

T.D.
5/55

UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL



Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 243 número 36 del libro
correspondiente. 29 MAYO 1989
Sevilla,

El Jefe del Negociado de Tesis,

Alba Raffille

LA REACCION DE LAS PEROXIDASAS EN EL DIAGNOSTICO
CITOQUIMICO DE LA PATOLOGIA AMIGDALINA



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en

de la

de esta Universidad desde el día

hasta el día

Sevilla de

de 19

EL DIRECTOR DE

Tesis Doctoral presentada por el Licenciado
D. ERNESTO SOLER LLUCH, para aspirar al
Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Don FELIPE RODRIGUEZ ADRADOS, Catedrático de Otorrinolaringología, y Doña ANA MARÍA MORENO FERNÁNDEZ, Profesora Titular Interina del Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla

CERTIFICAN: que bajo su dirección, y en los Departamentos de Cirugía, e Histología Normal y Patológica, ha sido realizado el trabajo "La reacción de las peroxidases en el diagnóstico citoquímico de la patología amigdalina", por Don ERNESTO SOLER LLUCH, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Y para que así conste, expiden el presente Certificado en Sevilla, a veintiuno de abril de mil novecientos ochenta y nueve.

F. Rodríguez Adrados

A.M. Moreno Fernández

F. Rodríguez Adrados

A.M. Moreno Fernández



FACULTAD DE MEDICINA
Dpto. de Citología e Histología
Normal y Patológica

Mi agradecimiento, en primer lugar, al Profesor Dr. Felipe Rodriguez Adrados por haberme brindado la oportunidad de realizar la presente Tesis Doctoral, sugiriéndome el tema a desarrollar, y por las horas de trabajo tan valiosas que me ha dedicado.

Al Profesor Dr. Hugo Galera Davidson, por permitirme el acceso al Departamento de Anatomía Patológica, con todo tipo de facilidades.

A la Profesora Dra. Ana M. Moreno Fernández, por su inestimable orientación en la elaboración del método de trabajo, y la ayuda prestada en todos los órdenes y momentos.

Quiero agradecer igualmente al Profesor Dr. Francisco Muñoz Borge, su siempre dispuesta colaboración y constante apoyo.

Asimismo, a la Profesora Dra. Inés Martin Lacave, por su asesoramiento en los detalles de la técnica citoquímica.

A todos, muchas gracias.

A mis padres

I N D I C E

I. INTRODUCCION

1-EL SISTEMA LINFÁTICO	1
Sistema linfático linfo-epitelial.....	1
Sistema linfático linfo-intersticial.....	2
Sistema linfático linfo-hemático.....	2
2-SISTEMA LINFO-EPITELIAL FARÍNGEO.....	3
3-LAS AMÍGDALAS PALATINAS.....	6
Anatomía.....	6
Histología.....	7
Vascularización e inervación.....	12
Fisiología.....	15
Fisiopatología.....	18
3-DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA AMIGDALINA.....	22
Introducción.....	22
Exploración clínica.....	23
Exploración analítica general.....	25
Velocidad de sedimentación.....	25
Antiestreptolisinas.....	26
Proteína C-reactiva.....	29
Inmunoglobulinas.....	30
Exploración analítica local.....	32
Microbiología de las amígdalas.....	32
Citología	39
4-PATOLOGÍA DE LAS AMÍGDALAS PALATINAS.....	41
Las amígdalas "normales".....	41
Clasificación de la patología amigdalina.....	42

Hiperplasia amigdalina.....	43
Introducción	43
Fisiopatología.....	45
Clínica.....	46
Pausas respiratorias del sueño.....	47
Diagnóstico.....	48
Amigdalitis agudas simples.....	49
Anginas eritematosas.....	49
Clínica.....	49
Anginas eritemato-pultáceas.....	50
Clínica.....	51
Diagnóstico.....	52
Amigdalitis agudas complicadas.....	55
Complicaciones locales.....	55
Complicaciones generales.....	57
Amigdalitis agudas recidivantes.....	60
Amigdalitis crónicas	61
Simples.....	61
Focales	61
Patogenia.....	63
Anatomía patológica.....	64
Exploración analítica general.....	66
Exploración analítica local.....	67
Bacteriología.....	67
Citología.....	70
Test amigdalinos.....	71
Otra patología amigdalina.....	73
Carcinomas.....	73

Linfomas malignos no hodgkinianos.....	74
Otros hematosarcomas.....	75
Manifestaciones de las hemopatías.....	75
Lesiones específicas.....	76

5-LA AMIGDALECTOMÍA

Datos estadísticos.....	79
Indicaciones.....	83

6-LA REACCIÓN CITOQUÍMICA DE LAS PEROXIDASAS.....95

Peroxidasas; generalidades.....	95
Peroxidasas: desarrollo histórico.....	101
Funciones.....	106

Sistema antimicrobiano mediado por peroxidasa.....	106
---	-----

Mieloperoxidasa.....	108
----------------------	-----

Agua oxigenada.....	108
---------------------	-----

Cofactor.....	110
---------------	-----

Inhibidores.....	112
------------------	-----

Mecanismo de acción.....	113
--------------------------	-----

Función en la célula.....	118
---------------------------	-----

Amigdalitis crónica y peroxidasa.....	123
---------------------------------------	-----

Sobre la posible potencialidad carcinogena de la diaminobencidina.....	128
---	-----

II. PLANTEAMIENTO.....129

III. MATERIAL Y METODO.....132

Material.....	132
---------------	-----

Método.....	133
Ficha clínica.....	133
Exploración.....	134
Toma de la muestra.....	135
Reactivos.....	136
Técnicas de tinción.....	137
Clasificación en estadios.....	139

<u>IV. RESULTADOS</u>	141
Casuística.....	141
Tabla de resultados.....	157
Resumen de resultados.....	159
Iconografía.....	165

<u>V. DISCUSION</u>	166
Del método.....	166
Fijación.....	166
Cromógenos.....	167
Contaje.....	169
De los resultados.....	170
Grupo control.....	172
Hiperplasias amigdalinas.....	172
Amigdalitis agudas.....	172
Amigdalitis recidivantes.....	173
Amigdalitis crónicas.....	173
Valoración conjunta.....	173

VI. CONCLUSIONES.....175

VII. BIBLIOGRAFIA.....180

I - I N T R O D U C C I O N

SISTEMA LINFÁTICO

Las amígdalas palatinas no son sino una parte del sistema linfático, y no pueden ser estudiadas sin haber expuesto, siquiera someramente, los datos anatómo-fisiológicos fundamentales del mismo.

La defensa del organismo frente a los agentes infecciosos se basa en un principio (LAFONT et al, 1987) (1) sobre un conjunto de mecanismos inespecíficos, que incluyen unos dispositivos anatómicos (barrera cutáneo-mucosa), unas sustancias solubles (lisozima, interleucina-1, interferon, sistema de complemento, y proteínas de la inflamación), y un conjunto de células (polinucleares neutrófilos, eosinófilos, y basófilos, monocitos, y macrófagos, y linfocitos "citotóxicos naturales" o NK).

A estos mecanismos no específicos se añade, en los vertebrados, un sistema de defensa específico o sistema inmunitario, que permite el reconocimiento de la estructura molecular del antígeno, y la adaptación de la respuesta del organismo a cada agente infeccioso. El sistema linfático es el mediador de esta inmunidad.

Como propuso FIORETTI (1974) (2) el sistema linfático comprende 3 sectores distintos:

1-Sistema linfático periférico o linfo-epitelial, que comprende distintas localizaciones:

-Conjuntiva

-Vias aerodigestivas superiores: cavidad oral y faríngea, y mucosa laríngea.

-Tubo intestinal: placas de Peyer y apéndice vermiforme.

-Mucosa urogenital.

2-Sistema linfático regional o linfo-intersticial:
constituido por los ganglios linfáticos.

3-Sistema linfático central o linfo-hemático:
constituido por el bazo, médula ósea y timo.

SISTEMA LINFO-EPITELIAL FARINGEO (ANILLO DE WALDEYER)

Está constituido por:

LINFOCITOS DISPERSOS

NODULOS LINFOIDES: son la unidad elemental de todo el sistema linfoide, y podemos distinguir dos tipos:

-Primarios o inmaduros: presentes antes del nacimiento.

-Secundarios: tras el nacimiento, cuando los primarios se ponen en contacto con el medio ambiente.

FOLICULOS LINFOIDES

-Microscópicos: es la agrupación de varios nódulos.

-Macroscópicos: visibles en la pared posterior de la faringe.

AGRUPACIONES LINFOIDES

Son acúmulos de folículos sin estructura definida alguna y sin cápsula. Están constituidos por:

-Cordones laterales faríngeos.

-Amígdalas peritubáricas de Gerlach.

ORGANOS LINFOIDES

Constituidos por:

-Amígdala lingual: es un acúmulo de tejido linfático situado en la base de la lengua. Se extiende hacia atrás hasta la epiglotis, y lateralmente hasta las amígdalas palatinas (W. SPALTEHOLZ, 1975) (3). Con

surcos, en la profundidad de los cuales desembocan con frecuencia glándulas seromucosas. Sin cápsula. Madura hacia los 20 años.

-Amígdala faríngea o adenoides: situadas a nivel de la porción postero-superior de la faringe. Con surcos ampliamente abiertos hacia el exterior; sin cápsula. Maduras en el recién nacido, hasta los 9-11 años.

-Amígdalas palatinas: son dos, situadas entre los pilares anterior y posterior del velo del paladar, en las cuales el componente epitelial alcanza la máxima diferenciación, penetrando profundamente en el parénquima amigdalino, siguiendo una disposición dendrítica o reticular, y comunicando con el exterior por estrechos orificios. Estas disposiciones anatómicas dificultan notablemente, como se comprende, el drenaje hacia el exterior, del contenido de las criptas (RODRIGUEZ ADRADOS et al. 1968) (4).

El problema de la retención no existe en la amígdala lingual, existe en la faríngea, pero limitado, y en la palatina es más importante.

Este sistema linfo-epitelial tiene unas particularidades que lo hacen especial:

1-Su estructura linfo-epitelial, como la de un órgano linfoide primario.

2-Su situación en la entrada de las vías aerodigestivas, que constituye uno de los primeros

puntos de interacción de los antígenos inhalados o ingeridos, con el sistema inmunitario.

3-La frecuencia de afecciones virales y bacterianas de que es objeto.

AMIGDALAS PALATINAS

ANATOMIA

Las amígdalas palatinas tienen la forma de una almendra aplanada de fuera a adentro. Su cara interna es libre, más o menos prominente sobre la cavidad faríngea. Es mamelonada, y sembrada de orificios irregulares situados, lo más habitual, en el fondo de ligeras depresiones de la superficie, que dan acceso a las criptas amigdalinas.

La cara externa, lisa, está constituida por la cápsula amigdalina. Está separada de los elementos de la pared faríngea por una delgada capa de tejido celular laxo submucoso, que permite separar fácilmente la amígdala de los planos subyacentes.

El polo superior es afilado, mientras que el inferior es más o menos abombado.

Aunque habitualmente es sesil, la amígdala palatina puede ser pediculada o intravélica.

Las dimensiones son muy variables; como término medio mide 2-3 cm de altura, 1,5-2 cm de anchura, y 1-1,5 cm de profundidad (TESTUT L., LATARGET A., 1977) (5).

HISTOLOGIA

Sistema criptico o epitelial

El epitelio plano estratificado de la superficie amigdalina se apoya en una delgada capa de tejido conjuntivo. El epitelio suprayacente se invagina y forma de 10 a 20 profundas criptas amigdalares (BLOOM-FAWCETT, 1987) (6).

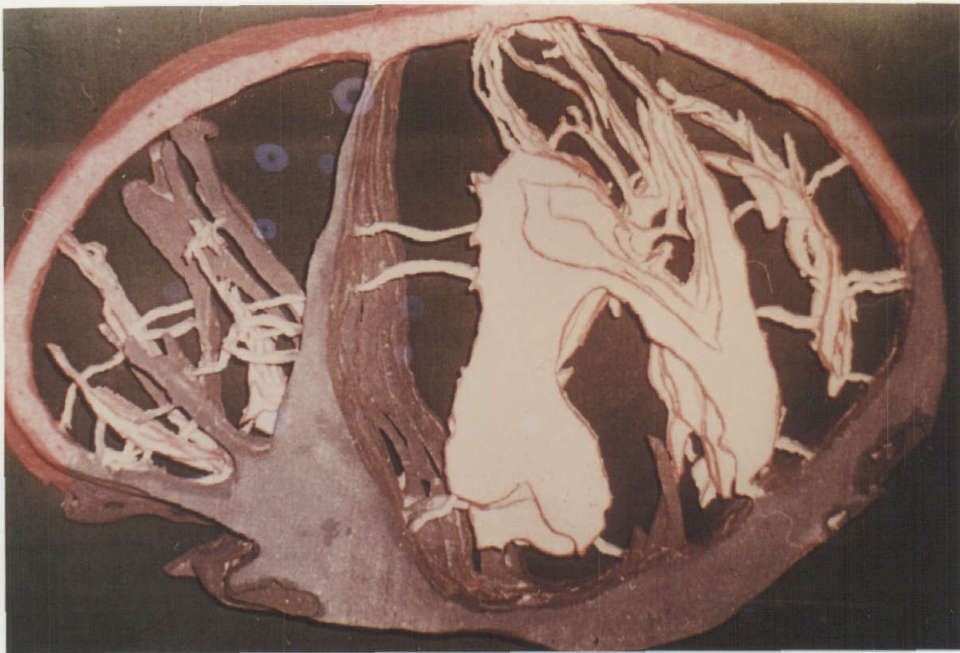
Morfológicamente, se distingue en ellas un orificio criptico, un cuello, una luz y un fondo. Su forma puede ser curvada, cilíndrica, o sinuosa.

En la mitad superior de la amígdala existe un sistema criptico más complejo y de dimensiones mayores que en la mitad inferior (FIORETTI A., 1957) (7).

El área epitelial de las criptas en el individuo adulto fue calculada por MINEAR (1937) (8) en aproximadamente 295 cm^2 , dato importante si tenemos en cuenta que la superficie de toda la faringe es de sólo 45 cm^2 , lo cual es expresión de un fenómeno de economía anatomo-funcional, visto en otros órganos, como es el caso de las vellosidades intestinales. Si no hubiera criptas, la superficie epitelial de la amígdala sería de $5-6 \text{ cm}^2$, es decir, 50-60 veces menor.

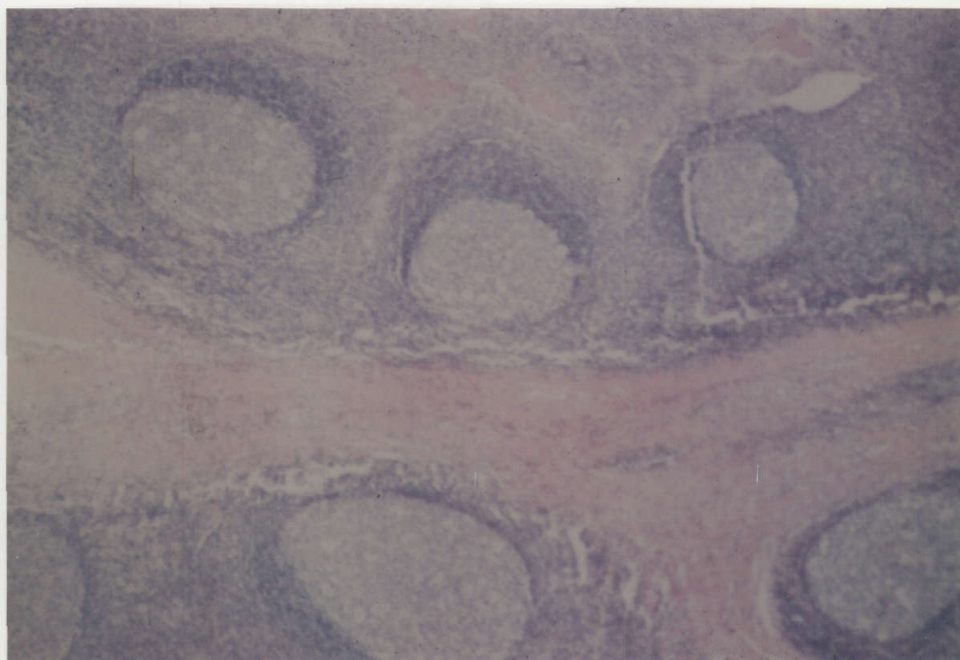
AMAT MUÑOZ, RODRIGUEZ ADRADOS, y GARCIA GARCIA (1968) (4), mediante el método de inyección con celoidina y la reconstrucción tridimensional, encuentran la existencia de múltiples comunicaciones o anastomosis

intercrípticas, que hacen que la mayoría de las criptas confluyan en un único sistema de disposición reticular; sistema que es de gran extensión en relación con el parénquima linfoide. Además, por parte de su cápsula fibrosa, encuentran la división de la amígdala en 2, 3 ó 4 lóbulos incompletamente separados por tabiques fibrosos que de ella parten. Por parte del sistema críptico, existe un gran número de orificios, con gran estrechez y longitud de sus cuellos, un gran polimorfismo de criptas, y fundamentalmente, la frecuencia e importancia de grandes dilataciones sacciformes, todo lo cual hace que sean factores que favorecen la retención del contenido críptico (Fig. A):



Parénquima linfoide

Los folículos linfoides de la amígdala palatina son formaciones redondeadas intraparenquimatosas que representan el lugar de diferenciación, de multiplicación y de maduración de los linfocitos B. Están compuestos por una capa de linfocitos pequeños (zona C), rodeando a un centro germinativo claro, a su vez dividido en una zona clara (B), y una zona oscura (A) -FIORETTI, 1957(7); PITOIS, 1977(9); CURRAN y JONES, 1978(10)- (Fig. B):



Los antígenos, una vez en el fondo de la cripta amigdalina, se ponen en contacto primero con la zona oscura del centro germinativo, constituido por linfocitos B en intensa actividad mitótica, portadores de IgM e IgD de membrana. Los linfocitos B inmaduros están rodeados por numerosos macrófagos que les presentan los antígenos que han penetrado en el interior del tejido amigdalino. Tras activación, los linfocitos B penetran en la zona clara del centro germinativo, donde se diferencian en contacto con las células dendríticas foliculares. A este nivel se ha encontrado una preponderancia de producción de IgG, seguido por IgA, IgM e IgD (CORTESINA et al, 1977) (11).

A nivel de la amígdala, el folículo linfoide es pues, una entidad funcional destinada esencialmente a la producción de anticuerpos séricos (PITOIS, 1977) (9).

Se encuentran linfocitos B interfoliculares en el seno de las amígdalas palatinas con la misma preponderancia de células productoras de IgG de membrana que los folículos. Igualmente se encuentran numerosos linfocitos B e IgG de superficie en la proximidad del epitelio reticular

En las zonas intra y extrafolicular pueden encontrarse también células productoras de IgA dimerica que contiene cadena J. Es probable que estos linfocitos B dejen la amígdala y migren hacia las glándulas

exocrinas de la encrucijada aerodigestiva para verter sus IgA secretorias en la cavidad bucofaringea, después de haber atravesado un epitelio provisto de receptores para las IgA diméricas (KORSRUD y BRANDTZAEG, 1981)(12).

Las regiones interfoliculares contienen fundamentalmente linfocitos T, representando un 40-60% de los linfocitos del órgano (PLUM et al, 1984)(13). El porcentaje relativo de linfocitos T aumenta con la edad; es de 60% en el adulto de más de 30 años, y de sólo 40% en el niño. Estas variaciones reflejan la atrofia progresiva de los folículos linfoides con la edad (BROCHIER et al. 1978)(14).

El estudio de subpoblaciones de linfocitos T muestra una clara preponderancia de linfocitos T auxiliares, con una relación T auxiliares/T supresores de 5, en contra de una relación de 2 en sangre periférica (PLUM J. et al, 1984)(13). Los linfocitos T están sometidos a una activación constante debida a los antígenos de la cavidad oral. Según los autores, alrededor de un 16 % de los linfocitos T están marcados por el anticuerpo monoclonal OKT10, que reconoce fundamentalmente los linfocitos pre-T (ENNAS et al, 1984)(15). Así, la amígdala contendría una población de linfocitos T inmaduros que se diferencian in situ, a menos que la expresión de estos marcadores no sea más que la consecuencia de la estimulación antigénica

permanente de las células T.

En el seno de las amígdalas existen unas células de 30-40 micras con digitaciones que engloban linfocitos. Su citoplasma, rico en mitocondrias, presenta vacuolas, y fundamentalmente contiene de 5 a 30 linfocitos, morfológicamente intactos en microscopía electrónica, algunos con aspecto blástico. No muestran actividad fagocitaria, ni enzimática de tipo peroxidasa. Se reconocen por el antígeno monoclonal OK1A1. Estas células podrían jugar un papel en ciertas etapas de la maduración de los linfocitos T amigdalinos (YAMANAKA et al, 1983) (16).

De la misma manera, MAEDA y MOGI (1984) (17), describen la presencia de microcriptas en el seno del epitelio críptico, en asociación con células epiteliales especializadas con cilios, y otras no ciliadas que contienen gránulos de secreción y vesículas de pinocitosis.

El estudio de otras poblaciones amigdalinas muestra una proporción de macrófagos comparable a la observada en los ganglios linfáticos (ENNAS et al 1984) (15).

VASOS

Arterias

Según expone ROULLEAU (1975) (18) existe un hilio superior, y otro inferior (el más importante).

El pedículo superior comprende:

-La arteria amigdalina superior, rama de la faríngea ascendente.

-La arteria polar superior, rama de la palatina descendente.

El pedículo inferior, más voluminoso, comprende:

-La arteria amigdalina inferior, rama de la palatina descendente.

-La arteria polar inferior, rama de la dorsal de la lengua.

Venas

Las venas intraparenquimatosas se reúnen a lo largo de tractos conjuntivos. Guardan su individualidad y permanecen satélites de las arterias, o bien se agrupan en plexos. En la periferia de la amígdala:

-Las venas polares superiores drenan hacia el seno cavernoso y el plexo pterigoideo.

-Las venas del hilio superior, hacia la yugular externa.

-Las venas del hilio principal y del polo inferior, hacia la yugular interna.

Linfáticos

Las amígdalas palatinas están desprovistas de vías linfáticas aferentes, y están en contacto con el

contenido de la cavidad oral por medio de un epitelio criptico permeable a los antígenos (MORAG y OGRA, 1975) (19). Las criptas desempeñarían el papel de vasos linfáticos aferentes.

Los linfáticos eferentes, nacidos de los espacios interfoliculares, se dividen en tres grupos:

1-Antero-superior: formado por troncos oblicuos hacia abajo y atrás, que cruzan la cara profunda del estilo-hioideo y del vientre posterior del digástrico, se insinúan entre la carótida externa y el hipogloso a nivel del origen de la facial, y abocan en el:

2-Grupo de los ganglios subdigástricos, situados en la cara externa de la yugular interna.

3-Grupo antero-inferior: drena por medio de los troncos que cruzan la carótida externa, y finaliza en el grupo ganglionar situado entre la carótida interna y los tabiques de Charpy, a nivel del ganglio simpático cervical superior.

NERVIOS

Los nervios de la amígdala constituyen el plexo amigdalario de Andersch, constituido, ante todo, por ramas colaterales del glosó-faríngeo, anastomosándose en plexo con filetes del neumogástrico y del simpático procedentes de los plexos perifaríngeos (ROULLEAU, 1975) (18).

FISIOLOGIA DE LA AMIGDALA PALATINA

Los linfocitos B y células plasmáticas agrupadas en folículos linfoides, y células capaces de presentar el antígeno (macrófagos, células dendríticas, y células interdigitantes) permiten a este órgano elaborar respuestas inmunitarias humorales y celulares frente a los múltiples antígenos circundantes.

Las criptas están recubiertas, sobre todo en profundidad, por un epitelio fino, reticular, sembrado de linfocitos en la proximidad de la luz y que se pueden intercalar entre las células reticulares. La penetración de los antígenos parece llevarse a cabo esencialmente a nivel de las células fungiformes, provistas de microvellosidades, capaces de realizar pinocitosis, y situadas fundamentalmente en el fondo de las criptas. Estas células están rodeadas por depresiones epiteliales que contienen habitualmente antígenos que podrán posteriormente penetrar en el tejido amigdalino. También es posible el paso de antígenos a través de las células reticulares, en el seno de las criptas, tras descamación (OLAH y EVERETT, 1975) (20). Así, las criptas amigdalinas permiten el acceso de los antígenos bucofaríngeos al tejido linfoide local, que podrá desarrollar una respuesta inmunitaria adaptada a su población bacteriana.

Los linfocitos B maduros se diferencian en

linfoblastos B, proplasmocitos y plasmocitos. Las células B productoras de IgG son más numerosas que las productoras de IgA (KORSRUD y BRANDTZAEG, 1981)(12). Los centros germinativos contienen un 90% de células productoras de IgA1, por 10% de células productoras de IgA2 (CRAGO y cols, 1983)(21). Estos dos hechos, hacen distinta a la amígdala palatina de los órganos linfoides mucosos, como las placas de Peyer, donde se encuentran más células productoras de IgA que de IgG, y más de IgA2 que de IgA1. Además el epitelio amigdalino no sintetiza receptor para las inmunoglobulinas secretoras (IgA diméricas e IgM), y el transporte de inmunoglobulinas desde las amígdalas a la cavidad oral no puede ser evidenciado (BRANDTZAEG y cols, 1978)(22). Los linfocitos B productores de IgE son muy raros en la amígdala (ISHIKAWA y cols, 1972)(23).

La regulación de la diferenciación y de la expresión clonal de los linfocitos B en los centros germinativos foliculares está bajo el control de células T, y probablemente de las células citotóxicas NK (SUGIYAMA et al, 1984)(24). Estas últimas se han encontrado en los centros germinativos (SI y WHITESIDE, 1984)(25). Tras la proliferación y diferenciación de los linfocitos B, las células NK serían responsables de la regresión de los centros germinativos, destruyendo ciertos clones de linfocitos B, permitiendo así el

retorno del folículo activado a un estado de reposo (RITCHIE y cols, 1983)(26). Además, las células NK podrían favorecer el crecimiento de los linfocitos B sintetizando una sustancia "BCGF like" (B cell growth factor) (PROCOPIO et al, 1985)(27).

FISIOPATOLOGIA DE LAS AMIGDALAS PALATINAS

Las amígdalas palatinas de sujetos que padecen infecciones crónicas, sufren profundos cambios de sus poblaciones celulares: el número total de plasmocitos IgG, A y M, y de linfocitos B, disminuye en el seno de la amígdala, en los centros germinativos de los folículos linfoides, las zonas extrafoliculares, y el epitelio reticular. Las proporciones de inmunoglobulinas encontradas in situ no varían, aparte de un neto aumento de linfocitos B de IgD de membrana, que llega a alcanzar un 4% de linfocitos B totales (frente a un 1% en los sujetos sanos), incluso un 10% en las hiperplasias amigdalinas. Por otra parte, las tasas séricas de IgG e IgA aumentan en estos enfermos. Existe una relación inversa entre la densidad de los plasmocitos IgG e IgA, y las tasas séricas de estas mismas inmunoglobulinas (SURJAN et al, 1978) (28). A nivel de las vegetaciones adenoideas se observa un porcentaje relativo de plasmocitos IgG en los órganos hipertrofiados; este fenómeno sólo se encuentra en las amígdalas en caso de sujetos afectados de amigdalitis recurrentes (KORSRUD y BRANDTZAEG, 1980) (29).

Se observa una disminución significativa del porcentaje de plasmocitos IgA, en la síntesis de cadenas J en las zonas intra y extrafoliculares de amígdalas palatinas inflamadas. Estas producirían sobre todo IgA

desprovistas de cadena J e incapaces de poder ser secretadas a la cavidad bucofaringea. Los lugares de distribución de las IgA e IGM potencialmente secretorias de las amígdalas, que poseen cadena J, son desconocidos. La presencia de receptores para las IgA diméricas y las IGM a nivel de las vegetaciones adenoideas es un tema controvertido (MOGI, 1975) (30).

La disminución global de plasmocitos observada en las amígdalas de sujetos afectados de infecciones recurrentes, así como la disminución de cadena J intracitoplasmática, puede estar en relación con la fibrosis generalmente observada en las piezas de exéresis, y a una disminución del paso de los antígenos de la cavidad oral a través del epitelio amigdalino, debido a las alteraciones estructurales y funcionales de éste (SURJAN et al, 1978) (28).

Los linfocitos de amígdalas palatinas de sujetos vacunados contra la difteria, producen in vitro IgG e IgA monoméricas y diméricas específicas cuando se ponen en contacto con la toxina diftérica (PLATTS-MILLS e ISHIKAWA, 1975) (31).

Los niños que poseen anticuerpos séricos dirigidos contra el virus de la varicela, tienen linfocitos circulantes e intraamigdalinos que son estimulados in vitro por las proteínas de este virus. Se puede observar una transformación linfoblástica de linfocitos de



amígdalas de sujetos seronegativos, en presencia del virus. Así, BOGGER-GOREN et al (1984) (32), han demostrado que sólomente los niños que tienen linfocitos amigdalinos estimulables in vitro por el antígeno viral, no contraen la enfermedad, aunque no se encontrase ninguna tasa de anticuerpo sérico antiviral. Por otra parte, las IgA antipolio de la nasofaringe presentes tras la vacunación oral, desaparecen en tres meses tras adenoidectomía y amigdalectomía. La tasa de anticuerpos séricos tras vacunación oral antipolio es de 2 a 4 veces más elevada en los sujetos no operados (OGRA, 1971) (33).

El anillo de Waldeyer es, pues, un órgano inmunológico de gran importancia en la defensa contra los agentets infecciosos. Ya que están desprovistas de receptores que permitan el transporte transepitelial de las IgA e IgM secretorias, las amígdalas no vierten los anticuerpos específicos en la cavidad oral en el curso de la respuesta inmunitaria; por el contrario representan un lugar privilegiado de síntesis de anticuerpos séricos específicos de antígenos microbianos de la cavidad oral. Capaces de elaborar IgM e IgA provistas de cadenas J, podrían estas ser secretadas en la cavidad que contiene inmunoglobulinas secretorias, en un lugar y en un circuito desconocido hasta hoy.

En el curso de las glomerulonefritis con depósitos mesangiales de IgG (enfermedad de Berger), la aparición

de hematuria coincide a menudo con infecciones rinofaríngeas de etiología diversa. Habitualmente se encuentra una preponderancia de plasmocitos IgA en relación a los IgG a nivel de los folículos linfoides amigdalinos -BÉNÉ et al, 1983 (34); EGIDO et al, 1984 (35)-.

Las amígdalas, ricas en linfocitos B son un blanco predilecto para el virus de Epstein-Barr, que penetra en los linfocitos portadores de receptores para el C3. En pacientes afectados de amigdalitis recurrentes, se observa una seroconversión, con elevación de anticuerpos IgG, antiEA (early antigen) (VELTRI et al, 1976) (36). Mientras los anticuerpos anti-VCA (viral capsid antigen) están presentes en casi todos los adultos, la seroconversión de los anticuerpos Anti-EA, parece en relación con una actividad del virus de Epstein-Barr. El antígeno EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen), sin presencia de antígeno EA se encuentra en los linfocitos B amigdalinos de un 76% de sujetos con amigdalitis recurrentes (VELTRI et al, 1976) (36). Ningún linfocito de las amígdalas de estos sujetos produce anticuerpos anti-EA o anti-EBNA. Parece pues, que las amígdalas representan un reservorio para el virus de Epstein-Barr, y favorecen los episodios amigdalinos infecciosos.

DIAGNOSTICO DE LA PATOLOGIA AMIGDALINA

INTRODUCCION

Conocemos como faringitis, en sentido amplio, toda inflamación de la faringe, aunque muchas veces el sustrato anatomopatológico sea distinto al de la inflamación. Cuando esto ocurre, estamos frente a las faringitis reactivas, de importante base constitucional.

Se pueden dividir las faringitis en específicas e inespecíficas. Las primeras son manifestaciones locales de una enfermedad general, por lo que se las denomina más por el nombre de la enfermedad que por el de la localización: tuberculosis o sífilis faríngea, en lugar de faringitis o sífilis faríngea. Las segundas son, más que una inflamación, un modo "sui generis" de reaccionar la mucosa faríngea, de acuerdo con su constitución, frente a variadas noxas. Las bacterias y los virus pasan a un segundo plano, siendo los factores irritativos los generalmente responsables, ya sean endógenos o exógenos (CIGES y cols, 1981)(37).

La faringe puede inflamarse de un modo global o bien pueden circunscribirse las lesiones a las formaciones amigdalinas. Se pueden clasificar, pues, las faringitis, según este aspecto, en difusas y circunscritas; estas últimas, más conocidas como amigdalitis.

EXPLORACION CLINICA

La exploración de toda la boca y de la faringe, precisa de una perfecta iluminación. La iluminación frontal no es indispensable, pero sí conveniente, puesto que permite al explorador disponer de las dos manos para emplear un depresor lingual, y si fuera preciso, un instrumento complementario.

Aunque algunos pacientes al abrir la boca y pronunciar la vocal "a" exponen perfectamente la orofaringe, casi siempre es preciso un depresor lingual para exponer perfectamente las amígdalas palatinas.

El depresor debe ser colocado en la línea media de la lengua, hasta alcanzar la unión de los dos tercios anteriores con el tercio posterior, ya que si se coloca más adelante, se eleva la base lingual, y la visión no es suficiente, mientras que si se coloca más hacia atrás, se provoca el reflejo nauseoso y la visión no es posible. Además, dicho reflejo falsea el tamaño de las amígdalas, por el desplazamiento de las mismas hacia la línea media, como consecuencia de la contracción del velo del paladar.

Con la otra mano se maneja otro instrumento, que puede ser un depresor estrecho o un espejo laríngeo, con el cual se realiza la palpación instrumental de cada amígdala, observando datos de mucho interés, especialmente su desplazamiento del lecho amigdalino, su

consistencia, y la salida del contenido críptico.

En algunos casos, se puede hacer la palpación digital, que nos proporciona algunos datos más, como son (LEGENT, FLEURY, et al. 1985) (38):

- La existencia de una induración localizada en la amigdala.

-La palpación de una apófisis estiloides larga a través del pilar anterior.

-La existencia de un dolor a la palpación, bien localizado, o bien difuso.

Finalmente, hay que hacer sistemáticamente la palpación de las adenopatías subangulomandibulares.

EXPLORACION ANALITICA GENERAL

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION

Su fundamento estriba en que los eritrocitos de una muestra de sangre venosa colocada en un tubo vertical tenderán a caer hacia el fondo. La velocidad de sedimentación de los eritrocitos (VSE) es equivalente a la longitud del recorrido descendente de la parte superior de la columna de eritrocitos, a un intervalo de tiempo determinado.

Se consideran como valores normales, un límite superior de 15 mm/hora para los hombres, y 20 mm/hora para las mujeres, ambos de menos de 50 años de edad, y 20 y 30 mm/hora respectivamente en los de más de 50 años (BÖTTIGER y SVEDVERG, 1967) (39).

Varios factores contribuyen a este valor (TODD-SANFORD-DAVIDSOHN) (40).

1-Factores plasmáticos. Los niveles elevados de fibrinógeno, y en menor grado, de globulinas, favorecen una VSE elevada. Estas moléculas asimétricas de proteína, tienen un efecto mayor que otras proteínas, respecto a la disminución de la carga negativa de los eritrocitos (potencial zeta, que tiende a mantenerlos apartados). La disminución de este potencial, promueve la formación de apilamientos, que sedimentan más rápidamente que las células aisladas.

2-Factores eritrocitarios. La variación de la relación eritrocito-plasma favorece la formación de apilamientos. Así, la anemia es responsable de una mayor VSE.

La velocidad de sedimentación es directamente proporcional al peso del agregado celular, e inversamente a la superficie. Los apilamientos tienen una menor superficie en relación con el volumen de los agregados que las células individuales. El resultado es el aumento de la VSE.

Interpretación

El valor de la VSE es más alto en las mujeres que en los hombres, y en el embarazo aumenta moderadamente.

A este respecto, es interesante el trabajo de MANCHON et al. (1988)(41), quienes llegan a las siguientes conclusiones:

1-Una velocidad de sedimentación normal o poco elevada, no excluye ningún tipo de enfermedad.

2-Un aumento patente, justifica el intento de poner en evidencia la causa, pues constituye un indicio de morbilidad, y no el punto de referencia que orienta hacia una causa determinada.

3-No puede considerarse la VSG como indicadora de gravedad, salvo en caso de infección.

DETERMINACION DE ANTIESTREPTOLISINAS

Entre los estreptococos hemolíticos, los más

importantes en patología humana son los beta-hemolíticos; entre estos, el grupo A reviste un particular significado por el alto poder patógeno.

Por ello, la demostración de esta bacteria en las vías aéreas superiores, y la titulación de los anticuerpos específicos en el suero de los enfermos, constituyen para el clínico, datos de interés.

Se han identificado diversos productos extracelulares estreptocócicos, muchos de los cuales poseen propiedades enzimáticas, así como antigénicas. Los anticuerpos que se buscan en la serología clínica son: Antiestreptolisina O (ASLO), Antihialuronidasa (AH), Antiestreptoquinasa, Antidesoxirribonucleasa B (anti-DNAsa-B), y Antinicotinamida-adenina-dinucleotidasa (anti-DNA-asa). Los antígenos respectivos están presentes en cantidades significativas en la mayoría de las cepas de los estreptococos del grupo A y en algunos miembros de otros grupos estreptocócicos (FIORETTI, 1957) (7).

Estos anticuerpos no proporcionan ninguna protección contra una nueva infección por estreptococos.

La estreptolisina O es una hemolisina oxígeno lábil, activa frente a los eritrocitos humanos y a los del conejo. Es producida por la mayoría de las cepas de estreptococos del grupo A y por algunas cepas de los grupos C y G.

Los títulos de ASLO en el recién nacido son parecidos a los de la madre, pero decrecen significativamente a los 6 meses de edad.

Los niños menores de 2 años, generalmente presentan títulos inferiores a 50 U.

Entre 2 y 5 años, un niño se halla repetidamente expuesto al estreptococo del grupo A, y con frecuencia tendrá un título de hasta 200 U, incluso sin infección reciente.

Los pacientes con complicaciones de infecciones estreptocócicas no supurantes (p. ej. fiebre reumática y glomerulonefritis agudas), muestran una incidencia mayor de título de ASLO que los pacientes con enfermedad estreptocócica no complicada. Los títulos de ASLO por encima de 150-200 U Todd, se observan tras faringitis estreptocócica, mientras que los pacientes con complicaciones no supurantes presentan más a menudo títulos superiores a 350 U (TODD-SANFORD-DAVIDSOHN) (40).

Una cifra de ASLO, para que tenga valor, tiene que estar elevada durante varios meses. Una elevación esporádica indica infección estreptocócica, no sólo de origen amigdalár, sino también causada por otras patologías de etiología estreptocócica, como escarlatina o erisipela. Una elevación persistente, indica sensibilización estreptocócica.

PROTEINA C REACTIVA

Entre los parámetros inespecíficos que se pueden utilizar para el diagnóstico de las infecciones agudas, se encuentran las denominadas proteínas de fase aguda. De todas ellas, la más utilizada ha sido la proteína C-reactiva (PCR) que aumenta el nivel sérico tras el inicio de los procesos inflamatorios hísticos.

Inicialmente considerada como un indicador específico de infección por neumococo, ha demostrado ser un factor de respuesta a la inflamación.

Por regla general, las infecciones víricas provocan cambios hísticos que no son lo suficientemente intensos como para condicionar elevaciones consistentes, y por lo tanto útiles desde el punto de vista diagnóstico, de la PCR. Por el contrario, las infecciones bacterianas condicionan una rápida elevación de la PCR en el suero del paciente.

Aunque la PCR ha sido perfectamente aislada y caracterizada, permanece aún oscuro su papel biológico. Una de las acciones identificada con esta proteína ha sido su capacidad de unirse al polisacárido C neumocócico en presencia de calcio. Se sabe que inhibe la agregación plaquetaria y la estimulación de los linfocitos T, que estimula la fagocitosis y activa el sistema del Complemento.

Se ha determinado como un constituyente normal del

plasma (CLAUS, 1976) (42). Se ha demostrado que se eleva en sepsis y meningitis en recién nacidos, pielonefritis, neumonías, faringitis estreptocócicas, y en procesos inflamatorios no infecciosos, como la artritis reumatoide (HANSEN et al., 1983) (43).

INMUNOGLOBULINAS

VELTRI y SPRINKLE (1972) (44), encontraron que los niños con amigdalitis exudativa recidivante presentaban una hipergammaglobulinemia estadísticamente significativa. Esta presencia de niveles de IgG e IgA propios de adultos, sugería que estos niños habían sufrido numerosas infecciones. La extirpación de amígdalas y adenoides mostró que el nivel de IgG e IgA en estos niños volvía a la normalidad tras la intervención. Los niveles normales se alcanzan gradualmente a lo largo de varios meses, y muestras periódicas extraídas durante un periodo de varios años, señalan que permanecen estables en los niveles normales.

Resultados similares fueron encontrados por SALA y GRAVINA (1982) (45), estudiando IgA, IgM, e IgG, antes y después de amigdalectomía.

No obstante, LECCO y cols. (1974) (46) encontraron únicamente elevaciones significativas de IgA, en el caso de amigdalitis crónicas simples y focales, permaneciendo normales los valores de IgM e

IgG.

Desde el punto de vista práctico, se pueden sacar las siguientes conclusiones (44) (45):

1-El hecho de constatar que las Ig séricas tienen valores superiores a los normales, sobre todo en los niños, es índice de una intensa actividad defensiva, y puede ser una razón válida para favorecer, incluso más, esta situación útil al organismo, mediante medicación, sin tener que llegar a la intervención.

2-La disminución de las IgG séricas tras la intervención, explicaría la presentación de episodios inflamatorios recidivantes de las vías respiratorias altas, en los adolescentes y adultos que han sufrido una amigdalectomía.

3-La presencia de una carencia inmunitaria sérica, aunque relativamente, constituye una contraindicación de intervención, pues no pocas veces persisten infecciones agudas de vías respiratorias (sinusitis, traqueobronquitis), tras la extirpación de las amígdalas.

MICROBIOLOGIA DE LAS AMIGDALAS

La identificación del agente patógeno causal, sigue siendo la regla básica de todo tratamiento antibiótico, especialmente cuando se sospecha la presencia de Estreptococo beta-hemolítico, aunque esta situación no sea lo habitual.

Dicha determinación tiene un valor limitado, siendo un dato más a tener en cuenta en las amigdalitis crónicas. Un resultado negativo no excluye la existencia de un foco bacteriano, ya que las bacterias se encuentran a veces encerradas en una cripta estenosada, que sólo se pone de manifiesto después de la extirpación de las amígdalas, y su estudio histológico (ZÖLLNER, 1976) (47).

Los estudios virológicos y micológicos, se realizarán en casos excepcionales.

Entre los patógenos encontrados en amígdala, caben destacar los siguientes:

MICROORGANISMOS AEROBIOS

Estreptococos

Dada la posibilidad de graves secuelas supuradas y no supuradas, el estreptococo beta-hemolítico del grupo A es el germen causal más estudiado. En ocasiones, la causa son estreptococos beta-hemolíticos del grupo B, C y G (CHRETIEN et al, 1979) (48). Aunque la incidencia

de la fiebre reumática ha disminuido, todos los grupos de estreptococo beta-hemolítico han tenido relación con este padecimiento. Su aislamiento es mucho más frecuente en niños que en adultos (FORRER, 1979) (49). Los estreptococos hemolíticos del grupo A generalmente se obtienen en un 75% de los niños con cultivo positivo, mientras que a los otros grupos de estreptococos beta-hemolíticos sólo les corresponde el 25% de aislamientos.

Sólamente la asociación de fiebre superior a 38,3 C, adenopatías, y exudado faringoamigdalar, aparece significativamente relacionada con el cultivo positivo (GÓMEZ de la CAMARA et al, 1987) (50).

Corynebacterium

Actualmente desaparecida la difteria, el *C. Diphteriae* provoca faringoamigdalitis exudativa inicial, con posterior formación de membranas. La infección puede difundirse y afectar garganta, paladar y laringe. Una faringitis membranosa similar a la difteria clínica puede ser causada por *Corynebacterium hemolyticum* (GREEN et al, 1980) (51).

Haemophilus

El *H. influenzae* puede provocar enfermedad en lactantes, y muchas veces causa epiglotitis, otitis media y sinusitis aguda.

A menudo se encuentra también *H. parainfluenzae* (SCHEIFELE et al, 1981) (52).



Neisseria

La faringitis causada por *N. gonorrhoeae* es frecuente en varones homosexuales (WIESNER, 1981) (53).

N. meningitidis puede causar nasofaringitis sintomática o asintomática, posiblemente como pródrómo de meningitis o septicemia (BROOK, 1987) (54).

Staphylococcus aureus

Suele obtenerse de cultivos de zonas con inflamación crónica del anillo de Waldeyer (BROOK, 1987) (54), y abscesos periamigdalinos. Como puede producir beta-lactamasa, a veces obstaculiza la erradicación de estreptococos beta-hemolíticos del grupo A de zonas infectadas.

Branhamella catarrhalis

Se ha descubierto con frecuencia cada vez mayor como germen patógeno potencial en infecciones de vías altas. Como un número mayor de cepas pueden producir beta-lactamasa, quizá desempeñe cierto papel en el fracaso de la terapéutica penicilínica (KOVATCH, 1983) (55).

Francisella tularensis

La tularemia es una causa extraña de faringoamigdalitis membranosa o exudativa en pacientes con aspecto tóxico (TYSON, 1976) (56).

ESPECIES DE MYCOPLASMA

Mycoplasma pneumoniae y *M. hominis* pueden provocar

faringoamigdalitis, aunque esta suele ser sólomente manifestación de una enfermedad generalizada. El microbio prácticamente no existe en niños y jóvenes, y su prevalencia aumenta en años posteriores (GLEZEN et al, 1967) (57).

BACTERIAS ANAEROBIAS

La mayor parte de muestras de infecciones del anillo de Waldeyer contiene varias especies de anaerobios, en número y variedad de especies muy superior al de aerobios (BROOK, 1987) (54). Los anaerobios suelen estar en relación con otras bacterias.

Actinomicetes

A. israelii y *A. naeslundii* son huéspedes normales de boca y faringe, particularmente criptas gingivales y criptas amigdalinas. En la cavidad oral produce una hinchazón dolorosa del ángulo del maxilar inferior después de traumatismo o extracción dental. Suelen desarrollarse fístulas que se abren en la piel y que pueden difundirse a zonas vecinas. Se observan también en amígdalas crónicamente inflamadas (WEESE, 1975 (58); GUERRIER B., 1985 (59)).

Cocos anaerobios Gram+

Las especies aisladas, comúnmente son *Peptostreptococcus magnus*, *P. anaerobius*, *P. intermedius*, *P. asacharoliticus*, y *P. prevotii*. Estos gérmenes forman parte de la flora normal de la boca, y pueden

descubrirse en todos los tipos de infección del anillo de Waldeyer (INGVARSSON, et al., 1982) (60).

Bacteroides

Se caracterizan por la capacidad de producir material capsular -BROOK, 1987 (54); 1983 (61)- y por producir beta-lactamasas.

El grupo *B. melaninogenicus*, que forma parte de la flora bucal normal, es la especie de bacteroides predominantemente aislada en la infección bucofacial

Especies de fusobacterium

F. nucleatum es el germen predominantemente encontrado. Estas especies, en sinergia con espiroquetas, son la causa frecuente de la gingivitis ulcerosa necrosante (infección de Vincent) (KAPLAN, 1981) (62).

VIRUS Y CLAMIDIAS

Adenovirus

Los adenovirus tipo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7a, 9, 14 y 15 son las causas más frecuente de faringitis en niños pequeños -BROOK, 1987 (54); KLEIN, 1975 (63)-.

Coxsackie A

Produce herpangina, caracterizada por pequeñas vesículas eritematosas que se transforman en úlceras y están dispersas por los pilares anteriores, paladar, y faringe posterior. Otro tipo de enfermedad es la faringitis linfonodular aguda, en la cual las lesiones

son menos ulceradas y más nodulares -(KLEIN, 1975 (63); HUEBNER et al, 1952 (64); SWART, 1983 (65).-

Parainfluenza

Puede causar faringitis sin exudado, además del resfriado común.

Enterovirus

A menudo causan pequeñas lesiones ulcerosas en el paladar blando.

Virus de Epstein-Barr

Puede provocar, además del característico síndrome de mononucleosis infecciosa, faringoamigdalitis simple, sin exudado (KLEIN, 1975) (63).

Herpes simple

Además del herpes labial, puede causar faringitis, exudativa o no, principalmente en niños mayores, y en adultos. En niños pequeños provoca gingivoestomatitis (EVANS et al. 1964) (66).

Virus sincitial respiratorio

Causa bronquiolitis en lactantes, y produce faringoamigdalitis, con exudado o sin él (BROOK, 1987) (54).

Virus de la influenza

Citomegalovirus

Provoca síntomas muy diversos, como faringitis, que se presenta como componente de una enfermedad tipo mononucleosis infecciosa (JORDAN et al, 1973) (67).

Chlamydia trachomatis

Se ha relacionado con infecciones nasofaríngeas y neumonía en lactantes.

HONGOS

Candida albicans puede colonizar la bucofaringe en lactantes, diabéticos, individuos inmunodeprimidos, o pacientes que han recibido antibióticos de amplio espectro (BECKER, 1985) (68).

La candidiasis bucal se manifiesta por gran número de placas elevadas, dispersas o confluyentes, de color blanco o cremoso, en todas las superficies mucosas, incluidas las amígdalas. El trastorno puede curar espontáneamente, causar síntomas desde leve molestia a disfagia, y puede coexistir con localizaciones de la infección en otras partes del cuerpo (LEHNER, 1964) (69).

PARASITOS

La enfermedad adquirida de toxoplasma gondii, frecuentemente causa faringitis sin exudado (REMINGTON et al, 1962) (70).

CITOLOGIA SIMPLE

La citología clínica es el estudio de las características normales y patológicas de las células humanas. El principal objetivo del examen citológico es, de este modo, el reconocimiento de cambios estructurales en el núcleo y citoplasma. Así, existe una diferencia fundamental entre la citología clínica y la histopatología. Como su nombre implica, la histopatología se ocupa de los tejidos, los cuales presentan complejas interrelaciones entre las células (FREUDENBERG, 1982) (71).

Así como el estudio histológico comienza habitualmente con una biopsia, la citología necesita sólo células. Debido a que estas células pueden proceder de distintos órganos y lesiones, su método de recogida es distinto en cada caso:

- De productos de descamación habitual (bronquial, vaginal, cervical, endometrial..).
- Por raspado superficial de la lesión u órgano en cuestión (raspado cervical).
- Por aspiración mediante aguja o catéter, de un órgano, una masa patológica, o una cavidad anatómica (líquido pleural, punción de un ganglio linfático).

De una manera más específica, la evaluación

citológica se basa en la búsqueda de:

- Modificación de la estructura nuclear y citoplásmica.
- Indicativos de maduración celular.
- La cantidad de células y tipo de descamación.
- La presencia anormal de leucocitos, histiocitos, hematíes..

Entre las ventajas de la citología (GOMPPEL, 1978) (72) tenemos:

- La facilidad de obtención de la muestra, en contraposición con el más prolongado y traumático método de la biopsia necesario en histopatología.
- La posibilidad de múltiples exámenes de seguimiento.
- La reproductibilidad, facilidad, y bajo coste de la fijación y tinción.
- La excelente apreciación dada de las modificaciones estructurales celulares.

PATOLOGIA DE LAS AMIGDALAS PALATINAS

LAS AMIGDALAS "NORMALES"

Las amígdalas palatinas son unas formaciones situadas a ambos lados del istmo de las fauces, y más exactamente, entre los pilares y el velo del paladar.

Voluminosas en el niño, regresan normalmente en el adulto. Para que un aumento de volumen pueda ser considerado como patológico, debe tener un tamaño importante. Su situación en relación a los pilares es importante de conocer; así, junto a amígdalas en situación normal, existen amígdalas pediculadas y amígdalas engastadas.

Las pediculadas son bien visibles y aparecen voluminosas al examen de las fauces. De todos modos, hay que desconfiar de las amígdalas péndulas, que desaparecen tras la base de la lengua.

Por el contrario, las amígdalas son engastadas cuando se encuentran cubiertas por los pilares, y en particular por el pilar anterior.

Su cara externa, está sembrada de orificios irregulares situados habitualmente en el fondo de ligeras depresiones de la superficie, que dan acceso a las criptas amigdalinas. Es habitual encontrar cierta cantidad de exudado sobre dichos orificios crípticos, que en condiciones normales será sólido, caseoso e inodoro.

CLASIFICACION DE LA PATOLOGIA AMIGDALINA

La patología amigdalina es muy variada, pero esquemáticamente, y desde el punto de vista didáctico, la podemos clasificar en los siguientes procesos:

- Hiperplasia amigdalina.
- Amigdalitis agudas simples.
- Amigdalitis agudas complicadas.
- Amigdalitis agudas recidivantes.
- Amigdalitis crónicas:
 - Simples.
 - Focales.
- Otra patología amigdalina
 - Hemopatías
 - Tumores.
 - Granulomas.

HIPERPLASIA AMIGDALINA

La sintomatología en la hipertrofia de las amígdalas palatinas de la segunda infancia y del adolescente, y aún del adulto, provoca síntomas funcionales y reflejos poco ostensibles, siendo a veces ignorada por el enfermo. Las hipertrofias sépticas o focales presentan un cuadro sintomatológico mucho más florido.

Sin embargo, suelen acusarse ciertos trastornos, puestos de manifiesto en la anamnesis prolija, por los que con frecuencia consulta el paciente.

Existen trastornos funcionales respiratorios, provocados por amígdalas voluminosas que obstruyen gran parte del istmo de las fauces, cuando se acompañan de hipertrofia de la amígdala faríngea, siendo la inspiración difícil, por lo que el niño ronca mientras duerme.

Las disfagias son raras, pero cuando las amígdalas son muy voluminosas pueden presentarse trastornos deglutorios con frecuentes náuseas, y modificaciones del timbre de voz.

Como trastornos reflejos, el más frecuente es la tos amigdalina, quintosa, sobre todo nocturna, siendo posibles los episodios asmáticos.

Por otro lado, la hipertrofia de las amígdalas responsables de amigdalitis de repetición y de la

insuficiencia respiratoria, tiene una influencia nefasta sobre la economía, porque supone una inferioridad fisiológica y un estado de menor resistencia ante los ataques infecciosos múltiples de la segunda infancia y del adolescente (VILAS DIAZ M.R.)(73).

Están aumentando los trabajos publicados acerca de posibles efectos de amígdalas y adenoides sobre las vías aéreas, tanto altas como bajas -ALUSTIZA et al., 1982 (74); LIND & LUNDELL, 1982 (75); GARCIN et al, 1984 (76); YONKERS y SPAUR, 1987 (77)-. Las consecuencias finales de la obstrucción crónica de la vía aérea son el síndrome de apnea durante el sueño, y el "cor pulmonale" crónico. Sin embargo, estos últimos fenómenos no se observan con mucha frecuencia en la práctica clínica; habitualmente los pacientes con verdadera obstrucción de la vía aérea se presentan con manifestaciones subclínicas de la enfermedad, y pasar inadvertidos hasta que llegan a estar en estado crítico.

La hipoventilación, con hipertensión pulmonar y cor pulmonale, secundaria a obstrucción parcial de las vías aéreas superiores por hiperplasia amigdalina, fue descrita en primer lugar en 1965 por MENASHE (78).

Por otro lado, tenemos el desarrollo del concepto de alteraciones respiratorias durante el sueño, o "sleep apnea syndrom" (S.A.S.) de los autores anglosajones. En primer lugar, el síndrome de PICKWICK en los adultos. En

segundo, en el niño, GUILLEMINAULT (1973) (79), incriminó el S.A.S. como posible causa de Síndrome de muerte súbita del lactante.

La tendencia actual es la de reagrupar en un mismo cuadro nosológico las obstrucciones de las vías respiratorias altas durante el sueño, las manifestaciones iniciales del tipo de pausa respiratoria durante el sueño, y sus formas complicadas como trastornos cardio-respiratorios o neurológicos.

Fisiopatología

La obstrucción aguda superior produce edema pulmonar a través de la hipoxia, la cual condiciona aumento de permeabilidad de la membrana alveolo-capilar. El stress, al liberar catecolaminas endógenas, da lugar a redistribución de la volemia, aumentando el volumen sanguíneo pulmonar, y por tanto, la presión capilar pulmonar. La disminución de la presión intrapleural, con mayor negatividad, provoca aumento del retorno venoso sistémico y aumento de la postcarga ventricular izquierda; en presencia de obstrucción respiratoria, la presión aórtica, en lugar de disminuir en inspiración, aumenta de forma importante en relación a la intrapleural, la cual se hace más negativa para forzar la entrada de aire a los pulmones, siendo este aumento de la postcarga ventricular izquierda lo que conduce al aumento de la presión media auricular izquierda,



causando un obstáculo funcional al retorno venoso pulmonar, motivo que condiciona también trasudación pulmonar y edema -TRAVIS, 1977 (80); y DARN, 1980 (81)-.

Los mecanismos que conducirían a la instauración de un "cor pulmonale" fueron sugeridos por CAYLER (1969) (82). La hipoventilación alveolar provoca hipercapnia por broncoconstricción y aumento del trabajo cardíaco derecho. Asimismo, la hipoxemia da lugar a vasoconstricción pulmonar y aumento de la presión media capilar pulmonar.

Clinicamente se caracteriza por estridor y ronquidos, que empeoran cuando el paciente adopta el decúbito supino o duerme; algunos niños sólo pueden dormir en posición sentada. Somnolencia y letargia acompañan a menudo al cuadro. Signos de insuficiencia cardíaca derecha: cardiomegalia, hepatomegalia, y edemas. Una hipertrofia amigdalina u otra causa obstructiva, sobre todo malformativa. Retraso en el crecimiento. En la auscultación encontramos estertores, y a menudo roncus, así como taquicardia. La radiografía de tórax muestra cardiomegalia y posible derrame pleural. El ECG muestra signos compatibles con hipertrofia cardíaca derecha. En la gasometría existe hipoxia e hipercapnia.

El síndrome de pausas respiratorias del sueño se caracteriza por ronquido permanente, entrecortado por pausas respiratorias, sueño agitado con despertares frecuentes, y enuresis en algunos casos. Ocasionalmente, sonambulismo y pesadillas. Durante el día es habitual la somnolencia, en ocasiones tomada como retraso mental, fatigabilidad, retraso escolar, alteraciones del comportamiento y cefaleas matinales.

Las pausas respiratorias pueden ser definidas en el plano cualitativo y cuantitativo (GUILLEMINAULT, 1973) (79): Una pausa es una parada respiratoria inferior a 10 segundos. Un episodio apneico sobrepasa 10 segundos y puede llegar a pasar de medio minuto. No se puede hablar de S.A.S., más que cuando se presentan al menos 30 episodios de apnea durante 7 horas de sueño REM y no-REM (BURROWS, 1984) (83).

Desde el punto de vista cualitativo, hay que distinguir entre las pausas centrales y las periféricas u obstructivas, donde el flujo respiratorio está detenido, pero persisten los movimientos respiratorios torácicos o abdominales, por otro lado ineficaces.

Hay que tener presente que los niños normales presentan pausas respiratorias, en general de tipo central, alrededor de 20 veces por noche.

El mecanismo preponderante en el mecanismo de las pausas obstructivas del sueño es funcional, asociando de

forma variable, calapso hipofaríngeo, prolapso de las amígdalas, caída hacia atrás de la lengua, y oclusión del esfínter velo-faríngeo.

La existencia de un obstáculo anatómico que juega un papel favorecedor viene en segundo lugar. Al lado de la hipertrofia amigdalina, cuya realidad queda confirmada por la curación espectacular por medio de la amigdalectomía, hay que prestar atención a las macroglosias del síndrome de DOWN, acromegalia y malformaciones faciales congénitas (síndrome de ROBIN), o adquiridas (hipotiroidismo, lesiones del tronco encefálico, lesiones de la médula cervical, encefalitis, bocio).

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante polisomnografía (BURROWS, 1984) (83), que incluye:

- a) EEG y electrooculografía, para detectar los estadios del sueño y la actividad cortical anormal.
- b) Monitorización del flujo aéreo respiratorio.
- c) ECG, para detectar las arritmias.
- d) Neumografía de impedancia, electromiografía intercostal, o manometría esofágica, para evaluar el trabajo respiratorio.
- e) Oximetría auricular o monitorización transcutánea de la pO_2 , para detectar los cambios en la saturación de oxígeno arterial.

AMIGDALITIS AGUDAS SIMPLES

También llamadas anginas agudas, se definen bajo esta denominación las inflamaciones agudas de la amígdala palatina. Dentro de ellas, las formas comunes son aquellas en que la afección local es lo más llamativo del cuadro clínico. Por otro lado, en las formas específicas, el cuadro clínico facilita el conocimiento del agente causal.

Dentro del primer grupo, es clásico distinguir las amigdalitis eritematosas o rojas, y las formas blancas o eritematopultáceas.

AMIGDALITIS ERITEMATOSAS

Se presentan en forma de epidemias estacionales y generalmente en invierno, y son debidas generalmente a virus. Existen una serie de factores que influyen sobre su presentación, entre los que cabe destacar la obstrucción nasal, los procesos inflamatorios de vecindad, la alergia respiratoria, y la acción de ciertas noxas físicas y químicas como el alcohol, tabaco, polución, fatiga, y exposición a bajas temperaturas.

Clinica

Después de una corta incubación de uno a tres

días, comienza el cuadro de una manera brusca con malestar general, escalofríos y sensación de sequedad faríngea. Más tarde aparece dolor en región amigdalina, que aumenta durante la deglución, con irradiación auricular, disfagia dolorosa, a la que se puede asociar tos irritativa y obstrucción nasal. El enfermo presenta en este momento astenia, afectación del estado general, y fiebre de 37,5-38 C. Sin embargo, en los casos originados por los virus gripales predominan los signos generales, con fiebre elevada -BECKER, 1985 (68); PEREZ CARRETERO (82); BEREZIN, 1980 (83)-.

La exploración de la orofaringe muestra una congestión difusa de la misma. Las amígdalas están rojas y congestivas, pero no tumefactas.

Habitualmente no hay adenopatías, aunque en la forma faringoconjuntival, los infartos ganglionares del cuello son marcados.

La evolución es, en general, benigna, cediendo rápidamente la sintomatología funcional y física.

AMIGDALITIS ERITEMATOPULTACEAS

Es una de las enfermedades más frecuentes en la segunda infancia, y en el adulto joven.

Suelen ser casi siempre de origen bacteriano. Su

agente causal más importante por su frecuencia y por las complicaciones que puede llevar es el estreptococo beta-hemolítico del grupo A.

Se presentan en forma de brotes epidémicos, sobre todo en otoño y comienzo del invierno.

Suelen ser consecutivas a contagio directo por gotitas de Flüge. Como fuentes de la infección, el origen es generalmente humano, siendo los portadores los sujetos con enfermedades estreptocócicas.

Un pequeño porcentaje de amigdalitis agudas en brotes esporádicos son debidos al estafilococo, neumococo, bacilo de Friedländer, o el de Pfeiffer.

Clinica

Después de una incubación variable de unas horas hasta dos a tres días, durante el cual puede aparecer apatía, anorexia y cefaleas, de un modo bastante brusco, aparecen escalofríos, malestar general, cefaleas y fiebre -BECKER W. 1985 (68); PEREZ CARRETERO (84); BEREZIN, 1980 (85)-.

Pronto aparece un dolor faríngeo, que se exagera con la deglución, muchas veces con irradiación auricular. el aliento es fétido y la voz gangosa. La temperatura es muy variable, entre 38^o y 40^o C.

A la exploración, la faringe presenta unas

amígdalas turgescientes de color rojo escarlata. Los orificios de las criptas están tapizados de un exudado cremoso o gris amarillento. Al principio son pequeños puntos de exudado que luego confluyen en placas mayores. Los pilares presentan una coloración rojo-cianótica, que se extiende a úvula y paladar blando.

Los ganglios cervicales están infartados y son dolorosos a la presión.

En sangre podemos encontrar una leucocitosis con desviación a la izquierda. Lo más importante es la demostración de infección estreptocócica mediante estudio bacteriológico y la comprobación de los anticuerpos específicos en el suero.

El cuadro general y local regresa en tres-cinco días, cediendo la fiebre habitualmente por lisis.

DIAGNOSTICO

Es esencialmente clínico. Aunque las anginas eritematosas son generalmente de origen viral, el origen bacteriano, y más específicamente, del estreptococo beta-hemolítico, debe ser tenido presente. En caso de duda, se debe recurrir a la toma de muestra faríngea y siembra. Sólomente la asociación de fiebre superior a $38,3^{\circ}$ C, adenopatías y exudado faringoamigdalár aparece

significativamente relacionada con el cultivo positivo para estreptococo beta-hemolítico, con una frecuencia de un 10% de los casos de amigdalitis (GOMEZ de la CAMARA et al, 1987) (50).

Como el problema que se plantea el clínico es el de obtener rápidamente una demostración de la presencia o no de estreptococo, el cultivo no es en este aspecto utilizable, es decir, el clínico no puede esperar el resultado del cultivo para instaurar o no un tratamiento antibiótico.

Para intentar solucionar este problema, se han puesto en marcha técnicas de detección mediante Gram, encontrando según los autores, una sensibilidad del 73%, especificidad del 96%, y valor predictivo del 71% (CRAWFORD et al, 1979) (86).

Se han empleado también test para detectar estreptococos del grupo A, que usan un marcador fluorescente. Dado que estas bacterias contienen pirrolinodil peptidasa, es posible marcar esta enzima mediante fluoresceína, y posteriormente visualizarla con luz ultravioleta (BRACKER et al, 1986) (87).

Igualmente se han introducido en el mercado los llamados test de aglutinación rápida (TAR) -BRACKER et al, 1986 (87); CENTOR et al, 1986 (88); FISHER et al,

1986 (89); TRUE, 1986 (90); WOLINSKY et al, 1986 (90); AUSINA y COLL, 1987 (92); CONTHE, 1987 (92); SEGUIDO et al, 1987 (94)- basados en la detección rápida de Antígenos de Estreptococo beta-hemolítico del grupo A, mediante la aglutinación con un látex que contiene Anticuerpos frente a dicho Antígeno. Se encuentra una aceptable correlación diagnóstica entre los TAR y el cultivo faríngeo, con un valor predictivo positivo y negativo superior al 90 % . Los tiempos de realización oscilan entre 10 y 70 minutos, lo cual es una clara ventaja a la hora de comenzar a instaurar un tratamiento antibiótico.

AMIGDALITIS AGUDAS COMPLICADAS

-----COMPLICACIONES LOCALES-----

FLEMON PERIAMIGDALINO (GÉHANNO) (95)

Es, con mucho, la forma más frecuente de estas complicaciones.

Se trata de una infección purulenta localizada en el espacio periamigdalino, entre, por una parte, la amígdala, y su cápsula y, por otra parte, la pared muscular faríngea. Por lo general, la colección se exterioriza entre la amígdala y el pilar anterior.

Al principio, el aspecto es el de una amigdalitis, con ciertas particularidades:

-Disfagia importante, a veces con irradiación del dolor hacia el oído.

-Signos generales marcados.

-Asimetría de la orofaringe, debida a una tumefacción del pilar anterior, que desborda un poco hacia el velo.

-Un edema de úvula.

-Una reacción ganglionar importante, asimétrica por otro lado.

En este estadio, denominado angina flemonosa, un tratamiento antibiótico puede llevar a la curación, pero existe el riesgo de enquistar una colección purulenta.

En el estadio de flemón constituido, el cuadro no

deja ninguna duda ante la importante asimetría de la faringe, a veces difícil de descubrir cuando un trismo dificulta la apertura de la boca. El abombamiento es máximo por encima y hacia fuera del polo superior de la amígdala, la cual se encuentra rechazada hacia dentro -GÉHANNO (95); SUGITA, et al (1982) (96)-.

Tratamiento

1-Puncionar en pleno abombamiento, siempre antes de la abertura con bisturí, para descartar un eventual aneurisma carotídeo, confirmar el estadio de absceso, y tomar muestra para estudio bacteriológico.

2-Abrir el flemón en la misma zona de punción.

3-Instaurar tratamiento antibiótico.

4-Desbridar la incisión al día siguiente, para evitar una retención.

5-Programar una amigdalectomía diferida, bajo pena de recidiva.

FLEMON PERIFARINGEO

Esencialmente se trata de adenoflemones.

Esquemáticamente, la tumefacción laterocervical se presenta bajo dos aspectos:

1-El de un proceso manifiestamente inflamatorio que suele ser indicación de punción y drenaje sin retardo.

2-Bajo forma de una masa indurada que puede hacernos confundir con un proceso tumoral o quiste infectado.

ABSCESO RETROFARINGEO -GÉHANNO (95); COTIN, (1985) (97)-.

Se observan esencialmente en lactantes y producen disfagia, modificación del llanto, e incluso a veces una disnea.

El diagnóstico queda establecido con la exploración de la orofaringe, que descubre un abombamiento de la pared posterior.

-----COMPLICACIONES GENERALES-----

FIEBRE REUMÁTICA

Puede ocurrir en pacientes amigdalectomizados con la misma frecuencia que en los no operados, pero no hay duda de que en algunos casos la puerta de entrada han sido las amígdalas. Parece ser que la mayoría de los ataques se dan precisamente en aquellos enfermos que no tuvieron que llamar al médico con motivo de una amigdalitis. El antecedente de amigdalitis clínica se manifiesta sólo en la mitad de los casos.

El lapso de tiempo que transcurre entre la infección faríngea y el comienzo del brote de fiebre reumática oscila entre 7 y 21 días. La primera crisis aparece entre los 5 y los 15 años, siendo excepcionales los comienzos antes de los 5 años, o después de los 40.

Existe evidencia de que un cierto grupo de estreptococos beta-hemolíticos del grupo A tiene ciertos antígenos en común con las glucoproteínas de las

válvulas cardíacas, y por otro lado, una amigdalitis crónica puede dar lugar a una infección crónica permanente, que bien por las exotoxinas estreptocócicas, bien por un mecanismo Ag-Ac, puede producir un reumatismo articular o cardíaco (FARRERAS-ROZMAN, 1978) (98).

El cuadro clínico-biológico de la fiebre reumática ha variado sustancialmente en el curso de las últimas décadas. En la actualidad se asiste, además de a una menor incidencia, a una presentación menos expresiva y atípica respecto a las observaciones de antaño.

La menor incidencia y gravedad de la fiebre reumática debe ponerse en relación con la mejora de los factores socioeconómicos de la población y la introducción del arsenal antibiótico.

En su prevención juega un papel de capital importancia el diagnóstico y tratamiento adecuado de la infección estreptocócica. Esta se basará en la mayoría de las ocasiones, en un cultivo positivo de frotis faríngeo. No obstante, la positividad de dicho cultivo no diferencia estados de infección activa y estados de portador crónico (PANTELL R.H., 1977) (99).

Las determinaciones unitarias del título de ASLO no tienen ningún valor, pese a la profusión con que se prescriben; únicamente la demostración de títulos crecientes en dos muestras separadas en el tiempo, es indicativa de infección reciente y contribuyen al

diagnóstico. Esta particularidad hace que dicha determinación carezca de valor en el diagnóstico de la fase aguda.

COMPLICACIONES RENALES

Pueden ser inducidas o agravadas por una infección amigdalar las glomerulonefritis parieto-proliferativas, y la glomerulonefritis mesangial (LAGRUE y PAQUELIN, 1972) (100).

La primera de ellas, conocida también como glomerulonefritis difusa aguda, incide sobre todo en varones jóvenes de edad inferior a los 30 años, y sus causas son casi exclusivamente infecciosas. Los más afectados son los niños de 3 a 8 años.

Principalmente son infecciones por estreptococo beta-hemolítico del tipo 12, y también los tipos 4 y 25. El 80% de los casos van precedidos de infecciones respiratorias, y sobre todo, faringitis y amigdalitis. Asimismo, la escarlatina y las enfermedades estreptocócicas infecciosas de la piel (impétigo). El tiempo de latencia entre la infección estreptocócica y el brote de la clínica es de 6 a 15 días (FARRERAS-ROZMAN, 1978) (98).

En el caso de la enfermedad de Berger, se ha demostrado el papel agravante de la amigdalitis, al encontrarse depósitos mesangiales de IgA, de la subclase IgA1-IgA2 (BÉNÉ M.C., 1982) (34).

Cuando los brotes de amigdalitis aguda se repiten, ello no hace más que indicar la incapacidad de la amígdala para cumplir su función.

Las AMIGDALITIS RECIDIVANTES tienen una serie de factores predisponentes endógenos y exógenos. Dentro de los primeros debemos mencionar las hiperplasias, estados de hipoinmunidad, factores hormonales y otros muchos desconocidos. Entre los exógenos, señalamos la virulencia del agente, infecciones de vecindad, tratamientos incorrectos, y factores ambientales y sociales de diversa naturaleza. La propia estructura del tejido linfoide, y en particular de la amígdala palatina, son un terreno propicio y adecuado para la persistencia de bacterias y virus que en un momento determinado podrían desencadenar de nuevo su acción patógena (CIGES y cols. 1981)(37).

Durante estos episodios de amigdalitis, de comienzo brusco habitualmente, existe una elevación febril marcada y prolongada, reacción ganglionar importante, y el aspecto de la amígdala suele ser eritematopultácea. Tiene graves repercusiones generales, con astenia y anorexia, y retardo pondero-estatural en el niño. Habitualmente encontramos reacción ganglionar cervical, de localización habitual subangulomaxilar (ROULLEAU, 1975)(18). La amígdala tiene un aspecto bien

sea duro, blancuzco, y exudando un material turbio, o pus a la simple presión.

Cuando llegamos a la AMIGDALITIS CRONICA estamos ante un órgano que está perdiendo o ha perdido su capacidad de respuesta. Su intensidad clínica no está en relación directa con la importancia de los signos locales. Habitualmente, las principales quejas son: La disfagia, de predominio unilateral, con otalgia refleja; halitosis; la emisión, en ocasiones, de pequeñas formaciones blancas o amarillentas, que corresponden a caseum. ¡ROULLEAU, 1975 (18); BECKER W., 1985 (68)¿.

Entre la amigdalitis de repetición y la amigdalitis crónica no hay límites bien definidos, pasándose de la primera a la segunda de un modo inaparente, pero en cualquier caso la expresión clínica más frecuente de esta última serán los nuevos brotes de agudización; fuera de ellos, la sintomatología será anodina, salvo el caso de la infección focal, que ya constituye otro estadio.

Entendemos por INFECCION FOCAL el cuadro patológico que aparece como consecuencia de una inflamación crónica localizada, con gérmenes patógenos activos, que pasa inadvertida de forma periódica o permanente, mientras que lejos del foco, y sin

comunicación directa con él, se producen lesiones orgánicas acompañadas de trastornos funcionales -FAIREN, 1976-77 (101); PITOIS, 1978 (102)-.

El foco de infección amigdalino correspondería a los espacios muertos de Paessler, es decir, a determinados territorios en los que por escasez de flujo sanguíneo, se convierten en caldos de cultivo para las bacterias; una infección en uno de estos espacios no será abordable por los antibióticos, desarrollándose en él una lenta inflamación prácticamente asintomática. Similares espacios muertos podemos considerar a las celdas etmoidales, y ápices dentarios, pero la amígdala está ligada de un modo directo a la inmunidad, por lo que a este nivel, las actividades focales serán más frecuentes e importantes (CIGES, 1981)(37).

Según ARSLAN (1957)(103), para considerar una enfermedad como focal, deben reunirse cuatro condiciones: 1-Tendencia a la recidiva intermitente del cuadro. 2-Tendencia a la cronicidad. 3-Atipia de algunos de los signos semiológicos e insensibilidad a la terapia habitual. 4-Relación cronológica entre el foco que precede o es contemporáneo con el inicio de la enfermedad, así como a lo largo de la evolución.

En lo que respecta al responsable de la infección focal, el estreptococo ocupa un lugar preponderante. Aproximadamente en un 5% de las amigdalitis

estreptocócicas aparecen problemas focales reversibles o susceptibles de curación sin secuelas definitivas importantes, pero en el 1% tales secuelas son irreversibles, graves, y pueden provocar la muerte al cabo de cierto tiempo. Dentro de los estreptococos se han identificado cuatro tipos como responsables de patología focal (A,B,C y D); de todos ellos, el tipo A es el detectado con más frecuencia.

Patogénicamente, FIORETTI (1974)(2), formuló la teoría de la conmutación focal, es decir, la producción de autoanticuerpos provocados por autoantígenos. Con técnicas inmunohistoquímicas de fluorescencia y ultraestructurales, precisa en la amigdalitis focal inmunocomplejos yuxtacapsulares y yuxtafibrosos, así como perivasculares, en el tejido linfoide extranodular; también vascularitis intersticial, y un aumento de las IgG sobre las IgA. Demuestra en amigdalitis crónica con cardiopatías una síntesis elevada de inmunoglobulinas con un predominio notable de las IgG. La amígdala focal se hace un órgano hiperinmune y las IgG elevadas desplazan su lugar de producción de la criptolinfona deteriorada por la inflamación, al tejido extralinfoide e intersticial, que se convierten en tejidos hiperinmunes que sintetizan anticuerpos cualitativa y cuantitativamente anormales. Esta sofisticación de anticuerpos parece identificarse con auténticos

autoanticuerpos, que producirían una lesión a distancia: antirrenal, anticardiaca.

La enfermedad, una vez puesta en marcha, se hace autónoma, aunque sometida a periódicas agudizaciones consonantes con la actividad del foco. La eliminación del foco debe considerarse una medida higiénica necesaria, pero no suficiente. En pacientes con fiebre reumática que mantienen una profilaxis antibiótica efectiva, el tamaño de la amígdalas no parece influir en el desarrollo de infecciones estreptocócicas y recurrencias de fiebre reumática; en aquellos en que la profilaxis no es mantenida, el tamaño grande de las amígdalas parece aumentar la susceptibilidad de los pacientes a estas complicaciones (FEINSTEIN et al, 1970) (104).

En lo que se refiere a su clasificación ANATOMO-PATOLÓGICA, se distinguen las amigdalitis crónicas hiperplásicas, pseudohiperplásicas, y atróficas -LACROIX, 1973 105); CIGES y cols, 1981(37)-:

La Forma hiperplásica pura se caracteriza por abundancia de tejido linfoide, y voluminosos y numerosos folículos, con grandes centros germinativos, así como coronas linfocitarias muy densas y gran desarrollo del sistema criptico. Existen abundantes y anárquicas distribuciones de la simbiosis linfoepitelial, con

desprendimientos masivos del epitelio, microabscesos intraepiteliales y contenido notable en caseum, estenosis y dilataciones de las criptas.

En las Formas pseudohiperplásicas, el parénquima linfoide está disminuido, pero existe una gran proliferación conjuntiva cicatricial que emana de los septos. Los reiterados tratamientos antibióticos inadecuados predisponen a esta proliferación fibrosa. En conjunto, se caracterizan por la hiperplasia de los folículos y cierta tendencia al edema del corion, con abundante infiltración celular, pero con poca hiperplasia epitelial.

En las Formas atróficas, ambos elementos, linfoide y conjuntivo, están minimizados, pero aún en el linfoide observamos los mismos fenómenos descritos. Se caracterizan por la fibrosis, esclerosis vascular y atrofia. Es por ello, que no debe confundirnos durante la exploración, el hecho de encontrar una amigala pequeña, atrófica y dura, que nos puede hacer pensar en la ausencia de patología subyacente, cuando de hecho se trata de una amigdalitis crónica atrófica.

EXPLORACION ANALITICA GENERAL

VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

En los casos de amigdalitis crónica, y más aún si existe focalidad, es posible encontrar una velocidad elevada durante cierto tiempo, coincidiendo con los periodos de actividad -TODD-SANFORD-DAVIDSON (40); MANCHON 1988 (41).

DETERMINACIÓN DE ANTIESTREPTOLISINAS

Sus niveles se elevan coincidiendo con las manifestaciones clínicas. Después de la crisis, la tasa de anticuerpos permanece alta durante unos meses, para descender lentamente con posterioridad -FIORETTI, 1957 (7); TODD-SANFORD-DAVIDSON (40)-.

PROTEINA C REACTIVA

Es una de las proteínas de fase aguda, cuyo nivel sérico aumenta tras el inicio de los procesos inflamatorios hísticos, y por tanto se eleva durante los periodos de infección amigdalar estreptocócica -CLAUS, 1976 (42); HANSEN et al. 1983 (43).

INMUNOGLOBULINAS

En niños con amigdalitis exudativa recidivante, se han encontrado niveles elevados de IgG, IgA, e IgM en sangre -VELTRI Y SPRINKLE, 1972 (44); SALA y GRAVINA, 1982 (45)-.

EXPLORACION ANALITICA LOCAL

BACTERIOLOGIA

Es bien conocido que en pleno uso de los antibióticos, siguen presentándose amigdalitis de repetición con igual o similar frecuencia que en la era preantibiótica. Si bien los antibióticos muestran su eficacia en el tratamiento del brote, en modo alguno impiden la recidiva.

Algunos piensan que la recidiva puede estar relacionada con la terapia antibiótica, y desaconsejan su uso sistemáticamente. El antibiótico, en teoría, interferiría la función inmunitaria del anillo de Waldeyer. La dificultad en la práctica estriba en precisar cuándo es necesario y cuándo no el tratamiento antibiótico. Por otra parte, están las posibles complicaciones, que obligan al clínico a desconfiar de las fuerzas naturales de defensa. Estas consideraciones, y la eventual sobreinfección de amigdalitis virásicas, inducen a otros al uso sistemático de antibióticos, y no hay unanimidad de criterios al respecto, ni se ha demostrado taxativamente que la repetición de brotes tenga por causa el uso de dichos fármacos.

Según SPRINKLE et al. (1975)(106), el carácter recidivante de muchas amigdalitis radica en que se produce un cambio en la microflora local. Según ellos, existen datos que señalan la existencia de adenovirus y



virus de Epstein-Barr después de amigdalitis exudativas. En las amigdalitis recidivantes no sólo existen más bacterias, sino que los tipos cambian.

En un intento por conseguir establecer unos criterios objetivos para el diagnóstico, dicho autor realizó un estudio limitado a aquellos niños que padecían amigdalitis exudativa recurrente. En lo que concierne a la bacteriología, tenían una flora diferente de la habitual, caracterizada por múltiples especies bacterianas. Un niño, en condiciones normales, puede ser portador ocasional de neumococos o estreptococos pyogenes. En la amigdalitis exudativa recidivante se encontró la presencia persistente de múltiples especies de bacterias y hongos, fundamentalmente: *Streptococcus pyogenes*, *Neumococos* sp, *Estafilococo aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, así como enterobacteriáceas y anaerobios. Generalmente, se pudieron aislar entre tres y cinco especies bacterianas en una misma toma.

En este sentido, TUNÉR y NORD (1982)(107), realizaron un estudio microbiológico en 95 pacientes con una historia clínica de amigdalitis recidivante, con la intención de averiguar por qué fracasaba el tratamiento con penicilina. Se aislaron *Streptococos* beta-hemolíticos del grupo A en tan sólo 6 de los 95 casos. En 19, se aislaron *Streptococos* beta-hemolíticos del

grupo B, C, D, G y F; Haemophilus influenzae en 45; y Estafilococo aureus en 51. En cuanto a las bacterias anaerobias, se aislaron bacteroides en 71 de las 95, de los cuales 31 eran productores de beta-lactamasa. También poseían dicha actividad todos los Estafilococos. Por todo ello, proponían el uso de clindamicina o nitroimidazoles como tratamiento alternativo a la penicilina.

Por otro lado, como expone SPRINKLE (1975) (106), las limitaciones del diagnóstico y tratamiento, basado en los resultados del cultivo del exudado faríngeo son reales. Es obvio que la toma de dicho exudado, tal y como se realiza en la práctica clínica habitual, no es lo suficientemente sofisticado por sí mismo, como para justificar un tratamiento antibiótico o no.

Si comparamos las formas de amigdalitis recidivantes en las que se ha aislado Estreptococo beta-hemolítico, con los aislamientos de virus de Epstein-Barr (sin mononucleosis), veremos que su asociación es sumamente habitual. Estos virus permanecen en el cuerpo durante largos periodos de tiempo, y la enfermedad clínica puede ser activada por factores ambientales no específicos, que podrían jugar un importante papel en la enfermedad.

Por todo ello cabe plantearse la pregunta de si la presencia de Estreptococos pyogenes en la amígdala, es

probablemente oportunista, o si ciertamente muestra una evidencia directa sugestiva de una causa bacteriana-viral de amigdalitis exudativa recidivante.

CITOLOGÍA

El cuadro citológico de la amígdala normal se caracteriza por el predominio de linfocitos, entre los que aparecen células plasmáticas aisladas. Pueden observarse también algunos granulocitos neutrófilos, así como una cantidad variable de células epiteliales pavimentosas poligonales (FREUDENBERG, 1982) (71).

Los diversos cuadros celulares de las inflamaciones permiten establecer, según FREUDENBERG (1982) (71), la siguiente clasificación diferencial: aguda supurada, crónica inespecífica, crónica recidivante y granulomatosa.

TEST AMIGDALINOS

Uno de los grandes problemas de la patología de las infecciones focales, viene constituido por la identificación de la situación del foco.

En lo que respecta a las localizaciones amigdalares, se ha intentado resolver el problema con el empleo de pruebas tendentes a revelar la posible influencia de este órgano sobre el resto del organismo.

De esta manera, han sido numerosos los test propuestos a tal fin. Son los llamados test amigdalinos, verdaderas pruebas funcionales de la amígdala, entre los que cabe reseñar (FIORETTI, 1957)(7):

-Test de VIGGO-SCHMIDT: tras el masaje digital de la amígdala palatina durante 2 minutos, se encontraría una elevación del número de leucocitos en sangre periférica, lo cual no sucedería si la amígdala fuese normal.

-Test de ROHDE: tras la aplicación de ultrasonidos sobre la amígdala, se encontraría una variación en el número de leucocitos.

-Test de GUTZEIT y KUHLENDahl: tras la aplicación de onda corta en la amígdala, existe una modificación de la velocidad de sedimentación globular.

-Test intradérmico de MARINO: tras la inyección intradérmica de autoalergeno, sobre el antebrazo, se presenta una lesión eritemato-papulosa.

-Test de SCHULTZ y LEIBER: la inyección subcutánea de

una suspensión de extracto amigdalino en suero fisiológico, provoca una reacción dolorosa local y una modificación de la tasa de eosinófilos.

-Test de GANSLMAYER: la inyección en la piel del antebrazo de un extracto de bacterias de distintas cepas, provoca a las 6-24 horas, un cuadro de dolor localizado en la sede del supuesto foco.

-Test de BERARD y CHEVALIER: la inyección intramuscular de 1/2 millón de unidades de penicilina, y de 1/2 gramo de estreptomina, provoca la regresión espontánea de la sintomatología focal, por esterilización del foco.

OTRA PATOLOGIA AMIGDALINA

CARCINOMAS

Los carcinomas de la amígdala constituyen el 13% de los cánceres de las vías aerodigestivas superiores (CACHIN, 1973) (108).

Habitualmente se trata de varones de entre 50 y 70 años.

Los factores predisponentes para el desarrollo de estos tumores son: alcoholismo y tabaquismo, mala higiene buco-dental, y polución atmosférica.

Macroscópicamente

El tumor puede ser vegetante, serpinginoso, ulceroso o infiltrante. A menudo es ulcero-vegetante, sangra al contacto y es dolorosa al tacto. Puede estar necrótico o infectado.

Histológicamente se distinguen (SIMON, 1985) (109):

1-Carcinomas epidermoides; clasificados en:

- Carcinoma epidermoide diferenciado.
- Carcinoma epidermoide poco diferenciado.
- Epitelioma verrucoso.
- Epitelioma de células fusiformes.
- Epitelioma "in situ".

2-Carcinomas indiferenciados de tipo nasofaríngeo.

3-Adenocarcinomas.

Clínica

La disfagia unilateral es el signo revelador más frecuente. Al principio se trata de una simple molestia a la deglución de saliva, para posteriormente ser una verdadera disfagia a sólidos y líquidos, acompañándose habitualmente de otalgia refleja, y en ocasiones expulsión de esputos con sangre.

Es característico de los tumores de gran tamaño, el dolor a la protracción de la lengua y un trismus, por invasión de los músculos pterigoideos.

En un tercio de los casos existe una adenopatía cervical reveladora.

LINFOMAS MALIGNOS NO HODGKINIANOS (SIMON, 1985) (109).

Sobrevienen preferentemente en el hombre, sin edad predilecta.

En un 30% de los casos, una adenopatía cervical aislada, sin sintomatología acompañante, a veces una discreta molestia latero-faríngea, llevan a practicar un examen de orofaringe. En muchas ocasiones, el diagnóstico viene sospechado por tratarse de un tumor amigdalino unilateral, que rechaza los pilares, es liso, firme, de color rojo o violáceo, de aspecto pseudoflemonoso, sin signos de infección, no doloroso, y cursar sin fiebre.

OTROS HEMATOSARCOMAS (SIMON, 1985) (109).

Se han descrito en la región amigdalina:

-Enfermedad de Waldenström

-Enfermedad de Hodgkin

-Plasmocitomas

-Linfadenopatía angioinmunoblástica.

MANIFESTACIONES FARINGEAS DE LAS HEMOPATIAS

ANGINA AGRANULOCITICA

Se debe habitualmente, a una causa medicamentosa (antiinflamatorios no esteroideos, sulfamidas, sales de oro), que conlleva la destrucción de los elementos granulocíticos.

Se caracterizan por la presencia de úlceras de tipo esfacélico y gangrenoso sobre las amígdalas y la pared faríngea.

Clinicamente, existe fiebre elevada, escalofríos y mal estado general, astenia intensa, y tinte subictérico.

No existen, por el contrario, adenopatías, esplenomegalia, ni hepatomegalia (BECKER, 1986) (68).

ANGINA LEUCEMICA

Se caracteriza por el síndrome de amigdalitis ulcerosa, estomatitis y adenopatías. Origina una angina pseudomembranosa, con ulceración y gran tendencia a las hemorragias. Se asocia a una gingivitis hipertrófica.

Existen manifestaciones derivadas de la insuficiencia medular: síndrome anémico, síndrome hemorrágico, y síndrome infeccioso.

LESIONES ESPECIFICAS

TUBERCULOSIS FARINGEA (COUSSIEU-SAUVAGE) (110).

Hoy día excepcional, es la mayoría de las veces secundaria a lesiones pulmonares avanzadas.

a) El complejo primario amígdala - ganglio de inoculación, es muy raro y de diagnóstico difícil, a menos que la adenopatía tenga características especiales, o se realice un estudio histológico de la pieza quirúrgica.

b) La tuberculosis aguda, afecta al adulto joven, portador de lesiones pulmonares. La disfagia es atroz, y la voz afectada. La faringe está sembrada de granulaciones grisáceas, algunas reblandecidas o ulceradas. Su confluencia produce grandes ulceraciones irregulares.

c) La tuberculosis crónica, se presenta como una infiltración vegetante en el istmo de las fauces, de características pseudotumorales.

d) El lupus ha llegado a ser excepcional. Caracterizado por la coexistencia de lesiones en diversos estadios, de características infiltrantes o destructivas.

SIFILIS FARINGEA (GUERRIER Y.) (111).

a) La sífilis primaria. El chancro de la amígdala es poco frecuente, aunque debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de las ulceraciones amigdalinas.

b) Las lesiones secundarias, serán evocadas ante las "placas mucosas" sobre el velo, las amígdalas o la pared posterior de la faringe.

c) Las lesiones terciarias, revisten tres tipos principales: forma ulcerosa serpinginosa, goma circunscrito, y sífiloma difuso.

LA FARINGOQUERATOSIS (NARCY, 1972) (112).

Se trata de una entidad clínica reconocible por la presencia de formaciones amarillentas sobre las amígdalas, en forma de "granos de sémola", bien limitados, y adherentes a la mucosa. A veces, al desprenderlas se provoca un pequeño sangrado.

La sintomatología es pobre: sensaciones de picotazo o de cuerpo extraño.

MICOSIS FARINGEAS

a) Candidiasis: es una infección fúngica específica bucofaríngea, que puede extenderse al esófago y al resto del tracto digestivo. Es provocada por *Candida albicans*, habitualmente sobre un paciente debilitado, y más frecuentemente tras antibioterapia general. La mucosa faríngea está roja, con algunas erosiones superficiales

de límites imprecisos, y sobre todo, recubiertas de placas blanco-grisáceas -BECKER (1986)(68); LEHNER (1964)(69)-.

b) Actinomicosis. Provoca dolor importante, con un edema faríngeo que se extiende a la boca y laringe. Constituido por una induración central, que se ulcera en múltiples puntos, de donde drenan unos gránulos amarillentos muy característicos -GUERRIER B. (1985)(59); WEESE W.C., SMITH I.M., (1975)(58)-.

LA AMIGDALECTOMIA

DATOS ESTADISTICOS

La existencia de variaciones sustanciales en la incidencia geográfica de amigdalectomías realizadas, ha sido demostrada y documentada desde la década de los 30. Así, GLOVER (1938)(113) encontró notables diferencias entre distintas áreas geográficas, realizadas bajo los auspicios del School Health Services; dichas diferencias no podían ser explicadas únicamente como consecuencia de un factor etiológico, epidemias locales o predisposición de los habitantes del área estudiada. Así, en 1948 (114), atribuyó esas diferencias a falta de consenso entre los médicos en lo que concierne a los síntomas y signos por los cuales se indicó la intervención.

BINNING (1950)(115), comprobó que la incidencia de amigdalectomías en niños a los que se había extirpado su apéndice, era el doble con respecto a los que no habían sido apendicectomizados.

MILLER y cols. (1960)(116), comprobaron que hacia la edad de 4 años, los niños a los que se les había practicado circuncisión, presentaban una incidencia 7,5 veces mayor de amigdalectomías que los niños a los que no se había circuncidado.

CHAMOVITZ y cols. (1960) (117), estudiando los sujetos de una academia militar de Estados Unidos, comprobaron que:

1-Se había realizado doble número de amigdalectomías en blancos que en negros.

2-Los sujetos que provenían del sudeste, habían sufrido menos número de operaciones, y esto no podía ser explicado por cuestiones raciales, debido a que tanto blancos como negros mostraron una menor incidencia de intervenciones.

3-Aquellos cuya familia era reducida, bien fueran blancos o negros, habían sido sometidos con mayor frecuencia a amigdalectomía.

Según expone PALUMBO (1987) (118), en el Reino Unido se realizaron en 1969 unas 200.000 intervenciones de este tipo. En USA la cifra se elevó a 1 millón, incluyendo las realizadas sólo, o en asociación con adenoidectomías, con un coste estimado entre 375 y 500 millones de \$.

HURST comparó en 1975 (119) la distribución demográfica de los niños sometidos a amigdalectomía, con aquellos sometidos a apendicectomía, encontrando que:

1-Los padres de niños amigdalectomizados, eran con más frecuencia analfabetos o parados.

2-Las familias de estos niños estaban constituidos por más hermanos.

KASS (1975) (120), expone que así como las infecciones del tracto respiratorio superior aparecen, en general, con más frecuencia en grupos de nivel socioeconómico bajo, la cirugía es más común en el alto.

Existen datos que ponen todavía más de manifiesto las divergencias de criterio a la hora de establecer una indicación quirúrgica. De este modo, en el Reino Unido, los niños pertenecientes a colegios privados habían sido sometidos cuatro veces más a dicha intervención, que aquellos pertenecientes a colegios públicos. En USA, los datos revelan que aquellos niños atendidos en régimen privado, sufrieron 10 veces más amigdalectomías que aquellos otros vistos en hospitales públicos (PARADISE et al. 1975) (121).

En Dinamarca, en 1976, se llevaron a cabo 20.000 intervenciones de este tipo, lo que corresponde a la cuarta parte del número de nacimientos (RUAH, 1984) (122).

BLOOR (1978) (123) encuentra diferencias significativas, tanto entre distintas zonas geográficas de Inglaterra, como entre distintos especialistas encuestados, con una frecuencia que varía de 1 a 8. Hace hincapié en que los datos recogidos en la historia clínica varían sustanciosamente.

Recientemente McPHERSON y cols. (1982) (124), han estudiado las variaciones existentes en diversos actos quirúrgicos llevados a cabo en Nueva Inglaterra, Inglaterra, y Noruega. En el ensayo se incluyen apendicectomías, herniorrafias, colecistectomías, prostatectomías, histerectomías, hemorroidectomías y amigdalectomías. Si bien todas ellas mostraban

diferencias significativas, encuentran en este último proceder grandes diferencias. Sobre una población de cien mil habitantes, en un año se llevaron a cabo 289 amigdalectomías en Nueva Inglaterra, 64 en Noruega, y 172 en Inglaterra. Un estudio más detenido mostró que su distribución entre distintas áreas hospitalarias era tan variable en los dos países europeos como en Norteamérica, prevaleciendo la controversia sobre el adecuado empleo de la amigdalectomía, incluyendo tanto los medios de diagnóstico, como el valor del método quirúrgico (BOLANDE, 1969) (125).

Hay que tener en cuenta, además, que a esta cirugía le corresponde el 25% de todos los ingresos en hospitales, y el 10% de los días-cama de hospital (BLUESTONE, 1984) (126).

Todos estos datos nos llevan a exponer la duda del "Committee on Tonsillectomy and Adenoidectomy", Pittsburg, 1974 (121): "Existen amplias divergencias en la realización de amigdalectomías y adenoidectomías entre distintas naciones, áreas geográficas, sistemas de salud, y médicos. Estas diferencias, reflejan a su vez, variaciones entre los profesionales en lo que concierne a educación médica, calidad de criterios empleados, vulnerabilidad a la presión de los padres, método de remuneración, y sensibilidad a los incentivos económicos, cuando estos existen".

INDICACIONES DE LA AMIGDALECTOMIA

La amigdalectomía ha sido desde hace mucho tiempo la intervención quirúrgica mayor, más frecuentemente realizada, pero las indicaciones permanecen todavía controvertidas -HELMUS C., 1979 (127); PARADISE, 1978 (128), 1984 (129); OKAFOR, 1983 (130); RUAH, 1985 (122); GATES y FOLBRE, 1986 (131)-.

En la revisión de la bibliografía, tanto las conclusiones como la generalización de los ensayos parecen ser dudosos por las siguientes razones (PARADISE, 1975) (121):

1-La amigdalectomía, adenoidectomía o adenoamigdalectomía no se consideran siempre métodos separados.

2-No siempre se ha randomizado la selección de pacientes destinados al grupo quirúrgico.

3-Existen variaciones en el grado de severidad clínica considerada a la hora de indicar la cirugía.

4-Las indicaciones quirúrgicas no siempre fueron estrictas.

5-Los niños que requieren más urgentemente cirugía, son excluidos del grupo de estudio.

6-La evaluación postoperatoria se basa a menudo, no en un examen clínico directo, sino en la información obtenida de los padres.

7-No siempre han existido grupos control de niños

juzgados como no apropiados para ser intervenidos.

La información presente en la literatura no responde a ciertas preguntas (PARADISE, 1975) (121):

1-¿Cuáles son los criterios clínicos y microbiológicos empleados para el diagnóstico de las amigdalitis crónicas?.

2-¿Cual es la patogénesis de las enfermedades de las amígdalas?.

3-¿Cual es la patofisiología?.

4-¿Cuales son las características de las poblaciones afectadas?.

5-¿Cuales son los criterios de tratamiento?.

6-¿Qué métodos de tratamiento, médicos o quirúrgicos, son más efectivos?.

7-¿En qué medida afectan estos problemas a la salud?.

OBSTRUCCION DE LAS VIAS AEREAS

Esta indicación es la menos discutida y discutible en el momento actual. La hipertrofia amigdalina, asociada o no, a un aumento de volumen de la amígdala faríngea, produce una obstrucción crónica de las vías aéreas superiores sin ninguna obstrucción ni episodio alérgico (FONTANEL J.P., 1988) (132). Ello repercute sobre el estado general del paciente, hasta el extremo de desencadenar un cor pulmonale -ALUSTIZA et al, 1982 (74); LIND y LUNDELL 1982 (75); GARCIN et al, 1984 (76);

YONKERS y SPAUR, 1987 (77)- , aun cuando en general, las alteraciones son más moderadas.

La hipertrofia amigdalina no siempre será del todo aparente, pues podrá tratarse de un prolapso amigdalino, o coexistir con una dismorfia facial favorecedora. Podremos realizar un test diagnóstico y a la vez terapéutico: La colocación de dos sondas nasofaríngeas, propuestas desde 1967 por LEVY (133), con lo que conseguiremos un alivio inmediato de los síntomas, y una mejoría rápida de las alteraciones cardíacas, que permite realizar una amigdalectomía curativa en 24-48 horas.

INFECCIONES RECURRENTES Y CRONICAS

Entre las indicaciones habitualmente admitidas para llevar a cabo una amigdalectomía, las infecciones recurrentes faringoamigdalares han sido las más frecuentemente invocadas, y también la más problemática. No sólo difieren las opiniones en lo que respecta al número de episodios a tener en cuenta, su carácter o periodicidad (PARADISE, 1978)(128); incluso existen textos que rechazan los episodios recurrentes como una indicación formal de cirugía (BOAT et al, 1983)(134).

En este aspecto, estas diferencias de opinión reflejan las disparidades en la enseñanza médica, experiencia y actitudes personales, y además reflejan el

hecho de que el grado de beneficio obtenido mediante la amigdalectomía en lo que respecta a reducir la aparición de infecciones faringoamigdalares, no ha sido establecido -FEINSTEIN, 1970 (104); BLUESTONE et al, 1975 (121); PARADISE, 1972 (135)-.

En los pocos estudios controlados realizados, que además, incluían conjuntamente amigdalectomía y adenoidectomía, los niños incluidos en el grupo quirúrgico sufrieron realmente menor número de episodios durante los dos años siguientes, pero este descenso declinaba en el tercer año -MAWSON y cols, 1968 (136); ROYDHOUSE et al, 1970 (137)-. En este aspecto, estos resultados sugerían que los beneficios de la cirugía no son de tal magnitud como para justificar los costes y riesgos de la intervención.

Así, la recomendación de amigdalectomía basada en una historia de infecciones recurrentes, se plantea sobre dos hipótesis:

1-La frecuencia y severidad de los episodios en el pasado, será predictivo de su comportamiento en el futuro.

2-Cuando la morbilidad de los episodios parece excesiva, la eficacia de la amigdalectomía será más ventajosa que sus costes y riesgos.

Ninguna de las dos hipótesis ha sido adecuadamente probada. Desde el momento en que se toman como punto de

partida las historias clínicas, estas serán el guión de estudio. Pero en ellas, habitualmente el análisis fiable de los episodios de amigdalitis recurrente, en cuanto a número y duración de los episodios, está poco documentado.

El estudio realizado por PARADISE y cols. (1978) (128), pone de manifiesto que sólo un 17% de los niños seguidos tuvieron una evolución similar a la recogida en la historia clínica previa. Los demás tuvieron menos episodios de los reseñados, o fueron de menor gravedad.

Existe por tanto una gran discrepancia en lo que se refiere a la frecuencia y severidad de infecciones amigdalinas en el pasado (tal y como lo refieren los padres), y lo observado prospectivamente. Ello puede explicarse por:

1-Es posible que dicha reducción sea real. Se ha demostrado que existe una disminución progresiva del número de infecciones respiratorias con el crecimiento (McCAMMON, 1971) (138).

2-Ciertos padres pueden deliberadamente exagerar la frecuencia y gravedad de los episodios previos en un esfuerzo por persuadir al médico de que la intervención está indicada.

3-Ciertos factores (ansiedad, impaciencia, inconvenientes y coste de las consultas médicas, tratamientos

antibióticos repetidos, presión de otras personas o médicos), pueden llevar a los padres a exagerar la patología inconscientemente.

4-El dolor de garganta puede haber sido atribuido incorrectamente a una infección, sin haberse llevado a cabo ninguna exploración, lo cual es muy frecuente, así como la automedicación consiguiente.

PARADISE et al. (1978) (128), agruparon los episodios de dolor de garganta en cinco categorías, según la presencia o ausencia de infección:

I-Infección amigdalar observada y demostrada.

Puede ir acompañada o no de dolor de garganta. Cuando existe, debe existir una observación clínica de inflamación de la amígdalas, faringe, o ambos, o adenopatías cervicales, y cultivo positivo para estreptococo beta-hemolítico del grupo A.

Cada episodio de esta categoría puede ser gradado como benigno, moderado, o severo, en base al grado de fiebre, alteración del comportamiento y malestar general, y los hallazgos del examen faríngeo y de los ganglios cervicales.

II-Dolor de garganta sin evidencia de infección

Existe dolor de garganta como queja, pero no hay hallazgos clínicos suficientes para establecer un diagnóstico de amigdalitis o faringitis.

III-Dolor de garganta, sin síntomas respiratorios

acompañantes.

Consiste en dos o más días de dolor de garganta sin coriza ni tos.

IV-Dolor de garganta con síntomas respiratorios

Consiste en dos o más días de dolor de garganta con coriza y tos.

V-Diversos síntomas menores y dolores de garganta diversos.

Comprende un dolor de garganta de un día o menos, o un periodo de cierto tiempo en el que la queja puede ser atribuible a otra circunstancia (varicela, intubación con motivo de una intervención quirúrgica, etc.)

De la misma manera, intentó crear unas pautas válidas de indicación quirúrgica, basadas en:

1-Frecuencia. Se requiere:

a) 7 episodios en el año anterior al estudio.
b) 5 episodios en cada uno de los 2 años anteriores.

c) 3 episodios en cada uno de los 3 años previos.

2-Clínica.

a) Temperatura oral mayor o igual a $38,3^{\circ}\text{C}$.
b) Ganglios linfáticos cervicales: aumento en número o tamaño (mayores de 2 cm).
c) Exudado amigdalár.
d) Cultivo positivo para estreptococo beta-hemolítico del grupo A.

3-Tratamiento

Se exige que haya sido adecuado en cada episodio.

4-Documentación

Se requiere que cada episodio haya sido recogido en la historia clínica.

Un episodio de dolor de garganta está definido como la instauración de dolor, o signos de inflamación de garganta durante el examen, o ambos, durante un periodo de un día o más, seguidos, hasta un máximo de 9. Una vez instaurado un tratamiento antibiótico para un episodio durante 10 días o más, la persistencia de los síntomas o su recurrencia, es considerado como un nuevo episodio.

Debido a la falta de un razonamiento válido para indicar la intervención quirúrgica, la extirpación de las amígdalas ha sido asociada a resultados muy variables; según ROYDHOUSE (1969) (139):

1-La intervención puede producir una marcada reducción en las amigdalitis recurrentes, en casos correctamente seleccionados, con los mejores resultados en los niños menores de 5 años.

2-La intervención reduce la severidad, pero no la incidencia de resfriados en niños susceptibles.

3-Aparentemente no tendría porqué tener lugar en la variación de la tos, infecciones bronquiales, trastornos del comportamiento o gastrointestinales u

otras enfermedades no respiratorias.

4-La marcada susceptibilidad de algunos niños a infecciones respiratorias, puede ser debido a defectos inmunológicos.

HEARST y cols. (1984) (140), y FELDMAN (1984) (141), tienen en cuenta el dolor de garganta causado por el acto quirúrgico como uno de los episodios de enfermedad. Según ello, las diferencias de número de recidivas que se encontraría entre los grupos quirúrgicos y no quirúrgicos no sería sustancialmente significativos como para indicar la intervención.

EXISTENCIA DE UNA ATOPIA

Hay relativamente pocos datos que atribuyan un papel importante a las amígdalas o adenoides en las reacciones alérgicas. En estado normal, las amígdalas están prácticamente desprovistas de células B portadoras de IgE (BRANDTZAEG y SURJAN, 1978) (22).

En general, no se considera una contraindicación de cirugía, pero es prudente realizar un estudio alergológico antes de la intervención. Con ello, por ejemplo, se puede evitar que un alérgico al polen sea intervenido en pleno periodo de polinización. Podríamos hablar de una protección terapéutica peroperatoria (WAYOFF y FRECHE, 1986) (142) basada en:

1-Utilización de vacunas y/o antibióticos, en vistas a

obtener una asepsia máxima en el acto operatorio.

2-La instauración, si no se ha hecho ya, de una desensibilización específica, que será continuada en el periodo postoperatorio y a largo plazo.

3-Tratamiento antidegranulante.

4-Inmunoterapia pasiva, si se considera necesario.

5-Los tratamientos más apropiados según el tipo de alergia: antihistamínicos, teofilina, corticoides.

PROBLEMAS INMUNITARIOS PLANTEADOS POR LA AMIGDALECTOMIA O ADENOIDECTOMIA

Las indicaciones de éstos métodos han dado lugar a innumerables discusiones; no existen argumentos inmunológicos claros para restringirlos, cuya indicación depende ante todo de la frecuencia y gravedad de las infecciones locales. No existe, en efecto, ningún argumento inmunológico modificado radicalmente por estas intervenciones. El aumento de frecuencia de la enfermedad de Hodgkin en sujetos amigdalectomizados (VIANA et al, 1971) (143), no ha sido confirmada (JOHNSON y JOHNSON, 1972) (144). El título de anticuerpos séricos tras vacunación antipoliomielítica oral, está disminuida en los sujetos amigdalectomizados (OGRA, 1971) (33), pero los pocos casos de poliomiелitis observados hoy en día no están en relación con la amigdalectomía.

Por otro lado, se conocen las repercusiones nefastas de las amigdalitis recidivantes sobre el

sistema inmunitario.

Ciertas infecciones bacterianas crónicas de la amígdala por *Haemophilus influenzae*, disminuyen los niveles séricos de IgA, la cual vuelve a la normalidad tras la amigdalectomía (DONOVAN, 1973) (145). Los virus constituyen la principal causa de infección amigdalina, y un gran número de ellos puede replicarse en los linfocitos y macrófagos (REVILLARD et al. 1985) (146). Estos virus pueden deprimir la inmunidad celular tras replicación en las células del tejido linfoide, favoreciendo la presentación de nuevas infecciones bacterianas y/o virales, conduciendo a una agravación de la inmunosupresión y a un proceso de auto-mantenimiento, o proceso en espiral.

Más allá de estos pocos, pero estrictos criterios nos encontramos en verdad confusos por la ausencia de estudios realmente prospectivos, controlados, sobre cuales basar nuestra decisión.

A modo de resumen de lo anteriormente expuesto (74), (75), (76), (77), (121), (122), (127), (128), (129), (130), (131), (132), (133), (134), (135), (136), (137), (138), (139) podemos extraer el siguiente cuadro de indicaciones:

1-Indicaciones absolutas:

- Episodios recidivantes de amigdalitis.
- Amigdalitis con convulsiones febriles.
- Absceso periamigdalino.
- Portador de *C. diphtheriae*.
- Hipertrofia amigdalar que provoca obstrucción de la vía aérea.
- Neoplasia amigdalina.

2-Indicaciones relativas:

- Dolores de garganta de repetición.
- Infecciones de vías aéreas superiores de repetición.
- Ronquidos o respiración bucal.
- Amígdalas grandes o restos amigdalinos.
- Linfadenopatía cervical.
- Adenitis tuberculosa.
- Enfermedad sistémica por infecciones estreptocócicas beta-hemolíticas (fiebre reumática, nefritis).

LAS PEROXIDASAS

PEROXIDASAS: GENERALIDADES

Las peroxidasas son un grupo de enzimas que catalizan la oxidación de una sustancia o sustancias por medio del agua oxigenada.

Existen distintas peroxidasas que difieren en su grupo heme prostético, y en las reacciones que catalizan. Aunque son generalmente heme-proteínas, también existen peroxidasas flavoproteínas. Todas las peroxidasas exhiben alguna actividad peroxidativa; no obstante, deben ser distinguidas de las pseudoperoxidasas (metahemoglobina, metamioglobina, citocromo C) por sus altas tasas de labilidad al calor y los ácidos. La catalasa es un enzima allegada, particularmente efectiva en la reacción en la que el agua oxigenada es a la vez el oxidante y donante de hidrogeniones (reacción catalítica). No obstante, la catalasa puede catalizar las reacciones peroxidativas y oxidativas, y algunas peroxidasas tienen actividad catalítica. Estudios espectroscópicos indican que la peroxidasa es la mayor heme-proteína de los polimorfonucleares.

La peroxidasa de los neutrófilos fue originariamente denominada verdoperoxidasa por AGNER (1941) (147), debido al intenso color verde de la enzima

purificada; posteriormente se sugirió el nombre de mieloperoxidasa, al encontrar que también la peroxidasa de la leche (lactoperoxidasa) era de color verde. Posteriores estudios indicaron que la peroxidasa de los eosinófilos y otras células de origen mieloide, diferían en varios aspectos de la enzima de los neutrófilos -ARCHER et al, 1965 (148); DESSER et al, 1972 (149)-, y se sugirió el nombre de neutrófilo (ARCHER et al, 1965) (148), o heterófilo peroxidasa (DESSER et al, 1972) (149). No obstante, la búsqueda de una terminología exacta, se vió frustrada otra vez por la presencia de peroxidasa en los monocitos y sus células precursoras. Aunque las propiedades de la peroxidasa no había sido cuidadosamente estudiada, los pacientes con ausencia genética de peroxidasa en sus neutrófilos, también tenían monocitos peroxidasa negativos, mientras los eosinófilos eran normales en cuanto a su actividad peroxidasa (LEHRER y CLINE, 1969) (150). La posibilidad de una simple anomalía genética en esos pacientes sugirió que la peroxidasa de los neutrófilos y los monocitos era codificada por el mismo gen, y ambas eran idénticas, pero eran distintas de la peroxidasa de los eosinófilos. El término mieloperoxidasa se empleó entonces para referirse a la peroxidasa del neutrófilo y la del monocito.

La MPO de los neutrófilos se localiza a nivel de

los gránulos azurófilos, y está presente en excepcionales altas concentraciones; de hecho, el color verde del pus es debido a la presencia de este enzima. AGNER (1941) (147), estimó el contenido en MPO de los leucocitos humanos en la leucemia mieloide en no menos de 1-2% del peso en seco de la célula; SCHULTZ y KAMINKER (1962) (151), estimaron que el contenido en MPO de los neutrófilos humanos normales es mayor del 5% del peso celular en seco.

Se detectó también actividad peroxidasa en los gránulos de los basófilos (NICHOLS y BAINTON, 1973) (152), y en el retículo endoplásmico y envoltura perinuclear de los megacariocitos no fijados, y en el denso sistema tubular de las plaquetas (BRETON-GORIOUS y GUICHARD, 1972) (153).

Estructura y composición bioquímica

La MPO es una proteína con un peso molecular de 150,000. Su composición está basada fundamentalmente en el aminoácido Arginina (SCHULTZ y SHMUKLER, 1964) (154). Las estimaciones en cuanto al contenido en hierro varían de 0,069 a 0,1 -AGNER, 1941 (147); SCHULTZ et al, 1972 (55). Contiene dos átomos de hierro (y dos grupos prostéticos heme) por peso molecular (AGNER, 1958) (156). El grupo heme tiene enlace covalente con la proteína enzimática (NEWTON et al. 1965) (157), posiblemente a través de un enlace amido. Los dos hemes

de la molécula pueden diferir en su estructura (SCHULTZ et al, 1972) (155).

La MPO es una compleja proteína con considerable subestructura. Se pueden separar en al menos 10 componentes por electroforesis en 6 M urea (FELBERG et al. 1969)(158). La reducción con mercaptoetanol y alquilación indicó la presencia de enlaces disulfuro (SCHULTZ et al. 1972)(155). La electroforesis de MPO humana en poliacrilamida gel conteniendo dodecil sulfato sódico, demostró dos componentes principales, con un peso molecular de 54,000 y 14,000, y dos componentes menores con pesos moleculares de 62,000 y 38,000 (OLSSON et al, 1972)(159). Se han aislado peroxidasas con propiedades diferentes, dentro de una misma población de leucocitos (FELBERG y SCHULTZ, 1972)(160); no obstante, no se sabe si las peroxidasas proceden de distintas líneas celulares (por ejemplo eosinófilos y neutrófilos), o están presentes en las mismas o en distintas células de la misma línea (HIMMELHOCH et al. 1969)(161).

El espectro de absorción de la MPO oxidada (férrica) tiene dos picos bien definidos, con uno máximo a 427-435 (Soret band) y 565, y tres menores a 490-500, 620-625 y 675-690nm, con pequeñas variaciones debidas a los solutos, por ejemplo buffers, aniones, etc. -(AGNER, 1941 (147); ODAJIMA y YAMAZAKI, 1970 (162)-.

En la forma reducida, la Soret band se desplaza a 475nm y aparece una banda distinta, con un máximo de absorción a 637 nm (AGNER, 1941)(147). Al añadir agua oxigenada se forma un complejo o complejos MPO-H₂O₂, con su mayor absorción a 625 y 455nm -AGNER, 1963 (163); ODAJIMA y YAMAZAKI, 1970 (162)-.

Se ha propuesto que a bajas concentraciones de agua oxigenada se forma un complejo estable en el cual el agua oxigenada está contenida en sólo uno de los dos átomos de hierro. A altas concentraciones de agua oxigenada, donde ambos elementos de hierro están ocupados, esta se descompone (actividad catalítica), y el enzima es inactivada por los productos intermedios (AGNER, 1963) (163).

La MPO forma tres complejos distintos al reaccionar con el agua oxigenada u otros oxidantes:

-Compuesto I: se forma por la adición de un equivalente molar de agua oxigenada (ODAJIMA y YAMAZAKI, 1970)(162), o ácido hipocloroso (HARRISON, 1976) (164).

-Compuesto II: constituye un nivel más de oxidación que el enzima férrico. Se forma por la adición de un exceso de agua oxigenada (ODAJIMA y YAMAZAKI, 1970) (162).

-Compuesto III: constituye tres niveles más de oxidación que el enzima férrico, y es formado por: la reacción del compuesto II con agua oxigenada (ODAJIMA y YAMAZAKI, 1970) (162); la oxidación aeróbica del NADH; la reacción

de MPO ferrosa con oxígeno (ODAJIMA y YAMAZAKI, 1970) (162); o la reacción de MPO férrica con el superóxido anión (ODAJIMA y YAMAZAKI, 1972) (165). Se ha sugerido que en el compuesto III, uno de los dos hemes es convertido a una forma con tres equivalentes oxidantes más que la forma férrica original, mientras que el segundo heme permanece en la forma férrica (ODAJIMA y YAMAZAKI, 1972) (165).

DESARROLLO HISTORICO DE LAS PEROXIDASAS

Las peroxidasas son un grupo de enzimas que catalizan la oxidación de una sustancia o sustancias por medio del agua oxigenada.

Antes de establecerse este concepto, fueron necesarias numerosas experiencias, hasta conocer el mecanismo concreto de las reacciones en las que participaban las peroxidasas (MITSUI, 1984) (166).

Fue SCHOENBEIN quien en 1855 (166) observó la oxidación de la tintura de guayacol por materiales biológicos, y manifestó que los tejidos animales y vegetales eran capaces de activar el peróxido de hidrógeno u otros peróxidos para oxidar la tintura de guayacol a color azul. Consideraba que esta capacidad para activar el peróxido de hidrógeno era una propiedad inherente de los tejidos vivos.

EHRlich describió en 1885 la citocromo-oxidasa, o G-Nadi oxidasa (167).

Previamente, KLEBS (1868) y STRUVE (1872) (167), habían observado que el pus oxidaba la tintura de guayacol a color azul. LINOSSIER (1898) (166) clarificó que la reacción oxidativa del pus no era debida a una oxidasa, sino a una peroxidasa. En otras palabras, cuando se examinaba el pus con tintura de guayacol, los peróxidos se producían en presencia del oxígeno del aire, como en el caso de la M-Nadi reacción

(AGNER, 1941) (147), o Dopa-reacción (MITSUI, 1978) (168) de los leucocitos de la serie mielocida.

Así, LINOSSIER (1898) (166), propuso el nombre de peroxidasa para distinguir el enzima del pus, de la oxidasa. Describía este problema como sigue:

"Je propose, pour éviter toute confusion, de réserver le nom d'oxydase aux corps capables de fixer sur un corps oxydable l'oxygène de l'air, et de donner celui de peroxidase aux corps dont la fonction est de décomposer le peroxyde de l'hydrogène ou d'autres peroxydes analogues et de provoquer ainsi des oxydations".

Expuso que el color de la reacción del pus con guayacol sólo tiene lugar con adición de peróxido de hidrógeno, y que algunas de las llamadas reacciones oxidasa, podrían ser realmente reacciones peroxidasa.

De esta manera se consideró que la reacción de la peroxidasa tenía dos tipos de sustratos, de los cuales uno se llamaría donante de hidrógeno, y el otro aceptor. De otra manera, la catalasa sería considerada como un tipo especial de peroxidasa, porque puede usar el peróxido de hidrógeno como donante y como aceptor de hidrógeno a la misma vez.

BRANDEMBURG, en 1900 (166), usando guayacol y peróxido de hidrógeno como sustratos, demostró que los leucocitos de la médula ósea eran peroxidasa positivos,



pero que los de los ganglios linfáticos lo eran negativos.

Fueron ADLER y ADLER (1904) (169), quienes primero demostraron el papel de la bencidina para la detección de sangre, aunque su método no se basaba en la verdadera reacción de la peroxidasa, sino en la reacción pseudo-peroxidasa de la hemoglobina.

Años más tarde, FISCHER (1910) (166) fue el primero que empleó bencidina para demostrar los gránulos de peroxidasa de las células sanguíneas. Encontró que en el citoplasma de neutrófilos y eosinófilos tenía lugar una reacción peroxidasa termolábil, pero no en linfocitos ni basófilos. Una vez que se estableció el método histoquímico bencidina-agua oxigenada para demostrar peroxidasa en células sanguíneas, se procedió al estudio de otras peroxidasas endógenas, tanto en seres humanos como en animales.

En hematología, la diferenciación de los distintos tipos de leucocitos, es facilitada por la presencia de peroxidasa en los de la serie mieloide. Por esta razón, la reacción de la peroxidasa fue empleada largo tiempo para diferenciar la leucemia mieloide de la linfoide; otras finalidades fueron la demostración del síndrome de neutrófilos peroxidasa negativos -ARAKAWA et al. 1965 (170); HIGASHI et al, 1965 (171)-, y eosinófilos peroxidasa negativos (PRESENTEY, 1969)

(172), sugiriendo que la peroxidasa de los gránulos de los eosinófilos y de los neutrófilos es controlada por distintos factores genéticos.

Durante años se empleó la bencidina para los estudios histoquímicos de la peroxidasa. En algunos métodos, no obstante, se añadieron sales a la solución de bencidina para mantener la estabilidad del componente azul intermedio del precipitado de bencidina, más intenso y fácil de detectar que la bencidina parda, producto final de la reacción peróxido-peroxidasa. Así, se empleó nitroprusiato sódico (GOODPASTURE, 1919), sulfato de cobre (SATO y SEKIYA, 1926), sulfato de zinc (USAMI y YAMAMOTO, 1943), sulfato amónico de níquel (MITSUI e IKEDA, 1951), o cloruro amónico (van DUIJN, 1955) (166, 169).

Por otra parte, se introdujeron otros métodos distintos a la bencidina, como los que usaban o-fenilendiamina (MITSUI y YAMEZAWA, 1955), 5,6-dihidroxiindol (van der PLOEG y van DUIJN, 1964) (166,169), 3-amino-9-etil carbazol (GRAHAM et al, 1965) (173).

En las técnicas citoquímicas a microscopía óptica, era muy difícil determinar la relación entre los gránulos peroxidasa positivos, y los gránulos específicos de los neutrófilos, así como caracterizar la naturaleza de los componentes citoplasmáticos que reaccionaban con la peroxidasa. Por esta razón, MITSUI

(1960) (174), empleando el método bencidina-agua oxigenada bajo control electrónico, intentó analizar los componentes leucocíticos de los órganos hematopoyéticos de la salamandra, y confirmó que la peroxidasa se localiza sólo en los gránulos de los neutrófilos maduros.

Por último, GRAHAM y KARNOVSKY (1966) (175), introdujeron la 3,3'-diamino-bencidina (DAB), y demostraron su ventaja para la localización de la actividad peroxidásica, a nivel de microscopía óptica y electrónica. El sistema DAB-agua oxigenada puede ser aplicado en la localización de la peroxidasa endógena y exógena en diversas células y tejidos, debido a la mayor electron-densidad de la DAB sobre la bencidina u otros sustratos.

PEROXIDASAS: FUNCIONES

Los sistemas antimicrobianos de los polimorfonucleares se pueden dividir en oxígeno-dependientes, y oxígeno-independientes. Dentro de los oxígeno-dependientes, se pueden clasificar en los que necesitan mieloperoxidasa (MPO) y los que no. Entre los últimos, están el agua oxigenada (actuando sólo o en conjunción con otros como la MPO), el superóxido anión, radicales hidroxilo, y el oxígeno libre.

SISTEMA ANTIMICROBIANO MEDIADO POR MPO

No se ha demostrado que las peroxidasas de forma aislada puedan ejercer ningún efecto antimicrobiano. No obstante, es posible, al menos teóricamente, que una peroxidasa ejerza un efecto antimicrobiano catalizando la conversión de una sustancia de débil efecto antimicrobiano a otra de fuerte actividad. Así, KOJIMA (1931)(176), documentó que la peroxidasa y el agua oxigenada aumentan el poder germicida del fenol y del orto, meta, y para-cresol. El hecho de que los sistemas antimicrobianos mediados por peroxidasa podían ser operativos en tejidos y secreciones, fue sugerido primero por estudios con lactoperoxidasa (LPO), en leche y saliva. MICKELSON (1968)(177), encontró que la LPO y el tiocianato inhibían el crecimiento de *S. pyogenes* y *S. agalactiae* en medios de cultivo definidos.

Aunque no se añadió agua oxigenada, se emplearon bacterias productoras de ella (estreptococos) como test, y el requerimiento de agua oxigenada fue sugerido por el efecto inhibitor de la catalasa.

Un efecto antimicrobiano fue descrito en la saliva (CLOUGH et al, 1938)(178), siendo efectivo contra lactobacilos, y difería en varios aspectos de la lisozima y anticuerpos específicos. ZELDOW (1963)(179), demostró dos componentes:

1-Termoestable, dializable, que podía ser reemplazado por iones tiocianato en las concentraciones presentes en la saliva.

2-Termolábil, no dializable. Este era la peroxidasa de la saliva, y podía ser reemplazada por LPO de leche bovina (KLEBANOFF y LUEBKE, 1965)(180).

El sistema antibacilar de la saliva podía ser inhibido por medio de la catalasa (KLEBANOFF y LUEBKE, 1965)(180), indicando el requerimiento de agua oxigenada. Ya que no se añadía esta como cofactor, y siendo los lactobacilos organismos generadores de la misma, se supuso que la fuente de agua oxigenada necesaria para el sistema antimicrobiano eran los microbios. El espectro de organismos inhibidos por el sistema antimicrobiano mediado por peroxidasa de la saliva se extendía a organismos no formadores de agua oxigenada cuando se añadía un sistema productor de ella

(KLEBANOFF et al, 1968)(181). Además, es posible que en un cultivo mixto, los microorganismos productores formen el agua oxigenada necesaria para la destrucción de otro microorganismo productor. Así, el *S. viridans* es un potente generador, y puede ejercer esa función en la cavidad oral (HAMON y KLEBANOFF, 1973)(182).

Estos estudios demuestran que LPO, agua oxigenada e iones tiocianato forman un sistema antimicrobiano que puede ser operativo en leche y saliva. La LPO puede ser sustituida por MPO en el sistema peroxidasa-agua oxigenada-tiocianato (KLEBANOFF y LUEBKE, 1965)(180). En 1967, KLEBANOFF (181) demostró que el tiocianato podía ser sustituido por un halogenado (yoduro, cloruro, y bromuro). La MPO, agua oxigenada, y un halógeno, forman un potente sistema antimicrobiano, efectivo contra bacterias, hongos, virus, y mycoplasmas.

MIELOPEROXIDASA

Está presente en los polimorfonucleares de muchas especies, en altas concentraciones. Se localiza en los gránulos azurófilos y se descarga en las vacuolas fagocíticas formadas tras la fagocitosis -BAEHNER et al, 1969 (183); KLEBANOFF, 1970 (184)-.

AGUA OXIGENADA

La necesaria para el sistema antimicrobiano mediado por MPO puede ser suministrada por los leucocitos durante el "respiratory burst", o por ciertas

especies bacterianas.

Metabolismo leucocitario

El hecho de que una porción del agua oxigenada formada por el metabolismo leucocitario esté presente en las vacuolas fagocíticas, es sugerido porque la yodación se realiza aquí -KLEBANOFF, 1970 (184); ROOT y STOSSEL, 1974 (185)-, y esa reacción es dependiente del agua oxigenada.

Metabolismo microbiano

Se ha demostrado la formación de agua oxigenada por parte de neumococos, lactobacilos, estreptococos, y ciertos mycoplasmas.

El agua oxigenada formada por un microorganismo puede ser tóxica contra un segundo microorganismo (antagonismo), o contra él mismo (autoinhibición), y esta toxicidad es considerablemente aumentada por la MPO y un halógeno.

Como ejemplo de antagonismo, McLEOD y GORDON (1922) (186), observaron la acumulación de una sustancia en cultivos de neumococo, que inhibía el crecimiento de los mismos, así como de otros microorganismos. Esta sustancia era destruida por la catalasa, con desprendimiento de oxígeno, sugiriendo que esta sustancia era la MPO.

El efecto antagonista contra microorganismos mediado por agua oxigenada es potentemente aumentado por

la peroxidasa y un halógeno. Esto se ha demostrado entre dos especies bacterianas, entre bacterias y hongos, bacterias y virus, bacterias y espermatozoides, y entre bacterias y células tumorales de mamíferos (HAMON y KLEBANOFF, 1973) (182).

El agua oxigenada formada por los microorganismos puede contribuir significativamente a la actividad microbicida de los PMN, particularmente cuando la generación de agua oxigenada es defectuosa, como en la enfermedad granulomatosa crónica (CGD), y esta susceptibilidad parece debida en parte al reemplazamiento de un defectuoso sistema leucocitario generador de agua oxigenada, por agua oxigenada de origen microbiano (KLEBANOFF y WHITE, 1969) (187).

COFACTOR

La actividad antimicrobiana mediada por MPO y agua oxigenada, es considerablemente estimulada por la adición de un cofactor, como un halógeno (KLEBANOFF, 1968) (188).

Yoduro

Es el cofactor más efectivo.

El hecho de que el yoduro puede pasar en las vacuolas fagocíticas, está demostrado porque la reacción de yodación ocurre aquí tras la fagocitosis (ROOT y STOSSEL, 1974) (185).

Hormonas tiroideas

La tiroxina, y la triyodotironina, pueden reemplazar al yoduro como cofactor en el sistema antimicrobiano mediado por MPO (KLEBANOFF, 1967)(181).

Las hormonas tiroideas se unen a leucocitos (SIEGEL y SACHS, 1972) (189), y a microorganismos (KLEBANOFF y HAMON, 1972)(190), pudiendo ser transportadas al interior de la vacuola para ser degradadas, liberando yodo inorgánico. Además, las hormonas tiroideas pueden servir como fuente adicional de yoduro para la célula.

Bromuro

Su efectividad es intermedia entre el yoduro y el cloruro.

Cloruro

Su concentración en los gránulos aparece como muy superior a la que se requeriría en un sistema antimicrobiano aislado mediado por MPO. El cloruro está presente en el leucocito en considerable exceso.

Tiocianato

Su efecto es complejo. Cuando se mide la actividad antimicrobiana como la inhibición de crecimiento en un medio, los iones tiocianato pueden servir como cofactor (KLEBANOFF, 1966)(180). Paradójicamente, cuando se emplea yoduro, bromuro o cloruro como cofactor, el efecto antimicrobiano, medido como una disminución en el

contaje de células viables, puede ser inhibido por el tiocianato (KLEBANOFF, 1968)(181).

pH

El pH óptimo del sistema antimicrobiano mediado por MPO es ácido (pH 4,5-5) (KLEBANOFF, 1968)(181). No obstante puede demostrarse actividad a pH neutro (ZGLICZYNSKI, 1977)(191).

INHIBIDORES

Catalasa

La catalasa puede ser introducida en la vacuola fagocítica como un componente del microorganismo ingerido, y así la catalasa microbiana podría ofrecer cierta protección contra los sistemas antimicrobianos del PMN, dependientes del agua oxigenada.

De este modo, la resistencia de los estafilococos al agua oxigenada, está directamente relacionada con su contenido en catalasa (AMIN y OLSON, 1968)(192), y cepas de *S. aureus* ricas en catalasa son más virulentas y más resistentes a los PMN in vitro que otras cepas con bajo contenido en catalasa (MANDELL, 1975)(193).

Agua oxigenada

Un exceso de ella inhibe la MPO.

El agua oxigenada es degradada en H_2O y O_2 , y el enzima es inactivada. Ello ofrece un posible mecanismo de control del sistema peroxidasa cuando el agua oxigenada está en exceso, tanto por la inactivación como

por la degradación del agua oxigenada.

Otros inhibidores

Entre ellos destacan ácidos, cianuro, tiocianato, metimazol, tiourea, glutation reducido, cistina, tiosulfato, NADH, NADPH, tirosina, ácido ascórbico (KLEBANOFF, 1967) (194) y sulfonamidas (LEHRER, 1971) (195). Algunos de estos productos están presentes en los leucocitos o en microorganismos.

También es inhibido no específicamente por proteínas a alta concentración.

MECANISMO DE ACCION

El agua reaccionaría con el hierro de los grupos prostéticos de la MPO para formar un complejo o complejos enzima-sustrato con fuerte capacidad oxidativa. Los cofactores (por ejemplo, halógenos), son oxidados por la MPO y el agua oxigenada, y se presume que de todo ello resulta la formación de un fuerte agente o agentes antimicrobianos que pueden atacar al microorganismo de varios modos:

Halogenación

Se refiere a la formación de un enlace covalente entre un halógeno y un grupo o grupos químicos del microorganismo.

Tendría lugar una yodación, bromación o cloración, y la muerte del microorganismo podría ser debida a la sustitución de un átomo de hidrógeno en crucial

localización en el organismo, por un halógeno voluminoso.

-Yodación

Cuando se incuba una bacteria con MPO, agua oxigenada y yoduro, una porción de este es convertida en una forma no hidrosoluble y precipitable, y el yodo puede ser fijado a la bacteria (KLEBANOFF, 1967) (194), sugiriendo así la yodación de componentes bacterianos.

El principal captador de yodo en este sistema lo constituyen residuos tirosínicos de proteínas, con la subsiguiente formación de MIT y DIT (MORRISON y SCHONBAUM, 1976) (196).

-Bromación

La bromación de una bacteria por MPO, agua oxigenada y bromuro, ha sido demostrada mediante la conversión de bromuro marcado con ⁸²Br a una forma TCA-precipitable. El mecanismo es presumiblemente similar al de la yodación.

-Cloración

ZGLICZYNSKI y STELMASZYNSKI (1975) (197) demostraron la incorporación de Cl- a albúmina y a S. epidermidis, durante la incubación con MPO y agua oxigenada.

Oxidación

Es probable que la toxicidad del sistema MPO- agua oxigenada-halógeno sea debida, no solo a la reacción de

halogenación; de la oxidación de los halógenos resulta la formación de fuertes agentes oxidantes capaces de una gran variedad de reacciones potencialmente perjudiciales para el microorganismo. El cloro y el yodo y sus derivados son agentes germicidas notablemente eficaces. La solubilidad del yodo diatómico en agua es aumentada por la adición de sales de yodo, y bajo esas condiciones, dos formas de yodo libre están presentes (yodo diatómico y triyoduro). La actividad germicida parece ser debida más al I_2 que al I_3^- (CARROLL, 1955)(198). El yodo produce su efecto bactericida mediante una combinación de yodación y oxidación de componentes microbianos.

Los derivados del yodo se han usado como desinfectantes desde hace 150 años. El efecto germicida del cloro es instantáneo e irreversible. Los derivados germicidas del cloro incluyen hipocloritos, cloraminas inorgánicas y orgánicas.

(a)Oxidantes formados por el sistema de la peroxidasa

Los agentes reactivos formados por el sistema MPO-agua oxigenada-halógeno, y responsable de la oxidación de componentes microbianos, pueden incluir halógenos, ácidos hipohalogenados u otros derivados halógenolábiles, cloraminas, aldehidos y oxígeno libre.

(i)Halógenos

Los iones I^- son rápidamente oxidados por la MPO y

el agua oxigenada con la formación de yodo, un conocido agente antimicrobiano. El efecto antimicrobiano de este sistema puede por esto ser debido en parte a la acumulación de yodo en la reacción.

(ii) Ácidos hipohalogenados u otros derivados halogenolábiles

Cuando se añade agua oxigenada lentamente a una mezcla formada por MPO y cloruro, el cloruro se libera en una forma altamente reactiva (cloruro activado, HOCl), con propiedades similares al ácido hipocloroso (AGNER, 1972) (199).

(iii) Cloraminas

El sistema MPO-agua oxigenada-cloruro, reacciona con componentes nitrogenados para formar cloraminas (ZGLICZYNSKI et al, 1971) (200). El pH óptimo para esta reacción varía de 4,0 a 7,4, dependiendo de la relación Cl-agua oxigenada.

Las cloraminas pueden contribuir a la muerte del microorganismo por varias vías:

-Por toxicidad directa contra el microorganismo.

-Las cloraminas generalmente se hidrolizan, con liberación de cloruros activados (SYKES, 1965) (201).

-La degradación de cloraminas inestables puede resultar en la conversión del "componente padre" en una sustancia con actividad antimicrobiana.

(iv) Aldehidos

ZGLICZYNSKI et al (1968) (202), demostraron la deesaminación y decarboxilación de aminoácidos por una preparación altamente purificada de MPO y agua oxigenada a pH ácido, con la formación del correspondiente aldehido. La adición de cloruro aumentaba la velocidad de la reacción y situaba el pH óptimo en la neutralidad. En consecuencia, propusieron la oxidación del cloruro a ácido hipocloroso por la MPO y el agua oxigenada, la reacción del ácido hipocloroso con aminoácidos para formar cloraminas, y la descomposición espontánea de las últimas para formar NH_3 , CO_2 , y el correspondiente aldehido (ZGLICZYNSKI et al, 1971) (200).

(v) Oxígeno libre

El hecho de que este pueda estar involucrado en la toxicidad del sistema peroxidasa, queda sugerido por el efecto inhibitor de "quenchers" o apagadores de oxígeno. (KLEBANOFF et al, 1976) (203).

(b) Naturaleza del daño oxidante

Es probable que incluya varios lugares del microorganismo. Los grupos sulfidrilo son particularmente sensibles a la oxidación. Los cloroderivados, a concentraciones bactericidas, inhiben varios enzimas dependientes de grupos sulfidrilos para su actividad (KNOX, 1948) (204). Estos enzimas incluyen papaina, aldolasa, D-aminoácido-oxidasa, transaminasa, y

succinil-oxidasa. Se propuso que un agente tan eficaz como el cloro, podría causar la muerte del microorganismo por interrupción de sistemas esenciales metabólicos, probablemente en varias localizaciones (KNOX et al, 1948) (204).

Se ha propuesto también la oxidación de grupos sulfidrilo con inactivación de enzimas, como un probable mecanismo de actuación del yodo (GREEN y STUMPF, 1946) (205), así como su paso a la forma disulfuro o a ácidos sulfénicos o sulfónicos.

El ácido hipocloroso, al reaccionar con aminoácidos, forma cloraminas, nitrilos y aldehidos (PEREIRA et al, 1974) (206). Se ha propuesto que la formación de aldehidos a partir de aminoácidos puede contribuir a la toxicidad del sistema MPO-agua oxigenada-cloruro (SELVARAJ et al, 1974) (207).

El ácido hipocloroso ataca a las bases púricas y pirimidínicas (HOYANO et al 1973) (208), y por tanto puede realizar su efecto tóxico en parte por una modificación de los ácidos nucleicos bacterianos.

FUNCION EN LA CELULA

Existen un número de evidencias que sugieren que el sistema antimicrobiano mediado por MPO, juega un significativo papel en la actividad microbicida de los PMN:

1-Los componentes del sistema están presentes en los leucocitos, y su formación o liberación ocurre en el momento del acto microbicida.

2-Los componentes interaccionan en las vacuolas fagocíticas. Ello lo indican los siguientes hallazgos:

a) La reacción de yodación, que resulta de la interacción de MPO, yoduro y agua oxigenada en presencia de una adecuada molécula aceptora de yodo, tiene lugar en el PMN tras la ingestión de la partícula. La localización de yodo fijado en la vacuola fagocítica (ROOT y STOSSEL, 1974) (185) indica que esta reacción puede ocurrir en la vecindad del organismo ingerido.

b) Decarboxilación de aminoácidos

Descrita por STRAUSS (1971) (209), puede ser una medida adicional de la reactividad de la MPO, agua oxigenada y un halógeno.

c) Demostración citoquímica

BRIGGS et al (1975) (210), usando una modificación de la técnica de la DAB para la localización citoquímica de la peroxidasa, en la que no añadieron agua oxigenada, observaron el producto oxidado en las vacuolas fagocíticas, sugiriendo la presencia en ella tanto de MPO como de agua oxigenada.

3-Los PMN deficientes en agua oxigenada tienen disminuida su actividad microbicida. En ello caben dos posibilidades:

a) Disminución en la producción de agua oxigenada

La actividad microbicida de los PMN está disminuida por la hipoxia, la cual también provoca disminución en la producción de agua oxigenada. La exposición de los PMN a ciertos agentes farmacológicos, también disminuye tanto la actividad microbicida como la formación de agua oxigenada. Entre ellos se incluye la fenilbutazona (STRAUSS et al, 1968) (211) y el succinato de hidrocortisona (MANDELL et al, 1970) (212).

b) Aumento en la degradación del agua oxigenada.

La adición de catalasa a una suspensión de PMN y bacterias provoca una pequeña, pero significativa, disminución en la actividad microbicida (JOHNSTON et al, 1975) (213), y esta inhibición es potenciada cuando la catalasa se une a partículas de látex.

4-Los PMN deficientes en MPO tienen disminuida su actividad microbicida.

a) Deficiencia en MPO

Enfermos con déficit hereditario en MPO carecen de ella en los neutrófilos y monocitos, y tienen menor potencial microbicida frente a bacterias y hongos.

b) Inhibidores de la peroxidasa

-Ácidos

Disminuyen la actividad microbicida de los PMN (KOCH, 1974) (214), en los cuales no se ve afectada la ingestión, sugiriendo que el efecto de los ácidos

resulta de una disminución en la actividad microbici-
da intracelular. La inhibición aparece tanto cuando se
emplean leucocitos normales como de enfermos con
enfermedad granulomatosa crónica (CGD). En este último
caso, un microorganismo como el *L. acidophilus*, que
genera agua oxigenada y que es destruido por leucocitos
CGD, puede ser usado como test (KLEBANOFF, 1970) (215).
En contraste, una inhibición de la actividad microbici-
da por ácido no es observada cuando se emplean leucocitos
con déficit en MPO (KLEBANOFF, 1970) (216), sugiriendo
que el efecto de los leucocitos normales o CGD es
dependiente de MPO, y ello resulta presumiblemente de
una inhibición del sistema antimicrobiano mediado por
MPO.

Tienen además, un marcado efecto inhibitor en la
yodación por leucocitos fagocíticos (PINCUS y KLEBANOFF,
1971) (216), y cabe esperar que sea debido al efecto
inhibidor del ácido en la MPO.

-Cianuros

Su efecto es similar al de los ácidos, pero menos
marcada. Inhibe la actividad microbici-
da y la yodación (PINCUS y KLEBANOFF, 1971) (216), y aumenta la glucosa
C-1 oxidación (KLEBANOFF y PINCUS, 1971) (217) y el
consumo de oxígeno por parte de los PMN durante la
fagocitosis.

-Sulfonamidas

Inhiben la yodación y la actividad fungicida y bactericida de los leucocitos normales, pero tienen poco o ningún efecto en la actividad microbicida de leucocitos deficientes en MPO (LEHRER, 1971) (195).

-Agentes antitiroideos

El metimazol inhibe la yodación en los PMN (KLEBANOFF, 1967) (194). Tiene un pequeño efecto inhibidor de la actividad antiestafilocócica de los PMN (KLEBANOFF y HAMON, 1972) (190).

El propiltiouracilo inhibe tanto la yodación como la muerte de estafilococos por parte de los leucocitos humanos (KLEBANOFF y HAMON, 1972) (190).

Propiltiouracilo, metimazol, tiouracilo y tiourea, estimulan la glucosa-1-14C oxidación en la fagocitosis in vitro de los PMN (TSAN y McINTYRE, 1975) (218).

-Otros agentes

El ácido ascórbico inhibe la yodación por los PMN, pero no tiene efecto en la actividad microbicida (McCALL et al, 1971) (219).

Las catecolaminas inhiben la yodación por parte de los PMN, y la decarboxilación por los leucocitos; también inhiben la actividad microbicida de los PMN sin disminuir la fagocitosis (QUALLIOTINE et al, 1972) (220).

AMIGDALITIS CRONICA Y PEROXIDASA

Fue BARTANELA (1949) (221) quien estudió amígdalas de enfermos con amigdalitis crónicas, de fetos y de perros jóvenes, mediante un sistema histoquímico capaz de poner de manifiesto los granulocitos presentes en las criptas. Este sistema se basó en la demostración de la peroxidasa. Encontró que en las amígdalas de perros y fetos, no había reacción peroxidasa ninguna, consecuencia de la ausencia total de granulocitos en el epitelio amigdalinar. No obstante, en las amígdalas consideradas patológicas, era constante la presencia de granulocitos en la luz de las criptas amigdalinas y en su epitelio. Además, en las amígdalas sin patología y en aquellas con simple aumento de volumen, la presencia de granulocitos está limitada a la luz y la parte superficial del epitelio criptico; en aquellas amígdalas con enfermedad previa, esta infiltración granulocítica continuaba por el estrato basal del epitelio y el tejido linforreticular circundante, denominándole estria peroxidásica.

COEN (1955) (222), realizó un estudio citoquímico en vistas a demostrar la presencia de fosfatasas alcalinas y peroxidases en amígdalas afectadas de inflamación crónica, concluyendo que las cifras de fosfatasa y peroxidasa están aumentadas, como se demuestra para estas últimas por una mayor cantidad de

enzima en los granulocitos.

RODRIGUEZ ADRADOS (1964) (223), realizó un estudio citoquímico del material de las criptas amigdalinas mediante el método de SATO, basada en la fijación con sulfato de cobre, demostración de las peroxidasas por oxidación de la bencidina en presencia de agua oxigenada, y coloración de fondo con safranina. La bencidina produce en su oxidación con el sistema peróxido-peroxidasa un compuesto intensamente azulado, el azul de bencidina, que es poco estable y se oxida dando derivados de color parduzco.

Tras estudiar la reacción en diversos grupos de población, clasificó los hallazgos en cuatro tipos:

-Tipo I: No existe ninguna célula positiva en la preparación, o son inferiores al 10% del total.

-Tipo II: La proporción de células positivas oscila de un 10 a un 40%

-Tipo III: Las células positivas están en la misma proporción que las negativas, con variaciones de un 40 a un 60%

-Tipo IV: La proporción de células positivas es predominante, oscilando de un 60 a un 90%, presentando además con frecuencia una tinción de aspecto masivo del citoplasma.

Como conclusión, la presencia de granulocitos en las criptas indicaría un proceso inflamatorio crónico,

lo cual sería un dato importante a la hora de valorar una amigdalitis crónica.

KLINKHAMEN et al (1979)(224), habían estudiado la actividad peroxidasa como medida de la enfermedad inflamatoria periodontal.

DUBERTRET et al (1980)(225), emplearon la peroxidasa endógena como marcador para el estudio de las enfermedades inflamatorias de la piel, mediante cortes histológicos, tanto a microscopía óptica como electrónica. Emplearon como tinción la diaminobencidina (DAB), y concluían que éste era un buen método de estudio de los aspectos morfológicos, cinéticos y funcionales de las células en las enfermedades inflamatorias de la piel, proponiendo su uso para el estudio de procesos inflamatorios de otros tejidos.

WATANABE (1980)(226), estudió cortes histológicos de tráquea de ratas machos, a microscopía electrónica, encontrando que la actividad peroxidasa se localiza sólo en la porción alta de la tráquea. De la misma manera, KATAOTA et al (1974)(227), habían demostrado que la actividad peroxidasa es positiva sólo en las porciones iniciales y finales del tracto digestivo de ratas y ratones. Estos hallazgos sugerían que existiría un mecanismo antiinfeccioso mediado por peroxidasa, tal y como lo había reconocido KLEBANOFF et al (1967).

BRADLEY (1982)(228), vuelve a insistir sobre el

valor de la estimación del contenido en neutrófilos en las inflamaciones cutáneas, mediante marcadores enzimáticos. Este mismo autor, en 1982 (229), estudió la mieloperoxidasa celular y extracelular en inflamaciones piógenas. Partiendo de la base de que los neutrófilos migran hacia los lugares donde existe inflamación, allí liberan su contenido celular y enzimas, y actúan sobre las células o microorganismos del entorno. Una de estas enzimas es la MPO. Se llegó a la conclusión de que el proceso de fagocitosis induce una pérdida total de la MPO de los neutrófilos, y esta puede ser encontrada en el espacio extracelular en forma activa, donde puede ejercer también sus efectos biológicos.

WILLIAMS et al (1982) (230), estudiaron la inflamación ocular mediante medición de la actividad peroxidasa.

La valoración de la inflamación intestinal basada en la actividad mieloperoxidasa, ha sido estudiada por KRAWISZ et al (1984) (231) en dos modelos animales de inflamación: colitis inducida por ácido acético en ratas, y enteritis inducida por la enterotoxina de *Clostridium difficile* en hamsters. En ambos modelos, la actividad de la mieloperoxidasa medida por espectrofotometría es directamente proporcional al número de neutrófilos encontrados en los cortes histológicos. En procesos inflamatorios crónicos de

colon, en donde están presentes neutrófilos e histiocitos, la actividad peroxidasa está también en relación directa con el número de neutrófilos, no contribuyendo significativamente los histiocitos a dicha actividad.

Recientemente, PRESS y KING (1986) (232), han estudiado la distribución de peroxidasa y granulocitos en útero humano, a partir de piezas de histerectomía, mediante microscopía electrónica. Entre sus conclusiones señalan que la distribución de los granulocitos en útero, parece ser responsable de la actividad peroxidasa observada, más que la peroxidasa epitelial. Parece probable por ello, que los granulocitos uterinos y la peroxidasa epitelial estén involucrados en la defensa del huésped, en un órgano que es accesible periódicamente al exterior. La mayor concentración de leucocitos en úteros de mujeres en edad reproductiva se localiza en endocervix o en istmo uterino, es decir, la puerta de entrada al útero. Además, como señala ISHIKAWA et al (1984) (233), la superficie de la células epiteliales del útero de rata genera agua oxigenada a nivel de los microvilli. Así, la peroxidasa epitelial está anatómicamente bien localizada para ejercer una función defensiva contra los microorganismos.

Por otra parte, la actividad peroxidasa es desproporcionadamente alta en relación con el conteo de

granulocitos, lo cual es particularmente importante en úteros con endometritis, por lo que parece probable que existiría una fuente adicional de actividad peroxidasa además de los granulocitos del útero, posiblemente los granulocitos de la sangre.

KITAHARA et al (1979) (234), describen un método de determinación de actividad peroxidasa en neutrófilo, mediante el conteo de 100 neutrófilos consecutivos, y graduando su intensidad de 0 a 4+.

SOBRE LA POSIBLE POTENCIALIDAD CARCINOGENA DE LA DIAMINOBENCIDINA

Dicho compuesto es el usado ordinariamente para el revelado de la peroxidasa; pero los distintos informes sobre su potencialidad carcinógena (CRISWOLD D.P. y cols, 1966) (235) han hecho que se trate de sustituir por diversas sustancias. Si a pesar de ello usamos la diaminobencidina, resulta práctico seguir el método de FELLIMENI et al (1980) (236), quienes preparan una solución stock de dicho revelador, que mantienen en congelación, la cual, una vez descongelada, diluyen con el amortiguador y añaden el sustrato. Ello evita el riesgo de la pesada diaria del reactivo.

II - P L A N T E A M I E N T O



PLANTEAMIENTO

Es bien conocido el hecho de que las indicaciones de la amigdalectomía varían excesivamente según los países y según los autores.

En consecuencia, es de gran interés, tanto desde el punto de vista científico, como inclusive desde el punto de vista socioeconómico, el disponer de datos objetivos que nos permitan afirmar la indicación quirúrgica con la mayor exactitud y precisión posible.

Desgraciadamente, el valor de los datos anamnésticos es limitado, por una parte por la imprecisión habitual de los mismos, y por otra parte porque pueden ser deformados consciente o inconscientemente por el paciente o sus familiares.

La exploración clínica habitual nos da en unos casos, datos de gran valor, como son la hiperplasia, los signos inflamatorios, la presencia de exudado críptico de tipo purulento, o la adherencia de las amígdalas a la pared faríngea. Pero en otros casos, los signos que nos proporciona esta exploración clínica son de interpretación dudosa o discutible, tal como sucede en algunas amigdalitis recidivantes y en bastantes amigdalitis crónicas, sean o no focales. Este hecho es debido, como se comprende, a que el proceso patológico asienta en la profundidad de las criptas y del

parénquima amigdalino, sin acompañarse de manifestaciones clínicas en la superficie faríngea de la amígdala.

Las exploraciones locales complementarias han tenido hasta ahora un valor limitado, reducidas prácticamente al estudio bacteriológico.

En cuanto a las exploraciones complementarias generales o hemáticas, tales como la velocidad de sedimentación globular, el título de anti-estreptolisinas, la proteína C reactiva, y las inmunoglobulinas, constituyen en bastantes ocasiones una ayuda útil para nuestro diagnóstico, pero son en realidad signos indirectos, y no se puede pretender que sean específicos de la patología amigdalina.

Se echa de menos la existencia de una determinación analítica sobre la misma amígdala, que ya que no pueda demostrar que se trata de una amigdalitis crónica focal, nos pruebe al menos la existencia de una amigdalitis crónica, aunque los caracteres objetivos macroscópicos de la misma recogidos en la exploración clínica se encuentren dentro de la normalidad.

La citología constituye un método donde la toma de la muestra es fácil, atraumática, que nos permite llevar a cabo múltiples exámenes de seguimiento, repetible cuantas veces sea necesario, y además, de bajo coste.

La peroxidasa es un enzima presente en excelentes altas concentraciones en los neutrófilos, con lo que podemos determinar fácilmente su presencia mediante la citología.

Por otro lado, el papel de la peroxidasa en la inflamación es conocido desde hace tiempo; de hecho, el color verde del pus es debido a esta enzima.

La valoración de la actividad inflamatoria de la amígdala, mediante la medición de peroxidasa por medio de citología, une los dos criterios previos, es decir, facilidad de toma de muestra y seguimiento, y representatividad sobre el estado inflamatorio local de la amígdala.

En este sentido, siguiendo a Rodríguez Adrados, nos parece que la demostración de la peroxidasa en una citología obtenida de las criptas amigdalinas representa un exponente del estado inflamatorio de la amígdala, o mejor dicho, de su estado anatomo-funcional.

El objetivo de la presente Tesis es, precisamente, hacer una valoración cuantitativa y estadística de los distintos grados de peroxidasas en la citología amigdalina, al objeto de poder precisar su utilidad clínica en los diferentes tipos de patología amigdalina.

III - MATERIAL

Y

METODOS

MATERIAL

Para la realización de este trabajo experimental, hemos llevado a cabo un muestreo de enfermos que acudían a consultas de ORL por diversas causas, clasificándolos en cinco apartados según su patología.

Hemos tomado como punto de partida que se tratase de sujetos en los que el diagnóstico clínico era claro, desechando aquellos dudosos o mejor dicho, con una patología no clasificable en ninguno de nuestros apartados.

Tenemos pues, los siguientes grupos:

A-Grupo control, de sujetos clínicamente sanos. 30 casos.

B-Hiperplasias amigdalinas. 30 casos. Constituido por aquellos cuya consulta estaba fundada en gran hiperplasia amigdalinar, que provocaba disfagia como queja menor, y que en ocasiones llegaba a desarrollar disnea por obstrucción de la vía respiratoria alta.

C-Amigdalitis agudas. 15 casos.

D-Amigdalitis recidivantes. 30 casos. El motivo de consulta estaba basado en los brotes consecutivos de infección amigdalinar.

E-Amigdalitis crónicas, bien sean simples o focales. 30 casos.

Contamos en total, pues, con 135 casos.

METODO

Para cada enfermo, confeccionamos una ficha clínica, en la que hacemos constar en primer lugar el motivo de consulta.

A continuación especificamos los datos de la Anamnesis:

1-Fiebre de origen faríngeo

- + : episodios esporádicos.
- ++ : entre 2 y 4 episodios anuales.
- +++ : 5 ó más episodios anuales.

2-Molestias de garganta

+ : episodios esporádicos, no siempre atribuibles a infección amigdalina.

++ : existe dolor de garganta como queja, pero no existen hallazgos clínicos suficientes para establecer un diagnóstico de amigdalitis.

+++ : atribuibles a fiebre de origen amigdalino.

3-Insuficiencia nasal

- + : respiración bucal esporádica.
- ++ : respiración bucal recidivante.
- +++ : respiración bucal habitual; facies adenoidea.

4-Catarros nasales

- + : rinorrea discreta.
- ++ : rinorrea moderada.

+++ : rinorrea franca y mucopurulenta.

5-Otros síntomas.

La exploración constituye el segundo apartado:

1-Hiperplasia amigdalina

- : no existe hiperplasia.

+ : amígdalas moderadamente hiperplásicas.

++ : amígdalas grandes y luxables.

+++ : amígdalas que llegan a la línea media y están en contacto entre sí, o bien aquellos casos en que se trata de amígdalas péndulas que caen en la base de la lengua.

2-Criptas

+ : escasas.

++ : moderadas.

+++ : abundantes.

3-Exudado

+ : sólido, caseoso, inodoro.

++ : caracteres intermedios.

+++ : líquido, oscuro, fétido.

4-Adenopatías

- : no palpables.

+ : menores de 1 cm.

++ : entre 1 y 2 cm.

+++ : mayores de 2 cm.

Analítica sanguínea, que incluye

Velocidad de sedimentación

Titulación de ASLO

Técnica de toma de la muestra

Durante su estancia en consulta, se procedió a la toma de la citología de la cripta amigdalina del paciente.

Para ello, ayudados de un depresor e iluminados mediante un espejo frontal, empleamos un asa de platino de las habitualmente usadas en microbiología. Previamente, hemos enrollado su extremo, a fin de conseguir un pequeño diámetro del mismo, que sea factible de introducirse en una cripta amigdalina.

Introducimos el extremo del asa en la luz de una cripta, teniendo cuidado de no provocar ningún traumatismo, que nos podría contaminar la muestra. El hacer una expresión de la amígdala y hacer la toma del material que fluye del orificio críptico lo consideramos menos recomendable, por su fácil contaminación con secreciones bucales y faríngeas.

Una vez numerados los portas, los envolvemos y procedemos a su mantenimiento a -15° C, hasta su posterior revelado.

REACTIVOS

Los reactivos empleados fueron los siguientes:

1) Diaminobencidina (DAB). Para su preparación, se procede de la siguiente manera:

1-Pesar 50 mg de DAB

2-Añadir 10 ml de TB y agitar hasta disolver

3-Preparar el medio de revelado: 0,5 ml de DAB + 4,5 ml de TB + 1 gota de agua oxigenada al 3%

2) Amortiguador IRIS 0,5 M pH 7,4 (TB). Se prepara como sigue:

TRIZMA HCl (Sigma cat T3253).....60,6g

TRIZMA base (Sigma cat T1503)....13,9g

Disolver estas dos cantidades de TRIZMA HCl y TRIZMA base, en agua destilada, hasta completar 1 litro.

Para la obtención de Amortiguador TRIS 0,05 M pH 7,4, tomamos 100 ml de TRIS 0,5 M, añadiendo 900 ml de agua destilada.

3) Amortiguador IRIS 0,05 M. más cloruro sódico (TBS)

Es la solución que se emplea para los lavados intermedios, y se prepara como sigue:

Cloruro sódico.....8,5g

TRIS 0,05M.....csp 1000ml

TECNICAS DE TINCION

Se realizaron dos técnicas distintas. Una primera de control morfológico (Papanicolau), y una segunda específica para la demostración enzimática de peroxidasa (Diaminobencidina).

1-Papanicolau (1963)

Tras fijación, sin secado, se pasan los portas directamente por:

1. Alcohol 80% (10X)
2. Alcohol 70% (10X)
3. Alcohol 50% (10X)
4. Agua destilada (10X)
5. Hematoxilina de Harris: 45 segundos
6. Agua destilada (10X)
7. Agua destilada (10X)
8. Agua destilada (10X)
9. Alcohol 50% (10X)
10. Solución de hidróxido amónico al 1,5% en alcohol de 70
11. Alcohol 70% (10X)
12. Alcohol 80% (10X)
13. Alcohol 95% (10X)
14. OG-6 : 1 minuto

15. Alcohol 95% (10X)
16. Alcohol 95% (10X)
17. Alcohol 95% (10X)
18. EA-65 : 3 minutos
19. Alcohol 95% (10X)
20. Alcohol 95% (10X)
21. Alcohol 95% (10X)
22. Alcohol 100% (10X)
23. Alcohol 100% (10X)
24. Alcohol 100% y xilol a partes iguales (10X)
25. Xilol (10X)
26. Xilol (10X)
27. Xilol (10X)

2-Diaminobencidina (Graham y Karnovsky, 1966). Los pasos a realizar son los siguientes:

1-Descongelación a temperatura ambiente.

2-Lavado con TBS en Coplig; dos pases de 5 minutos cada uno.

3-Revelado durante 20 minutos con la siguiente solución recién preparada y filtrada:

0,5ml de DAB + 4,5ml de TB + 1 gota de agua oxigenada al 3% (0,006ml).

4-Lavado abundante con agua destilada.

5-Contrateñido con hematoxilina de Harris: 5 segundos.

6-Lavado con agua destilada (2X).

7-Viraje con carbonato de litio.

8-Lavado con agua destilada (2X).

9-Deshidratación en etanoles de graduaciones crecientes; aclarar en xilol, y montaje con DPX.

Una vez concluido el montaje, a pequeño aumento recorreremos la preparación, lo que nos informa de la distribución de las células positivas y nos da una idea de su proporción; a continuación, a 400 aumentos, se procede a realizar un conteo por campo del número de Células epiteliales, Linfocitos y Monocitos, así como de los Neutrófilos que presentaban citoplasma con reacción positiva a la peroxidasa, clasificando la tinción de estos en 5 estadios o grupos:

O: no existe ninguna célula positiva en la preparación, o bien son sumamente escasas, sin pasar del 10% del total de la citología, abundando especialmente células epiteliales y/o linfocitos.

I: La proporción de células positivas oscila del 10 al 40% del total.

II: Células positivas de un 40 a un 60%

III: La proporción de células positivas es predominante, oscilando de un 60 a un 90%, presentando además, con

frecuencia, una tinción homogénea del citoplasma.

IV: reservamos este estadio a las situaciones en que existen incontables neutrófilos, justificada por la presencia de más del 90% de células positivas.

IV - RESULTADOS

CASUÍSTICA

GRUPO CONTROL

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Neutrófilos	7	0	0	0	0	0	0	0
Células epiteliales	20	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Linfocitos	0	0	0	0	0	0	0	0
Monocitos	0	0	0	0	0	0	0	0
PEROXIDASA	I	0	0	0	0	0	0	0

Caso	9	10	11	12	13	14	15	16
Neutrófilos	2	3	0	0	0	0	0	0
Células epiteliales	16	38	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Linfocitos	3	0	0	0	0	0	0	0
Monocitos	0	0	0	0	0	0	0	0
PEROXIDASA	0	0	I	0	0	0	0	0

Caso	17	18	19	20	21	22	23	24
Neutrófilos	0	0	0	0	0	0	10	0
Células epiteliales	+++	+++	+++	+++	+++	+++	35	+++
Linfocitos	0	0	0	0	0	0	0	0
Monocitos	0	0	0	0	0	0	0	0
PEROXIDASA	0	0	0	0	0	0	I	0

Caso	25	26	27	28	29	30
Neutrófilos	0	0	0	0	0	0
Células epiteliales	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Linfocitos	0	0	0	0	0	0
Monocitos	0	0	0	0	0	0
PEROXIDASA	0	0	0	0	0	0

HIPERPLASIA AMIGDALINA

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Motivo consulta	-----Hiperplasia amigdalina-----							
Fiebre faríngea	++			+		+	+	
Molestias garganta	++			+		+	+	
Insuficiencia nasal					+			
Catarros nasales					+			
Otros síntomas								
Hiperplasia amigdalina	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
Criptas	+++		+	+	++	++	++	
Exudado			+	+	+	+++	+++	
Adenopatías	-	-	-	-	+	+++	+++	-
ASLO	333	500	400	550	1250	1200	800	150
Neutrófilos	3	5	2	0	20	12	23	3
Células epiteliales	27	7	0	21	14	0	0	20
Linfocitos	2	2	32	0	2	7	8	0
Monocitos	5	1	1	0	4	0	0	4
PEROXIDASA	0	I	0	I	II	I	I	I

Caso	9	10	11	12	13	14	15	16
Motivo consulta	-----Hiperplasia amigdalina-----							
Fiebre faringea	+	+				++		+
Molestias garganta		++				++		+
Insuficiencia nasal		+			+++	+++		
Catarros nasales		+			+++	+++		+
Otros síntomas								
Hiperplasia amigdalina	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Criptas		++	++	+	+++	+	+++	++
Exudado	+	+	++	+	++	+	++	++
Adenopatías	+	-	-	+	+	-	-	+
ASLO	150	333	521	100	100	166	166	160
Neutrófilos	0	4	3	0	0	3	1	0
Células epiteliales	+++	1	15	+++	+++	10	20	+++
Linfocitos	0	5	0	0	0	0	1	0
Monocitos	0	20	0	0	0	0	1	0
PEROXIDASA	0	I	I	0	0	I	0	0

Caso	17	18	19	20	21	22	23	24
Motivo consulta	-----		Hiperplasia		amigdalina		-----	
Fiebre faríngea		+	+		++	++		+
Molestias garganta		+	++		++	+	+++	+
Insuficiencia nasal	+++	+++			+	++		
Catarros nasales	+++	+++			+	++		
Otros síntomas								
Hiperplasia amigdalina	+	+++	+++	+++	+++	+++	-	+
Criptas	++	+++	+++	+++	++	+++		+
Exudado	+	+++	++	+++	++	+++	+++	+
Adenopatías	++	++	++	++	++	-	-	-
ASLO	300	166	200	166	223	166	150	250
Neutrófilos	10	8	0	3	6	2	3	0
Células epiteliales	10	2	0	3	28	31	18	+++
Linfocitos	2	1	31	1	1	0	2	0
Monocitos	2	0	4	3	0	0	1	0
PEROXIDASA	II	I	0	I	I	0	I	0

Caso	25	26	27	28	29	30
Motivo consulta	---Hiperplasia			amigdalina----		
Fiebre faríngea	+	++	+	+	+	+
Molestia garganta	+		+++	+++	++	+
Insuficiencia nasal		+++			+	
Catarros nasales		+++				
Otros síntomas						
Hiperplasia amigdalina	+++	+++	+++	+++	++	++
Criptas	+		+++	++	++	++
Exudado	+		+++	++	++	++
Adenopatías	+	-	++	++	+	++
ASLO	166	140	160	180	150	230
Neutrófilos	8	12	42	40	15	19
Células epiteliales	26	4	10	9	16	17
Linfocitos	0	1	36	30	10	13
Monocitos	0	0	3	2	1	0
PEROXIDASA	I	I	I	II	I	I

AMIGDALITIS AGUDAS

Caso 1 2 3 4 5 6 7 8

Motivo consulta -----Amigdalitis agudas-----

Fiebre faringea

Molestias garganta +++ +++ +++ +++ +++ +++ +++ +++

Insuficiencia nasal

Catarros nasales

Otros síntomas

Hiperplasia amigdalina ++ ++ + + +++ ++ + +++

Criptas ++ + ++ ++ +++ ++ ++ ++

Exudado +++ +++ +++ +++ +++ +++ ++ +++

Adenopatías ++ +++ ++ ++ ++ +++ ++ +++

ASLO

Neutrófilos 120 36 Incontables Incontables

Células epiteliales 8 13

Linfocitos 0 13

Monocitos 2 8

PEROXIDASA IV IV IV IV IV IV IV IV

Caso	9	10	11	12	13	14	15
Motivo consulta							
Fiebre faríngea							
Molestias garganta	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Insuficiencia nasal							
Catarros nasales							
Otros síntomas							
Hiperplasia amigdalina	++	+++	++	+++	++	++	+++
Criptas	++	+++	++	++	++	++	++
Exudado	+++	+++	++	++	+++	++	+++
Adenopatías	+++	++	+++	+++	++	+++	+++
ASLO							
Neutrófilos	80	34	Incontables			65	43
Células epiteliales	4	6				5	3
Linfocitos	3	3				5	4
Monocitos	2	1				1	0
PEROXIDASA	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Motivo consulta	-----Amigdalitis				recidivantes-----			
Fiebre faringea	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
Molestias garganta	++	++	++	+++	++	+++		+++
Insuficiencia nasal	++	+	++		++	+++		+
Catarros nasales	++	++	++		++	++		
Otros síntomas								
Hiperplasia amigdalina	++	++	-	++	++	++	+++	+++
Criptas	+	++	+	++	++	++	+++	++
Exudado			+	++	++	+	+++	+++
Adenopatías	-	+++	-	+	++	-	+	+
ASLO	180	150	116	100	180	200	365	180
Neutrófilos	18	8	16	1	4	23	8	23
Células epiteliales	11	8	20	3	3	9	8	0
Linfocitos	6	2	4	30	14	2	10	14
Monocitos	7	4	2	8	7	1	1	0
PEROXIDASA	II	I	I	0	I	III	I	III

Caso	9	10	11	12	13	14	15	16
Motivo consulta	-----Amigdalitis recidivantes-----							
Fiebre faringea	++	+++	+++	+++	++	++	++	+++
Molestias garganta	+	+++	+++	+++	++	+	+	++
Insuficiencia nasal			++	+	+++	+		+
Catarros nasales			++	+	+++	+		+
Otros síntomas								
Hiperplasia amigdalina	+	++	+++	+++	+++	+++	++	+
Criptas	+	+++	+++	+++	++	+	++	+
Exudado	+	+++	+++	+++	++	++	+	++
Adenopatías	+	++	++	+++	+++	-	-	++
ASLO	567	150	333	410	210	200	200	170
Neutrófilos	3	65	40	3	1	16	30	13
Células epiteliales	30	20	3	0	9	2	2	30
Linfocitos	0	16	1	56	0	10	26	4
Monocitos	0	2	0	0	0	2	0	0
PEROXIDASA	I	III	IV	III	0	III	II	II

Caso	17	18	19	20	21	22	23	24
Motivo consulta	-----Amigdalitis recidivantes-----							
Fiebre faringea	+++	++	+++	++	++	++	+++	++
Molestias garganta	+	++	++	++	+++	++	++	+++
Insuficiencia nasal					+			++
Catarros nasales								++
Otros síntomas								
Hiperplasia amigdalina	++	-	+++	+	+	++	+++	++
Criptas	++		++	+	+	++	+++	++
Exudado	++		++	+		+++	+++	+++
Adenopatías	-	-	++	-	-	+++	+++	+++
ASLO	400	333	180	500	300	330	650	300
Neutrófilos	42	5	18	0	0	8	2	6
Células epiteliales	7	0	13	+++	+++	3	12	16
Linfocitos	0	12	0	0	0	17	7	2
Monocitos	0	0	0	0	0	2	1	0
PEROXIDASA	III	I	II	0	0	II	II	I

Caso	25	26	27	28	29	30
Motivo consulta	----Amigdalitis recidivantes-----					
Fiebre faríngea	++	++	++	+++	+++	++
Molestias garganta	+++	+++	++	++	+++	++
Insuficiencia nasal	+	+++	+	+	++	+
Catarros nasales		++		+	+	
Otros síntomas						
Hiperplasia amigdalina	++	++	++	++	+++	++
Criptas	++	++	+	++	+++	+
Exudado	+++	+++	++	++	++	++
Adenopatías	+++	+++	++	+++	+++	++
ASLO	330	300	250	200	350	280
Neutrófilos	8	4	17	8	9	7
Células epiteliales	16	28	18	9	10	14
Linfocitos	14	3	4	2	1	3
Monocitos	0	1	1	1	0	2
PEROXIDASA	II	I	I	II	II	I

AMIGDALITIS CRONICAS

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Motivo consulta	-----Amigdalitis crónicas-----							
Fiebre faríngea	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Molestias garganta	++		+++	++	+++	+++	+++	+
Insuficiencia nasal	+	++	+++	++	+++		+++	+++
Catarros nasales	+	++	+++	++	+++	+	++	+++
Otros síntomas								
Hiperplasia amigdalina	++	++	++	++	++	++	+++	+++
Criptas	+	++	++	++	+++	++	++	+
Exudado	+	+	++	++	+++	++	+++	+
Adenopatías	-	++	+	-	+++	+	++	-
ASLD	400	280	333	400	416	150	100	127
Neutrófilos	12	12	12	16	28	15	17	2
Células epiteliales	10	3	13	6	4	8	10	3
Linfocitos	3	10	2	3	5	2	2	30
Monocitos	4	8	2	1	3	0	1	2
PEROXIDASA	II	I	II	II	III	III	II	0

Caso	n	9	10	11	12	13	14	15	16
Motivo consulta		-----Amigdalitis crónicas-----							
Fiebre faringea		+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++
Molestias garganta		++	++	++	+	++	+++	+++	+++
Insuficiencia nasal		++	+		+++	+	+	+	++
Catarros nasales		++	+		+++	+	+	+	++
Otros síntomas									
Hiperplasia amigdalina		++	+	++	++	++	+++	+++	+++
Criptas		++	+	++	++	++	++	+++	+++
Exudado		++	+	++	++	++	++	++	++
Adenopatías		+	+	+	++	+	+++		++
ASLO		100	391	250	300	800	600	150	166
Neutrófilos		40	60	40	88	0	26	30	30
Células epiteliales		9	30	9	12	+++	4	7	13
Linfocitos		7	2	5	21	0	2	2	2
Monocitos		3	2	1	3	0	2	1	0
PEROXIDASA		III	III	III	III	0	III	III	III

Caso	17	18	19	20	21	22	23	24
Motivo consulta	-----Amigdalitis crónicas-----							
Fiebre faríngea	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Molestias garganta	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	++
Insuficiencia nasal	+++		+		+	+		+
Catarros nasales	+++		+	+				
Otros síntomas								
Hiperplasia amigdalina	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++
Criptas	+++	+++	+++	+	++	+++	++	+++
Exudado	+++	+++	+++	+	+++	+++	++	+++
Adenopatías	+++	+++	++	+	-	-	-	++
ASLO	545	560	451	200	300	350	250	340
Neutrófilos	33	42	58	8	33	29	32	27
Células epiteliales	4	8	16	2	1	7	2	3
Linfocitos	8	8	20	2	8	3	6	5
Monocitos	3	3	2	1	2	1	0	1
PEROXIDASA	III	III	III	III	III	II	III	III

Caso	25	26	27	28	29	30
Motivo consulta	-----Amigdalitis crónicas-----					
Fiebre faríngea	+++	+++	+++	+++	+++	++
Molestias garganta	++	+++	+++	++	+++	++
Insuficiencia nasal	+	+	+		+	
Catarros nasales	+	+	+		+	
Otros síntomas						
Hiperplasia amigdalina	+++	+++	+++	+++	+++	+
Criptas	+++	+++	+++	+++	+++	+
Exudado	+++	+++	+++	+++	+++	+
Adenopatías	++	+++	+++	+++	+++	++
ASLO	540	280	300	650	300	350
Neutrófilos	64	31	27	3	24	20
Células epiteliales	0	3	1	14	2	3
Linfocitos	10	6	8	8	6	3
Monocitos	0	1	0	0	0	2
PEROXIDASA	III	III	III	II	II	III

TABLA DE RESULTADOS

GRUPO CONTROL

Grado 0: 27 casos. 90%
Grado I: 3 casos. 10%
Grado II: 0 "
Grado III: 0 "
Grado IV: 0 "

HIPERPLASIAS

Grado 0: 10 casos. 33,3%
Grado I: 17 casos. 56,7%
Grado II: 3 casos. 10%
Grado III: 0 casos.
Grado IV: 0 casos

AMIGDALITIS AGUDAS

Grado 0: 0 casos.
Grado I: 0 casos.
Grado II: 0 casos
Grado III: 0 casos.
Grado IV: 15 casos. 100%

AMIGDALITIS RECIDIVANTES

Grado 0:	4 casos.	13,3%
Grado I:	10 casos.	33,3%
Grado II:	9 casos.	30%
Grado III:	6 casos.	20%
Grado IV:	1 caso.	3,3%

AMIGDALITIS CRONICAS

Grado 0:	2 casos.	6,9%
Grado I:	1 caso.	3,4%
Grado II:	7 casos.	24,1%
Grado III:	20 casos.	65,6%
Grado IV:	0 casos.	

RESUMEN DE RESULTADOS

CONTROL PAPANICOLAU

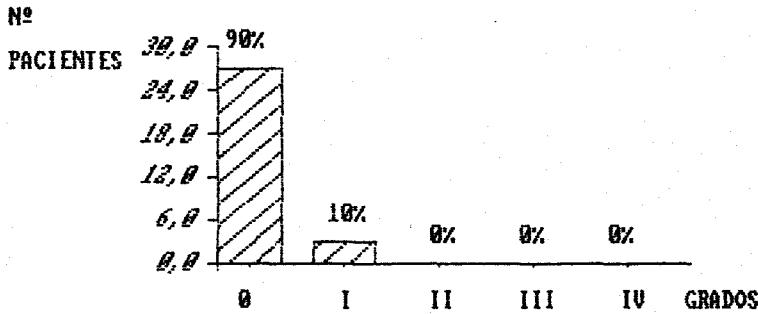
En las preparaciones teñidas con esta técnica, se ven células escamosas, células del estrato intermedio, y células parabasales, así como hongos, haemophilus, y neutrófilos.

-Las células escamosas (superficiales) se reconocen por su citoplasma amplio, teñido en rosa. Un núcleo pequeño y picnótico.

-Las células del estrato intermedio, por su citoplasma amplio, de color azul-verdoso. Núcleo mayor y picnótico.

-Las células parabasales, más pequeñas, redondeadas. Núcleo similar al de las células del estrato intermedio, pero con menor citoplasma teñido de color azul-verdoso.

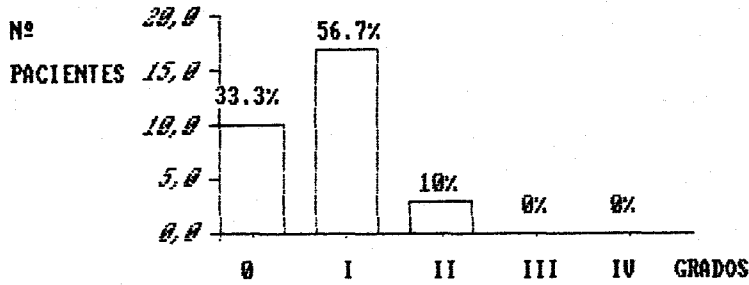
GRUPO CONTROL (30 CASOS)



Se caracteriza por la presencia mayoritaria de células epiteliales de descamación, teñidas de color azul, muchas veces dispuestas en acúmulos.

Ocasionalmente aparecen neutrófilos, cuyo citoplasma queda cargado parcialmente por acúmulos de coloración marrón de disposición granular, correspondientes a la peroxidasa, demostrada por medio de la Diaminobencidina.

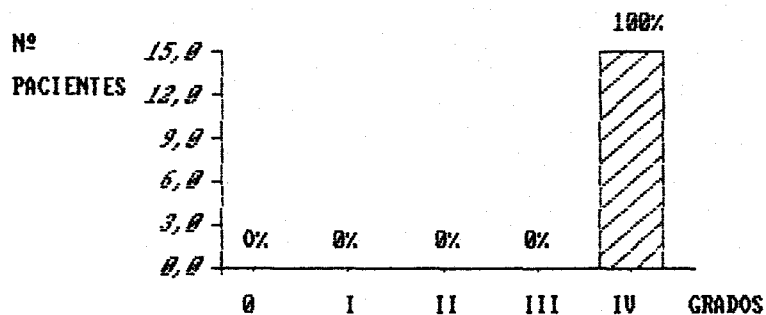
HIPERPLASIAS (30 CASOS)



Este grupo está constituido por aquellos casos cuya consulta estaba fundada en gran hiperplasia amigdalar, que provocaba disfagia como queja menor, y que en ocasiones llegaba a desarrollar disnea por obstrucción de las vías respiratorias altas. No existe, por tanto, un problema infeccioso como queja primera, sino exclusivamente un problema mecánico.

El examen de la extensión muestra frecuentemente células de descamación como mayoritarias. En menor cantidad se encuentran acúmulos de neutrófilos peroxidasa positivos.

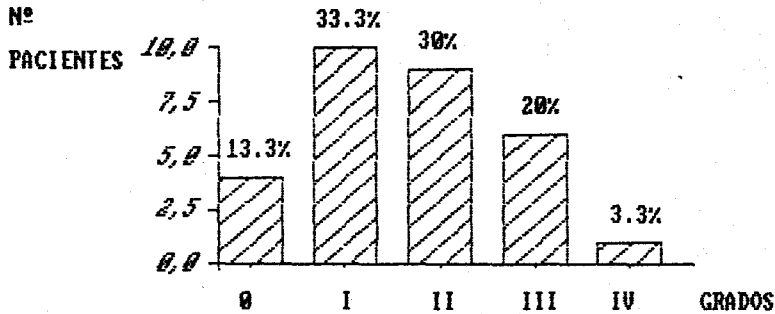
AMIGDALITIS AGUDAS (15 CASOS)



El examen de la citología muestra un gran acúmulo de neutrófilos, como es de esperar en toda inflamación aguda, con su citoplasma intensamente cargado de peroxidasa.

El citoplasma ofrece con frecuencia bacterias fagocitadas, pudiendo aparecer alrededor de los cocos una vacuola de ingestión muy acusada.

AMIGDALITIS RECIDIVANTES (30 CASOS)



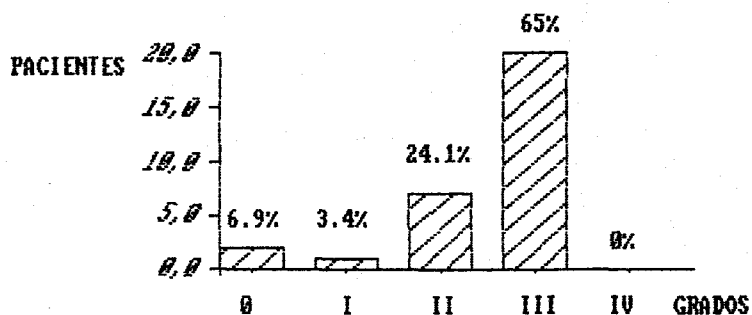
Agrupamos en este apartado los casos cuyo motivo de consulta eran los brotes consecutivos de infección amigdalar, gradados en cruces según la frecuencia.

Las peroxidasas aparecen en forma de gránulos abundantes en el citoplasma. En ocasiones su cantidad es tan extraordinaria que, por superposición de los gránulos, se forma una masa casi homogénea teñida de marrón oscuro, que hace difícil ver el núcleo. Pueden aparecer precipitados del mismo color en situación extracelular, y tanto más frecuentes e intensos cuanto mayor es el grado de nuestra clasificación.

Habitualmente se encuentra también una abundante flora bacteriana, en forma de cocos extra e intracelulares.

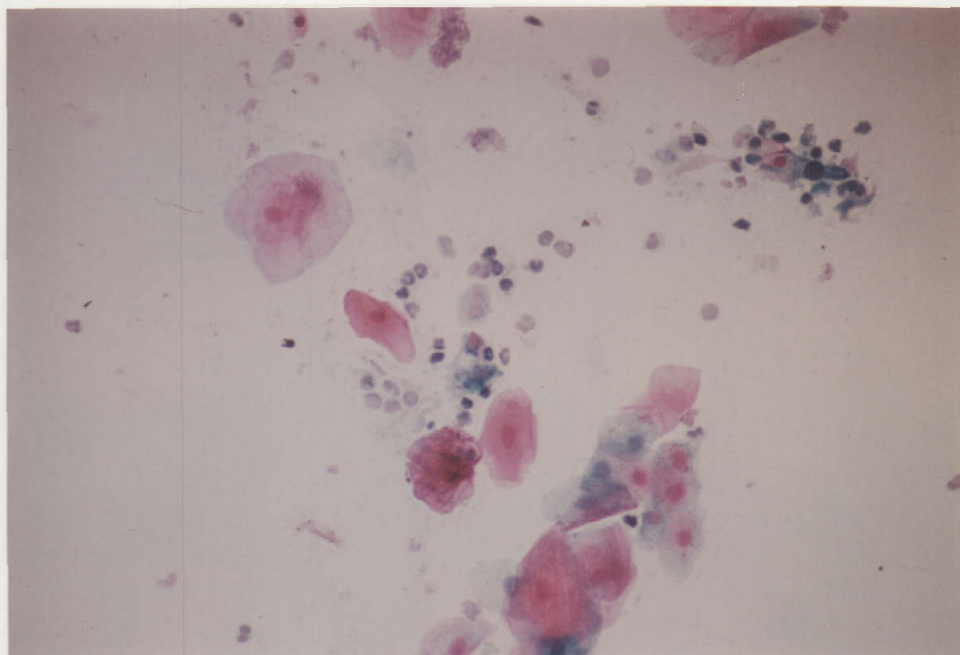
Las citologías negativas están constituidas por células epiteliales y linfocitos.

AMIGDALITIS CRONICAS (30 CASOS)

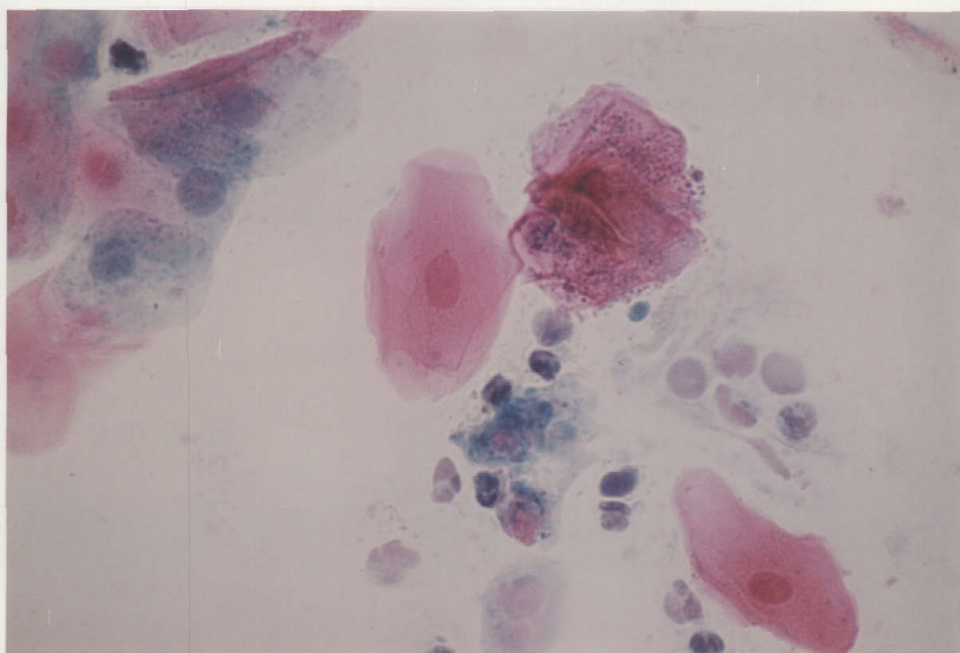


Incluimos en este grupo aquellos casos con procesos amigdalares considerados como crónicos, bien sean simples o focales, comprendiendo también aquellos cuya exploración clínica puede considerarse normal.

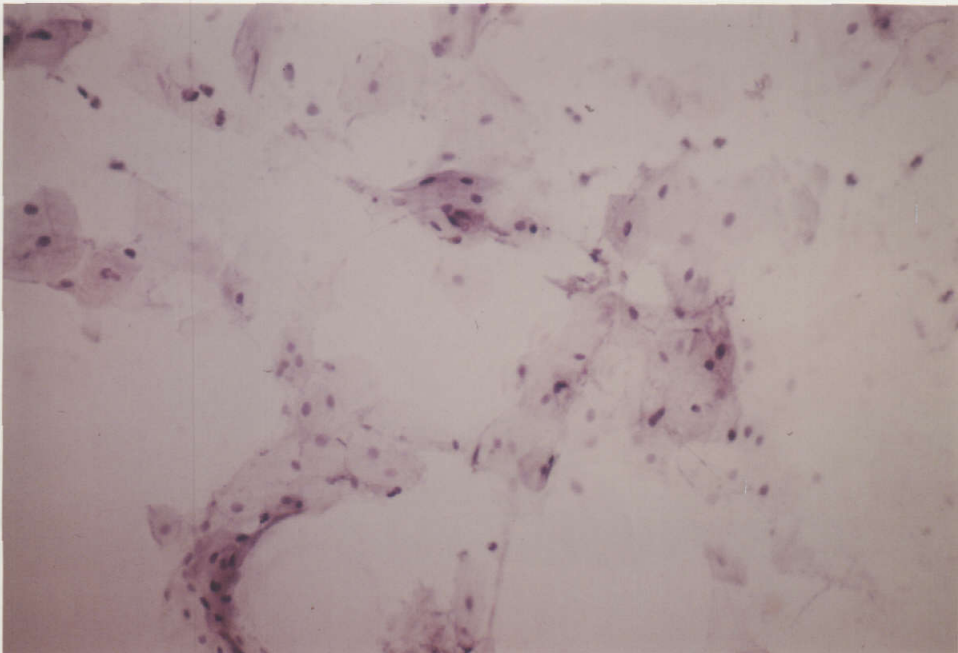
En la citología se aprecian gránulos de coloración marrón correspondiente a la peroxidasa, que habitualmente ocupan por completo el citoplasma.



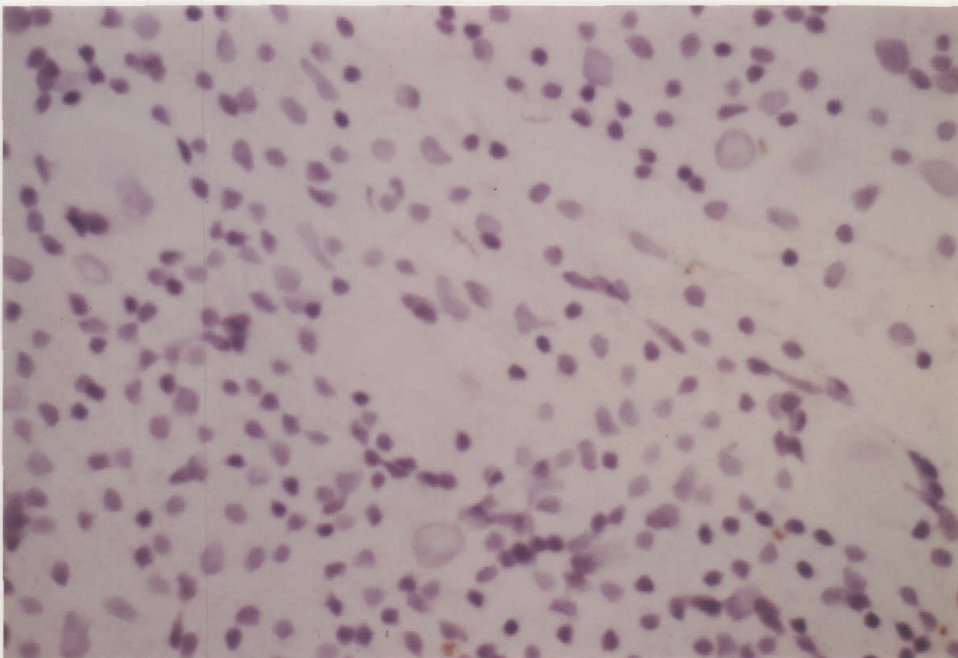
CONTROL PAPANICOLAU : Se aprecian células de descamación de todos las capas: escamosas, estrato intermedio y parabasales.



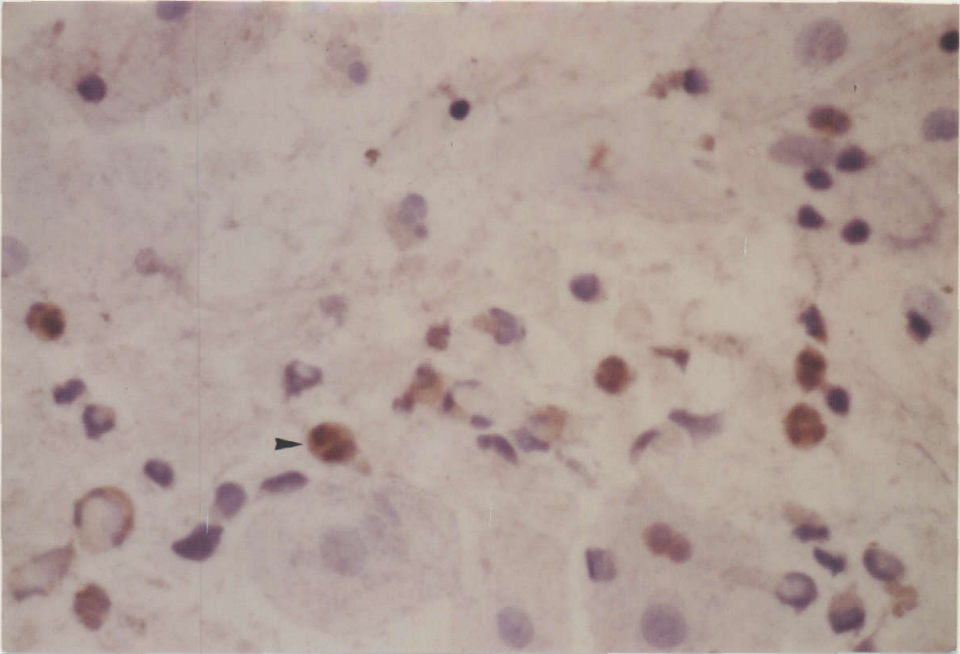
CONTROL PAPANICOLAU : Se aprecian células epiteliales de todos los estratos. Polimorfonucleares y linfocitos.



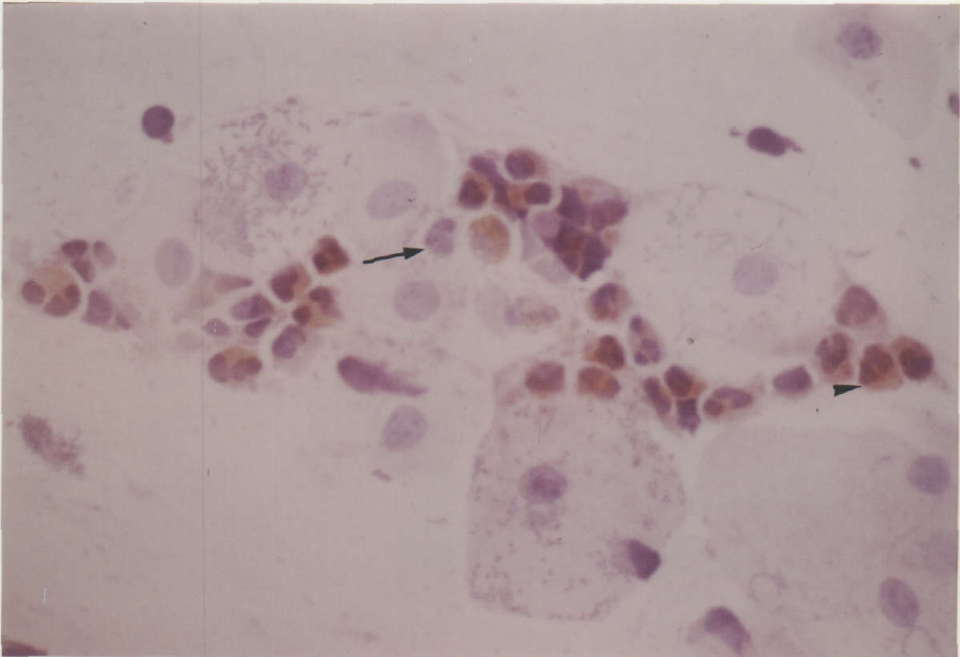
CITOLOGIA AMIGDALINA GRADO 0: Células peroxidasa positivas excepcionales (0-10%).



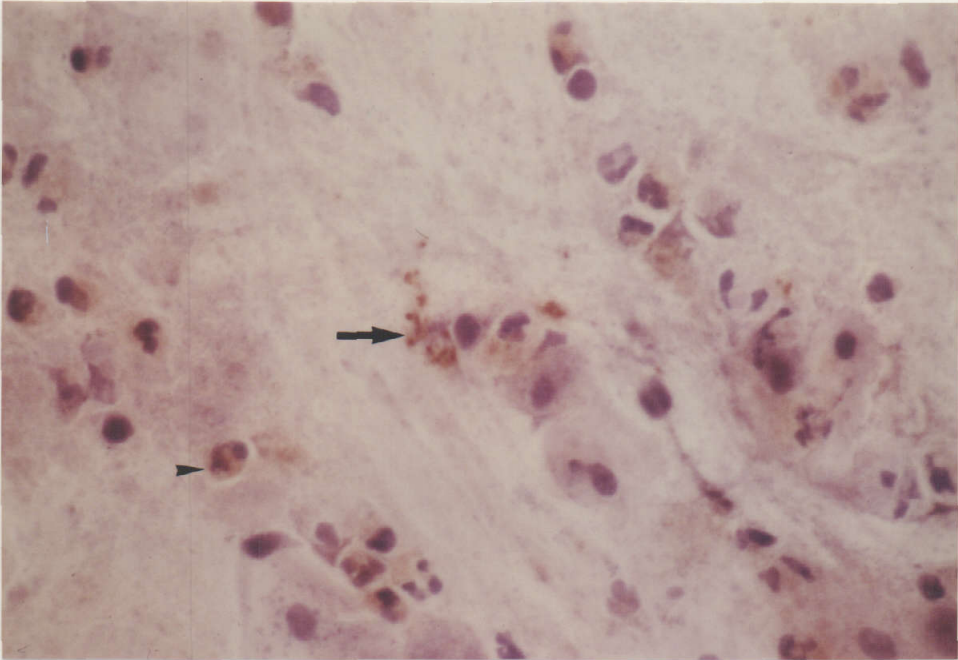
CITOLOGIA AMIGDALINA GRADO 0: Abundantes linfocitos.



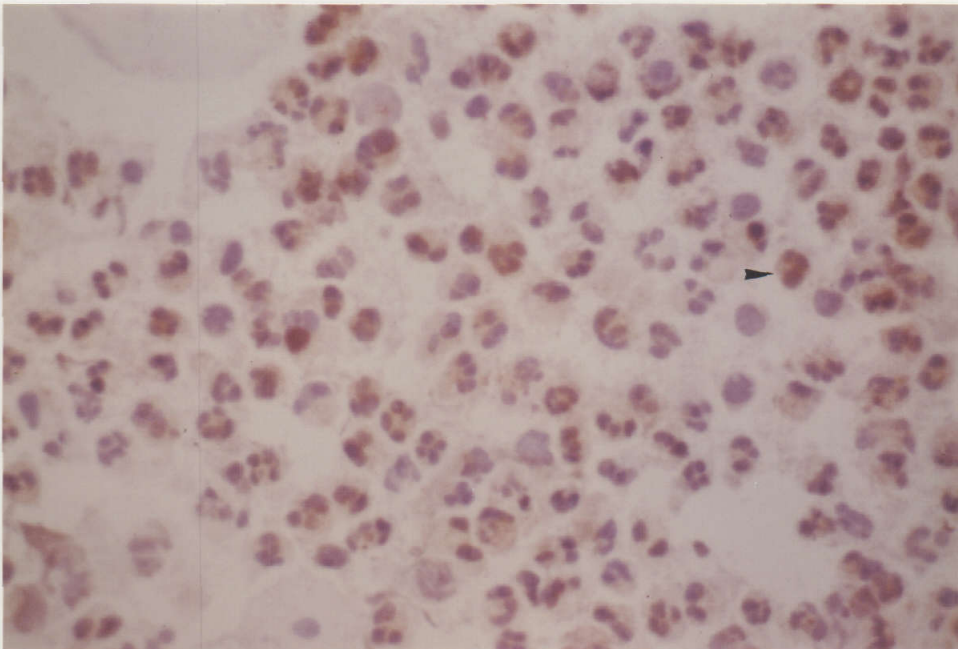
CITOLOGIA AMIGDALINA GRADO I: Células peroxidasa positivas en minoría (10-40%). Peroxidasa extracelular.



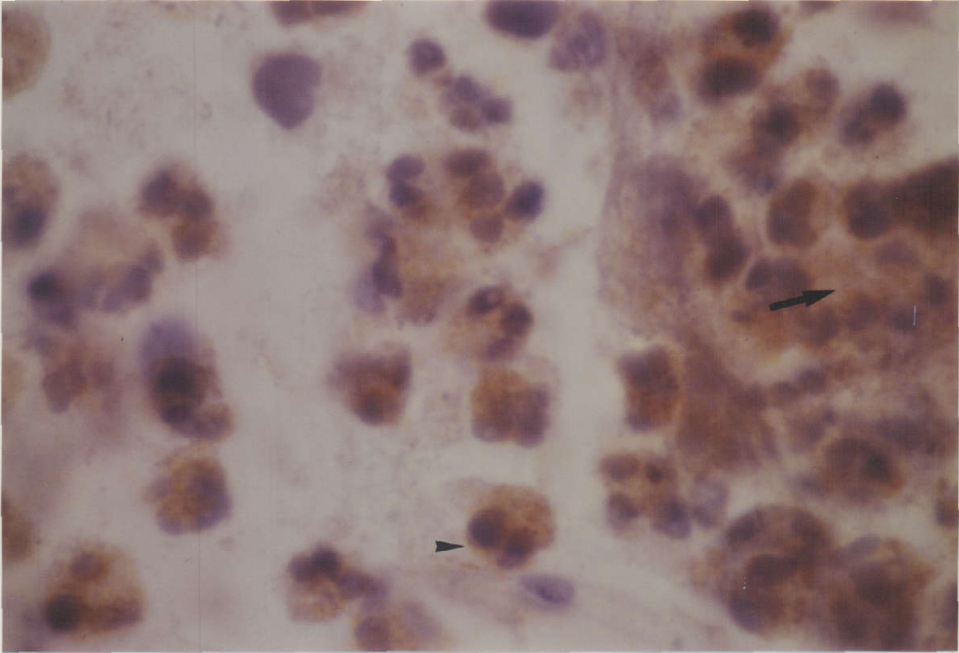
CITOLOGIA AMIGDALINA GRADO II: Células peroxidasa positivas y negativas aproximadamente en la misma proporción (40-60%).



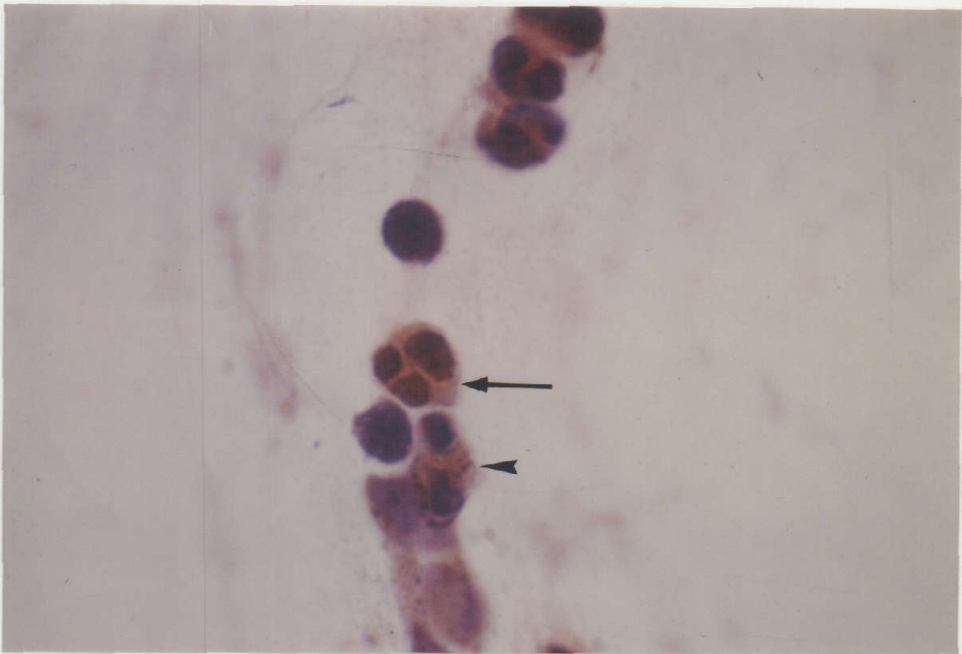
CITOLOGIA AMIGDALINA GRADO III: Células peroxidasa
positivas en mayoría (60-90%). Intensa actividad
peroxidasa extracelular.



CITOLOGIA AMIGDALINA GRADO IV: Células peroxidasa
positivas casi en su totalidad.



CITOLOGIA AMIGDALINA GRADO IV: Células peroxidasa positivas casi en su totalidad. Peroxidasa extracelular. ▶



PEROXIDASA CITOPLASMICA. (Inmersión): Aparece en forma de gránulos citoplásmicos, o como una masa homogénea teñida en marrón oscuro. ▶

V - D I S C U S I O N

DISCUSION

1-DEL METODO

FIJACION

Las condiciones de fijación tienen una fuerte influencia sobre la intensidad de la reacción coloreada final. Hay que llegar a un compromiso entre los requerimientos de una buena fijación y la conservación de la actividad; es decir, la peroxidasa tiene que sobrevivir a la fijación.

Durante el ensayo, valoramos el tiempo de exposición a la solución fijadora de formaldehído en agua destilada, pero la desechamos, pues esta producía supresión de la actividad peroxidasa. El mismo problema se nos planteó con el uso de formaldehído al 4% en etanol absoluto (PEARSE, 1968)(167).

Ya que nosotros hemos trabajado en citoquímica, el empleo de formaldehído como fijador durante tiempo mayor de 3 minutos, nos provocaba destrucción de actividad peroxidasa, por lo que optamos por realizar la técnica sin fijación química, o fijación con formaldehído menor de 3 minutos, no apreciando presencia de actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina de los hematíes, pues partimos de la base de que la toma del material citológico ha sido atraumática, no necesitando, por tanto, el tratamiento bloqueante previo para la supresión de las pseudoperoxidasas.

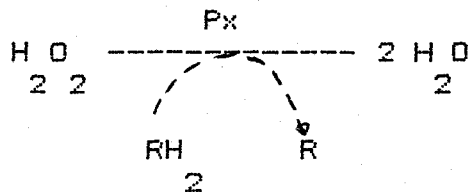
Llegamos a la conclusión de que el tratamiento de

las extensiones a -15°C era suficiente como para mantener y fijar la actividad peroxidásica, no necesitando el empleo de ningún material aldehídico.

De esta manera, ya que el sometimiento de las muestras a congelación era suficiente para mantener la actividad MPO, preferimos abandonar la fijación con formaldehído, con lo que aminoramos los obstáculos y el tiempo necesarios para la realización de la técnica.

CROMOGENOS

La demostración citoquímica de la enzima peroxidasa viene dada por el efecto catalítico que se ejerce sobre el sustrato, que en este caso es el peróxido de hidrógeno, el cual es reducido a agua a través de la oxidación de un dador de electrones de la siguiente forma:



El dador de electrones utilizado es la Diaminobencidina (DAB), introducida por GRAHAM y KARNOVSKY (175), la cual tiene la ventaja de ir polimerizándose a medida que se va oxidando. Esta característica hace que el color final de la reacción se

intensifique.

Así, la DAB es el compuesto que hemos utilizado ordinariamente para el revelado de la peroxidasa, por obtener con ella los mejores resultados. Pero los distintos informes sobre su posible potencialidad carcinogénica (CRISWOLD, 1966) (235), han hecho que se trate de sustituir por otras sustancias.

Para evitar, de todos modos, el riesgo de la pesada diaria del reactivo, resulta práctico seguir el procedimiento de PELLIMIENI (1980) (236), quien prepara una solución stock de dicho revelador, que mantiene en congelación, la cual una vez descongelada, diluye con amortiguador, y posteriormente añade el sustrato.

El empleo de otros cromógenos, es menos recomendable que la 3,3'-DAB, tal y como demostraron GRAHAM y KARNOVSKY (175), debido a la mayor densidad de la DAB en la localización de la actividad peroxidásica, sensibilidad y especificidad.

En cuanto al tiempo de revelado con DAB, creemos que tiempos mayores de 20 minutos dan una tinción inespecífica, no permitiendo la distinción de células de la estirpe mieloide de las linfoides, apareciendo además una intensa coloración de fondo.

CONTAJE

La técnica de conteaje de la actividad MPO en el sentido de número de neutrófilos por campo, lo consideramos un método semicuantitativo, que si bien no es exacto, trataría de dar exactitud a un método que es aproximativo.

Es cierto que la medición de la actividad peroxidasa por espectrofotometría (225), (226), (227), (229), (231), (232), (233) es con diferencia más fidedigno de la cantidad de peroxidasa presente en el material estudiado. Pero con ello no cumpliríamos con la premisa de facilidad de toma y seguimiento; necesitaríamos, al menos, una toma bióptica, y está claro que sería un método traumático que, es obvio, no sería aplicable en la práctica médica habitual.

KITANARA et al (234), calculan la actividad MPO, contando 100 neutrófilos consecutivamente, y graduando la intensidad de la tinción de + a +++. Si bien encuentran una correlación entre la tinción y la determinación bioquímica de actividad MPO por espectrofotometría, creemos que en nuestro caso sería dar más subjetividad a un método, ya de por sí semicuantitativo.

2-DE LOS RESULTADOS

Las amígdalas palatinas constituyen un órgano linfoide, asiento de numerosas patologías. Así como las amigdalitis agudas y las hiperplasias amigdalinas no suponen para el clínico problemas importantes de diagnóstico, el caso de las amigdalitis crónicas, y aún más, el de las focales, llevan a un punto en que a pesar de tratarse de una patología tan frecuente para el especialista, todavía continuemos teniendo dudas sobre su manejo.

La citología constituye un método donde la toma de la muestra es fácil, atraumática, que nos permite poder llevar a cabo múltiples exámenes de seguimiento, reproducible cuantas veces sean necesarias y además, de bajo coste (71).

Si bien la peroxidasa es un enzima no exclusiva de los neutrófilos, su mayor cantidad localizada en los gránulos azurófilos de estos, hace que sea un método de fácil detección en citología.

De este modo, la valoración de la actividad inflamatoria local de la amígdala, mediante la medición de peroxidasa por medio de la citología, une los dos criterios previos.

Así, la actividad MPO es proporcional al número de neutrófilos presentes y por lo tanto, se puede establecer la contribución de diferentes clases de

células en la actividad MPO de la lesión inflamatoria, pudiendo servir como indicador cuantitativo de la severidad de la enfermedad.

La mayor correlación clínico-citológica la encontramos, precisamente en aquellos casos en los que la indicación quirúrgica puede ser puesta en tela de juicio, es decir, amigdalitis crónicas, y fundamentalmente las focales. En este sentido, como señalaron BARTANELA (221), COEN (222), y RODRIGUEZ ADRADOS (223), en las amígdalas patológicas es constante la presencia de granulocitos en las criptas amigdalinas, puestos de manifiesto por la demostración de la peroxidasa endógena.

Estamos de acuerdo con WATANABE (226), KATAOTA (227), PRESS y KING (232), en el sentido de que las porciones del órgano más expuestas al exterior son las que muestran más actividad peroxidasa. Parece lógico pensar que las amígdalas palatinas, situadas en la vía aerodigestiva alta, y sometidas a innumerables factores agresores, dispongan de dicha actividad tanto más cuanto mayor es el grado de inflamación, y que dicha localización pueda ser una parte importante de la defensa del huésped frente a las innumerables noxas frente a las cuales se ve sometido, conocida ya la actividad bactericida de la peroxidasa.

De este modo, la distribución de los granulocitos

en amígdala, parece ser responsable de los patrones citoquímicos encontrados.

Así, en los casos control, el tipo 0 es la regla, o a lo sumo, grado I. Posiblemente, de haber sido mayor nuestra casuística, habríamos encontrado algún tipo II o III.

En los procesos encuadrados dentro del grupo de las hiperplasias amigdalinas, habitualmente encontramos tipos I, y en menor grado tipos 0, y algún tipo II. Si bien el problema con el que cuenta el paciente es en principio una cuestión de espacio, es lógico pensar que dicha amígdala aumentada de tamaño es caldo de cultivo para la posterior infección.

Curiosamente, si relacionamos el tamaño de la amígdala con el grado citológico, en aquellos casos en que existía una obstrucción de la vía aérea alta, encontramos con más frecuencia grados I y II, pero ello no es óbice para nuestro objetivo, puesto que la indicación quirúrgica está clara antes de conocer el grado citológico de esta técnica.

En las amigdalitis agudas, hemos encontrado constantemente tipos IV, que demuestran el acúmulo de neutrófilos habitual de la infección aguda.

En las amigdalitis recidivantes encontramos una variada gama de posibilidades, con mayor frecuencia de grados I. Pero si consideramos el número de brotes acaecidos, nos encontramos con que aquellos etiquetados con 3 cruces, presentan más frecuentemente grados citológicos III.

En las amigdalitis crónicas, y fundamentalmente aquellas con procesos considerados como focales, incluso cuando la exploración clínica ORL está dentro de la normalidad, se hallan con frecuencia grados citológicos tipo III, independientemente de la clínica local. El hallazgo de un tipo III cuando el cuadro clínico corresponde a una amigdalitis crónica simple o más aún, focal, es un fuerte argumento en favor de la intervención.

Para la valoración en conjunto, consideramos que es poco interesante en las hiperplasias, nada en las agudas, y más en las recidivantes; pero su validez encuentra lugar en las amigdalitis crónicas, y más aún en las sospechosas de focales.

Por otro lado, ya que la fagocitosis induce una pérdida de la MPO de los neutrófilos, es posible encontrar parte de la peroxidasa a nivel extracelular en forma activa.

El fluido extracelular de lesiones que contienen

MPO, demuestra que los neutrófilos pueden perder aproximadamente la mitad de su MPO en su actuación. Dicha pérdida durante la función in vivo, está asociada con acumulación de enzima en el fluido extracelular, donde ejercería también una amplia variedad de efectos (226), (231), (233).

En los acúmulos de neutrófilos, vistos tras la ingestión de bacterias in vivo, se han observado neutrófilos en variables estados de desintegración. De este modo, hay que pensar en la posibilidad de que la misma disrupción pueda contribuir a la liberación de MPO extracelular, tanto como a la pérdida de MPO intracelular.

Debido a la disminución de los neutrófilos circulantes durante la infección, y la acumulación de MPO activa en el fluido extracelular de las lesiones, cabe pensar que los neutrófilos pueden exportar MPO al fluido extracelular, donde puede participar en una amplia variedad de efectos biológicos.

VI - CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1-La amígdala palatina es un órgano linfo-epitelial altamente diferenciado, con una estructura específica, y por tanto, su patología, su exploración, y su clínica, difieren de la de los restantes órganos y elementos linfo-epiteliales faríngeos.

2-La estructura específica de la amígdala palatina está constituida por el sistema criptico, formado por múltiples invaginaciones del epitelio, que se comunican con la superficie de la amígdala a través de un estrechamiento o cuello, y que albergan un contenido de características variables formado por células, detritus celulares, gérmenes y, en ocasiones, material inorgánico.

3-El sistema criptico amígdalino tiene clásicamente una disposición ramificada o dendrítica, mientras que para nosotros, tiene fundamentalmente una disposición anastomosada o reticular.

4-Debido a la existencia de este sistema criptico y de su contenido, la exploración clínica de la amígdala palatina puede ser negativa, y existir, sin embargo, una patología subyacente.

5-Las determinaciones analíticas hemáticas son inespecíficas, en relación con la patología amigdalina.

6-Los llamados test amigdalinos, que intentan ser pruebas funcionales de la amígdala, han sido intentos con escasa base teórica, y resultados prácticos más escasos aún, que en el momento actual han sido abandonados.

7-La bacteriología de la amígdala palatina es de mucho interés en las amigdalitis agudas, pero de interés mucho más limitado en las amigdalitis crónicas, debido precisamente a que la flora bacteriana de la superficie amigdalina no coincide forzosamente con la de la profundidad del sistema criptico.

8-La citología de las criptas amigdalinas mediante el método de Papanicolau, da resultados por completo insuficientes, debido al estado de necrobiosis en que se encuentran la mayoría de las células del contenido criptico.

9-La reacción citoquímica de las peroxidasas en el contenido criptico, propuesta y empleada por Rodríguez Adrados, es un método en principio satisfactorio para determinar el grado inflamatorio de la amígdala palatina, debido a que permite establecer la proporción de granulocitos neutrófilos en la citología amigdalina.

10-La toma de las muestras se realiza introduciendo en el orificio críptico un asa de platino sumamente estrecha.

11-Para la fijación de las preparaciones, no puede emplearse formaldehído, ya que destruye la actividad peroxidasa, sino que es preciso recurrir a la congelación.

12-La técnica de demostración de peroxidasa más adecuada es la Diaminobencidina (Graham y Karnovsky), ya que las coloraciones permanecen estables, mientras que si la tinción se efectúa con Bencidina (Sato), las preparaciones se decoloran con el tiempo.

13-Hemos estudiado la reacción citoquímica de las peroxidases en un Grupo control y en otros Grupos patológicos: Hiperplasias amigdalinas, Amigdalitis agudas, Amigdalitis recidivantes, y Amigdalitis crónicas.

14-Según la proporción de granulocitos, distinguimos los siguientes grados citológicos:

Grado 0: menos de un 10%

Grado I: entre un 10% y un 40%

Grado II: entre un 40% y un 60%

Grado III: entre un 60% y un 90%

Grado IV: más del 90%

15-En el grupo control, el 90% de los casos pertenecen al Grado 0, y el 10% al Grado I. Predomina, por tanto, ampliamente el Grado 0.

16-En las hiperplasias amigdalinas, encontramos el Grado 0 en el 33,3% de los casos, Grado I en el 56,7%, y Grado II en un 10%

17-En las amigdalitis agudas, la totalidad de los casos pertenecen al Grado IV.

18-En las amigdalitis recidivantes, la distribución por grados es la siguiente: Grado 0, 13,3% ; Grado I, 33,3% ; Grado II, 30% ; Grado III, 20% ; Grado IV, 3,3%
Predominan, por tanto, los grados I y II.

19-En las amigdalitis crónicas, predomina el grado III, con un 65,6% de los casos. Además, es frecuente hallar precipitados de peroxidasa, demostrados por la Diaminobencidina, en situación extracelular.

20-Los resultados obtenidos prueban que la reacción citoquímica de las peroxidases, evaluada en grados de positividad del 0 al IV, constituye el método más exacto de que disponemos en la actualidad para valorar el estado inflamatorio de las amígdalas palatinas.

21-En cuanto a la utilidad clínica del método, su interés es nulo en las amigdalitis agudas, muy escaso en

las hiperplasias amigdalinas, moderado en las amigdalitis recidivantes, y muy grande en las amigdalitis crónicas, especialmente si se sospecha que son el punto de partida de una patología focal.

VII - BIBLIOGRAFIA

1-LAFONT S., HAGUENAUER J.P., LEVAL J., et REVILLARD J.P. Physiologie du tissu lymphoïde pharyngé. Encycl. Méd Chir. (Paris, France), Oto-rhino-laryngologie, 20498 A-10, 7-1987.

2-FIORETTI A. Review of the immunological tonsillar problem. Proceedings of the X World Congress of Otolaryngology. Venice, 1973. Excerpta Medica/Amsterdam. 1974.

3-SPALTEHOLZ W. Atlas de Anatomía Humana. Tomo 3. IX edición. p. 617. Ed. Labor, 1975.

4-AMAT MUÑOZ F., RODRIGUEZ ADRADOS F., GARCIA GARCIA B. Estudio anatómico del sistema criptico de la amígdala palatina. Su disposición reticular.

Acta ORL Iber.-Amer. XIX, 6: 563-576; 1968.

5-TESTUT L., LATARJET A. Tratado de Anatomía Humana. Tomo IV. IX ed. pp. 97-107; 1977.

6-BLOOM-FAWCETT. Tratado de Histología. Interamericana McGraw-Hill, 11 ed. pp.601-605. 1987.

7-FIORETTI A. La tonsilla palatina. Ed Minerva Medica. Milano. 1957.

8-MINEAR W.L. Citado por FIORETTI (7).

9-PITOIS M. Amygdales palatines et défense de

l'organisme.

Revue de Laryngologie, 98 (5-6); 259-269; 1977.

10-CURRAN R.C., JONES E.L. The lymphoid follicles of the human palatine tonsil.

Clin. exp. Immunol., 31; 251-259; 1978.

11-CORTESINA G., SARTORIS A., GIORDANO C., et al. Aggiornamenti di fisiologia tonsillare.

Minerva Otorinolaringologica, 27 (1); 1-20; 1977.

12-KORSRUD F.R., BRANDTZAEG P. Immunohistochemical evaluation of J chain expression by intra and extra follicular immunoglobulin-producing human tonsillar cells.

Scand. J. Immunol., 13; 271-280; 1981.

13-PLUM J., VAN CAUWENBERGE P., DE SMEDT M. Analysis of lymphocytes in tonsils and blood from patients with chronic tonsillitis.

Acta Otolaryngol. Belg., 38; 632-637; 1984.

14-BROCHIER J., SAMARUT C., BICH-THUY L.J., REVILLARD J.P. Study of human T and B lymphocytes with heterologous antisera. IV. Subpopulations in tonsil and adenoid cells suspensions.

Immunology, 35; 827-835; 1978.

15-ENNAS M.G., MURRU M.R., BISTRUSSO A., et al.

Lymphocytes subsets in human adenoids and tonsils. Rosette formation, alpha-naphtyl acetate esterase cytochemistry, monoclonal antibodies and peanut lectin reactivity.

Immunol. Lett., 8; 1-9; 1984.

16-YAMANAKA N., SAMBE S., HARABUCHY Y., KATAURA A. Immunohistological study of tonsils, distribution of T cell subsets.

Acta otolaryngol., 96; 509-516; 1983.

17-MAEDA S. & MOGI G. Functional morphology of tonsillar crypts in recurrent tonsillitis.

Acta Otolaryngol. (Stockh); suppl. 416; 7-19; 1984.

18- ROULLEAU P., en: Chirurgie de l'amygdale palatine. Végétations adénoïdes. Pathologie de l'amygdale linguale et de la base de la langue.

Encycl. méd. chir., Paris, Oto-rhino-laryngologie, 12-20535 A-10. 1975.

19-MORAG A., OGRA F.L. Immunologic aspects of tonsils.

Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 84 (suppl.19); 37-43; 1975.

20-OLAH I., EVERETT N.B.. Surface epithelium of the rabbit palatine tonsil: scanning and transmission electron microscopy study.

J. Reticuloendothel. Soc., 18; 53-62; 1975.

21-CRAGO S. S., KUTTEH W. H., PRINCE S.J. et al. Distribution of IgA1 and IgA2 subclasses in human tissue. Correlation with the presence of J chain. Ann. N.Y. Acad. Sci., 409; 803-805; 1983.

22-BRANDTZAEG P., SURJAN L., BERDAL P. Immunoglobulin systems of human tonsil. I. Control subjects various ages, quantification of Ig producing cells tonsillar morphometry and serum Ig concentrations. Clin. Exp. Immunol., 31; 367-381; 1978.

23-ISHIKAWA K., WICHER K., ARBESMAN C.E. Distribution of immunoglobulins in palatine and pharyngeal tonsils. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 43; 801-812; 1972.

24-SUGIYAMA M., SAKASHITA T., CHO JS., NAKAI Y. Immunological and biochemical properties of tonsillar lymphocytes. Acta Otolaryngol. (Stockh); suppl. 416: 45-55; 1984.

25-SI L., WHITESIDE T.L. Tissue distribution of human NK cells studied with anti Leu-7 monoclonal antibody. J. Immunol., 130; 2149-2155; 1984.

26-RITCHIE A.W., JAMES K., MICKLEM H.S. The distribution and possible significance of cells identified in human lymphoid tissue by the monoclonal antibody HNK-I. Clin. Exp. Immunol., 51; 439-447; 1983.

27-PROCOPIO A.D., ALLAVENA P., ORTALDO J.R. Non cytotoxic functions of natural killer (NK) cells: large granular lymphocytes (LGL) produce a B cell growth factor (BCGF).

J. Immunol. 135; 3264-3270; 1985.

28-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, 31; 382-390; 1978.

29-KORSRUD F.R., BRANDTZAEG P. Immune systems of human nasopharyngeal and palatine tonsils: histomorphometry of lymphoid components and quantification of immunoglobulin-producing cells in health and disease.

Clin. Exp. Immunol., 39; 361-370; 1980.

30-MOGI G. Secretory immunoglobulin A in oral and respiratory passages in man.

Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 84 (suppl. 20) part. 2; 3-23; 1975.

31-PLATTS-MILLS T.A., ISHIZAKA K. IgG and IgA diphtheria antitoxin responses from human tonsil lymphocytes.

J. Immunol., 114; 1058-1064; 1975.

32-BOGGER-GOREN S., BERNSTEIN J.M., GERSHON A.A. et al.
Mucosal cell-mediated immunity to varicella zoster
virus: role in protection against disease.

J. Pediatr., 105; 195-199; 1984.

33-OGRA P.L. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy
on nasopharyngeal antibody response to poliovirus.

N. Engl. J. Med., 284, 59-64, 1971.

34-BÉNÉ M.C., FAURÉ G., HURAUULT de LIGNY B. et al.
Immunoglobulin A nephropaty. Quantitative
immunohistomorphometry of the tonsillar plasma cells
evidences an inversion of the immunoglobulin A versus
immunoglobulin secreting cell balance.

J. Clin. Invest., 71; 1342-1347; 1983.

35-EGIDO J., BLASCO R., LOZANO L. et al. Immunological
abnormalities in the tonsils of patients with IgA
nephropaty: inversion in the ratio of IgA:IgG bearing
lymphocytes and increased polymeric IgA synthesis.

Clin. Exp. Immunol., 57; 101-106; 1984.

36-VELTRI R.W., McCLUNG J.E., SPRINKLE P.M. Epstein-Barr
nuclear antigen (EBNA) carrying lymphocytes in human
palatine tonsils.

J. Gen. Virol. 32; 455-460; 1976.

37-CIGES M., y cols. La Infección en ORL. IX Congreso
Nacional de la Sociedad Española de ORL. Ed Garsi. 1981.

38-LEGENT F., FLEURY P., NARCY P., BEAUVILLAIN C. Manual práctico de ORL. pp. 229-230. Ed.Masson. Barcelona. 1985.

39-BÖTTIGER L.E., SVEDBERG C.A. Normal erythrocyte sedimentation rate and age.

Br. Med. J. 2;85; 1967.

40-TODD, SANFORD, DAVIDSOHN. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio. Ed. Salvat. 7^a ed.

41-MANCHON N.D., POUTRAIN J.R., SENANT S., et al. Valeur diagnostique d'une augmentation franche de la vitesse de sédimentation.

Presse Méd., 17; 905-907; 1988.

42-CLAUS D.R., OSMAND A.P., GEWURZ H. Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal sera. J. Lab. Clin. Med., 87, 120, 1976.

43-HANSEN L.A., et al. Valor de la determinación de PCR en la clínica pediátrica.

Ped. Infect. Dis., 2; 87-90; 1983.

44-VELTRI R.W., SPRINKLE P.M., KELLIER S.A., CHICKLO J.M. J. Laryng., 86; 893-905; 1972.

45-SALA D., GRAVINA E., GRAVINA-SANVITALE G. Amygdales et immunité. Recherche clinico-immunologique chez les sujets tonsillectomisés.

Revue de Laryngologie 103 (2); 121-125; 1982.

46-LECCO V., TINIVELLA E., ANDREONI O., STANGALINI A.
Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM), complement (C'3, C'4)
and other serum proteins before and after tonsillectomy.
Proceedings of the X World Congress of
Otorrhinolaryngology. Venice, 1973. pp. 659-663.
Excerpta Medica. 1974.

47-ZÖLLNER F. Otorrinolaringología. pp. 225-244. Salvat
S.A. Barcelona. 1976.

48-CHRETIEN J.H., MCGUINNISS C.G., THOMPSON J. et al.
Group beta-hemolytic streptococci causing pharyngitis.
J. Clin. Microbiol., 10; 263-266; 1979.

49-FORRER C.B., ELLNER P.D. Distribution of hemolytic
streptococci in respiratory specimens.
J. Clin. Microbiol., 10; 69-71; 1979.

50-GÓMEZ DE LA CAMARA A., FREYRO SEGUÍ J.E., MORERA
MONTES J, et al. Faringitis estreptocócica aguda:
correlación clínicomicrobiológica. Estudio prospectivo
de 271 casos.

Med. Clin. (Barc), 89; 11-13; 1987.

51-GREEN S.L., LAPETER K.S. Pseudodiphtheric membranous
Pharyngitis caused by *Corynebacterium hemolyticum*.
JAMA, 245; 2330-2331; 1981.

52--SCHEIFELE D.W., FUSSELL S.J. Frequency of ampicillin resistant *Haemophilus parainfluenzae* in children.

J. Infect. Dis., 143; 495-498; 1981.

53--WIESNER P.J. Gonococcal pharyngeal tonsillar infections.

Clin. Obstet. Gynecol., 18; 121-128; 1981.

54--BROOK I. Microbiología clínica del anillo de Waldeyer.

Clínicas Otorrinolaringológicas de Norteamérica. Vol. 2/1987. Interamericana McGraw-Hill. pp.227-291. 1987.

55--KOVATCH A.L., WALD E.R., MICHAELS R.H. Beta lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* causing otitis media in children.

J. Pediatr., 102; 260-263; 1983.

56--TYSON. Tularemia: an unappreciated cause of exudative pharyngitis.

Pediatrics, 58; 864-866; 1976.

57--GLEZEN W.P., WALLACE A.G. Jr., SENIOR R.J., et al. Group A streptococci, mycoplasmas, and viruses associated with acute pharyngitis.

JAMA, 202; 440-455; 1967.

58--WEESE W.C., SMITH I.M. A study of 157 cases of actinomyces over a year period.

Arch. Intern. Med., 135; 1562-1568; 1975.

59-GUERRIER B., GUERIN J.F. Actinomycose cervico-faciale. Encycl. Med. Chir. (Paris). Oto-rhinolaryngologie, 20372 A-10, 1985.

60-INGVARSSON L., LUNDGREN K., URSING J. The bacterial flora in the nasopharynx in healthy children. Acta Otolaryngol, Suppl. 386; 94-96; 1982.

61-BROOK I., GOBER A.E. Bacteroides melaninogenicus. Arch. Otolaryngol., 109; 818-820; 1983.

62-KAPLAN B. Citado por BROOK (54).

63-KLEIN J.O. Microbiology of diseases of tonsils and adenoids.

The Annals of Otol. Rhinol. & Laryngology, suppl. 19, vol. 84; n^o 2, part. 2; 1975.

64-HUEBNER R.J., BEEMAN E.A., COLE R.M. The importance of Coxsackie viruses in human disease, particularly herpangina and epidemic pleurodynia. N. Engl. J. Med., 247; 249-256; 1952.

65-SWART R.H., WEINTZEN R.L., GRUNFAST K.M. Sore throats in adolescents.

Pediatr. Infect. Dis., 1; 443-447; 1983.

66-EVANS A.S., DICK E.C. Acute Pharyngitis and

tonsillitis in University of Wisconsin students.

JAMA, 190; 699-708; 1964

67-JORDAN M.C., ROUSSEAU W.E., STEWART J.A. Spontaneous cytomegalovirus mononucleosis: clinical and laboratory observations in nine cases.

Ann. Intern. Med., 79; 153-160; 1973.

68-BECKER W., NAUMANN H.H., PFALTZ C.R. Otorrinolaringología. Ed. Doyma. Barcelona, 1985.

69-LEHNER T. Oral thrush, or acute pseudomembranous conditions.

Oral Surg., 8; 23-37; 1964.

70-REMINGTON J.S., BARNETT C.G., MEIKEL M. Toxoplasmosis and infectious mononucleosis.

Arch. Intern. Med., 110; 744-753; 1962.

71-FREUDENBERG N. Citopatología. Fundamentos y uso clínico del Diagnóstico citológico. Atlas en color y compendio. pp. 3-46. Ed. Salvat. 1982.

72-GOMPEL C. Atlas of diagnostic cytology. pp.1-229. Wiley Medical, 1978.

73-VILAS DIAZ M.R. Hipertrofia amigdaloadenoidea.

Monografías de Patología General. ORL. PATHOS. pp. 45-55.

74-ALUSTIZA E., et al. Obstrucción aérea superior y "cor pulmonale" crónico.

An. Esp. Pediatr., 17 (3); 218-222; 1982.

75-LIND M.G., LUNDELL P.W. Tonsillar hiperplasia in children.

Arch. Otolaryngol., 108; 650-654; 1982.

76-GARCIN M., GERARD R., MILLET Y., KOSKKAS H. "Coeur pulmonaire, sleep apnea syndrome". Deux indications nouvelles de la tonsillectomie chez l'enfant.

Les Cahiers d'ORL. T. XIX, n 9, 829-834; 1984.

77-YONKERS A.J., SPAUR R.C. Obstrucción de las vias aéreas altas y tejido linfoide faríngeo.

Clínicas Otorrinolaringológicas de Norteamérica. Vol. 2/1987. pp.253-257; Interamericana-McGraw-Hill. 1987.

78-MENASHE V.D., FARREHI C., MILLER M. Hypoventilation and cor pulmonale due to chronic upper airway obstruction.

J. Pediat., 67; 198; 1965.

79-GUILLEMINAULT (1973). Citado por Garcin (74).

80-TRAVIS K.M., TODRER I.D., SHANNON D.C. Pulmonary edema associated with croup and epiglottitis.

Pediatrics, 59; 695; 1977.

81-DARON B., FOURON J.C. Oedème pulmonaire aiguë associé

à une obstruction respiratoire haute.

Arch. Franç. Pédiat., 37; 451; 1980.

82-CAYLER G.C., JOHNSON E.E., LEWIS B.E., et al. Heart failure to enlarged tonsils and adenoids.

Am. J. Dis. Child., 118; 708; 1969.

83-BURROWS B. et al. Enfermedades del aparato respiratorio. Tomo 3. pp. 120-123. Ed. Doyma. Barcelona. 1984.

84-PÉREZ CARRETERO M. Faringoamigdalitis agudas inespecíficas. Monografías PATHOS, 17-28.

85-BEREZIN A. Angines aiguës. Encycl. Méd. Chir. Paris. Oto-rhino-laryngologie. 20500. A-10, 9-1980.

86-CRAWFORD G., BRANCATO F., HOLMES K.K. Streptococcal pharyngitis: Diagnosis by Gram stain.

Ann. Intern. Med., 90; 293-297; 1979.

87-BRACKER M., LUGO N. Evaluation of the Fluorescent Test for Office-Based Detection of Group A B-Hemolytic Streptococci Infection.

The Journal of Family Practice, 23 (5); 439-441; 1986.

88-CENTOR R.M., MEIER F.A., DALTON H.P. Throat cultures and rapid test for diagnosis of Group A Streptococcal Pharyngitis.

Ann. of Intern. Med., 105; 892-899; 1986.

89-FISCHER P., MENTRUP P.L. Comparison of throat Culture and Latex Agglutination Test for Streptococcal Pharyngitis.

The Journal of Family Practice, 22, 3; 245-248; 1986.

90-TRUE B.L., CARTER B.L., DRISCOLL C.E. et al. Effect of a rapid diagnostic method on prescribing patterns and ordering of throat cultures for streptococcal pharyngitis.

The Journal of Family Practice, 23, 3; 215-219; 1986.

91-WOLINSKY E., ADAMS W. Diagnosis of Strteptococcal Pharyngitis by Rapid Antigen Detection From the Throat Swab.

The Journal of Family Practice, 22, 3, 277-280, 1986.

92-AUSINA V., COLL P. Técnicas rápidas de detección de antígenos en la faringitis aguda estreptocócica.

Med. Clin. (Barc), 89; 413-414; 1987.

93-CONTHE P. ¿Adiós al cultivo en la faringitis aguda?.

Med. Clin. (Barc), 89; 864-865; 1987.

94-SEGUIDO P., HIDALGO M.A., LOBOS J.M. et al. Valor predictivo de las técnicas antigénicas rápidas en el diagnóstico de la faringitis aguda estreptocócica.

Med. Clin. (Barc), 89; 405-406; 1987.

95-GÉHANNO P., ASTIER Ph. Les abcès péripharyngés.

Encycl. Méd. Chir., Paris. Oto-rhino-laryngologie 20520 A-10, 4.7.12.

96-SUGITA R., KAWAMURA S., ICIKAWA G., et al.
Microorganisms isolated from peritonsillar abscess and
indicated chemotherapy.

Arch. Otolaryngol., 108; 655-658; 1982.

97-COTIN G., BODARD M., FLAGEUL G., MANACH Y. Manual de
ORL infantil. Ed. Masson. Barcelona, 1985.

98-FARRERAS-ROZMAN. Medicina Interna. Tomo I. Ed. Marin.
Barcelona, 1978.

99-PANTELL R.H. Cost-effectiveness of pharyngitis
management and prevention of rheumatic fever.

Ann. Intern. Med., 86 (4); 497-499; 1977.

100-LAGRUE G., PAQUELIN F. Infection focale et
néphropaties. Problèmes actuels d'otorhinolaryngologie.
1972.

101-FAIREN M. Infección focal: conflicto entre el hecho
y la imagen.

Acta ORL Esp., 27 y 28, 1976-77.

102-PITOIS M. Infection focale en ORL

Revue de Laryngologie, 99 (1-2); 147-156; 1978.

103-ARSLAN M.: En: FIORETTI A. La tonsilla palatina (7)

104-FEINSTEIN: The role of tonsils in predisposing to
streptococcal infections and recurrences of rheumatic

fever.

N. Engl. J. Med., 282 (6); 285-291; 1970.

105-LACROIX A., SIMEONS P. Anatomie pathologique du tissu lymphoïde.

Acta ORL Belg., 27; 754; 1973.

106-SPRINKLE P.M. Criteria for the diagnosis of adenotonsillitis.

The Annals of Otol., Rhinol. & Laryngology, suppl. 19, vol. 84, n^o 2, part. 2; 1975.

107-TUNÉR K., NORD C.E. The role of beta-lactamase-producing bacteroides in recurrent tonsillitis.

Acta Otolaryngol., 95; 191-192; 1983.

108-CACHIN Y. Tumeurs malignes de l'amygdale palatine. Encycl. Méd. Chir., Paris, ORL, 20595 A-10, 2-1973.

109-SIMON C., BARTHELME A. Les cancers de la région amygdalienne. Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Oto-rhino-laryngologie, 20595 A-10, 5-1985.

110-COUSSIEU P., SAUVAGE J.P. Tuberculose du pharynx. Encycl. Méd. Chir., Paris. Oto-rhino-laryngologie, 20575 A-10. 4.7.12.

111-GUERRIER Y., WAYOFF M., NARCY Ph. L'anneau de Waldeyer. Ed. Jouveinal Laboratoires.

112-NARCY PH., PEYNEGRE R. Pharyngokératose. *Encycl. Méd. Chir., Paris. Oto-rhino-laryngologie.* 20580 A-10. 1972.

113-GLOVER J.A. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 31; 1219; 1938.

114- GLOVER J.A. *Archives of Disease in childhood*, 23; 1; 1948.

115-BINNING. Citado por RANSOME J., HOLDEN H., BULL T.R., en: *Recientes avances en Otorrinolaringología.* pp. 262-285. Ed. JIMS. Barcelona, 1977.

116-MILLER F.J.W., COURT S.D.M., WALTON W.S., KNOX E.G. *Growing up in Newcastle upon Tyne.* Oxford Univ. Press., London. 1960.

117-CHAMOVITZ R., RAMMELKAMP C.H., WANNAMAKER L.W., DENNY F.W. *Pediatrics*, 26; 335; 1960.

118-PALUMBO F.M. *Consideraciones pediátricas e infecciones e inflamaciones del anillo de Waldeyer.* *Clinicas Otorrinolaringológicas de Norteamérica.* Vol. 2/1987. pp.333-338

119-HURST P.L. *Involvement of a prepaid health plan in prospective studies on tonsillectomy and adenoidectomy.* *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, suppl 19, vol 2, part 2;

22-24; 1975.

120-KASS E.H. Collaborative studies.

Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., suppl 19, vol 84, n^o 2,
part 2; 22-24. 1975.

121-PARADISE J.L. State of the art and current problems.

Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., suppl 19, vol 84, n^o 2,
part 2; 8-14; 1975.

122-RUAH S. Indicações e contra-indicações da
Adenoidectomia e Amigdalectomia na criança alérgica.

Arquivos Portugueses de ORL. Vol. IV, 1; 25-34. 1985.

123-BLOOR M.J., VENTERS G.A., SAMPHIER M.L. Geographical
variation in the incidence of operations of the tonsils
and adenoids.

J. Laryngol. Otol., 92, part 2; 791-801; 1978.

124-McPHERSON K., WENNBERG J.E., HOVIND O.B., et al.
Small-area variations in the use of common surgical
procedures: an international comparison of New England,
England, and Norway.

N. Engl. J. Med., 307; 1310-1314; 1982.

125-BOLANDE R.P. Ritualistic surgery-circumcision and
tonsillectomy.

N. Engl. J. Med., 280; 591. 1969.

126-BLUESTONE C.D. Surgical management of otitis media

with effusion: state of the art. En: LIM D.J., BLUESTONE C.D., KLEIN J.O., et al: Recents advances in otitis media with effusion.

Philadelphia, B.C. Decker, 293-298; 1984.

127-HELMUS C. Tonsillectomy and adenoidectomy in the one and two year-old child.

The Laryngoscope, 89; 1764-1771; 1979.

128-PARADISE J.L., BLUESTONE C.D., BACHMAN R.Z., et al. History of recurrent sore throat as an indication for tonsillectomy: predictive limitations of histories that are undocumented.

N. Engl. J. Med., 298; 409-413; 1978.

129-PARADISE J.L., BLUESTONE C.D., BACHMAN R.Z., et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severelly affected children.

N. Engl. J. Med., 310; 674-683; 1984.

130-OKAFOR B.C. Tonsillectomy: An appraisal of indications in developing countries.

Acta Otolaryngol, 96; 517-522; 1983.

131-GATES G.A., FOLBRE T. W. Indications for adeno-tonsillectomy.

Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., vol. 112; 501-502; 1986.

132-FONTANEL J.P., KLASSEK J.M. Chirurgie de l'amygdale palatine et des végétations adénoïdes. Encycl. Med. Chir. (Paris). ORL. 1988.

133-LEVY. Citado por GARCIN (76).

134-BOAT T.F., DOERSHUK C.F., STERN R.C., HEGGIE A.D. Tonsils and adenoids. En: Behrman RE, Vaugh VC. III ed. Nelson textbook of pediatrics. 12 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1019-1022; 1983.

135-PARADISE J.L. Why T & A remains moot?. Pediatrics, 49; 648-651; 1972.

136-MAWSON S.R., ADLINGTON P., EVANS M. A controlled study evaluation of adenotonsillectomy in children. J. Laryngol. Otol., 81; 777-790; 1967.

137-ROYDHOUSE N. A controlled study of adenotonsillectomy Arch. Otolaryngol., 92; 611-616; 1970.

138-McCAMMON R.W. Natural history of respiratory tract infection patterns in basically health individuals. Am. J. Dis. Child., 122; 232-236; 1971.

139-ROYDHOUSE N. A controlled study of adenotonsillectomy. Lancet, 2/7627; 931-933; 1969.

140-HEARST N., HEARST D.P. Tonsillectomy for recurrent throat infections in children (Letter).

N. Engl. J. Med., Vol. 311 (6); 408, 1984.

141-FELDMAN W. Tonsillectomy for recurrent throat infections in children (Letter).

N. Engl. J. Med., Vol. 311 (6); 408, 1984.

142-WAYOFF M., FRECHE Ch. Immunologie. Allergie en ORL. Societé francaise d'oto-rhino-laryngologie. Ed.Arnette. Paris, 1986.

143-VIANA N.J., DAVIES J.N., GREEWALD P. Tonsillectomy and Hodgkin's disease: the lymphoid tissue barrier.

Lancet, 1; 431-432; 1971.

144-JOHNSON S.K., JOHNSON R.E. Tonsillectomy history in Hodgkin's disease.

N. Engl. J. Med., 287; 1122-1125; 1972.

145-DONOVAN R., SOOTHILL J.F. Immunological studies in children undergoing tonsillectomy.

Clin. Exp. Immunol., 14; 347-357; 1973.

146-REVILLARD J.P., LAMELIN J.P., LAFONT S. Déficit acquis de l'hipersensibilité retardée et infections virales.

Méd. Mal. Infect., 15; 255-261; 1985.

147-AGNER K. Verdoperoxidase. A ferment isolated from leukocytes.

Acta Phisiol. Scand., 2, suppl 8; 1-62; 1941.

148-ARCHER G.T., AIR G., JACKAS M, MORELL D.B. Studies on rat eosinophil peroxidase.

Biochim. biophys. Acta (Amst.), 99; 96-101; 1965.

149-DESSER R.K., HIMMELHOCH S.R., EVANS W.H., et al: Guinea pig heterophil and eosinophil peroxidase.

Arch. Biochem., 148; 452-465; 1972.

150-LEHRER R.I., CLINE M.J.: Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis; The role of myeloperoxidase in resistance to Candida infection.

J. Clin. Invest., 48; 1478-1488; 1969.

151-SCHULTZ J., KAMINKER K.: Myeloperoxidase of the leukocyte of normal blood. I. Content and localization.

Arch. Biochem., 96; 465-467; 1962.

152-NICHOLS B.A., BAINTON D.F.: Differentiation of human monocytes in bone marrow and blood. Sequential formation of two granule populations.

Lab. Invest., 29; 27-40; 1973.

153-BRETON-GORIUS J., GUICHARD J.: Ultrastructural localization of peroxidase activity in human platelets and megakariocytes.

Amer. J. Path., 66; 277-286; 1972.

154-SCHULTZ J., SHMUKLER H.W.: Myeloperoxidase of the leukocyte of normal human blood. II. Isolation, spectrophotometry, and amino acid analysis.

Biochemistry, 3; 1234-1238; 1964.

155-SCHULTZ J., SNYDER H., WU N. et al: chemical nature and biological activity of myeloperoxidase. En: The molecular basis of electron transport.

Academic Press, New York, 301-321; 1972.

156-AGNER K.: Crystalline myeloperoxidase.

Acta Chem. Scan., 12; 89-94; 1958.

157-NEWTON N., MORELL D.B., CLARKE L. et al: The haem prosthetic groups of some animal peroxidases. II. Myeloperoxidase.

Biochim. Biophys. Acta (Amst.), 96; 476-486; 1965.

158-FELBERG N.T., PUTTERMAN G.J., SCHULTZ J: Myeloperoxidase. X. Comparison of normal human leukocyte myeloperoxidase prepared with and without the use of trypsin.

Biochem. biophys. Res. Commun., 37; 213-218; 1969.

159-OLSSON I., VENGE P.: Cationic proteins of human granulocytes. I. isolation of the cationic proteins from the granules of leukaemic myeloid cells.

Scand. J. Haemat., 9; 204-214; 1972.

160-FELBERG N.T., SCHULTZ J.: Evidence that myeloperoxidase is composed of isoenzymes.

Arch. Biochem., 148; 407-413; 1972.

161-HIMMELOCH S.R., EVANS W.H., MAGE M.G. et al. Purification of myeloperoxidase from the bone marrow of the guinea pig.

Biochemistry, 8; 914-921; 1969.

162-ODAJIMA T., YAMAZAKI I. Myeloperoxidase of the leukocyte of normal blood. I. Reaction of myeloperoxidase with hydrogen peroxide.

Biochim. biophys. Acta (Amst.). 206; 71-77; 1970.

163-AGNER K.: Studies on myeloperoxidase activity. I. Spectrophotometry of the MPO-H₂O₂ compound.

Acta chem. Scand., 332-338; 1963.

164-HARRISON J.E.: The functional mechanism of myeloperoxidase. En Schultz y Ahmad. Academic Press.

Inc. New York, 305-317; 1976.

165-ODAJIMA T., YAMAZAKI I.: Myeloperoxidase of the leukocyte of normal blood. IV. Some physicochemical properties.

Biochem. Biophys. Acta (Amst.). 284; 360-367; 1972.

166-MITSUI T. Development of peroxidase Histochemistry.

Tokai J. Exp. Clin. Med., vol 9, 3; 167-173; 1984.

167-PEARSE A.G.E. Histochemistry. 3 ed. vol.I. Little, Brown & Company. Boston. 1968.

168-MITSUI T. Peroxidase: Basic technique and application of histo and citochemistry.

Japan Medical Center Co., Tokyo. 57-69; 1978.

169-BARKA T., ANDERSON P. Histoquímica. pp.398-402. Atika S.A. Madrid, 1967.

170-ARAKAWA T., WADA Y., HAYASHI T., et al. Uracil-uric refractory anemia with peroxidase negative neutrophils.

Tohoku J. Exp. Med., 87: 52-76, 1965.

171-HIGASHI O., KATSUYAMA N., SATODATE R: A case with hematological abnormality characterized by the absence of peroxidase activity in blood polymorphonuclear leukocytes.

Tohoku J. Exp. Med., 87; 77-93; 1965.

172-PRESENTEY B.Z.: Morphologic observations and genetic follow-up of a familial anomaly of eosinophils.

Amer. J. Clin. Path., 51; 458-462; 1969.

173-GRAHAM R.C., LUNDHOLM U., KARNOVSKY M.J.: Citochemical demonstration of peroxidase activity with 3-amino-9-ethyl carbazole.

J. Histochem. Cytochem., 13; 150-152; 1965.

174-MITSUI T. Application of the electron microscope to the cytochemical peroxidase reaction in salamander leukocytes.

J. Biophys. Biochem. Cytol., 7; 251-260; 1960.

175-GRAHAM R.C., KARNOVSKY M.J.: The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: Ultrastructural cytochemistry by a new technique.

J. Histochem. Cytochem., 14; 291-302; 1966.

176-KOJIMA S. Studies on peroxidase. II. the effect of peroxidase on the bactericidal action of phenols.

J. Biochem, 14; 95-109; 1931.

177-MICKELSON M.N. Effect of lactoperoxidase and thiocyanate on the growth of streptococcus pyogenes and streptococcus agalactiae in a defined culture medium.

J. Gen. Microbiol., 43; 32-43; 1966.

178-CLOUGH O.W., BIBBY B.G., BERRY G.P. The effect of saliva on lactobacillus acidophilus.

J. dent. Res., 17; 493-498; 1938.

179-ZELDOW B.J.. Studies on the anti-bacterial action of human saliva. III. Cofactor requirements of a Lactobacillus bactericidin.

J. Immunol., 90; 12-16; 1963.

180-KLEBANOFF S.J., LUEBKE R.G.. The anti-lactobacillus system of saliva. Role of salivary peroxidase.

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 118; 483-486; 1965.

181-KLEBANOFF S.J. Myeloperoxidase - halide - hydrogen peroxide anti-bacterial system.

J. Bact., 95; 2131-2138; 1968.

182-HAMON C.B., KLEBANOFF S.J. A peroxidase-mediated, streptococcus mitis-dependent anti-microbial system in saliva.

J. Exp. Med., 137; 438-450; 1973.

183-BAEHRER R.L., KARNOVSKY M.J., KARNOVSKY M.L. Degranulation of leukocytes in chronic granulomatous disease.

J. Clin. Invest., 48; 187-192; 1969.

184-KLEBANOFF S.J. Myeloperoxidase: contribution to the microbicidal activity of intact leukocytes.

Science, 169; 1095-1097; 1970.

185-ROOT R.K., STOSSEL T.P. Myeloperoxidase-mediated iodination by granulocytes. Intracellular site of operation and some regulating factors.

J. Clin. Invest., 53; 1207-1215; 1974.

186-McLEOD J.W., GORDON J. Production of hydrogen peroxide by bacteria.

Biochem. J., 16; 499-506; 1922.

187-KLEBANOFF S.J., WHITE L.R. Iodination defect in the leukocytes of a patient with chronic granulomatous disease of childhood.

New Engl. J. Med., 280; 460-466; 1969.

188-KLEBANOFF S.J. Iodination of bacteria: A bactericidal mechanism.

J. Exp. Med., 126; 1063-1078; 1967.

189-SIEGEL E., SACHS B.A. In vitro leukocyte uptake of ¹³¹I labeled iodide, thyroxine and triiodothyronine, and its relation to thyroid function.

J. Clin. Endocr., 24; 313-318; 1964.

190-KLEBANOFF S.J., HAMON C.B.: Role of myeloperoxidase-mediated anti-microbial systems in intact leukocytes.

J. reticuloendothel. Soc., 12; 170-196; 1972.

191-ZGLICZYNSKY J.M., SELVARAJ R.J., PAUL B.B. et al. Chlorination by the myeloperoxidase-H₂O₂-Cl⁻ anti-microbial system at acid and neutral pH.

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 154; 418-422; 1977.

192-AMIN V.M., OLSON N.F. Selective increase in hydrogen peroxide resistance of a coagulase-positive staphylococcus.

J. Bact., 95; 1604-1607; 1968.

193-MANDELL G.L. Catalase, superoxide dismutase, and

virulence of staphylococcus aureus. In vitro and in vivo studies with emphasis on staphylococcal-leukocyte interaction.

J. Clin. Invest., 55; 561-566; 1975.

194-KLEBANOFF S.J. A peroxidase-mediated anti-microbial system in leukocytes.

J. Clin. Invest., 46; 1078; 1967.

195-LEHRER R.I. Inhibition by sulfonamides of the candidacidal activity of human neutrophils.

J. Clin. Invest., 50; 2498-2505; 1971.

196-MORRISON M., SCHONBAUM G.R. Peroxidase-catalyzed halogenation.

Ann. Rev. Biochem., 45; 861-888; 1976.

197-ZGLICZYNSKI J.M., STELMASZYNSKA T. Chlorination ability of human phagocitosing leucocytes.

Europ. J. Biochem., 56; 157-162; 1975.

198-CARROLL B. The relative germicidal activity of triiodide and diatomic iodine.

J. Bact., 69; 413-417; 1955.

199-AGNER K. Biological effects of hypochlorous acid formed by "MPO"-peroxidation in the presence of chloride ions. En: Structure and function of oxidation-reduction enzymes, vol 18.

Pergamon Press, New York, 329-335, 1972.

200-ZGLICZYNSKI J.M., STELMASZYNSKA T., DOMANSKI J., et al. Chloramines as intermediates of oxidative reaction of amino acids by myeloperoxidase.

Biochim. biophys. Acta, 235; 419-424; 1971.

201-SYKES G. The halogens. En: Disinfection and sterilization, 2^a ed. J.B. Lippincott Co. Philadelphia 381-410; 1965.

202-ZGLICZYNSKI J.M., STELMASZYNSKA T., OSTROWSKI W. et al. Myeloperoxidase of human leukocytes. Oxidation of human leukemic leucocytes. Oxidation of amino-acids in the presence of hydrogen peroxide.

Europ. J. Biochem., 4; 540-547; 1968.

203-KLEBANOFF S.J. Anti-microbial systems of the polymorphonuclear leucocyte. En: The phagocytic cell in Host resistance.

Ed. Bellanty y Dayton. Raven Press, New York, 45-59; 1975.

204-KNOX W.E., STUMPF P.K., GREN D.E. et al. The inhibition of sulfhydryl enzymes as the basis of the bactericidal action of chlorine.

J. Bact., 55; 451-458; 1948.

205-GREEN D.E., STUMPF P.K. The mode of action of chlorine.

J. Amer. Water Works Soc., 38; 1301-1305; 1946.

206-PEREIRA W.E., HOYANO Y., SUMMONS R.E. et al.
Chlorination studies. II. The reaction of aqueous
hypochlorous acid with α -amino acids and dipeptides.
Biochim. biophys. Acta (Amst.), 313; 170-180; 1973.

207-SELVARAJ R.J., PAUL B.B., STRAUSS R.R. et al.
Oxidative peptide cleavage and decarboxylation by the
MPO-H₂O₂-Cl₂ anti-microbial system.
Infect. Immun., 9; 255-260; 1974.

208-HOYANO Y., BACON V., SUMMONS R.E., et al.
Chlorination studies. IV. The reaction of aqueous
hypochlorous acid with pyrimidine and purine bases.
Biochim. biophys. Res. Commun., 53; 1195-1199; 1973.

209-STRAUSS R.R., PAUL B.B., JACOBS A.A. et al. Role
of the phagocyte in host-parasite interactions. XXVII.
Myeloperoxidase-H₂O₂-Cl₂-mediated aldehyde formation and
its relationship to anti-microbial activity.
Infect. Immun., 3; 595-602; 1971.

210-BRIGGS R.T., KARNOVSKY M.L., KARNOVSKY M.J.
Cytochemical demonstration of hydrogen peroxide in
polymorphonuclear leukocyte phagosomes.
J. Cell. Biol., 64; 254-260; 1975.

211-STRAUSS R.R., PAUL B.B., SBARRA A.J. Effect of
phenylbutazone on phagocytosis and intracellular killing
by guinea pig polymorphonuclear leukocytes.

J. Bact., 96; 1982-1990; 1968.

212-MANDELL, G.L. Intraphagosomal pH of human polymorphonuclear neutrophils.

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 134; 447-449; 1970.

213-JOHNSTON R.B. Jr., KEELE B.B. Jr., MISRA H.P., et al. The role of superoxide anion generation in phagocytic bactericidal activity. Studies with normal and chronic granulomatous disease leukocytes.

J. Clin. Invest., 1357-1372; 1975.

214-KOCH C. Effect of sodium azide upon normal and pathological granulocyte function.

Acta path. microbiol. scand., 82; 136-142; 1974.

215-KLEBANOFF S.J., SMITH D.C. The source of H₂O₂ for the uterine fluid-mediated sperm-inhibitory system.

Biol. Reprod., 3; 236-242; 1970.

216-PINCUS, S.H., KLEBANOFF S.J. Quantitative leukocyte iodination.

New Engl. J. Med., 284; 744-750; 1971.

217-KLEBANOFF S.J., PINCUS S.H. Hydrogen peroxyde utilization in myeloperoxidase-deficient leukocytes. A possible microbicidal control mechanism.

J. Clin. Invest., 50; 2226-2229; 1971.

218-TSAN M.F., McINTRYE P.A. Stimulation by propylthiouracil of the hexose mono-phosphate shunt in human polymorphonuclear leukocytes during phagocytosis. Brit. J. Haemat., 31; 193-208; 1975.

219-McCALL C.E., DeCHATELET L.R., COOPER M.R., et al. The effects of ascorbic acid on bactericidal mechanisms of neutrophils. J. Infect. Dis., 124; 194-198; 1971.

220-QUALLIOTINE D., DeCHATELET L.R., McCALL C.E., et al. Effect of catechol-amines on the bactericidal activity of polymorphonuclear leukocytes. Infect. Immun., 6; 211-217; 1972.

221-BARTANELLA G. La reazione istochimica perossidasiica nell'epitelio delle tonsille palatine in condizioni normali e patologiche. Bolletino delle Malattie dell'Orecchio, della Gola, del naso. 3-4; 29-50; 1949.

222-COEN R. Studio citochimico delle fosfatasi e delle perossidasi nel parenchima delle tonsille palatine. Il Valsalva. Vol. XXXI, 3-9; 1955.

223-RODRIGUEZ ADRADOS F., RUBIO GÓMEZ J.P. La reacción de las peroxidasas en la citología amigdalina. Acta ORL Esp., III, 1-11, 1965.

224-KLINKHAMER J.M. Orogranulocyte peroxidase activity as a measure of inflammatory periodontal disease.

J. Dent. Res., 58 (1); 531-534; 1979.

225-DUBERTRET L. Endogenous peroxidases: a morphological and functional marker to study inflammatory skin diseases.

Br. J. Dermatol., 102 (6); 669-674; 1980.

226-WATANABE K. Localization of peroxidase activity in tracheal epithelium.

Annals Otol. Rhinol. Laryngol. 89/3; 241-248; 1980.

227-KATAOTA K, NAKAI Y, FUJITA H. The fine structural localization of peroxidase activity in digestive organs of rats and mice.

Histochem., 38; 5-18; 1974.

228-BRADLEY P.P. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker.

J. Invest. Dermatol., 78 (3); 206-209; 1982.

229-BRADLEY P.P. Cellular and extracellular myeloperoxidase in pyogenic inflammation.

Blood, 60 (3); 618-622; 1982.

230-WILLIAMS R.N. Quantification of ocular inflammation: evaluation of polymorphonuclear leucocyte infiltration by measuring myeloperoxidase activity.

Curr. Eye Res., 2 (7); 465-470; 1982-83.

231-KRAWISZ J.E., SHARON P., STENSON W.F. Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity/Assesment of inflammation in rat and hamster models.

Gastroenterology, 87 (6); 1344-1350. 1984.

232-PRESS M.F., KING W.J. Distribution of peroxidase and granulocytes in the human uterus.

Lab. Invest., 54 (2); 188-203; 1986.

233-ISHIKAWA Y., HIRAI K-I, OGAWA K. Citochemical localization of hydrogen peroxide production in the rat uterus.

J. Histochem. Cytochem., 32; 674; 1984.

234-KITAHARA M., SIMONIAN Y., EYRE H. J. Neutrophil myeloperoxidase: a simple, reproducible technique to determine activity.

J. Lab. Clin. Med., 93; 232-237; 1979.

235-CRISWOLD D.P. y cols. The carcinogenicity of multiple intragastric doses of aromatic and heterocyclic nitro or amino derivates in young female Sprague-Dawley rats.

Cancer Res, 28; 924-933, 1968.

236-PELLINIEMI L.J., y cols. Peroxidase hisytochemistry using diaminobenzidine tetrahydrochloride stored as a frozen solution.

J. Histochem. Cytochem. (Letter), 28; 191-192; 1980.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. Ernesto Soto Aluch
titulada La reacción de las paroxidas en
el diagnóstico citoplásmico de la patología
amigdalina
acordó otorgarle la calificación de APTO CUM LAUDE

Sevilla, 26 de Junio 1959

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,



Guaco de pino
El Secretario,
Ernesto Martín
Nacare

