

Determinación a corto y largo plazo de los niveles de inmunoglobulinas séricas en pacientes pediátricos sometidos a adenoamigdalectomía

Martins A², Balbaryski, J¹, Cantisano C¹, Fitz Maurice MA², Juchli M².

Introducción

El sistema inmunológico se encuentra ampliamente distribuido en el organismo. A nivel de los órganos linfoides del anillo de Waldeyer, principalmente las amígdalas palatinas y la faríngea o adenoides, se encuentra el acúmulo de tejido inmunológico que contacta con los microorganismos exógenos¹, representando así las amígdalas palatinas el primer sitio de presentación antigénica para los diferentes antígenos inhalados o ingeridos².

El anillo de Waldeyer crece en forma progresiva desde los 9 meses de edad, pero lo hace más intensamente entre los 3 y 5 años, debido a los distintos estímulos antigénicos. Inicialmente a nivel de las amígdalas faríngeas o adenoides y más tarde predominando el aumento de las amígdalas palatinas. Estos tejidos sufren una involución después de la pubertad, aunque puede persistir una actividad considerable en el adulto, puntualmente a nivel de las amígdalas palatinas.

Los linfocitos B localizados a nivel de las amígdalas son capaces de producir todos los isotipos de inmunoglobulinas, sin embargo las inmunoglobulinas que predominan en este sitio son la IgA y la IgG³. Los valores séricos van variando con la edad en forma creciente.

Se ha comprobado que la maduración de la amígdala y el estímulo antigénico externo son los principales factores en el incremento de dicha producción. También se ha estudiado el efecto que la infección crónica amigdalina tiene en la producción de inmunoglobulinas en saliva¹.

En determinadas circunstancias las amígdalas y adenoides conducen a patologías en las cuales se plantea la necesidad de excéresis.

Los criterios absolutos aceptados para la realización de la amigdalectomía son: el síndrome de apnea obstructiva del sueño por hipertrofia amigdalina, sospecha de proceso maligno y hemorra-

gia incoercible, mientras que los relativos son: amigdalitis recurrente y absceso periamigdalino recurrente⁴.

Se recomienda la adenoidectomía en caso de que la hipertrofia adenoidea produzca obstrucción crónica de las vías respiratorias superiores funcionales persistentes y en el niño que presenta una otitis seromucosa complicada o sintomática que origina pérdida significativa o repercusión sobre su vida habitual (trastornos del comportamiento, dolores recurrentes, trastornos del lenguaje, dificultades del aprendizaje y recidivas de otitis medias agudas)⁵.

Son un tema de controversia las variaciones del nivel sérico de inmunoglobulinas pre y post adenoamigdalectomía en niños inmunocompetentes. Mientras la mayoría de los autores constatan disminuciones no significativas en los niveles séricos de inmunoglobulinas²⁻⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹, otros apuntan a cambios en dichos niveles que pueden afectar a la capacidad defensiva del niño, condicionando las indicaciones clásicas de la adenoamigdalectomía¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³.

Los objetivos del siguiente trabajo han sido evaluar el comportamiento de los niveles de inmunoglobulinas pre y postoperatorias en niños adenoamigdalectomizados y el número de infecciones registradas antes y posteriores al procedimiento.

Población y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo. El tamaño muestral requerido fue estimado en 80 niños, de modo que permitiera detectar una diferencia significativa entre los niveles de IgG 1000+/- 150 y 900+/- 150; con un nivel de confianza de 95% y una potencia del 80%.

Fueron incluidos en forma consecutiva, según fecha pautada para su intervención quirúrgica, niños de 2 a 10 años de edad candidatos a adenoamigdalectomía seguidos en la División de Otorrinolaringología del Hospital de Niños Pedro de Elizalde, entre noviembre de 2013 y diciembre de 2014. Los criterios de exclusión involucraron la presencia patológica concomitante que pudiera alterar los niveles de inmunoglobulinas. Fueron contemplados como criterios de eliminación la pérdida de seguimiento, o el diagnóstico durante el período de es-

¹ División de Inmunología, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde.

² División de ORL, Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde.

Dirección Postal: Andrea Martins. Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA. E-mail: andreamartins@intramed.net

TABLA N°1

Porcentaje de variación de los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas.

	Preoperatorio	Al mes		A los seis meses	
	mg/dl	mg/dl	%	mg/dl	%
IgA	171,72	122,52	-28,65	135,74	-20,95
IgG	1004,24	1094,76	+9,01	1095,12	+9,04
IgM	136,02	130,04	-4,39	130,63	-3,96

tudio de alguna patología que altere la inmunidad. Los niveles séricos de inmunoglobulinas G, A y M fueron medidos preoperatoriamente, al mes y a los 6 meses de la intervención.

Se constataron los cuadros de infecciones de vías respiratorias superiores: rinosinusitis, faringitis y otitis media aguda de los niños bajo control clínico hasta el final del estudio. Se interrogó al familiar a cargo acerca de infecciones de vías aéreas superiores sufridas en los 6 meses previos y posteriores a la cirugía; a sí mismo en forma subjetiva cuanto creían ellos que el paciente había mejorado clínicamente en una escala de 1 a 10 puntos a los 6 meses de realizado el procedimiento. Los niveles de inmunoglobulinas fueron medidos en condiciones estandarizadas mediante la técnica de nefelometría. La nefelometría mide la intensidad de la luz dispersada por el precipitado inmunoglobulina-anticuerpo al atravesar el suero. La medida es proporcional a la concentración de inmunoglobulina y la valoración se hace con un estándar de concentración conocida.

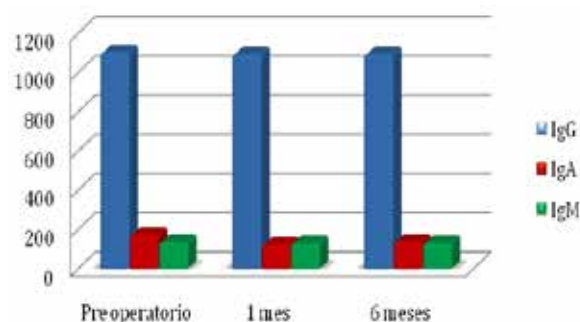
Las variables se expresaron como proporción o media y desvío estándar según correspondiera. Para comparar las variables pre y postquirúrgicas se utilizó prueba chi cuadrado para proporciones y prueba de t o Prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas, según ajuste o no normalidad respectivamente. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 11.5. Se adoptó un nivel de significación de $p < 0.05$.

El proyecto se realizó bajo las normativas que rigen la investigación en el ámbito de los establecimientos dependientes del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, además de contar con la aprobación del Comité de Ética del Hospital y del Comité de Docencia e Investigación.

Previo a la inclusión de los niños en el estudio se brindó la información correspondiente a los padres y se solicitó la firma del consentimiento o asentimiento informado según correspondiera.

GRAFICO N°1

Variación de los niveles plasmáticos de Inmunoglobulinas.



Resultados

En el periodo comprendido entre noviembre de 2013 y diciembre del 2014 fueron incluidos en el estudio 80 pacientes de los cuales 65 lo completaron (81,2%). Del total 14 fueron eliminados por no haber completado los lineamientos definidos y 1 por diagnosticársele una inmunodeficiencia durante el estudio (hipogammaglobulinemia).

Del total de pacientes analizados 34 eran de sexo femenino.

La media de edad fue de 5.78 años \pm 2,02 (edad mínima 2,07 y máxima 9,79).

Los resultados de IgG mostraron un nivel inicial de 1104,24 mg/dl \pm 347,32. Se produjo un descenso en los niveles tanto al mes de la intervención como a los 6 meses con valores de media de 1094,76 mg/dl \pm 252,33 ($p=0,7$) y 1095,12 mg/dl \pm 266,62 ($p=0,9$) respectivamente. Ningún paciente presentó valores inferiores a los considerados normales para su edad.

Los niveles de IgA muestran un nivel inicial de 171,72 mg/dl \pm 220,7. Se produce un descenso en los niveles al mes de la intervención, con una media de 122,52 mg/dl \pm 53,7 ($p=0,06$), al igual que a los 6 meses (Media: 135,74 g/dl \pm 167,47 $p=0,05$). Valores siempre por encima de 70 mg/dl considerada la cantidad mínima normal.

Los niveles de IgM iniciales mostraron una media de 136,02 mg/dl \pm 54,5. Se detectaron medias similares tanto al mes de la cirugía (130,04 mg/dl \pm 55,8 $p=0,02$) como a los 6 meses (130,63 mg/dl \pm 64,9) $p=0,1$; ambos valores considerados normales para la edad considerada.

Los porcentajes de variación de los niveles plasmáticos de las inmunoglobulinas fueron mayores en el caso de la IgA, seguidos por la IgG y por último la IgM. (Ver Tabla 1 y Gráfico 1).

Durante los 6 meses previos a la cirugía se registraron un número promedio de 2,42 \pm 2,46 episodios de angina (rango de 0-10), 0,98 \pm 1,42 episodios de otitis media aguda (rango de 0-6)

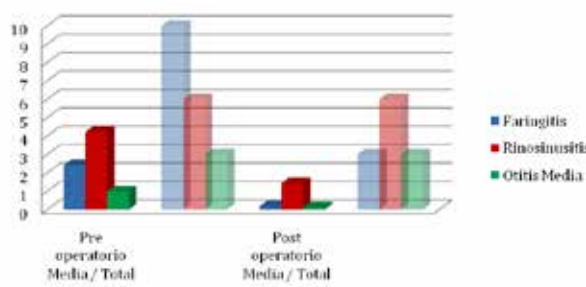
TABLA N°2

Número promedio de episodios de angina, rinosinusitis y otitis media durante el periodo pre y post quirúrgico.

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
ANGINA	65	2,42	2,462	0	10
RINITIS	65	4,22	2,453	0	6
OMA	65	,98	1,420	0	6
ANG2	65	,18	,556	0	3
RINIT2	65	1,43	2,084	0	6
OMA2	65	,12	,516	0	3

GRAFICO N°2

Frecuencia de infecciones pre y post operatorias



y 4,42 +/- 2,45 episodios de rinosinusitis (rango 0-6). (Ver tabla 2).

Utilizando pruebas no paramétricas (Prueba de Wilcoxon) se observó un menor número de episodios de angina ($Z = -5,69$, $p < 0,001$), menor número de episodios de rinosinusitis ($Z = -5,6$; $p < 0,001$) y menor número de episodios de otitis media aguda (valor de $Z = -4,4$; $p < 0,001$) (Ver Gráfico 2 y Tabla 3).

En cuanto a la respuesta subjetiva de los familiares acerca de cuanto creían ellos que el paciente había mejorado clínicamente en una escala de 1 a 10 puntos a los 6 meses de realizado el procedimiento, 48 respondieron 9-10 puntos, 16 respondieron 7-8 puntos y solo 1 respondió 6 puntos.

Discusión

Las amígdalas y adenoides son órganos linfoides secundarios situados en la entrada del tracto aerodigestivo. En estos órganos, los antígenos son transferidos desde la superficie de las criptas a las células linfoides debajo de la superficie del epitelio y producen anticuerpos y la división de células B y T, ambas juegan un rol importante en la inmunidad local y sistémica, especialmente en niños²⁻¹⁴⁻¹⁵. Aunque la adenoamigdalectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentes, su efecto inmunológico no ha sido del todo entendido aun. La pregunta si remover dichos tejidos resulta en un defecto en la inmunidad celular y humoral, continúa estando en debate¹⁶.

TABLA N°3

Prueba de Wilcoxon. Rangos de infecciones antes y luego de la intervención.

		N	Rango promedio	Suma de rangos
ANG2 - ANGINA	Rangos negativos	44(a)	25,88	1138,50
	Rangos positivos	4(b)	9,38	37,50
	Empates	17(c)		
	Total	65		
RINIT2 - RINITIS	Rangos negativos	41(d)	24,72	1013,50
	Rangos positivos	4(e)	5,38	21,50
	Empates	20(f)		
	Total	65		
OMA2 - OMA	Rangos negativos	28(g)	14,95	418,50
	Rangos positivos	1(h)	16,50	16,50
	Empates	36(i)		
	Total	65		

a ANG2 < ANGINA

b ANG2 > ANGINA

c ANG2 = ANGINA

d RINIT2 < RINITIS

e RINIT2 > RINITIS

f RINIT2 = RINITIS

g OMA2 < OMA

h OMA2 > OMA

i OMA2 = OMA

Estadísticos de contraste (b)

	ANG2- ANGINA	RINIT2 - RINITIS	OMA2 - OMA
Z	-5,689(a)	-5,662(a)	-4,398(a)
Sig. asintót. (bilateral)	,000	,000	,000

a Basado en los rangos positivos.

b Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

El rol de anillo linfático de Waldeyer en la producción de Inmunoglobulinas ha sido extensamente establecido. Diversos estudios han demostrado que la producción de inmunoglobulinas se incrementa a partir del contacto con patógenos externos, principalmente bacterianos¹⁻⁸⁻¹⁷. Por otra parte, el aumento de IgA sérica y salival es un hallazgo habitual¹⁸⁻¹⁹. En pacientes adenoamigdalectomizados, se ha descrito un descenso en los niveles séricos de inmunoglobulinas²⁻⁸⁻¹⁸⁻²⁰.

Autores	Rango de edad (años)	Tiempo luego de la cirugía	Inmunoglobulinas séricas luego de la cirugía
Cantani A (11) 1986	2-11	1-4 meses	Disminución luego de la cirugía
Friday GA (12), 1992	1,5-16	7-30 meses	Disminución de IgG
Bock A (20), 1994	4-8	0,5-11 años	Disminución de IgA
Redondo F (6), 2000		1-6 meses	Leve disminución de IgG
Ikinciogullari A (2), 2002	4-10	1-1,5 meses	Leve descenso no significativo de niveles de IgG, IgA, IgM
Baradaranfar MH (16), 2007	4-10	1-6 meses	Disminución IgG (dentro de límites normales); IgM no se modifica
Van den Akker EH (9). 2006	2-8 años	1 año	Caída no significativa de IgG, IgM IgA, la que mas cae IgA
Kaygusuz I (15).2003	5-9	1 mes	Los valores disminuyen en el postquirúrgico inmediato y se normalizan luego
Goncalves G A (3) .2007	2-12	2 meses	Disminución no significativa de IgG IgA. Aumento de IgM postquirurgico
Zielnik-Jurkiewicz B, et al. 2002	3-14	1-6 meses	Las Ig caen en el periodo inmediato y se normalizan a los 6 meses

En la bibliografía consultada, los descensos notificados no alcanzan valores estadísticamente significativos y por el contrario, en algunos casos puntuales se han hallado valores levemente aumentados, sin valor estadístico representativo²¹⁻²². Esto último dio lugar a postular un efecto inmunoestimulante de la adenoamigdalectomía.

En décadas anteriores algunos autores puntualizaron que el descenso de los niveles séricos y/o salivares de inmunoglobulinas podían ser mayores a lo estimado con cierto riesgo de repercusión clínica manifiesto por aumento de infecciones de vías aéreas superiores postquirúrgicas. Sin embargo, Bock et al. niegan dicha relación²⁰.

La discusión no ha sido zanjada aún. En nuestro estudio, nos hemos propuesto evaluar el comportamiento de los niveles de inmunoglobulinas a corto, mediano y largo plazo y el número de infecciones registradas antes y posteriores al procedimiento.

En primer lugar, hemos constatado que en ningún caso, los niveles de inmunoglobulinas séricas descienden por debajo de los valores considerados normales ni se han registrado eventos potencialmente relacionados con estos descensos. Los mismos serían infecciones piógenas, infecciones recurrentes y/o en caso de déficit de IgG, infecciones de vías aéreas, otitis, atopía, enfermedades autoinmunes y aumento del riesgo de neoplasias en el caso de déficit de IgA y en el caso de descenso de los niveles de IgM, aumento de la incidencia de meningitis, sepsis, otitis a repetición e infecciones de vías respiratorias. En nuestra experiencia, los niveles de IgA son los que mayor variación han evidenciado luego de la cirugía, mostrando una recuperación parcial a los seis meses de la misma. En cuanto a los valores de Ig M debemos puntualizar que los mismos, si bien muestra-

ron un descenso inicial en el postoperatorio próximo y alejado no constituye una variación significativa. Por otra parte, los valores de IgG se han elevado levemente tanto en el control del mes como en el de los seis meses con respecto a los valores preoperatorios siendo estas variaciones menores al 10%.

Otros autores muestran hallazgos dispares en cuanto a las modificaciones registradas en los dosajes de inmunoglobulinas. La mayoría de los trabajos coinciden en señalar que las variaciones halladas no revisten significación clínica ni estadística. (Ver tabla 4).

En cuanto al número de procesos infecciosos de vías aéreas superiores, hemos podido establecer un descenso considerable en el número de las mismas registradas por los pacientes en el periodo de seguimiento del estudio. Creemos que este descenso estaría relacionado con la remoción del tejido adenoideo y amigdalino favorecedor del estancamiento de secreciones y asiento del biofilm que favorecería la recurrencia de infecciones. Este punto no puede ser ratificado por nuestro estudio y tampoco hemos encontrado en la bibliografía consultada datos al respecto por lo que deberá ser evaluado en futuros estudios diseñados a tal fin.

Estos resultados concuerdan con la respuesta subjetiva de los familiares con respecto a la mejoría de la calidad de vida de los pacientes evaluada por una escala analógica en todos los casos evaluados.

Conclusiones

Los valores de inmunoglobulinas A y M descendieron a corto y largo plazo. Los niveles de IgG aumentaron en el postoperatorio. Ningún paciente presentó valores inferiores a los considerados normales para su edad. El número de episodios infecciosos de vías aéreas superiores disminuyó luego de la cirugía.

Bibliografía

1. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Trastornos funcionales del intestino y dolor abdominal funcional. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43.
2. Hai WX, Xiu CF, Li MZ, et al. Diagnosis of functional constipation: Agreement between Rome III and Rome II criteria and evaluation for the practicality. *Journal of Digestive Diseases*. 2014; 15: 314-320.
3. Tabbers M.M, Di Lorenzo C, Bergeret MY, et al. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014; 58: 258-274.
4. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Infancia trastornos gastrointestinales funcionales: los niños / adolescentes. *Gastroenterología* 2006; 130: 1527.
5. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Infancia trastornos gastrointestinales funcionales: neonato / niño. *Gastroenterología* 2006; 130: 1519
6. Loening-Baucke V. La prevalencia, síntomas y resultados del estreñimiento en bebés y niños pequeños. *J Pediatr* 2005; 146: 359
7. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiología de estreñimiento infantil: una revisión sistemática. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2401.
8. Fontana M, Bianchi C, Cataldo F, et al. La frecuencia intestinal en niños sanos. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 682.
9. Hyams JS, Treem WR, Etienne NL, et al. Efecto de la fórmula infantil en características de las heces de los niños pequeños. *Pediatrics* 1995; 95:50.
10. Di Lorenzo C. trastornos anorrectales pediátrica. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 269.
11. Academia Americana de Pediatría. Guía para la formación del tocador, Elk Grove Village, IL 2003.
12. Stadtler CA, PA Gorski, Brazelton TB. Métodos de formación de tocador, las intervenciones clínicas y recomendaciones. Academia Americana de Pediatría. *Pediatrics* 1999; 103: 1359
13. Hyams JS. La dieta y enfermedad gastrointestinal. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 567.
14. Roma E, Adamidis D, Nikolara R, et al. La dieta y el estreñimiento crónico en niños: el papel de la fibra. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 169.
15. Abrahamian FP, Lloyd-Aún JD. El estreñimiento crónico en la infancia: un estudio longitudinal de 186 pacientes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 460.
16. Chan AO, Hui WM, Lam KF, et al. La agregación familiar en sujetos con estreñimiento en un centro de referencia terciario. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 149.
17. Ostwani W, J Dolan, Elitsur Y. agregación familiar de estreñimiento habitual: un estudio prospectivo en niños de Virginia Occidental. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 287.
18. Levine MD. Encopresis: su potenciación, la evaluación y la mitigación. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 315.
19. Weissman L, la función del intestino Bridgemohan C., ir al baño y encopresis. En: *Desarrollo-Conducta Pediatría*, 4ª Ed, Carey WB, WB Carey, CA Crocker, et al. (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2009. p.610.
20. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerancia a la leche y la constipación crónica de vaca en niños. *N Engl J Med* 1998; 339: 1100.
21. Un Schonwald, Rappaport L. La consulta con el especialista: encopresis: evaluación y gestión. *Rev Pediatr* 2004; 25:
22. Sentia B, Wise CG, Olson A, et al. Guía para el manejo del estreñimiento idiopático pediátrica y suciedad. Equipo multidisciplinar de la Universidad de Michigan Medical Center en Ann Arbor. *Arco Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 380.
23. Loening-Baucke V. Enfoque clínico contacto con materia fecal en los niños. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39: 603.
24. Brazzelli M, Griffiths PV, Cody JD, Tappin D. intervenciones conductuales y cognitivas con o sin otros tratamientos para el tratamiento de la incontinencia fecal en los niños. Base de Datos Cochrane Syst Rev 2011; CD002240.
25. Abi-Hanna A, Lago AM. El estreñimiento y la encopresis en la infancia. *Rev Pediatr* 1998; 19:23.
26. Procter E, cargador de P. A 6 años de estudio de seguimiento de la constipación crónica y la suciedad en un servicio pediátrico especialista. *Cuidado de la Salud Infantil Dev* 2003; 29: 103.