

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**Estudio del efecto de la adenoamigdalectomía  
sobre el sistema inmunitario en niños**

**TESIS DOCTORAL  
(programa de doctorado 3042 Medicina)**

**D. Martín E. Marcano Acuña**

**Valencia, junio de 2017**



# **TESIS DOCTORAL**

## **Estudio del efecto de la adenoamigdalectomía sobre el sistema inmunitario en niños**

**Memoria presentada para optar al Grado de Doctor por D. Martín E.  
Marcano Acuña, licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad  
de Valencia, con DNI: 23916664E**

Firmado: Martín E. Marcano Acuña

### **Directores:**

Profesor Dr. José Dalmau Galofre

Profesora Dra. Pilar Codoñer Franch



**Dr. José Dalmau Galofre**, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

**Dra. Pilar Codoñer Franch**, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora Titular del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN que: D. Martín E. Marcano Acuña, licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo titulado: “Estudio del efecto de la adenoamigdalectomía sobre el sistema inmunitario en niños” y autorizan su presentación como tesis doctoral para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, expiden y firman el presente informe, en Valencia, a 15 de junio de 2017.

Dr. José Dalmau Galofre

Dra. Pilar Codoñer Franch



## AGRADECIMIENTOS

*“El éxito es la suma de pequeños esfuerzos repetidos*

*día tras día”.*

Robert Collier.

A mi mujer, porque gracias a ti mis días son más felices y porque cada momento a tu lado le da sentido a todo.

A mi “chiquilín”, por llenar de alegría nuestro hogar.

A mis padres, por todas las oportunidades que me han dado y por su apoyo en las decisiones importantes.

A mis suegros, por quererme como a un hijo y ser un ejemplo a seguir.

A la Dra. Marina Carrasco, por llevar gran parte del peso de este trabajo sobre sus hombros y por todos los empujones que me hicieron falta para llegar hasta aquí (mil gracias por tu dedicación).

Al Dr. José Dalmau, por su apoyo y por enseñarme que las cosas bien hechas son la clave del éxito.

A la Dra. Pilar Codoñer, por todos sus consejos y por la inestimable ayuda a hacer realidad este proyecto.

Al Dr. Enrique Estellés, por ser el impulsor inicial de la idea de este trabajo y por todo lo que he aprendido gracias a él.

A todo el personal del servicio de Pediatría del H.U Dr. Peset, enfermeras y médicos, por el esfuerzo que han hecho y el tiempo que han dedicado. Especialmente al Dr. Miguel Tortajada por su valiosa colaboración.

Al todo el servicio de ORL del H.U Dr. Peset, especialmente a los residentes, por convencer a los padres de que merecía la pena.

A todos los niños que lloraron con cada “pinchacito” y a sus padres por dejarme hacer realidad este trabajo. Todo esto ha sido por y para ellos.

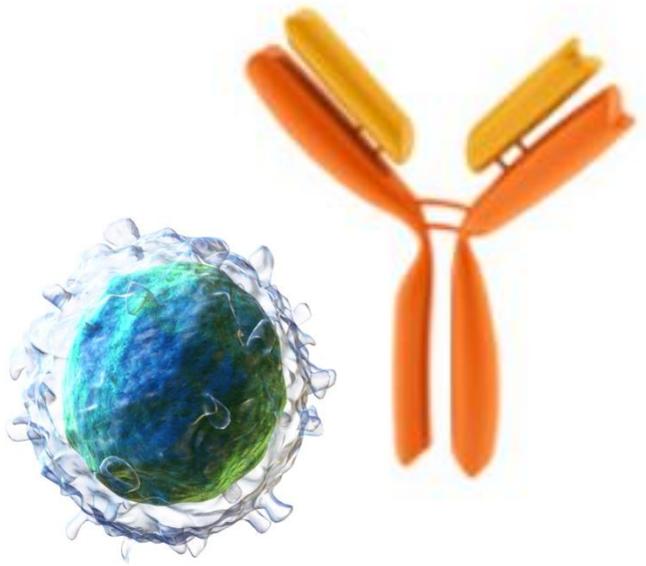
## ÍNDICE

<b>1. PRÓLOGO</b>	3
<b>2. HIPÓTESIS</b>	7
<b>3. OBJETIVOS</b>	11
<b>4. BASES PARA LA COMPRENSIÓN DEL TRABAJO</b>	15
4.1. Inmunidad innata y adaptativa	15
4.2. Células involucradas en la respuesta inmunitaria	22
4.3. Activación linfocitaria	27
4.4. Sistema fagocítico-mononuclear	29
4.5. Moléculas que reconocen el antígeno	30
4.6. Receptores antígenoespecíficos de las células T	37
4.7. El sistema linfoide	38
4.8. El anillo de Waldeyer	39
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	47
5.1. Protocolo de recogida de datos	48
5.1.1. Datos clínicos	52
5.1.2. Datos analíticos	53
5.2. Análisis estadístico	55

<b>6. RESULTADOS</b>	59
6.1. Análisis descriptivo	59
6.1.1. Características demográficas de la muestra	59
6.2. Análisis bivalente	63
6.2.1. Estudio de los parámetros de inmunidad en el grupo control versus el grupo activo al inicio del estudio	63
6.2.2. Resultados analíticos de los parámetros de inmunidad en el seguimiento del grupo activo (estudio longitudinal)	67
6.2.3. Resultados analíticos de los parámetros de inmunidad del grupo control en el momento basal versus el grupo activo a los doce meses de evolución	78
6.3. Observaciones clínicas	93
<b>7. DISCUSIÓN</b>	97
7.1. Evaluación de la muestra	97
7.2. Evaluación del perfil inmunológico de los niños al inicio del estudio	100
7.3. Evaluación del perfil inmunológico de los niños	

del grupo activo durante el seguimiento y comparación del grupo control versus el grupo activo a los doce meses	109
7.4. Observaciones clínicas durante el seguimiento de los niños del grupo activo	120
<b>8. CONCLUSIONES</b>	125
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	129
<b>10. ANEXOS</b>	145
10.1. Anexo 1: Consentimiento informado	145
10.2. Anexo 2: Cuaderno de recogida de datos	147
10.3. Anexo 3: Índice de figuras	150
10.4. Anexo 4: Índice de tablas	151
10.5. Anexo 5: Tabla de abreviaturas	153





---

## 1. PRÓLOGO



### 1. PRÓLOGO:

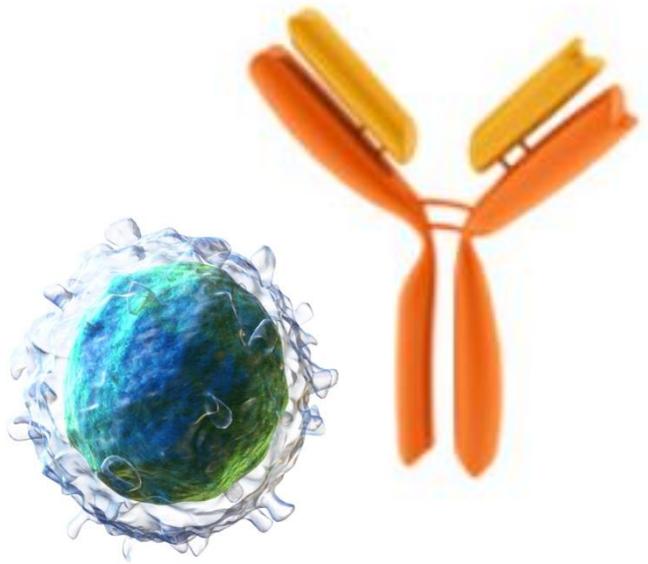
Los órganos linfoides que conforman el anillo de Waldeyer, principalmente las amígdalas palatinas y la faríngea o adenoides, son el primer tejido inmunocompetente que contacta con los microorganismos exógenos (1). Las amígdalas producen inmunoglobulinas (sobre todo IgG e IgA) desde la etapa fetal, si bien, éstas no adquieren unos niveles importantes hasta el nacimiento. La actividad inmunológica principal se desarrolla entre los 3 y los 10 años de edad, sufriendo una involución tras la pubertad, lo que resulta en una disminución de la población de células B y un aumento relativo de la relación T/B (2,3), aunque puede persistir una actividad considerable en el adulto (4).

La cirugía realizada sobre el anillo linfático de Waldeyer (amigdalectomía, adenoidectomía o adenoamigdalectomía) continúa siendo la más frecuentemente realizada en otorrinolaringología y es el procedimiento quirúrgico más frecuente en niños (5–7), con una mayor tasa de intervenciones entre los 3 y los 5 años de edad (8). En el Departamento de Otorrinolaringología del Hospital Dr. Peset se efectuaron en el año 2010 un total de 309 intervenciones quirúrgicas en esta zona (124 adenoamigdalectomías, 96 adenoidectomías y 79 amigdalectomías), de las cuales 170 fueron realizadas en pacientes con edades comprendidas entre los 3 a 14 años. La mortalidad estimada de esta intervención varía entre el 1 por 16.000 y 1 por

35.000 intervenciones, si bien últimamente es excepcional (9). La complicación principal es la hemorragia intra o postoperatoria.

Las indicaciones quirúrgicas han ido variando a lo largo de los años, no obstante, siempre se han centrado en la prevención de infecciones recurrentes y en el tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

Existe controversia sobre los beneficios de extirpar el tejido adenoamigdalár frente al posible deterioro de la defensa inmunitaria que podría suponer la adenoamigdalectomía (10). Mientras la mayoría de los autores constatan disminuciones no significativas en los niveles séricos de inmunoglobulinas (11–14), algunos destacan cambios en dichos niveles que pueden afectar a la capacidad defensiva del sistema inmunitario del niño, condicionando las indicaciones clásicas de adenoamigdalectomía (10,11,15–19).



---

## 2. HIPÓTESIS



### 2. HIPÓTESIS:

Entendemos que el tejido linfático adenoamigdalario tiene una gran importancia en el desarrollo de la inmunidad infantil, contribuyendo al reconocimiento de gérmenes y estimulando el aumento de inmunoglobulinas específicas en suero como respuesta a la infección. Sin embargo, muchos niños tienen que ser sometidos a cirugía de extirpación adenoamigdalario por problemas médicos (principalmente amigdalitis de repetición y apnea del sueño).

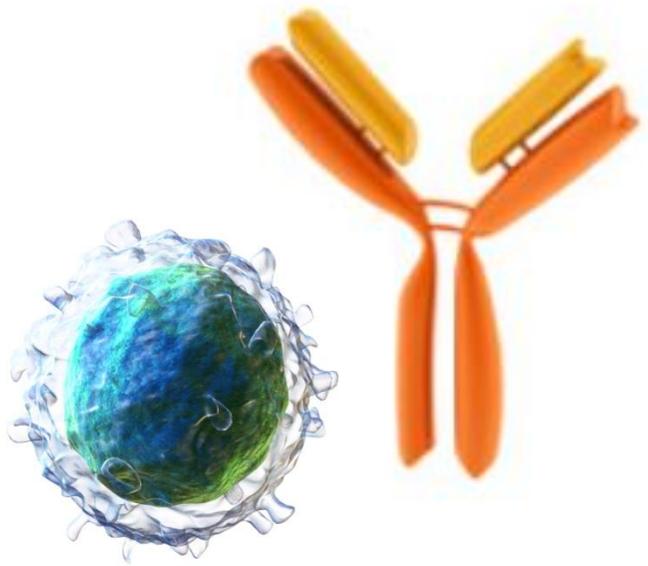
En vista de la importancia que tiene el tejido adenoamigdalario en la inmunidad infantil, en muchas ocasiones se ha planteado la duda, muchas veces expresada por los padres, de si la ausencia de amígdalas y/o adenoides irá en detrimento de la respuesta inmunitaria con el consiguiente aumento en la frecuencia de los episodios infecciosos.

Así pues, nuestra hipótesis de trabajo es que la adenoamigdalectomía no supone una alteración importante en los mecanismos de inmunidad del niño de 3 a 10 años que pueda predisponer a tener un mayor riesgo ni una mayor gravedad de infecciones.

Por otra parte, esperamos confirmar que no existe un descenso en los niveles de inmunoglobulinas por debajo de la normalidad cuando se les compare con los niveles que presenten niños sanos y,

además, que no se ve incrementada la patología infecciosa derivada de una posible alteración de la inmunidad.

Conjuntamente, esperamos demostrar que la intervención tiene un efecto beneficioso sobre los mismos al reducir la expresión de proteínas proinflamatorias.



---

### 3. OBJETIVOS



### 3. OBJETIVOS:

El presente trabajo tiene los siguientes [objetivos generales](#):

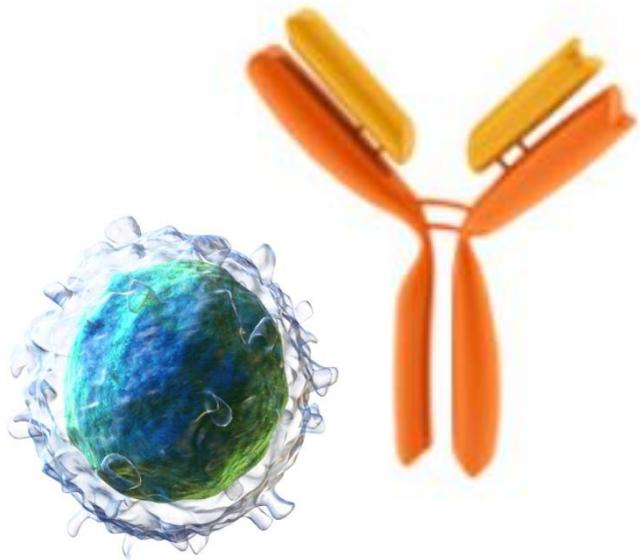
1. Evaluar el perfil de inmunogenicidad en niños/as entre 3 y 10 años de edad con patología que precise adenoamigdalectomía y efectuar estudio comparativo con el de los niños sanos.
2. Valorar la modificación de los parámetros inmunológicos tras la exéresis de adenoides y/o amígdalas.

Dentro del estudio de los objetivos generales, nuestro trabajo tiene la intención de dar respuesta a los siguientes [objetivos específicos](#):

Pretendemos determinar, tras la exéresis adenoamigdal, los siguientes parámetros clínicos y analíticos:

1. Especificar la mejoría de las manifestaciones clínicas en los niños con criterios diagnósticos de adenoamigdalectomía.
2. Valorar la variabilidad pre y postquirúrgica de los marcadores de la respuesta humoral: inmunoglobulinas (IgG y subclases de IgG, IgA, IgM, IgE), complemento: C3, C4 y de los marcadores de la respuesta celular (CD3+, CD4+, CD8+).

3. Valorar la modificación de los marcadores de inflamación: proteína C reactiva (PCR), interleuquinas (IL), tanto pro-inflamatorias como inmunorreguladoras: IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, interferón gamma ( $\text{IFN}\gamma$ ), factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ), factor de crecimiento transformante beta ( $\text{TGF-}\beta$ ), molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1).
  
4. Comparar los parámetros antes descritos con los que presentan los niños sanos.



---

#### 4. BASES PARA LA COMPRESIÓN DEL TRABAJO



## 4. BASES PARA LA COMPRENSIÓN DEL TRABAJO

### 4.1. INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA:

El sistema inmunitario puede dividirse, desde el punto de vista funcional, en dos clases: el innato y el adaptativo. La inmunidad innata o inespecífica actúa como una primera línea de defensa frente a los agentes infecciosos, y la mayoría de los agentes patógenos pueden controlarse antes de que se produzca una infección declarada. Si estas primeras defensas quedan superadas, se activa el sistema inmunitario adaptativo o específico y se elabora una reacción específica para cada agente infeccioso, que normalmente basta para erradicarlo.

Las células que forman parte de la inmunidad innata son los fagocitos y las células “agresoras naturales” (NK) (“natural killer”), cuya acción se ve reforzada por la existencia de factores solubles como las proteínas de fase aguda.

La mayoría de los agentes infecciosos entran en el organismo atravesando la superficie epitelial de la nasofaringe, el intestino, los pulmones y el tracto genitourinario. Diversas defensas físicas y bioquímicas protegen estas áreas frente a la mayoría de las infecciones.

Si un microorganismo penetra a través de una superficie epitelial, se encuentra con células fagocitarias de la estirpe monocito/macrófago, cuya función es englobar partículas (incluidos

los agentes infecciosos), fagocitarlas y destruirlas. Los fagocitos sanguíneos incluyen los polimorfonucleares neutrófilos y los monocitos.

Las células NK son leucocitos que pueden reconocer los cambios en la superficie celular que se producen en algunas células infectadas por virus, y en ciertas células tumorales. Las células NK se unen a estas células diana y las destruyen. Este tipo de reacción se denomina citotoxicidad.

#### 4.1.1. Proteínas de fase aguda:

La concentración sérica de algunas proteínas, conocidas como proteínas de fase aguda, aumenta hasta 200 veces durante la infección y permanece elevada mientras dura ésta. Un ejemplo es la PCR, llamada así por su capacidad para unirse a la proteína C de los neumococos; al unirse con éstos, favorece la fijación del complemento y por lo tanto, la fagocitosis (figura1). En el suero, el valor normal de la PCR oscila entre 0 y 1,69 mg/L.

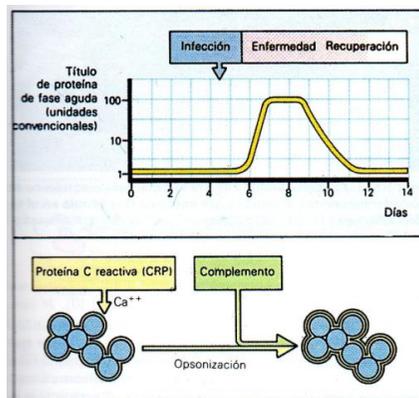


Figura 1.: Esquema de la acción de las proteínas de fase aguda (se toma como ejemplo la PCR). Tomado de *Inmunología*. Ivan Roitt, Jonathan Brostoff, David Male. 2ª edición. Capítulo 1. (20)

**El sistema del complemento** es un grupo de unas veinte proteínas séricas, cuya función global es la de controlar la inflamación. Varios de sus componentes son proteínas de fase aguda. La activación del complemento se produce mediante la acción secuencial de cada componente sobre los otros, de manera similar a lo que ocurre con el sistema de coagulación sanguínea. La activación genera diversos péptidos que poseen los siguientes efectos:

- Oponización: es el proceso de recubrimiento proteico de los agentes infecciosos para favorecer su captación por parte de los fagocitos.
- Quimiotaxis: proceso por el que los fagocitos son atraídos hacia los lugares de inflamación.
- Aumento del flujo sanguíneo hacia el lugar de la activación, e incremento de la permeabilidad capilar.
- Lesión de la membrana plasmática de células, virus u organismos que hayan inducido la activación, lo que a su vez, puede producir la lisis de la célula.

**Las citoquinas** son un conjunto de proteínas que regulan interacciones de las células del sistema inmune. Su función inmunorreguladora es clave en la respuesta inmune y suelen actuar sobre las células uniéndose a receptores específicos. Estas proteínas pueden ejercer su acción localmente o en células más alejadas del sitio de producción. Algunas citoquinas importantes funcionalmente son las interleuquinas, los interferones, el TNF- $\alpha$  y el TGF- $\beta$ .

- Las **Interleuquinas** son proteínas sintetizadas principalmente por los leucocitos, aunque en algunos casos también pueden intervenir células endoteliales o de la médula ósea. Su principal función es regular los eventos que atañen a las funciones de estas poblaciones de células del sistema inmunitario, como la activación, diferenciación o proliferación, la secreción de anticuerpos, la quimiotaxis, regulación de otras citocinas y factores, entre otras.
- Los **interferones** comprenden un grupo de proteínas que son importantes en las infecciones víricas. Una clase de interferones se produce en células infectadas por virus; éstos son el IFN $\alpha$ , o el IFN $\beta$ . El IFN $\gamma$  se produce también en algunos tipos de linfocitos T después de su activación por el antígeno. El interferón induce la producción de proteínas antivíricas, que son activadas si el virus penetra en otra célula.
- El **TNF- $\alpha$**  lo producen los macrófagos activados. Su función es estimular la fase aguda de la reacción inflamatoria produciendo una activación local del endotelio vascular, liberación de óxido nítrico con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de los linfocitos T y B. También aumenta la activación y adhesión plaquetaria, y probablemente la oclusión vascular sea la causa de la necrosis tumoral, de donde proviene su nombre.

- El **TGF- $\beta$**  es un tipo de proteína que pertenece a la superfamilia de factores de crecimiento. Es sintetizada por una gran variedad de células, como plaquetas, células endoteliales, linfocitos y macrófagos y tiene muchos efectos diferentes, a veces opuestos. En la mayoría de las células epiteliales TGF- $\beta$  es un inhibidor del crecimiento, ya que promueve la expresión de inhibidores del ciclo celular. Además TGF- $\beta$  es un agente implicado en el desarrollo de fibrosis en varios procesos de inflamación crónica. Por otra parte, TGF- $\beta$  tiene una fuerte acción antiinflamatoria, pero puede aumentar algunas funciones inmunes, generando una inflamación extensa con abundante proliferación de linfocitos T. La molécula con una función más amplia es TGF- $\beta$ 1 y es la que se utiliza como factor de referencia.

Una vez llegados al lugar de la inflamación, los fagocitos tienen que reconocer al agente infeccioso. Para ello, en su superficie poseen receptores con los que se unen inespecíficamente a una variedad de microorganismos, pero la unión se refuerza de modo notable si el microorganismo ha sido opsonizado por el componente C3b del complemento. La activación del complemento en el lugar de la infección hace que ese C3b se deposite sobre el agente infeccioso y, puesto que tanto los neutrófilos como los macrófagos tienen receptores que se unen específicamente a dicho C3b, esto permite que los fagocitos reconozcan a sus dianas.

Si los fagocitos son incapaces de reconocer al agente infeccioso, debido a que carecen de un receptor adecuado o a que el

microorganismo no activa el complemento sería necesario un adaptador flexible que conectara por un extremo con el microorganismo y por el otro con el fagocito. A esta necesidad responden las moléculas denominadas anticuerpos o inmunoglobulinas, una clase de moléculas producidas por los linfocitos B del sistema inmunitario específico. Es aquí cuando aparece un nexo de unión entre ambos sistemas, el innato y el adaptativo.

##### 4.1.2. Inmunidad adaptativa y selección clonal:

La especificidad del sistema inmunitario adaptativo se basa en las especificidades de los anticuerpos y linfocitos. Un antígeno se une a las células que pueden reconocerlo, e induce su proliferación hasta conseguir células suficientes para conseguir una respuesta inmune adecuada; es decir, el antígeno selecciona los clones celulares capaces de fijarlo específicamente (figura 2). Este proceso actúa tanto para los linfocitos B, que proliferan y maduran transformándose en células productoras de anticuerpo, como para los linfocitos T, que están involucrados en el reconocimiento y la destrucción de las células infectadas por virus.

El sistema inmunitario genera anticuerpos que pueden reconocer todos los diferentes antígenos, incluso antes de ponerse en contacto con ellos.

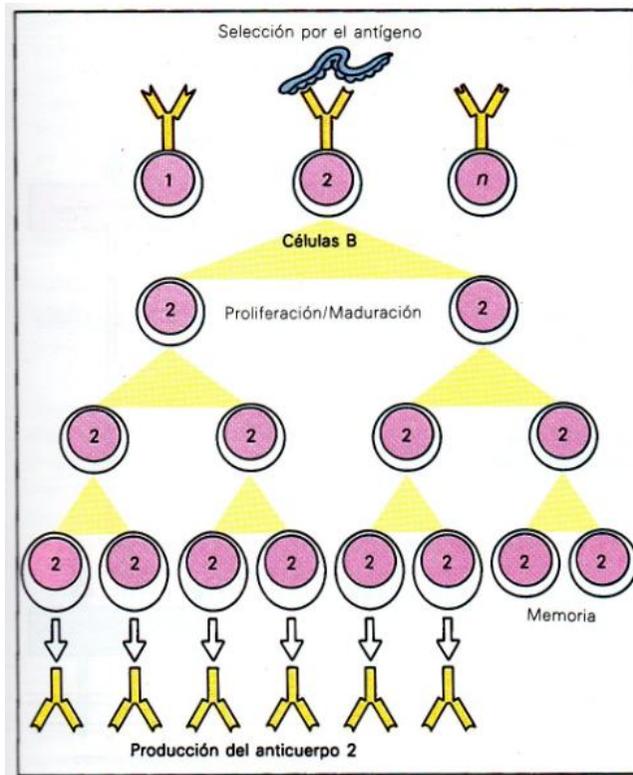


Figura 2.: Esquema de la selección clonal para los linfocitos B. Tomado de *Inmunología*. Ivan Roitt, Jonathan Brostoff, David Male. 2ª edición. Capítulo 1.(20)

#### 4.1.3. Integración de los mecanismos de defensa:

El sistema inmunitario innato y adaptativo no actúan separadamente. Los anticuerpos producidos por los linfocitos, ayudan a que los fagocitos reconozcan sus dianas. Después de la activación clonal por el antígeno, los linfocitos T producen linfoquinas que estimulan a los fagocitos para destruir con mayor efectividad los agentes infecciosos. Los macrófagos, a su vez, ayudan a los linfocitos transportando el antígeno desde la periferia hasta los ganglios

linfáticos y otros órganos linfoides, donde es presentado a esos linfocitos en una forma que lo puedan reconocer.

#### 4.2. CÉLULAS INVOLUCRADAS EN LA RESPUESTA INMUNITARIA:

El sistema inmunitario de los vertebrados consiste en una serie de órganos y varios tipos diferentes de células que han evolucionado para reconocer de modo exacto y específico los antígenos no propios presentes sobre los microorganismos, y así poder eliminarlos.

Todas las células del sistema inmunitario proceden de células primordiales pluripotenciales, a través de dos líneas principales de diferenciación:

- La línea linfoide, que es la que da lugar a la producción de linfocitos.
- La línea mieloide, que conduce a la formación de fagocitos y de otras células.

Existen dos clases diferentes de linfocitos, con funciones distintas: las células T y las células B, ambas equipadas con receptores de superficie para los antígenos. Existe, además, una tercera población de células que no poseen esos receptores convencionales.

Las células T se desarrollan en el timo, mientras que las células B se diferencian en el hígado fetal y, en los mamíferos, en la médula ósea adulta. Los mencionados son los órganos linfoides centrales o primarios, donde los precursores de linfocitos maduros adquieren la

capacidad de reconocer a los antígenos, mediante la adquisición de receptores en su membrana. Los linfocitos de la tercera población, llamados también células no T no B, se desarrollan probablemente en la médula ósea, pero hoy en día se desconoce todavía su secuencia de diferenciación. Esta población comprende a los linfocitos citotóxicos.

Los fagocitos se subdividen también en dos clases básicas: monocitos y granulocitos polimorfonucleares. Estos últimos pueden ser neutrófilos, basófilos o eosinófilos, según la tinción diferencial de sus gránulos. Además, existe cierto número de células auxiliares, que comprenden:

- Una clase de células especializadas en presentar el antígeno a las células T y B, denominadas células presentadoras de antígenos.
- Plaquetas, que intervienen en la coagulación de la sangre y en la inflamación.
- Mastocitos, que se asemejan, estructural y funcionalmente, a los polimorfonucleares basófilos.

#### 4.2.1. Células linfoides:

Los linfocitos se producen en los órganos linfoides primarios o centrales a un ritmo acelerado ( $10^9$ /día). Algunas de estas células emigran, a través de la circulación, a los tejidos linfoides secundarios: bazo, ganglios linfáticos, amígdalas y tejido linfoide no encapsulado. El adulto humano tiene alrededor de  $10^{12}$  células linfoides, y el conjunto

del tejido linfoide representa aproximadamente el 2% del peso corporal total.

##### 4.2.1.1. Marcadores:

Los linfocitos, y otros leucocitos, expresan un gran número de diferentes moléculas en su superficie. Algunas de estas moléculas aparecen en determinados estadios de la diferenciación o activación celulares durante breves períodos de tiempo, mientras que otras son características de distintas líneas celulares. Las moléculas que pueden utilizarse para identificar a las poblaciones celulares reciben el nombre de marcadores. Existe una nomenclatura para éstas moléculas de la superficie celular, el sistema CD, en el que los marcadores se numeran como CD1, CD2, etc. El término CD (designación de agrupamientos; *cluster designation*) provino del análisis de los anticuerpos monoclonales, contra los antígenos leucocitarios humanos llevado a cabo por diferentes laboratorios de todo el mundo. Los anticuerpos monoclonales con características de especificidad similares se agrupan conjuntamente bajo un mismo número CD.

##### 4.2.1.2. Células T:

Una célula T se define por la presencia en su membrana de un receptor antigénico (TCR). En la actualidad se conocen dos tipos definidos de TCR: TCR1 y TCR2, ambos asociados al complejo de polipéptidos CD3.

Aproximadamente el 95% de las células T sanguíneas expresan TCR2, y hasta el 5% poseen TCR1. Las primeras pueden subdividirse a su vez en dos poblaciones diferentes que no se superponen: la subpoblación  $T_H$ , que es  $CD4^+$ , y la  $T_C$ , que es  $CD8^+$  (figura 3). Las células T  $CD4^+$  reconocen a los antígenos en asociación con moléculas clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), mientras que las células T  $CD8^+$  reconocen a los antígenos en asociación con moléculas clase I del MHC.

Los valores normales de las subpoblaciones de linfocitos T en sangre periférica se reflejan en la tabla 1.

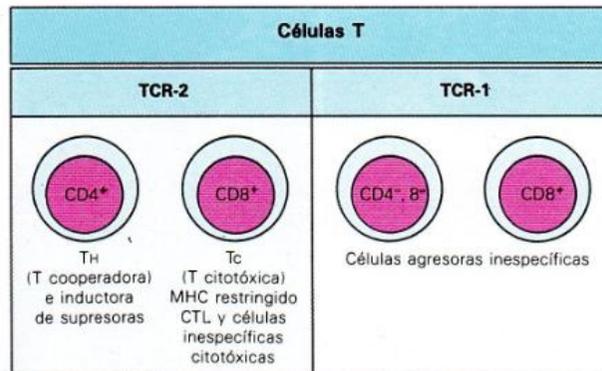


Figura 3.: Líneas celulares T. Tomado de *Inmunología*. Ivan Roitt, Jonathan Brostoff, David Male. 2ª edición. Capítulo 2.(20)

POBLACIONES LINFOCITARIAS (CITOMETRÍA)	RANGO DE NORMALIDAD
$CD3+/CD4+/CD8-$	560-2700
$CD3+/CD4-/CD8+$	330-1800

Tabla 1.: valores normales de linfocitos T en el suero  
(expresado en cells/ $\mu$ L).

#### 4.2.1.3. Células B:

Los linfocitos B representan alrededor del 5-15% del reservorio linfocitario circulante, y se definen clásicamente por expresión constitutiva, en su membrana, de inmunoglobulinas (anticuerpos). Estas inmunoglobulinas actúan como receptores específicos para el antígeno. Además, los linfocitos B tienen receptores del complemento para C3b (CD35) y C3d (CD21).

La mayoría de células B poseen antígenos MHC de clase II, importantes para cooperar con las células T. Dichos antígenos son: HLA-DP, DQ y DR.

Las moléculas CD19, CD20 y CD22 son los principales marcadores utilizados en la actualidad para identificar a las células B humanas.

#### 4.2.1.4. Células de la tercera población:

Constituyen hasta el 20% de los linfocitos sanguíneos, y bajo un criterio negativo pueden definirse como aquellas células que carecen de receptores antígenoespecíficos convencionales, es decir, TCR o inmunoglobulinas.

Las células de la tercera población también pueden identificarse desde el punto de vista funcional, mediante su capacidad de destruir ciertas células tumorales, células infectadas por virus y dianas recubiertas de anticuerpos IgG. Estas actividades líticas se conocen como actividad agresora natural (NK) y citotoxicidad celular

dependiente de anticuerpos, respectivamente. Estas células pueden liberar también interferón- $\gamma$  y otras citoquinas que pueden ser importantes en la regulación de la respuesta inmunitaria.

### 4.3. ACTIVACIÓN LINFOCITARIA:

Los linfocitos T y B con receptores específicos para el antígeno son producidos en los órganos linfoides primarios y forman la población linfoide “virgen”. Después de la estimulación por el antígeno específico, estas células sufren una expansión clonal, proliferando y diferenciándose hacia “células efectoras” (p.ej., células T con funciones citotóxicas o células plasmáticas secretoras de anticuerpos) o hacia células memoria, constituyendo así el reservorio celular de memoria. Esta proliferación celular es la respuesta primaria. Cuando las células de memoria son estimuladas de nuevo por el antígeno, también proliferan (respuesta secundaria); algunas de estas células permanecen como células memoria mientras otras maduran hacia células efectoras, con lo que aumenta el número de células efectoras y de memoria.

#### 4.3.1. Antígenos de activación:

Con la activación de las células T o B aumenta la expresión de diversas moléculas de su membrana, y se induce la aparición *de novo* de marcadores adicionales de activación. Esto permite que se produzca una interacción más eficaz de las células activadas con otras células.

El receptor para la IL-2 (IL-2R) se expresa tras la activación de las células T. las moléculas que se encuentran en las células B activadas son: el IL-2R de alta afinidad, así como receptores peor conocidos para factores de crecimiento y diferenciación, tales como IL-4, IL-5 e IL-6. También expresan el CD23 (receptor para la IgE de baja afinidad), que está implicado en la proliferación de las células B.

Las células de la tercera población se activan por interacción con la célula diana adecuada y con linfocinas derivadas de las células T, tales como IL-2 e IFN $\gamma$ . Ello da lugar al aumento de su capacidad citolítica y a la expresión de marcadores adicionales como el HLA-DR.

#### 4.3.2. Moléculas de adhesión celular:

Las moléculas de adhesión son receptores transmembrana presentes en los leucocitos y células endoteliales. Participan en el tráfico de linfocitos entre los órganos de producción y maduración y los tejidos. La adhesión leucocitaria se incrementa en sitios de inflamación local, esto favorece el rodamiento celular de linfocitos sobre las células endoteliales cercanas a los focos de inflamación y migran a través de éstas células para ejercer su acción en el lugar de la inflamación por medio de un proceso conocido como diapédesis. La molécula de adhesión que estudiamos en el presente trabajo es la ICAM-1.

#### 4.4. SISTEMA FAGOCÍTICO MONONUCLEAR:

Las células del sistema fagocítico mononuclear tienen dos funciones principales, realizadas por dos tipos distintos de células:

- Los macrófagos fagocíticos: producen componentes del complemento, prostaglandinas, interferones, IL-1 y TNF. Su función puede ser intensificada por factores liberados por las células T.
- Las células presentadoras de antígenos: constituyen una población leucocitaria heterogénea con una exquisita capacidad inmunoestimuladora.

Representan un conjunto celular perteneciente al sistema inmune innato, especializado en fagocitar o pinocitar microorganismos, hidrolizarlos en pequeños fragmentos moleculares e incorporarlos a sus correspondientes moléculas presentadoras de antígenos. Este conjunto de células está compuesto principalmente por precursores en la médula ósea, monocitos circulantes en la sangre periférica, macrófagos en los tejidos, linfocitos B, células dendríticas y células de Langerhans en prácticamente todos los tejidos de nuestro organismo. Cada uno de estos tipos celulares está especializado en capturar, procesar y presentar antígenos de diferente naturaleza. Mediante MHC de clase II son capaces de presentar pequeños fragmentos peptídicos a los linfocitos T

convencionales, mientras que mediante moléculas presentadoras como el CD1 son capaces de presentar pequeños fragmentos lipídicos a los linfocitos NK.

#### 4.5. MOLÉCULAS QUE RECONOCEN EL ANTÍGENO:

En el reconocimiento de un antígeno extraño intervienen dos tipos de moléculas: las inmunoglobulinas y los receptores antígenoespecíficos de las células T.

Las inmunoglobulinas, o anticuerpos, son un grupo de glucoproteínas producidas en grandes cantidades por las células plasmáticas, que constituyen el estadio de diferenciación terminal de los linfocitos B precursores. Para la inducción de formación de anticuerpos, es necesario que el antígeno y los linfocitos B entren en contacto.

##### 4.5.1. Las inmunoglobulinas:

En la mayoría de los mamíferos superiores se conocen cinco clases distintas de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Dichas inmunoglobulinas difieren unas de otras en tamaño, carga, composición de aminoácidos y contenido de carbohidratos.

El modelo básico de cuatro cadenas se basa en dos tipos distintos de cadenas polipeptídicas: la menor (ligera) es común a todas las clases de inmunoglobulinas, mientras que la mayor (pesada), es estructuralmente distinta para cada clase o subclase. Las cadenas

polipeptídicas de las inmunoglobulinas están unidas por puentes disulfuro, formando la estructura final de cuatro cadenas compuesta de pares de cadenas ligeras y pesadas idénticas (figura 4).

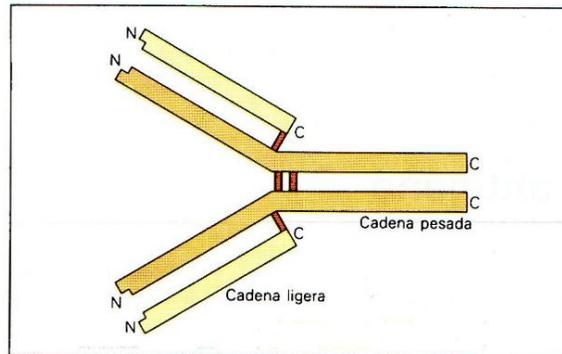


Figura 4.: Estructura básica de las inmunoglobulinas. Tomado de *Inmunología*. Ivan Roitt, Jonathan Brostoff, David Male. 2ª edición. Capítulo 5.(20)

Cada molécula de inmunoglobulina es bifuncional; este hecho se ha estudiado mediante la escisión de la molécula en dos fragmentos gracias a la proteinasa vegetal papaína, el fragmento Fab, formado por una región constante y una región variable de una cadena pesada y una cadena ligera, es el responsable de la unión con el antígeno; y el fragmento Fc, formado sólo por regiones constantes de cadenas pesadas, se encarga de mediar las funciones efectoras, como la fijación del complemento y la unión a los monocitos.

Los valores normales de las inmunoglobulinas en el suero se reflejan en la tabla 2.

- **IgG**

La IgG es la inmunoglobulina más abundante en el plasma, constituye el 80% de las inmunoglobulinas totales. Es monomérica y se produce en grandes cantidades durante la respuesta secundaria a antígenos timodependientes. Sus principales funciones biológicas incluyen la fijación del complemento, la unión a receptores para Fc en células fagocíticas al opsonizar partículas durante la fagocitosis y la unión a receptores en células NK durante la citotoxicidad mediada por anticuerpos.

Esta inmunoglobulina atraviesa la placenta gracias a la existencia de receptores para la porción Fc en el sincitiotrofoblasto. Como el feto sólo sintetiza pequeñas cantidades de inmunoglobulinas, adquiere de este modo la posibilidad de defensa, no solamente mientras se encuentra en el seno materno, sino también durante la lactancia, período en el cual todavía no ha desarrollado la capacidad total de síntesis de inmunoglobulinas.

Existen cuatro subclases (denominadas IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) que se diferencian estructuralmente entre sí por el número y la disposición de los puentes disulfuro entre las cadenas pesadas.

En el suero, la distribución porcentual es:

<b>IgG-1</b>	60 - 75%
<b>IgG-2</b>	15 - 25%
<b>IgG-3</b>	3 - 6%
<b>IgG-4</b>	2 - 6 %

Cada subclase cumple diferentes funciones en la protección frente a los agentes infecciosos. Los virus y toxinas bacterianas inducen una respuesta inmune de IgG1 e IgG3, y sus niveles normales de adulto se alcanzan a los 5-7 años de edad. La cápsula polisacárida del *Haemophilus influenzae* y el neumococo conducen principalmente a una respuesta inmune restringida a IgG2, mientras que los anticuerpos alérgeno-específicos están formados principalmente por IgG4. Los niveles de IgG2 e IgG4 aumentan lentamente durante la infancia, alcanzando los niveles normales de adulto a los 10 años de edad.

- **IgA:**

Esta inmunoglobulina posee capacidad neutralizante y precipitante, mientras que su capacidad de fijar complemento y de opsonización son muy débiles.

La propiedad más importante de esta inmunoglobulina viene determinada por su capacidad de unirse por el extremo Fc a la denominada “pieza secretora”, gracias a la cual puede ser secretada por las mucosas y glándulas exocrinas, ejerciendo su acción más importante en la superficie de mucosas y líquidos biológicos (sobre todo la subclase IgA<sub>2</sub>), tales como el líquido cefalorraquídeo, secreción bronquial, lágrimas, saliva, etc. De esta manera protegen diversas puertas de entrada al organismo, como son los ojos, la boca, el aparato digestivo, el sistema respiratorio, la vagina, etc. Por otra parte, se cree que el componente secretor evita la adherencia de los microorganismos a las mucosas.

Esta inmunoglobulina se encuentra también en la leche materna. Los niveles de todas las inmunoglobulinas, a excepción de la IgG, en recién nacidos son muy bajos, siendo por tanto de gran importancia el hecho de que la IgA se transfiera desde la madre al lactante a través de la secreción láctea.

- **IgM:**

La IgM representa del 5 al 10 % de las inmunoglobulinas séricas totales. Está formada por cinco unidades básicas unidas entre sí por una cadena polipeptídica adicional, o cadena J (*joining* = unión), que según se cree, ayuda al proceso de polimerización previo a la secreción por la célula productora del anticuerpo. Es la primera inmunoglobulina que sintetiza el neonato por sí mismo, y es el anticuerpo que más rápidamente se forma en la respuesta a un estímulo antigénico (respuesta primaria).

No atraviesa activamente las membranas biológicas, lo que hace que esta inmunoglobulina ejerza su acción normalmente en los espacios intravasculares. Es de baja afinidad pero presenta gran avidéz por antígenos multivalentes especialmente bacterianos. Es una potente fijadora del complemento, al presentar cinco fragmentos Fc que unen al factor del complemento C1q.

Junto a la IgD es la más frecuentemente encontrada en la superficie de los linfocitos B como inmunoglobulina de membrana.

- **IgD:**

Supone el 0.2% de las inmunoglobulinas séricas.

Aparece como receptor de membrana, junto con la IgM, en los linfocitos B maduros vírgenes. No se conoce con precisión cuáles son sus funciones específicas, aunque se piensa que constituye un receptor antigénico que colabora de forma importante tanto en la activación como en la supresión de los linfocitos B.

- **IgE:**

Es la inmunoglobulina menos abundante en el suero y el estímulo para su síntesis puede proceder de una gran variedad de antígenos a los que, en este caso, se conocen como alergenios.

Se encarga de mediar las reacciones de hipersensibilidad inmediata (alergias). Para ello, las moléculas de IgE se unen a receptores específicos para Fc de IgE situados en las membranas de mastocitos tisulares y de basófilos sanguíneos. Cuando dos moléculas de IgE unidas a sus respectivos receptores en estas células se entrecruzan con el alergenio específico, se produce la degranulación, lo que libera extracelularmente mediadores farmacológicamente activos, como histamina y ciertas citoquinas. También tiene lugar la síntesis *de novo* de eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos).

No tiene capacidad de atravesar la placenta, por lo tanto, las reacciones de hipersensibilidad inmediata no pueden transferirse de manera pasiva de la madre al feto. Sin embargo, puede existir una

predisposición de tipo familiar a padecer enfermedades de naturaleza alérgica. Esta predisposición parece estar relacionada con una tendencia a producir anticuerpos de tipo IgE en la respuesta secundaria frente a antígenos, en lugar de IgG, que sería la respuesta normal en individuos no alérgicos.

La IgE también actúa en la protección local frente a los helmintos mediante el reclutamiento de células plasmáticas y efectoras a través de una reacción de inflamación aguda. Si el parásito ha logrado atravesar la barrera de las mucosas, puede ser reconocido por moléculas de IgE específicas previamente unidas a receptores de los mastocitos. Ello desencadena una reacción de inflamación aguda en la que las aminas vasoactivas (histamina) y los factores quimiotácticos atraen a los polimorfonucleares neutrófilos; a continuación entran en el tejido moléculas de IgG, componentes del complemento, granulocitos y eosinófilos. Estos últimos reconocen al parásito recubierto por IgG, y colaboran en su destrucción.

#### 4.5.2. Función efectora de los anticuerpos:

La función primaria de un anticuerpo es la de unirse al antígeno; sin embargo, dejando aparte los casos en los que ello produce un efecto neutralizante directo, tales interacciones carecerían de importancia si no se pusieran de manifiesto las funciones “efectoras” secundarias.

La activación del sistema del complemento es uno de los mecanismos efectores más importantes de las moléculas IgG1 e IgG3.

Este sistema es un grupo complejo de proteínas séricas que media la reacción inflamatoria. Después de unirse al antígeno, la IgM, la IgG1 y la IgG3 pueden activar la cascada enzimática del complemento. La IgG2 parece ser menos efectiva en la activación del complemento, mientras que la IgG4, IgA, IgD e IgE son ineficaces a este respecto.

PROTEÍNAS ESPECÍFICAS	RANGO DE NORMALIDAD
<i>IgG</i>	(700 – 1600)
<i>IgG-1</i>	(490 – 1140)
<i>IgG-2</i>	(150 – 640)
<i>IgG-3</i>	(20 – 110)
<i>IgG-4</i>	(8 – 140)
<i>IgA</i>	(70 – 400)
<i>IgM</i>	(40 – 230)
<i>IgE Total</i>	(0 – 200)

Tabla 2.: valores normales de inmunoglobulinas en el suero (expresado en mg/dL).

#### 4.6. RECEPTORES ANTIGENOSPECÍFICOS DE LAS CÉLULAS T:

Hay dos tipos de receptores antígenoespecíficos de las células T, definidos por la naturaleza de las cadenas heterodiméricas (una cadena  $\gamma$  y otra  $\delta$  ó una  $\alpha$  y otra  $\beta$ ) que expresan. El receptor de las células T está asociado a otros tres polipéptidos transmembrana ( $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ ) estructuralmente distintos a las cadenas del receptor. Estas tres cadenas constituyen la subunidad CD3, cuya función es mediar la transducción de las señales cuando las células T se activan por la unión del antígeno con el TCR (figura 5).

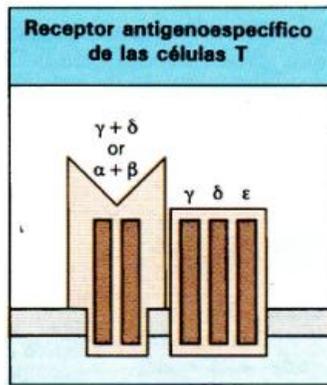


Figura 5.: Receptor de las células T. Tomado de *Inmunología*. Ivan Roitt, Jonathan Brostoff, David Male. 2ª edición. Capítulo 5.(20)

#### 4.7. EL SISTEMA LINFOIDE:

Las células involucradas en la respuesta inmunitaria se organizan en tejidos y órganos para realizar sus funciones de la forma más efectiva. Estas estructuras se conocen de modo conjunto con el nombre de sistema linfóide y está integrado por la médula ósea, el timo, el bazo, los ganglios linfáticos, las amígdalas y adenoides, así como las acumulaciones difusas de linfocitos situados en las submucosas.

El sistema linfóide está compuesto por linfocitos, células epiteliales y células del estroma, y se disponen en órganos encapsulados o en acumulaciones difusas de tejido linfóide. Los órganos linfoides contienen linfocitos en diferentes estadios de desarrollo y se clasifican en linfóepiteliales primarios o centrales y linfoides secundarios o periféricos. Los órganos primarios son los lugares principales de linfopoyesis. En ellos, los linfocitos se

diferencian desde las células primordiales linfoides hasta células efectoras funcionales, a través de un proceso de proliferación y maduración. En el hombre, los linfocitos T se producen en el timo y los B en el hígado fetal y la médula ósea.

A la generación de linfocitos en los órganos linfoides primarios sigue su migración hacia los órganos periféricos secundarios. Los órganos linfoides secundarios incluyen ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoide asociado a mucosas, como las amígdalas y las placas de Peyer del intestino. El tejido linfoide secundario crea un el medio en el que los linfocitos pueden interaccionar entre sí y con los antígenos, y disemina la respuesta inmune una vez generada. Estas funciones son realizadas por macrófagos, células presentadoras de antígenos y linfocitos T y B maduros en los órganos linfoides secundarios.

#### **4.8. EL ANILLO DE WALDEYER:**

El grupo de ganglios linfáticos, incluyendo el tejido linfoide amigdalario y adenoide, del área del cuello y la faringe, se conoce como anillo de Waldeyer (comprende la amígdala faríngea o adenoides, las amígdalas palatinas, la amígdala lingual y tubárica). Este grupo de órganos linfoides secundarios forma parte del denominado tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) y presenta actividad inmunológica principalmente entre los tres y los diez años de edad (21), sufriendo una involución después de la pubertad, aunque puede persistir una actividad considerable en el adulto.

Los órganos linfoides del anillo de Waldeyer, principalmente las amígdalas palatinas y la faríngea o adenoides, son el primer tejido inmunocompetente que contacta con los microorganismos exógenos (1), ya que se encuentran estratégicamente localizadas en el punto de entrada de los sistemas respiratorio y digestivo. La amígdala faríngea, debido a su localización, permite de forma más específica el análisis de las partículas transportadas por vía aérea y presentes en el moco nasal; mientras que los agentes que entran por la boca son procesados por el tejido linfoide de las amígdalas palatinas.

Las amígdalas palatinas no tienen vasos linfáticos aferentes y contienen de 10 a 30 criptas (invaginaciones al parénquima) y están delimitadas por un epitelio escamoso especializado en el procesamiento antigénico (figura 6). Este epitelio críptico tiene un complejo sistema de células presentadoras de antígenos y de microporos que dirigen a los antígenos a las células linfoides inmunológicamente activas del folículo linfoide.

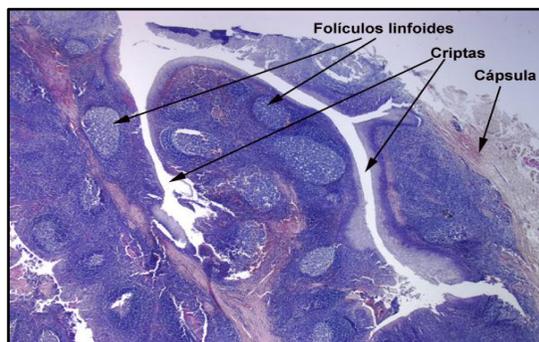


Figura 6: Preparación de un corte histológico de amígdala palatina al microscopio óptico (H-E x25). Tomado de la página web:

[http://www.med.uva.es/biocel/Practicas/PHistologia/Practica\\_8.html](http://www.med.uva.es/biocel/Practicas/PHistologia/Practica_8.html)

El 50-65% de los linfocitos presentes en amígdalas y adenoides corresponden a linfocitos B (2). Aproximadamente el 40% son linfocitos T y un 3% células plasmáticas maduras.

Existen cuatro o compartimentos inmunorreactivos implicados en el procesamiento antigénico (2,22,23):

1. **Epitelio escamoso críptico o epitelio linforeticular:** constituido por una mezcla de células epiteliales, mononucleares, macrófagos y células dendríticas. Su función está dirigida al análisis del antígeno con el que toma contacto, siendo las células M (células de membrana) las que inician el proceso, puesto que su función va dirigida a captar y facilitar tanto la penetración como el transporte del antígeno, para el consiguiente procesamiento por otras células especializadas.
2. **Folículos linfoides primarios:** formados con conglomerados de células B vírgenes, que aún no han tenido contacto con los antígenos.
3. **Folículos linfoides secundarios:** están formados por un centro germinal, donde se replican y diferencian las células precursoras linfoides y la zona del manto, que rodea al centro germinal y está formada por linfocitos maduros.
4. **Área extrafolicular** (rica en células T).

Histológicamente, el parénquima amigdalario está formado por células T tanto en el área extrafolicular como en el epitelio críptico, siendo en condiciones normales más abundante la subpoblación T<sub>H</sub>.

Las células B maduras se encuentran en la zona del manto del folículo linfóide secundario y en el epitelio críptico; mientras que las células presentadoras de antígenos se distribuyen en las zonas extrafoliculares y en el epitelio críptico.

La función inmunológica se inicia con la captación y presentación del antígeno, su transformación en sustancia reconocible y concluye con la producción de elementos con capacidad inmunocompetente.

4.8.1. Secuencia en el mecanismo de acción:

- *Captación y presentación del antígeno:*

En un primer lugar se da la captación y presentación del antígeno por las células M epiteliales. Además, las células M tienen la capacidad de secretar interleuquinas que estimulan la maduración de las células B y T.

- *Procesamiento del antígeno:*

Una vez que el antígeno es captado, es necesario que éste sufra una proteólisis en el interior de la célula presentadora. El fin de este proceso es hacer efectiva biológicamente a la molécula y que pueda ser reconocida por los receptores de las células T y B.

- *Liberación de interleuquinas:*

La liberación de estos mediadores por los linfocitos activados, tras ser estimulados por el antígeno biológicamente activo, tiene la misión

de autoestimularse o estimular a otras células del sistema inmune, amplificando la respuesta.

- *Estimulación de las células efectoras:*

El antígeno activado, en su transporte hasta la zona extrafolicular y folículos primarios, interaccionará con las células T, que a su vez liberarán otros mediadores para estimular a las células B vírgenes. Estas células B estimuladas colonizan el folículo primario y forman los centros germinales donde interaccionarán con las células dendríticas foliculares que contienen el antígeno de superficie formando los inmunocomplejos. Todo ello dará paso a la formación del folículo secundario, que contiene diferentes compartimentos con células B en diferentes estadios de maduración.

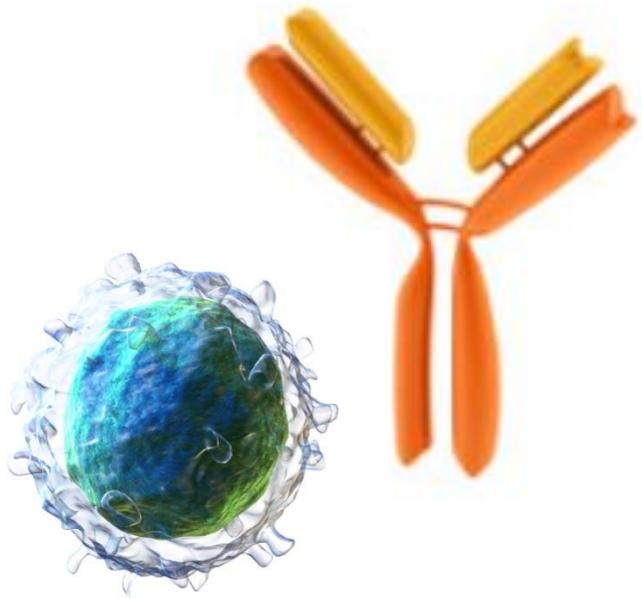
Las células B pueden responder de dos maneras en función de que el antígeno posea ciertos determinantes que lo hacen reconocibles por las células T, que son las que median la efectividad de la respuesta inmunológica específica e inespecífica. Cuando se da la estimulación inespecífica, se produce una activación policlonal. Por otro lado, cuando la estimulación del linfocito B es específica, se induce tanto la formación de células plasmáticas sintetizadoras de inmunoglobulinas como la síntesis de células de memoria.

Durante el desarrollo de la respuesta inmunitaria, las funciones de defensa celular y humoral se ven amplificadas por otros procesos inespecíficos, que además colaboran en la inflamación y en el daño tisular, tales como la fagocitosis, la activación del complemento, la

liberación de histamina por parte de los mastocitos y la liberación de interleuquinas y otras proteínas inmunomoduladoras.

Las amígdalas de la población infantil poseen una mayor concentración de linfocitos en comparación con las de los adultos, y algunos trabajos establecen que los niveles de linfocitos  $T_H$  y  $T_C$ , así como de inmunoglobulinas, están aumentados en los pacientes con amigdalitis crónica, lo que podría explicarse por la presencia de un estímulo antigénico constante de las bacterias sobre los linfocitos (24,25). Este aumento de la concentración celular se acompaña de una hiperplasia de los folículos linfoides inmunológicamente activos.

Sin embargo, existe controversia sobre la correcta funcionalidad de estas células, ya que la inflamación recurrente del epitelio linforreticular podría resultar en un reemplazo del mismo por epitelio escamoso estratificado, lo que se traduce en una disminución de células inmunológicamente activas y un deterioro en la función transportadora de antígenos. Estos cambios afectan a la activación local del sistema de células B, disminuyendo la producción de anticuerpos y la densidad de estos linfocitos en los centros germinales y áreas extrafoliculares (26). Por otra parte, los cambios inmunológicos correspondientes a la hipertrofia adenoidea son menos importantes debido a una menor afectación del epitelio linforreticular por los episodios de adenoiditis.



---

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS



### 5. MATERIAL Y MÉTODOS:

Hemos realizado un estudio longitudinal de cohortes prospectivo analítico en niños/as con edades comprendidas entre los 3-10 años de edad que han sido intervenidos de adenoamigdalectomía en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Dr. Peset (Departamento de Salud número 10 según la distribución del Sistema Sanitario de la Conselleria de Sanitat de la Comunitat Valenciana) vs. niños/as sanos, con la finalidad de evaluar los perfiles de inmunogenicidad antes y después de la cirugía así como analizar y comparar los mismos con los del grupo de niños sanos.

El análisis de los datos obtenidos en el estudio se ha realizado en un total de 58 pacientes, distribuidos según sus características en dos grupos mediante una técnica de muestreo consecutivo:

- **Cohorte 1:** Grupo de niños/as de edades comprendidas entre los 3 y 10 años que cumplen criterios de intervención quirúrgica de adenoamigdalectomía en los que se pretende evaluar la posible respuesta inmunomoduladora tras la intervención.
- **Cohorte 2:** Grupo de niños/as sanos de edades comprendidas entre los 3 y 10 años sin adenoiditis o amigdalitis de repetición (menos de 3 episodios de adenoiditis o amigdalitis al año), y

sin historia de ronquido nocturno o hábito de respiración bucal.

El período de estudio ha sido de 2 años y 1 mes, desde mayo de 2012 hasta Junio de 2014. Los datos estudiados fueron plasmados en una base de datos que reflejaba, de forma prospectiva, los valores analíticos que se analizarían en el estudio.

Tras dar una información detallada de forma escrita y verbal, y cumpliendo con las normas éticas establecidas, todos los padres/tutores legales de los pacientes incluidos en el estudio aceptaron su participación en el mismo. En el caso de los niños/as propuestos para adenoamigdalectomía, los padres/tutores legales además firmaron el consentimiento informado para el procedimiento quirúrgico.

### **5.1. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS:**

Los pacientes que se incluyeron en la **cohorte 1** fueron seleccionados durante la primera visita en la consulta de ORL siguiendo los criterios de inclusión que se enumeran a continuación:

- a) Niños/as de ambos sexos y de edades comprendidas entre los 3-10 años con criterios de adenoamigdalectomía.

Se consideran criterios de adenoamigdalectomía los siguientes (27):

1. *Amigdalitis de repetición* (6 o más episodios de amigdalitis aguda en el último año, o 4 episodios al año en los últimos 2 años, o 3 episodios al año en los últimos 3 años o síntomas persistentes durante al menos un año).
2. *Absceso periamigdalino recurrente* (2 episodios consecutivos de absceso periamigdalino).
3. *Adenitis cervical recurrente* (inflamación aguda de adenopatías cervicales múltiples, fiebre mayor de 38°C y malestar general, ausencia de infección respiratoria baja, coexistencia de infección respiratoria alta o amigdalitis aguda).
4. *Síndrome de Apneas/Hipopneas durante el sueño (SAHS):*
  - 4.1. Presencia de ronquidos nocturnos y apneas presenciadas por los padres junto con hipertrofia adenoamigdalar comprobada por el ORL.
  - 4.2. En caso de discordancia entre la clínica y la exploración observada se solicita una poligrafía cardiorrespiratoria nocturna. Se considera que existe SAHS si el índice de apnea-hipopnea (IAH) es mayor de 3 cada hora, considerándose grave si el IAH es mayor de 10/h. El Grupo de Consenso Español de Síndrome de Apneas/Hipopneas durante el sueño acepta un índice de apneas obstructivas

entre 1 y 3 como línea de corte de normalidad (28).

- b) Seguimiento clínico y analítico en Consultas Externas de Pediatría y ORL del HU Dr. Peset de Valencia.
- c) Consentimiento firmado para su inclusión por los padres y/o tutores.
- d) Seguridad, por parte del investigador, de que el representante legal del sujeto comprende y cumple los requisitos del protocolo.
- e) Posibilidad de contactar por teléfono con el representante legal del paciente.
- f) Disponibilidad del paciente para completar el período de seguimiento.

Los criterios de exclusión para la participación en el estudio fueron:

- a) Enfermedad intercurrente ó infecciosa que pueda influir en los resultados analíticos:
  - Fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , independientemente de la etiología en los 5 ó 7 días previos a la extracción de la analítica basal.
  - Enfermedad aguda (definida como la presencia de signos y síntomas moderados o intensos) en el momento de la selección.
- b) Toma actual o prevista de fármacos inmunosupresores.

- c) Antecedentes de recepción de productos de inmunoglobulinas o transfusiones de sangre o productos derivados de ésta en los últimos seis meses.
- d) Inmunodeficiencia confirmada o presunta.
- e) Antecedente médicos o signos de enfermedad intercurrente o crónica.
- f) No consentimiento de los padres.

Los pacientes correspondientes a la **cohorte 2** (niños/as sanos) fueron seleccionados por médicos especialistas del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset durante la primera visita de niños/as de edades comprendidas entre los 3-10 años que acudían a la consulta sin patología, para valoración prequirúrgica de cirugía programada o con patología banal no relacionada con procesos infecciosos recurrentes.

La organización temporal del estudio se basó en una primera visita o visita basal en la que eran confirmados los criterios de inclusión y exclusión, se procedía a la realización de una anamnesis detallada y una exploración clínica minuciosa, recogiendo los procesos infecciosos de vías altas 12 meses antes de la visita basal y el uso de medicación. En las dos cohortes del estudio se solicitaba una analítica con los parámetros inmunológicos correspondientes que, en el caso de la cohorte 1, correspondía a la analítica basal o prequirúrgica.

Durante la primera visita, además, se informó a los padres/tutores legales de los niños/as del objetivo del estudio, por

escrito, mediante una hoja de información al paciente. Tras comprender correctamente el objetivo del estudio y dar respuesta a las posibles dudas, se procedía a la firma del consentimiento informado (ver anexo 1).

Las visitas de seguimientos fueron programadas únicamente para los pacientes incluidos en la cohorte 1. Tras la cirugía se realizó una exploración física detallada y se solicitaron analíticas de control al mes, a los 3 meses y al año. Por otra parte, se entregaba la hoja de enfermedades tras la adenoamigdalectomía, que los padres/tutores legales se encargaban de cumplimentar con el número de infecciones tanto de vías altas como de cualquier otro tipo que tenían los niños/as en el transcurso del tiempo y la medicación que se les administraba.

Las variables clínicas y analíticas que se recogieron durante la realización del estudio para ambas cohortes, así como la mejoría tras la cirugía de los síntomas que motivaron la indicación quirúrgica fueron registradas en el cuaderno de recogida de datos (CRD) [ver Anexo 2]. Dichas variables se detallan a continuación.

### **5.1.1. DATOS CLÍNICOS:**

#### **5.1.1.1. Anamnesis:**

Se recogieron datos de filiación y demográficos: nombre, apellidos, fecha de nacimiento, sexo, edad y número de historia clínica.

Se interrogó en detalle sobre las siguientes manifestaciones clínicas:

- Amigdalitis de repetición: fiebre > 38°C, linfadenopatías cervicales, exudado purulento amigdalino.
- Absceso periamigdalino recurrente: fiebre, disfagia, odinofagia, sialorrea, trismus, irritabilidad, linfadenopatías cervicales, inflamación de pilar amigdalino anterior con desplazamiento de la amígdala, eritema amigdalino, exudado blanquecino y edema del paladar blando con desviación de la úvula hacia el lado contrario.
- Adenitis cervical recurrente: inflamación aguda de adenopatías cervicales múltiples, fiebre mayor de 38°C y malestar general, ausencia de infección respiratoria baja, coexistencia de infección respiratoria alta o amigdalitis aguda.
- SAHS: cefalea, somnolencia matutina, ronquido nocturno, apneas durante el sueño, sueño inquieto, obstrucción nasal.

### 5.1.1.2. Exploración física

Se realizó una exploración de la cavidad oral, una palpación cervical y una otoscopia convencional a todos los pacientes.

### 5.1.2. **DATOS ANALÍTICOS:**

Se midieron los mismos parámetros analíticos en ambas cohortes mediante una analítica basal/prequirúrgica y 3 de seguimiento para la cohorte 1 y una única analítica para la cohorte 2.

Se obtuvieron muestras de 10 ml de sangre venosa en 2 tubos de 5 ml: uno con EDTA, para la obtención del plasma, y un tubo seco para la obtención del suero.

Las extracciones se realizaron siguiendo el protocolo habitual del centro y por personal especializado. Las muestras fueron derivadas a los Laboratorios de Bioquímica del Hospital Universitario Dr. Peset para realizar las valoraciones de los parámetros bioquímicos de rutina, y a los laboratorios de la Fundación para la Investigación, quienes se encargaron de la valoración de marcadores de inflamación y parámetros experimentales.

### 5.1.2.1. Analítica clínica:

- Hematología y Bioquímica básica.
- Determinación de parámetros de inmunidad humoral: IgG y subclases de IgG, IgA, IgM, IgE.
- Determinación de parámetros de inmunidad celular: poblaciones linfocitarias (CD3, CD4, CD8, CD3/CD8, CD4/CD8).

Estos parámetros se determinaron con el autoanalizador Aeroset de Abbot siguiendo las indicaciones del fabricante.

### 5.1.2.2. Parámetros experimentales: marcadores de inflamación.

- PCR.

- Interleuquinas, tanto proinflamatorias como inmunorreguladoras: IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13
- IFN $\gamma$ .
- TNF- $\alpha$ .
- TGF- $\beta$ .
- ICAM-1.

La PCR se cuantificó por nefelometría cinética, con el nefelómetro Image de Beckman Coulter.

Los marcadores de inflamación (IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) se determinaron mediante los kits de detección simultánea multianalítica (Panel A Fluorokine MAP), ELISA R&D Systems Europe UK, con la tecnología x MAP Luminex 200 (Luminex Corporation, Austin, EEUU) para el TGF- $\beta$ .

La molécula de adhesión ICAM-1 y la IL-13 se determinaron por métodos de ELISA convencionales.

### **5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

En el cálculo del tamaño muestral se aceptó un riesgo ó error tipo I de 0.05, y deseamos un poder estadístico de 90% para detectar si existen diferencias significativas. Con estos cálculos, el número de sujetos, aceptando un 10% de pérdidas, sería de 58 (29 en cada grupo).

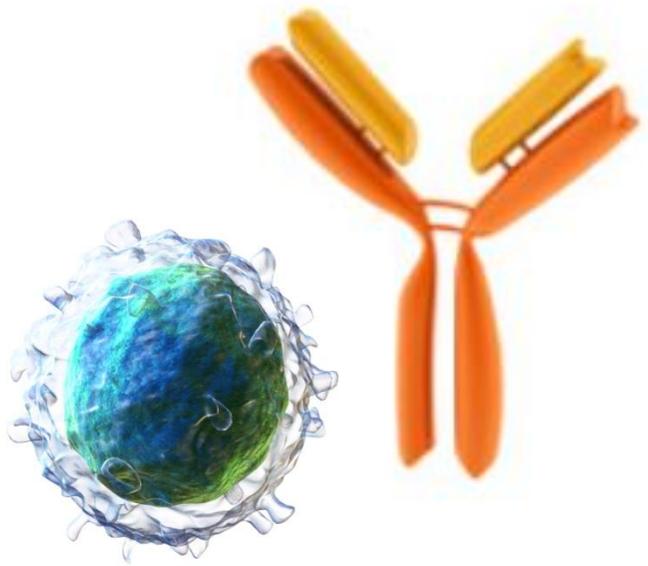
Se comprobó la distribución normal de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors.

Para el tratamiento estadístico de las variables no normales se realizaron transformaciones logarítmicas.

La comparación entre grupos se realizó mediante el test de Mann-Whitney. Para la comparación de la evolución temporal en el grupo activo se utilizó la prueba de Friedman, mientras que las diferencias de estos valores respecto al basal se analizó mediante la prueba de Wilcoxon.

Los resultados obtenidos de la comparación de las muestras se expresaron con un intervalo de confianza al 95%. Las diferencias observadas entre los grupos comparados se consideraron significativas con un nivel de significación del 5% [ $p < 0,05$  ( $\alpha = 0,05$ )].

Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el software proporcionado por el programa SPSS 15.0 para Windows versión en español y por el programa Microsoft Excel 2007. La gestión de las referencias bibliográficas se realizó con el software Zotero versión 3.0.11.



---

## 6. RESULTADOS



## 6. RESULTADOS

### 6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

#### 6.1.1. Características demográficas de la muestra:

Se han estudiado un total de 58 niños distribuidos en dos cohortes, 29 de ellos intervenidos de adenoamigdalectomía teniendo en cuenta las indicaciones quirúrgicas del Documento de Consenso entre la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervicofacial y la Asociación Española de Pediatría del año 2006 así como el Consenso Nacional del año 2005 sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del sueño, cuando se trataba de niños con sospecha clínica de este síndrome. La cohorte de niños sanos corresponde a 29 niños sin adenoiditis o amigdalitis de repetición y sin historia de ronquido nocturno o hábito de respiración bucal. El período de estudio se ha extendido desde mayo de 2012 hasta junio de 2014.

#### 6.1.1.1. Características de la cohorte de niños adenoamigdalectomizados (grupo activo):

De los 29 pacientes estudiados, 14 son niños y 15 son niñas (48.2% y 51.7% respectivamente). La edad media es de 4.2 años con una desviación estándar (DS) de  $\pm 1.4$  años y un rango de 3 a 8 años.

En el Gráfico 1 se detalla la distribución por edad y sexo de la muestra de niños adenoamigdalectomizados.

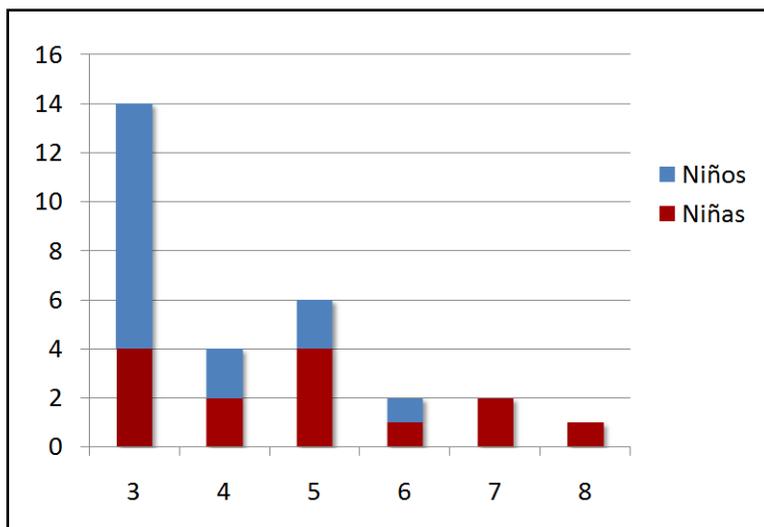


Gráfico 1.: distribución de la cohorte de niños adenoamigdalectomizados según la edad (en el momento de la inclusión en el estudio) y el sexo.

El peso medio de los niños, así como la talla y sus variaciones durante el tiempo de seguimiento se reflejan en la tabla 3.

Tabla 3.: valores medios del peso y la talla de los niños al momento de la inclusión en el estudio (basal) y durante el seguimiento		
	<b>Peso <math>\pm</math> DS en Kg.</b>	<b>Talla <math>\pm</math> DS en cm.</b>
<b>Basal</b>	21.1 $\pm$ 7.04	109 $\pm$ 10
<b>Mes 1</b>	20.7 $\pm$ 6.3	111 $\pm$ 11
<b>Mes 3</b>	23.6 $\pm$ 8.0	114 $\pm$ 10
<b>Mes 12</b>	23.5 $\pm$ 6.8	115 $\pm$ 10

El origen étnico caucásico es el predominante en la muestra y corresponde a 21 niños (72,4%). 5 niños (17.2%) son de origen oriental y 3 (10.3%) son latinoamericanos.

Las características clínicas determinaron la inclusión en el estudio; de los niños con patología a nivel del anillo de Waldeyer, 10 (34.4%) presentaban amigdalitis crónica, otros 10 (34.4%) se valoraron por presentar sospecha clínica de SAHS y un grupo de 9 niños (31.1%) tenía manifestaciones de ambas enfermedades.

La distribución de las manifestaciones clínicas de los niños antes de la adenoamigdalectomía se detalla en la tabla 4.

Tabla 4.: Distribución de las manifestaciones clínicas previas a la adenoamigdalectomía.		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Ronquido ó rinolalia</b>	27	93.1%
<b>Respiración oral continua</b>	22	75.8%
<b>Apneas</b>	19	65.5%
<b>Amigdalitis de repetición</b>	19	65.5%
<b>Sueño inquieto</b>	12	41.3%
<b>Mucosidad purulenta durante el año</b>	10	34.4%
<b>Otitis media serosa crónica</b>	6	20.6%
<b>Hiperactividad diurna</b>	3	10.3%
<b>Somnolencia diurna</b>	2	6.9%

Los niños de esta cohorte presentaron distintos grados de hipertrofia amigdalar, predominando los que tenían amígdalas grado 3 (el 65.5%) sobre el grado 2 ó 4, como se puede observar en el gráfico 2.

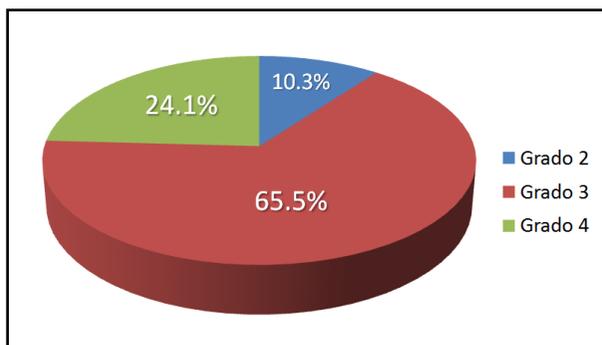


Gráfico 2.: Distribución del grado de hipertrofia amigdalar en la cohorte de niños adenoamigdalectomizados.

#### [6.1.1.2. Características de la cohorte de niños sanos \(grupo control\):](#)

De los 29 pacientes, 13 son niños y 16 son niñas (44.8% y 55.1% respectivamente). La edad media es de 5 años (DS  $\pm$  1.9 años) y un rango de 3 a 9 años. En el gráfico 3 se detalla la distribución por edad y sexo en la muestra de niños sanos.

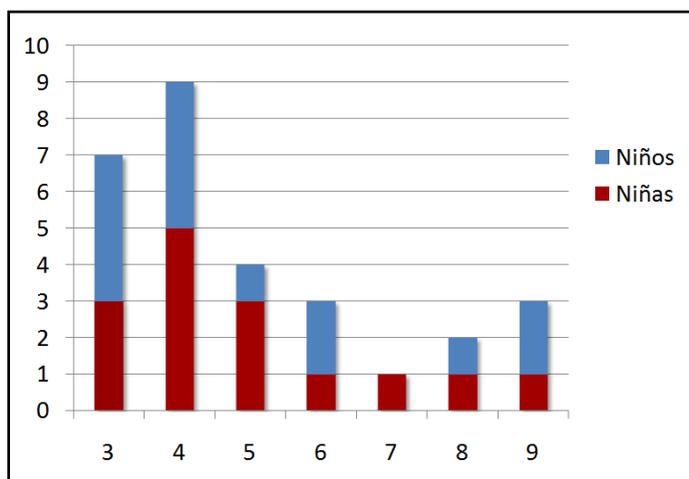


Gráfico 3.: distribución de la cohorte de niños sanos según la edad (en el momento de la inclusión en el estudio) y el sexo.

El peso medio de los niños en el momento de la inclusión en el estudio era 20.6 Kg. (DS  $\pm$  7). La talla media era 109 cm. (DS  $\pm$  14)

De forma análoga a la cohorte de niños adenoamigdalectomizados, el origen étnico caucásico es el predominante en la muestra y corresponde a 25 niños (86,2%). 2 niños (6.8%) son de origen oriental y 2 (6.8%) son latinoamericanos.

## 6.2. ANÁLISIS BIVARIANTE:

### 6.2.1. Estudio de los parámetros de inmunidad en el grupo control versus el grupo activo al inicio del estudio:

Para determinar si el estado inmunológico basal de los niños del grupo activo difería del grupo control, se compararon en los valores analíticos de la inmunidad humoral y celular en ambos. Los resultados del análisis se muestran en las siguientes tablas.

6.2.1.1. Inmunidad humoral:

Como se puede observar en la tabla 5, los valores medios de todas las inmunoglobulinas estudiadas en la analítica basal eran mayores en el grupo activo respecto al grupo control, aunque en ningún caso estuvieron por encima de los niveles considerados normales. Estos resultados sólo fueron estadísticamente significativos para la **IgM**.

Tabla 5.: Valores de las inmunoglobulinas ( <i>en mg/dL</i> ): grupo control versus valores basales del grupo activo.			
	Grupo control (n=29)	Grupo activo (n=29)	p*
<b>IgE total</b>	94,6 (123,3)	99,8 (176,5)	0,273
<b>IgG</b>	991,4 (284,8)	1104,6 (487,7)	0,228
<b>IgG1</b>	727,9 (201,7)	755 (179)	0,479
<b>IgG2</b>	146,2 (71,3)	132,1 (71,2)	0,155
<b>IgG3</b>	41,9 (22,5)	42,5 (18,2)	0,524
<b>IgG4</b>	37,4 (47,7)	24,1 (23,8)	0,427
<b>IgA</b>	83,4 (35,8)	98,3 (54,4)	0,308
<b>IgM</b>	83,2 (31,3)	101,1 (37,1)	0,028
*Mediante test de Mann-Whitney. Los valores se expresan con la media (DS).			

### 6.2.1.2. Inmunidad celular:

En el estudio de los leucocitos, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios basales de **eosinófilos**, los cuales eran mayores en el grupo control respecto al grupo activo pero sin sobrepasar el límite superior del rango normal ( $0,00-0,70 \times 10^9/L$ ).

Tabla 6.: Valores basales de leucocitos: grupo control versus valores basales del grupo activo. <i>Expresado en células <math>\times 10^9/L</math></i>			
	Grupo control (n=29)	Grupo activo (n=29)	p*
<b>Neutrófilos</b>	4,34 (2,41)	3,46 (1,46)	0,253
<b>Linfocitos</b>	3,28 (1,32)	3,55 (0,94)	0,096
<b>Eosinófilos</b>	0,41 (0,24)	0,22 (0,15)	0,003
*Mediante test de Mann-Whitney. Los valores se expresan con la media (DS).			

Tabla 7.: Valores basales de las subpoblaciones de células T: grupo control versus valores basales del grupo activo. <i>Expresado en células/<math>\mu L</math></i>			
	Grupo control (n=29)	Grupo activo (n=29)	p*
<b>CD3+</b>	2359 (728)	2334 (714)	0,414
<b>CD4+</b>	1358 (607)	1327 (437)	0,846
<b>CD8+</b>	891 (441)	971 (400)	0,253
*Mediante test de Mann-Whitney. Los valores se expresan con la media (DS).			

### 6.2.1.3. Marcadores de inflamación y proteínas de fase

#### aguda:

Analíticamente, los niños del grupo activo presentaban niveles significativamente mayores de una gran cantidad de marcadores de inflamación (**IL-1, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , ICAM-1**). Sin embargo, la **IL-4** era mayor en el grupo control (diferencia estadísticamente significativa).

En la tabla 8 se reflejan los parámetros estudiados detallando aquellos cuya diferencia fue estadísticamente significativa.

Tabla 8.: Marcadores de inflamación y proteínas de fase aguda: grupo control versus valores basales del grupo activo.			
	Grupo control (n=29)	Grupo activo (n=29)	p*
<b>PCR (mg/L)</b>	1,48 (1,85)	4,21 (5,98)	0,025
<b>IL-1 (pg/mL)</b>	4,60 (6,68)	6,13 (15,88)	0,045
<b>IL-4 (pg/mL)</b>	4,70 (9,92)	3,16 (11,48)	0,002
<b>IL-5 (pg/mL)</b>	2,67 (6,79)	4,63 (14,15)	0,876
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	2,42 (4,81)	22,46 (96,52)	0,856
<b>IL-10 (pg/mL)</b>	1,67 (6,02)	6,03 (10)	0,036
<b>IL-13 (pg/mL)</b>	0,10 (0,10)	0,12 (0,12)	0,717
<b>IFN<math>\gamma</math> (UI/mL)</b>	14,6 (24,4)	81,1 (154,6)	0,030
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/mL)</b>	12,3 (7,9)	23,9 (29,9)	0,004
<b>TGF-<math>\beta</math> (ng/mL)</b>	4,79 (1,28)	4,60 (1,16)	0,714
<b>ICAM-1 (ng/mL)</b>	349 (113)	406 (92)	0,036
*Mediante test de Mann-Whitney. Los valores se expresan con la media (DS).			

### 6.2.2. Resultados analíticos de los parámetros de inmunidad en el seguimiento del grupo activo (estudio longitudinal):

Los niños del grupo activo fueron valorados tras la cirugía desde el punto de vista clínico y analítico. La evolución de los parámetros que definen el estado inmunológico humoral y celular, así como los marcadores de inflamación y proteínas de fase aguda al mes, tres meses y al año de la cirugía se resume en las siguientes tablas:

#### 6.2.2.1. Inmunidad humoral:

	Basal	1 mes	3 meses	12 meses
<b>IgE total</b>	99,8 (176,5)	56,6 (69,7) <sup>a</sup>	88,8 (149,8)	101,6 (172,4)
<b>IgG</b>	1104,6 (487,7)	963 (189)	977 (250)	952 (194)
<b>IgG1</b>	755 (179)	670 (112)	679 (139)	686 (164)
<b>IgG2</b>	132,1 (71,2)	122 (64) <sup>a</sup>	126 (61)	132 (69)
<b>IgG3</b>	42,5 (18,2)	38,9 (17,0)	37,1 (15,9) <sup>a</sup>	40,0 (15,9)
<b>IgG4</b>	24,1 (23,8)	22,5 (20,3)	25,1 (21,3)	24,5 (23,4)
<b>IgA</b>	98,3 (54,4)	93,9 (55,7)	84,0 (47,5) <sup>b</sup>	75,7 (39,1) <sup>c</sup>
<b>IgM</b>	101,1 (37,1)	102,4(41,4)	105,3 (54,2)	94,9 (35,8)

<sup>a</sup> p<0,05; <sup>b</sup> p<0,01; <sup>c</sup> p<0,0001  
Los valores se expresan con la media (DS).

A continuación se representa gráficamente la evolución de la mediana de los parámetros de inmunidad humoral.

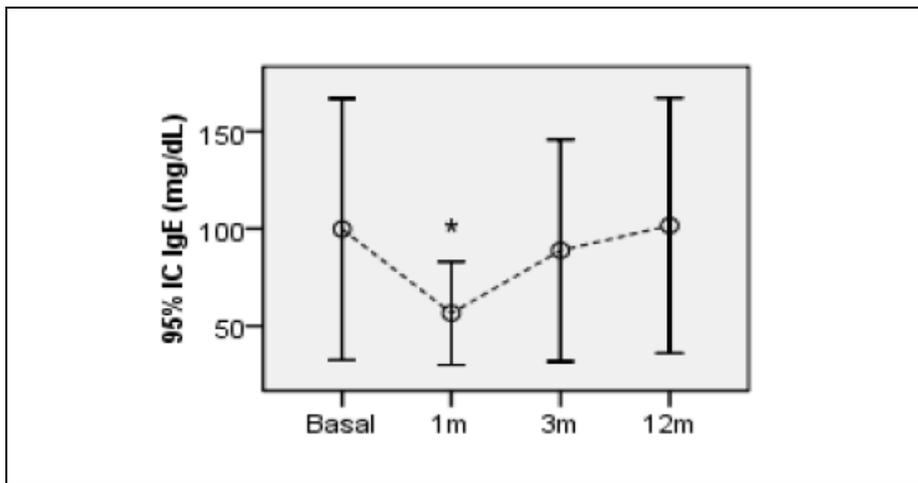


Gráfico 4.: evolución de la **IgE**. (\* $p < 0,05$ )

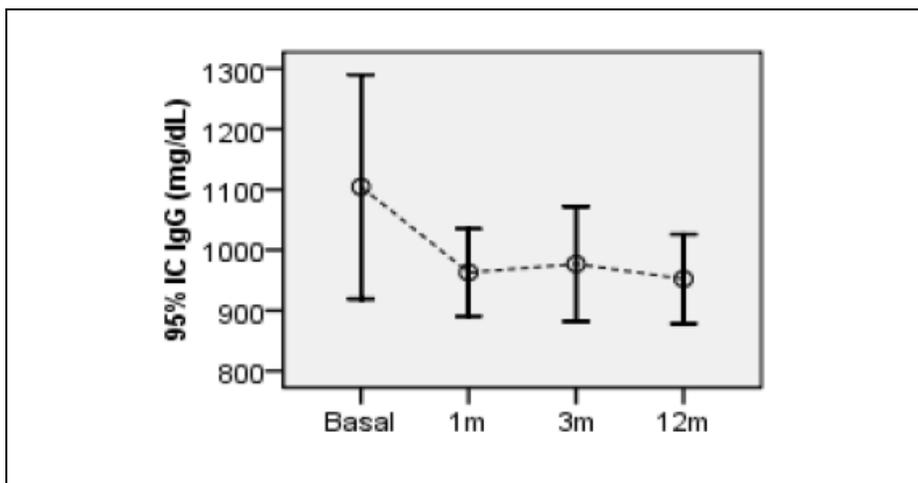


Gráfico 5.: evolución de la **IgG**. (\* $p < 0,05$ )

## 6. RESULTADOS

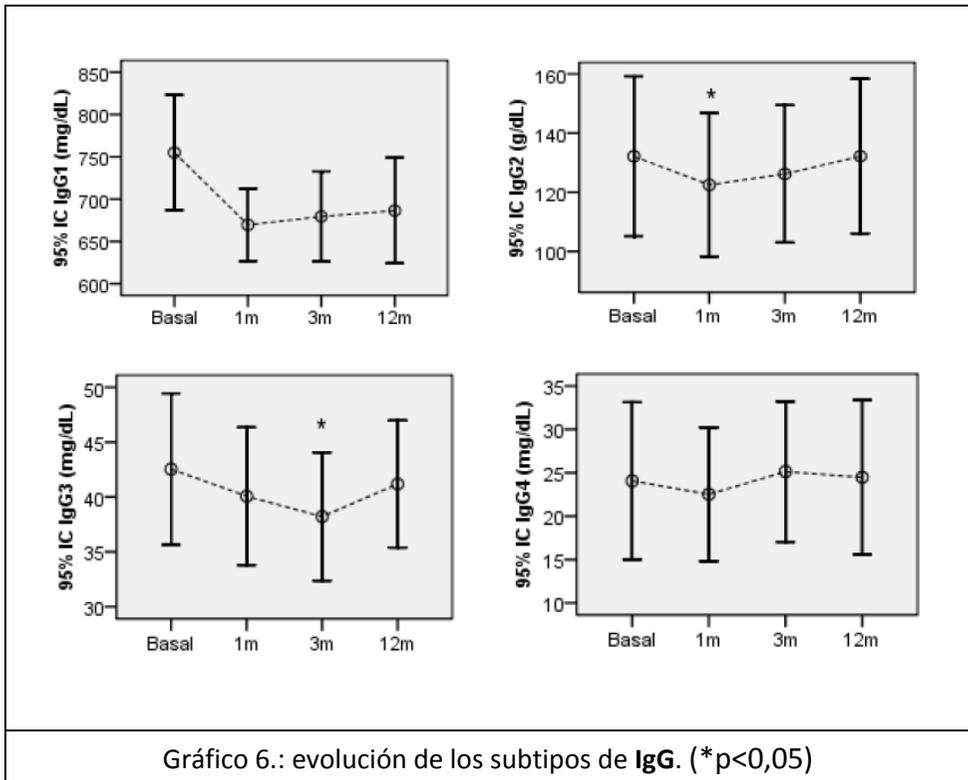


Gráfico 6.: evolución de los subtipos de IgG. (\*p<0,05)

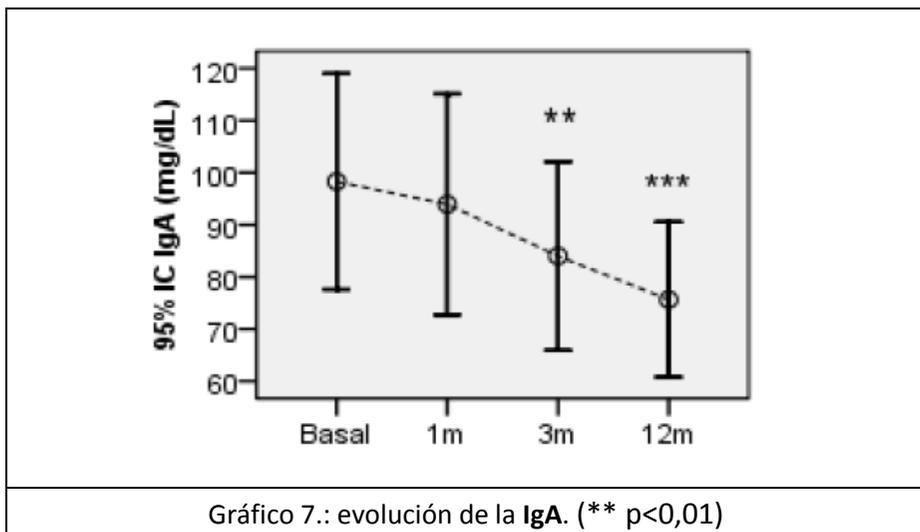
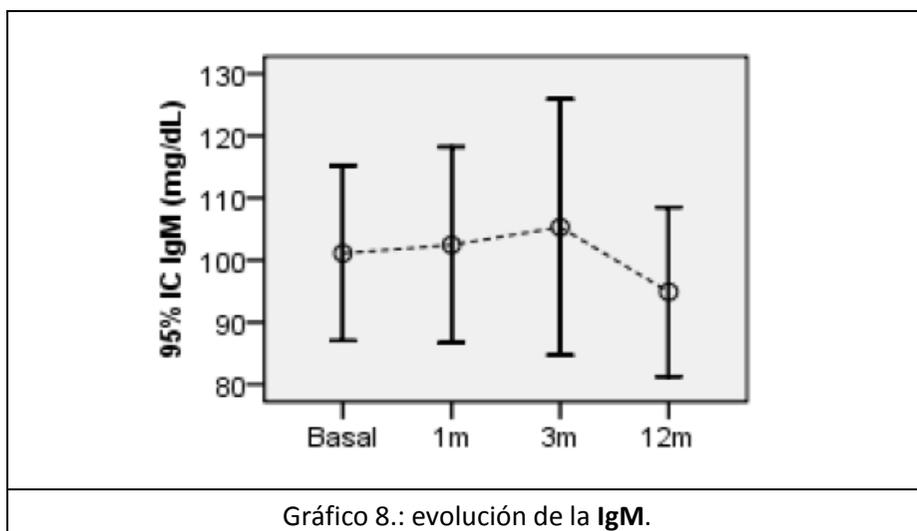


Gráfico 7.: evolución de la IgA. (\*\* p<0,01)



#### 6.2.2.2. Inmunidad celular:

En la evolución de la inmunidad celular, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros estudiados a los doce meses de la cirugía respecto a los valores basales. Los resultados se detallan en las siguientes tablas.

	Basal	1 mes	3 meses	12 meses	P*
<b>Neutrófilos</b>	3,46 (1,46)	3,41 (1,56)	3,25 (1,59)	3,21 (1,01)	0,956
<b>Linfocitos</b>	3,55 (0,94)	3,44 (1,19)	3,73 (1,66)	3,47 (1,48)	0,502
<b>Eosinófilos</b>	0,22 (0,15)	0,30 (0,21)	0,24 (0,16)	0,35 (0,35)	0,120

\*Diferencias en la serie temporal mediante la prueba de Friedman. Los valores se expresan con la media (DS).

Tabla 11.: Evolución de las subpoblaciones de células T. <i>Expresado en células/<math>\mu</math>L</i>					
	Basal	1 mes	3 meses	12 meses	P*
<b>CD3+</b>	2334 (714)	2417 (839)	2576 (1253)	2413 (1036)	0,778
<b>CD4+</b>	1327 (437)	1337 (555)	1359 (569)	1338 (621)	0,884
<b>CD8+</b>	971 (400)	924 (377)	1072 (793)	958 (470)	0,475
*Diferencias en la serie temporal mediante la prueba de Friedman. Los valores se expresan con la media (DS).					

#### 6.2.2.3. Marcadores de inflamación y proteínas de fase aguda:

El único parámetro que fue significativamente mayor al año de la cirugía respecto al análisis preoperatorio fue la **IL-4**. Los valores de **PCR** descendieron respecto al valor basal al mes de la cirugía, siendo este resultado estadísticamente significativo. De igual manera, el **TNF- $\alpha$**  presentó un descenso estadísticamente significativo al mes de la cirugía que se mantuvo a los doce meses, momento en el cual los valores de **ICAM-1** e **IFN $\gamma$**  fueron también significativamente menores respecto al valor basal.

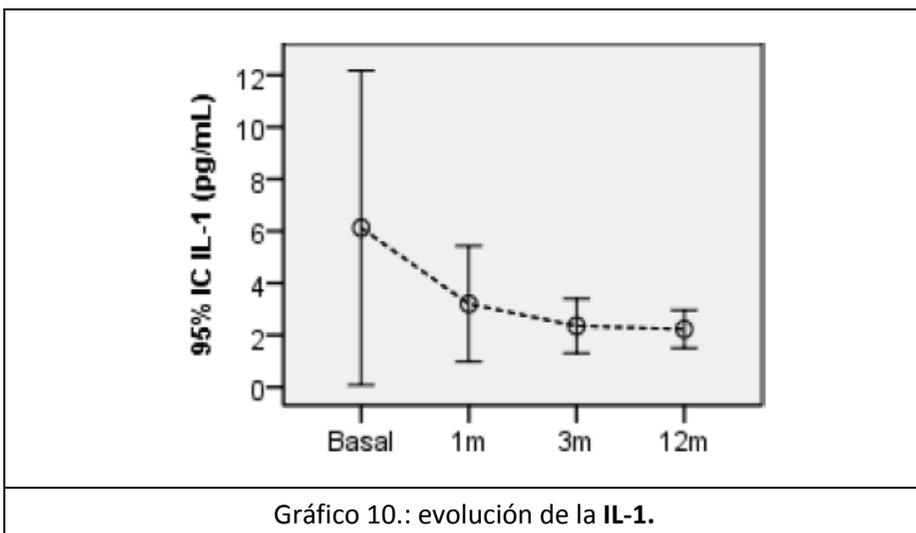
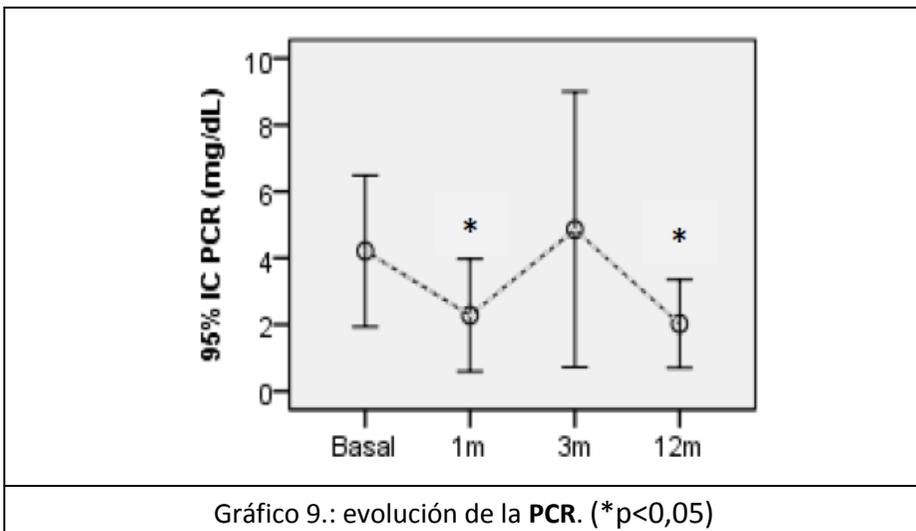
6. RESULTADOS

Tabla 12.: Evolución de los marcadores de inflamación y proteínas de fase aguda. Se detallan las diferencias estadísticamente significativas respecto al valor basal mediante la prueba de Wilcoxon.

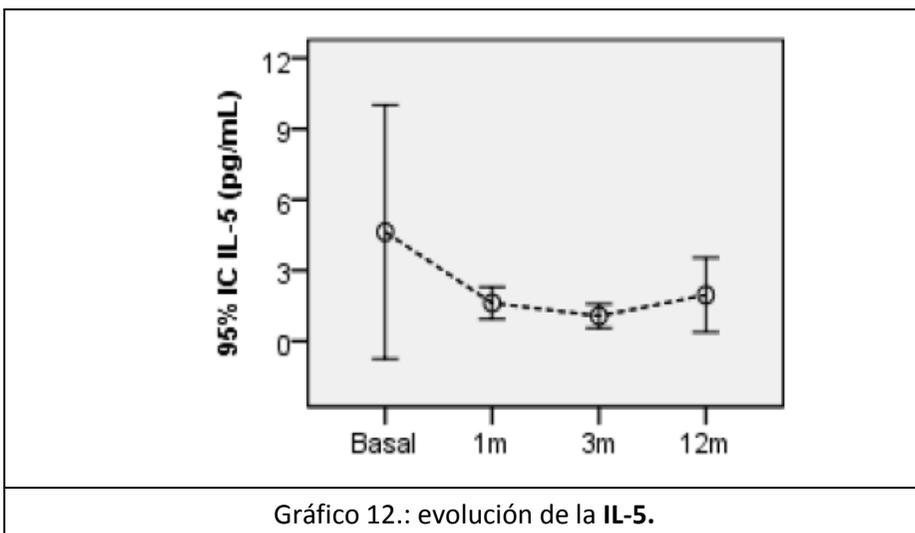
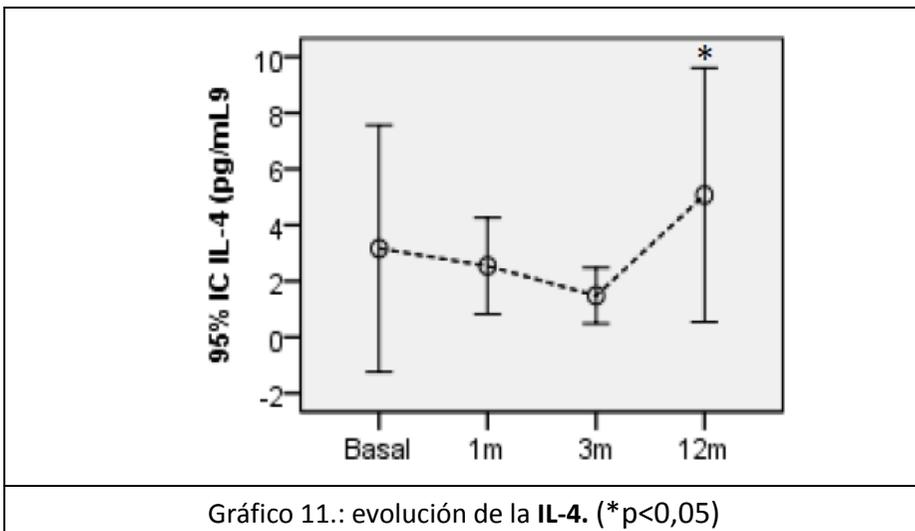
	Basal	1 mes	3 meses	12 meses
<b>PCR</b> (mg/L)	4,21 (6,13)	2,28 (4,44) <sup>a</sup>	4,86 (10,88)	1,76 (3,06) <sup>a</sup>
<b>IL-1</b> (pg/mL)	6,13 (15,88)	3,2 (5,8)	2,4 (2,8)	2,2 (1,9)
<b>IL-4</b> (pg/mL)	3,16 (11,48)	2,5 (4,5)	1,5 (2,6)	5,1 (12,1) <sup>a</sup>
<b>IL-5</b> (pg/mL)	4,63 (14,15)	1,6 (1,8)	1,1 (1,3)	1,9 (4,1)
<b>IL-6</b> (pg/mL)	22,5 (96,5)	29,8 (97,5) <sup>b</sup>	11,4 (37,3)	13,1 (43,3)
<b>IL-10</b> (pg/mL)	6,03 (10)	6,1 (11,1)	8,2 (18,8)	2,7 (2,7)
<b>IL-13</b> (pg/mL)	0,12 (0,12)	0,20 (0,35)	0,10 (0,17)	0,09 (0,12)
<b>IFN<math>\gamma</math></b> (UI/mL)	81,1 (154,6)	65,2 (114,4)	35,5 (58,8)	45,0 (90,8) <sup>a</sup>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> (pg/mL)	23,9 (29,9)	12,3 (3,0) <sup>b</sup>	13,5 (6,1) <sup>b</sup>	13,4 (5,3) <sup>c</sup>
<b>TGF-<math>\beta</math></b> (ng/mL)	4,60 (1,16)	4,3 (1,7)	3,9 (1,5)	3,9 (1,8)
<b>ICAM-1</b> (ng/mL)	406 (92)	370 (135)	354 (157)	333 (124) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p<0,05; <sup>b</sup> p<0,01; <sup>c</sup> p<0,0001  
 Los valores se expresan con la media (DS).

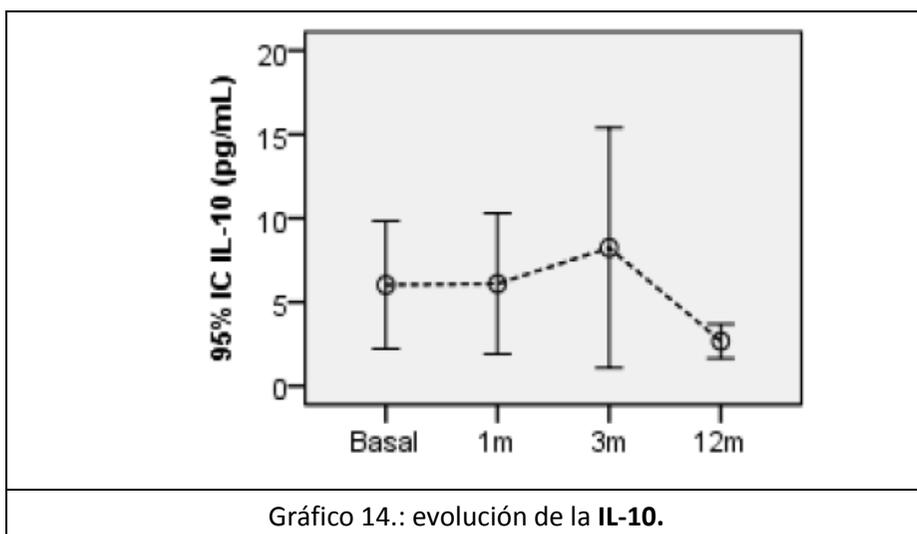
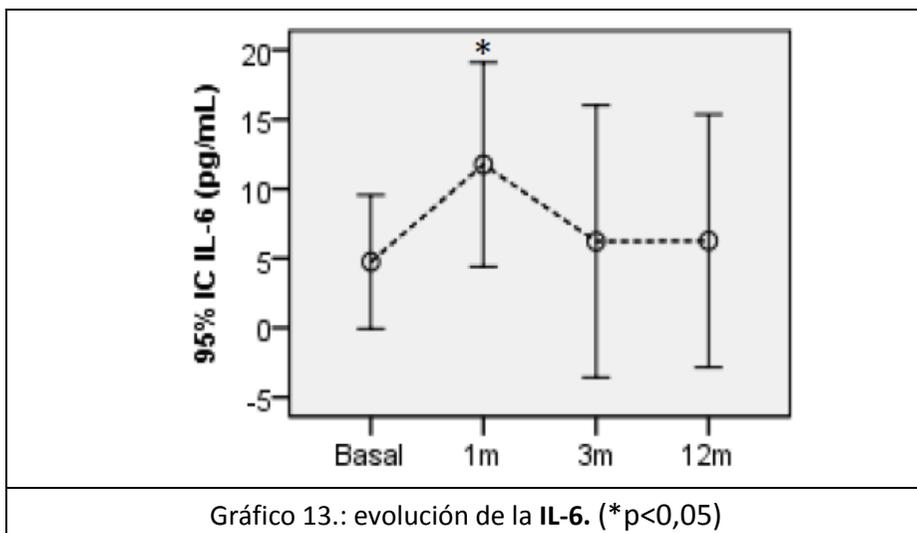
A continuación se representa gráficamente la evolución de la mediana de los marcadores de inflamación y proteínas de fase aguda.

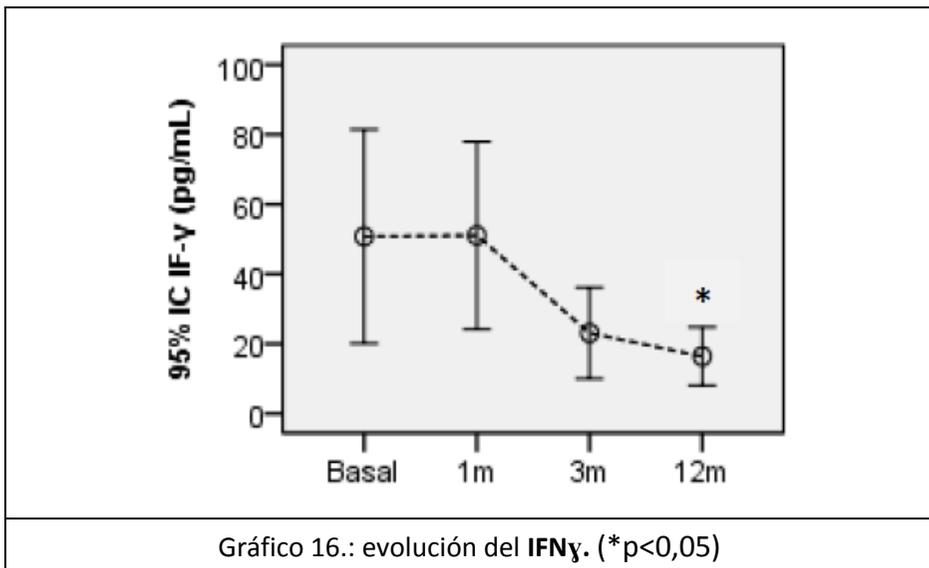
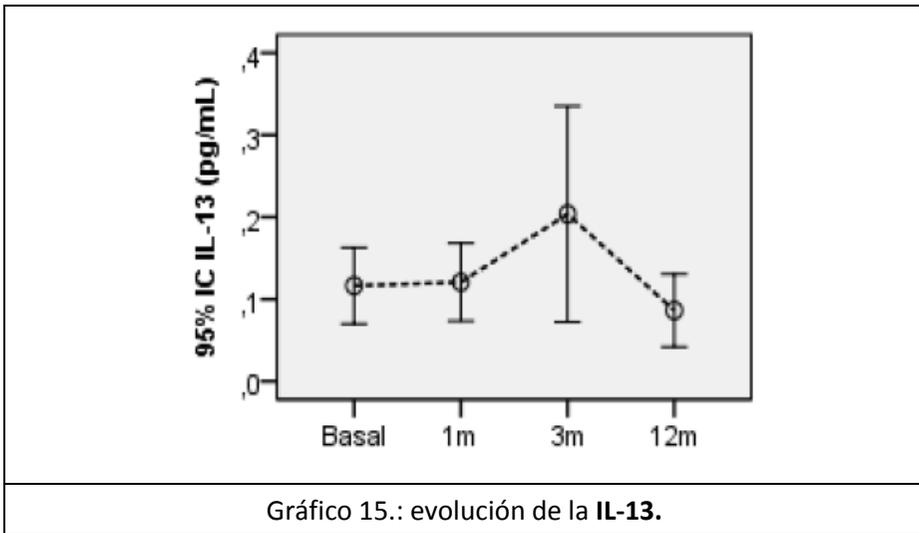


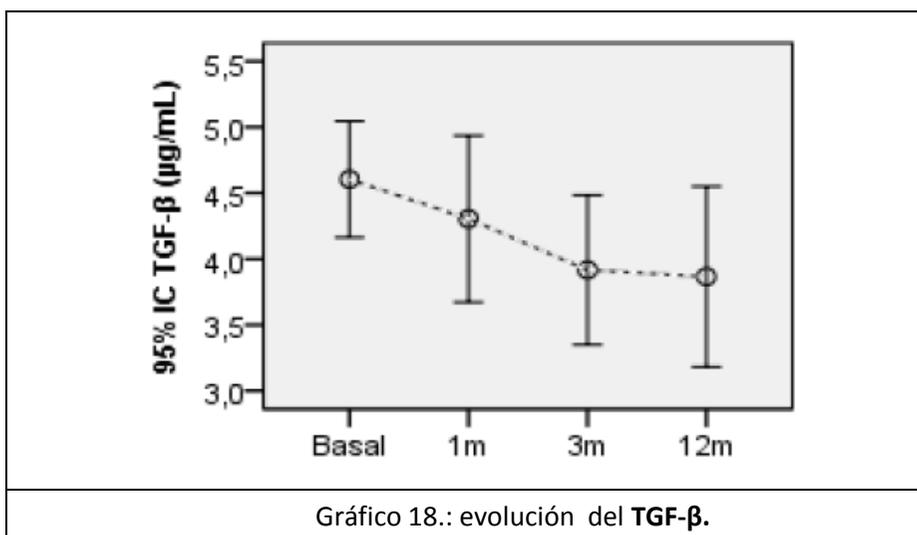
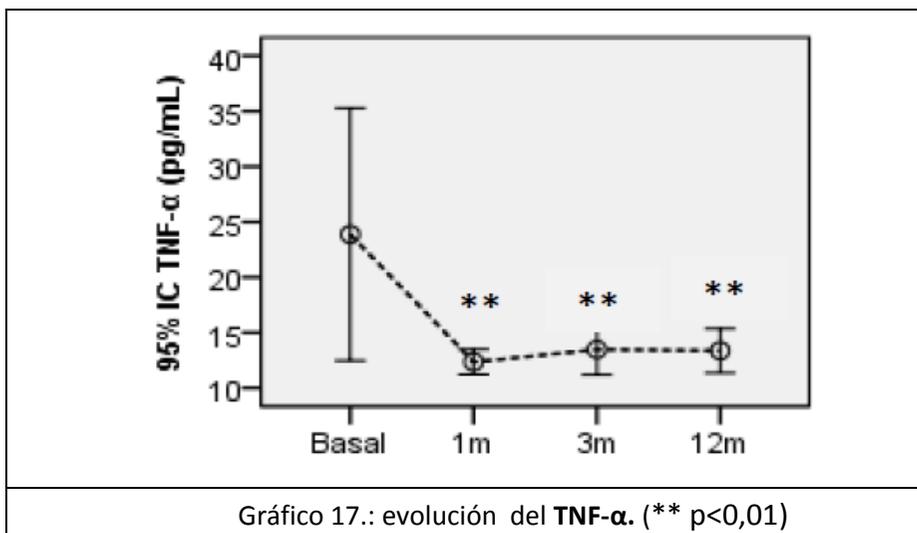
## 6. RESULTADOS

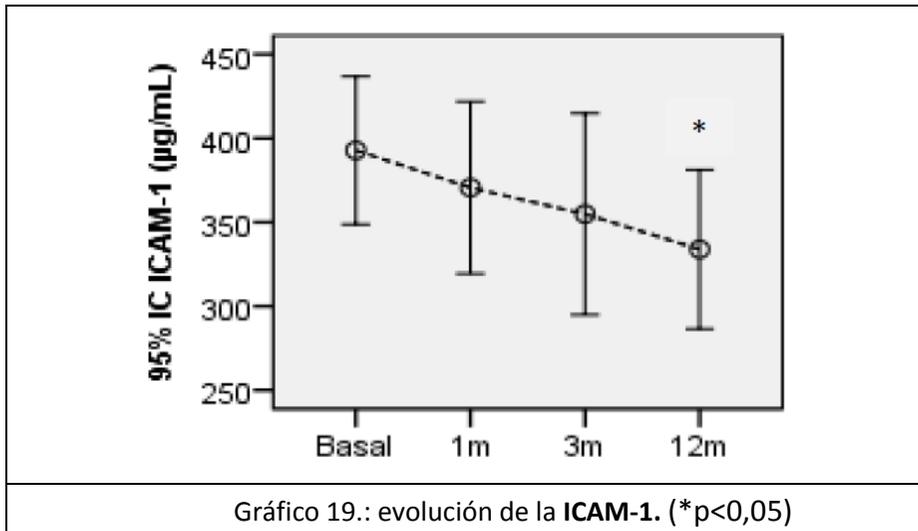


## 6. RESULTADOS









### 6.2.3. Resultados analíticos de los parámetros de inmunidad del grupo control en el momento basal versus el grupo activo a los doce meses de evolución:

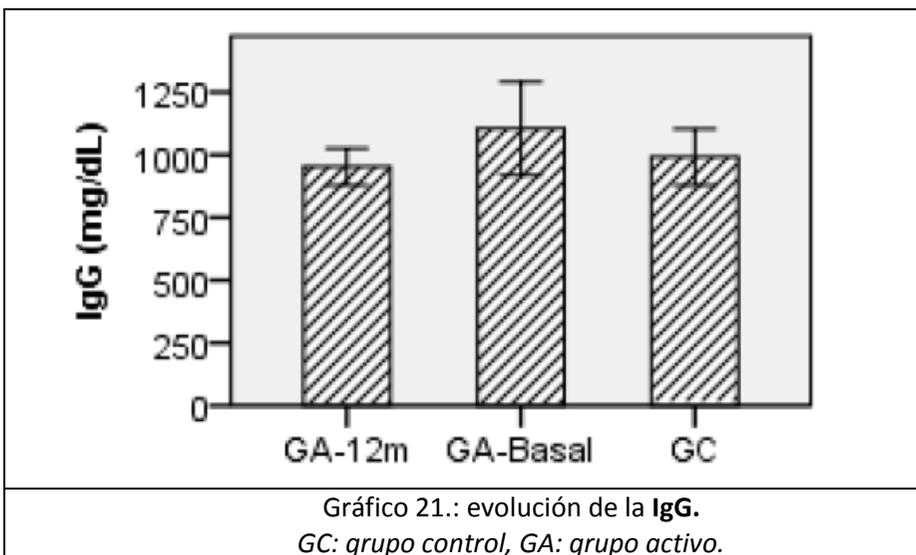
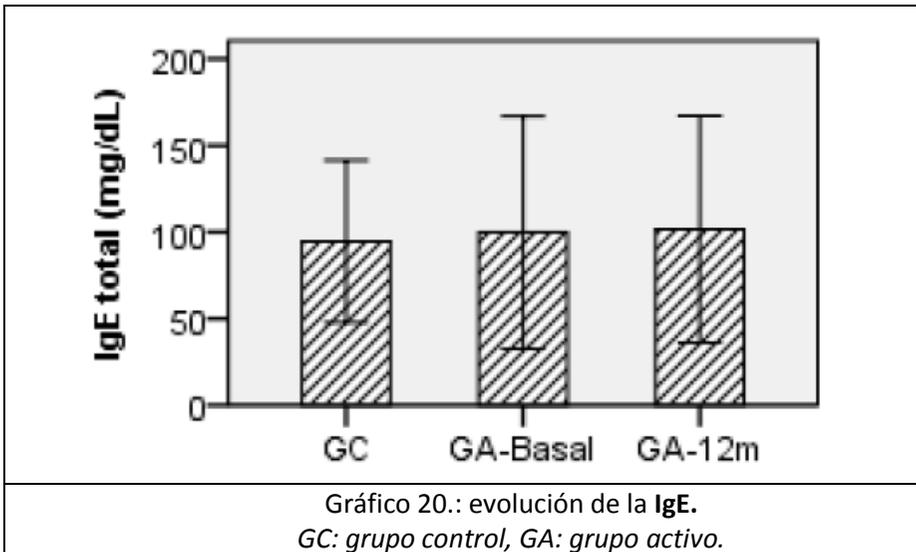
Para una mejor valoración del estado inmunológico de los niños del grupo control en relación a los niños adenoamigdalectomizados a largo plazo, se realizaron determinaciones analíticas al año de la cirugía en este último grupo.

En las siguientes tablas se presenta el análisis estadístico resultado de la comparación de ambos grupos, pudiendo objetivar que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de inmunidad humoral y celular entre los niños operados y los sanos.

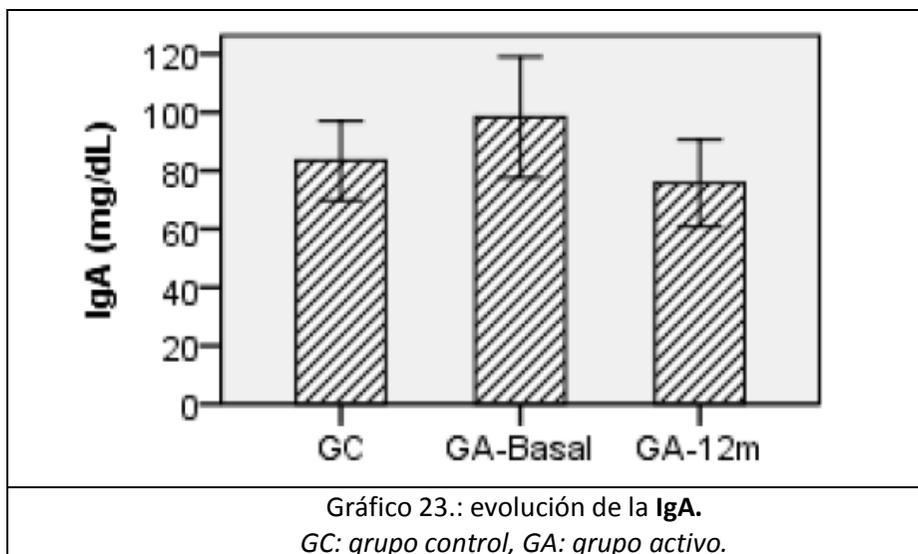
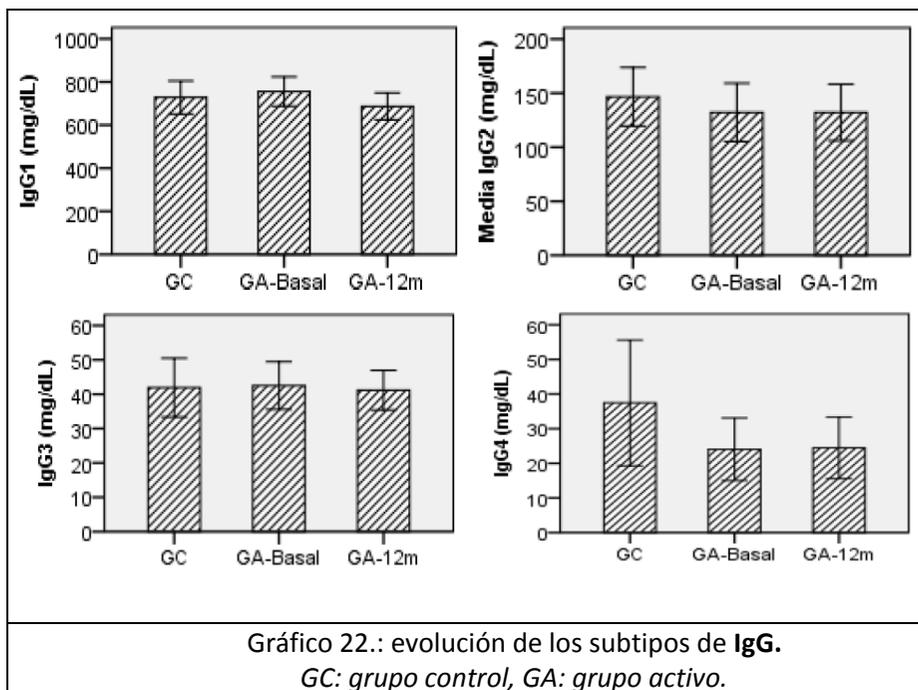
A continuación de las tablas se representa mediante gráficos la comparación de la media de los valores de los parámetros inmunitarios en la analítica basal de los niños del grupo activo frente a los obtenidos a los doce meses y en el grupo control (\* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ).

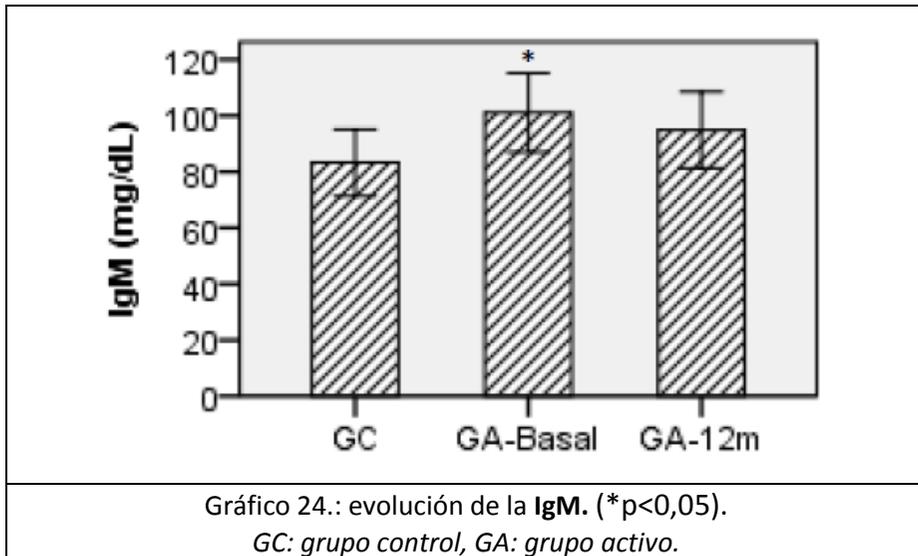
### 6.2.3.1. Inmunidad humoral:

Tabla 13.: Valores de las inmunoglobulinas ( <i>en mg/dL</i> ): grupo control y grupo activo a los 12 meses.			
	Grupo control (n=29)	Grupo activo (n=29)	p*
<b>IgE total</b>	94,6 (123,3)	101,6 (172,4)	0,514
<b>IgG</b>	991,4 (284,8)	952 (194)	0,972
<b>IgG1</b>	727,9 (201,7)	686 (164)	0,544
<b>IgG2</b>	146,2 (71,3)	132 (69)	0,166
<b>IgG3</b>	41,9 (22,5)	40,0 (15,9)	0,646
<b>IgG4</b>	37,4 (47,7)	24,5 (23,4)	0,559
<b>IgA</b>	83,4 (35,8)	75,7 (39,1)	0,388
<b>IgM</b>	83,2 (31,3)	94,9 (35,8)	0,276
*Mediante test de Mann-Whitney. Los valores se expresan con la media (DS).			



## 6. RESULTADOS





6.2.3.2. Inmunidad celular:

Tabla 14.: Valores de leucocitos: grupo control y grupo activo a los 12 meses. *Expresado en células x10<sup>9</sup>/L*

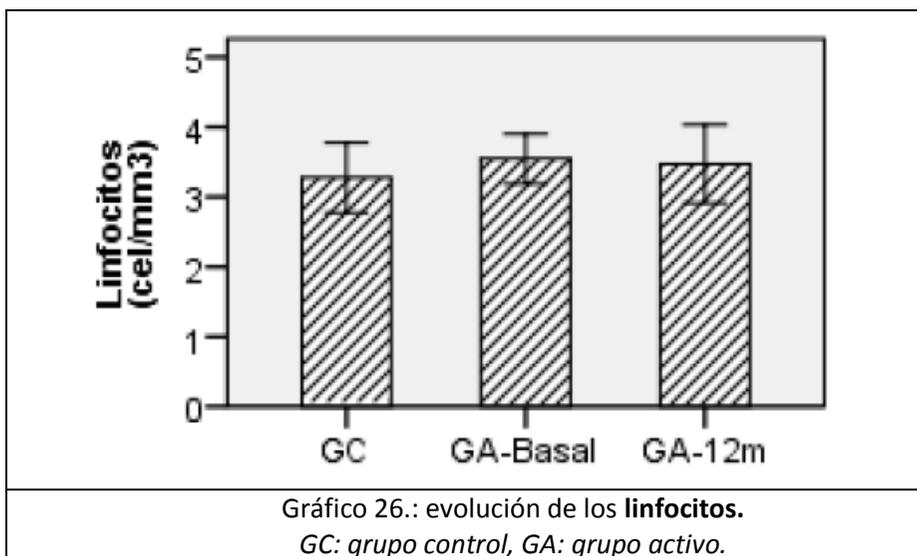
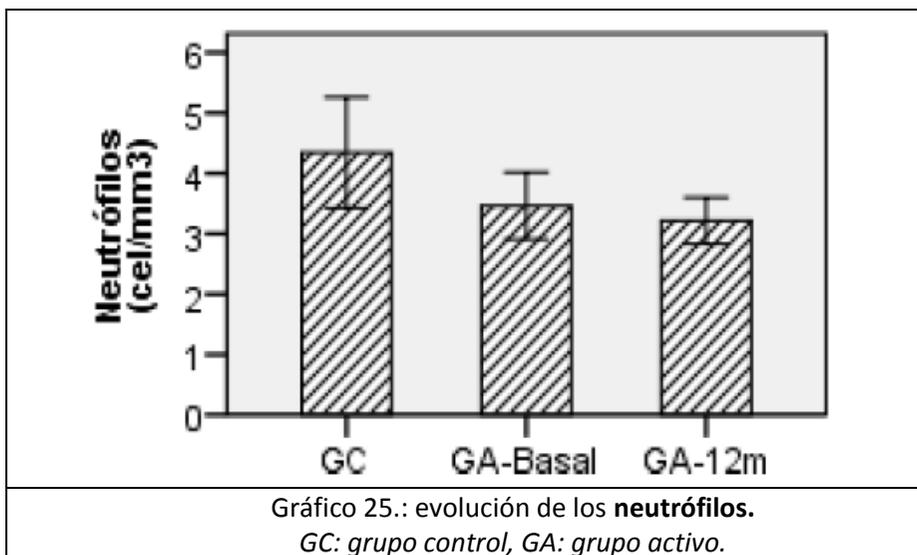
	Grupo control (n=29)	Grupo activo (n=29)	p*
<b>Neutrófilos</b>	4,34 (2,41)	3,21 (1,01)	0,090
<b>Linfocitos</b>	3,28 (1,32)	3,47 (1,48)	0,816
<b>Eosinófilos</b>	0,41 (0,24)	0,35 (0,35)	0,171

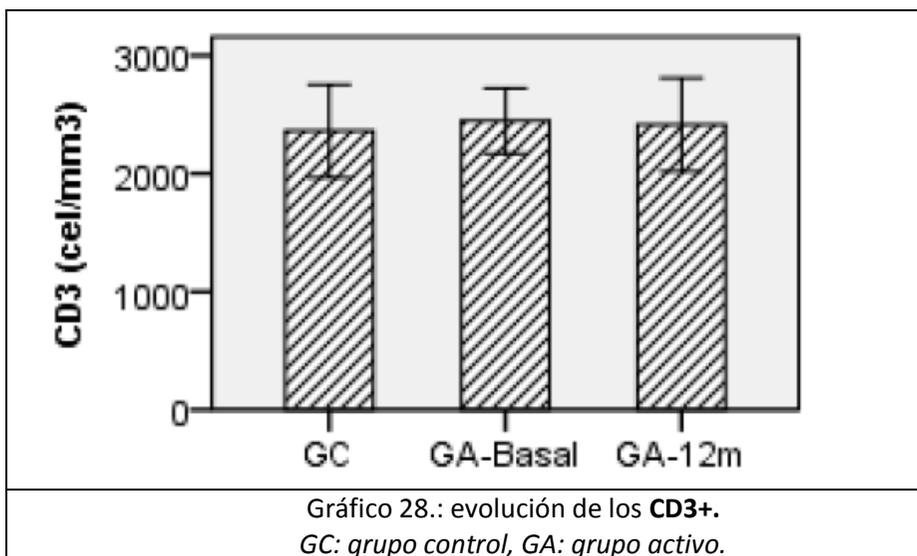
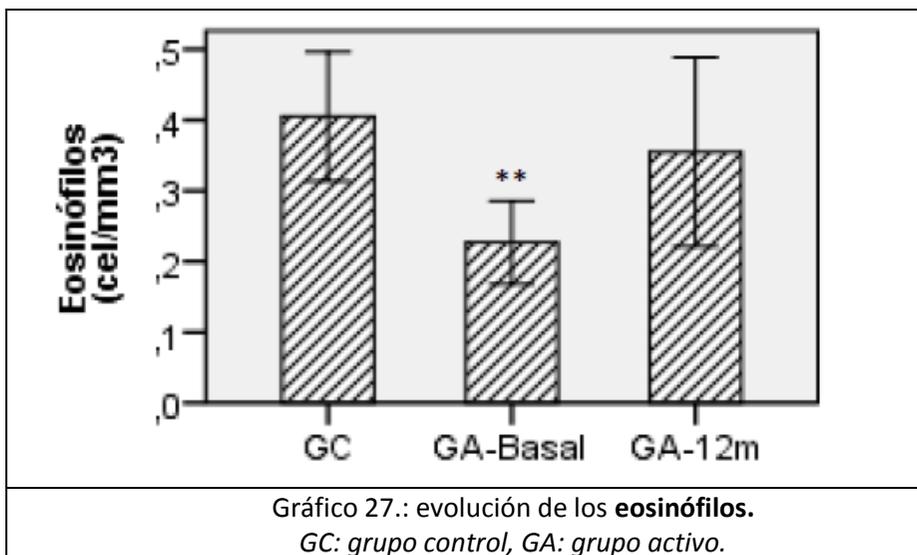
\*Mediante test de Mann-Whitney.  
Los valores se expresan con la media (DS).

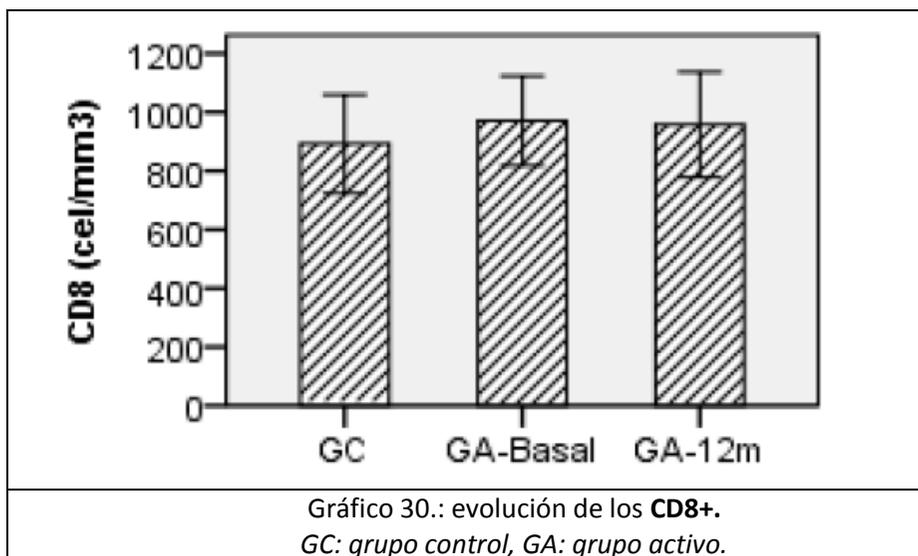
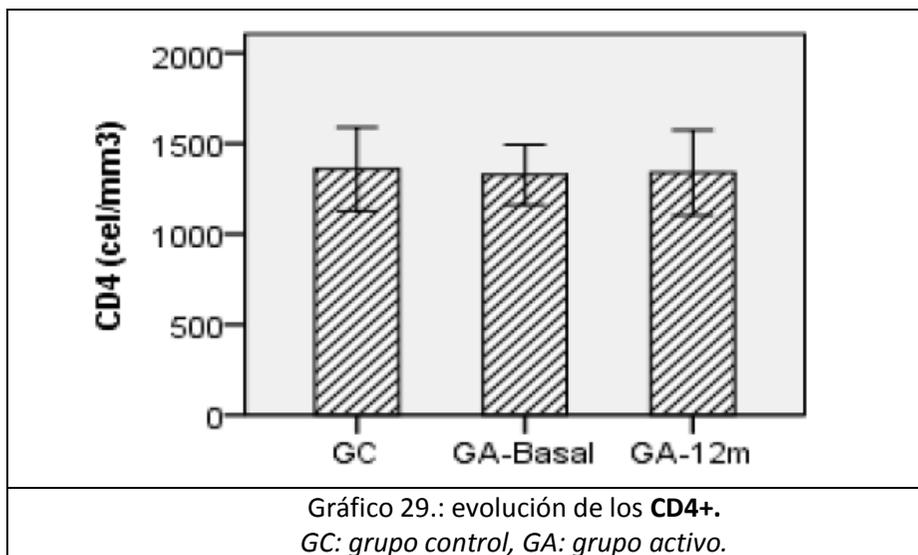
Tabla 15.: Valores de las subpoblaciones de células T: grupo control y grupo activo a los 12 meses. *Expresado en células/μL*

	Grupo control (n=29)	Grupo activo (n=29)	p*
<b>CD3+</b>	2359 (728)	2413 (1036)	0,944
<b>CD4+</b>	1358 (607)	1338 (621)	0,560
<b>CD8+</b>	891 (441)	958 (470)	0,576

\*Mediante test de Mann-Whitney.  
Los valores se expresan con la media (DS).







6.2.3.3. Marcadores de inflamación y proteínas de faseaguda:

Los marcadores de inflamación cuyo descenso en los niños operados fue estadísticamente significativo respecto a los del grupo control fueron la **IL-1, IL-4 y TGF- $\beta$** . En la tabla 16 se expone el resultado estadístico de la comparación detallando los parámetros significativos.

Tabla 16.: Evolución de los marcadores de inflamación y proteínas de fase aguda. Grupo control y grupo activo a los 12 meses.			
	Grupo control (n=29)	Grupo activo (n=29)	p*
<b>PCR (mg/L)</b>	2,73 (5,56)	1,76 (3,06)	0,375
<b>IL-1 (pg/mL)</b>	4,60 (6,68)	2,2 (1,9)	0,018
<b>IL-4 (pg/mL)</b>	4,70 (9,92)	5,1 (12,1)	0,040
<b>IL-5 (pg/mL)</b>	2,67 (6,79)	1,9 (4,1)	0,988
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	2,42 (4,81)	13,1 (43,3)	0,816
<b>IL-10 (pg/mL)</b>	1,67 (6,02)	2,7 (2,7)	0,175
<b>IL-13 (pg/mL)</b>	0,10 (0,10)	0,09 (0,12)	0,210
<b>IFN<math>\gamma</math> (UI/mL)</b>	14,6 (24,4)	45,0 (90,8)	0,621
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/mL)</b>	12,3 (7,9)	13,4 (5,3)	0,116
<b>TGF-<math>\beta</math> (ng/mL)</b>	4,79 (1,28)	3,9 (1,8)	0,027
<b>ICAM-1 (ng/mL)</b>	349 (113)	333 (124)	0,322
*Mediante test de Mann-Whitney. Los valores se expresan con la media (DS).			

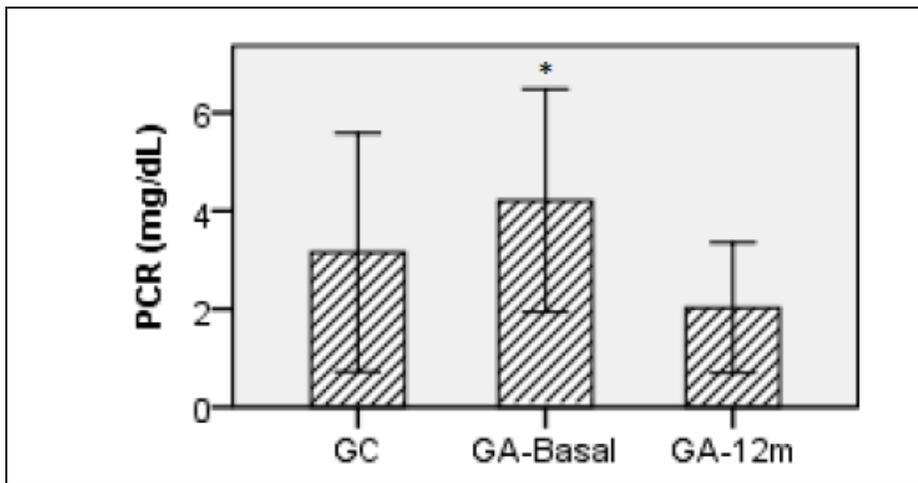


Gráfico 31.: evolución de la PCR. (\*p<0,05).  
GC: grupo control, GA: grupo activo.

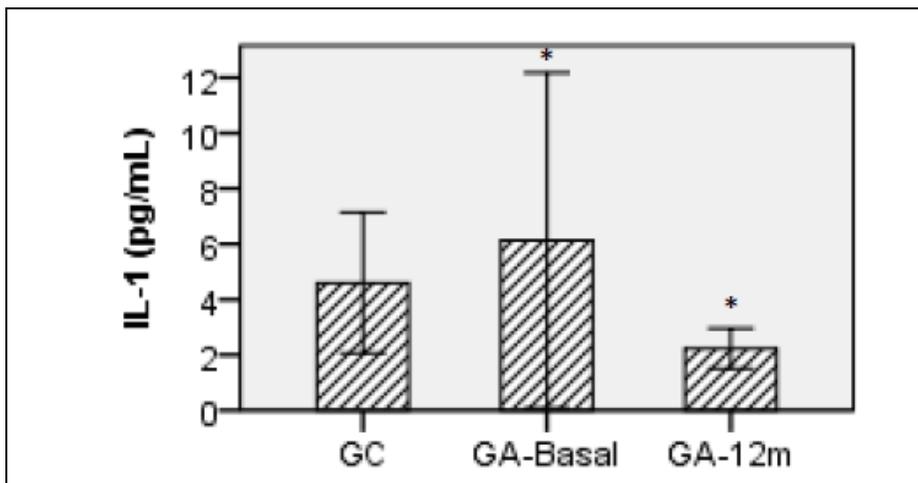
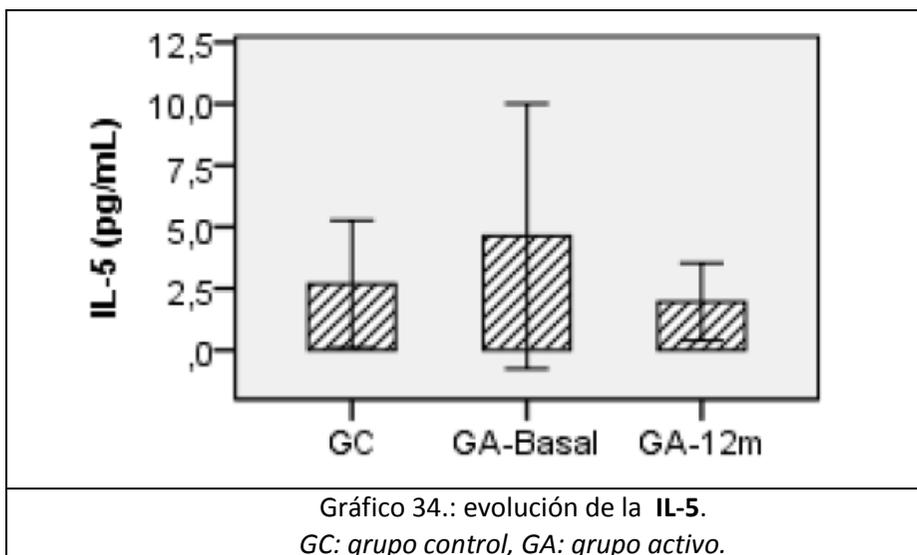
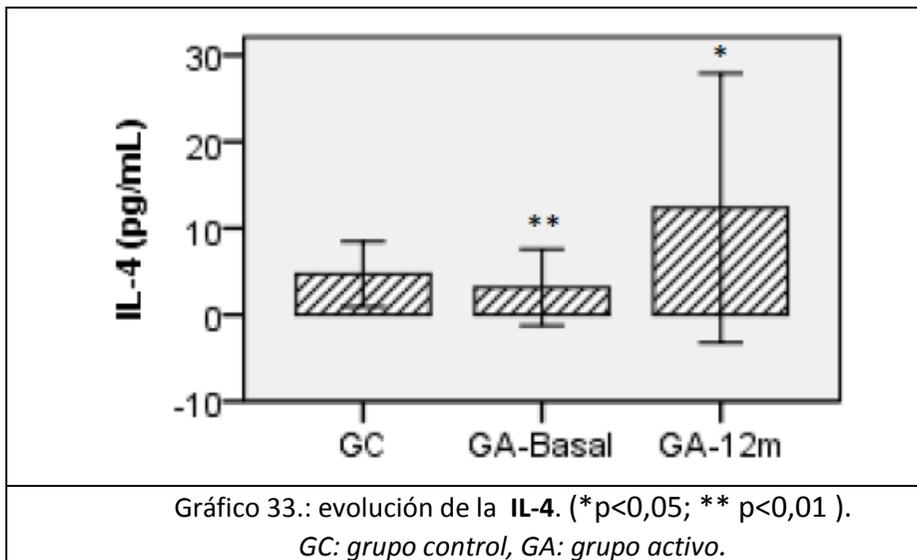
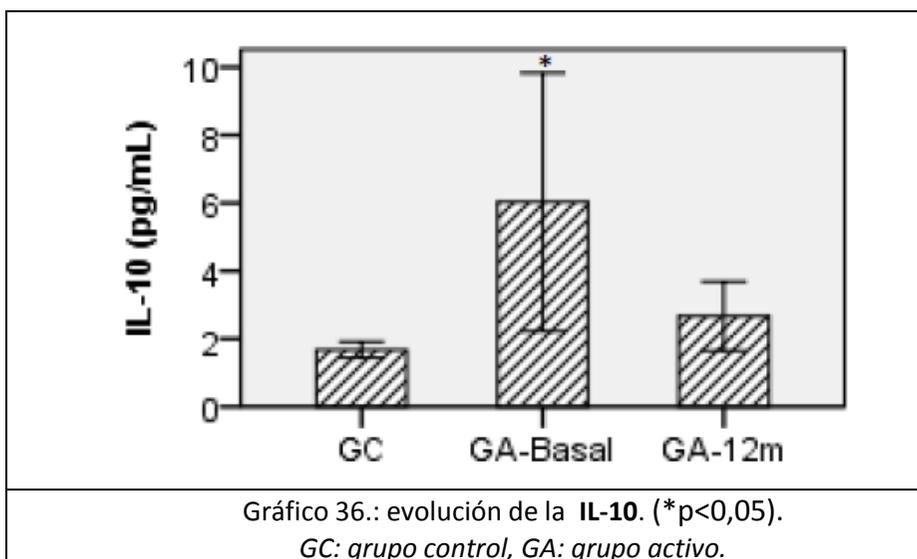
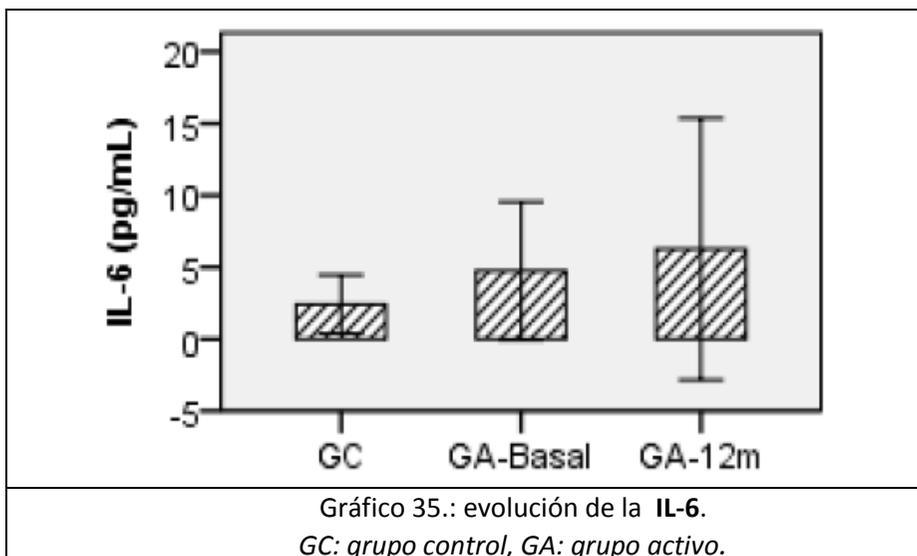
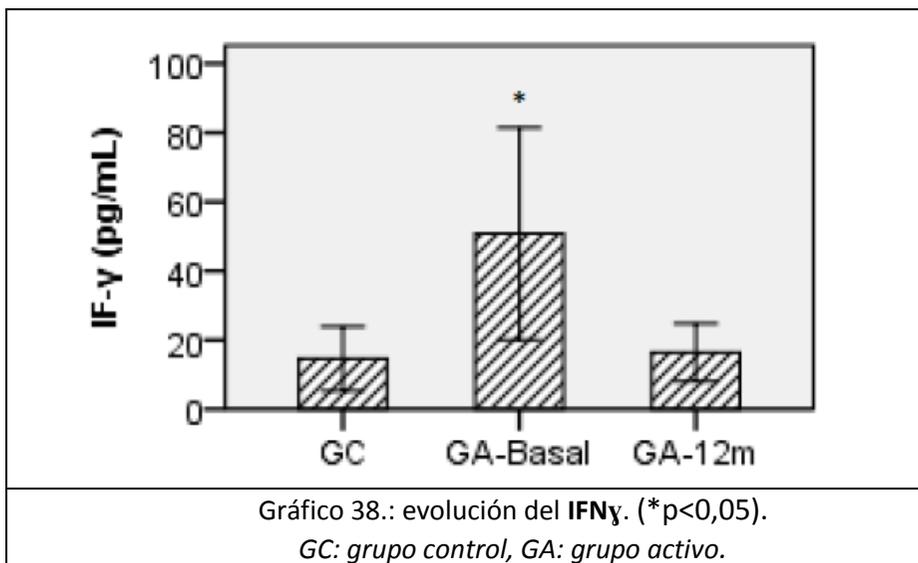
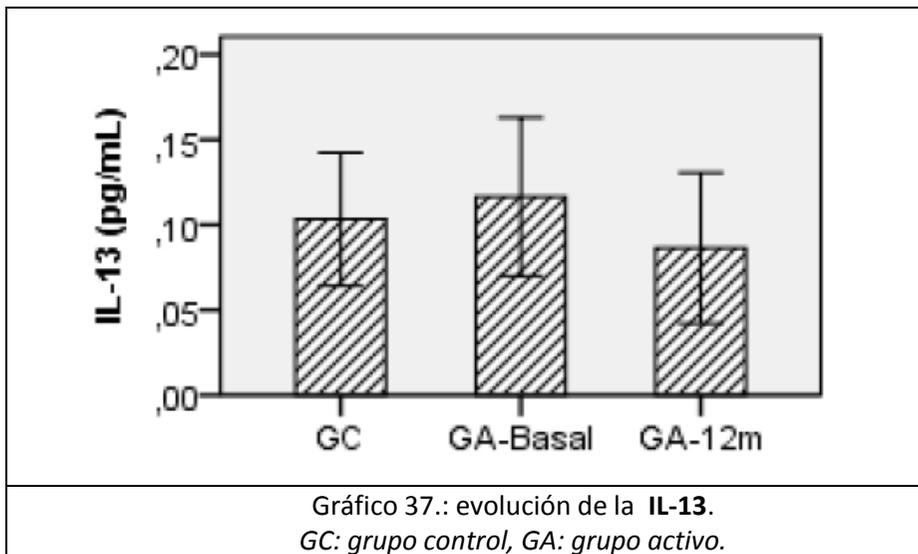


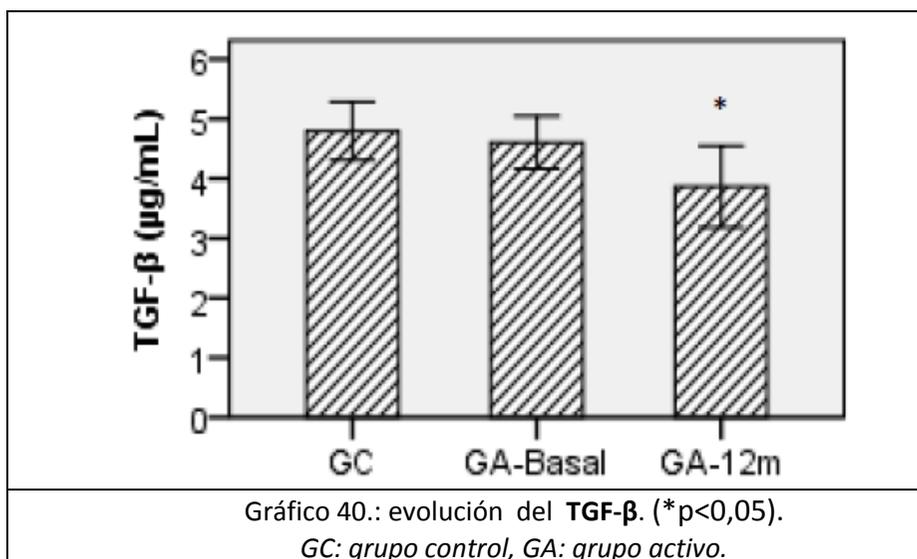
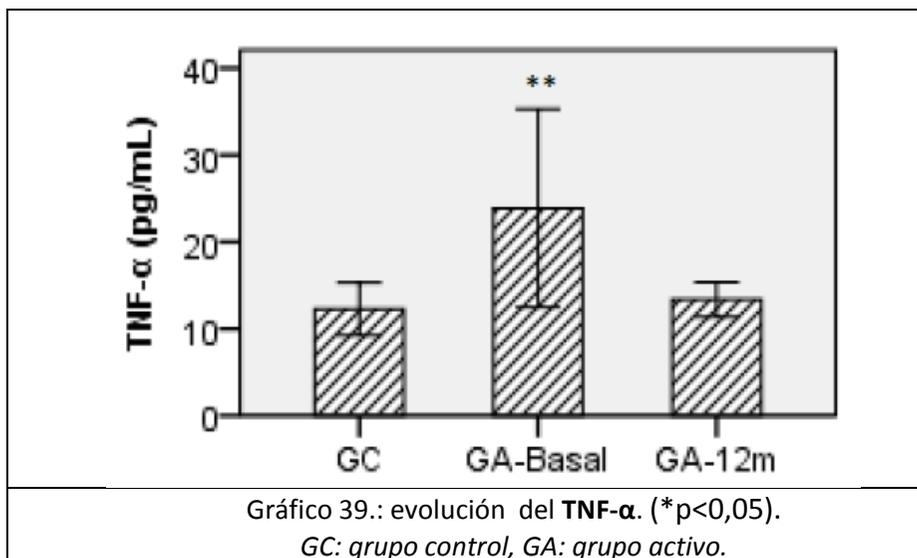
Gráfico 32.: evolución de la IL-1. (\*p<0,05).  
GC: grupo control, GA: grupo activo.

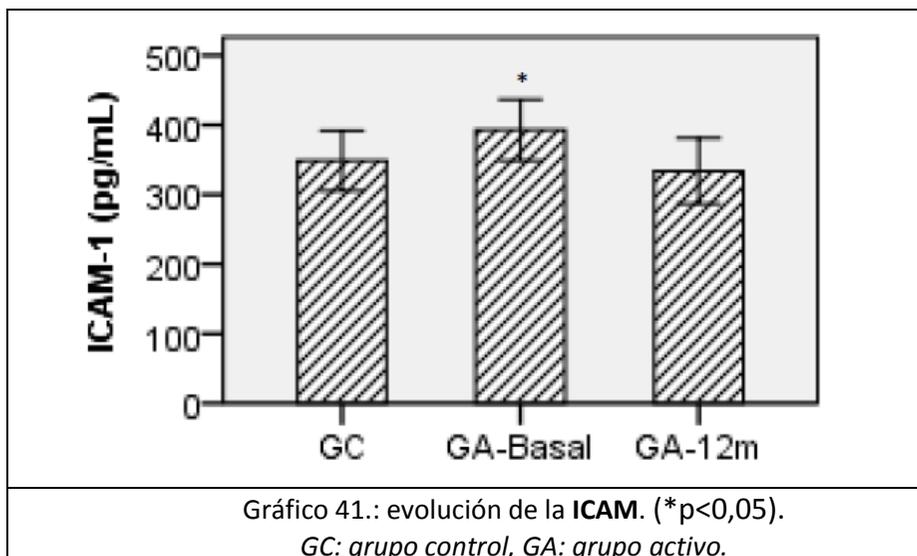
6. RESULTADOS











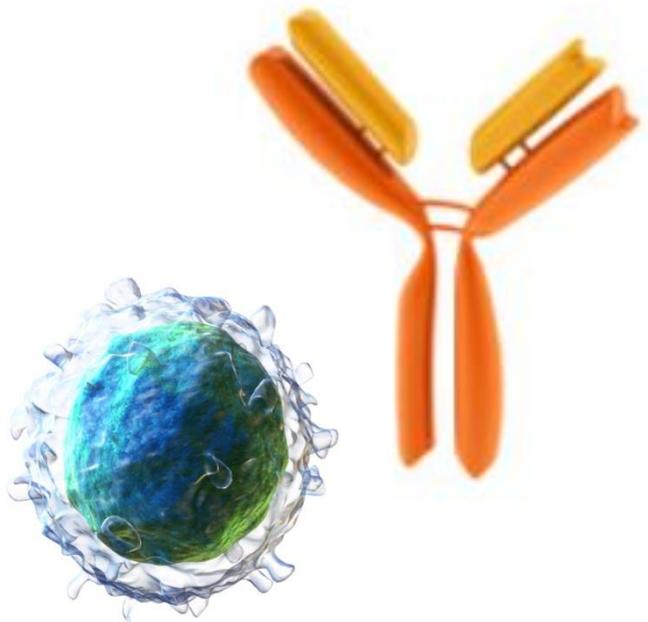
### 6.3 OBSERVACIONES CLÍNICAS:

Tras la cirugía, todos los niños con amigdalitis de repetición y/o SAHS mejoraron su situación clínica basal. En la valoración al seguimiento, la manifestación clínica más frecuente fueron los episodios de resfriado común durante los meses de invierno en una frecuencia que no resultó llamativa respecto a los niños sanos. Dichos episodios se trataron con AINES de uso habitual y Mucolíticos. Un niño sufrió una neumonía en el período de los tres primeros meses tras la cirugía requiriendo ingreso hospitalario y tratamiento antibiótico intravenoso. Otras manifestaciones clínicas de carácter infeccioso, todas ellas con una frecuencia de aparición baja, fueron: otitis media aguda, gastroenteritis y conjuntivitis.

## 6. RESULTADOS

Como se puede observar en la tabla 17, los niños adenoamigdalectomizados mejoraron de forma significativa sus síntomas tras la cirugía. Respecto a los síntomas “hiperactividad diurna” y “somnolencia”, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 17.: Evolución de los síntomas de SAHS al año de la cirugía en los niños del grupo activo. Los valores se expresan con la media (DS).			
	Basal (n=29)	Post (n=29)	p*
<b>Ronquido o rinolalia (si/no)</b>	27/2	0/29	0,0001
<b>Apneas (si/no)</b>	20/9	0/29	0,0001
<b>Hiperactividad diurna (si/no)</b>	3/26	0/29	0,75
<b>Somnolencia (si/no)</b>	2/27	0/29	0,151
<b>Sueño inquieto (si/no)</b>	12/17	1/28	0,0005
<b>Respiración oral continua (si/no)</b>	22/7	0/29	0,0001
<b>Abundante mucosidad purulenta durante el año (si/no)</b>	10/19	0/29	0,0005
<b>OMS crónica (si/no)</b>	6/23	0/29	0,0097
*Mediante la prueba chi-cuadrado.			



---

## 7. DISCUSIÓN



### 7. DISCUSIÓN:

A pesar de que la adenoamigdalectomía es una técnica quirúrgica que se realiza desde hace muchos años, algunos creen que tras la intervención aumenta el riesgo a padecer infecciones como consecuencia del detrimento en la inmunidad humoral y celular, un supuesto basado en una duda razonable, ya que este procedimiento implica la extirpación de un tejido linfoide activo en el que las células B y T son estimuladas y sufren un proceso de diferenciación fundamental para procesar la respuesta inmunitaria frente a microorganismos infecciosos.

La controversia sobre cómo afecta la adenoamigdalectomía al sistema inmune sigue siendo hoy en día un tema de debate en la comunidad científica.

#### 7.1. EVALUACIÓN DE LA MUESTRA:

La muestra estudiada se ha agrupado según criterios clínicos de indicación quirúrgica y presenta una distribución homogénea en los tres grupos (amigdalitis crónica, SAHS y manifestaciones clínicas de ambas enfermedades), con aproximadamente un tercio de la muestra en cada uno de ellos.

En nuestro trabajo, hemos centrado el rango de edad de inclusión entre los 3 y los 10 años, ya que es el momento de mayor

actividad inmunológica de los órganos linfoides que conforman el anillo de Waldeyer (21), siendo además los tres años la edad mínima para poder ser intervenido en nuestro centro. No existe una unificación de criterios referente a la edad en los trabajos publicados, algunos autores estudian grupos de niños con edades comprendidas entre la primera infancia y la pubertad (13,15,29–31) [con una edad máxima de 17 años en el trabajo de Pidelaserra Martí et al. (30)] y otros ajustan más el rango a la segunda infancia, es decir, hasta los 12 años (6,12,32–35).

### 7.1.1. Hallazgos clínicos en los niños con criterio de adenoamigdalectomía:

La hipertrofia amigdalar puede ocasionar una obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño y no necesariamente se acompaña de amigdalitis de repetición (36). En nuestro estudio, los niños con sospecha de SAHS tenían amígdalas grado 3 y 4 en mayor proporción que los niños diagnosticados de amigdalitis crónica. Sólo uno de los niños pertenecientes al grupo de amigdalitis crónica sin apneas tenía amígdalas grado 4, mientras que, de los 19 niños que comprendían la muestra de niños con SAHS y patología mixta (SAHS y amigdalitis crónica) un 70% tenían amígdalas grado 3 y un 30% eran grado 4. Ningún niño con SAHS tenía amígdalas grado 2.

En la cohorte de niños adenoamigdalectomizados, el 93,1% presentaban ronquido, 75.8% respiración oral continua y 65,5% tenían apneas durante el sueño, todas estas manifestaciones constituyen el cuadro clínico característico del SAHS infantil. El síntoma guía de esta

enfermedad es el ronquido; su ausencia prácticamente descarta la existencia de un SAHS pero su presencia no indica necesariamente la existencia del mismo.

El sueño inquieto fue constatado por los padres o cuidadores en el 41,3% de los niños, este síntoma tiene relación con los esfuerzos ventilatorios crecientes que pueden seguirse de un movimiento corporal brusco ó un despertar. Los síntomas diurnos más frecuentes son los propios de la obstrucción de la vía aérea superior secundaria a la hipertrofia adenoamigdalар como la respiración bucal y ruidosa durante el día que se agrava durante las infecciones respiratorias de vías altas (37).

Los niños con SAHS habitualmente no presentan somnolencia diurna como ocurre con los adultos, probablemente porque, en la edad pediátrica, la mayoría de los eventos respiratorios no son seguidos de un despertar, y en consecuencia tienen el sueño menos fragmentado. En la muestra estudiada sólo el 6,9% de los niños tenía somnolencia diurna.

### 7.1.2. Grupo control:

Los niños que se incluyeron en el grupo control no presentaban síntomas de SAHS infantil ni de infecciones de repetición de la vía aerodigestiva superior, así como otras infecciones que pudieran estar en el contexto de una inmunodeficiencia humoral o celular.

## 7.2. EVALUACIÓN DEL PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS NIÑOS AL INICIO DEL ESTUDIO:

### 7.2.1. Inmunidad humoral:

En relación a los parámetros de inmunidad humoral, los niños del grupo activo presentaban una mayor concentración sérica que los niños del grupo control de todas las inmunoglobulinas estudiadas en la analítica basal. Esta circunstancia podría estar en relación con un aumento local de la producción de anticuerpos en respuesta a la activación del sistema monocito-macrófago ocasionada por un estímulo antigénico que persiste en el tiempo debido a las infecciones de repetición (15,38,39).

En nuestro estudio, pudimos objetivar una diferencia estadísticamente significativa sólo en la concentración sérica de **IgM**, siendo ésta mayor en los niños del grupo activo, aunque nunca sobrepasó el límite superior de normalidad (230 mg/dL). Desde el punto de vista inmunológico, en la respuesta primaria de anticuerpos frente a un antígeno, los anticuerpos IgM son los primeros en sintetizarse y constituyen una proporción principal. Teniendo en cuenta que los niños con amigdalitis crónica tienen frecuentes reagudizaciones de la enfermedad, es probable que algunos de ellos se encontraran en la fase inicial de la infección al momento de la analítica sanguínea. Este resultado es comparable con los obtenidos por otros autores, quienes detectaron elevaciones significativas de algunos parámetros inmunitarios, incluida la IgM, tanto en los niños con amigdalitis crónica (6) como en los casos de hipertrofia

adenoamigdalar sin historia de amigdalitis (13). En un estudio realizado por Baradaranfar et al. se detectaron valores elevados de IgG e IgM en niños que iban a ser sometidos a adenoamigdalectomía cuando se compararon con un grupo control pero este resultado no fue estadísticamente significativo (32).

En la hipertrofia amigdalar sin historia de amigdalitis de repetición pueden existir cambios histológicos de inflamación crónica (40) así como hiperplasia de folículos linfoides, mientras que en los casos de amigdalitis crónica se ha descrito un aumento en el número de folículos linfoides. Este supuesto fue estudiado por Semberova et al. sobre dos pequeños grupos de pacientes sometidos a amigdalectomía, uno con historia de amigdalitis de repetición y otro con síntomas de SAHS sin infecciones de repetición. Los autores observaron una mayor densidad de células T y B, así como de IgG en el estudio inmunohistoquímico de amígdalas sometidas a un estímulo crónico de infección cuando se comparaban con amígdalas hipertróficas sin inflamación crónica. Además del estudio inmunológico *in situ*, midieron los niveles séricos de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM siendo éstos mayores en los pacientes con amigdalitis crónica. Respecto a los linfocitos CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> en sangre periférica, no existía diferencia entre los dos grupos (39).

### 7.2.2. Inmunidad celular:

En los niños del grupo activo, las cifras de **eosinófilos** absolutos eran menores que en el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Para explicar este supuesto, debemos

tener en cuenta que la presencia de infecciones agudas (principalmente víricas, bacterianas o protozoarias) puede producir un descenso transitorio del número de eosinófilos circulantes, reapareciendo los valores basales una vez se resuelve la infección (41,42).

De la misma manera que lo indica el aumento significativo en la concentración sérica de la IgM en los niños del grupo activo, este descenso en los eosinófilos absolutos podría estar en relación con las reagudizaciones frecuentes de la amigdalitis crónica.

La medición de las subpoblaciones de células T nos da una idea de la concentración en sangre periférica de células inmunológicamente activas, capaces de inducir una respuesta inmune adecuada. Esto incluye la cooperación sobre la inducción de la proliferación de las células B u otras células T, como es el caso de los linfocitos  $T_H$  CD4+, y la actividad citotóxica o citolítica mediada por linfocitos  $T_C$  CD8+.

A pesar de que las diferencias no fueron estadísticamente significativas, los niños del grupo activo presentaban, respecto al grupo control, valores basales inferiores de células T CD3+ y CD4+, y superiores de linfocitos T CD8+.

La inflamación de las criptas reticulares durante un episodio de amigdalitis aguda tiene como resultado una proliferación de células inmunológicamente activas, sin embargo, en la inflamación crónica la actividad de transferencia antigénica de las criptas se ve mermada,

afectando a la activación local de linfocitos B (43). Como la respuesta de los linfocitos T CD4+ depende de las células B, éstos también pueden disminuir en número (44,45). Los niveles mayores de linfocitos T CD8+ en niños con amigdalitis crónica se atribuyen a las infecciones virales, aunque esta elevación ocurre por lo general en estadios iniciales de la infección (46).

Nuestros resultados son comparables a los obtenidos por otros autores, quienes también han detectado unos valores inferiores de linfocitos T y B en el estudio preoperatorio de niños con criterio de adenoamigdalectomía comparados con un grupo control (47–49).

En un estudio del año 2003 se constató que los niños que iban a ser sometidos a adenoamigdalectomía tenían un menor porcentaje de linfocitos T CD3+ y células T<sub>H</sub> CD4+, mientras que el porcentaje de linfocitos T CD8+ era superior que en un grupo control (6). Sin embargo, en un estudio realizado por Rosenmann et al. no detectaron diferencias estadísticamente significativas en las subpoblaciones de células T y B en sangre periférica de niños con amigdalitis crónica (50).

### 7.2.3. Marcadores de inflamación y proteínas de fase aguda:

La mayoría de los parámetros relacionados con procesos inflamatorios se encontraban elevados en el grupo activo al inicio del estudio, situación directamente relacionada con el diagnóstico de amigdalitis crónica y el SAHS. Los niveles de **IL-1, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , ICAM-1 y PCR** fueron significativamente mayores en este grupo. Los

niveles de IL-5, IL-13 también eran mayores pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los niveles de **TGF- $\beta$**  eran ligeramente inferiores en el grupo activo respecto al control pero sin ser este resultado estadísticamente significativo.

Durante los episodios de amigdalitis, se ha visto que la estimulación por agentes patógenos produce la activación del sistema monocito-macrófago que finalmente se traduce en un aumento de la concentración de TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 en el tejido amigdalario de pacientes diagnosticados de amigdalitis crónica respecto a individuos sanos (51). En la amigdalitis crónica se han detectado valores elevados de citoquinas pro inflamatorias y de células productoras de citoquinas en el lugar de la inflamación (52), lo que se traduciría en una elevación de estos parámetros en sangre periférica.

Otros autores también hallaron los mismos resultados. Agren et al. compararon la producción local de citoquinas en la amigdalitis crónica respecto a la hipertrofia amigdalario, siendo los niveles de IL-1, IL-2, IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$  significativamente mayores en el grupo de amigdalitis crónica (53). En un estudio realizado por Andersson et al., éstos demostraron que existía un aumento en la producción de 19 tipos diferentes de citoquinas en amígdalas humanas con infección crónica (40). Otro trabajo concluye que en la amigdalitis crónica, la secreción de todas las interleuquinas de tipo T<sub>H</sub>1 (IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) está aumentada y específicamente la concentración media de IFN- $\gamma$  en los linfocitos de sangre periférica de pacientes con amigdalitis crónica era casi cinco veces superior a la de los controles sanos (54).

La presencia de niveles elevados de citoquinas pro inflamatorias se origina por el estímulo antigénico bacteriano persistente en la amigdalitis crónica. Sin embargo, esta elevación de citoquinas por lo general no se traduce en una mayor eficiencia de la respuesta inmunitaria, sino que genera una activación y proliferación de células endoteliales y fibroblastos que reemplaza el tejido inmunológicamente activo por una fibrosis del epitelio amigdalario que se acompaña de una alteración en la función de barrera de las amígdalas y ocasiona una disfunción inmunológica local que es la base de la recurrencia del proceso inflamatorio (51). Se cree que como resultado de esta fibrosis, las amígdalas palatinas pierden su función inmunitaria local y ésta es reemplazada por otras estructuras del anillo de Waldeyer, evitando así el compromiso del sistema inmune y la posibilidad de desarrollo de infecciones de la vía respiratoria superior en los niños intervenidos de adenoamigdalectomía y en aquellos con amígdalas atróficas o fibróticas (38,48,55).

Además, no sólo los procesos infecciosos alteran los parámetros inflamatorios. Tanto en adultos como en la población pediátrica existen claras evidencias de la asociación entre el SAHS y los fenómenos inflamatorios sistémicos, uno de los más estudiados es la aterosclerosis (56,57). Se ha estudiado que en los pacientes con trastornos respiratorios del sueño, como respuesta a una activación de la cascada inflamatoria relacionada con la hipoxia, existe una mayor expresión de moléculas de adhesión celular en los leucocitos y en las células endoteliales. Uno de los mediadores de la adhesión entre estas células es la molécula de adhesión intercelular-1 o **ICAM-1** (58–60). El

proceso de adhesión de los leucocitos al endotelio vascular se considera un paso importante en la formación de la placa de ateroma. En nuestro trabajo, los valores de ICAM-1 se encontraban significativamente elevados en los niños del grupo activo, y a pesar de que la relación entre las moléculas de adhesión celular y el SAHS no es clara, en algunos estudios existe evidencia de que los pacientes con este síndrome tienen altos niveles circulantes de estas moléculas (61–63).

Por otra parte, la expresión de IL-1 e IL-6 y del TNF- $\alpha$  está relacionada con la presencia de SAHS y también con la gravedad del trastorno (64). Del mismo modo, algunos autores demuestran la existencia de una producción espontánea de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) en los niños con hipertrofia amigdalar sin amigdalitis crónica, siendo este el caso de los niños con SAHS (65,66).

El **TNF- $\alpha$**  es una de las citoquinas implicadas en la regulación del sueño y se ha relacionado con la excesiva somnolencia diurna y la hipoxia (67,68). La inyección de TNF- $\alpha$  induce un sueño fisiológico y aumenta el tiempo de sueño no-REM. Asimismo, los niveles de TNF- $\alpha$  siguen una variación circadiana y están aumentados tras una privación del sueño. Existen numerosos estudios que confirman la relación entre los niveles elevados de TNF- $\alpha$  y el SAHS (69,70). Gozal et al. demostraron que existía una correlación lineal entre los valores matutinos de TNF- $\alpha$  y el valor del índice de apneas/hipopneas (IAH) durante el sueño, objetivando una diferencia estadísticamente

significativa ( $p < 0,001$ ) entre las concentraciones plasmáticas de TNF- $\alpha$  en los niños con un IAH  $\leq 1$  respecto a aquéllos con IAH  $\geq 5$ , siendo los niveles significativamente mayores cuánto mayor era el IAH (71). Al mismo tiempo se estudió la concentración sérica de TNF- $\alpha$  en los niños candidatos a adenoamigdalectomía como tratamiento del SAHS, antes y después de la cirugía, observando una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) de los valores analíticos de la citoquina tras la cirugía.

Otro de los parámetros que se encontraba elevado en los niños del grupo activo antes de la cirugía era la **IL-6**, una citoquina implicada en la respuesta inflamatoria aguda y la principal reguladora de la producción hepática de PCR (72). Los datos que aporta la literatura sobre la relación de la IL-6 y el SAHS son discordantes, sin embargo, algunos grupos investigadores sostienen que los niveles de esta interleuquina están elevados en el SAHS (69,73–76).

Los niños del grupo control presentaban niveles superiores de **IL-4**, y la comparación respecto al grupo activo resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,002$ ).

La IL-4 es una de las interleuquinas más estudiada en la literatura y tiene una gran influencia sobre el sistema inmune. Se describió originalmente como un factor de estimulación de las células B y hoy en día se sabe que esta citoquina regula una gran cantidad de funciones inmunológicas como la expresión de moléculas clase II del MHC por las células B, la diferenciación de algunos subtipos de células T y además

es un potente inhibidor de la apoptosis. Está producida por las células  $T_H2$ , basófilos, mastocitos y eosinófilos activados y actúa como factor antiinflamatorio al bloquear la síntesis de IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 y la proteína inflamatoria del macrófago.

Los niveles elevados de IL-4 tienen un papel importante en el desarrollo de enfermedades por atopia como el asma o la dermatitis atópica, ya que esta interleuquina activa la producción de IgE (77,78). En nuestra muestra, dos niños del grupo activo habían sido diagnosticados de dermatitis atópica, sin embargo no presentaban en la analítica basal alteraciones en los niveles de IL-4 o IgE.

Por otra parte, niveles bajos de IL-4 aparecen en algunas enfermedades autoinmunes, situación que podría deberse a una predominancia de las células  $T_H1$  en estas patologías (79). En la muestra estudiada no había niños diagnosticados de patología autoinmune.

En la literatura existen pocos estudios que tengan en cuenta los niveles de IL-4 en la amigdalitis crónica o en el SAHS, la mayoría de ellos se centran en el papel que tiene esta interleuquina en las enfermedades autoinmunes. En el trabajo de Todorovic et al. se constataron valores muy similares de IL-4 en los linfocitos de pacientes con amigdalitis crónica, comparados con linfocitos de controles sanos (54), mientras que en el estudio de Agren et al., los valores de IL-4 eran mayores en los niños sin amigdalitis crónica, de forma análoga a lo objetivado en nuestros resultados (53).

Uno de los parámetros que más se ha relacionado con el SAHS es la **PCR**, y en nuestro estudio su valor era significativamente mayor en los niños del grupo activo. La PCR es una proteína que se sintetiza en el hígado como respuesta a un estímulo inflamatorio en el que interviene además la IL-6.

Actualmente, la PCR se considera un importante marcador de riesgo cardiovascular (80–82) y está ampliamente estudiado que su concentración sérica se encuentra elevada en los niños con SAHS (83–89), existiendo una correlación con el grado de hipoxia durante el sueño y la fragmentación del mismo. Todo ello permite relacionar los valores de la PCR con la severidad de la enfermedad, como ya se ha estudiado en algunos trabajos (86).

### **7.3. EVALUACIÓN DEL PERFIL INMUNOLÓGICO DE LOS NIÑOS DEL GRUPO ACTIVO DURANTE EL SEGUIMIENTO Y COMPARACIÓN DEL GRUPO CONTROL VERSUS EL GRUPO ACTIVO A LOS DOCE MESES:**

El estudio longitudinal de los parámetros inmunológicos a lo largo del tiempo es de vital importancia para la comprensión de posibles alteraciones analíticas tras la adenoamigdalectomía. En el grupo activo se midieron factores analíticos de inmunidad humoral y celular al mes, a los tres meses y al año de la cirugía; los resultados fueron comparados con el estudio basal y se detallan a continuación los hallazgos significativos.

### 7.3.1. Inmunidad humoral:

Al mes de la cirugía, los valores de **IgE** sufrieron un descenso significativo respecto al valor basal, recuperándose progresivamente en las analíticas del tercer mes y del año, sin presentar significación estadística respecto al basal en estas dos últimas determinaciones. En nuestro estudio no detectamos una mayor prevalencia de alergias en los niños del grupo activo tras la cirugía, sin embargo, en un trabajo se hace referencia a la posibilidad de que los niños adenoidectomizados desarrollen con más frecuencia asma y síntomas alérgicos. A pesar del diagnóstico clínico, los niños de este estudio no tenían niveles más elevados de IgE tras la cirugía que los niños no operados. Esto se debe a que las reacciones de hipersensibilidad y las infecciones comparten factores etiológicos y esto pueda generar un diagnóstico clínico de alergia incorrecto (90).

La situación fue similar para el subtipo 2 de la IgG (**IgG2**), la cual descendió de forma significativa al mes de la cirugía para posteriormente remontar a valores similares al basal en las analíticas del tercer mes y del año. El descenso significativo en los valores del subtipo 3 de la IgG (**IgG3**) se objetivó a los tres meses de la cirugía y, al año de la misma, su determinación era análoga a la basal.

La única inmunoglobulina que sufrió un descenso significativo al año de la cirugía cuando se comparó con la medición basal fue la **IgA**, sin embargo, este descenso no sobrepasó el límite inferior del rango de normalidad.

La **IgM**, que se encontraba elevada en el estudio basal de los niños del grupo activo, descendió al año de la cirugía aunque de forma no significativa. Sin embargo, cuando se compararon los valores a los doce meses con los de los niños del grupo control, estos eran similares y las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

A pesar de los cambios observados en los parámetros de inmunidad humoral en el estudio evolutivo de los niños del grupo activo, no detectamos diferencias estadísticamente significativas entre los resultados analíticos de este grupo al año de la cirugía frente a los basales del grupo control, por lo que podemos afirmar que la inmunidad humoral no se alteró tras la adenoamigdalectomía, ya que ambos grupos tenían valores similares de inmunoglobulinas.

El interés por el conocimiento de las posibles alteraciones del sistema inmune tras la cirugía adenoamigdalar no es un campo de estudio reciente; ya en los años setenta aparecen los primeros trabajos que demuestran que la amigdalectomía no tiene efectos negativos sobre la inmunidad humoral de los niños (91,92). Algunos autores han detectado alteraciones significativas en los valores de inmunoglobulinas tras la adenoamigdalectomía, aunque la mayoría se centran en un tiempo de seguimiento corto que va desde un mes hasta seis meses después de la cirugía. Nasrin et al. describen una disminución de los niveles de IgG tres meses post cirugía comparado con los valores en el período preoperatorio, pero manteniéndose dentro del rango de normalidad(93). No obstante, los niveles de IgA e IgM no presentaron diferencias en el mismo período de estudio. De

forma similar, Kaygusuz et al. comprobaron una disminución de la IgG, IgA e IgM sérica un mes tras la adenoamigdalectomía cuando se contrastaba con los valores previos a la cirugía (6), sin embargo, el mismo grupo investigador realizó otro estudio en el que se medían los niveles séricos de las mismas inmunoglobulinas a largo plazo (54 meses después de la cirugía) comparándolos con los que tenían un grupo de controles sanos, sin evidenciar diferencias significativas (34) y sugieren que esta situación estaría en relación con una maduración del sistema inmune y sus células durante el crecimiento, que finaliza su proceso de desarrollo para igualarse a los niveles de la población normal.

Pidelaserra Martí et al. midieron los niveles de IgG, IgA e IgM en 45 niños en el preoperatorio y un año después de amigdalectomía y no objetivaron cambios significativos en los valores de dichas inmunoglobulinas (30). Otro estudio que se realizó en niños amigdalectomizados demostró que existía un descenso no significativo de IgG en analíticas realizadas al mes y a los dos meses de la cirugía, y que a los doce meses el descenso era significativo tanto para la IgG como para la IgA, aunque los valores se encontraban en rango normal (33), situación que también apreciamos en nuestro estudio respecto a la IgA.

El análisis de otros estudios (6,13,16,32,38,93), nos permite llegar a la conclusión de que la inmunidad humoral se afecta a corto plazo debido a una disminución en especial de los niveles séricos de IgG e IgA, aunque dichos valores no descienden por debajo de los

considerados normales en la edad infantil. Este descenso podría estar relacionado con un restablecimiento de la inmunidad humoral que se explicaría por la compensación funcional que hacen otras estructuras del anillo de Waldeyer varios meses después de la cirugía (94).

### 7.3.2. Inmunidad celular:

La valoración de la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T es un proceso complejo. En nuestro trabajo medimos el valor absoluto de leucocitos, así como las subpoblaciones de células T y pudimos objetivar que no existían diferencias significativas entre los valores basales preoperatorios de los niños del grupo activo y los obtenidos durante el seguimiento evolutivo.

En el estudio basal, los eosinófilos de los niños del grupo activo eran significativamente más bajos que los del control. En las analíticas realizadas al año de la cirugía las determinaciones en ambos grupos eran similares y finalmente no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Cuando se compararon los valores de leucocitos y subpoblaciones de células T al año de la cirugía con los basales del grupo control, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas, lo que nos permite concluir que la inmunidad celular no se vio alterada tras la cirugía. Estos resultados son comparables a los obtenidos por otros autores, quienes tampoco detectan efectos negativos en la inmunidad celular tras la amigdalectomía (6,13,47,48,92,95).

Otros estudios consultados hablan de un efecto positivo en la inmunidad celular tanto cuantitativa como cualitativamente, ya que la población estudiada tenía valores disminuidos de linfocitos T en el estudio prev a la cirugía (33,49,96).

### 7.3.3. Marcadores de inflamación y proteínas de fase aguda:

En la muestra estudiada, casi todos los parámetros relacionados con la patología inflamatoria crónica se encontraban elevados respecto a los niños sanos. Tras la cirugía, el descenso de la **PCR** en el grupo activo fue significativo respecto al valor basal ya en el primer mes, existiendo una elevación a los tres meses y finalmente un descenso también significativo en las determinaciones al año de la cirugía. Se compararon los valores de PCR al año de la cirugía con los del grupo control y sus diferencias no eran estadísticamente significativas.

La PCR ha sido objeto de estudio sobre todo como biomarcador del SAHS en adultos, aunque su relación no ha podido ser definida de manera concluyente debido a que los resultados de algunos trabajos a veces son contradictorios (97–100). La hipoxemia que caracteriza al SAHS es el factor que inicia la cascada inflamatoria y por lo tanto, es de esperar que los niveles de PCR disminuyan al eliminar la causa de la misma mediante la adenoamigdalectomía. Existen numerosos estudios que evalúan el efecto positivo que tiene el tratamiento del SAHS sobre los niveles de PCR, aunque casi todos se centran en población adulta (101,102).

De forma análoga a lo objetivado en nuestro estudio, otros autores han detectado una tendencia a la normalización de la PCR, con un descenso de hasta el 50% de su valor tras la adenoamigdalectomía en niños con SAHS (103,104). Esta observación permite llegar a la conclusión de que el incremento de los niveles plasmáticos de PCR son reversibles, y que si los niños con SAHS no se tratan adecuadamente estarán sometidos a un estímulo inflamatorio crónico y a un mayor estrés oxidativo que tiene como consecuencia la elevación del riesgo cardiovascular, alteraciones del crecimiento, problemas cognitivos y déficits de atención (105). Por otra parte, existe un riesgo elevado para el desarrollo de enfermedades en la edad adulta como la hipertensión arterial (106,107) o la arteriosclerosis (108–110). Por todo ello, consideramos fundamental corregir esta condición mediante la adenoamigdalectomía.

Las determinaciones de **IL-1** en el grupo activo al año de la cirugía eran inferiores respecto a las del grupo control y estas diferencias resultaron estadísticamente significativas. La IL-1 es una citoquina que se produce en grandes cantidades como respuesta a las infecciones y es un mediador clave en la respuesta inflamatoria ya que está implicada en la producción de proteínas de fase aguda. Es liberada por macrófagos, monocitos y células dendríticas en respuesta al TNF- $\alpha$ , otra de las citoquinas que se encontraba elevada en los niños del grupo activo antes de la cirugía y que posteriormente descendió como se describirá a continuación. El descenso en los valores de IL-1 tiene una implicación clínica importante, ya que se ha establecido una

relación entre los valores elevados de esta interleuquina y el daño inflamatorio ventricular y de las células miocárdicas (111).

Los valores de **IL-4** en el grupo activo descendieron al mes de la cirugía y en mayor medida a los tres meses. Sin embargo, apreciamos una elevación significativa de sus niveles en la analítica del año, asemejándose a los que tenían los niños del grupo control en la analítica basal. Como hemos señalado con anterioridad, los niveles de IL-4 pueden ser inferiores en niños con amigdalitis crónica (53). En un estudio realizado en 17 niños con indicación quirúrgica de amigdalectomía se midieron los niveles de algunas citoquinas antes y tres meses después de cirugía evidenciándose una elevación de IL-4 tras la misma respecto a los niveles previos, aunque dicho resultado no fue estadísticamente significativo (112).

En nuestro estudio, la **IL-6** se elevó de forma significativa al mes de la cirugía, aunque sus niveles descendieron aproximadamente a la mitad a los tres meses y al año de la misma. De igual manera, los niveles del resto de interleuquinas estudiadas descendieron respecto al valor basal aunque este supuesto no resultó estadísticamente significativo.

La condición de inflamación crónica que presentaban los niños del grupo activo y que se manifestaba como una elevación de citoquinas pro-inflamatorias y proteínas de fase aguda en el estudio basal, es un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico (obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y complicaciones cardiovasculares), así como también predispone a la disfunción en la

señalización y control del ciclo celular y a las mutaciones genéticas (113). Por todo lo anteriormente descrito, consideramos que el descenso en los niveles de citoquinas al año de la cirugía debe ser entendido también como un menor riesgo a sufrir los efectos deletéreos producidos por la inflamación crónica.

Las citoquinas de tipo Th1 más importantes en la respuesta frente a las infecciones son el **IFN $\gamma$**  y el **TNF- $\alpha$** . En nuestro estudio, el IFN $\gamma$  presentó un descenso estadísticamente significativo al año de la cirugía y no se detectaron diferencias con el grupo control. Se trata de una citoquina poco evaluada en estudios que comparan valores pre y post adenoamigdalectomía, aunque hemos tenido acceso a un trabajo en el que también se obtuvieron descensos significativos en los niveles de IFN $\gamma$  tras la amigdalectomía (114).

El IFN $\gamma$  se produce en grandes cantidades bajo ciertas circunstancias patológicas tales como infección, inflamación crónica, neoplasias y autoinmunidad (115). Es una citoquina que tiene un papel dual, sus propiedades pro-inflamatorias pueden producir daño tisular al potenciar la inflamación cuando sus niveles son elevados y, en contraste, se ha descrito su función antiinflamatoria tanto en la artritis reumatoide como en la estreptocócica (116).

El IFN $\gamma$  induce la sobreexpresión de citoquinas pro-inflamatorias, siendo una de las más importantes el TNF- $\alpha$  (117). La relación entre los niveles elevados de TNF- $\alpha$  y el SAHS ha sido ampliamente estudiada en los adultos, y se ha demostrado que en los pacientes con este síndrome los valores de esta citoquina disminuyen

significativamente tras la amigdalectomía (64). Los niños del grupo activo presentaron un descenso significativo de los valores de TNF- $\alpha$  al mes de la cirugía; esta situación se mantuvo a los tres meses y al año de la misma, momento en el que se compararon los niveles de esta citoquina en ambos grupos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

De forma análoga, en un estudio realizado sobre 22 niños con SAHS, los autores también detectaron un descenso significativo de los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  al mes de la cirugía, aunque no se siguió a los pacientes más allá de las doce semanas (71). Otros autores no detectaron ninguna alteración en los niveles de TNF- $\alpha$  pre ni post quirúrgico en niños diagnosticados de amigdalitis crónica, ya que dichos niveles se encuentran elevados únicamente en el SAHS (112). Esta situación se repitió en un estudio realizado en adultos; los niveles de TNF- $\alpha$  descendieron tras la amigdalectomía sólo en aquellos pacientes con SAHS, mientras que los que habían sido intervenidos por amigdalitis crónica no modificaron sus niveles tras la cirugía (64).

A pesar de que, en el momento basal, no había diferencias estadísticamente significativas en los niveles de **TGF- $\beta$**  de ambos grupos, hemos objetivado un descenso gradual de los mismos en los niños del grupo activo tras la cirugía. Al comparar los nuevos valores al año con los del grupo control, la diferencia sí resultó significativa a expensas de menores niveles de esta citoquina en el grupo activo.

Resulta complejo determinar el efecto que podría tener esta diferencia, ya que los mecanismos de acción y regulación de la

expresión de esta citoquina aún no se comprenden del todo. En la mayoría de los trabajos consultados, ha sido estudiada su relación con los procesos inflamatorios alérgicos crónicos y con el asma, siendo su efecto tanto beneficioso como deletéreo en función del grado de la enfermedad (118–120). El TGF- $\beta$  tiene un espectro muy amplio de funciones, las cuales dependen del estado de activación celular, de su concentración, del balance de expresión de otras citoquinas y de las condiciones fisiológicas de las células sobre las que actúa. Se considera el inhibidor más potente de la proliferación de ciertos tipos celulares aunque también puede estimular la síntesis de fibroblastos normales y de células no epiteliales (121).

En los niños del grupo activo, la molécula de adhesión **ICAM-1**, que se encontraba elevada en el estudio basal, presentó un descenso significativo de sus niveles al año de la cirugía, y no se encontraron diferencias al compararlos con los del grupo control. Esta molécula es una proteína del endotelio y de los leucocitos asociados transmembrana, conocida por su importancia en la estabilización de las interacciones célula-célula y por facilitar la trans migración endotelial de los leucocitos. La adhesión leucocitaria se incrementa en sitios de inflamación local, favoreciendo la migración de leucocitos sobre las células endoteliales cercanas a los focos de inflamación. Por todo esto, se considera que la proteína tiene efectos proinflamatorios. Consideramos que al disminuir los procesos infecciosos y la activación de la cascada inflamatoria que supone el SAHS, los niveles circulantes de ICAM-1 deberían descender. Tras la revisión bibliográfica podemos

considerar que nuestro trabajo es pionero en el estudio de las diferencias en los valores de esta molécula tras la adenoamigdalectomía, ya que no hemos encontrado estudios que evalúen específicamente el efecto de la adenoamigdalectomía sobre la misma.

### **7.4. OBSERVACIONES CLÍNICAS DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS NIÑOS DEL GRUPO ACTIVO.**

Para determinar el efecto que puede tener la adenoamigdalectomía sobre la inmunidad en los niños, es preciso estudiar además el contexto clínico que se relaciona con las alteraciones a corto y medio plazo de los factores de inmunidad humoral o celular.

El sistema inmune de los niños está en constante desarrollo durante su crecimiento (122), es por ello que el seguimiento clínico a largo plazo será fundamental para determinar si la cirugía les hace padecer infecciones recurrentes en mayor medida que las que afectan a los niños no operados.

Los niños operados mejoraron significativamente de casi todos los síntomas que comprendían su estado clínico basal, situación que nos hace reafirmar que la indicación quirúrgica era correcta. A pesar de todo, algunos parámetros como la hiperactividad diurna o la somnolencia son muy difíciles de valorar, ya que se trata en muchas ocasiones de síntomas subjetivos con una alta variabilidad interindividual. En adultos diagnosticados de SAHS, la excesiva

somnolencia diurna (ESD) es extremadamente frecuente y constituye uno de los síntomas más importantes que determinan la demanda de estudio y tratamiento. Sin embargo, en los niños con SAHS la ESD es más difícil de valorar y en ocasiones se basa en las observaciones subjetivas de los cuidadores ya que los niños no son capaces de verbalizar esos síntomas. En un estudio se demostró que sólo una minoría de los niños estudiados por SAHS presentaba síntomas de ESD (123). Trabajos recientes basados en cuestionarios más específicos orientados a síntomas de ESD sugieren que ésta tiene una prevalencia en la población infantil de entre el 20 y el 50%.

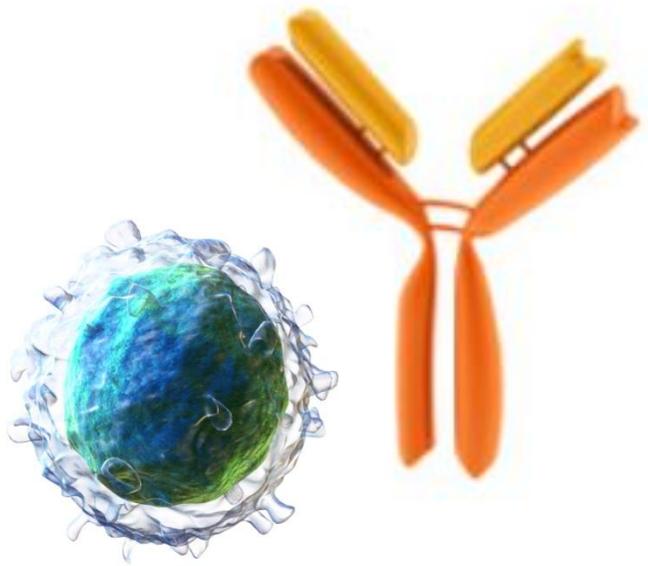
Cuando se analizaron los cuestionarios de infecciones tras la adenoamigdalectomía, la frecuencia de episodios de enfermedades comunes en la edad infantil no resultó llamativa respecto a la que cabría esperar en niños no operados. Además de los parámetros que se recogen de manera objetiva en los cuestionarios, otro aspecto que debemos tener en cuenta al analizar los resultados de la cirugía es la sensación subjetiva de los padres o cuidadores de los niños en el momento de la entrevista clínica de seguimiento. De esta manera podemos afirmar que la gran mayoría de ellos refería un importante cambio respecto al número de episodios de infecciones de vía respiratoria superior que el niño sufría antes de la cirugía, los cuales eran cada vez menos frecuentes. El resfriado común durante los meses de invierno fue el síntoma más frecuente tras la cirugía y uno de los niños tuvo una neumonía que requirió ingreso hospitalario. En la edad preescolar se estima que la neumonía tiene una prevalencia del 4%, tasa que se reduce a la mitad en la edad escolar y la

adolescencia (124), por lo que no nos resulta llamativo que uno de los niños, de una muestra de 29, haya presentado esta infección, ya que se corresponde con una incidencia normal dentro de la población infantil en general.

Existen pocos estudios que tengan en cuenta la frecuencia de infecciones como una consecuencia clínica de la cirugía. En el estudio de Böck et al. los autores no detectaron diferencias en los síntomas tos, disnea o susceptibilidad a infecciones de vía aérea superior en los niños adenoamigdalectomizados respecto a los niños del grupo control (48).

Un estudio mediante encuesta realizado a 18 pacientes que habían sido adenoamigdalectomizados veinte años atrás puso en evidencia que no existían diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de infecciones de vía respiratoria superior cuando se compararon con individuos no operados, siendo los episodios muy similares en cuanto a duración y necesidad de antibioterapia (125).

A pesar de que el tiempo de seguimiento de los niños en nuestro estudio se limitó a un año, podemos afirmar que, durante ese periodo, los niños adenoamigdalectomizados no padecieron infecciones de ninguna índole en mayor frecuencia que las que se diagnostican en niños no operados.



---

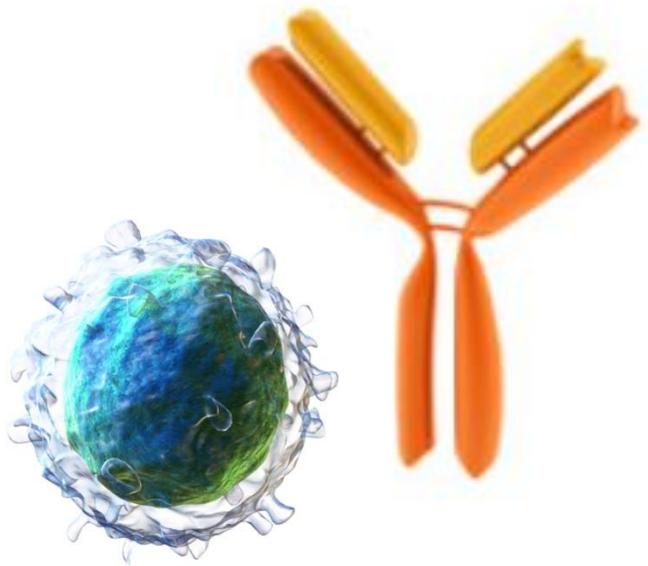
## 8. CONCLUSIONES



**8. CONCLUSIONES:**

1. En relación con el estímulo antigénico persistente, los niños con amigdalitis crónica y/o SAHS tienen una mayor concentración sérica de **inmunoglobulinas**, unos niveles inferiores de **células T CD3+ y CD4+**, así como superiores de linfocitos **T CD8+** en comparación con los niños sanos.
2. Los niveles de citoquinas pro inflamatorias **IL-1, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , ICAM-1 y PCR** son significativamente mayores en los niños con amigdalitis crónica y/o SAHS.
3. Los parámetros de inmunidad humoral y celular, así como las citoquinas pro inflamatorias están elevados en los niños con amigdalitis crónica y/o SAHS como respuesta a un estímulo bacteriano crónico.
4. La adenoamigdalectomía restablece los valores de los parámetros de inmunidad humoral y celular al año tras la desaparición de dicho estímulo.
5. Existen alteraciones transitorias en los parámetros de inmunidad tras la adenoamigdalectomía que no tienen un impacto negativo en cuanto a la frecuencia o gravedad de las infecciones de la vía aérea superior.

6. La cirugía tiene un efecto favorable sobre el sistema inmune al reducir la expresión de proteínas proinflamatorias implicadas en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y síndrome metabólico.
7. Por otra parte, la cirugía mejora el estado clínico basal de los niños con infecciones recurrentes de vía respiratoria superior y SAHS, repercutiendo positivamente en su calidad de vida.
8. En el periodo que comprende un año después de la cirugía, los niños no tienen una mayor frecuencia de episodios de infecciones de vía respiratoria superior.



---

## 9. BIBLIOGRAFÍA



### 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Koch RJ, Brodsky L. Qualitative and quantitative immunoglobulin production by specific bacteria in chronic tonsillar disease. *The Laryngoscope*. 1995;105(1):42–48.
2. Richtsmeier WJ, Shikhani AH. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. *Otolaryngol Clin North Am*. 1987;20(2):219-28.
3. Richtsmeier WJ. Human interferon production in tonsil and adenoid tissue cultures. *Am J Otolaryngol*. 1983;4(5):325-33.
4. Brandtzaeg P, Surjan L, Berdal P. Immunoglobulin systems of human tonsils. I. Control subjects of various ages: quantification of Ig-producing cells, tonsillar morphometry and serum Ig concentrations. *Clin Exp Immunol*. 1978;31(3):367-81.
5. Paulussen C, Claes J, Claes G, Jorissen M. Adenoids and tonsils, indications for surgery and immunological consequences of surgery. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2000;54(3):403-8.
6. Kaygusuz I, Gödekmerdan A, Karlidag T, Keleş E, Yalçın S, Aral I, et al. Early stage impacts of tonsillectomy on immune functions of children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(12):1311-5.
7. Faramarzi A, Shamseddin A, Ghaderi A. IgM, IgG Serum Levels and Lymphocytes Count before and after Adenotonsillectomy. *Iran J Immunol IJI*. 2006;3(4):187-91.
8. Larizgotia I. Amigdalectomía: evidencia científica, práctica e incertidumbres. Barcelona: agencia d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Càtala de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya .; 1999.
9. Bond J, Wilson J, Eccles M, Vanoli A, Steen N, Clarke R, et al. Protocol for north of England and Scotland study of tonsillectomy and adenotonsillectomy in children (NESSTAC). A pragmatic randomised controlled trial

comparing surgical intervention with conventional medical treatment in children with recurrent sore throats. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2006;6:13.

10. Cantani A, Bellioni P, Salvinelli F, Businco L. Serum immunoglobulins and secretory IgA deficiency in tonsillectomized children. *Ann Allergy*.1986;57(6):413-6.

11. Redondo Ventura F, Guerrero Gilabert D, Reina García P, López Aguado D. [Serum immunoglobulin levels in tonsillectomized patients. An unsolved mystery]. *Acta Otorrinolaringológica Esp*. 2000;51(5):403-6.

12. İkinciöğullari A, Doğu F, İkinciöğullari A, Eğin Y, Babacan E. Is immune system influenced by adenotonsillectomy in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;66(3):251-7.

13. Zielnik-Jurkiewicz B, Jurkiewicz D. Implication of immunological abnormalities after adenotonsillotomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;64(2):127-32.

14. Filatova SV, Simonova AV, Artem'ev ME, Golubeva NM. [Immune status of patients with chronic tonsillitis before and after tonsillectomy]. *Vestn Otorinolaringol*. 2002;(1):18-21.

15. Friday GA, Paradise JL, Rabin BS, Colborn DK, Taylor FH. Serum immunoglobulin changes in relation to tonsil and adenoid surgery. *Ann Allergy*. 1992;69(3):225-30.

16. Del Rio-Navarro BE, Torres S, Barragán-Tame L, De la Torre C, Berber A, Acosta G, et al. Immunological effects of tonsillectomy/adenectomy in children. *Adv Exp Med Biol*. 1995;371B:737-9.

17. Di Stefano A, Cingolani M, Fortini P, Moni L, Tarantino V, Tumminello E, et al. [Analysis of immunoglobulins and secretory components in the saliva of children, before and after adenotonsillectomy]. *Minerva Pediatr*.1985;37(9):327-30.

18. Katić V, Klapan I, Katić M, Cvorisec D, Risavi R, Culo F, et al. Acute upper respiratory tract infections and indications for tonsillectomy in children. I. Immunoglobulin synthesis in the palatine tonsil tissue. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994;29(3):169-78.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

19. Kirstilä V, Tenovuo J, Ruuskanen O, Suonpää J, Meurman O, Vilja P. Longitudinal analysis of human salivary immunoglobulins, nonimmune antimicrobial agents, and microflora after tonsillectomy. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996;80(2):110-5.
20. David Male JB, Ivan Roitt. *Inmunología.* 2da ed. Salvat Editores; 1991.
21. Nave H, Gebert A, Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anat Embryol (Berl).* 2001;204(5):367-73.
22. Quiding-Järbrink M, Granström G, Nordström I, Holmgren J, Czerkinsky C. Induction of compartmentalized B-cell responses in human tonsils. *Infect Immun.* 1995;63(3):853-7.
23. Yamanaka N, Matsuyama H, Harabuchi Y, Kataura A. Distribution of lymphoid cells in tonsillar compartments in relation to infection and age. A quantitative study using image analysis. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1992;112(1):128-37.
24. López-González MA, Sánchez B, Mata F, Delgado F. Tonsillar lymphocyte subsets in recurrent acute tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1998;43(1):33-9.
25. El-Ashmawy S, Taha A, Fatt-hi A, Basyouni A, Zaher S. Serum immunoglobulins in patients with chronic tonsillitis. *J Laryngol Otol.* 1980;94(9):1037-45.
26. Surjan L, Brandtzaeg P, Berdal P. Immunoglobulin systems of human tonsils. II. Patients with chronic tonsillitis or tonsillar hyperplasia: quantification of Ig-producing cells, tonsillar morphometry and serum Ig concentrations. *Clin Exp Immunol.* 1978;31(3):382-90.
27. Cervera Escario J, Del Castillo Martín F, Gómez Campderá JA, Gras Albert JR, Pérez Piñero B, Villafruela Sanz MA. [Indications for tonsillectomy and adenoidectomy: consensus document by the Spanish Society of ORL and the Spanish Society of Pediatrics]. *Acta Otorrinolaringológica Esp.* 2006;57(2):59-65.

28. CONSENSO NACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO (SAHS). El SAHS en la edad pediátrica. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Arch Bronconeumol. 2005;41(supl 4):81-101.
29. Kiris M, Muderris T, Celebi S, Cankaya H, Bercin S. Changes in serum IGF-1 and IGFBP-3 levels and growth in children following adenoidectomy, tonsillectomy or adenotonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010;74(5):528-31.
30. Pidelaserra Martí G, Isdahl Mohn KG, Cox RJ, Brokstad KA. The influence of tonsillectomy on total serum antibody levels. Scand J Immunol. 2014;80(5):377-9.
31. Sadeghi-Shabestari M, Jabbari Moghaddam Y, Ghaharri H. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011;75(4):589-91.
32. Baradaranfar MH, Dodangeh F, Taghipour-Zahir S, Atar M. Humoral and cellular immunity parameters in children before and after adenotonsillectomy. Acta Med Iran. 2007;45:345-50.
33. Santos FP, Weber R, Fortes BC, Pignatari SSN. Short and long term impact of adenotonsillectomy on the immune system. Braz J Otorhinolaryngol. 2013;79(1):28-34.
34. Kaygusuz I, Alpay HC, Gödekmerdan A, Karlidag T, Keles E, Yalcin S, et al. Evaluation of long-term impacts of tonsillectomy on immune functions of children: a follow-up study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73(3):445-9.
35. Amorós Sebastián LI, Ferrer Ramírez MJ, López Mollá C, Carrasco Llatas M, Plá Mochilí A, Díaz Ruiz M, et al. [Changes in immunoglobulin levels following adenoidectomy and tonsillectomy]. Acta Otorrinolaringológica Esp. 2004;55(9):404-8.
36. Guilleminault C, Pelayo R. Sleep-disordered breathing in children. Ann Med. 1998;30(4):350-6.
37. Potsic WP. Assessment and treatment of adenotonsillar hypertrophy in children. Am J Otolaryngol. 1992;13(5):259-64.

38. Sainz M, Gutierrez F, Moreno PM, Muñoz C, Ciges M. Changes in immunologic response in tonsillectomized children. I. Immunosuppression in recurrent tonsillitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1992;17(5):376-9.
39. Reichel O, Mayr D, Winterhoff J, de la Chaux R, Hagedorn H, Berghaus A. Tonsillotomy or tonsillectomy?--a prospective study comparing histological and immunological findings in recurrent tonsillitis and tonsillar hyperplasia. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2007;264(3):277-84.
40. Andersson J, Abrams J, Björk L, Funa K, Litton M, Agren K, et al. Concomitant in vivo production of 19 different cytokines in human tonsils. *Immunology.* 1994;83(1):16-24.
41. Gil H, Magy N, Mauny F, Dupond J-L. [Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an «old» marker revisited]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne.* 2003;24(7):431-5.
42. Wibrow BA, Ho KM, Flexman JP, Keil AD, Kohrs DL. Eosinopenia as a diagnostic marker of bloodstream infection in hospitalised paediatric and adult patients: a case-control study. *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(2):224-30.
43. Waitrak BJ, Wooley AL. Pharyngitis and adenotonsillar disease. En: Cummings CW, Flint PW Cummings *Otolaryngology head and neck surgery.* Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 4135-9.
44. Trowsdude J. Antigen presentation. En: Roitt I, Brostoff J, Male D *Immunology.* 6th edition. Philadelphia: Mosby.; 2002. p. 112-3.
45. Murray PR, Rosenthal K. *Medical Microbiology.* En: 4th edition. Philadelphia: Mosby; 2002. p. 116-39.
46. Costello M, Yungbluth M. Viral infections, clinical diagnosis and management by laboratory methods. En: 19th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 1109.
47. Bussi M, Carlevato MT, Galeazzi E, Morra B. Immunological investigations on tonsillar and peripheral blood lymphocytes after adeno-

tonsillectomy. Possible suggestions for phenotypical and functional differences. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1991;111(2):379-83.

48. Böck A, Popp W, Herkner KR. Tonsillectomy and the immune system: a long-term follow up comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized children. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 1994;251(7):423-7.

49. Prusek W, Agopsowicz T, Podwysocka M. T and B lymphocytes in peripheral blood and tonsils of children after tonsillectomy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1983;31(4):489-96.

50. Rosenmann E, Rabinowitz R, Schlesinger M. Lymphocyte subsets in human tonsils: the effect of age and infection. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9(3):161-7.

51. Passàli D, Damiani V, Passàli GC, Passàli FM, Boccazzi A, Bellussi L. Structural and immunological characteristics of chronically inflamed adenotonsillar tissue in childhood. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11(6):1154-7.

52. Semberova J, Rychly B, Hanzelova J, Jakubikova J. The immune status in situ of recurrent tonsillitis and idiopathic tonsillar hypertrophy. *Bratisl Lekárske Listy*. 2013;114(3):140-4.

53. Agren K, Lindberg K, Samulesson A, Blomberg S, Forsgren J, Rynnel-Dagö B. What is wrong in chronic adenoiditis/tonsillitis immunological factor. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1999;49 Suppl 1:S137-139.

54. Todorović MM, Zvrko EZ. Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. *Bosn J Basic Med Sci Udruženje Basičnih Med Znan Assoc Basic Med Sci*. 2013;13(4):230-6.

55. Jung KY, Lim HH, Choi G, Choi JO. Age-related changes of IgA immunocytes and serum and salivary IgA after tonsillectomy. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;523:115-9.

56. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(4):369-75.
57. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Sans Capdevila O, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation.* 2007;116(20):2307-14.
58. Amberger A, Maczek C, Jürgens G, Michaelis D, Schett G, Trieb K, et al. Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 and Hsp60 in human arterial and venous endothelial cells in response to cytokines and oxidized low-density lipoproteins. *Cell Stress Chaperones.* 1997;2(2):94-103.
59. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):274-82.
60. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Hatzi F, Karadonta I, Kyropoulos T, et al. Nocturnal change of circulating intercellular adhesion molecule 1 levels in children with snoring. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2007;11(4):267-74.
61. Cofta S, Wysocka E, Dziegielewska-Gesiak S, Michalak S, Piorunek T, Batura-Gabryel H, et al. Plasma selectins in patients with obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol.* 2013;756:113-9.
62. Querido JS, Sheel AW, Cheema R, Van Eeden S, Mulgrew AT, Ayas NT. Effects of 10 days of modest intermittent hypoxia on circulating measures of inflammation in healthy humans. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2012;16(3):657-62.
63. Testelmans D, Tamišier R, Barone-Rochette G, Baguet J-P, Roux-Lombard P, Pépin J-L, et al. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. *Cytokine.* 2013;62(2):210-6.
64. Kataoka T, Enomoto F, Kim R, Yokoi H, Fujimori M, Sakai Y, et al. The effect of surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome on the plasma TNF-alpha levels. *Tohoku J Exp Med.* 2004;204(4):267-72.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

65. Salgado Legorreta C, Martínez Zurita F, Alarcón Santos G, Martínez Cairo S. [Effect of naproxen sodium on serum concentrations of IL-1, IL-6, and TNF in patients with acute, purulent pharyngo-tonsillitis]. *Rev Alerg Mex Tecamachalco Puebla Mex* 1993. 1999;46(3):78-82.
66. Sugiyama M, Uekawa M, Yamane H, Takeda M, Sakamoto H, Nishimoto A, et al. Influence of IL-6 on proliferation and differentiation of tonsillar lymphocytes and detection of IL-6 producing cells in tonsil. *Acta Oto-Laryngol Suppl.* 1991;486:245-53.
67. Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des.* 2008;14(32):3408-16.
68. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1313-6.
69. Liu H, Liu J, Xiong S, Shen G, Zhang Z, Xu Y. The change of interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Tongji Med Univ Tong Ji Yi Ke Xue Xue Bao.* 2000;20(3):200-2.
70. Kanbay A, Kokturk O, Ciftci TU, Tavil Y, Bukan N. Comparison of serum adiponectin and tumor necrosis factor-alpha levels between patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2008;76(3):324-30.
71. Gozal D, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Khalyfa A, Tauman R. Sleep measures and morning plasma TNF-alpha levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep.* 2010;33(3):319-25.
72. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 2000;148(2):209-14.
73. Mutlu M, Vuralkan E, Yardim Akaydin S, Akin I, Miser E. Effects of adenoid/tonsillectomy on inflammatory response in snoring children with witnessed apnoea. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg.* 2014;39(5):266-71.

74. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. 2004;28(2):87-91.
75. Imagawa S, Yamaguchi Y, Ogawa K, Obara N, Suzuki N, Yamamoto M, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2004;71(1):24-9.
76. Maeder MT, Strobel W, Christ M, Todd J, Estis J, Wildi K, et al. Comprehensive biomarker profiling in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Biochem*. 2015;48(4-5):340-6.
77. Parronchi P, Macchia D, Piccinni MP, Biswas P, Simonelli C, Maggi E, et al. Allergen- and bacterial antigen-specific T-cell clones established from atopic donors show a different profile of cytokine production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(10):4538-42.
78. Parronchi P, De Carli M, Manetti R, Simonelli C, Piccinni MP, Macchia D, et al. Aberrant interleukin (IL)-4 and IL-5 production in vitro by CD4+ helper T cells from atopic subjects. *Eur J Immunol*. 1992;22(6):1615-20.
79. O'Garra A, Steinman L, Gijbels K. CD4+ T-cell subsets in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 1997;9(6):872-83.
80. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103(13):1813-8.
81. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-43.
82. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557-65.

83. Tauman R, O'Brien LM, Gozal D. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2007;11(2):77-84.
84. Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(2):188-93.
85. Gozal D, Serpero LD, Sans Capdevila O, Kheirandish-Gozal L. Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2008;9(3):254-9.
86. Khalyfa A, Capdevila OS, Buazza MO, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Genome-wide gene expression profiling in children with non-obese obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2009;10(1):75-86.
87. Goldbart AD, Tal A. Inflammation and sleep disordered breathing in children: a state-of-the-art review. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(12):1151-60.
88. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation.* 2005;111(15):1978-84.
89. Li AM, Chan MHM, Yin J, So HK, Ng SK, Chan IHS, et al. C-reactive protein in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(1):34-40.
90. Suvilehto J, Seppänen M, Notkola I-L, Antikainen M, Malmberg H, Meri S, et al. Association of allergy, asthma and IgE sensitisation to adenoidectomy and infections in children. *Rhinology.* 2007;45(4):286-91.
91. Veltri RW, Sprinkle PM, Keller SA, Chicklo JM. Immunoglobulin changes in a pediatric otolaryngic patient sample subsequent to T & A. *J Laryngol Otol.* 1972;86(9):905-16.
92. Virolainen E, Eskola J, Ruuskanen O. Tonsillectomy and immune responses. *Acta Oto-Laryngol Suppl.* 1979;360:208-10.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

93. Nasrin M, Miah MRA, Datta PG, Saleh AA, Anwar S, Saha KL. Effect of tonsillectomy on humoral immunity. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2012;38(2):59-61.
94. van den Akker EH, Sanders EAM, van Staaïj BK, Rijkers GT, Rovers MM, Hoes AW, et al. Long-term effects of pediatric adenotonsillectomy on serum immunoglobulin levels: results of a randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(2):251-6.
95. Siegel G. The influence of tonsillectomy on cell-mediated immune response. *Arch Otorhinolaryngol.* 1984;239(3):205-9.
96. Yamauchi S, Ikeda M, Ikeda M, Yoshida A, Okamoto K, Ozawa A. Immunological Considerations in patients with tonsillar lesions. *Tokai J Exp Clin Med.* 1981;6(2):181-92.
97. Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, Mehra R, Jenny NS, Tracy R, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep.* 2009;32(2):200-4.
98. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, Antoniadou M, Serasli E, Papoti S, et al. Inflammatory markers in middle-aged obese subjects: does obstructive sleep apnea syndrome play a role? *Mediators Inflamm.* 2010;2010:675320.
99. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2002;105(21):2462-4.
100. Lui MM, Lam JC, Mak HK-F, Xu A, Ooi C, Lam DC, et al. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest.* 2009;135(4):950-6.
101. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers - a meta-analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 18 de enero de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Treatment+for+sleep+apnea+by+continuous+positive+airway+pressure+improves+levels+of+inflammatory+markers%E2%80%94a+meta-analysis>.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

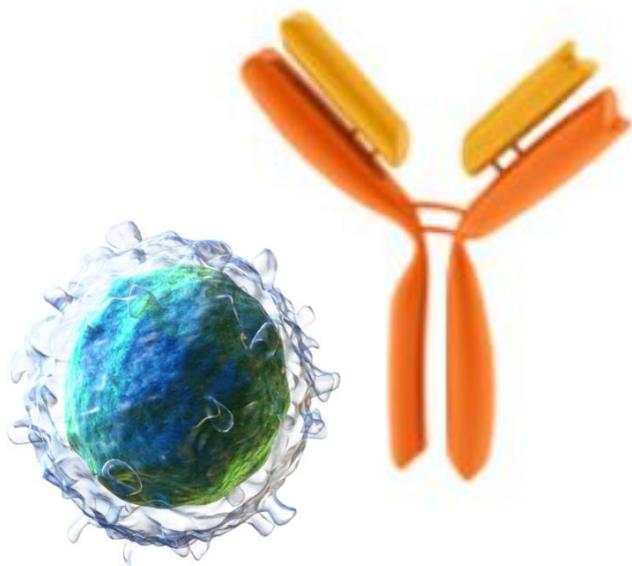
102. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2013;9(10):1003-12.
103. Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Tauman R, Gozal D. Plasma C-reactive protein in nonobese children with obstructive sleep apnea before and after adenotonsillectomy. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2006;2(3):301-4.
104. Tal A, Bar A, Leiberman A, Tarasiuk A. Sleep characteristics following adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2003;124(3):948-53.
105. Nachalon Y, Lowenthal N, Greenberg-Dotan S, Goldbart AD. Inflammation and Growth in Young Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome before and after Adenotonsillectomy. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2014 [citado 19 de abril de 2016];2014. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4158570/>
106. Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1098-103.
107. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(8):950-6.
108. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.
109. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Nakamura T, Miyasaka M, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med*. 2000;109(7):562-7.
110. Pober JS, Gimbrone MA, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R, et al. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1986;137(6):1893-6.

111. Almendros I, Farré R, Torres M, Bonsignore MR, Dalmases M, Ramírez J, et al. Early and mid-term effects of obstructive apneas in myocardial injury and inflammation. *Sleep Med.* 2011;12(10):1037-40.
112. Unal M, Oztürk C, Görür K. Effect of tonsillectomy on serum concentrations of interleukins and TNF-alpha in patients with chronic tonsillitis. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec.* 2002;64(4):254-6.
113. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UCS. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* 2016; DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
114. Kanamoto Y, Shibata R, Ozono Y, Harada T. Effect of tonsillectomy on peripheral blood T cell surface markers and cytokine production in patients with IgA nephropathy accompanied by chronic tonsillitis. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1994;36(11):1296-302.
115. Alexander WS, Starr R, Fenner JE, Scott CL, Handman E, Sprigg NS, et al. SOCS1 is a critical inhibitor of interferon gamma signaling and prevents the potentially fatal neonatal actions of this cytokine. *Cell.* 1999;98(5):597-608.
116. Mühl H, Pfeilschifter J. Anti-inflammatory properties of pro-inflammatory interferon-gamma. *Int Immunopharmacol.* 2003;3(9):1247-55.
117. Neumann B, Emmanuilidis K, Stadler M, Holzmann B. Distinct functions of interferon-gamma for chemokine expression in models of acute lung inflammation. *Immunology.* 1998;95(4):512-21.
118. Schmidt-Weber CB, Blaser K. The role of TGF-beta in allergic inflammation. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(2):233-244, vi-vii.
119. Schmidt-Weber CB, Blaser K. Regulation and role of transforming growth factor-beta in immune tolerance induction and inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2004;16(6):709-16.
120. Kriegel MA, Li MO, Sanjabi S, Wan YY, Flavell RA. Transforming growth factor-beta: recent advances on its role in immune tolerance. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8(2):138-44.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

121. Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor-beta: recent progress and new challenges. *J Cell Biol.* 1992;119(5):1017-21.
122. Makinodan T, Kay MM. Age influence on the immune system. *Adv Immunol.* 1980;29:287-330.
123. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest.* 1995;108(3):610-8.
124. McCracken GH. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(4):373-7.
125. Johansson E, Hultcrantz E. Tonsillectomy--clinical consequences twenty years after surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(9):981-8.



---

10.ANEXOS



## 10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO:**HOJA INFORMATIVA DEL ESTUDIO TITULADO:  
ESTUDIO DEL EFECTO DE LA ADENOAMIGDALECTOMIA SOBRE LA  
RESPUESTA INMUNITARIA EN NIÑOS.**

Esta hoja de consentimiento informado puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, consulte al investigador encargado o a cualquier personal del estudio para que le explique cualquier palabra o información que usted no entienda claramente.

Los servicios de Pediatría y Otorrinolaringología del Hospital Dr. Peset de Valencia, están llevando a cabo un estudio cuyo objetivo es determinar la modificación del estado inmunitario en los niños de 3 a 10 años a los que se les practica la extirpación de amígdalas y adenoides comparándolos con niños sanos de la misma edad que no precisen dicha intervención.

Para ello, a los niños que participen en el estudio se les harán 4 determinaciones en sangre de varios parámetros relacionados con la inmunidad en dos ocasiones, antes y durante un año después de la intervención. Se les harán cuatro visitas de seguimiento: una previa a la intervención y las otras al mes, 3 y 12 meses de ésta.

Durante la primera visita de estudio, se le pedirá información sobre la historia clínica de su hijo/a. Se le podría pedir que presente registros clínicos de otros médicos. Se le pedirá que indique los medicamentos que su hijo/a está tomando, se le realizará también una exploración clínica muy minuciosa. En la visita 1 se tomará una muestra de sangre. La cantidad total extraída será de aproximadamente de 10 ml, que corresponde más o menos a una cucharadita de postre

En esta visita y en las visitas sucesivas se entregará a los pacientes una hoja de registro donde anotar todos los síntomas y enfermedades de su niño/a que hayan necesitado asistencia médica, los medicamentos con que se trataron, y que entregará al personal médico investigador en cada una de las visitas sucesivas. En la visita se hará una nueva extracción de sangre.

La participación en el estudio de su hijo/a y la información obtenida podría conducir a un mejor conocimiento de las modificaciones de la adenoamigdalectomía sobre el sistema inmune. Estas modificaciones pretendemos demostrar que son beneficiosas para la salud de los niños a los que es necesario practicar dicha intervención.

El único riesgo que puede sufrir su hijo como consecuencia de tomar parte en el estudio van a ser los derivados de las extracciones de sangre (dolor, hematoma). La información que se obtenga de dichos análisis se comunicará a los padres en las visitas sucesivas.

El beneficio que puede obtener es el conocer datos de importancia en relación con el estado inmunitario y de otros aspectos de salud de su hijo.

Su participación es voluntaria. Si decide participar podrá retirarse del estudio cuando quiera y sin tener que dar explicaciones y sin que esto afecte a su relación con el médico.

Los datos obtenidos de su hijo/a estarán completamente disociados, es decir, a su hijo/a se le dará un número y únicamente el equipo investigador podrá relacionar una encuesta con su hijo/a. Los datos estarán protegidos siguiendo la Ley de Protección oficial de datos 15/99. El responsable del fichero será el equipo investigador, y se encontrará en el Hospital Dr. Peset

Si usted decide que su hijo participe en este estudio, el investigador conseguirá información personal sobre él e información sobre su salud a través de las respuestas incluidas en el cuestionario. Los expedientes estarán guardados y se garantizará la privacidad de los datos según reglamentación vigente.

En caso de dudas pueden ponerse en contacto con el Investigador Principal del proyecto en el siguiente número de teléfono:

Si usted firma aceptando participar en este estudio, recibirá una copia firmada, con la fecha, de esta hoja de consentimiento para usted.

- Yo, (nombre y apellidos).....,
- en calidad de (relación con el participante).....
- de (nombre del niño o niña).....
- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador).....

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Y presto mi conformidad con que  
(nombre del niño/a)\_\_\_\_\_ participe en el estudio.

Fecha\_\_\_\_\_

Firma del representante \_\_\_\_\_

10.2. ANEXO 2: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.

## CRD VISITA BASAL

## a) Variables individuales:

Sexo: Niño  Niña 

NHC: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Fecha de Cirugía: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Peso: \_\_\_, \_\_\_ (Kg)

Talla: \_\_\_, \_\_\_ (m)

Dermatitis atópica: si no Raza u Origen étnico: Caucásica Oriental Hispana Otras  \_\_\_\_\_

## b) Variables resultado:

**b-1) Clínica:**

- Incidencia de síntomas (*subrayar lo que proceda y apuntar número de episodios*):

- **Manifestaciones clínicas de SAHS infantil :**

- Ronquidos nocturnos.

- Pausas de apnea.

- Enuresis.

- Hiperactividad diurna.

- Somnolencia diurna.

- Sueño inquieto.

- **Manifestaciones clínicas de amigdalitis de repetición:**

- Más de 6 episodios de amigdalitis pultácea en el último año.

- Más de 4 episodios en los últimos 2 años.

- Más de 3 episodios al año en los últimos tres años.

- Más de 2 episodios de flemón periamigdalino.

- **Manifestaciones clínicas de adenoiditis o hipertrofia adenoidea:**

- Respiración oral continúa.
- Abundante mucosidad purulenta durante el año.
- Ronquidos nocturnos o rinolalia.
- Otitis media serosa crónica.

**b-2) Exploración:**

- Grado de hipertrofia amigdalal: \_\_\_\_\_
- Otitis media serosa: si  no

**b-3) Analítica clínica:**

- Hematología y Bioquímica básica.
- IgE total: \_\_\_\_\_
- Determinación de IgG: \_\_\_\_\_
- Determinación de subclases de IgG \_\_\_\_\_
- Determinación de IgA \_\_\_\_\_
- Determinación de IgM \_\_\_\_\_
- Determinación de poblaciones linfocitarias: CD3 \_\_\_\_\_, CD4 \_\_\_\_\_.
- CD3/CD4 \_\_\_\_\_
- CD8 \_\_\_\_\_
- CD3/CD8 \_\_\_\_\_
- Neutrófilos absolutos \_\_\_\_\_
  - Linfocitos absolutos \_\_\_\_\_
  - Eosinófilos absolutos \_\_\_\_\_

**b-3) Experimentales:**

- Marcadores de inflamación: proteína C reactiva ultrasensible \_\_\_\_\_
- Interleukinas (proinflamatorias e inmunorreguladoras):
- IL-1 \_\_\_\_\_
  - IL-4 \_\_\_\_\_
  - IL-5 \_\_\_\_\_
  - IL-6 \_\_\_\_\_

- IL-10 \_\_\_\_\_
- IL-13 \_\_\_\_\_
- Interferón gamma \_\_\_\_\_
- Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) \_\_\_\_\_
- Factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ) \_\_\_\_\_
- Proteína catiónica del eosinófilo (PCE) \_\_\_\_\_
- Molécula de adhesión intercelular (s ICAM-1) \_\_\_\_\_

**10.3. ANEXO 3: INDICE DE FIGURAS.**

Figura 1. Esquema de la acción de las proteínas de fase aguda	16
Figura 2. Esquema de la selección clonal para los linfocitos B	19
Figura 3. Líneas celulares T	23
Figura 4. Estructura básica de las inmunoglobulinas	
Figura 5. Receptor de las células T	35
Figura 6. Preparación de un corte histológico de amígdala palatina al microscopio óptico	38

**10.4. ANEXO 4: INDICE DE TABLAS.**

Tabla 1. Valores normales de linfocitos T en el suero	24
Tabla 2. Valores normales de inmunoglobulinas en el suero	35
Tabla 3. Evolución de los valores medios del peso y la talla	58
Tabla 4. Distribución de las manifestaciones clínicas previas a la adenoamigdalectomía	59

**Estudio de los parámetros de inmunidad en el grupo control versus el grupo activo al inicio del estudio:**

Tabla 5. Valores de las inmunoglobulinas	62
Tabla 6. Valores basales de leucocitos	63
Tabla 7. Valores basales de las subpoblaciones de células T	63
Tabla 8. Marcadores de inflamación y proteínas de fase aguda	64

**Resultados analíticos de los parámetros de inmunidad en el seguimiento del grupo activo (estudio longitudinal):**

Tabla 9. Evolución de las inmunoglobulinas	65
Tabla 10. Evolución de los leucocitos	68
Tabla 11. Evolución de las subpoblaciones de células T	69
Tabla 12. Evolución de los marcadores de inflamación y proteínas de fase aguda	70

**Resultados analíticos de los parámetros de inmunidad del grupo control en el momento basal versus el grupo activo a los doce meses de evolución:**

Tabla 13. Valores de las inmunoglobulinas	77
Tabla 14. Valores de leucocitos	81
Tabla 15. Valores de las subpoblaciones de células T	81
Tabla 16. Evolución de los marcadores de inflamación y proteínas de fase aguda	85
Tabla 17. Evolución de los síntomas de SAHS al año de la cirugía en los niños del grupo activo	92

**10.5. ANEXO 5: TABLA DE ABREVIATURAS.**

AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
CD	<i>Cluster Designation</i>
CRD	Cuaderno de recogida de datos
dL	Decilitros
DS	Desviación estándar
EDTA	Ácido etilendiamino tetracético
EEUU	Estados Unidos
ESD	excesiva somnolencia diurna
GA	Grupo activo
GC	Grupo control
h	Hora
IAH	Índice de apneas-hipopneas
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular 1
IFN $\gamma$	Interferón $\gamma$
IFN $\alpha$	Interferón $\alpha$
IFN $\beta$	Interferón $\beta$
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleuquina
Kg	Kilogramos
L	Litros
m	Mes
MALT	Tejido linfoide asociado a mucosas
mg	Miligramos
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
mL	Mililitros

## 10. ANEXOS

---

ng	Nanogramos
NK	Células <i>Natural Killer</i>
P	Significación estadística
PCR	Proteína C Reactiva
pg	Picogramos
SAHS	Síndrome de Apneas Hipopneas del Sueño
TCR	Receptor de células T
TGF- $\beta$	Factor transformador de crecimiento beta
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
UI	Unidades Internacionales
$\mu$ L	Microlitros