estreptocócica, en comparación con los pacientes con amigdalitis sin estreptococo del grupo A aislados de una muestra de la garganta, mientras que con la VSG no se puede distinguir de forma confiable la etiología microbiana [17]. En vista de la falta de asociación entre la etiología bacteriana confirmada y la respuesta a la terapia con Broncho-Vaxom en nuestro estudio, la capacidad de predicción de los niveles de PCR o de VSG con respecto a la tasa de respuesta no puede ser interpretada en este sentido, y se necesitan más estudios para explicar los resultados observados. Sin embargo, cualquiera que sea el mecanismo subyacente, la medición de ambos marcadores puede ser útil para perfilar los pacientes que tienen más probabilidades de mostrar un beneficio; una estrategia que podría ser de importancia para los países en desarrollo con recursos limitados.

Tratamos de identificar los factores que pueden haber influido en la elección del médico de realizar una amigdalectomía en lugar de utilizar un inmunoestimulante bacteriano, luego de la presentación inicial del niño con antecedentes de amigdalitis aguda recurrente. Se observó que la sospecha de una etiología bacteriana fue el principal factor que favorece la elección de la amigdalectomía. Sin embargo, nuestro estudio en este documento confirma que la etiología de la amigdalitis no afecta la respuesta al Broncho-Vaxom. En todos los casos, se recomienda que se aplique un enfoque individualizado con una cuidadosa valoración riesgo-beneficio.

La limitación principal es que hemos llevado a cabo un estudio observacional de una intervención terapéutica, lo que significa que los factores de confusión, las características del paciente, o el uso de antibióticos no pueden ser totalmente descartados. Estos factores sólo pueden abordarse en un estudio aleatorio controlado efectuado a pacientes que no usen ningún antibiótico concomitante. Sin embargo, en nuestro estudio los pacientes recibieron antibióticos (en una dosis profiláctica) sólo durante el primer mes de tratamiento con Broncho-Vaxom, para suprimir temporalmente la recurrencia de las infecciones. Es improbable que una duración tan corta de la profilaxis repercuta en los efectos de la respuesta a corto (3 meses) o a largo plazo.

En conclusión, nuestro estudio destaca los beneficios de la terapia inmunoestimulante bacteriana con Broncho-Vaxom para el tratamiento de la amigdalitis aguda recurrente en la infancia. Son necesarios otros estudios aleatorios para identificar mejor a los pacientes que muestran la respuesta más favorable, idealmente usando factores relacionados con el paciente o marcadores de laboratorio que están comúnmente disponibles a un costo relativamente bajo.

Conflictos de interés

Ninguno declarado.

Contribuciones de los autores

Concepción y diseño: MAB, recopilación de datos: RS, análisis e interpretación de datos: MAB y RS, escritura de manuscrito: MAB y RS. Ambos autores aprobaron la versión final antes de su presentación.

Reconocimiento

El estudio fue financiado por una beca educativa sin restricciones de OM Pharma. El patrocinador del estudio no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación, análisis e interpretación de datos, o la redacción del informe.

Referencias

- [1] C. Georgalas, N. Tolley, J. Kanagalingam, Measuring quality of life in children with adenotonsillar disease with the Child Health Questionnaire: a first U.K. study, *Laryngoscope* 114 (2004) 1849-1855.
- [2] M.J. Burton, P.P. Glasziou, Tonsillectomy or adeno-tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2009) CD001802.
- [3] C.C. Georgalas, N.S. Tolley, A. Narula, Tonsillitis, *Clin. Evid.* 2009 (2009) (Online).
- [4] P. Little, C. Gould, I. Williamson, G. Warner, M. Gantley, A.L. Kinmonth, Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics, *BMJ* 315 (1997) 350-352.
- [5] B. Emmerich, H.P. Emslander, D. Milatovic, M. Hallek, K. Pachmann, Effects of a bacterial extract on local immunity of the lung in patients with chronic bronchitis, *Lung* 168 (Suppl.) (1990) 726-731.
- [6] U.B. Schaad, OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review, *World J. Pediatr.* 6 (2010) 5-12.
- [7] A. Rozy, J. Chorostowska-Wynimko, Bacterial immunostimulants - mechanism of action and clinical application in respiratory diseases, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 76 (2008) 353-359.
- [8] B.J. Bailey, J.T. Johnson, S.D. Newlands, *Head and neck surgery - otolaryngology*, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2006.
- [9] U.B. Schaad, R. Mutterlein, H. Goffin, Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study, *Chest* 122 (2002) 2042-2049.
- [10] J.V. Jara-Perez, A. Berber, Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial, *Clin. Ther.* 22 (2000) 748-759.
- [11] M.D. Gutierrez-Tarango, A. Berber, Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months, *Chest* 119 (2001) 1742-1748.
- [12] J. Paupe, Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections, *Respiration* 58 (1991) 150-154.
- [13] U.B. Schaad, J.C. Farine, T. Fux, Prospective placebo-controlled double-blind study using a bacterial lysate in infections of the respiratory tract and ENT region in children, *Helv. Paediatr. Acta* 41 (1986) 7-17.
- [14] J.P. Collet, T. Ducruet, M.S. Kramer, J. Haggerty, D. Floret, J.J. Chomel, et al., Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. The Epicreche Research Group, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 12 (1993) 648-652.
- [15] J.J. Pessey, F. Megas, B. Arnould, F. Baron-Papillon, Prevention of recurrent rhinopharyngitis in at-risk children in France: a cost-effectiveness model for a nonspecific immunostimulating bacterial extract (OM-85 BV), *Pharmacoeconomics* 21 (2003) 1053-1068.
- [16] F. DeBaets, J. Kint, R. Pauwels, J. Leroy, IgG subclass deficiency in children with recurrent bronchitis, *Eur. J. Pediatr.* 151 (1992) 274-278.
- [17] C.Y. Koo, M. Eisenhut, Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Can inflammatory markers distinguish streptococcal from viral tonsillitis? *Emerg. Med. J.* 28 (2011) 715-717.