

11220



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.

USO DE VACUNA BACTERIANA DE
STHAPYLOCOCCUS EN PACIENTES PEDIATRICOS
CON SINUSITIS CRONICA CON MALA RESPUESTA
AL USO DE ANTIBIOTICOS

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
**ESPECIALIDAD EN ALERGIA E
INMUNOLOGIA CLINICA**
P R E S E N T A
DRA. ALBINA MARTINEZ PEREZ

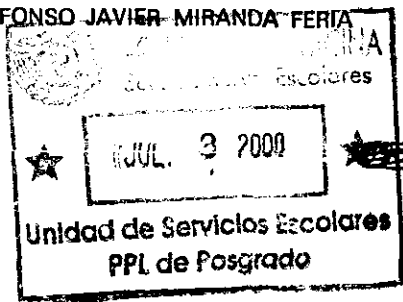
2017/12

ASESOR DE TESIS: DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA



ISSSTE

MEXICO, D. F.



2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

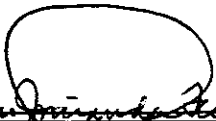


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA
ASESOR DE TESIS



DR. RAUL GUTIERREZ GUTIERREZ
COORDINADOR DE INVESTIGACION



DR. HUMBERTO HURTADO ANDRADE
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. SALVADOR GAVINO AMBRIZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA

SECRETARIA
DE ENSEÑANZA

*A Dios por estar siempre
a mi lado en cada uno
de los que me rodean*

*A mi madre por enseñarme
a superar los obstáculos de
mi vida.*

*+A mi padre por estar
siempre a mi lado con
sus recuerdos*

*A mis hermanas por su
apoyo moral en todo
momento.*

*A mis maestros por
sus enseñanzas en
forma incondicional*

*A todos los pacientes ,
ya que gracias a ellos
continuamente aprendo*

*A mis compañeros y
amigos por su apoyo
incondicional.*

*A mis sobrinos , ya que
siempre confían en mí.*

*Feliz el hombre que se dedica a la
sabiduría y que hace preguntas
hasta que tenga respuestas, que
interioriza los caminos de la
sabiduría y reflexiona en sus
secretos; que la persigue como el
cazador acecha sus pasos.*

Ecl. 14.20-24

CONTENIDO

I.- RESUMEN EN ESPAÑOL

II.- RESUMEN EN INGLES

III.- INTRODUCCION

IV.- MATERIAL Y METODO

V.- RESULTADOS

VI.- DISCUSION

VII.- CONCLUSIONES

VIII.- BIBLIOGRAFIA

USO DE VACUNA BACTERIANA DE STAPHYLOCOCCUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SINUSITIS CRÓNICA

Dra. Albina Martínez Pérez, Inmunología clínica y alergia . C.M.N. "20 de NOVIEMBRE

INTRODUCCION . Los extractos antigénicos de vacuna bacteriana (Staphylococcus aureus) incrementa la fagocitosis, los niveles de inmunoglobulinas y ayuda en la respuesta inmune.

OBJETIVO. Determinar la eficacia de la vacuna bacteriana en pacientes pediátricos con sinusitis crónica

MATERIAL Y METODO. A través de un estudio, prospectivo, observacional , descriptivo y longitudinal. Nosotros estudiamos 50 pacientes en un período de mayo a octubre de 1997, ellos tenían sinusitis crónica asociados con amigdalitis y tratados con múltiples antibióticos con respuesta pobre . Se procedió a determinar , IgG, IgA, IgM, e IgE, citología hemática , y nasal . Se aplicó por vía subcutánea de 0.5ml a 1ml de extractos antigénicos de Staphylococcus aureus, dos veces por semana (dilución 1:100—1:1). por un lapso de 3 meses.

RESULTADOS . 41 pacientes (82%), se encuentran asintomáticos, 9 pacientes (18%) presentan sintomatología , 5 requirieron antibióticos , y 3 se realizó amigdalectomía. El uso de vacuna , incremento los niveles de IgA, IgG principalmente .

USES OF STAPHYLOCOCCUS BACTERIAN VACCINE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CHRONIC SINUSITIS

Dra Albina Martínez Pérez , Inmunología Clínica y
Alergia . C.M.N. "20 de NOVIEMBRE"

INTRODUCTION. The antigenic extracts of bacterial vaccine (Staphylococcus aureus) increase the phagocytosis, the immunoglobulin levels and help the immune response.

OBJETIVE. To determine the efficacy of bacterial vaccine in pediatric patients with chronic sinusitis.

METHOD AND MATERIAL . Student, prospective, observational, descriptive and longitudinal. We studied 50 patients in a period from May to October, 1997, they had chronic sinusitis associated with tonsillitis and treated with multiple antibiotics without response. We determined immunoglobulin IgA, IgG, IgM, IgE, blood cells and nasal cells, then we applied by subcutaneous via 0.5 ml to 1 ml extracts of Staphylococcus aureus 1:100 twice a week in a period of 3 months.

RESULTS 41 patients (82%) without symptoms, 9 patients (18%) have symptoms, 5 need antibiotic treatment and 3 patients had been tonsillectomy. With the use of vaccine results increase the immunoglobulin IgA, IgG.

I.- INTRODUCCION

En los países en vías de desarrollo como el nuestro , las infecciones respiratorias representan la causa más frecuente de morbimortalidad. En nuestro país se encuentra dentro de las primeras 10 causas de atención a nivel de urgencias y dentro de las primeras 5 causas en la atención de la consulta externa , lo que ocasiona la inasistencia escolar así como licencias médicas (1). Aproximadamente el 70% de estas infecciones superiores : otitis, sinusitis , amigdalitis. Es importante hacer mención que los factores que favorecen las infecciones recurrentes de vías respiratorias superiores son los aspectos socioambientales como, es la vida en zonas urbanas altamente contaminadas, la exposición en forma pasiva al humo del tabaco ; con respecto a los factores del huésped se encuentran la edad, el estado nutricional , la inmunodeficiencia transitoria en el niño principalmente que involucra la respuesta humoral mediada por anticuerpos; así como factores de virulencia de las bacterias o inmunosupresión secundaria producida por las infecciones virales , y que por ello favorecen otro tipo de por otros gérmenes .(2, 3,4).

La incidencia de sinusitis en la edad infantil es de 0.5 a 5%. Debemos considerar que la sinusitis aguda se considera aquella que dura de 1-3 semanas ; la subaguda es mayor de 3 semanas a 3 meses y la crónica la que se prolonga más de 3 meses , aún con tratamiento médico adecuado. Dentro de los

signos y síntomas más frecuentes se encuentran La rinorrea anterior y posterior, congestión nasal, tos, halitosis, dolor a la palpación facial, eritema de la mucosa nasal, fiebre, cefalea, etc. (5). Dentro de los agentes etiológicos más frecuentes reportados en la sinusitis crónica : Staphylococcus aureus, y anaerobios; la virulencia de estas bacterias se debe principalmente en la producción de B- lactamasas y de una gran cantidad de enzimas que producen daño a nivel ciliar , descamación e hiperplasia y metaplasia perióstica(5,6).

Tomando en consideración que las infecciones de vías respiratorias se presentan con mayor frecuencia en pacientes pediátricos , debido a la inmadurez transitoria del sistema inmunológico es frecuente que se requiera la administración de algunos inmunomoduladores (7,8).Dentro de los productos que se han utilizado se encuentran el Levamisol, droga utilizada como antiparasitario, pero la dosis para tener el efecto de inmunomodulador es de 2-3 mg/por semana , aunque debiera considerarse su efecto toxico anivel de médula ósea(9).

Algunos de los antibióticos utilizados como inmunomoduladores se encuentran los macrólidos como son la Eritromicina , Claritromycina etc. teniendo como efecto un incremento en la fagocitosis y en la actividad de células NK, en la producción de la interleucina 2 y de esta manera modula la respuesta inmunologica favoreciendo la disminución de los procesos infecciosos(10,11, 12).

Existe una gran gama de vacunas polivalentes, tanto orales , como en los últimos años se ha utilizado a nivel local en aerosol., teniendo un efecto sobre la concentración de inmunoglobulinas principalmente en el incremento de la IgA secretora y la IgG. , asi

como aumento de CD4 y de esta manera teniendo un efecto inmunomodulador. Existen otros productos como son la Timomodulina , aunque con un un costos mayor que los anteriores , también produciendo una mayor actividad en la fagocitosis, en el incremento de las inmunoglobulinas , en la producción de los linfocitos "T", además tiene efecto sobre las citocinas disminuyendo las infecciones por medio de los mecanismos antes descritos(13,14, 15). La vacuna de extractos bacteriana de Staphylococcus aureus, utilizado en dosis pequeñas tienen actividad en forma inespecifica , estimulando la producción de anticuerpos de IgA, IgG principalmente , así como el aumento significativo de superóxidos, liberación de enzimas lisosomales , índice fagocitario, su uso con un lapso de 3 a 6 meses, con resultados satisfactorios en las infecciones respiratorias , mastitis etc. (16,a la 29).

II.- MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 50 pacientes entre 1 a 10 años de edad, de mayo a octubre de 1997, de la consulta externa de pediatría del H.G.M. con diagnóstico de sinusitis crónica, con asociación a amigdalitis; diagnosticados clínicamente y radiológicamente; dichos pacientes habían sido tratados con 3 esquemas de antibióticos por 21 días con mala evolución, no deberían contar con antecedentes de atopia. Se procedió a la realización de recolección de datos y a la exploración física. Se solicitaron estudios complementarios: exudado faríngeo, determinación de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM, IgE), ya que contaban con radiografías de senos paranasales con datos de sinusitis (opacidad de senos paranasales y otros datos) contaban con, biometría hemática, citología de moco nasal, resientes menos de 1 mes. Se procedió a la aplicación de los extractos de la vacuna bacteriana de Staphylococcus (la dilución fue con Evans al 50%) y se aplicó de 0.5 ml hasta 1 ml dos veces por semana, vía subcutánea, es de interés señalar que la aplicación se llevó a cabo por parte nuestra, con revisión clínica del paciente en forma semanal por un lapso de 3 meses y con vigilancia de 6 meses, aunque cabe señalar que por el momento sólo llevamos 3 meses de vigilancia. Al término de la aplicación de la vacuna se solicitaron determinación de inmunoglobulinas, biometría hemática, exudado faríngeo.

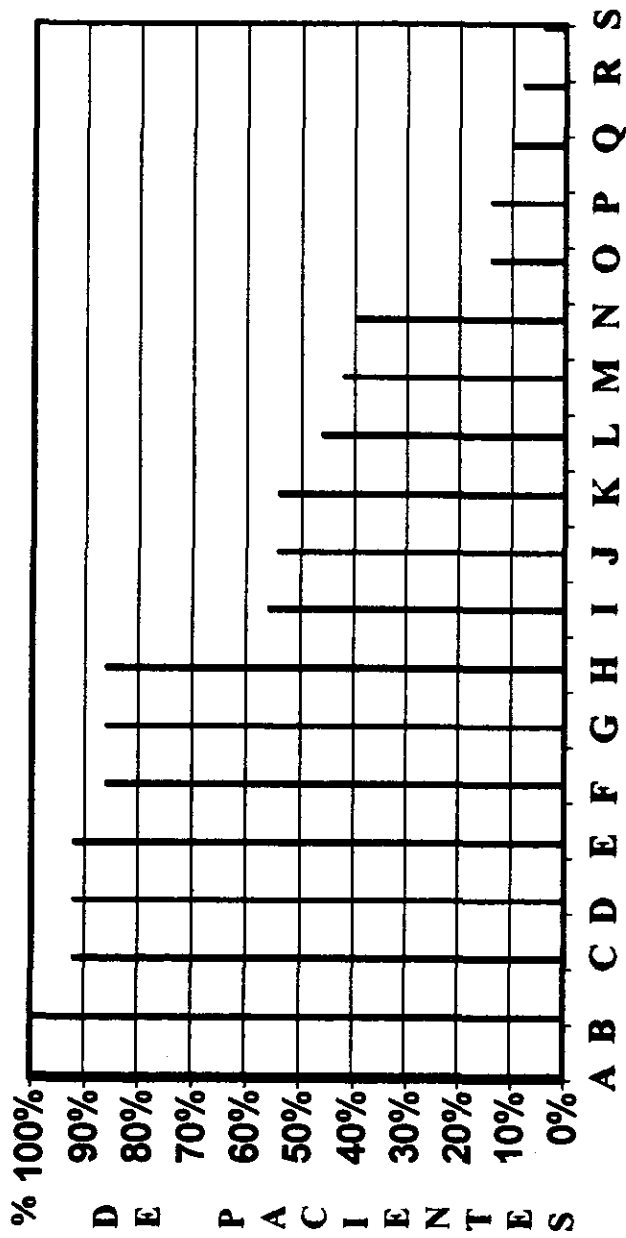
III.- RESULTADOS

De los 50 pacientes , 25 fueron del sexo masculino (50%), y 25 del sexo femenino (50%), 12 se diagnosticaron con desnutrición de 1er grado (24%); 1 con desnutrición de 2er grado (2%) y 37 sin desnutrición (74%), la citología hemática en 18 pacientes fue normal (36%); 32 se reportaron con inversión linfocitos/neutrófilos (64%), de estos 8 cursaron con leucocitosis (16%); 4 con leucopenia (8%); exudado faringeo 10 se reportó con Staphylococcus aureus(20%); 2 con Bramanella catarralis(4%), 38 sólo se reportó con flora normal (76%). Inmunoglobulinas IgA menores de 60 fueron 8 pacientes (12%); y menor de 100 , pero mayor de 60 mg/dl fueron 11 (22%), normales 31 representaron(62%). Con respecto a la mejoría clínica hasta el momento se encuentran asintomáticos 41 pacientes (82%), y 9 con sintomatología persistente (18%), y dentro de esta se encuentra la rinorrea anterior y posterior, tos, fiebre, obstrucción nasal, los cuales requirieron antihistaminicos los 9 pacientes (18%), antibióticos 5 (10%), amigdalectomia 3 pacientes (6%). Con respecto a los estudios de laboratorio .De los 32 pacientes con inversión , persistieron con ella 8 (16%), Con respecto a las inmunoglobulinas se reportaron de los 19 pacientes con menores de 100mg/dl de IgA hubo un incremento del 100% y con respecto a los pacientes con cifras normales sólo hubo un incremento del 25% . además también aumentaron tanto la IgG , como la IgM pero en menor cantidad .

SIGNOS Y SINTOMAS DE LOS PACIENTES CON SINUSITIS CRONICA ASOCIADOS CON AMIGDALITIS

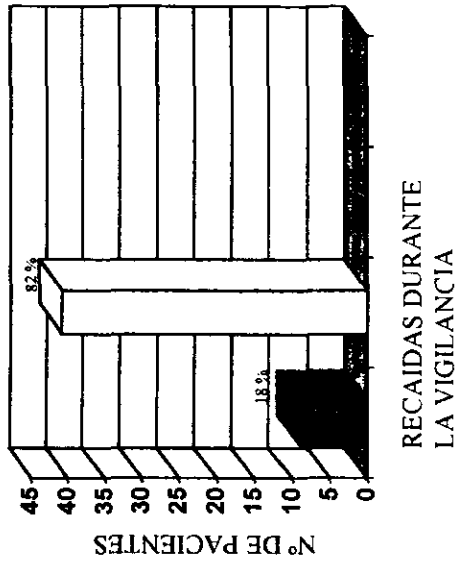
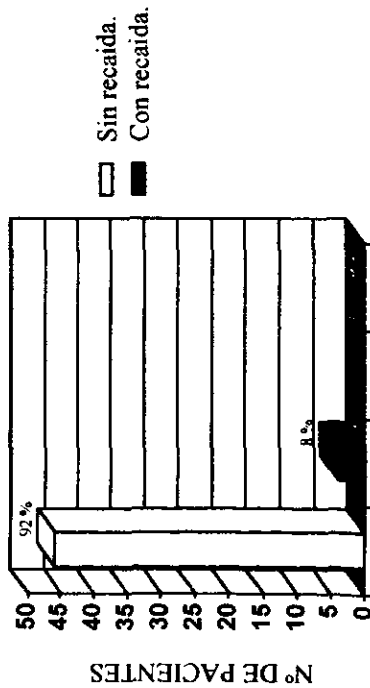
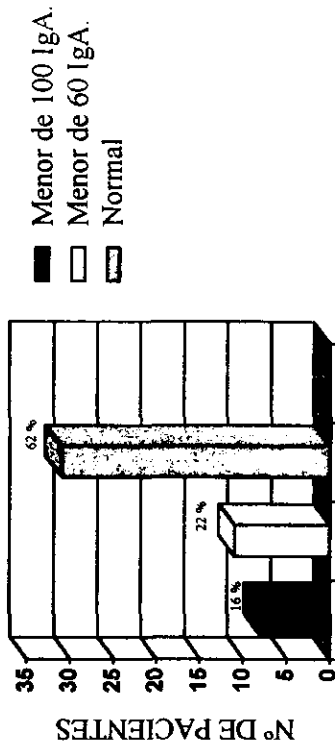
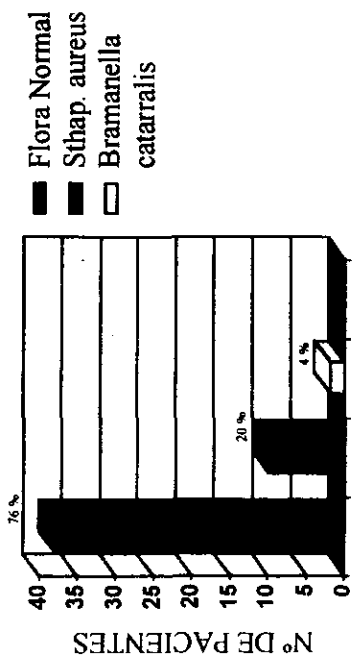
- **A.- RX OPACIDAD DE SENOS
PARANASALES**
- **B.- HIPERTROFIA DE CORNETES**
- **C.- HIPERTROFIA DE
AMIGDALAS**
- **D.- ADENOPATIAS MAYORES DE
1cm**
- **E.- AMIGDALAS CRIPTICAS**
- **F.- RINORREA PURULENTA**
- **G.- OBSTRUCCION NASAL
BILATERAL**
- **H.- TOS PRODUCTIVA**
- **I.- FIEBRE**
- **J.- ESTORNUDO**
- **K.- CEFALEA**
- **L.- DOLOR A LA PALPACION**
- **M.- PRURITO NASAL**
- **N.- DISFAGIA**
- **O.- SECRECION
CONJUNTIVAL**
- **P.- TOS SECA**
- **Q.- EPISTAXIS**
- **R.- AMIGDALAS LISAS**
- **S.- AMIGDALAS ULCERADAS**

SIGNOS Y SINTOMAS DE LOS PACIENTES CON SINUSITIS CRONICA ASOCIADOS CON AMIGDALITIS

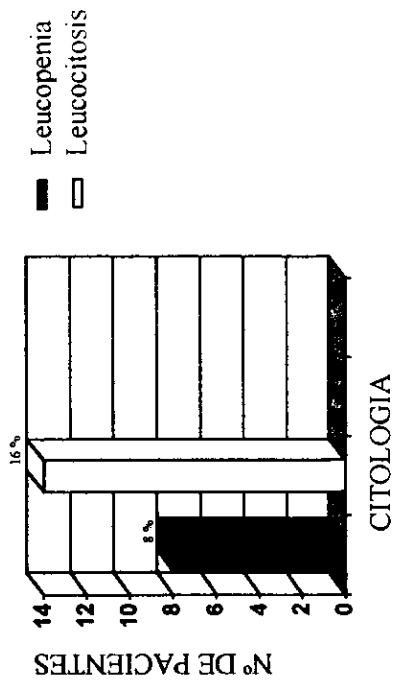
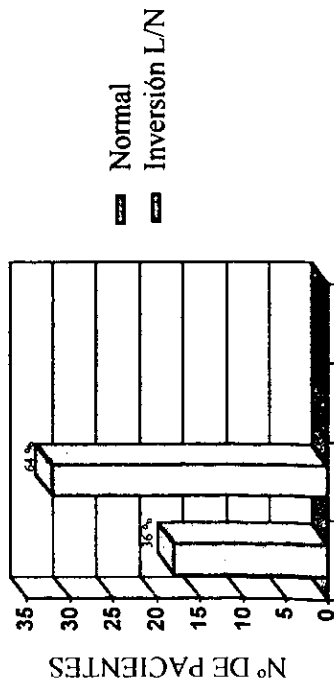
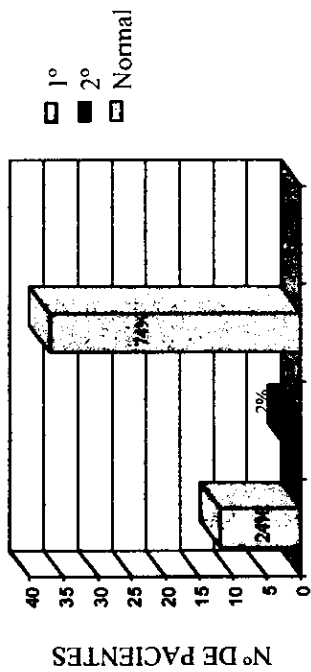
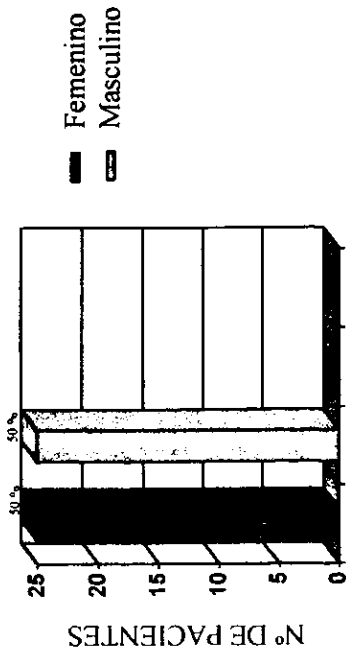


SIGNOS Y SINTOMAS

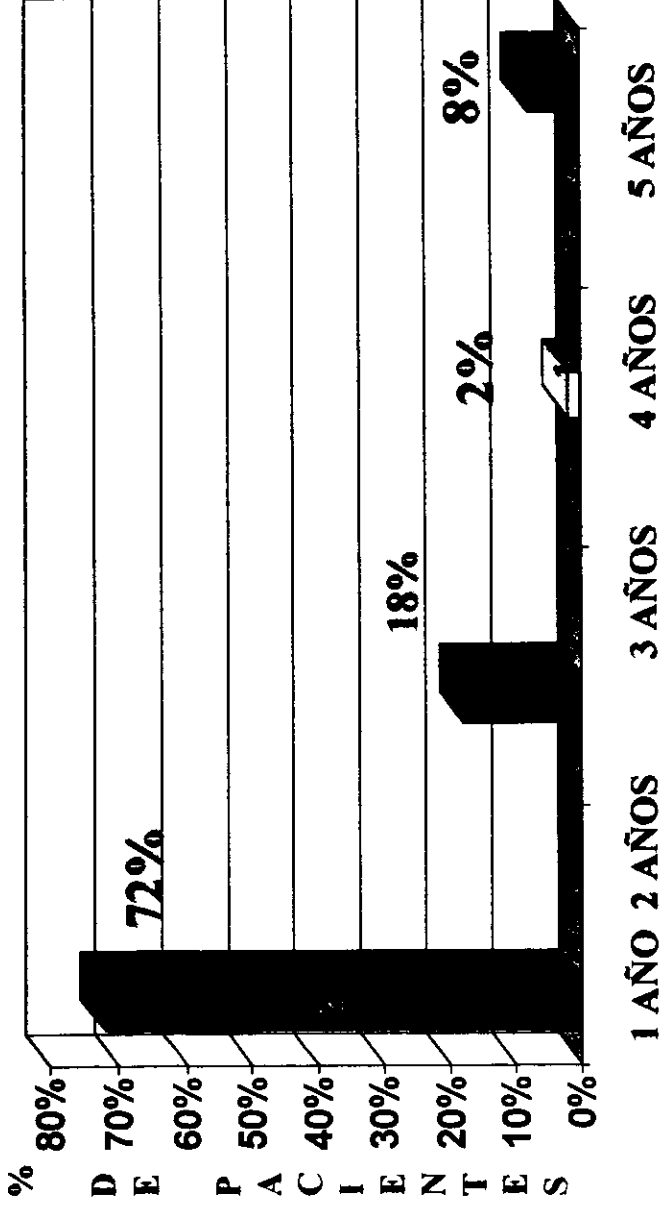
RESULTADOS DE EXUDADOS, INMUNOGLOBULINAS Y VIGILANCIA DE RECAIDAS.



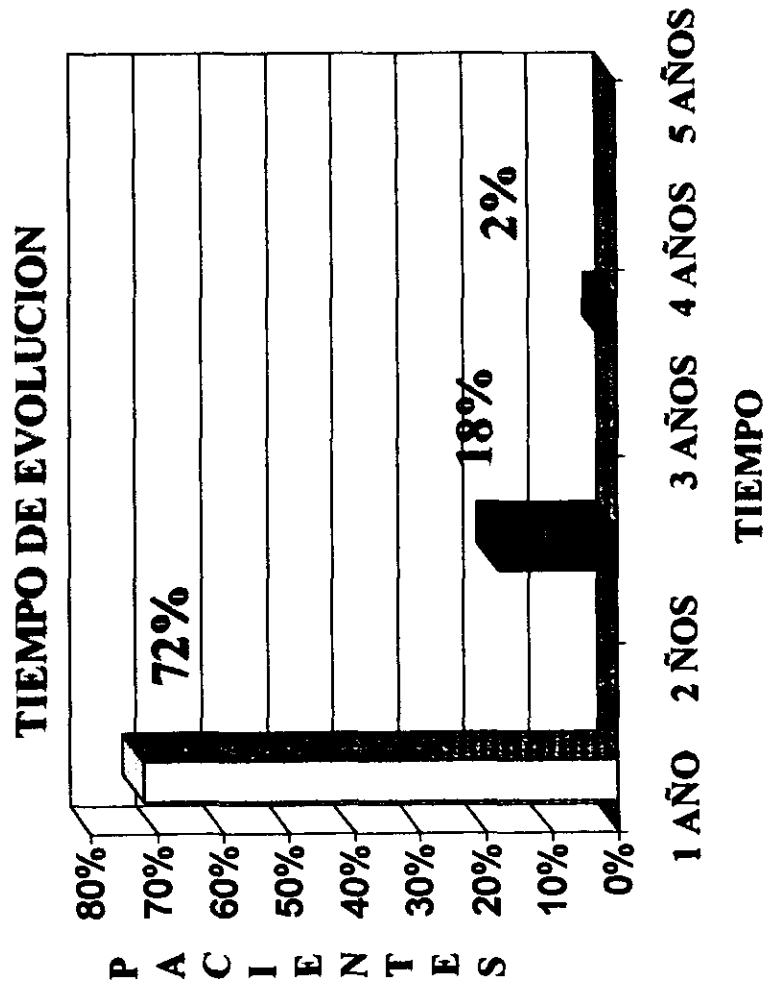
DISTRIBUCION POR SEXO, ESTADO NUTRICIONAL Y CITOLOGIA HEMATICA.



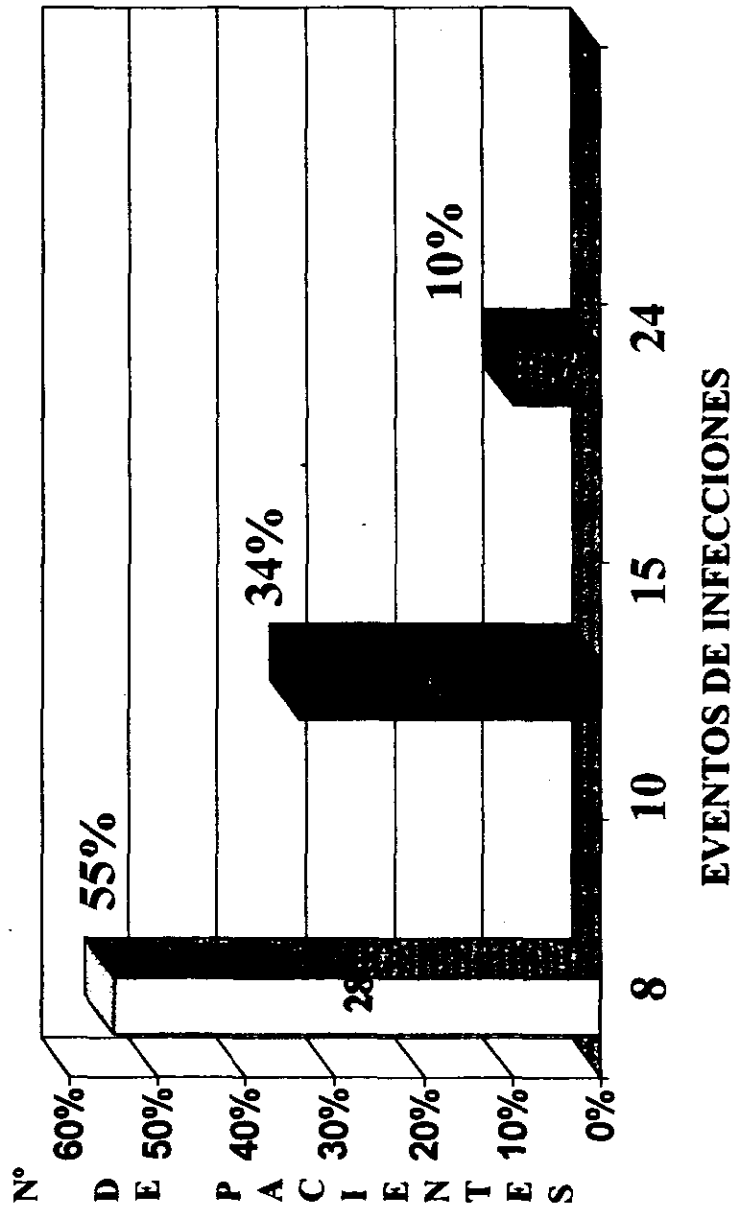
TIEMPO DE EVOLUCION CON SINUSITIS



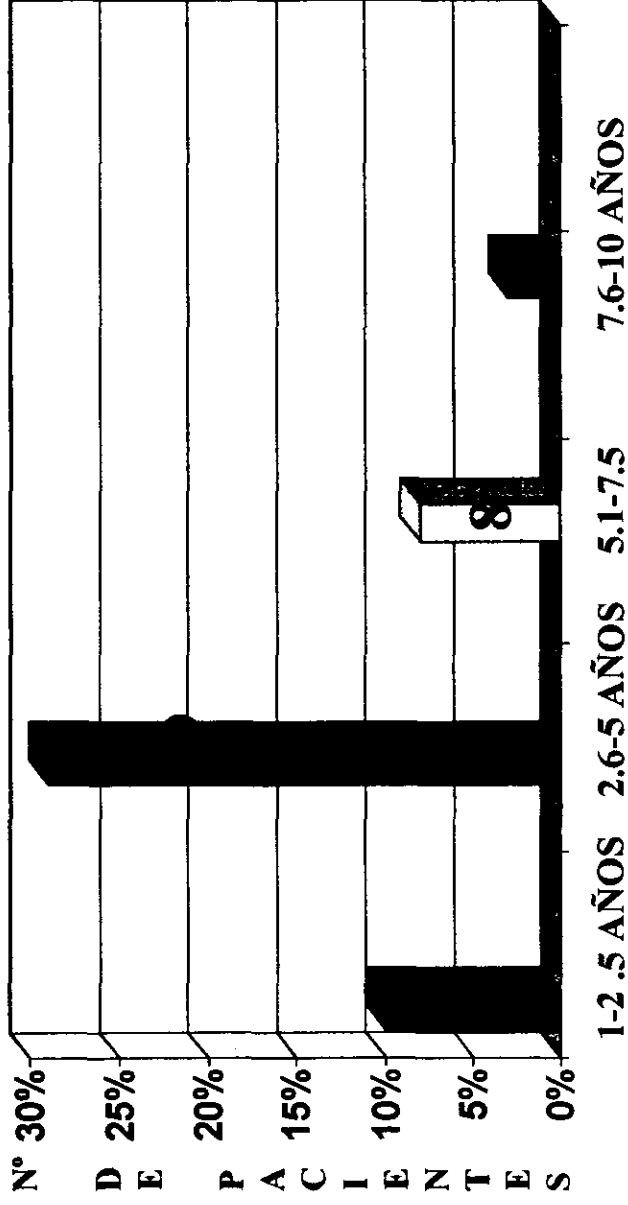
TIEMPO DE EVOLUCION CON SINUSITIS



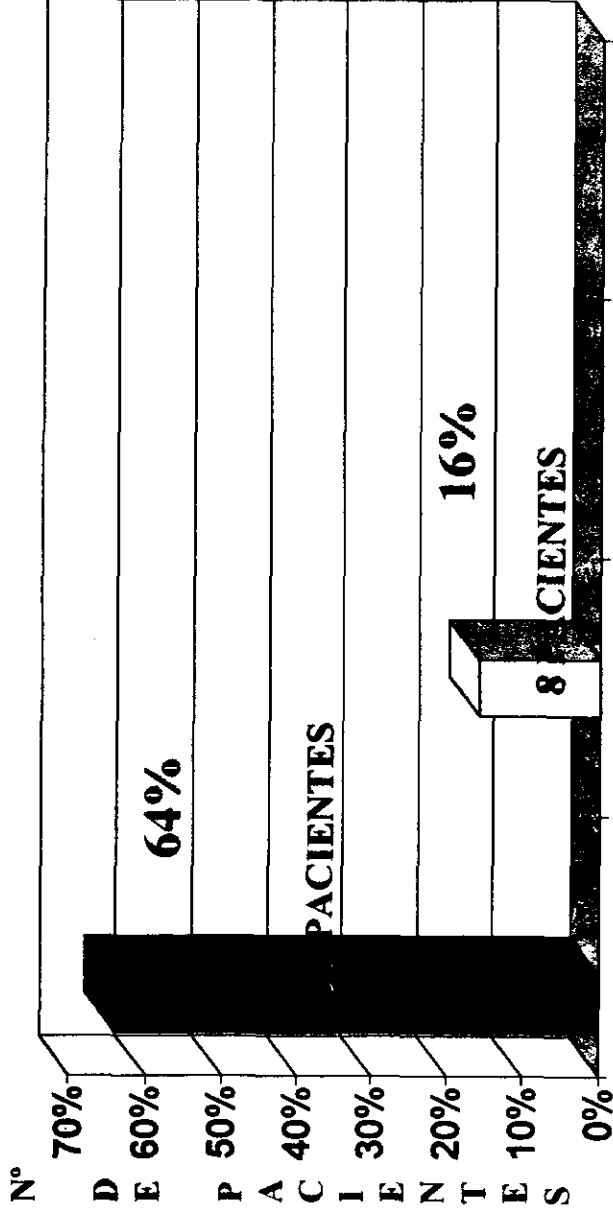
NUMERO DE CUADROS QUE PRESENTAN AL AÑO DE INFECCION DE VIAS RESPIRATORIAS SUPERIORES



DISTRIBUCION POR EDAD DE PACIENTES CON INFECCION DE VIAS RESPIRATORIAS DE REPETICION

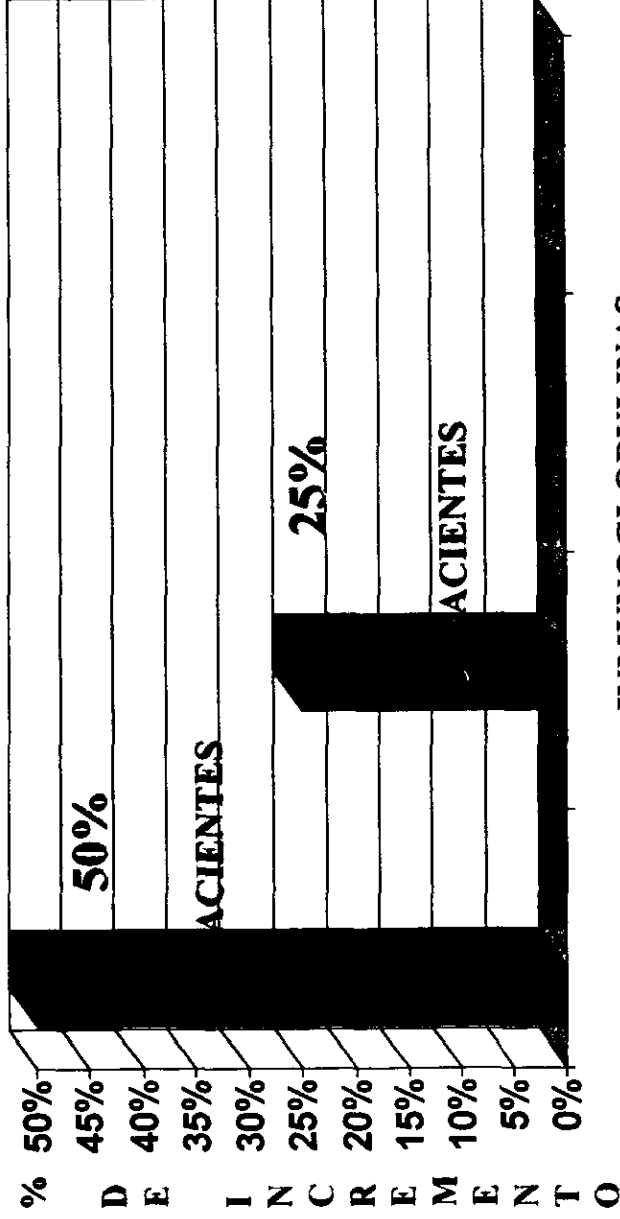


RESULTADOS CON USO DE VACUNA BACTERIANA EN LA CITOLOGIA HEMATICA

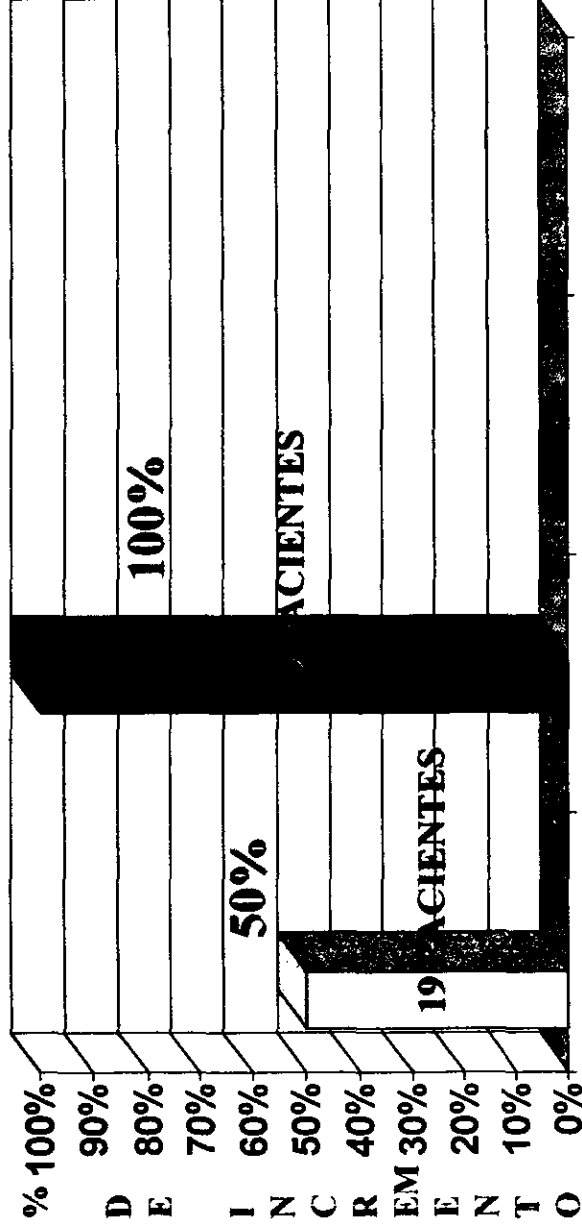


INVERSION
LINFOCITOS / NEUTROFILOS

**INCREMENTO DE INMUNOGLOBULINAS EN
PACIENTES CON CIFRAS MAYORES DE 100
POSTERIOR A LA APLICACIÓN DE VACUNA
BACTERIANA**

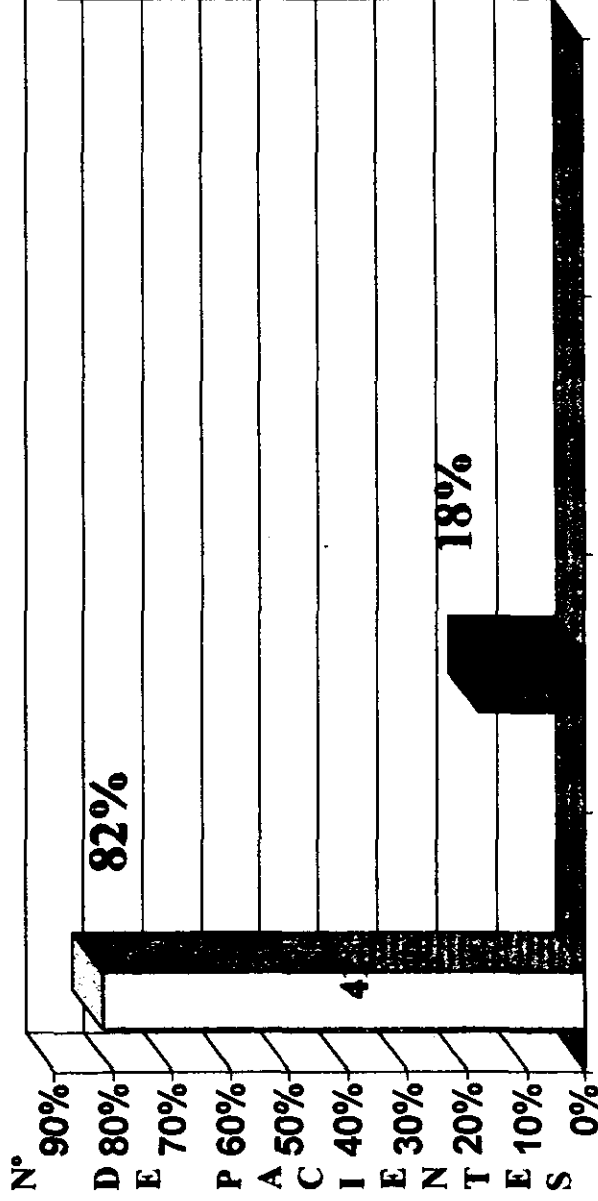


INCREMENTO DE INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTES CON CIFRAS MENORES DE 100 POSTERIOR A LA APLICACIÓN DE VACUNA BACTERIANA



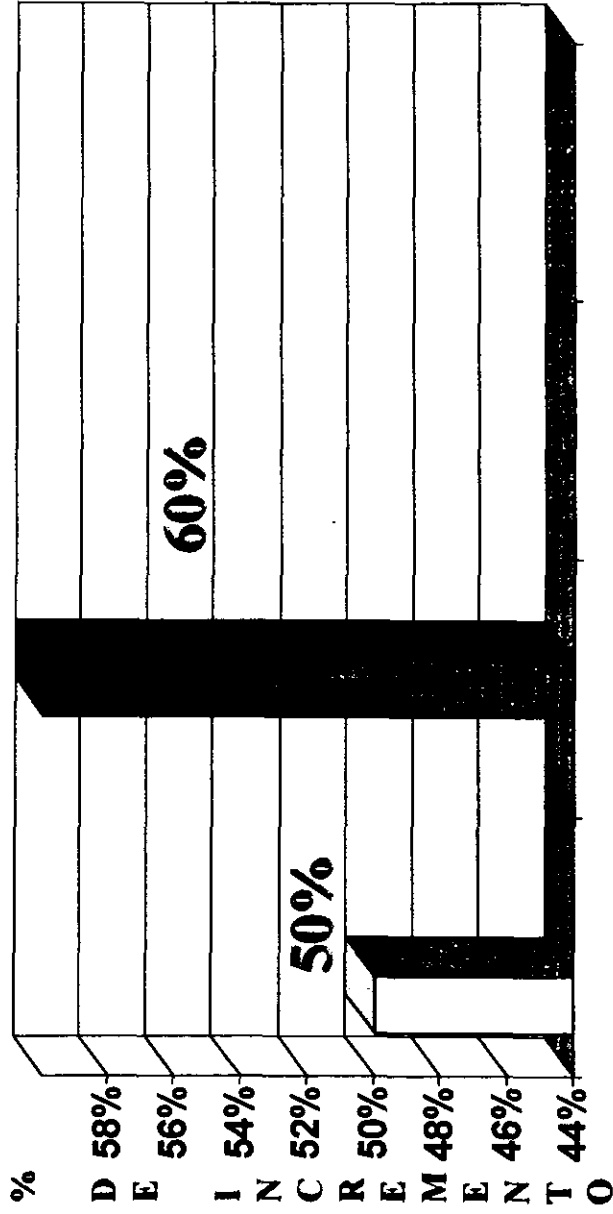
INMUNOGLOBULINAS

EVOLUCION DE LA SINUSITIS TRATADOS CON VACUNA BACTERIANA



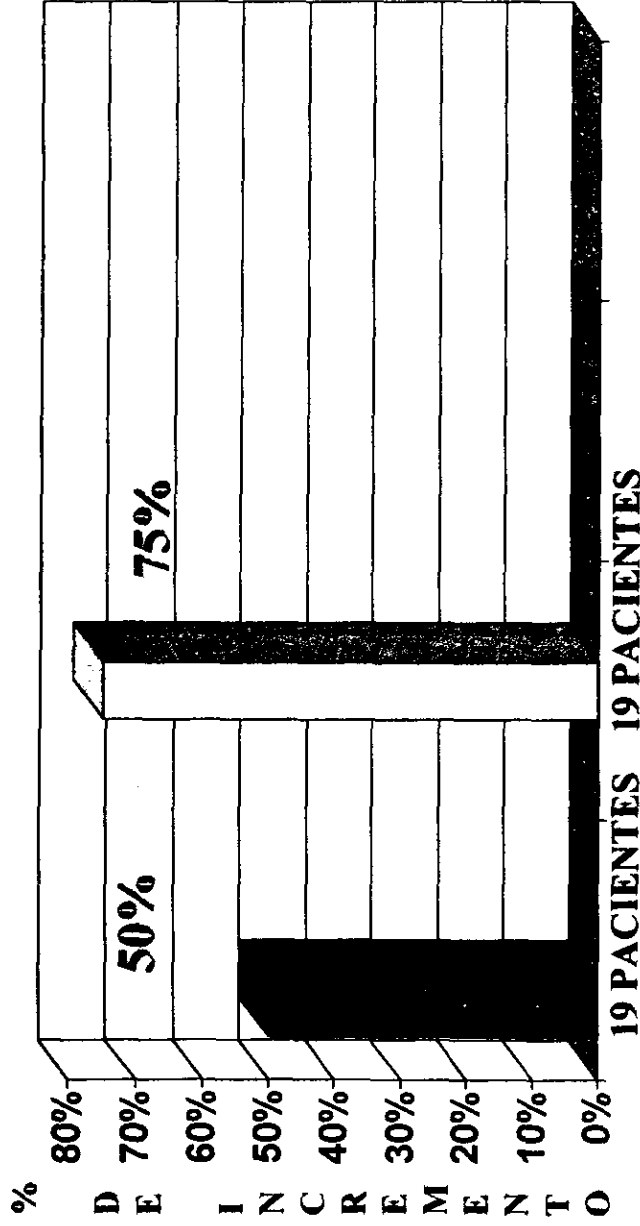
ASINTOMATICA SINTOMATICA

INCREMENTO DE INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTES CON CIFRAS MAYORES DE 100 POSTERIOR A LA APLICACIÓN DE LA VACUNA



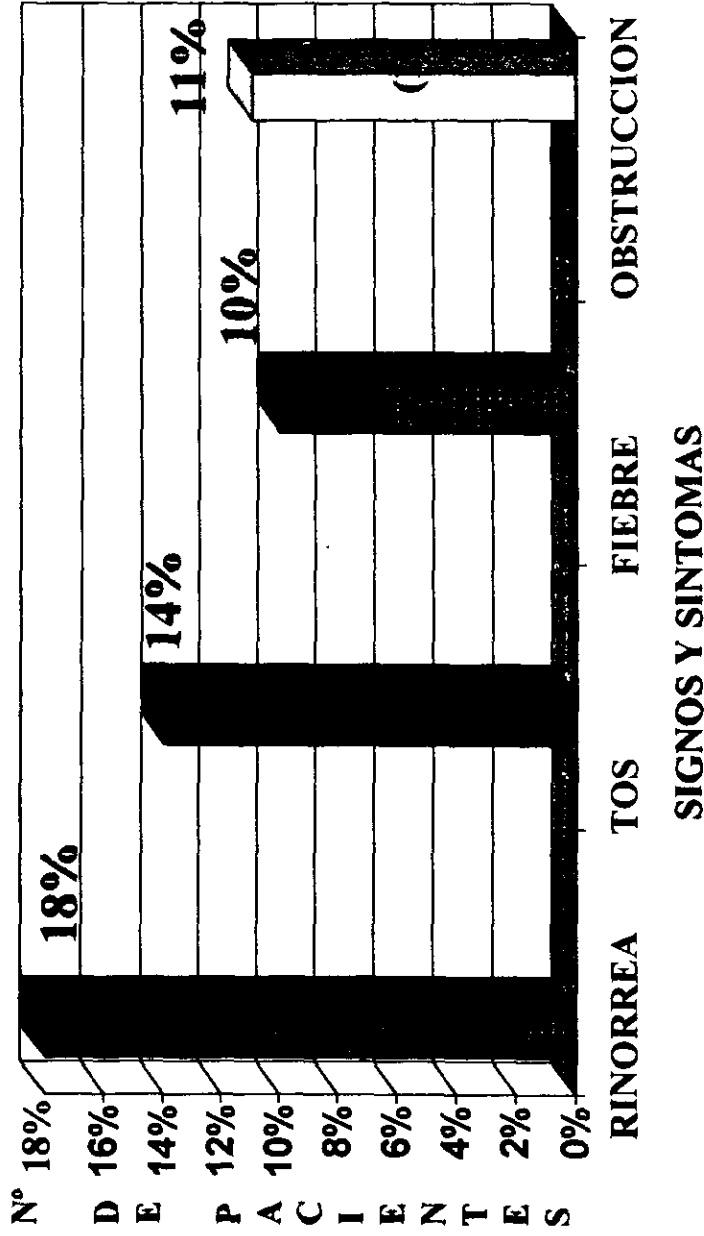
INMUNOGLOBULINAS

**INCREMENTO DE INMUNOGLOBULINAS EN
PACIENTES CON CIFRAS MENORES DE 100
POSTERIOR A LA APLICACIÓN DE LA VACUNA**

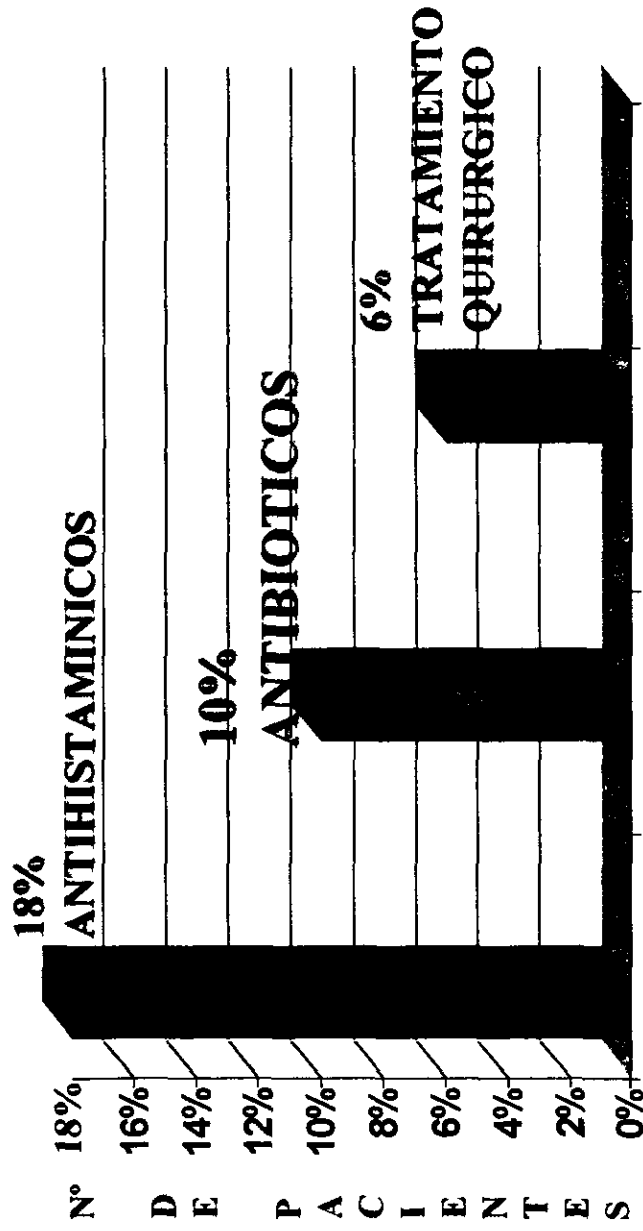


INMUNOGLOBULINAS

PERSISTENCIA DE LA SINTOMATOLOGIA DE LOS PACIENTES CON SINUSITIS CRONICA CON USO DE VACUNA



RECAIDA DE LA SINUSITIS Y AMIGDALITIS Y TERAPEUTICA



TERAPEUTICA

IV.- DISCUSION

Con respecto a lo que se menciona en la literatura de las edades de presentación de las infecciones respiratorias superiores si existe una concordancia así como el efecto de la extractos de la vacuna bacteriana con sus efectos principalmente en el incremento de la IgA y IgG, también se encontró , dicho efecto y aunque no se cuenta con los medios para la realización de poder demostrar los efectos sobre la fagocitosis , , aumento de reductasa y sobre la producción de superóxidos y liberación de enzimas lisosomales etc. Si demostramos clínicamente y de acuerdo a la sintomatología la disminución notoria de está. Una de las pacientes tenía como antecedente de broncodisplasia pulmonar y con sintomatología cada 15 idas con el uso de vacuna disminuyo notablemente su sintomatología . El uso de esta vacuna bacteriana es de bajo costo y tiene una gran utilidad en una gran diversidad de infecciones .

V.- CONCLUSIONES

- 1.- El uso extractos de vacuna bacteriana , incrementa la inmunoglobulinas , principalmente la IgA, e IgG.
- 2.- La vacuna bacteriana disminuye el uso de antibióticos y antihistaminicos en pacientes con sinusitis
- 3.- Los extractos de Staphylococcus disminuyen el número de recaídas de las sinusitis en pacientes pediátricos
- 4.- La vacuna bacteriana disminuye el costo del tratamiento de pacientes pediátricos con sinusitis.

VI.- BIBLIOGRAFIA

1.- DE MATINO P., VERUCCI A; APPENDINO C;
BRUNI A; CRONI M; CUZENZA BIAGIOLI M;
ROSSIE E. II BAMBINO CON INFEZIONI
RESPIRATORIE RICURRENTI IMMUNOL. PED. ,I,
76, 1981.

2.- RODRIGUEZ, R. INFECCION DE VIAS
RESPIRATORIAS SUPERIORES EN
PEDIATRIA,DE. EDIT. ATELIER, 2da. de. 1994,
239.

3.- WELLIVER R.C. Y COLS. IMMUNOLOGY OF
RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS, ANN. REV.
MEDICA 39: 147, 1988.

4.- BEARD ,M. GM; THONG
Y.H.,IMMUNOCOMPETEN OF CHILDREN WITH
FREQUENT RESPIRATORY INFECTIONS ARCH
DIS. CHILD 56, 101, 1981.

5.- NORD, E. N; THE ROLE OF ANAEROBIC
BACTERIA IN RECURRENT EPISODES OF
SINUSITIS AND TONSILITIS ,CLINICAL
INFECTIOUS, 20: 1995; 1512-24.

6.- WALD,E; SINUSITIS,PEDIATRICS IN REVIEW;
14:9, SEPTEMBER, 1993; 345-350.

7.- MUNTZ HR; LUSK R.P. BACTERIOLOGY OF THE ETHMOID BULLAE IN CHILDREN WITH CHRONIC SINUSITIS. ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG., 117: 1991, 179-181.

8.- ALISTER, MC WH, HERMAN TE, WIPPOLD FJ. IMAGING OF SINUSITIS IN INFANTS AND CHILDREN. IN: LUSK RP, de. PEDIATRIC SINUSITIS. NEW YORK: RAVEN PRESS, INC; 1992: 15-42.

9.-RENOUX,G; THE GENERAL IMMUNOPHARMACOLOGY OF LEVAMISOLE ,DRUGS 19: 1980, 89-99.

10.- HIROHATA,S; NAKANISHI,K., SUPPRESSION OF CYTOKINE PRODUCTION OF HUMAN MEMORY T CELL BY ROXITHROMYCIN. ARERUGI, NOV, 44 (11): 1995, 1322-30.

11.- MORIKAWA- K; OSEKO- F; MORIKAWA, S; IWAMOTO,K; IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF THREE MACROLIDES, MIDECAMYCIN ACETATE, JOSAMYCIN, AND CLARITHROMYCIN, ON HUMAN T- Lymphocyte FUNCTION IN VITRO. ANTIMICROB-AGENTS-CHEMOTHER, NOV, 38 (11) 1994: 2643-7.

12.- SCAGLIONE-F; FERRERA,F; DUGNANI,S; DEMARTINI,G; TRISCARI,F; FRASCHINI F; IMMUNOSTIMULATION BY CLARITHROMYCIN IN HEALTHY VOLUNTEERS AND CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS, J. CHEMOTHER. AUG;5(4),1993: 228-32.

13.- PETRUNOV. B; NENKOV,P; TSVETANOV, I; DRAGULEV,B; THE ACTION ON THE IMMUNE SYSTEM OF RESPIVAX, A POLYBACTERIAL VACCINE FOR THE PERORAL IMMUNOTHERAPY AND IMMUNOPROPHYLAXIS OF NONSPECIFIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, ZH-MYCOBIOL-EPIDEMIOL-IMMUNOBIOL, APR (4): 1991:34-9.

14.- EVANS,R; ENVIROMEENTAL CONTROL AND IMMUNOTHERAPY FOR ALLERGY DISEASE, J. ALLERGY-CLIN- IMMUNOL, SEP,90(3pt2) 1992: 462-8.

15.- VENTURI, MC; BIOLCHINI, A; BARDARE, M; LOCAL IMMUNOTHERAPY PREVENTION OF RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN, MINERVA PEDIATR. SEP, 43 (9),1991: 557-61.

16.- PAUPE, j; IMMUNOTHERAPY WITH AN ORAL BACTERIAL EXTRACT FOR UPPER RESPIRATORY INFECTIONS; RESPIRATION, 58(3-4) ,1991: 150-4.

17.- ROMANOV VA; ABAITOVA EN; ABD AL AHAD.;
THE METHODS FOR CORRECTING WITH
SPECIFIC AND NONSPECIFIC
IMMUNOMODULATORS THE
IMMUNOPATHOLOGICAL PROCESSES ARISING
FROM THE ADMINISTRATION OF A
STAPHYLOCOCCAL VACCINE, MICROBIOL
EPIDEMIOL. IMMUNOBIOLOG., FEBRERO 1992 :2 ,59-
62.

18.- TAKACOVA, T; MICHALSKA W.; CYBULSKY Z.;
CHYLAK J.; EFFECT OF TREATMENT WITH
AUTOLOGOUS STAPHYLOCOCCAL VACCINE ON
THE COURSE OF THE IMMUNOLOGIC PROCESS,
MED. DOSW, MICROBIOL. 1993: 45, (2), 263-265.

19.- TULECKA, T.; MICHALSKA W.; CYBULSKY Z.;
CHYLAK J.; EFFECT OF TREATMENT WITH
AUTOLOGOUS STAPHYLOCOCCAL VACCINE ON
THE COURSE OF THE IMMUNOLOGIC PROCESS,
MED. DOSW. MICROBIOL., 1993 : 45 (2), 263-265.

20.- LONGO F.; LEPORE L.; AGOSTI E.; PANIZAN
F.; EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF
THYMOMODULIN IN CHILDREN WITH
RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS.
PEDIATRIC MEDIC CHIR NOV. 10:6, 1988: 603-607.

21.- LOWELL G.; KAMINSKY RW; GRATE S.; HUNT, RE; CHARNEY, C; ZIMMER S; COLLETON C; INTRANASAL AND INTRAMUSCULAR PROTEOSOME STAPHYLOCOCCAL ENTEROTOXIN B TOXOID VACCINES: IMMUNOGENICITY AND EFFICACY AGAINST LETHAL SEB INTOXICATION IN MICE. INFECT IMMUN. MAY; 64(5),1996 1706-13.

22.-GIOVANNI M.; FIOCCHI A.; ARENSI D.; BORELLA E.; RIVA E.; TRAVAGLINI P.; CAZZOLA P.A DOUBLE BLIND CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE THERAPEUTICAL EFFECTIVENESS OF A CALF THYMUS DERIVATE (THYMOMODULIN) IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS. THYMUS 8: 1986 331-339.

23.- MAIORANO V.; CHIANESE R.;FUMARULO R.; COSTANTINO E.; CONTINI M.; CARNIMEO R.; CAZZOLA P. THYMOMODULIN INCREASES THE DEPRESSED PRODUCTION OF SUPEROXIDE ANION BY ALVEOLAR MACROPHAGES IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS. INT J TISS REAC XI (1): 1989, 21-25.

24.- HOLT JG,KRIEG NR;SNEATH PHA, STALEY JT, WILLIAMS ST. BERGEY'S MANUAL OF DETERMINATIVE BACTERIOLOGY. 9th de. BALTIMORE : WILLIAMS ANDWILKINS, 1994.

25.-SOBIN J, ENGQUIST S, NORD C. BACTERIOLOGY OF THE MAXILLARY SINUS IN HEALTHY VOLUNTEERS. SCAND J. INFECT DIS 1992; 24: 633-5.

26.- DOYLE PW, WOODHAM JD. EVALUATION OF THE MICROBIOLOGY OF CHRONIC ETHMOID SINUSITIS. J. CLIN MICROBIOL 1991; 29: 2396-400.

27.- LUSK RP.; LOZAR RH.; MUNTZ HR. THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RECURRENT AND CHRONIC SINUSITIS IN CHILDREN. PEDIATR CLIN NORTH AM. 1989; 36: 1411-1421.

28.- CAMACHO AE.; COBO R.; OTTE J.; et all. AN INVESTIGATOR-BLINDED, RANDOMIZED COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY OF CEFUROXIME AXETIL AND AMOXICILLIN/CLAVULANATE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE BACTERIAL SINUSITIS. PROCEEDINGS OF THE INTERSCIENCE CONFERENCE OF ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY. CHICAGO, IL; 1991: ABSTRACT 620.

29.- LUSK RP. SURGICAL MANAGEMENT OF CHRONIC SINUSITIS. IN: LUSK RP, EDIT. PEDIATRIC SINUSITIS. NEW YORK: RAVEN PRESS, INC.; 1992: 77-125.