

Instituto de Hematología e Inmunología

EVALUACIÓN Y TERAPÉUTICA INMUNOLÓGICA EN LA OTITIS MEDIA SUPURATIVA CRÓNICA NO COLESTEATOMATOSA

Dra. Miriam de la C. Sánchez Segura, Dra. Julianis Quintero Noa, Dra. Vianed Marsán Suárez, Dra. Elisa Leyva Montero, Lic. Isabel M. Torres Leyva, Lic. René M. González García y Dra. Consuelo Macías Abraham

RESUMEN

Se estudiaron 40 pacientes con otitis media supurativa crónica no colesteatomatosa a los que se les realizó tratamiento quirúrgico (técnica cerrada). Se analizaron los resultados de las pruebas inmunológicas y la evolución clínica de 20 pacientes con tratamiento inmunológico preoperatorio por un período de 6 a 12 meses y se compararon con la de 20 pacientes operados sin dicho tratamiento. El seguimiento evolutivo se realizó durante un año posterior a la intervención quirúrgica. La alteración inmunológica más frecuente fue un déficit de la inmunidad celular (65 %), con defecto humoral asociado o sin él. Tuvo evolución no satisfactoria sólo 1 paciente que recibió tratamiento inmunológico previo, a diferencia de 11 (55 %) de los 20 pacientes operados sin dicho tratamiento. La deficiencia inmunológica contribuye a la evolución desfavorable de la otitis media supurativa crónica no colesteatomatosa y el tratamiento inmunológico previo puede ayudar al éxito del tratamiento quirúrgico.

DeCS: OTITIS MEDIA SUPURATIVA/inmunología; OTITIS MEDIA SUPURATIVA/cirugía; NIÑO.

La otitis media supurativa crónica (OMSC) no colesteatomatosa se caracteriza por una perforación persistente de la pars-tensa de la membrana del tímpano y episodios de secreción auricular de forma variable y cuyo oído medio no se encuentra invadido por tejido epitelial cutáneo con origen en la membrana timpánica (MT) o conducto auditivo externo (CAE). La secreción auricular es purulenta, a veces fétida y los períodos de remisión entre las crisis son cortos, resistentes al tratamiento clínico en sus fases supurativas.¹

La inflamación crónica de la hendidura del oído medio es lenta e insidiosa y patogénicamente es una afección multicondicionada. Entre los factores responsables de la cronicidad en las afecciones supurativas del oído medio se señalan: las anomalías de la trompa de Eustaquio, la perforación persistente de la MT, la obstrucción permanente de la aereación del oído medio o de la apófisis mastoide, factores constitucionales como la alergia, desnutrición, infecciones y las alteraciones

del sistema inmunológico del paciente, entre otros.²⁻⁴

Estudios realizados en muestras de secreciones del oído medio de pacientes con OMSC han demostrado que la opsonización, tanto específica (IgG) como inespecífica (C3b) de las bacterias tiene gran importancia en la capacidad defensiva del huésped y puede servir para evaluar la respuesta inmunológica durante el curso de esta enfermedad.^{5,6}

Se han reportado niveles bajos de inmunoglobulinas séricas, así como del complemento hemolítico en pacientes con OMSC. También se ha descrito un déficit de la inmunidad mediada por células en estos pacientes.^{7,8} Por estas razones, todos los pacientes con OMSC deben someterse a valoración médica integral para detectar estos trastornos subyacentes, ya que resulta difícil controlar la enfermedad a pesar del adecuado tratamiento médico, quirúrgico o de ambos.⁹

La otitis media es un problema social muy frecuente con gran significación para el futuro del niño, ya que sus secuelas son causantes de pérdida auditiva irreversible, por lo que reviste gran interés el diagnóstico temprano de esta entidad, para lograr la prevención de la cronicidad y evitar las futuras complicaciones.^{1,4,10,11} Estos pacientes se encuentran sometidos a estados de sobretensión emocional (estrés psicológico), lo que trae como consecuencia afecciones en la esfera cognitiva, lo que desborda sus posibilidades de adaptación fisiológica y psicológica, sin soslayar la dinámica de las relaciones interpersonales que también se ve afectada en esta entidad.

Múltiples evidencias han demostrado la estrecha relación existente entre el estrés y el sistema inmune. Estudios realizados en humanos han puesto de manifiesto que tanto la inmunidad celular como la humoral pueden afectarse por el estrés.^{12,13}

En nuestro trabajo nos propusimos evaluar el estado inmunológico de pacientes pediátricos con OMSC no colesteatomatosa y valorar el efecto del tratamiento inmunológico previo al acto quirúrgico en aquellos de evolución tórpida, con el fin de contribuir a la remisión de esta enfermedad.

MÉTODOS

Se estudiaron 40 pacientes, 26 del sexo masculino y 14 del femenino, con una edad promedio de 9,5 años y un rango de 4 a 15 años, que acudieron a la consulta de Otolología del Hospital Pediátrico "William Soler", a los cuales se les diagnosticó otitis media supurativa crónica (OMSC) no colesteatomatosa y fueron posteriormente remitidos a la consulta de Inmunología del Instituto de Hematología e Inmunología para su valoración previa al acto quirúrgico.

La evaluación inmunológica incluyó la realización de un hemograma con diferencial, la cuantificación de las 3 principales clases de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM) por el método de inmunodifusión radial simple;¹⁴ la determinación de la actividad hemolítica total de la vía clásica del sistema del complemento por el método de Mayer;¹⁵ la técnica de roseta espontánea y activa por el método de rosetas¹⁶ y el índice opsonofagocítico por una variante estandarizada en nuestro laboratorio.^{17,18} La evaluación otológica incluyó estudio microbiológico de las secreciones óticas, con cultivo y antibiograma, el cual puso de manifiesto una infección polimicrobiana. Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron la *Pseudomona aeruginosa*, el estafilococo coagulasa positiva y el *Proteus mirabilis*. Estos pacientes recibieron tratamiento con antibioticoterapia local y sistémica; localmente el antibiótico más usado fue la ciprofloxacina.

De los 40 niños evaluados, 20 recibieron algún tipo de tratamiento inmunológico antes de ser intervenidos quirúrgicamente. El tratamiento fue indicado de acuerdo con la inmunodeficiencia detectada. Aquellos pacientes en quienes se diagnosticó una hipogammaglobulinemia recibieron terapéutica con Intacglobin por vía endovenosa, en dosis de 200 mg/kg/dosis cada 21 días hasta completar 6 ciclos. A los que presentaron déficit selectivo de IgA se les administró Levamisol en dosis de 2,5 - 5 mg/kg 1 vez a la semana durante 8 semanas, en combinación con el factor de transferencia en dosis de 1 unidad subcutánea semanal por igual período de tiempo. Este mismo esquema de tratamiento se aplicó a los niños que presentaban déficit predominante de células T. Los pacientes que tuvieron déficit del sistema del complemento recibieron tratamiento con plasma fresco congelado homólogo, a razón de 10 mL/kg de peso cada 15 días, hasta hacer un total de 6 transfusiones, y a aquellos con déficit de la función fagocítica se les indicó el Levamisol en la misma dosis y tiempo de administración antes señalado.

Todos los niños cuyo hemograma con diferencial arrojó una cifra disminuida de polimorfonucleares neutrófilos en sangre periférica, recibieron tratamiento con factor de transferencia en dosis de 1 unidad subcutánea 1, 2 ó 3 veces por semana, en dependencia del grado de severidad de este trastorno. En todos estos casos se prescindió del uso del Levamisol, dada la conocida toxicidad de este medicamento sobre la médula ósea. Además se les recomendó a todos los pacientes tratados inmunológicamente vitaminoterapia, la cual consistió en la administración de vitamina C (500 mg/día), vitamina A (25 000 unidades diarias en meses alternos, por el riesgo de acumulación de esta vitamina) y Multivit (1/2 tableta diaria a los niños menores de

9 años y 1 tableta diaria a los mayores de esta edad). Fueron seleccionados para recibir dicho tratamiento aquellos pacientes que presentaron otorrea persistente, de evolución tórpida y con pobre respuesta a la antibioticoterapia u otras medidas terapéuticas indicadas. Los 20 pacientes restantes no recibieron ningún tipo de tratamiento antes de la intervención.

Se realizó examen otoscópico con lupa y otomicroscopio a todos los pacientes operados.

El tratamiento quirúrgico consistió en la aplicación de técnicas cerradas, con conservación de la pared del conducto auditivo externo.^{19,20} La evaluación clínico-inmunológica se realizó cada 8 semanas los primeros 6 meses y cada 12 semanas los 6 meses siguientes. Desde el punto de vista clínico se les realizó a los pacientes examen otoscópico en consulta externa por el especialista de Otolología. La evaluación inmunológica consistió en un examen evolutivo del estudio o los estudios que hubiesen arrojado resultados patológicos, acompañado de un hemograma.

El seguimiento posoperatorio se realizó semanalmente los primeros 2 meses y de forma bimensual los meses siguientes, con revisión sistemática al año.

Desde el punto de vista otológico, se consideró como evolución no satisfactoria la presencia de otorrea, edema de la mucosa de la caja timpánica (CT) o la presencia de granulación, y como satisfactoria aquella en la que los pacientes tuvieron un examen otoscópico normal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información recogida fue clasificada según las variables estudiadas. Se utilizó como medida de resumen la frecuencia absoluta, porcentaje, promedio y rango. Se

aplicó la prueba no paramétrica X² de homogeneidad, para conocer si existían diferencias en el comportamiento de los 2 grupos estudiados, con un nivel de significación del 5 %.

RESULTADOS

De los 40 pacientes estudiados, sólo 10 tuvieron algún defecto inmunológico aislado (25 %), en el 75 % restante se observó una combinación de varios defectos inmunes.

Los defectos aislados encontrados en los pacientes corresponden a hipogammaglobulinemia en 1 caso (2,5 %), déficit selectivo de IgA en 2 (5 %), déficit del sistema del complemento en 5 niños (12,5 %) y déficit inmunológico mixto en 2 (5 %) (tabla 1).

TABLA 1. Defectos inmunológicos aislados hallados en pacientes con otitis media supurativa crónica no colesteatomatosa

Defectos inmunológicos aislados	Número de pacientes (N = 10)
Hipogammaglobulinemia	1
Déficit selectivo de IgA	2
Déficit del sistema del complemento	5
Déficit inmunológico mixto	2

Se observó una disminución en la cifra global de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos en la lámina de sangre periférica en un total de 30 casos (75 %) e hiper IgM en 26 (65 %).

En combinación con otros defectos se observó un déficit predominante de células T en 26 pacientes (65 %), déficit de la fagocitosis en 14 (35 %), déficit del sistema del complemento en 6 pacientes (15 %) y déficit de IgA en 2 niños (5 %).

Las combinaciones de defectos inmunológicos encontradas en los pacientes pediátricos evaluados fueron las siguientes: con déficit predominante de células T y defecto de la fagocitosis 4 pacientes (10 %), con déficit predominante de células T, defecto de la fagocitosis y aumento en la cifra de IgM 6 niños (15 %).

Se encontró en 12 pacientes (30 %) un déficit predominante de células T con hiper IgM; con defecto predominante de células T, hiper IgM y además un defecto del sistema del complemento 4 (10 %), el déficit de IgA asociado con el defecto de la función fagocítica de los neutrófilos y a hiper IgM en 2 casos (5 %); una cifra elevada de IgM en combinación con un defecto de la fagocitosis y del complemento hemolítico en 2 (5 %) (tabla 2).

Se encontró diferencia significativa ($p = 1,901 E - 03$) entre el comportamiento de los niños que recibieron tratamiento

TABLA 2. Defectos inmunológicos combinados hallados en pacientes con otitis media supurativa crónica no colesteatomatosa

Defectos inmunológicos combinados	Número de pacientes (N = 10)
Déficit predominante de células T + hiper IgM	12
Déficit predominante de células T + defecto de la fagocitosis	4
Déficit predominante de células T + defecto de la fagocitosis hiper IgM	6
Déficit predominante de células T + déficit del complemento + hiper IgM	4
Déficit de IgA + déficit de la fagocitosis + hiper IgM	2
Defecto de la fagocitosis + déficit del sistema del complemento + hiper IgM	2

inmunológico previo al acto quirúrgico y los que no lo recibieron. De los 20 pacientes que recibieron dicho tratamiento, 19 (95 %) tuvieron una evolución satisfactoria y sólo 1 (5 %), que presentó otorrea, no evolucionó satisfactoriamente. Del total de niños no tratados inmunológicamente antes de la intervención sólo 9 (45 %) tuvieron evolución satisfactoria. De los 11 pacientes restantes (55 %) que no evolucionaron satisfactoriamente, 10 presentaron edema de la mucosa con otorrea y 1 tuvo granulación (tabla 3).

TABLA 3. Evolución posoperatoria de pacientes inmunodeprimidos con otitis media supurativa crónica no colestomatosa

Hallazgos otoscópicos	Con tratamiento (N = 20)	Sin tratamiento (N = 20)
Otorrea	1	*
Edema de la mucosa	0	10
Granulación	0	1

* Los 10 pacientes con edema de la mucosa presentaron además otorrea.

DISCUSIÓN

Las enfermedades infecciosas se mantienen como causa de morbimortalidad en todo el mundo; las membranas mucosas son la puerta de entrada más frecuente de los microorganismos patógenos.²¹ Las infecciones del tracto respiratorio superior son comunes tanto en niños normales como en inmunodeficientes durante su desarrollo. Una de las manifestaciones más frecuentes de las enfermedades por inmunodeficiencia es la OMSC. El diagnóstico de alteraciones inmunológicas es importante en la evaluación clínica, para que junto al tratamiento de la infección, le sea administrada la terapéutica inmunológica apropiada.²²

Escasos trabajos reportan la evaluación inmunológica de pacientes

pediátricos con OMSC no colestomatosa, y que nosotros conocemos, no se ha reportado el tratamiento inmunológico previo al acto quirúrgico.

En nuestro estudio encontramos déficit inmunológicos aislados sólo en 10 pacientes, con hipogammaglobulinemia en 1 caso y déficit selectivo de IgA en 2, lo que concuerda con lo reportado por otros autores.^{2,7,8} Por otra parte, *Hirata* y otros, al evaluar los niveles de inmunoglobulinas séricas en 77 niños con otitis media recurrente, con la finalidad de establecer la relación entre esta enfermedad y la inmunodeficiencia, encontraron que los niveles totales de IgG e IgM no fueron detectados por debajo del nivel normal; sin embargo, 7 niños tuvieron niveles reducidos de subclases de IgG y un niño presentó déficit de IgA.²³

La protección contra la infección tiene sus bases en una estrecha interrelación entre el sistema inmunitario innato y el adaptativo. En dependencia del tipo y contexto de un patógeno, el sistema inmunitario innato instruye al adaptativo para inducir una respuesta inmune apropiada.²⁴ Forman parte importante de la inmunidad innata los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN). La disminución en el número global de estas células hallada en el 75 % de los pacientes estudiados, agrava aún más su estado de inmunodeficiencia, ya que la defensa efectiva del huésped contra la infección bacteriana es dependiente de la activación y el reclutamiento de células fagocíticas.²⁵

Los mecanismos responsables de la eliminación eficaz de bacterias de las vías aéreas incluyen, junto con los anticuerpos opsonizantes y las células T específicas de antígeno, la participación de los PMN activados.²¹ Además de su papel en las fases tempranas de defensa contra los microorganismos patógenos, la inmunidad

innata en los mamíferos parece desempeñar un importante papel en estimular la respuesta clonal subsecuente de la inmunidad adaptativa.²⁶ El déficit predominante de células T encontrado en el 65 % de los pacientes, así como el defecto de la función fagocítica en el 35 % de estos, ya ha sido comunicado con anterioridad. *Iarlykov* y otros, al estudiar el comportamiento de algunos parámetros inmunológicos en pacientes con OMSC, a los que se les indicó posteriormente tratamiento con sustancias adyuvantes, encontraron que el conteo de linfocitos T, así como la fagocitosis, estuvieron reducidos, con niveles incrementados de IgM en el período pretratamiento.⁸ Este incremento en las concentraciones de IgM fue encontrado en el 65 % de nuestros pacientes, lo que podría atribuirse a la infección crónica, la cual puede conducir a un déficit inmunológico adquirido acompañado de un aumento en los niveles de inmunoglobulinas.²⁷

El estado de inmunodeficiencia de los pacientes incluidos en este estudio puede explicarse porque es bien conocido que la infección crónica es causante de un déficit inmunológico secundario^{28,29} y por el estrés al cual están sometidos estos pacientes. Entre los factores sociales, físicos y biológicos que provocan estrés, y por lo tanto, pueden ser causa de inmunodepresión, se pueden citar: la incapacidad de adaptación al medio, los traumatismos y las infecciones.^{30,31} Durante más de 30 años se ha hecho evidente que los eventos estresantes en humanos y en animales de experimentación están asociados con una disminución de las funciones inmunes dependientes de las células T, las principales células involucradas en el inicio de las respuestas inmunes adaptativas, con pérdida de la función Th1 y la consiguiente producción de citocinas y conservación de la función Th2 con producción incrementada de citocinas Th2.³²

Se decidió indicar tratamiento inmunológico preoperatorio a aquellos pacientes inmunodeprimidos con evolución clínica desfavorable, basados en el carácter inmunosupresor conferido al acto quirúrgico, el cual está sustentado básicamente en el empleo de las diferentes sustancias anestésicas.^{33,34} Se ha reportado una disminución de la actividad de las células asesinas naturales (NK) en sangre periférica después de una intervención quirúrgica.³⁵ Se ha comunicado también que las situaciones de trauma, que incluyen al trauma quirúrgico, inducen numerosos cambios en el sistema inmune que alteran señales celulares, las cuales resultan en la liberación de citocinas proinflamatorias y prostaglandinas que median la posterior depleción de la función inmune. La depresión de la presentación del antígeno y de la elaboración de citocinas por los macrófagos y otras células presentadoras de antígeno, evitan una respuesta normal del sistema inmune adquirido y las interacciones linfocitos-monocitos son afectadas. Esto trae consigo un estado de inmunodepresión, tanto humoral como celular, que da lugar a un organismo susceptible a las infecciones microbianas.³⁶

Zemskov en su trabajo plantea la gran importancia que tiene el uso de medicamentos inmunocorrectores, debido a la insuficiente efectividad del tratamiento de muchas enfermedades crónicas, incluyendo la OMSC, manifestada por la supresión de los mecanismos inmunológicos iniciales.³⁷

La diferencia significativa encontrada en nuestro trabajo entre el comportamiento de los niños que recibieron tratamiento inmunológico previo al acto quirúrgico y los que no lo recibieron, apoya la necesidad de la administración de sustancias inmunoestimulantes e inmunomoduladoras a los pacientes pediátricos que padecen esta

enfermedad y que van a ser sometidos a cirugía. Ha sido demostrado que la inmunomodulación puede incrementar la expresión de las moléculas de adhesión de la superficie celular y el endotelio vascular, por lo que aumenta la adherencia de los leucocitos PMN al endotelio, y esta regulación positiva puede estar ligada a un efecto beneficioso en la prevención de

infecciones del tracto respiratorio superior.³⁸ En nuestro trabajo se demuestra que existe asociación entre la OMSC no colesteatomatosa y la presencia de alteraciones inmunológicas, las cuales contribuyen a la evolución desfavorable de esta enfermedad, y que el tratamiento inmunológico previo puede ayudar al éxito del tratamiento quirúrgico.

SUMMARY

Forty patients suffering from chronic suppurative otitis media without cholesteatoma were studied and applied a surgical treatment (closed technique). The results of the immunological tests and the clinical progression of 20 patients under pre-operative immunological treatment were analyzed for 6-12 months and compared with those of 20 patients operated on without previous treatment. Patients' recovery was followed up for a year after surgery. The most frequent immunological disorder was cell immunity deficiency (65%) with or without associated humoral fault. Only one patient did not recover in a satisfactory way after having received a previous immunological treatment in contrast with 11(55%) of 20 patients operated on without such treatment. Immunological deficiency contributes to an unsatisfactory development of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma, so a previous immunological treatment may help to the success of the surgical treatment.

Subject headings: OTITIS MEDIA, SUPPURATIVE/immunology; OTITIS MEDIA, SUPPURATIVE/surgery; CHILD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa Rego N. Otitis media no colesteatomatosa. En: Sih T. Otorrinolaringología pediátrica. Barcelona: Springer Verlag Ibérica, 1999:139-43.
2. Kenna MA. Tratamiento para otitis media supurativa crónica. Clin Otorrinolaringol Norteam 1994;3:451-64.
3. Tood NN. Cranial anatomy and otitis media: a cadaver study. Am J Otol 1998;19:558-64.
4. Tarlow M. Otitis media: pathogenesis and medical sequelae. Ear Nose Throat J 1998;77(6 Suppl):3-6.
5. Stenfors LE, Raisanen S. Opsonization of middle ear bacteria during chronic suppurative and secretory otitis media. Acta Otolaryngol 1992;112:96-101.
6. _____. Secretory IgA and IgG coated bacteria in chronically discharging ears. J Laryngol Otol 1991;105:515-7.
7. Kenna MA, Bluestone CD. Medical management of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma. En: Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, Nelson JD, ed. Proceeding of the Fourth International Symposium on Recent Advances in Otitis Media. Toronto: Decker, 1988:222-6.
8. Iarlykov SA, Poliakova SD, Zemskov AM. Correction of immunologic disorders in patients with chronic suppurative otitis media. Vestn Otorinolaryngol 1995;1:9-11.
9. Odabasi O, Basak O, Basak S, Mutlu C, Erpek G. Middle ear pathology in day care centre children. Fam Pract 1998;15:332-5.

10. Penteado de Castro N, Freitas de Paula e Silva L. Complicaciones de la otitis media. En: Sih T. *Otorrinolaringología pediátrica*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1999:151-4.
11. Oliveras J. Otitis media crónica supurativa benigna. En: Abelló P, Traserva J. *Otorrinolaringología*. Barcelona: Doyma, 1992:149-53.
12. Chelmicka-Schorr E, Arnason BGW. Physiopathology orf neuroimmunology lesions. En: Waksman BH, Bodis-Wollner I, Heyer E, Yahr MD, Frazier S, Kety SS, et al. *Immunologic mechanisms in neurological and psychiatric disease*. New York: Raven, 1990:67-90.
13. Bayés R. Modulación psicológica de la respuesta inmunológica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1988;4:7-29.
14. Mancini G, Vermon J, Carbonara AD, Heremans JJ. A simple diffusion method for the immunological quantitation of proteins. *Int Prot Biol Fluids 11th Colloqu Brogues*. Peeters H. 8 eds. Oxford-Pergamon 1964:370-3.
15. Mayer MM. Complement and complement fixation. En: Kabat EA, Mayer MM, eds. *Experimental immunochemistry*. Chicago: Thomas Publisher, 1967:133-240.
16. Cruz C, Fernández NL, Bernal B, Hernández P, Ballester JM. Técnica de rosetas. Su aplicación en pacientes con alteraciones inmunológicas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1981;20:379-87.
17. Leijh PCL, Vanden Barselaar MT, Van Furth R. Kinetics of phagocytosis and intracellular killing of *Candida albicans* by human granulocytes and monocytes. *Infect Immunol* 1977;17:313.
18. Rivero RA, Villaescusa R, González C, Palma LE, Ballester JM. Estandarización de una técnica para evaluar la actividad opsonizante del suero humano fresco. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1985;1:200-8.
19. Rivas J, Arias R, Ariza H, Correa I, Henao A. Otitis media crónica. En: Rivas J, Ariza H. *Otología*. Bogotá: Imprenta y Publicaciones Fuerzas Militares, 1992:299-332.
20. Ruhl LM, Pensak ML. Role of aerating mastoidectomy in noncholesteatomatous chronic otitis media. *Laryngoscope* 1999;109:1924-7.
21. Kyd JM, Cripps AW. Killed whole bacterial cells, a mucosal delivery system for the induction of immunity in the respiratory tract and middler ear: an overview. *Vaccine* 1999;17:1775-81.
22. Harris JP, South MA. Immunodeficiency disease: head and neck manifestatons. *Head Neck Surg* 1982;5:114-24.
23. Hirata CH, Weckx LL, Sole D, Figueiredo CR. Serum levels of immunoglobulins in children with recurrent otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:926-8.
24. Borghans JA, Noest AJ, De-Boer RJ. How specific should immunological memory be. *J Immunol* 1999;163:569-75.
25. Nelson N, Summer WR. Innate immunity cytokines and pulmonary host defense. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:555-67.
26. Hoffman JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999;284:1313-8.
27. Rosen F. *Immunodeficiencia*. En: Roitt I, Brostoff J, Male D. *Inmunología*. Madrid: Harcourt Brace, 1997;21.1-9.
28. Ammann AJ. *Enfermedades por inmunodeficiencia*. En: Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JV. *Inmunología básica y clínica*. 5ª. ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1987:390-429.
29. _____. *Immunodeficiency diseases*. En: Stites DP, Stobo JD, Wells JV. *Basic and clinical immunology*. 6th ed. Los Angeles: Appleton and Lange, 1987:317-55.
30. Dorian B, Garfinkel EP. Stress, immunity and illness-a review. *Psychol Med* 1987;17:393-407.
31. Borysenko J, Borysenko M. Sobre la psiconeuroinmunología: cómo la mente influye sobre la salud y las enfermedades... y cómo hacer que esta influencia sea beneficiosa. *Exec Health* 1983;19:1-12.
32. Lederer JA, Rodrick ML, Mannick JA. The effects of injury on the adaptative immune response. *Shock* 1999;11:153-9.
33. Walton B. Effects of anesthesia and surgery on immune status. *Br J Anaesthiol* 1979;51:37-43.
34. Bruce DL. Halothane inhibition of PHA-induced transformation of lymphocytes. *Anesthesiology* 1972;36:201-5.
35. Toft P, Dagnaes-Hansen F, Tonnesen E, Basse PM. The effect of surgical stress and edotoxin-induced sepsis on thenk-cells activity, distribution and pulmonary clearance of Yac-1 and melanoma cells. *APMIS* 1999;107:359-64.
36. Catania RA, Chaudry TH. Immunological consequences of trauma and shock. *Ann Acad Med Singapore* 1999;28:120-32.

37. Zemskov AM, Zemskov VM, Poliakova SD, Bzhovskii E. Methods for assessing the efficacy of immunocorrection. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 1997;1:51-3.
38. Bernstein JM, Harabuchi Y, Yamanaka N, Faden HS. The immune response in the nasopharynx and middle ear cavity in otitis media. En: Mogi G, Veldman JE, Kawauchi A, eds. Proceeding of the 4th International Academic Conference; 1994 April 4-7; Oita: Kugler Publications, 1994:25-36.

Recibido: 28 de diciembre del 2000. Aprobado: 10 de enero del 2001.

Dra. *Miriam de la C. Sánchez Segura*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf: (537) 578268. Fax (537) 338979. e-mail: m.sanchez@hemato.sld.cu