



Inmunoglobulinas y complemento como indicadores de gravedad en niños con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

Immunoglobulins and complement as indicators of severity in pediatric patients with diagnosis of obstructive apnea-hypopnea syndrome.

Amin Said Wegan-Hadad, José Antonio Talayero-Petra, Arturo Larrea-Nájera

Resumen

OBJETIVO: Determinar si las inmunoglobulinas y complemento pueden ser indicadores de gravedad en pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, observacional, analítico, en el que se incluyeron pacientes de 2 a 12 años, de uno y otro sexo y con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño por polisomnografía, atendidos entre 2017 y 2020 en la División de Otorrinolaringología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México. El análisis de correlación de las variables de interés se estableció por la prueba de correlación de Rho de Spearman. Como medidas de precisión se empleó intervalo de confianza al 95% (IC95%).

RESULTADOS: Se incluyeron 23 pacientes. La correlación no paramétrica de Rho de Spearman fue para IgA de 0.53, para IgM de -0.1, IgG de 0.38, para C3 de 0.31 y para C4 de 0.02. Con la prueba de correlación de Pearson se obtuvo IgA de 0.64, IgM de -0.11, IgG de 0.17, C3 de 0.25 y C4 de -0.24.

CONCLUSIONES: La inmunoglobulina A se correlaciona positivamente con la severidad e índice de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; sin embargo, los valores de inmunoglobulinas y complemento no pueden usarse como indicador de gravedad en niños con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

PALABRAS CLAVE: Apnea obstructiva del sueño; pediatría; inmunoglobulinas.

Abstract

OBJECTIVE: To determine if the use of immunoglobulins and complement can be used as an indicator of severity in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.

MATERIALS AND METHODS: Cross-sectional, observational, analytical study, which included patients aged 2 to 12 years, of both sexes and with a diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome by polysomnography, treated from 2017 to 2020 in the Otorhinolaryngology Division of the General Hospital Dr. Manuel Gea González, Mexico City. The correlation analysis of the variables of interest was established by the Spearman Rho correlation test. 95% confidence interval (95% CI) was used as precision measures.

Departamento de Otorrinolaringología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: 25 de enero 2021

Aceptado: 4 de abril 2022

Correspondencia

Amin Said Wegan Hadad
wegan_3@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Wegan-Hadad AS, Talayero-Petra JA, Larrea-Nájera A. Inmunoglobulinas y complemento como indicadores de gravedad en niños con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. An Orl Mex 2022; 67 (2): 136-143.



RESULTS: There were included 23 patients. Spearman's Rho nonparametric correlation was 0.53 for IgA, -0.1 for IgM, 0.38 for IgG, 0.31 for C3 and 0.02 for C4. The Pearson correlation test showed IgA of 0.64, IgM of -0.11, IgG of 0.17, C3 of 0.25 and C4 of -0.24.

CONCLUSIONS: Immunoglobulin A is positively correlated with the severity and index of obstructive sleep apnea-hypopnea; however, immunoglobulin and complement values cannot be used as an indicator of severity in pediatric patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.

KEYWORDS: Obstructive sleep apnea; Pediatrics; Immunoglobulins.

ANTECEDENTES

Las secuelas neurocognitivas, cardiovasculares y de alteraciones en el crecimiento y desarrollo en niños con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) son subestimadas por el bajo índice de sospecha y el costo que genera hacer un estudio diagnóstico. Resulta imprescindible reconocer y buscar métodos alternos para poder estudiar a este grupo de pacientes. La creación de escalas de predicción clínica y la determinación de concentraciones séricas de inmunoglobulinas en busca de reconocer más fácilmente a pacientes con una enfermedad moderada y severa podrán permitir reducir costos al sistema de salud.^{1,2}

La queja más frecuente en la consulta es el insomnio, seguido por la somnolencia excesiva diurna; se considera que más del 34% de la población ronca, pero solo el 16% lo hace de forma habitual; aproximadamente un 6.5% padece apnea durante el sueño. Aunque algunas de las evaluaciones realizadas en grandes poblaciones coinciden con estos datos, existen pocos estudios epidemiológicos en nuestro país relacionados con enfermedad del sueño. Se calcula que cerca del 30% de los mexicanos padece algún trastorno del sueño. De acuerdo con el reporte del

Centro Nacional de Investigaciones de Trastornos del Sueño, más de 40 millones de estadounidenses sufren alteraciones del sueño crónicas e insomnio. Cerca del 35% tienen dificultades para iniciar o mantener el sueño, padecen despertares tempranos o sueño no reparador y el 10% refiere que esto es causa persistente de interferencia grave en sus actividades diarias.³

Los trastornos del sueño tienen alta prevalencia entre la población adulta en México. El insomnio fue la alteración más frecuente afectando a un tercio de la población, aunque en contraste con esta cifra, apenas el 1.8% recibe hipnóticos. La somnolencia excesiva estuvo presente en la quinta parte de la muestra y, al igual que el insomnio, afectó más al género femenino. Éste es el primer estudio que proporciona estimaciones de prevalencia de parálisis de sueño en la población mexicana. En general, los resultados muestran que al menos una tercera parte de los mexicanos sufre alteraciones en el sueño, por lo que se requiere implementar estrategias de prevención y de tratamiento de las alteraciones del sueño. Sin embargo, todavía no existen estudios que recolecten datos de la población pediátrica en el país.^{4,5}

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es el trastorno respiratorio del

dormir más prevalente en nuestra población. En el paciente pediátrico se estima una prevalencia del 3 al 4% y lamentablemente la sospecha diagnóstica por el clínico es baja debido al desconocimiento del tema y las repercusiones que puede tener a largo plazo. Las secuelas en el ámbito neurocognitivo, cardiovascular y en el crecimiento del paciente pediátrico son irreversibles en caso de no tratarse de forma oportuna. No existen síntomas o signos específicos ni escalas de predicción clínica que puedan predecir la existencia de este trastorno. El método diagnóstico de esta enfermedad resulta oneroso y poco accesible para la población general. Es indispensable crear métodos alternos y escalas de predicción clínica para poder manejar y atender las necesidades de esta población.⁴

En algunos estudios se ha propuesto la teoría de que el estado inmunitario juega un papel importante en los niños con SAHOS y con su nivel de severidad. Se ha visto que el porcentaje de linfocitos T CD8, IL-4, IL-6, IL-10 e IFN- γ suele ser mayor en niños con SAHOS. También se ha observado un nivel menor en la relación entre linfocitos T CD4 y T CD8. Por otro lado, las concentraciones de inmunoglobulina M (IgM) y complemento 3 fueron las más significativamente elevadas, mientras que el IgG e IgE, así como complemento 4 e IgA se encontraron dentro de los rangos de normalidad.⁶⁻⁹

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, observacional, analítico, en el que se incluyeron pacientes de 2 a 12 años, de uno y otro sexo y con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño por polisomnografía, atendidos entre 2017 y 2020 en la División de Otorrinolaringología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México. No se incluyeron los pacientes con expedientes incompletos o con estudios polisomnográficos con resultados no concluyentes.

El estudio fue aprobado por el comité de ética hospitalario.

Se evaluó edad y sexo, condiciones clínicas de amígdalas-adenoides y estadio de Mallampati de cada paciente. Se registró peso, índice de masa corporal, cuadros infecciosos de amígdalas tomando en consideración los criterios de Paradise, se determinó IgG, IgM, IgA, C4 y C2, síntomas clínicos y se valoraron los hallazgos polisomnográficos.

Análisis estadístico

El análisis de correlación de las variables de interés se estableció por la prueba de correlación de Rho de Spearman. Como medidas de precisión se usó IC95% (intervalo de confianza al 95%). La comparación de correlación de índice de gravedad y variables de interés se estableció con la prueba de correlación de Pearson. Se consideró significativo un valor de p menor de 0.05. Se utilizó regresión logística binomial para obtener riesgos. El estudio se apegó al cumplimiento de las guías STROBE para estudios epidemiológicos observacionales (transversal). Los datos se procesaron con el programa SPSS versión 25.0 de IBM para MacOs High Sierra.

RESULTADOS

Se incluyeron 23 pacientes en el estudio, sin pérdidas. La media de edad de la muestra fue de 6.4 ± 3.04 años. El sexo masculino prevaleció (15/23) frente al femenino (8/23). El peso promedio de los pacientes fue de 26.2 kg, con estatura de 1.20 cm. La media del índice de masa corporal fue de 16.84 kg/m². Los grados de clasificación según el tamaño de amígdalas, adenoides y escala de Mallampati se muestran en el **Cuadro 1**.

La faringoamigdalitis de repetición, de acuerdo con los criterios de Paradise, afectó a 17/23 su-

**Cuadro 1.** Total de pacientes divididos según los grados de amígdalas, adenoides y clasificación de Mallampati

	Grado 1 núm.	Grado 2 núm.	Grado 3 núm.	Grado 4 núm.
Adenoides	2	4	14	3
Amígdalas	0	7	13	3
Mallampati	9	7	3	4

jetos de estudio. La prevalencia de los síntomas diurnos y nocturnos se muestra en los **Cuadros 2 y 3**, respectivamente y los valores de la polisomnografía en el **Cuadro 4**.

Los valores de inmunoglobulinas se encontraron dentro de parámetros normales para la edad en todos los pacientes, excepto en 5 pacientes con

C4 con valores por arriba del límite superior de normalidad. **Cuadro 5**

Se realizó una correlación no paramétrica de Rho de Spearman entre los niveles de gravedad del SAHOS y los valores de inmunoglobulinas y complemento. Los resultados fueron para IgA de 0.53, para IgM de -0.1, IgG de 0.38, para C3 de 0.31 y para C4 de 0.02. **Figura 1**

Cuadro 2. Síntomas diurnos (n = 23)

	Presente Núm.	Ausente Núm.
Respiración oral	22	1
Cansancio o fatiga	8	15
Impulsividad	5	18
Cefalea matutina	4	19
Somnolencia excesiva	2	21
Retraso en el desarrollo	0	23
Hiperactividad diurna	11	12
Mal rendimiento escolar	6	17

Cuadro 3. Síntomas nocturnos (n = 23)

	Presente Núm.	Ausente Núm.
Ronquido habitual	23	0
Apneas presenciadas	17	6
Preocupación paterna por respiración al dormir	19	4
Inquietud durante el dormir	19	4
Diaporesis nocturna	16	7
Terrores nocturnos	4	19
Enuresis secundaria	4	19
Hiperextensión cefálica	5	18

De la misma manera, se realizó correlación entre el valor del índice apnea-hipopnea y

Cuadro 4. Valores de la polisomnografía. Total de pacientes comparados con los de grado severo

	Total Media ± DE	SAHOS severo Media ± DE
Índice apnea-hipopnea	22.7 ± 26.9	31.9 ± 29.6
Índice de apneas centrales	2.3 ± 4.7	3 ± 5.6
Promedio de SO ₂	91.3 ± 2.32	90.5 ± 2.1
Índice de eventos de desaturación	24.2 ± 25.1	32 ± 26.9
SO ₂ mínima	77.3 ± 13.5	76.5 ± 15.3

Cuadro 5. Valores de inmunoglobulinas y complemento. Total de pacientes comparados con los de grado severo

	Total	Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño severo
IgA (mg/dL)	153.1	169.2
IgM (mg/dL)	113.7	111.46
IgG (mg/dL)	1089	1141
C3 (mg/dL)	126.9	132.53
C4 (mg/dL)	44.6	45.86

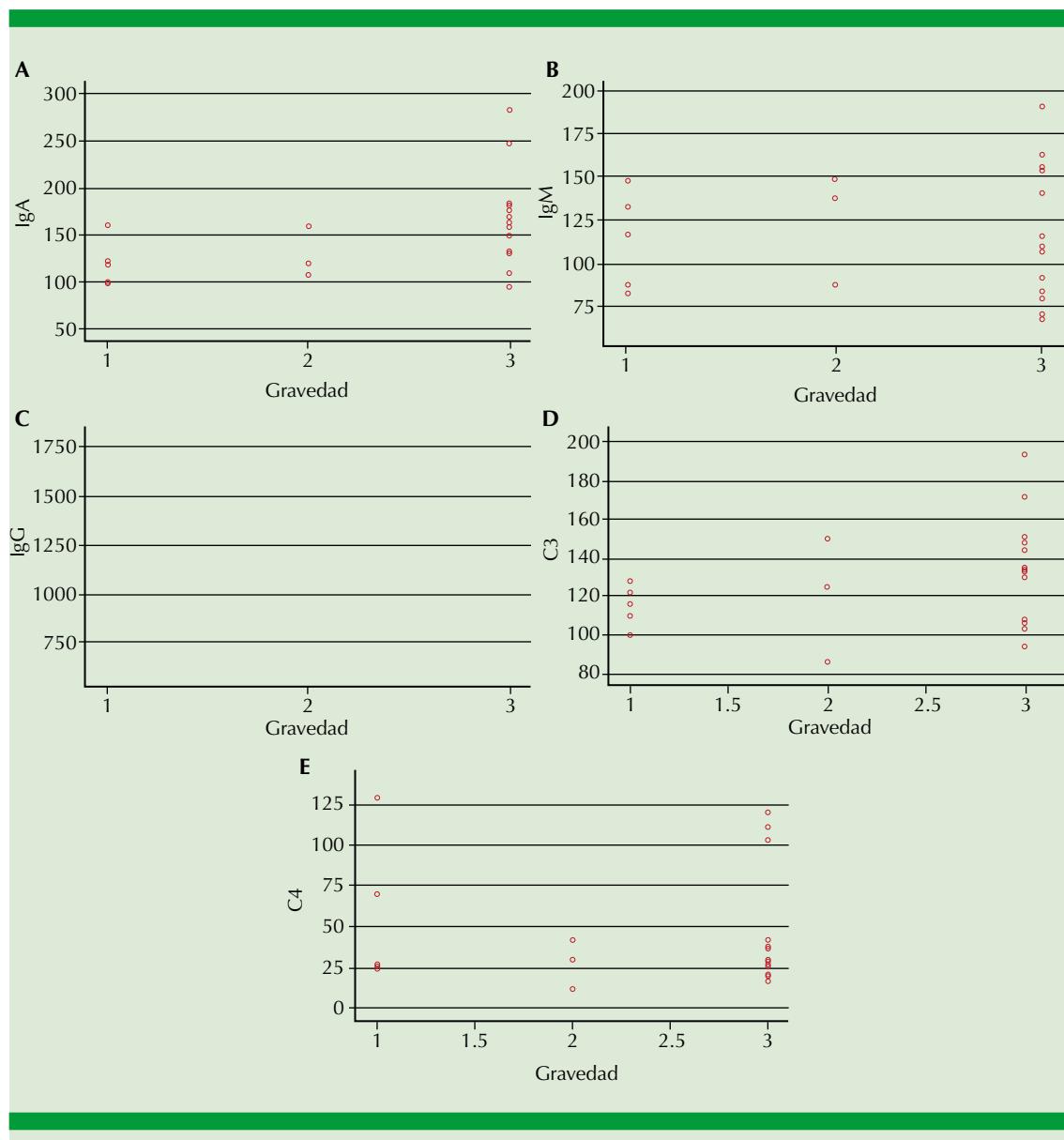


Figura 1. Correlación de Rho Spearman. Se midió la correlación de rango no paramétrica entre la gravedad del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y los valores de laboratorio. **A.** IgA. **B.** IgM. **C.** IgG. **D.** C3. **E.** C4.

las concentraciones de inmunoglobulinas y complemento con la prueba de correlación de Pearson, encontrando los siguientes resultados: IgA: 0.64, IgM: -0.11, IgG: 0.17, C3: 0.25 y C4: -0.24. **Figura 2**

DISCUSIÓN

En este trabajo centramos el rango de edad de inclusión entre 2 y 12 años, ya que es el momento de mayor actividad inmunológica de los

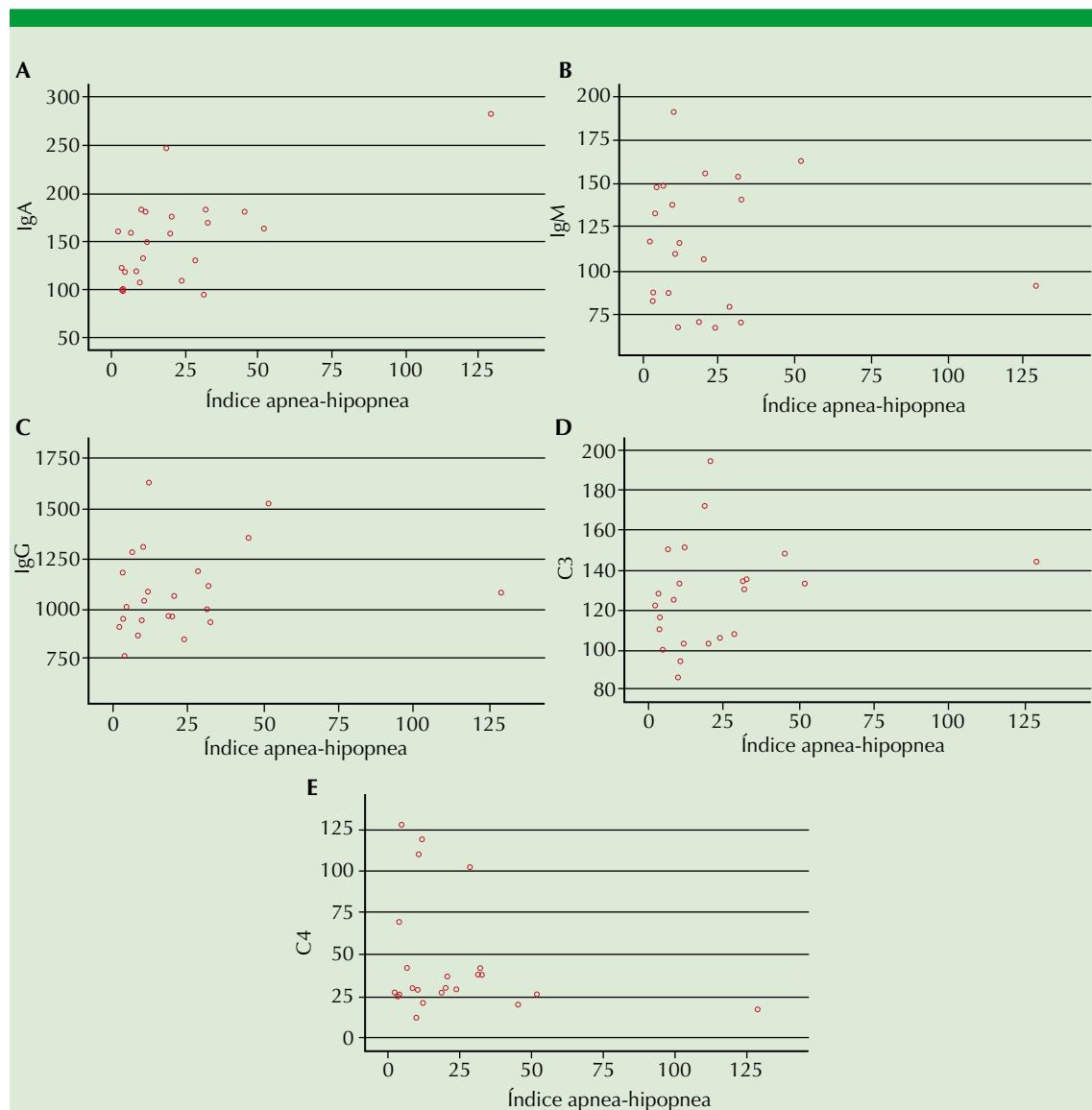


Figura 2. Correlación de Pearson. Se midió la correlación paramétrica entre el índice de apnea-hipopnea del resultado del estudio de polisomnografía de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y los valores de laboratorio. **A.** IgA. **B.** IgM. **C.** IgG. **D.** C3. **E.** C4.

órganos linfoides que conforman el anillo de Waldeyer.^{10,11}

La hipertrofia amigdalina puede ocasionar obstrucción de la vía aérea superior durante

el sueño y no necesariamente se acompaña de amigdalitis de repetición;¹² sin embargo, en nuestro estudio encontramos que la faringoamigdalitis de repetición afectaba a 17 de los 23 pacientes. En nuestro estudio, los niños con

sospecha de SAHOS tenían amígdalas grado 3 en mayor proporción, seguido de grado 2 y 4. Ningún paciente con diagnóstico de SAHOS en nuestro estudio mostró amígdalas grado 1. Igualmente, encontramos que el grado 3 del tamaño adenoidal fue superior con un 60% y sólo 2 de los pacientes tenían adenoides grado 1. Sin embargo, en la clasificación de Mallampati, la mayoría de los pacientes del estudio mostraron grado 1 (9/23) o grado 2 (7/23). Esto coincide con lo encontrado en la bibliografía, que la mayor causa de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) pediátrico es resultado de la obstrucción de la vía aérea superior, por causa obstructiva adenomigdalina.⁶

De los pacientes con diagnóstico de SAHOS, todos tenían ronquido habitual, 22/23 respiración oral continua y 17/23 tenían apneas durante el sueño, todas estas manifestaciones constituyen el cuadro clínico característico del SAHOS pediátrico. El síntoma guía de esta enfermedad es el ronquido; su ausencia prácticamente descarta la existencia de SAHOS, pero su presencia no indica necesariamente la existencia del mismo, aunque en nuestro estudio todos los pacientes, sin importar el grado de severidad, tenían como síntoma cardinal el ronquido de manera habitual.¹

El sueño inquieto afectó a 19/23 niños, este síntoma tiene relación con los esfuerzos ventilatorios crecientes que pueden seguirse de un movimiento corporal brusco o un microdespertar. Asociado con el sueño inquieto de los niños, también en un alto porcentaje se encontró que la preocupación de los padres por la respiración de su hijo al dormir es una de las causas más comunes referidas por las que acuden a valoración para descartar una alteración del dormir en sus hijos (19/23).

Los síntomas diurnos más frecuentes son los propios de la obstrucción de la vía aérea superior secundaria a la hipertrrofia adenoamigdalina, como la respiración bucal y ruidosa durante el día que se agrava durante las infecciones respiratorias de las vías altas.¹³ Los niños con SAHOS habitualmente no tienen somnolencia diurna como ocurre con los adultos, probablemente porque en la edad pediátrica la mayor parte de los eventos respiratorios no son seguidos de un despertar y, en consecuencia, tienen el sueño menos fragmentado. En la muestra estudiada solo 2/23 niños tenían somnolencia diurna. Por otra parte, los pacientes pediátricos con SAHOS tienen de manera más frecuente inquietud e hiperactividad diurna, relacionado con el trastorno del dormir. En nuestro estudio encontramos que 19/23 pacientes pediátricos mostraron inquietud. Estos datos son muy parecidos a los que encontramos en la bibliografía.^{1,2}

En nuestro estudio, los valores de inmunoglobulina y complemento en niños con diagnóstico de SAHOS no sobrepasaron los límites superiores de normalidad. Únicamente en 5 pacientes se encontró el valor de C4 por arriba del valor de normalidad (45 mg/dL).

Al realizar una correlación no paramétrica de Spearman, en la que se comparó la severidad del SAHOS (leve, moderado y severo) con los valores de inmunoglobulinas y complemento, se encontró que la IgA tenía una relación positiva moderada, en relación con el nivel de severidad del SAHOS; sin embargo, los demás parámetros de laboratorio estudiados demostraron que la IgG y C3 tuvieron una relación positiva débil y en C4 no se encontró una relación directa entre su valor de laboratorio y la severidad del SAHOS. Por otra parte, en nuestro estudio, la IgM fue el único valor que se encontró con una correlación negativa débil, de acuerdo con el grado de



severidad, en comparación con lo encontrado en la bibliografía, en la que, desde el punto de vista inmunológico, en la respuesta primaria de anticuerpos frente a un antígeno, los anticuerpos IgM son los primeros en sintetizarse y constituyen una proporción principal, y se detectaron elevaciones significativas de la IgM, tanto en los niños con SAHOS,⁶ como en los casos de hiperтроfia adenoamigdalina.¹³

De la misma manera, se realizó una correlación de Pearson con los valores de índice apnea-hipopnea obtenidos en la polisomnografía de los pacientes y se realizó la correlación con los valores de inmunoglobulinas y complemento. Encontramos que a mayores niveles de índice apnea-hipopnea, mayor es la concentración de IgA en los pacientes estudiados, en el resto de los valores de laboratorio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa de acuerdo con el grado de severidad mostrado en la polisomnografía por el índice apnea-hipopnea.

CONCLUSIONES

La inmunoglobulina A se correlaciona positivamente con la severidad y el índice de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; sin embargo, los valores de inmunoglobulinas y complemento no pueden usarse como indicador de gravedad en pacientes pediátricos con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. Se requieren más estudios para determinar la magnitud de la correlación.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Hospital Manuel Gea González y a los médicos que han participado a lo largo de los años en el servicio de Otorrinolaringología de este hospital.

REFERENCIAS

1. Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al. Cummings. Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 5th ed. 2010: 2177-2187.
2. Koch RJ, Brodsky L. Qualitative and quantitative immunoglobulin production by specific bacteria in chronic tonsillar disease. *Laryngoscope* 1995; 105 (1): 42-48. doi: 10.1288/00005537-199501000-00011.
3. Richtsmeier WJ, Shikhani AH. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20 (2): 219-28.
4. Richtsmeier WJ. Human interferon production in tonsil and adenoid tissue cultures. *Am J Otolaryngol* 1983; 4 (5): 325-33. doi: 10.1016/s0196-0709(83)80019-2.
5. Brandtzaeg P, Surjan L, Berdal P. Immunoglobulin systems of human tonsils. I. Control subjects of various ages: quantification of Ig-producing cells, tonsillar morphometry and serum Ig concentrations. *Clin Exp Immunol* 1978; 31 (3): 367-81.
6. Paulussen C, Claes J, Claes G, Jorissen M. Adenoids and tonsils, indications for surgery and immunological consequences of surgery. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54 (3): 403-8.
7. Kaygusuz I, Gödekmerdan A, Karlidag T, Keleş E, Yalçın S, Aral I, et al. Early stage impacts of tonsillectomy on immune functions of children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67 (12): 1311-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2003.07.017.
8. Faramarzi A, Shamseddin A, Ghaderi A. IgM, IgG serum levels and lymphocytes count before and after adenotonsillectomy. *Iran J Immunol* 2006; 3 (4): 187-91.
9. Larizgotia I. Amigdalectomía: evidencia científica, práctica e incertidumbres. Barcelona: agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Càtala de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; 1999.
10. Bond J, Wilson J, Eccles M, Vanoli A, et al. Protocol for north of England and Scotland study of tonsillectomy and adeno-tonsillectomy in children (NESSTAC). A pragmatic randomised controlled trial comparing surgical intervention with conventional medical treatment in children with recurrent sore throats. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2006; 6: 13. doi:10.1186/1472-6815-6-13.
11. Nave H, Gebert A, Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anat Embryol (Berl)* 2001; 204 (5): 367-73. doi: 10.1007/s004290100210.
12. Guilleminault C, Pelayo R. Sleep-disordered breathing in children. *Ann Med* 1998; 30 (4): 350-6.
13. Potsic WP. Assessment and treatment of adenotonsillar hypertrophy in children. *Am J Otolaryngol* 1992; 13 (5): 259-64. doi: 10.1016/0196-0709(92)90046-v.