

# Tre consigli per tre malattie: broncopolmonite, tosse (senza febbre), otite

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Clinica Pediatrica, Università di Trieste

Lo scopo dichiarato di questo tipo di presentazione è quello di individuare i messaggi guida principali per alcune malattie comuni. Questo tipo di approccio rinuncia alla impersonalità e alla rigorosa obiettività a cui storicamente si ispira "Medico e Bambino" e si propone di completarlo, senza rinunciare (e naturalmente senza contraddirla) alla EBM che resta la regina di tutte le battaglie. Questo approccio più morbido, più personalistico, è dunque anche più bisognoso di una interpretazione critica da parte del lettore.

## BRONCOPOLMONITE

### I TRE CONSIGLI

1. Tieni a mente l'epidemiologia, ma pensa sempre in termini clinici: ogni paziente è un caso a sé.
2. Se il bambino non sta nettamente meglio in 24 ore, rivedi la tua strategia.
3. Ricordati che lo pneumococco è praticamente l'unico patogeno da temere; che lo pneumococco, per ora, è sempre sensibile all'amoxicillina, che esiste e non è rara l'associazione pneumococco-*Mycoplasma* (dunque l'associazione amoxicillina-macrolide può essere tenuta in considerazione in singoli casi), che quasi mai un virus dà patologia seria, ma che può mantenere la febbre (il paziente sta meglio, ma la febbre non risponde all'antibiotico).

**Vediamo di aggiungere qualche parola a questi tre consigli quasi tacitiani, cominciando dalla fine.**

Gli agenti infettivi da tenere in considerazione sono pochi<sup>1,2</sup>: lo pneumococco è di gran lunga il più importante di tutti, non solo perché resta il più frequente, ma perché è quello che dà patologia più severa; lo streptococco A è il secondo (ma ha la stessa rispo-

## THREE SIMPLE RULES FOR THREE SIMPLE DISEASES: PNEUMONIA, COUGH (WITHOUT FEVER), ACUTE OTITIS MEDIA (Medico e Bambino 21, 31-34, 2002)

### Key words

Pneumonia, Cough, Acute otitis media, *Streptococcus pneumoniae*, Antibiotics

### Summary

Simple rules are proposed for three very common conditions in ambulatory paediatrics: pneumonia, cough (without fever) and acute otitis media. For pneumonia, the main suggestions are: to consider first the pneumococcal etiology, which is associated to the highest risk of severe course; to keep in mind the possibility of etiological associations; to change antibiotic treatment if there is no response after 24 hours. For cough, guidance is given to distinguish, on clinical grounds, cough due to sinusitis, Chlamydia, Moraxella, receptor hypersensitivity, foreign body and psychogenic cough. For acute otitis media, the general suggestion is, for acute cases as well as for chronic exudative and recurrent cases, to avoid overtreatment.

sta all'antibiotico). *Mycoplasma* e *Chlamydia* danno segni meno severi, più tosse e storia più lunga<sup>3,4</sup>. L'emofilo fa male solo agli immunodepressi<sup>2</sup>. La polmonite virale è quasi sempre una malattia di poco conto, eccetto che per l'adenovirus<sup>5</sup> e, nei primi mesi di vita, il VRS.

Al primo giorno, se ti trovi davanti un paziente, di qualunque età, con malattia esordita acutamente, con febbre alta, con poca tosse, in malessere, massimamente se è presente un dolore toracico o un reperto stetoacustico di

addensamento, non puoi avere dubbi: devi tenere in considerazione in prima battuta l'infezione batterica, per il 90% da pneumococco, e il trattamento di scelta dovrà essere un beta-lattamico, orientativamente l'amoxicillina 75 mg/kg. Un macrolide potrebbe servirgli; ma hai più del 30% di probabilità che non serva, ed è un rischio che non va corso. Se sta proprio male, con segni tossici, o con versamento, farai bene a ricoverarlo.

Se, viceversa, ti trovi davanti un paziente, soprattutto se grandicello, con

poca febbre, con malessere moderato, che ha una tosse fastidiosa e che si trascina, con un reperto percussorio negativo e ascoltorio di rantoli fini non bene localizzato, non è irragionevole che tu scelga invece un macrolide o una tetraciclina. Anche se fosse uno pneumococco, hai davanti a te un ragionevole tempo d'attesa e una discreta possibilità che comunque risponda.

NB: Questa è la scelta del primo giorno; giustamente è stato detto che non si possono avere sicurezze cliniche. Esistono micoplasmi (e forse anche adenovirus) che fanno come lo pneumococco e, viceversa, esistono infezioni batteriche a piccoli focolai, magari sovrapposte a una infezione virale, che possono sembrare malattie da micoplasma o da clamidia. Ma se il paziente non sta male, hai almeno 24 ore di attesa per cambiare comportamento.

Il miglioramento clinico, «con l'antibiotico giusto e al giusto dosaggio», è già percepibile dopo 24 ore; se non lo sfebbramento, un netto miglioramento, più netto se è in causa un piogeno, ma sempre clinicamente evidente, sia sulla febbre che sulla tosse, se è in gioco un micoplasma o una clamidia.

Rivedere la strategia vuol dire rimettere in considerazione tutto; ma, se senti che la malattia è sotto controllo, puoi forse decidere semplicemente e banalmente di cambiare l'antibiotico (o aggiungerne un secondo: il macrolide aggiunto all'amoxicillina, l'amoxicillina aggiunta al macrolide). Ma se il paziente è serio, rivedere la strategia può voler dire ricoverare; o, se è un paziente "intermedio", fare almeno una lastra e possibilmente due esami. La lastra ti dà notizie sulla qualità dell'infiltrato, sulla presenza di versamento che, ancora una volta, potranno non dare la sicurezza eziologica (anche se trovare un addensamento lobare o a palla e/o un versamento o una cavità orienteranno fortemente per un piogeno), ma ti aiuta a decidere sulla gestione immediatamente successiva, che potrà essere ancora il ricovero. Ma i casi che ti accadrà di ricoverare, se segui queste indicazioni, saranno pochissimi<sup>6,7</sup>.

## TOSSE (SENZA FEBBRE)

### I TRE CONSIGLI

**1.** *Oltre a guardare il naso e la gola e ad ascoltare il torace, cerca di renderti conto della qualità della tosse.*

**2.** *C'è un solo criterio discriminante sulla natura di una tosse che preoccupi per la sua durata o per la sua intensità: la radiologia; e c'è una sola terapia eziologica della tosse: l'antibiotico. Usali con giudizio.*

**3.** *Di fronte a una tosse persistente sine causa cerca di non pensare all'asma: asma è asma, tosse è tosse.*

### Primo consiglio: che cosa si intende per "qualità della tosse"?

Le mamme lo sanno bene, anche se non è sempre facile fare delle definizioni; ma se ascoltate una tosse, potete facilmente riconoscere se è "alta", superficiale, mossa dai recettori laringei. È una tosse che difficilmente potrà preoccupare.

Se è teatralmente insistente, resa roca dalla stanchezza delle corde vocali, esclusivamente diurna, ci sono pochi dubbi che sia una "tosse nervosa" o "psicogena"; altrimenti è una tosse da naso chiuso e irritazione delle alte vie. La tosse che accompagna la laringite, disfonica, abbaiante, è una tosse molto caratteristica, più allarmante, ma di breve durata; ed è messa in secondo piano dal tirage<sup>1,2</sup>.

"Facile": è di solito una tosse bronchiale, con muco fluido, produttiva; anche questa non preoccupa nessuno, e difficilmente dura molto: è la tosse della convalescenza.

"Stizzosa, disturbante": è la tosse secca dell'esordio della bronchite, quando il muco è scarso e disomogeneo; è anche la tosse da ipersensibilità dei recettori della tosse (rilevabile usando come stimolo la capsicina per aerosol); è una faccenda costituzionale, per cui allo stimolo infettivo (o di altro tipo) risponde una tosse "iper", eccessiva. Non dura moltissimo. Personalmente non esiterei a usare un sedativo, ad esempio la paracodina, ai dosaggi massimali. Se ne è parlato su *Medico e Bambino*, in un articolo di Longo e Barbi<sup>2</sup>.

"Profonda": è la tosse che «viene da dentro», da un focolaio broncopneumonico, da una bronchiectasia, anche da una "bella bronchite".

"Emetizzante": è la tosse del corpo estraneo ed è la tosse della pertosse. Ho visto pertossi esordire con il vomito dalle prime giornate; ho visto tossi emetizzanti da corpo estraneo, sottovalutate e trascurate troppo a lungo.

### Il secondo consiglio riguarda le indicazioni alla radiografia e l'antibiotico

Vediamo di specificare:

- una tosse emetizzante a esordio rapidamente progressivo ha la pertosse come prima diagnosi: merita un pronto trattamento con macrolide x 5 gg;<sup>3</sup>
- una tosse emetizzante a esordio improvviso è, fino a prova contraria, una tosse da corpo estraneo: merita una lastra;
- una tosse che dura più di 10 gg e non accenna a migliorare merita un approccio clinico e un breve trattamento antibiotico. L'approccio clinico tenderà a distinguere tra una sinusite (amoxicillina, trattamento decongestionante locale, pulizia del naso?) e una bronchite/peribronchite (*Branhamella?* *Chlamydia?* macrolide?)<sup>4,9</sup>;
- una tosse che dura più di un mese merita una lastra<sup>1</sup>. Non si troverà niente? Meglio.

### Il terzo consiglio dice: non confondiamo la tosse con l'asma

In un paziente con patologia respiratoria persistente o ricorrente, spiegata o non spiegata, un test epicutaneo per gli allergeni comuni non è spreco; ma anche se è positivo, non dimostra di per sé una relazione di causa ed effetto tra la positività e il sintomo.

L'idea della tosse isolata come equivalente asmatico è stata avanzata quarant'anni fa, ma non tiene. Nell'asma non c'è una ipersensibilità bronchiale; al contrario, gli asmatici come gruppo risultano meno sensibili allo stimolo tossigeno. L'asma è una situazione ben definita di broncospasmo persistente o ricorrente, con bronco-iper-reattività alla metacolina. La terapia dell'asma non cura la tosse<sup>2,10-15</sup>.

## OTITE

### I TRE CONSIGLI

1. *Ricorda che non tutte le otiti sono batteriche, che anche le otiti batteriche guariscono naturalmente da sole, che nessuna otite guarisce completamente e in fretta.*
2. *Per decidere se un'otite è guarita o meno, non basarti sul quadro otoscopico e nemmeno sulla impedenzometria.*
3. *Nel bambino con otite ricorrente, ricordati che l'antibiotico non è l'unica strada per prevenirla e nemmeno la più sicura.*

### Qualche commento

#### al primo consiglio: l'eziologia

Una volta, cinquant'anni fa, l'otite non c'era: c'era solo il mal d'orecchie, e qualche volta l'otorrea. La mastoidite era un evento non raro e alquanto severo (era quasi sempre necessario l'intervento chirurgico), l'evoluzione in otite cronica colesteatomatosa era tutt'altro che un'eccezione. Tutto questo è ancora vero nei Paesi poveri, cominciando dall'Afghanistan, ma non è più vero da noi, per due motivi.

Il primo motivo, certo, è il benessere, che ha straordinariamente e forse inattesamente cambiato radicalmente la capacità dell'organismo di rispondere ai patogeni.

Il secondo motivo, possibile, è la diffusione dell'uso dell'otoscopio tra i pediatri. Ci è sembrata, vent'anni fa, una rivoluzione. Era, naturalmente, osteggiato dagli otorinolaringoiatri; sembrava essere, per i pediatri, un modo di far luce nelle tenebre, di acquistare una indipendenza diagnostica, di poter vedere >capire>decidere da soli. Ma, come sempre accade, ogni progresso diagnostico porta con sé anche confusione ed eccessi: otiti che prima non c'erano, otiti poco dolorose o indolenti, otiti "visibili" ma innocenti, si sono materializzate e sono diventate ragione di intervento antibiotico. Timpani rossi e un po' estroflessi sono diventati otiti, e ogni otite una prescrizione antibiotica, mentre solo faticosi e poco ascoltati tentativi sono stati fatti per correlare il quadro clinico e otoscopico all'eziologia e alla gravità dell'otite<sup>1,2</sup>.

È certo che, nello stesso momento in cui l'otite come malattia pericolosa

usciva di scena, l'attenzione della letteratura sull'otite si è moltiplicata, e l'otite è diventata in assoluto la maggiore causa di spesa per antibiotici<sup>3,4</sup>.

Ci è voluto lo studio virologico e batteriologico dell'essudato per dirci che metà circa delle otiti è dovuta a virus, che le altre sono dovute a virus+batteri, che di questi batteri molti sono poco più che dei saprofiti, e di tutte le otiti solo alcune otiti pneumococciche fanno fatica a guarire spontaneamente<sup>5,8</sup>. Ci sono volute poi una serie di studi sul campo di migliaia e migliaia di bambini sottoposti a confronto, antibiotici vs non antibiotici, per dimostrare che la differenza tra otiti trattate con antibiotico e otiti non trattate è minima<sup>10-14</sup>, e che per percepire la differenza clinica di un'unità bisogna trattare più di 10 otiti.

Cosa dobbiamo fare, quindi? Come tradurre in pratica questo primo consiglio? Semplicemente dando a Cesare quel che è di Cesare: affrontare il problema con elasticità e buon senso; evitare il riflesso condizionato febbre=otoscopia, timpano rosso=antibiotico.

Se ci troviamo di fronte a un processo che ha l'evidenza di una evoluzione suppurativa, non sarà il caso di fare la guerra santa contro l'antibiotico. Se decideremo di dare l'antibiotico (e dovremmo deciderlo su basi cliniche, e anche sulla qualità del reperto otoscopico), non sarà il caso di mantenere la terapia per più di 5 giorni se non nei bambini più piccoli e nelle otiti perforate<sup>15-17</sup> (non c'è bisogno di "eradicare", ci pensa bene lui, l'organismo); sappiamo a priori che è sbagliato darlo sempre, sappiamo che la terapia antibiotica non previene (statisticamente) né la suppurazione mastoidea né la perforazione; ma sappiamo anche che, se il timpano si perfora, non è la fine del mondo; e sappiamo d'altronde che qualche volta si perfora "da subito", in un bambino che prima stava bene, o era soltanto raffreddato.

### Qualche commento

#### al secondo consiglio: i controlli

Il timpano può restare rosso e infiltrato anche dopo che l'otite è clinicamente guarita. Inoltre il drenaggio del contenuto endotimpanico resta ineffi-

cace per una durata media di 3 mesi e anche più. Dunque, sappiamo già che il timpanogramma e l'impedenzometria restano "fisiologicamente" alterati. Le ricadute di otite sono possibili, ma il ceppo responsabile è quasi sempre un ceppo di sortita, non quello dell'episodio iniziale.

Dunque, il problema della persistenza di un'otopatia subclinica, che potremmo chiamare il problema dell'orecchio convalescente, non è un problema di eradicazione né un problema di antibioticoterapia. È un problema di drenaggio, ed è legato alla situazione della tuba, alla composizione del surfactant, alla pervietà delle vie aeree. Certo, è un orecchio "fragile" che, per tutti questi motivi, e anche per l'edema indotto dal primo episodio, e per le probabili riniti successive, potrà restare al rischio di ricaduta e malfunzionante per un po', e spesso per tutta la stagione, ma è un problema che non risolveremo protraendo l'antibiotico.

Qual è il rischio? Quello di ricaduta; lo riaffronteremo con lo stesso spirito del primo: quello di ipoacusia; sappiamo che non è permanente. Può disturbare. Può essere che interferisca sull'apprendimento, anche se i contributi in questo senso sono deboli. Non sarà giusto lasciare stare un bambino che ci sente poco. E allora, accertiamoci, prima di tutto, che ci senta poco: potremmo fare un audiogramma, ma prima potremmo anche valutare artigianalmente se ci sente abbastanza, con il vecchio e sorpassato "test della voce bisbigliata" (parlare all'orecchio, sussurrando, un orecchio per volta). E, se l'ipoacusia permane, pensiamo a quegli esercizi (Otovent) che migliorano l'aerazione della tuba, facciamo in modo che il naso resti pervio (un po' di steroidi nasali, un po' di lavaggi), cerchiamo di prevenire le ricadute.

#### E siamo al terzo consiglio: la prevenzione

La somministrazione continua, o discontinua, di antibiotici a basso dosaggio serve, dimostratamente anche se non miracolosamente, ma è stata messa ufficialmente all'indice, perché aumenta il numero dei portatori sani di pneumococco, e specialmente di

ceppi resistenti. Lo xilitolo in gomma da masticare, ma anche preso semplicemente per bocca come sciroppo, ha la stessa percentuale di successo<sup>18</sup>. Non usare più il succhiotto ha la stessa percentuale di successo<sup>19</sup>. Non fumare ha la stessa percentuale di successo. Vaccinare con il vaccino pneumococcico 23-valente il bambino sopra i 3 anni ha un effetto teoricamente buono; è stato sperimentato circa venti anni fa con qualche successo e con qualche controversia; vaccinare con il vaccino nuovo, 7-valente coniugato, ha un effetto osolo sui ceppi vaccinali; invece il vaccino per via aerosolica contro l'influenza sembra avere un effetto più alto dell'atteso<sup>20,21</sup>. Gli immunostimolanti hanno un'efficacia dimostrata (con i bias che sappiamo, ma dimostrata da personaggi attendibili del mondo pediatrico, non meno attendibili di quelli che hanno dimostrato l'effetto protettivo degli antibiotici a basso dosaggio). Anche i fermenti lattici sembra che servano<sup>22</sup>.

Insomma, ci sono tante cose da fare. Ma c'è anche da ricordarsi che fare troppo (come il drenaggio timpanico) alla fine fa più male che bene<sup>23</sup>.

E alla fine anch'io, come vedete, mi sono perso in una rete così ricca e intricata di contributi della letteratura da perdere il filo e forse il buon senso.

## Bibliografia

### BRONCOPOLMONITE

1. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986.
2. Shann F. *Haemophilus influenzae* pneumonia: type b or non-type b? *Lancet* 1999; 354: 1488.
3. Panizon F, Del Santo M, Fanti L, et al. Le broncopolmoniti al letto del malato. *Medico e Bambino* 1990;9:22.
4. Broughton RA. Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1986;71:5.
5. Palomino MA, Larranaga C, Avendano LF. Hospital acquired adenovirus 7h respiratory infection in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:527.
6. Toikka P, Virkki TJ, Lainonen M, et al. *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* co-infection in community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2000;83:413.
7. Gruppo di lavoro delle linee-guida per la prescrizione ambulatoriale degli antibiotici nelle infezioni respiratorie, Bologna. Prescri-

zione ambulatoriale degli antibiotici nelle infezioni respiratorie. *Medico e Bambino* 2000; 19:431.

### TOSSE

1. Panizon F, De Mario S. La bronchite. *Medico e Bambino* 1997;16:577.
2. Longo G, Barbi E. La tosse (o le tossi). *Medico e Bambino* 2000;19:631.
3. Aoyama T, Sunawaka K, Iwata S, et al. Efficacy of short term treatment of pertussis with clarythromycin and azithromycin. *J Pediatr* 1996;129:761.
4. Ueda D, Yoto Y. The ten-day mark as a practical diagnostic approach for acute paranasal sinusitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15: 576.
5. Vincent JM, Cherry JD, Nauschuetz WF, et al. Prolonged afebrile nonproductive cough illnesses in America soldiers in Korea: a serological search for causation. *Clin Infect Dis* 2000;30:534.
6. Gottfarb P, Nrauner A. Children with persistent cough-outcome with treatment and role of *Moraxella catharralis*. *Scand K Infect Dis J* 1976;15:576.
7. Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) infections in children. *Ped Infect Dis J* 1994;13:675.
8. Kauppinen M, Saikku P. Pneumonia to *Chlamydia pneumoniae*. Prevalence, clinical features, diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis* 1995;21:S244.
9. Gaillard D, Jouet JB, Gretau I, et al. Airway epithelial damage and inflammation in children with recurrent bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:810.
10. Faniran AO, Peal JK, Woolckooch AJ. Persistent cough: is it asthma? *Arch Dis Child* 1998;79:411.
11. Chang AB. Isolated cough: probably not asthma. *Arch Dis Child* 1999;80:211.
12. Chang AB, Phelan PD, Carlin J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of inhaled salbutamol and beclomethasone for recurrent cough. *Arch Dis Child* 1998;79:6.
13. Davies MJ, Fuller P, Picciotto A, McKenzie SA. Persistent nocturnal cough randomized controlled trial of high dose inhaled corticosteroid. *Arch Dis Child* 1999;81:38.
14. Bernard D W, Goepf JK, Duggan AK, et al. Is oral albuterol effective for acute cough in non-asthmatic children? *Acta Paediatr* 1999; 88:465.
15. Millqvist E. Cough provocation with capsaicin is an objective way to test sensory hyperreactivity in patients with asthma-like symptoms. *Allergy* 2000;55:540.

### OTITE

1. Panizon ST. Otoscopy for the diagnosis of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:540.
2. Baldwin CD, Chormaintree T. Otitis media: can clinical findings predict bacterial or viral etiology? *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:256.
3. Capra AM, Lieu TA, Black SB, et al. Costs of otitis media in a managed care population. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:354.
4. Magione-Smith R, McGlynn EA, Elliott MN, et al. The relationship between perceived parental expectation and pediatrician antimicrobial prescribing behaviour. *Pediatrics* 1999;103:711.

5. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340:260.
6. Pitkraenta A, Virolainen A, Jero J. Detection of Rhinovirus, RSV, Coronavirus infection in acute otitis, made by reverse PCR. *Pediatrics* 1998;102:291.
7. Pass RF. Respiratory virus infections and otitis media. *Pediatrics* 1998;102:400.
8. Musher D. Is the *Pneumococcus* the one and only in acute otitis media? *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:273.
9. Kaplan SK, Meson EO, Wald ER, et al. Pneumococcal mastoiditis in children. *Pediatrics* 2000;106:695.
10. Van Buchem FL, et al. Acute otitis media: a new treatment strategy. *BMJ* 1985;290: 1033.
11. Froom J, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *BMJ* 1990;300:582.
12. Fromm J, et al. Antimicrobial for acute otitis media? A review from International Primary Care Network. *BMJ* 1997;315:98.
13. Marchetti F. Trattare o non trattare? Il caso dell'otite media acuta. *Medico e Bambino* 1998;17:45.
14. Del Mar C, Glasziou P, et al. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 1997;314:1526.
15. Kozyrskij A. Treatment of acute otitis media with a shortend course of antibiotics. A meta-analysis. *JAMA* 1998;3279:1736.
16. Paradise JL. Short course antibiotic treatment for acute otitis media: not best for infants and young children. *JAMA* 1997;278: 17.
17. Gruppo di lavoro delle linee-guida per la prescrizione ambulatoriale degli antibiotici nelle infezioni respiratorie, Bologna. Prescrizione ambulatoriale degli antibiotici nelle infezioni respiratorie. *Medico e Bambino* 2000; 19:431.
18. Uhari M, Kontiokari T, Niemela M. A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media. *Pediatrics* 1998;102:879.
19. Niemela M, Pikakri O, Pokka T, et al. Pacifier as risk factor for acute otitis media: a randomized controlled trial of parental counselling. *Pediatrics* 2001;106:483.
20. Eskola J, Kilpi T. Potential of bacterial vaccines in the prevention of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:572.
21. Belshe R, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:S66.
22. Hatakka K, Savilhati E, Poinkee A, et al. Effect of long term consumption of probiotics milk in infants and children attending day centres: double blind randomized trial. *BMJ* 2001;322:1327.
23. Dagar R. Otitis media Forum: proceeding from a symposium held on september 23 to 25, 1999. In: Carmel CA. *Pediatr Infect Dis J* 1999;19:S3-S92.