

Infección respiratoria aguda en niños que acuden a un centro de desarrollo infantil

Eugenia Nandí-Lozano, M en C,⁽¹⁾ Luz Elena Espinosa, M en C,⁽²⁾
Lucía Viñas-Flores, MC,⁽²⁾ Carlos Avila-Figueroa, Dr en C.⁽²⁾

Nandí-Lozano E, Espinosa LE,
Viñas-Flores L, Avila-Figueroa C.
Infección respiratoria aguda en niños
que acuden a un centro de desarrollo infantil.
Salud Publica Mex 2002;44:201-206.

El texto completo en inglés de este artículo está
disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Nandí-Lozano E, Espinosa LE,
Viñas-Flores L, Avila-Figueroa C.
Incidence of acute respiratory infections in a cohort
of infants and children attending a daycare center in Mexico City.
Salud Publica Mex 2002;44:201-206.

The English version of this paper
is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Resumen

Objetivo. Establecer la incidencia de infección respiratoria y los patrones de colonización faríngea en niños que asisten a guarderías. **Material y métodos.** Se realizó un estudio de cohorte en niños menores de cuatro años de edad, de uno u otro sexo, asistentes a la guardería del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de la Ciudad de México, durante abril a octubre de 1999. Se registró la presencia de infección de vías aéreas superiores cada semana, y de colonización cada tres meses, mediante un exudado nasofaríngeo. Se hizo estadística descriptiva de las variables analizadas. Se determinaron tasas de infección respiratoria aguda. **Resultados.** Se estudiaron 85 niños, 40 del sexo femenino (47%) y 45 del sexo masculino (53%) durante un total de 9 090 niños/día de seguimiento. Tres niños tenían antecedentes de atopía (3.52%), seis niños antecedentes de asma (7.05%), y 39 eran expuestos a tabaquismo pasivo (45.88%). Se diagnosticaron 246 rinofaringitis (95.3%), nueve otitis media aguda (3.48%), tres bronquiolitis (1.16%), para un total de 258 eventos de infección respiratoria aguda. La tasa de incidencia global fue de 10.35 infecciones por niño/año de observación (IC 95% 8.7-12.0). La incidencia de otitis y bronquiolitis fue de 0.36 y 0.12 eventos por niño/año de observación. Se tomaron cultivos nasofaríngeos con una prevalencia de colonización para *S. pneumoniae* de 20.4%,

Abstract

Objective. To assess the incidence of acute respiratory infections and bacterial colonization in children attending a daycare center. **Material and Methods.** A cohort study was conducted from April to October 1999, among 85 children aged under four years, who attended the daycare center at Hospital Infantil de México (Mexico City's Children's Hospital) "Federico Gómez". Acute respiratory infection incidence rates and quarterly point prevalence figures of nasopharyngeal colonization were obtained. Data were analyzed using descriptive statistics. **Results.** A total of 85 children were studied (40 girls and 45 boys) during 9 090 children-days of follow-up. Three children had a history of atopía (3.5%), six a history of asthma (7.0%), and 39 (46%) were exposed to passive smoking. There were 258 events of respiratory tract infection for an incidence rate of 10.3 infections per person-year (95% CI 8.7-12.0). The main clinical syndromes were pharyngitis (95%), acute otitis media (3.5%), and bronchiolitis (1%). The incidence rates of otitis and bronchiolitis were 0.36 and 0.12 per child-year of observation, respectively. The prevalence figures of nasopharyngeal colonization for the three main bacteria were: *S. pneumoniae* 20.4%; nontypable *H. influenzae* 13%; and *Moraxella catarrhalis* 8%. **Conclusions.** Study results show a high prevalence of colonization due to invasive strains, as well as

Este trabajo fue presentado en el 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2000 New Orleans, United States of America September 7-10.

(1) Departamento de Enseñanza, Hospital del Niño Morelense, Cuernavaca, Morelos, México.

(2) Departamentos de Epidemiología y Bacteriología Especializada del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", México, D.F., México.

Fecha de recibido: 13 de julio de 2001 • **Fecha de aprobado:** 3 de diciembre de 2001

Solicitud de sobretiros: Dr. Carlos Avila-Figueroa. Departamento de Epidemiología e Infectología. Hospital Infantil de México, Avenida Dr. Marques 162, colonia Doctores, 06720 México, D.F., México.
Correo electrónico: carlosavilaf@usa.net

H. influenzae no tipificable 13.1% y *Moraxella catarrhalis* 8.1%.

Conclusiones. Los resultados no sólo demuestran una alta prevalencia de colonización debido a cepas invasivas, sino que también revelan una tasa de incidencia de infección respiratoria aguda del doble de lo reportado en estudios de comunidad. Estos resultados ayudan a caracterizar un problema pobremente documentado en nuestro país. El texto completo en inglés de este artículo está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Palabras clave: infecciones del tracto respiratorio; portador; escuelas de párvulos; México

a two-fold incidence rate of acute respiratory infection, higher than those reported in community surveys. These results add to the description of this poorly documented infectious disease in Mexico. The English version of this paper is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Key words: respiratory tract infections; carrier state; schools, nursery; Mexico

Las condiciones económicas de las familias que residen en zonas urbanas han provocado que ambos padres trabajen, factor asociado con el aumento de los niños en las guarderías.¹⁻³ El fenómeno, si bien favorece su socialización y el desarrollo temprano de habilidades, la interacción diaria con otros niños facilita la diseminación de enfermedades infecciosas.

La exposición de los niños a enfermedades infecciosas es mayor en la guardería que en sus hogares,³⁻⁶ en particular enfermedades por patógenos respiratorios como el *H. influenzae* tipo b. Diversas publicaciones demuestran que los niños que acuden a guarderías tienen mayor incidencia de infecciones respiratorias que los niños que son cuidados en casa (14 infecciones respiratorias agudas por niño/año y 5-6 infecciones por niño/año respectivamente).^{1,4-6} El riesgo de padecer infecciones causadas por gérmenes respiratorios como *H. Influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* es mayor en niños que asisten a guarderías que en los cuidados en casa. Esta mayor incidencia se explica debido a las características de estos centros, principalmente las relacionadas con sus condiciones higiénicas, la edad de los niños, su inmadurez inmunológica, su mayor colonización nasofaríngea. Las condiciones ambientales en la guardería, la aumentada exposición al personal de la guardería, a los padres y la convivencia con el resto de los niños de la guardería, todo lo anterior aunado a la menor relación de personal/niño (lo ideal es que sea 1:4, una persona por cuatro niños), al pobre lavado de manos por parte del personal (contacto directo), al contacto con objetos (juguetes) y superficies contaminadas (contacto indirecto)⁷ convierten a las guarderías en potenciales fuentes de diversas enfermedades respiratorias. El propósito de este estudio es evaluar la incidencia de infección respiratoria aguda y los patrones de colonización nasofaríngea en niños que asisten a una guardería de la Ciudad de México.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte con duración de siete meses, entre abril y octubre de 1999, de niños asistentes a una guardería. Se incluyeron menores de cuatro años, de uno u otro sexo. Se excluyeron a los que no tenían consentimiento de sus padres. Se registró la presencia de infección de vías aéreas superiores en forma semanal y se revisó a los niños por un pediatra. Mediante un formato se recolectó la información de las distintas variables (como fecha de ingreso a guardería, fecha de nacimiento, horas promedio en guarderías por semana). Se tomó información del núcleo familiar y si había antecedentes de infecciones de vías aéreas. Se investigaron síntomas y signos presentados en forma semanal (rinorrea, tos, secreción de oído, estertores, anorexia, fiebre, estornudos, dolor de oído, dificultad respiratoria, sibilancias, consulta médica, hospitalización y tratamiento administrado).

El estudio se llevó a cabo en la Estancia Infantil del Hospital de México, "Federico Gómez", la cual está comprendida en tres salas diferentes de atención para los hijos de los trabajadores: lactantes, maternal A y maternal B. Además cuenta con un comedor, sala de juegos, oficinas administrativas y un pequeño consultorio médico. El personal que ahí labora está integrado por un médico pediatra, 11 asistentes educativas, dos puericulturistas, tres intendentes, una trabajadora social, una enfermera, una secretaria y un psicólogo. El horario de trabajo es de lunes a viernes de 7:00hrs a 16:30hrs y de sábado a domingo de 7:00 a 19:00, los 365 días del año. A los niños se les proporciona desayuno y comida, y de requerirse, se mantiene horario específico a cada niño para lactancia materna.

La guardería tiene en promedio 60 niños. Su población se divide en los siguientes grupos: lactantes, que incluye niños de 45 días de edad a un año cinco meses de edad; el maternal A, de un año seis meses a

dos años cinco meses de edad; maternal B de dos años seis meses a cuatro años, posteriormente egresados a educación preescolar.

Los pacientes incluidos en el estudio se clasificaron por un médico pediatra de acuerdo con las definiciones operacionales de los eventos respiratorios agudos, las cuales fueron adaptadas de dos textos clásicos.^{8,9}

Las variables de estudio se conceptualizaron como sigue:

La colonización: fue definida como aquel niño en la estancia infantil, asintomático, a quien se le aisló *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*, en exudado nasofaríngeo, en una o más ocasiones durante el periodo de estudio.

Rinitis: infección de vías respiratorias superiores caracterizada por rinorrea, estornudos, prurito nasal, sin presencia de fiebre.

Faringitis: inflamación de la faringe, acompañada de fiebre, malestar general, dolor faríngeo con o sin rinitis.

Faringoamigdalitis: inflamación de faringe y amígdalas, acompañada de hiperemia o exudado, malestar general y fiebre.

Otitis media aguda: inflamación de la membrana timpánica (membrana hiperémica, o abombada o hipomóvil) verificada por neumatoscopia, acompañada de otalgia, fiebre, u otorrea.

Neumonía: entidad clínica caracterizada por mal estado general, tos, síndrome de insuficiencia respiratoria (disnea, polipnea, aleteo nasal, tiros intercostales, cianosis) y síndrome infeccioso, con datos radiológicos de neumonía.

Bronquiolitis: entidad clínica caracterizada por síndrome infeccioso, síndrome de insuficiencia respiratoria (polipnea, tiros intercostales, aleteo nasal) y sibilancias, con datos radiológicos de atrapamiento aéreo y rectificación de arcos costales.

Se tomaron exudados nasofaríngeos con la siguiente periodicidad: basal, a los cuatro y a los siete meses de seguimiento. Los exudados nasofaríngeos se tomaron con hisopo, de alginato de calcio, introducido cuidadosamente en la nariz hasta llegar a nasofaringe, depositado en forma inmediata en el medio de transporte (Stuart). Se sembró en placas de Petri con base de agar suplementado con sangre de carnero a 5% y agar chocolate. Se incubaron por 24 horas a 37 °C en una atmósfera con 10% de CO₂. Se analizó cuidadosamente el desarrollo bacteriano y se realizaron las pruebas diferenciales necesarias hasta llegar a la identificación de *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Con la finalidad de

conocer la frecuencia de serotipos de neumococo y *Haemophilus* aislados, se hicieron pruebas para cada uno de estos.

Se determinaron frecuencias simples y proporciones de las variables categóricas analizadas. Posteriormente, se hizo el análisis de los datos relacionados con la incidencia de infecciones respiratorias en la guardería y la prevalencia de colonización nasofaríngea. La incidencia se estimó dividiendo el número de eventos de infección entre el tiempo persona de seguimiento. Se calcularon los intervalos de confianza (IC 95%) de los estimadores de incidencia asumiendo una distribución binomial.¹⁰ Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico Stata versión 10.

Resultados

Los 85 niños que acudían a la estancia infantil, se distribuyeron en los siguientes grupos de edad: 45 días de edad a 1 año 5 meses de edad, 29 (34.2%); de 1 año 6 meses a 2 años 5 meses de edad, 36 (42.3%) y de 2 años 6 meses a 4 años, 28 (32.9%). De acuerdo con el género se encontraron 40 del sexo femenino (47.0%) y 45 del sexo masculino (53.0%). De las variables estudiadas, sólo tres niños tenían antecedentes de atopia (3.5%), seis tenían antecedentes de asma (7.0%), 80 recibieron seno materno (94.1%), 74 ablactación a edad adecuada (87.0%), había uno con antecedente de hospitalizaciones previas (1.1%). De las características del hogar, 39 son expuestos a tabaquismo pasivo (45.8%) y ninguno tuvo padres que reportaron infección de vías aéreas superiores de repetición.

Durante los meses de seguimiento se presentaron un total de 258 eventos de infección respiratoria aguda, distribuidos de la siguiente manera: faringitis en 95.3%, otitis media aguda en 3.4% y bronquiolitis en 1.1%.

Los lactantes presentaron 84 faringitis (93.3%), cuatro otitis media aguda (4.4%), dos bronquiolitis (2.2%), 90 eventos de infección respiratoria aguda; de ellos 19 recibieron antibióticos (21.1%).

En el grupo maternal A se encontraron 88 faringitis (97.7%), una otitis media aguda (1.1%) y una bronquiolitis (1.1%), constituyendo un total de 90 eventos de infección respiratoria aguda. Seis pacientes recibieron antibióticos (6.6%).

En el grupo de maternal B se encontraron 74 faringitis (94.8%), cuatro otitis media aguda (5.1%) y ninguna bronquiolitis, constituyendo un total de 55 eventos de infección respiratoria aguda. Seis pacientes recibieron antibióticos (10.9%). De los niños que cursaron con bronquiolitis ninguno ameritó hospitalización, sólo se les dio manejo ambulatorio.

Tasa de incidencia de infección de vías aéreas. Durante el seguimiento hubo 258 eventos de infección del tracto respiratorio con una tasa de incidencia global de 10.35 infecciones por persona/año de observación (IC 95% 8.7-12.0) La tasa de incidencia por sala se muestra en el cuadro I. La tasa de incidencia de otitis media aguda global fue de 0.36 infecciones por niño por año, y de bronquiolitis de 0.12 infecciones por niño por año. Los lactantes menores de 18 meses tuvieron la incidencia más alta de bronquiolitis.

Prevalencia de colonización. Se tomaron un total de 122 cultivos, aislándose germen en 106; los más frecuentes fueron *S. pneumoniae* (23.5 %), *H. influenzae* (15.0%) y *M. catarrhalis* (9.4%). La prevalencia de colonización nasofaríngea durante los tres periodos de toma de cultivos para estos gérmenes fue para *S. pneumoniae* 30.0%, 17.6%, 15.9%; *H. influenzae* no tipificable 10.0%, 26.4%, 6.8%; y *Moraxella catarrhalis* 0%, 0%, 22.7%, res-

pectivamente. La mayor colonización se observó en el grupo maternal A y fue debida a *Haemophilus influenzae* (27.2%) y *Streptococcus pneumoniae* (18.1%). Las tasas más altas de colonización por *Streptococcus pneumoniae* se presentaron en niños menores de 18 meses.

Discusión

Este estudio permite documentar la tasa de incidencia de infección respiratoria aguda y la prevalencia de colonización nasofaríngea en niños que acuden a una estancia infantil. Nuestros resultados confirman que la tasa de incidencia de infección respiratoria aguda es mayor en los niños que acuden a guarderías^{5,11,12} en relación con la reportada y publicada en estudios de comunidad: cinco a seis infecciones por niño por año en Uruguay¹³ y Manila.¹⁴ En un estudio en población del Instituto del Seguro Social Mexicano, Flores Hernández¹⁵ encontró que la tasa de incidencia de in-

Cuadro I
INCIDENCIA ANUAL DE INFECCIÓN DE VÍAS AÉREAS SUPERIORES, TASA DE COLONIZACIÓN Y ALGUNAS CARACTERÍSTICAS DE LA GUARDERÍA, HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, 1999

Características	Lactantes n= 29	Maternal A n= 27	Maternal B n=29	Total n= 85
Rango de edad	45d-17m	18m-29m	30m-48m	45 días-48 meses
Niño/puericulturista	6 niños/puericulturista	6 niños/puericulturista	5 niños/puericulturista	6 niños/puericulturista
Niño/m ² área	1 niño/2.7 m ²	1 niño /1.3 m ²	1 niño/ 2.2 m ²	1 niño/ 2.06 m ²
Tasa de colonización por <i>S. pneumoniae</i>	37.8%	12.1%	13.4 %	20.4%
Tasa de colonización por <i>H. influenzae</i>	16.2%	12.1%	11.5%	13.1%
Tasa de colonización por <i>M. catharralis</i>	2.7%	15.1%	7.7%	8.1%
Número de eventos				
De IVAS*	90	90	78	258
Tasa de incidencia†	11.9	11.4	8.2	10.3
IC 95%	(9.6-14.6)	(9.2-14.0)	(6.5-10.2)	(8.7-12.0)
Rinofaringitis eventos	84	88	74	246
Tasa de incidencia†	11.13	11.21	7.78	9.87
IC 95%	(8.90-13.73)	(9.01-13.72)	(6.12-9.74)	(8.6-11.17)
Otitis media aguda eventos	4	1	4	9
Tasa de incidencia†	0.53	0.12	0.42	0.36
IC 95%	(0.14-1.35)	(0.003-0.70)	(0.11-1.0)	(0.16-0.68)
Bronquiolitis eventos	2	1	0	3
Tasa de incidencia†	0.26	0.12	0	0.12
IC 95%	(0.03-0.95)	(0.003-0.70)		(0.02-0.35)

* IVAS: Infección de vías aéreas superiores

† Número de infecciones niño/año

fección respiratoria aguda de niños que asisten a guarderías fue de 14 episodios por niño al año, la cual fue sustancialmente mayor que la tasa de infección respiratoria aguda de niños cuidados en casa.

La mayor incidencia reportada en estos centros, podría ser explicada por las características de estos ambientes, como serían sus condiciones higiénicas y el tener áreas pobremente ventiladas; estos factores facilitan la diseminación de patógenos respiratorios. Otro factor importante está relacionado con la edad de los niños ya que tienen contactos frecuentes con otros niños, comparten juguetes, tosen y eliminan secreciones nasales en estrecha proximidad.

Los resultados de nuestro estudio también permiten caracterizar los patrones de colonización de los niños que asisten a guarderías. La colonización de mucosas de niños sanos es un evento que favorece la transmisión de microorganismos a otros individuos sanos susceptibles, facilita la infección a sitios anatómicos adyacentes y sirve como sitio probable de invasión que antecede a una infección sistémica. Así pues, hay informes de tasas de colonización nasofaríngea que varían extensamente de una población a otra. Esas diferencias probablemente se deban al nivel socioeconómico, al acceso a los servicios de salud, al tamaño familiar y a las características de la guardería.

Los resultados de este estudio nos muestran una prevalencia de colonización nasofaríngea por *H. influenzae* no tipificable de 13.1% en los niños de la guardería. Esto es consistente con estudios, en los cuales la tasa de portadores en nasofaringe y orofaringe de *H. influenzae*, no tipificable en la edad pediátrica, varía de 15 a 85% y dicha tasa se puede incrementar hasta seis veces durante los episodios de infecciones de vías superiores.¹⁶ Un estudio efectuado en tres estancias infantiles, en el estado de Puebla, demostró una tasa de colonización por *H. influenzae* no tipificable de 72.7%.¹⁶ Otros estudios similares en México, como el de Guiscafré y colaboradores, hablan de 6% de portadores de *H. influenzae* no tipificable.¹⁷ Villaseñor y colaboradores encontraron 20% de cepas no tipificables de *H. influenzae*.¹⁸ Esto nos indica que la prevalencia de colonización por *H. influenzae* al nivel de la nasofaringe varía considerablemente en niños que se encuentran en guarderías. Probablemente la posibilidad de adquirir y ser colonizados por *H. influenzae* se incrementa por el tipo de convivencia en guarderías, la cual favorece de manera muy eficiente la diseminación de patógenos de persona a persona.¹⁶

La nasofaringe es un reservorio de *S. pneumoniae* y en muchos individuos esta bacteria permanece en ella constituyéndose en los portadores asintomáticos. *Streptococcus pneumoniae* es el agente bacteriano que

comúnmente causa infecciones severas del tracto respiratorio de los niños y es una importante causa de meningitis, sepsis e infecciones invasivas. En nuestro estudio encontramos una tasa de colonización nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* de 20.4%, la cual contrasta con un estudio hecho en una guardería en Portugal en donde encontraron una tasa de colonización nasofaríngea por *S. pneumoniae* de 47%.¹⁹ En Gambia, encontraron que el neumococo fue aislado de nasofaringe en 76.1% de niños sanos.²⁰ Se ha comunicado que la incidencia de enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* está relacionada con la prevalencia de portadores asintomáticos; la incidencia de enfermedad invasiva en esa población es mucho más alta que en niños de ciudades desarrolladas donde la prevalencia de portador es típicamente de 25 a 50% en menores de 10 años de edad.²¹ La prevalencia de portador se incrementa en niños que tienen infecciones respiratorias u otitis media.

Los niños que acuden a guarderías pueden tener más exposición a antibióticos. De hecho las guarderías representan un factor de riesgo para ser portador de *S. pneumoniae* resistente a penicilina. La transmisión de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina ha sido demostrada en niños que acuden a guarderías.²¹

En cuanto a la colonización a través del tiempo, para *S. pneumoniae* disminuyó de 30% a 15% al final del seguimiento; esto podría obedecer a que los niños de nuevo ingreso son colonizados rápidamente y después de un tiempo logran reducir esta colonización. Este hallazgo es consistente con lo reportado en la literatura, la cual señala que a mayor edad menor colonización, lo que pudiera explicarse por madurez inmunológica e historia de exposición. En cuanto a *H. Influenzae* no tipificable ocurrió en forma similar; hubo disminución de la colonización de 10.0 a 6.8%.

Hay que reconocer que este estudio presenta algunas limitaciones. Por ejemplo, el hecho de no haberse completado un año de seguimiento, lo que no permitió documentar la incidencia estacional de infección respiratoria aguda. También hay que reconocer que las tasas de incidencia son crudas y no se ajustaron por posibles factores de confusión que pudieran afectar las incidencias; algunos de estos factores podrían estar presentes en el hogar, como tabaquismo pasivo, antecedentes de alergia, asma, hacinamiento y hermanos escolares.

La elevada incidencia observada en nuestra guardería podría reducirse con la aplicación de un programa de control de infecciones respiratorias. Existen experiencias exitosas reportadas en dos estudios en guarderías de Australia²² y Canadá,²³ en donde se establecieron medidas de intervención (entrenamiento al

personal de la guardería sobre las vías de transmisión de la infección, lavado de manos y medidas asépticas) y monitoreo para el control de infecciones respiratorias. Los estudios documentaron una disminución en la incidencia de infección respiratoria en los niños que acudían a guarderías.

Nuestros resultados no sólo demuestran una alta prevalencia de colonización faríngea debido a cepas invasivas, sino que también revelan una tasa de incidencia de infección respiratoria aguda del doble de lo hallado en estudios de comunidad. También nos ayudan a caracterizar estas infecciones en nuestro país, ya que podrían representar un problema de enorme magnitud, pobremente documentado, que requiere el desarrollo de programas de control de infecciones respiratorias agudas en estos centros.

Referencias

- Vargas-Catalán N, Díaz Amor P, Zuleta Quiroz A, López-Bravo Ilse M, Venegas-Silva Viviana. Cuidado en sala de cuna: impacto sobre la patología respiratoria aguda baja del menor de 2 años. *Rev Med Chile* 1994;122: 836-842.
- Johansenn AS, Leibowitz A, Waite LJ, Waite LJ. Child care and Children's illness. *Am J Public Health* 1988;78:1175-1177.
- Marbury MC, Maldonado G, Waller L. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:156-162.
- Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJ. Day care centers and respiratory health. *Pediatrics* 1999;103(4):753-758.
- Wald ER, Guerra N, Byers C. Frequency and severity of infections in day care: Three-year follow-up. *J Pediatr* 1991; 118:509-514.
- Soderstrom M, Hovelius B, Prellner K. Respiratory tract infections in children with recurrent episodes as preschoolers. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 688-695.
- Link AD, Kernsted DL, Ford-Jones EL. Young infants, infectious risks. En: Donowitz LG, ed. *Infection control in the child care center and preschool*. Third edition. Baltimore (MD): Williams & Wilkins, 1996:23-29.
- Feigin RD, Cherry JD. *Text Book of Pediatrics Infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
- Behrman RE, Kliegman M. *Compendio de Pediatría*. Nelson. 14ª Ed. España: Ed. Interamericana-Mc Graw-Hill, 1996.
- Rosner B. Hipotesis testing: Person-time data. En: Kugushw A, Burgner J ed. *Fundamentals of Biostatistics*. Fourth edition. Belmont (CA): Duxbury Press, 1995:585-606.
- Ponka A, Nurmi T, Salminen E, Nykyri E. Infections and other illness of children in day-care-centers in Helsinki. Incidences and effects of home and day-care-center variables. *Infection* 1991;19:230.
- Fleming DW, Cochi S, Hightower AW, Broome CV. Childhood upper respiratory tract infections: To what degree is incidence affected by day-care attendance? *Pediatrics* 1987;79:55.
- Hortal M, Benítez A, Contera M, Etorena P. A community-based study of acute respiratory tract infections in children in Uruguay. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl 8):S966.
- Tupasi TE, De León LE, Lupisan S, Torres CU. Community-based studies of acute respiratory tract infection in children: A longitudinal study in a depressed community in Metro Manila. *Rev Infect Dis* 1990; 12(Suppl 8):S940.
- Flores-Hernández S, Reyes-Morales H, Pérez-Cuevas R, Guisacfré-Gallardo H. The day care center: A risk factor for acute respiratory infections. *Arch Med Res* 1999;30:216-223.
- Juárez AE, Mancilla GS, López MA, Portillo GL, Sosa IEG. Portadores de *H. influenzae* en tres estancias infantiles de la ciudad de Puebla. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:548-553.
- Guisacfré GH, García-Melgar M, Jaime CM, Trejo AC, García M, Hernández R. Frecuencia de *H. influenzae* resistente a ampicilina y de *S. pneumoniae* resistente a penicilina en portadores sanos. *Arch Invest Med (Mex)* 1993;12:141-151.
- Villaseñor SA, Avila Figueroa C, Santos PJL. Impacto de las infecciones por *H. influenzae* en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50:415-421.
- Yano H, Suetake M, Kuga A, Okamoto R, Kobayashi T, Inoue M. Pulsed-field gel electrophoresis analysis of nasopharyngeal flora in children attending a day care center. *J Clin Microbiol* 2000; 38(2):625-629.
- Lloyd-Evans N, O'Dempsey TJ, Baldeh I, Secka O, Demba E, Todd JE et al. Nasopharyngeal carriage of pneumococci in Gambian children in their families. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15:866-867.
- Kellner JD, McGeer A, Cetron MS, Low DE, Butler JC, Matlow A et al. The use of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children to predict features of invasive disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(4):279-286.
- Roberts L, Smith W, Jorm L, Patel M, Douglas RM, McGilchrist C. Effect of infection control measures on the frequency of upper respiratory infection in child care: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000; 105:738-742.
- Carabin H, Gyorkos TW, Soto JC, Joseph L, Payment P, Collet JP. Effectiveness of a training program in reducing infections in toddlers attending day care centers. *Epidemiology* 1999;10(3):219-217.