

**COMPORTAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON TRASTORNOS RESPIRATORIOS INDUCIDOS POR EL SUEÑO  
HIPOXÉMICOS Y NO HIPOXÉMICOS**

Investigadores

**Sandra Janneth Moreno Lozano**

**Edwin Castro Orozco**

Asesora temática

**Mariana Saltos Cristiano**

**Universidad El Bosque**

**Escuela de Medicina**

**Departamento de Neumología Pediátrica**

**Bogotá D.C., mayo de 2012**

**COMPORTAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON TRASTORNOS RESPIRATORIOS INDUCIDOS POR EL SUEÑO  
HIPOXÉMICOS Y NO HIPOXÉMICOS**

**PONENTES DE LA PROPUESTA:**

**SANDRA JANNETH MORENO LOZANO, MD.**

Pediatra. Residente de Neumología Pediátrica.

**EDWIN CASTRO OROZCO, MD**

Pediatra. Residente de Neumología Pediátrica

**DIRECTORA PROYECTO DE GRADO:**

**MARIANA SALTOS CRISTIANO, MD.**

Otorrinolaringóloga

Especialista en Sueño

**ASESOR EPIDEMIOLÓGICO:**

**CARLOS ENRIQUE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ, MD, MSc**

Pediatra. Neumólogo Pediatra

Msc Epidemiología Clínica

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**BOGOTÁ D.C., 2012**

"La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia".

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores están en deuda con los niños y adolescentes participantes, con sus padres y con las instituciones participantes (Hospital Santa Clara e Instituto Somnomédica de Bogotá). Sin ellos hubiese sido imposible la realización de este trabajo.

## GUÍA DE CONTENIDO

	Pág.
1. Introducción.....	12
2. Pregunta de investigación.....	14
3. Planteamiento del problema y justificación.....	15
4. Marco teórico.....	16
5. Objetivos y propósitos.....	31
5.1. Objetivos.....	31
5.1.1. Objetivos generales.....	31
5.1.2. Objetivos específicos.....	31
5.2. Propósito.....	31
6. Metodología.....	33
6.1. Definición de caso.....	33
6.2. Diseño.....	34
6.2.1. Población y diseño muestral.....	34
6.3. Criterios de elegibilidad.....	34
6.3.1. Criterios de inclusión.....	34
6.3.2. Criterios de exclusión.....	35
6.4. Hipótesis.....	35
6.5. Plan de análisis estadístico.....	35
6.6. Componente ético.....	36
6.7. Recolección de la información.....	36
6.8. Fuentes de información.....	37
6.9. Formatos para recolectar la información.....	37
6.10. Definición de variables.....	37
7. Resultados.....	38
8. Discusión.....	50
9. Conclusiones.....	57
10. Bibliografía.....	59

11. Cronograma de actividades.....	63
12. Recursos y presupuesto.....	64
13. Anexos.....	65

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Resumen descripción de los dos grupos analizados (grupo A y grupo B).....	40
Tabla 2. Comorbilidades en el total de pacientes.....	41
Tabla 3. Distribución de la clasificación de cardiopatía congénita de alto flujo en los grupos A y B.....	43
Tabla 4. Comorbilidades en los pacientes sin cardiopatía de alto flujo ni reporte de hipoxemia.....	43
Tabla 5. Distribución del empleo de oxígeno suplementario en los grupos A y B.....	44
Tabla 6. Distribución del empleo de oxígeno suplementario permanente o no permanente en los grupos A y B.....	45
Tabla 7. Distribución del antecedente de cirugía de ferulización de vía aérea superior en los grupos A y B.....	45
Tabla 8. Distribución del antecedente de empleo de sildenafil en los grupos A y B.....	46
Tabla 9. Relación mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma con clasificación de TRIS.....	46
Tabla 10. Relación mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma con antecedente de cirugía de ferulización de la vía aérea superior.....	47
Tabla 11. Relación mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma con antecedente de utilización de oxígeno suplementario.....	47
Tabla 12. Relación mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma con antecedente de cirugía de ferulización de vía aérea superior, en los grupos A y B.....	48
Tabla 13. Relación mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma con antecedente de empleo de oxígeno suplementario, en los grupos A y B.....	48

Tabla 14. Relación mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma con antecedente de empleo de sildenafil, en los grupos A y B.....49



## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Formato recolección de la información.....	65
Anexo 2. Cuadro de variables.....	68

## COMPORTAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASTORNOS RESPIRATORIOS INDUCIDOS POR EL SUEÑO HIPOXÉMICOS Y NO HIPOXÉMICOS

**Objetivo:** Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes pediátricos con trastornos respiratorios inducidos por el sueño (TRIS) e hipertensión arterial pulmonar (HAP) analizados en el laboratorio de sueño del Hospital Santa Clara e Instituto Somnomédica, de acuerdo a la presencia o ausencia de hipoxemia.

**Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal, donde se incluyeron 68 pacientes menores de 18 años con TRIS e HAP, cuyas polisomnografías fueron realizadas en el laboratorio de sueño del Hospital Santa Clara y el Instituto Somnomédica de Bogotá. Se clasificaron los pacientes como grupo A (saturación promedio en tiempo total de sueño menor o igual a 85%) o grupo B (saturación promedio en tiempo total de sueño mayor a 85%). Se compararon los dos grupos anteriores de acuerdo a las características demográficas y clínicas, a la presencia de comorbilidades que condicionan la presencia de TRIS o HAP, a los tratamientos recibidos (oxigenoterapia, cirugía de ferulización de vía aérea superior, empleo de sildenafil o uso de dispositivo de ventilación por presión positiva), y al comportamiento de la HAP posterior a un curso determinado de tratamiento.

**Resultados:** Del total de 68 pacientes con TRIS e HAP, se encontraron 9 en el grupo A y 59 pacientes en el grupo B. El 56% pertenecen al género masculino, y el 44% al género femenino. Se observó una media de 8,1 años para la edad, sin lograr establecer diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos analizados. El índice de apnea hipopnea (IAH) presentó una media de 11,5 y la saturación promedio en tiempo total de sueño mostró una media de 91%. De los 68 pacientes analizados, el 52,9% presentaron algún tipo de cardiopatía congénita de alto flujo pulmonar. Se empleó oxígeno suplementario en el 86,8% del total de pacientes, con duración media de utilización de 30,6 días. Sildenafil fue empleado en el 13,2% y se realizó cirugía de ferulización de la vía aérea superior (VAS) en el 11,8% del total de pacientes. Ningún paciente empleó dispositivo de ventilación con presión positiva. Si se comparan los grupos A y B (hipoxémicos y no hipoxémicos), fue posible establecer diferencias estadísticamente significativas respecto a la clasificación de la HAP en el primer ecocardiograma, el antecedente de malformación craneofacial o mucopolisacaridosis, a la presencia de cardiopatía congénita, a la utilización permanente o no del oxígeno suplementario, y al empleo de sildenafil. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en relación a la presencia de SAHOS o de apnea central, a la presencia de comorbilidades tales como asma, rinitis alérgica, displasia broncopulmonar, bronquiolitis constrictiva, síndrome de Down, enfermedad de colágeno o prematuridad; al antecedente de empleo de oxígeno suplementario o cirugía de ferulización de VAS, y a la proporción de mejoría o no de la HAP en el segundo ecocardiograma considerando cada uno de los tratamientos utilizados.

**Conclusión:** El análisis estratificado de la asociación entre mejoría de la HAP y la presencia o ausencia de hipoxemia, teniendo en cuenta cada una de las estrategias terapéuticas utilizadas (oxígeno suplementario, cirugía de ferulización de VAS y empleo de sildenafil), concluye que dicha asociación no se ve afectada por cada uno de los tratamientos realizados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las comparaciones entre los grupos A y B, lo anterior atribuido a la escasa muestra de pacientes logrado en el presente estudio. Es necesario llevar a cabo en el futuro trabajos con mayor número de pacientes que aclaren estas posibles asociaciones.

**Palabras clave:** Apnea obstructiva del sueño, apnea central del sueño, hipertensión pulmonar, polisomnografía, ecocardiografía, oxigenoterapia, sildenafil.

## BEHAVIOR OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PEDIATRIC PATIENTS WITH HYPOXAEMIC AND NOT HYPOXAEMIC SLEEP INDUCED RESPIRATORY DISORDERS

**Objective:** Describe the clinical and demographical characteristics of pediatric patients with sleep induced respiratory disorders (SIRD) and pulmonary arterial hypertension (PAH) at *Hospital Santa Clara's* sleep laboratory and *Instituto Somnomédica*, according to the presence or absence of hypoxemia.

**Methods:** Cross sectional study. 68 patients under 18 years were included, with SIRD and PAH, performing a polysomnography at *Hospital Santa Clara's* sleep laboratory and *Instituto Somnomédica* of Bogota. Patients were classified as group A (average saturation total sleep time, under or equal to 85%) or group B (average saturation total sleep time greater than 85%). We compared both groups according to demographical and clinical characteristics, presence of comorbidities than influence the presence of SIRD and PAH, treatment (oxygen therapy, upper airway [UAW] splinting surgery, sildenafil or positive pressure ventilation device), and behavior of PAH determined after a course of treatment.

**Results:** Among 68 patients with SIRD and PAH were classified 9 patients in group A and 59 patients in group B. 56% male and 44% female. Mean age was 8.1 years old, unable to establish statistically significant difference between two groups. Apnea – hipopnea index (AHI) had a mean of 11.5 and average saturation total sleep time showed a mean of 91%. From the 68 patients analyzed, 52.9% had somehow high pulmonary flow congenital heart disease. Supplemental oxygen was used in 86.8% of all patients with mean use duration of 30.6 days. Sildenafil was used in 13.2% and UAW splinting surgery was performed in 11.8% of patients. No patient used positive pressure ventilation device. Comparing group A and group B patients, it was possible to establish statistically significant differences between two groups regarding PAH classification in first echocardiogram, craniofacial malformation or mucopolysaccharidosis history, high pulmonary flow congenital heart disease, permanent or non-permanent oxygen therapy and use of sildenafil. No statistically significant difference in relation to presence of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS) or central sleep apnea, presence of comorbidities such as asthma, allergic rhinitis, bronchopulmonary dysplasia, constrictive bronchiolitis, Down syndrome, collagen disease or prematurity, supplemental oxygen or UAW splinting surgery, and improvement or not proportion of PAH in second echocardiogram considering each treatments used.

**Conclusion:** Stratified analysis of relation between PAH improvement and presence or absence of hypoxaemia, taking into account each therapeutic strategies (oxygen therapy, UAW splinting surgery and sildenafil), concludes than this association not affect by each treatments done. There were no statistically significant differences in most comparisons between group A and B, because of the limited sample of patients in this study. It is necessary to carry out future work with a larger number of patients to clarify these potential associations.

**Keywords:** Obstructive sleep apneas, central sleep apneas, pulmonary hypertension, polysomnography, echocardiography, oxygen inhalation therapy, sildenafil.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos respiratorios inducidos por el sueño (TRIS) son una causa importante de morbilidad en niños y un motivo de consulta frecuente en la atención ambulatoria de neumología pediátrica. Pueden ser analizados mediante la realización de polisomnografía (PSG), la cual determina la presencia de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), de apnea central o de ambos. Dichas PSG evalúan, entre otras, la saturación promedio en tiempo total de sueño, empleada en clínica para la clasificación de los pacientes como TRIS hipoxémicos y no hipoxémicos. Es difícil determinar la prevalencia de TRIS en pediatría debido a que no existen estudios epidemiológicos amplios. Se estima que el SAHOS afecta alrededor del 2,5-3% de los niños <sup>(1)</sup>. Los estudios realizados utilizando la PSG como método diagnóstico constan de pocos casos y siempre en población seleccionada. Las series más numerosas se basan en la aplicación de cuestionarios clínicos de difícil aceptación por su baja especificidad y sensibilidad <sup>(4)</sup>.

A pesar de que la falla cardíaca derecha ocurre con menos frecuencia en niños con TRIS, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) suele ser común en este grupo de pacientes <sup>(1)</sup>, pudiéndose clasificar como leve, moderada o severa de acuerdo a los valores de presión sistólica de la arteria pulmonar encontrados mediante ecocardiografía, estudio considerado no invasivo y accesible en nuestro medio para la aproximación anatómica y funcional del corazón. Se desconoce la prevalencia de HAP en niños y adultos, tampoco ha sido posible calcular la relación de HAP con TRIS en población infantil. La incidencia en pediatría de la HAP en cuanto al sexo ha variado en diferentes series. La mayoría señala igual frecuencia para niños y niñas antes de la adolescencia <sup>(38)</sup>.

La hipoxemia es una variable que condiciona parcialmente el desenlace clínico de la HAP. De esta manera, los pacientes con HAP y TRIS pueden tener características diferenciales según reporten la presencia o no de hipoxemia en la PSG, determinando como variable de resultado la modificación en la categoría de severidad de HAP en la ecocardiografía.

Diversas opciones de tratamiento se han empleado con el fin de corregir la hipoxemia, vasodilatar la arteria pulmonar o ferulizar la vía aérea superior (VAS) en los pacientes con HAP y TRIS. El oxígeno suplementario ha sido una de las medidas más frecuentemente utilizadas en este tipo de pacientes. De igual forma, la utilización de sildenafil oral en pacientes con HAP se ha convertido en una de las estrategias farmacológicas que procuran revertir sus complicaciones a largo plazo. En cuanto al manejo de los fenómenos obstructivos de la VAS, se ha recurrido a la realización de procedimientos quirúrgicos como la adenoamigdalectomía o la úvulopalatofaringoplastia, entre otras, y a la utilización ambulatoria de dispositivos de ventilación con presión positiva que buscan ferulizar las estructuras de la vía respiratoria alta, y de esta manera disminuir la resistencia al flujo aéreo.

Aunque el oxígeno suplementario es empleado algunas veces en forma empírica en niños con SAHOS antes de la realización de amigdalectomía o adenoidectomía, o en aquellos pacientes con SAHOS persistente después de dichos procedimientos, el efecto del oxígeno suplementario durante el sueño en niños con TRIS aun no ha sido completamente estudiado. La administración de oxígeno suplementario no ha presentado resultados objetivos respecto a la variación de la categoría de severidad de la HAP en adultos con TRIS; además, no se han desarrollado estudios similares en pediatría que traten de evaluar este desenlace.

La hipótesis de este trabajo plantea entonces que los pacientes menores de edad con TRIS presentan características diferenciales en cuanto al comportamiento de la HAP después de un curso determinado de tratamiento (oxígeno suplementario, sildenafil, cirugía de ferulización de VAS o dispositivo de ventilación con presión positiva), dependiendo de la presencia o no de hipoxemia al momento de la captación. Se considera pertinente su realización debido a la ausencia de trabajos previos que analicen estas asociaciones o que aclaren la repercusión clínica a largo plazo de las estrategias terapéuticas previamente descritas.

## **2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Las características clínicas y demográficas de los pacientes pediátricos con TRIS e HAP difieren de acuerdo a la presencia o ausencia de hipoxemia?

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Los pacientes pediátricos con HAP frecuentemente son remitidos a centros especializados en sueño para la realización de PSG; en ella, es frecuente documentar la coexistencia de TRIS (SAHOS, apnea central o ambos). Sin embargo, no en todos los pacientes con TRIS e HAP se logra demostrar la presencia de hipoxemia, definida esta como saturación promedio en tiempo total de sueño menor o igual a 85%, niveles considerados predisponentes de vasoconstricción hipóxica de la arteria pulmonar. En nuestro medio, una de las estrategias terapéuticas empleadas con mayor frecuencia en los pacientes con HAP y TRIS ha sido el oxígeno suplementario domiciliario, formulado independientemente de la confirmación de hipoxemia en la PSG. Asimismo, buscando reducir la vasoconstricción de la arteria pulmonar en los niños HAP, se ha recurrido en situaciones puntuales a la utilización de sildenafil en los pacientes pediátricos con confirmación de esta patología. Posterior al diagnóstico clínico de fenómenos obstructivos de la VAS, y a la documentación de HAP y TRIS mediante ecocardiografía y PSG, respectivamente, el grupo de otorrinolaringología del Hospital Santa Clara ha realizado un número considerable de cirugías de ferulización de la vía respiratoria alta en población infantil (adenoamigdalectomía, úvulopalatofaringoplastia, entre otras), con el propósito de reducir las complicaciones a mediano y largo plazo de estas entidades nosológicas. En situaciones particulares, los pacientes con TRIS e HAP han tenido a su disposición el empleo de dispositivos de ventilación con presión positiva (continua o CPAP y a dos niveles o BiPAP), como medidas de ferulización de la VAS alternativas o complementarias a los procedimientos quirúrgicos ya anotados.

Debido a la ausencia de trabajos previos en pediatría que intenten aclarar la evolución de la HAP en pacientes con TRIS, posterior al empleo de alguna de las estrategias terapéuticas previamente descritas, se propone la realización del presente estudio con el fin de aportar nueva información relacionada con la variación en la severidad de la HAP en niños con TRIS de la consulta externa de neumología pediátrica del Hospital Santa Clara de Bogotá.

## 4. MARCO TEÓRICO

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Cochrane, PubMed y Embase, sin límite de tiempo, con las palabras clave: *hypopnea sleep, pulmonary hypertension, children y sleep apnea* utilizando la estrategia de búsqueda (*hypopnea sleep or sleep apnea and pulmonary hypertension and children*). En la búsqueda inicial se encontraron 93 artículos donde se exponía la evidencia disponible sobre el síndrome de apnea hipopnea del sueño en niños. Se escogieron los artículos escritos en inglés y en español. Dentro de este grupo de artículos se analizaron y resumieron los artículos que presentaron información actualizada relevante para el estudio.

### 4.1. DEFINICIÓN

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) hace parte del grupo de trastornos respiratorios inducidos por el sueño (TRIS). Dentro del espectro se encuentra el ronquido primario, en el que el ronquido no se asocia a anomalías ventilatorias como apnea, hipopnea, hipoxia o hipercapnia. También se encuentra el síndrome de resistencia de la vía aérea superior, caracterizado por incremento de la presión negativa intratorácica durante la inspiración, sin la presencia de eventos apneicos o hipopneicos, resultando en despertares que fragmentan el sueño y somnolencia diurna. Siguiendo con el espectro de desórdenes de la respiración asociados al sueño, se encuentra el síndrome de hipoventilación obstructiva, común en niños obesos y que se caracteriza por la presencia de ronquido, disminución de la ventilación con hipercapnia, sin apneas del sueño o despertares respiratorios.

En el extremo del espectro de desórdenes de la respiración asociados al sueño, se encuentra el SAHOS <sup>(1)</sup>.



El SAHOS es definido como un desorden de la respiración durante el sueño, caracterizado por obstrucción de la vía aérea parcial prolongada y/o obstrucción completa intermitente (apnea obstructiva), que interrumpe la ventilación normal durante el sueño y altera el modelo normal del mismo <sup>(1, 2)</sup>.

La prevalencia de este síndrome no es bien conocida, pues no existen estudios epidemiológicos suficientemente amplios y es escasa la literatura médica en niños. A su vez, es escasa la literatura disponible en niños acerca de la relación del SAHOS y la presencia de hipertensión pulmonar. Se conoce poco acerca de la historia natural y el pronóstico a largo plazo del SAHOS pediátrico no tratado. Se describe la presencia de recurrencias en pacientes adolescentes que tuvieron SAHOS durante la infancia y fueron tratados mediante adenoamigdalectomía. La presencia de otros factores de riesgo asociados, aumenta la probabilidad de recaída en años posteriores <sup>(2)</sup>.

El síndrome de la apnea central del sueño se caracteriza por la presencia de apneas que no se acompañan de esfuerzo ventilatorio. Al igual que en las apneas obstructivas, una apnea se define como ausencia de flujo aéreo que dura más de 10 segundos. La presencia de apneas centrales únicas no es frecuente. En la mayoría de los enfermos suelen encontrarse apneas obstructivas y mixtas. Esto sugiere que los mecanismos patogénicos de los diferentes tipos de apneas pueden ser, al menos en parte, comunes. De hecho, en las apneas centrales se ha descrito un colapso parcial de la VAS. La respiración periódica, también denominada de Cheyne-Stokes, se caracteriza por oscilaciones periódicas en la amplitud de la ventilación. La ventilación decrece de forma progresiva (incluso pueden aparecer auténticas apneas centrales), para aumentar en amplitud posteriormente, también de forma progresiva, hasta que se inicia una nueva disminución y se repite el ciclo. La respiración periódica se debe a fluctuaciones en el control central de la ventilación y puede ser una manifestación de la misma causa subyacente a una apnea central o, por el contrario, aparecer de forma independiente <sup>(26)</sup>.

## 4.2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del ronquido es variable y multifactorial, lo que no constituye por sí mismo un criterio diagnóstico para determinar la presencia de SAHOS. Según las distintas series el ronquido se presenta entre el 3 - 35% de niños menores de 13 años de edad y entre el 5 y 14,8% en adolescentes (2). La prevalencia del verdadero SAHOS se estima alrededor de 2 – 3,5% en los niños <sup>(1, 2)</sup>.

La prevalencia del SAHOS tiene dos periodos pico. El primer pico ocurre en niños desde los 2 hasta los 8 años de edad, con la presencia de tejido adenoamigdalino grande, momento en que el tejido linfoide del anillo de Waldeyer es mayor en relación al tamaño de la vía aérea y el segundo pico ocurre durante la adolescencia, relacionado con ganancia de peso. No se han observado diferencias de género entre niños prepuberales, algunos reportes indican mayor prevalencia en niños que niñas durante la adolescencia. En adultos se ha reportado 2 – 3 veces, mayor riesgo en hombres que mujeres <sup>(1)</sup>.

La obesidad es la principal causa de SAHOS en países occidentales, debido al dramático incremento de la prevalencia de obesidad en niños. Estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad en los Estados Unidos es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de SAHOS en niños entre los 2 y 18 años, con un *odds ratio* de 4,5 <sup>(4)</sup>. En un estudio epidemiológico de adolescentes coreanos entre 15 a 18 años, la prevalencia de ronquido y SAHOS fue 11.2% y 0.9% respectivamente, siendo el ronquido más común en niños (12,4% niños y 8,5% niñas) <sup>(3)</sup>. La prevalencia real del síndrome de la apnea central del sueño en la población general no se conoce con certeza. Se sabe que aproximadamente el 10% de los pacientes con SAHOS presenta también apneas centrales. En todo caso, estos trastornos respiratorios del sueño son frecuentes, afectan más a los hombres y a las mujeres postmenopáusicas y su prevalencia aumenta con la edad. En

ocasiones las apneas centrales son asintomáticas, lo que dificulta el conocer su verdadera frecuencia <sup>(26)</sup>.

### **4.3. FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

La vía aérea superior (VAS) comprende la nariz, faringe, laringe y tráquea extratorácica, las cuales tienen importantes funciones fisiológicas como la respiración, deglución, fonación y vibración de cuerdas vocales e inmunidad local. La faringe es un segmento colapsable que ejecuta sus funciones bajo el control balanceado de los músculos dilatadores y constrictores. Durante el estado de vigilia, el colapso de la vía aérea es prevenido por mantener un incremento del tono neuromuscular faríngeo. Este último mecanismo es atenuado durante el sueño, predisponiendo al colapso de la vía aérea superior <sup>(1)</sup>.

En los niños el principal factor de riesgo es la hipertrofia adenotonsilar, entre la edad de 3 a 8 años las amígdalas y adenoides son más grandes en relación al tamaño de la VAS, constituyendo un tracto respiratorio superior estrecho. Existen factores neuromusculares que mantienen la permeabilidad de la VAS y son coordinados por mecanismos centrales para el control ventilatorio. Estos mecanismos centrales actúan a través de reflejos en la VAS, que mantienen el tono muscular en los niños y permiten despertares ante la oclusión respiratoria al dormir. Este mecanismo de control ventilatorio central es mayor en niños que adultos, resultando en menor colapso de la vía aérea superior. Los niños también tienen un umbral mayor para despertar en respuesta a la obstrucción de la VAS, preservando con frecuencia la arquitectura del sueño <sup>(1)</sup>.

En niños obesos el excesivo depósito de tejido graso dentro de los músculos y tejidos que rodean la VAS, lleva a reducción del tamaño e incremento de la resistencia a este nivel. Además estos niños presentan menor volumen pulmonar y disminución del control

ventilatorio central, que contribuyen a mayor compromiso de la permeabilidad de la vía aérea superior <sup>(4)</sup>.

La presencia de edema en la mucosa nasal inducido por rinitis alérgica con incremento de la resistencia nasal, puede también exacerbar o inducir desordenes de la respiración asociados al sueño en niños y adolescentes. Anormalidades craneofaciales como hipoplasia medifacial, nasofaringe pequeña y/o micrognatia en secuencia de Pierre Robin, Síndrome de Apert y Síndrome de Marfán son también factores de riesgo importantes para desarrollar SAHOS <sup>(1)</sup>. Se presenta SAHOS en 30 – 60% de niños con síndrome de Down, relacionado con disminución del área de superficie nasofaríngea, volumen ventilatorio e hipotonía. Además el hipotiroidismo como frecuente complicación de niños con síndrome de Down, es otro factor riesgo para hipotonía de la vía aérea superior <sup>(5)</sup>. Enfermedades de origen neuromuscular como distrofia muscular progresiva, son relacionadas con reducción del tono de los músculos de la VAS, resultando en colapso.

Se describen factores de riesgo genéticos que han sido relacionados con el desarrollo de SAHOS. Adultos y niños asiáticos tienen SAHOS más severo que los obesos caucásicos, lo que se ha explicado por la presencia de una base del cráneo pequeña. En americanos de ascendencia africana, se ha identificado mayor tamaño de los tejidos blandos en la mucosa oral, como lengua y paladar. Niños americanos de ascendencia africana, tienen 4 a 6 veces mayor riesgo que los niños blancos para desarrollar SAHOS <sup>(1)</sup>.

La apnea central se produce por la falta de actividad de los músculos respiratorios. Se han descrito varios mecanismos relacionados con el control ventilatorio como probables causas de esta falta de contracción de la musculatura respiratoria. Cada uno de ellos se relaciona con situaciones clínicas concretas, por ejemplo, el síndrome de hipoventilación alveolar central se relaciona con alteraciones del control ventilatorio, las enfermedades neuromusculares están relacionadas con defectos en la efectividad de la bomba torácica,

y la presencia de reflujo gastroesofágico o colapso de la VAS están relacionados con reflejos inhibitorios del impulso respiratorio <sup>(26)</sup>.

#### **4.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Un amplio rango de síntomas y signos son asociados con SAHOS en niños, dependiendo de su estado de desarrollo. El ronquido es el principal signo en niños y adolescentes. También se presentan retracciones en la pared torácica, respiración paradójica y pausas en la respiración. Sueño inquieto con frecuentes cambios en la posición corporal y sudoración excesiva durante el sueño, pueden estar relacionados con respiración difícil. Lo anterior lleva a posiciones anormales durante el sueño como hiperextensión del cuello en lactantes y posición prona anormal. También es frecuente la asociación con parasomnias durante el sueño de ondas lentas. Niños con SAHOS tienen mayor riesgo de enuresis, la cual puede resolver cuando el SAHOS es adecuadamente tratado. Secundario al desorden del sueño, durante el día se presenta somnolencia excesiva en adolescentes e hiperactividad o inatención en niños preadolescentes. Cefalea matutina e inapetencia suelen asociarse a SAHOS, las cuales pueden ser debidas a retención de dióxido de carbono, fragmentación del sueño o reflujo gastroesofágico <sup>(1)</sup>.

#### **4.5. SECUELAS POR SAHOS**

No tratar el SAHOS pediátrico con adecuado y específico manejo, puede resultar en serias complicaciones neurocomportamentales, cardiovasculares y alteraciones del crecimiento y desarrollo somático. Muchos estudios han mostrado evidencia para claras asociaciones entre SAHOS e hiperactividad, déficit de atención y otros problemas comportamentales como retracción social o agresión <sup>(6)</sup>. La prevalencia de déficit de atención e hiperactividad en la edad escolar es 8-10%, mientras 20-30% de niños con ronquido y/o

SAHOS tienen problemas clínicos significativos con inatención e hiperactividad <sup>(7)</sup>. Estas alteraciones neurocomportamentales son el resultado de repetidas interrupciones del sueño y episodios hipóxicos intermitentes, que afectan la función prefrontal como la memoria de trabajo, control del comportamiento, análisis, organización y auto regulación de la motivación. La corteza prefrontal es también responsable de la regulación del despertar, sueño, afecto, atención y funciones ejecutivas <sup>(6)</sup>. Estas alteraciones en el comportamiento tienen impacto negativo sobre el aprendizaje y desempeño escolar.

Cor pulmonale con falla cardíaca e hipertensión arterial pulmonar (HAP) son un modo infrecuente de presentación en niños con SAHOS, debido al diagnóstico temprano y manejo actual. Aunque falla cardíaca derecha ocurre menos frecuentemente, la HAP asintomática es común en niños <sup>(8)</sup>. En los niños diagnosticados con SAHOS, se ha demostrado que las complicaciones cardiovasculares como HAP, cor pulmonale y disfunción ventricular derecha pueden revertir después de la adenoamigdalectomía o de otras intervenciones quirúrgicas <sup>(9)</sup>.

También puede ocurrir hipertensión arterial sistémica. Se considera que la obstrucción de la VAS intermitente durante el sueño en SAHOS, induce una exageración de la presión intratorácica negativa, llevando a una serie de alteraciones sostenidas de la presión sanguínea y disfunción endotelial, con cambios en la estructura y función cardíaca por la vía del estrés oxidativo e incremento del tono simpático <sup>(10)</sup>.

El aumento de las citoquinas proinflamatorias como interleucina 6 o proteína C reactiva, ha sido evidenciado en niños con SAHOS, lo cual se relaciona con disfunción endotelial y aterogénesis. La inflamación sistémica es una consecuencia del SAHOS, aun en ausencia de obesidad, y es reversible después del tratamiento en la mayoría de pacientes <sup>(10)</sup>.

Otra consecuencia del SAHOS descrita en niños es la falla para crecer adecuadamente; sin embargo, se ha reportado mejoría en los percentiles de crecimiento posterior a la

adenotonsilectomía. La falla para crecer está relacionada a una combinación de anorexia y disminución de la ingesta oral, aumento del consumo de energía por aumento del trabajo de la respiración y alteraciones en el modelo de secreción de hormona del crecimiento nocturna. Muchos estudios han mostrado que la recuperación del crecimiento está relacionada con el incremento de la secreción de factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y proteína 3 de unión a IGF (IGFBP-3) después de adenotonsilectomía <sup>(11)</sup>.

#### **4.6. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de SAHOS en niños se realiza a través de la historia de los patrones de sueño, del examen físico y de los hallazgos en la polisomnografía (PSG). Debe sospecharse SAHOS por quejas de los padres con respecto al sueño de los niños. Frecuentes siestas o excesiva somnolencia en el salón de clases, son indicadores de alteración de los patrones de sueño en niños mayores. Sin embargo, aunque una historia del sueño es importante en el diagnóstico de TRIS, no es suficiente para diferenciar SAHOS de ronquido primario. Un examen físico de la VAS desde la nariz hasta la orofaringe puede ayudar a encontrar estrechamiento anatómico causado por desviación del tabique nasal, aumento de los cornetes inferiores, sobreposición de los dientes, agrandamiento de adenoides, hipertrofia tonsilar o la presencia de paladar duro alto y estrecho. El puntaje de Mallampati es útil para evaluar la permeabilidad de la VAS relacionando el tamaño de las amígdalas, particularmente en niños mayores y obesos. La inspección de la cara de perfil es útil para evaluar retrognatia, micrognatia o hipoplasia medio facial. Es útil también evaluar ruidos cardíacos, en busca de un S2 aumentado de intensidad que puede indicar HAP <sup>(1)</sup>.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) en 2002, estableció una guía clínica para el diagnóstico polisomnográfico de SAHOS en niños <sup>(12)</sup>. En esta misma guía, la AAP recomienda la PSG como el único método “patrón de oro” para el diagnóstico de SAHOS

en niños. De igual forma, la Academia Americana de Medicina del Sueño en 2007 propone una guía para el diagnóstico polisomnográfico de SAHOS en niños <sup>(13)</sup>. En todos los casos, se requiere supervisión por un técnico entrenado durante el estudio, con registro de eventos inusuales o comportamientos durante la noche. Se requiere además la realización de electroencefalograma para poder documentar la presencia de convulsiones nocturnas y diferenciarlas de parasomnias. Mediante la medida de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) al final de la espiración, puede evaluarse intercambio de gases especialmente en pacientes con obesidad o enfermedad neuromuscular, quienes tienen un mayor riesgo de síndrome de hipoventilación. La manometría por balón esofágico en la PSG puede detectar aumento en la resistencia de VAS al medir la presión negativa intratorácica; sin embargo, es raramente usada en pediatría por intolerancia del dispositivo. Se emplea también el electrooculograma, la electromiografía submentoniana, el electrocardiograma y los registros de pletismografía inductiva, impedancia o inductancia para medir el esfuerzo respiratorio del paciente. El flujo aéreo nasal u oral es medido mediante un transductor de presión nasal. La saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) se mide con un pulso-oxímetro. Se considera hipoxemia la presencia de SaO<sub>2</sub> menor a 91% en pacientes pediátricos, según los criterios de la Academia Americana de Medicina del Sueño, pudiendo ser menor en sitios de mayor altitud sobre el nivel del mar. También es relevante el cambio en la SaO<sub>2</sub> del nivel de base >9% <sup>(14)</sup>.

Durante el examen se vigila además la posición corporal, los movimientos de las extremidades mediante electromiografía y el registro del ronquido o vibración <sup>(13)</sup>. Los parámetros polisomnográficos que son usados para evaluar SAHOS son el índice de apnea-hipopnea (IAH), el índice de apnea (IA), los despertares relacionados a eventos respiratorios e índice de disturbios respiratorios. El IAH indica el número de eventos apneicos o hipopneicos por hora de sueño. La apnea es definida como una completa interrupción del flujo aéreo que dura al menos dos períodos respiratorios en niños o 10 segundos en adultos, mientras hipopnea es definida como una reducción de  $\geq 50\%$  en el flujo aéreo con un despertar o descenso de  $\geq 3\%$  de saturación con la misma duración,



usando un transductor de presión por cánula nasal. El IA indica el número de eventos apneicos centrales u obstructivos por hora de sueño <sup>(13)</sup>.

El diagnóstico de SAHOS en niños es definido como un IAH > 1 y en adolescentes un IAH > 5, según los criterios de la Academia Americana de Medicina del Sueño <sup>(14)</sup>. La hipoventilación relacionada con el sueño se presenta cuando en más del 25% del tiempo total de sueño se encuentra niveles de CO<sub>2</sub> mayores a 50 mm Hg al final de la espiración o por sensor transcutáneo <sup>(13)</sup>.

#### **4.7. SAHOS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Una revisión sistémica hace referencia a los estudios publicados hasta el momento que relacionan SAHOS y enfermedad cardiovascular. Un total de 8 estudios relacionan la epidemiología de SAHOS y enfermedad cardiovascular, 12 experimentos clínicos aleatorizados relacionan el uso de CPAP (presión positiva continua de la vía aérea) en SAHOS con presencia de HAP y 6 estudios relacionan el uso de CPAP en SAHOS con falla cardíaca <sup>(15)</sup>.

Estos estudios demuestran el efecto de la edad sobre el desarrollo de SAHOS, independiente de otros factores de confusión. En algunos de ellos se demuestra cómo el aumento de la edad después de 10 años se relaciona con marcado deterioro en la severidad de la enfermedad. Asimismo, el incremento de peso también ha mostrado ser un fuerte predictor de empeoramiento del SAHOS. Se describe la prevalencia aumentada de SAHOS en pacientes con falla cardíaca congestiva (40%), infarto del miocardio (60%) y falla renal terminal (50%). Todos estos estudios relacionan la presencia de SAHOS con desórdenes cardiovasculares como enfermedad coronaria, hipertensión sistémica, arritmias cardíacas y enfermedad cerebrovascular en adultos <sup>(15)</sup>. Se sugiere además que la presencia de función endotelial alterada acompaña los casos de SAHOS: la hipoxia, la

inflamación o el estrés oxidativo inician un proceso de daño al endotelio, con reducción de los niveles de óxido nítrico (ON) y alteración de la vasodilatación.

El manejo con CPAP reduce el proceso de inflamación, evidenciado por la reducción de varios mediadores inflamatorios circulantes como moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), interleuquina 8 (IL-8) y proteína C reactiva (PCR) <sup>(16)</sup>.

Un sistema autonómico disfuncional ha sido asociado con la presencia de SAHOS. La hipoxia repetitiva debido al colapso de la VAS puede ser la causa de un sistema simpático hiperactivo. La desaturación durante los episodios de apnea/hipopnea lleva a incremento de la actividad simpática por micro-despertares nocturnos y fluctuaciones nocturnas en la producción de catecolaminas. Esto se ha demostrado por niveles aumentados de norepinefrina en plasma, elevada actividad neuromuscular simpática y variabilidad alterada de la frecuencia cardíaca en pacientes con SAHOS <sup>(15)</sup>. Hay evidencia disponible de que el manejo a largo plazo con CPAP resulta en mejoría significativa de estos índices autonómicos en pacientes con SAHOS (17). Se reporta también el aumento de la actividad simpática en pacientes con SAHOS no hipoxémico, aun durante las horas del día <sup>(18)</sup>.

El manejo con oxígeno reduce el tono simpático y la corrección de la hipoxia con oxígeno al 100% (no necesariamente CPAP) resulta en inactivación de quimiorreceptores, reduciendo la actividad simpática y normalizando los parámetros hemodinámicos <sup>(15)</sup>.

Se realizó un estudio con 70 niños roncadores referidos para evaluación de TRIS y 26 niños control saludables no roncadores, entre 3 a 12 años de edad. Se realizó polisomnografía nocturna y simultáneamente recolección de orina de 12 horas para cuantificar niveles de catecolaminas urinarias usando cromatografía líquida. Se midieron niveles de noradrenalina, adrenalina y dopamina, con valores ajustados para excreción de creatinina. El análisis de regresión lineal simple encontró asociaciones significativas entre niveles elevados de noradrenalina y la presencia de SAHOS ( $r = 0.32$ ,  $p < 0.001$ ) en los niños

estudiados. Asociaciones significativas también fueron encontradas entre adrenalina y mayores IAH ( $r = 0.27$ ,  $p < 0.05$ ). Los niveles de presión sanguínea sistólica y diastólica se asociaron en forma significativa con valores altos de adrenalina ( $r = 0.22$  y  $r = 0.20$  respectivamente,  $p < 0.05$  para ambos). El análisis multivariado reveló que solo el IAH fue un predictor significativo para niveles altos de noradrenalina ( $p = 0.001$ ). De forma similar, solo el IAH fue un predictor independiente significativo para niveles elevados de adrenalina ( $p = 0.05$ ). Este estudio demuestra que niveles elevados de catecolaminas urinarias nocturnas están relacionados con la severidad del SAHOS en niños. Estos datos indican que los niños con SAHOS tienen aumento del tono simpático que puede estar relacionado con las consecuencias cardiovasculares de la enfermedad. No se reportan valores de presión sistólica de la arteria pulmonar en estos pacientes <sup>(19)</sup>.

Otro estudio realizado en niños evalúa la relación entre TRIS y la presencia de hipertensión arterial sistémica. Se escogieron de forma aleatorizada niños escolares. Se observó una elevación significativa de la presión sanguínea sistólica asociada con el IAH  $\geq 1$  (2.9 mmHg), IAH  $\geq 3$  (7.1 mmHg) e IAH  $\geq 5$  (12.9 mmHg). La asociación entre SAHOS e hipertensión arterial sistémica continuó con significancia estadística después de ajustar los cálculos por edad, sexo, raza, índice de masa corporal, eficiencia del sueño, porcentaje de movimientos oculares rápidos y ronquido. Basados en estos resultados, este estudio sugiere que la presión arterial sistólica elevada está asociada en forma significativa con la presencia de SAHOS en niños entre 5 a 12 años de edad, aun después de ajustar por factores de confusión. Clínicamente los datos soportan un umbral de IAH  $\geq 5$  para el inicio de manejo específico de hipertensión arterial sistémica, tanto en forma preventiva como terapéutica <sup>(20)</sup>.

También se describen frecuentes episodios de incremento de presión sistólica de la arteria pulmonar durante el sueño en pacientes con SAHOS. No está claro si ocurre HAP durante el día en estos pacientes, quienes no tienen enfermedad pulmonar ni cardíaca asociada. La mayoría de estudios que han evaluado esta asociación han estimado la presión de la

arteria pulmonar por ecocardiografía, otros estudios han usado cateterismo cardiaco derecho como una medida más precisa <sup>(21)</sup>. En una serie de 220 pacientes adultos con SAHOS y IAH > 20, la HAP fue encontrada en el 17% de la población. Sin embargo, esta HAP fue leve en la mayoría de los casos y los pacientes que la desarrollaron eran obesos y presentaban hipoxemia e hipercapnia mientras estaban despiertos, muchos de ellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como enfermedad de base <sup>(22)</sup>.

Otras series más pequeñas de pacientes adultos con SAHOS pero sin historia clínica de EPOC, han reportado HAP durante el día en 20 a 42% de los casos <sup>(23)</sup>. Se incluyeron pacientes a quienes se les realizó cateterismo de la arteria pulmonar dentro de los 6 meses siguientes a la realización de polisomnografía en la cual se les diagnóstico SAHOS. Se analizaron 83 pacientes adultos, 70% con HAP. Posterior a un análisis multivariado se observó que la correlación de SAHOS e HAP fue elevada en los pacientes con índice de masa corporal > 26 kg/m<sup>2</sup> (p=0.08), género femenino (p=0.03), edad <49 años (p=0.02) y presión sistólica ventricular derecha de > 30 mmHg (p <0.001). La supervivencia a 1, 4 y 8 años para pacientes con HAP fue 93%, 75% y 43% comparada a 100%, 90% y 76% respectivamente para pacientes sin HAP. Los resultados de este estudio demuestran que generalmente la presencia SAHOS se asocia a HAP leve a moderada y que esta última es más frecuente en mujeres, edad menor, obesidad y desaturación nocturna, causando limitaciones funcionales e incremento de la mortalidad en pacientes con SAHOS <sup>(24)</sup>.

El mecanismo más probable para explicar la HAP asociada a TRIS es la hipoxemia. Sin embargo hay un debate acerca de cómo los TRIS puede ser causa primaria de HAP sostenida. La HAP asociada a SAHOS es generalmente leve y puede ser atribuida a una resistencia vascular pulmonar elevada. Estos pacientes tienen elevada la reactividad vascular pulmonar a la hipoxia, comparada con pacientes sin HAP. La evidencia más directa se plantea en estudios en los cuales el tratamiento del SAHOS con CPAP (presión positiva continua en la vía aérea) puede disminuir la presión de la arteria pulmonar durante el día <sup>(21)</sup>. Una explicación alternativa para el incremento en la prevalencia de

hipoxemia leve en pacientes con HAP es que esta se presenta como consecuencia de la remodelación vascular pulmonar en pacientes con SAHOS susceptibles a los efectos de la hipoxemia episódica nocturna y de la acidosis respiratoria. Esto ha sido documentado en habitantes de grandes alturas, escaladores, pacientes con enfermedad pulmonar crónica y desaturación nocturna y en sujetos normales que respiran mezcla gaseosa hipóxica. La información aportada por estos estudios sugiere que la presión de la arteria pulmonar se incrementa con el aumento en la altitud sobre el nivel del mar o la hipoxia alveolar<sup>(39)</sup>.

Un revisión sistemática hace referencia a 21 estudios controlados, una revisión sistemática y 4 meta-análisis, que han mostrado una reducción de la presión sanguínea de aproximadamente 2 mmHg con el uso de CPAP. Esta disminución de la presión sanguínea es significativa en términos de reducción del riesgo cardiovascular, cerebrovascular y muerte. Este efecto se ha demostrado principalmente en pacientes hipertensos previos y en aquellos con SAHOS más severo. Con lo anterior, los autores recomiendan que el tratamiento con CPAP está indicado en pacientes con SAHOS severo e hipertensión, aún en la ausencia de síntomas<sup>(25)</sup>.

#### **4.8. ECOCARDIOGRAMA**

El ecocardiograma es el estudio esencial, pues además de ayudar a cuantificar el grado de HAP, permite valorar la repercusión a nivel cardíaco en cuanto el crecimiento de cavidades y función ventricular y permite precisar la causa de hipertensión; además, se correlaciona bien con los hallazgos de cateterismo. En cuanto a la repercusión a nivel cardíaco, se encuentra crecimiento de cavidades derechas con hipertrofia del ventrículo derecho, dilatación del anillo, tronco y ramas pulmonares.

Para estimar el grado de HAP se han utilizado diferentes modalidades de la ecocardiografía: modo M, bidimensional y Doppler, incluyendo Doppler continuo y color. En el modo M se analiza la pendiente de la válvula pulmonar y la onda “a” que disminuyen

y tienden a desaparecer a medida que aumenta la presión pulmonar; sin embargo, esto es solamente cualitativo y por lo tanto, aunque se utilizó bastante, ya no es práctico porque hay métodos cuantitativos, además no es muy sensible. Otro parámetro que se midió y tiene alguna utilidad, aunque es poco sensible, es la relación entre el período preeyectivo y el período eyectivo (PPE/PE) que debe ser menor de 0,3. El bidimensional es muy útil porque además de ayudar a precisar la causa de la cardiopatía permite ver el crecimiento de las cavidades derechas y la dilatación del tronco y ramas de la pulmonar y a nivel del tabique interventricular se encuentra desplazamiento del tabique hacia la izquierda, lo cual altera la geometría ventricular izquierda comprometiendo el llenado ventricular izquierdo y el gasto cardíaco. Este fenómeno explica el edema pulmonar que puede ocasionar la HAP severa. Indudablemente la modalidad básica para el estudio de la HAP es el Doppler continuo y el Doppler color. Este último permite precisar los chorros regurgitantes de la válvula tricúspide y pulmonar que hace posible cuantificar la presión sistólica y diastólica pulmonar con base en la ecuación de Bernoulli. El valor obtenido da el gradiente a través de la válvula tricúspide; por lo tanto, para valorar la presión del ventrículo derecho que es igual a la presión sistólica pulmonar (siempre y cuando no exista estenosis pulmonar) debe agregarse la presión de la aurícula derecha que no es igual en el niño normal que en el niño con HAP, por lo que el valor obtenido hay que multiplicarlo por 1,23. Otro parámetro que se puede medir, sin que tenga una buena sensibilidad, es el tiempo de aceleración y su relación con el tiempo de eyección. Si hay defectos y la presión pulmonar está a nivel sistémico o suprasistémico, encontramos con el Doppler y el color cortocircuitos de tipo bidireccional o de derecha a izquierda, respectivamente, pero incluso puede no encontrarse cortocircuito por igualdad de presión, lo que lleva a que el defecto pase desapercibido; esto se debe tener muy en cuenta en el recién nacido a grandes alturas cuando aún no han bajado las resistencias pulmonares<sup>(38)</sup>.

## **5. OBJETIVOS Y PROPÓSITOS**

### **5.1. OBJETIVOS**

#### **5.1.1. OBJETIVO GENERAL**

- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes pediátricos con TRIS e HAP analizados en el laboratorio de sueño del Hospital Santa Clara e Instituto Somnomédica, de acuerdo a la presencia o ausencia de hipoxemia.

#### **5.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir los factores clínicos asociados a la presencia de TRIS e HAP.
- Describir las opciones terapéuticas utilizadas en los pacientes con TRIS e HAP.
- Establecer el comportamiento de la HAP en los pacientes con TRIS, después de un curso determinado de tratamiento (empleo de oxígeno suplementario, realización de cirugía de ferulización de VAS, utilización de sildenafil o uso de dispositivo de ventilación con presión positiva).

### **5.2. PROPÓSITO**

Generar evidencia que ayude a definir si el pronóstico de los pacientes con TRIS hipoxémicos difiere del de los pacientes con TRIS no hipoxémicos, en especial a lo referente al grado de resolución de la HAP, lo que eventualmente podría sugerir

estrategias terapéuticas diferenciales entre los dos grupos, como por ejemplo el uso de oxígeno suplementario ambulatorio.



## 6. METODOLOGÍA

### 6.1. DEFINICIÓN DE CASO

Paciente pediátrico con hipertensión arterial pulmonar (HAP) y trastorno respiratorio inducido por el sueño (TRIS).

- **Hipertensión arterial pulmonar (HAP):** Presencia de presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) mayor o igual a 30 mmHg en reposo en el ecocardiograma inicial, reportado en la historia clínica del paciente y realizado por cardiólogo pediatra. Clasificación de la HAP: leve (PSAP entre 30 y 44 mmHg), moderada (PSAP entre 45 y 69 mmHg) y severa (PSAP > 70 mmHg).
- **Trastorno respiratorio inducido por el sueño (TRIS):** Evidencia polisomnográfica de uno o más de los siguientes fenómenos: Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), apnea central o respiración de Cheyne-Stokes.
- **Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS):** En pacientes menores de 12 años, SAHOS se define como la presencia de uno o más eventos de apnea o hipopnea por cada hora de registro polisomnográfico. En pacientes mayores de 12 años, SAHOS se define como la presencia de 5 o más eventos de apnea o hipopnea por cada hora de registro polisomnográfico.
- **Apnea central:** Evidencia polisomnográfica de interrupción del flujo aéreo asociado a una ausencia de esfuerzo respiratorio.
- **Respiración de Cheyne-Stokes:** Presencia en la polisomnografía de oscilaciones periódicas en la amplitud de la ventilación.

- **Grupo A:** Paciente con TRIS e HAP con saturación promedio en tiempo total de sueño menor o igual a 85%, de acuerdo al reporte de polisomnografía.
- **Grupo B:** Paciente con TRIS e HAP con saturación promedio en tiempo total de sueño mayor a 85%, de acuerdo al reporte de polisomnografía.

## **6.2. DISEÑO**

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal, empleando un formulario predeterminado de 41 preguntas para recolectar la información de los pacientes con TRIS e HAP del laboratorio de sueño del Hospital Santa Clara y del Instituto Somnomédica. La variable exposición fue la hipoxemia en el estudio polisomnográfico inicial, según la definición previamente descrita. Se registró la variable desenlace como variación en la severidad de la hipertensión pulmonar al término del seguimiento. Los datos fueron transcritos por duplicado a una base de datos de Excel, para luego confrontar las bases y corregir las inconsistencias.

### **6.2.1. POBLACIÓN Y DISEÑO MUESTRAL**

La información fue extraída de las historias clínicas de los pacientes pediátricos y adolescentes hasta los 18 años, quienes asistieron a la consulta externa de neumología pediátrica o de pediatría del Hospital Santa Clara, a quienes se les realizó polisomnografía en el laboratorio de sueño del mismo hospital o en el Instituto de sueño Somnomédica en Bogotá, desde el 29 de octubre de 2009 hasta el 16 de enero de 2012.

## **6.3. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD**

### **6.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de TRIS realizado mediante estudio polisomnográfico en el Laboratorio de Sueño del Hospital Santa Clara.

- Diagnóstico de HAP en estudio ecocardiográfico registrado en la historia clínica o en reporte de polisomnografía del Laboratorio de Sueño del Hospital Santa Clara.

### **6.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Ausencia de cifras de presión sistólica de la arteria pulmonar en los reportes de la historia clínica.

### **6.4. HIPÓTESIS**

La hipoxemia, definida como saturación promedio menor o igual a 85% en tiempo total de sueño, es una variable que condiciona parcialmente el desenlace clínico de la HAP. De esta manera, los pacientes con TRIS pueden tener características diferenciales según reporten la presencia o no de hipoxemia, determinando como variable de resultado la variación en la categoría de severidad de HAP. La hipótesis de este trabajo plantea entonces que los pacientes menores de edad con TRIS presentan características diferenciales en cuanto al comportamiento de la HAP después de un curso determinado de tratamiento, dependiendo de la presencia o no de hipoxemia al momento de la captación.

### **6.5. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se procedió a realizar un análisis univariado de cada una de las variables que se describieron en términos de medidas de tendencia central y de dispersión, para las variables cuantitativas, y en términos de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se realizó análisis bivariado para determinar asociación se realizó mediante pruebas de comparación de medias o medianas, según distribución normal de las variables en los grupos a comparar, y mediante Chi cuadrado para comparar proporciones

en las variables categóricas. El procesamiento de la información se realizó en SPSS versión 15.0, tomando un error tipo I de 0.05.

## **6.6. COMPONENTE ÉTICO**

Los investigadores se comprometieron a guardar reserva, privacidad y confidencialidad de la información obtenida en las historias clínicas. El presente trabajo corresponde a una investigación sin riesgo, según lo establece el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993. El componente ético se siguió según los lineamientos establecidos en dicha Resolución y el protocolo de investigación fue sometido a evaluación y aprobación por el Comité de Ética del Hospital Santa Clara. Posteriormente y con el código de aprobación por parte del Comité de Ética, se inició la recolección de la información de las historias clínicas y de los polisomnogramas realizados. Se mantuvo en confidencialidad el nombre del paciente, escribiendo las siglas del nombre y apellido en el formato de recolección de la información y en un formato aparte solo conocido por los investigadores principales, el nombre completo del paciente.

## **6.7. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

A todos los pacientes candidatos para ser incluidos en el estudio se les realizó el diligenciamiento del instrumento de recolección, evaluando las características demográficas (fecha de nacimiento, sexo), clasificación y categorización del TRIS (SAHOS, apnea central o patrón de Cheyne-Stokes), características polisomnográficas (índice de apnea-hipopnea, saturación promedio en tiempo total de sueño), categorización de la hipertensión pulmonar en el primero y segundo ecocardiograma; presencia de comorbilidades (asma, displasia broncopulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, rinitis alérgica, fibrosis quística, bronquiolitis constrictiva, síndrome de Down, cardiopatía congénita de alto flujo, enfermedad del colágeno, malformación cráneo-facial, infección por VIH, prematurez, hipertrofia de adenoides o de amígdalas o mucopolisacaridosis) y

finalmente las opciones terapéuticas para la ferulización de la vía aérea superior o manejo de hipertensión pulmonar (cirugía de vía aérea superior, empleo de dispositivos de ventilación con presión positiva, empleo de oxígeno suplementario o uso de sildenafil). La recolección de la información y evaluación inicial se realizó por parte de los investigadores principales.

#### **6.7.1. INSTRUMENTOS A UTILIZAR**

Se empleó una ficha por cada paciente en la cual se diligenciaron los espacios correspondientes a cada variable (anexo 1), cumpliendo con las normas éticas de confidencialidad.

#### **6.8. FUENTES DE INFORMACIÓN**

La información fue obtenida mediante revisión individualizada de las polisomnografías y de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio entre octubre de 2009 y enero de 2012, por parte de los residentes de segundo año de neumología pediátrica de la Universidad El Bosque, con el aval de la división de investigaciones del Hospital Santa Clara y la dirección científica del instituto de sueño Somnomédica en Bogotá.

#### **6.9. FORMATO PARA RECOLECTAR LA INFORMACIÓN**

Ver anexo 1.

#### **6.10. DEFINICIÓN DE VARIABLES**

Ver anexo 2.

## 7. RESULTADOS

Se encontraron 129 pacientes menores de 18 años en los reportes de polisomnografías del Hospital Santa Clara y del Instituto Somnomédica, de los cuales 117 pacientes (90,6%) con TRIS presentaron un índice de apnea-hipopnea  $\geq 1$ . Posteriormente se revisaron las historias clínicas de estos 117 pacientes; de ellos, 47 (40,1%) no presentaban la información suficiente para diligenciar en forma completa el instrumento de recolección de la información o no se registraban las cifras de PSAP o el grado de HAP en el primer ecocardiograma. Finalmente, se incluyeron en el estudio 68 pacientes (52,7%) con TRIS e HAP que cumplieron con los criterios de inclusión y carecieron de criterios de exclusión.

Del total de 68 pacientes incluidos en el estudio, 9 (13,2%) se clasificaron en el grupo A (con saturación promedio en tiempo total de sueño menor o igual a 85%), y los restantes 59 pacientes (86,7%) en el grupo B (con saturación promedio en tiempo total de sueño mayor a 85%).

Respecto a las características demográficas de los 68 pacientes incluidos, 38 (56%) pertenecen al género masculino, y 30 (44%) al género femenino. La edad promedio de los pacientes al ingreso al estudio fue de 8,1 ( $\pm 4,76$ ) años, sin lograr establecerse diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos analizados ( $P = 0,30$ ) (tabla 1).

Respecto al reporte de SAHOS en la polisomnografía, esta se reportó en 51 (75%) pacientes; y se clasificó como leve en 31 (45,6%), moderada en 11 (16,2%) y severa en 9 (13,2%) pacientes. Del total de pacientes, la cuarta parte ( $n=17$ ) no presentaron evidencia de SAHOS en la polisomnografía. Considerando únicamente los pacientes con SAHOS, el 60,8% de ellos fueron clasificados como SAHOS leve. Si se comparan los grupos A y B, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en relación a la clasificación de SAHOS leve, moderado o severo o a la ausencia de reporte de SAHOS en la polisomnografía (tabla 1).

Variable	Grupo A n=9 (%)	Grupo B n=59 (%)	Valor de p
<b>Edad</b>			
Mediana (meses) [rango intercuartílico]	15.01 [9,81-20,21]	51,64 [41,4-61,8]	0,306
Género (masculino/femenino)	5 / 4	33 / 26	0.983
<b>SAHOS</b>			0,295
Leve	3 (33,3)*	28 (47,4)*	0,428
Moderado	1 (11,1)	10 (16,9)	0,658
Severo	3 (33,3)	6 (10,1)	0,056
Sin evidencia de SAHOS	2 (22,2)	15 (25,4)	0,836
<b>Apnea central</b>			0,552
Leve	4 (44,4)	30 (50,8)	0,720
Moderada	0	5 (8,5)	0,364
Severa	0	3 (5,1)	0,489
Sin evidencia de apnea central	5 (55,6)	21 (35,6)	0,251
Patrón de Cheyne Stokes (% Presente)	0	3 (5,1)	0,489
<b>Nivel de HAP en el primer ecocardiograma</b>			0,029**
Leve	2 (22,2)	34 (57,6)	0,047
Moderado	5 (55,6)	23 (39,0)	0,347
Severo	2 (22,2)	2 (3,4)	0,025
<b>Nivel de HAP en el segundo ecocardiograma</b>			0,798
Leve	7 (77,8)	47 (79,7)	0,896
Moderado	2 (22,2)	8 (13,6)	0,494
Severo	0	3 (5,1)	0,489
Sin evidencia de HAP	0	1 (1,7)	0,694
<b>Índice de apnea/hipopnea</b>			0,577
Mediana [rango intercuartílico]	5,6 [4,4-6,8]	4,6 [3,4-5,8]	
<b>Presencia de comorbilidades</b>			
Asma (% Positivos)	2 (22,2)	33 (55,9)	0,059

Mucopolisacaridosis (% Positivos)	2 (22,2)	1 (1,7)	0,005**
Hipertrofia de adenoides (% Positivos)	5 (55,6)	30 (50,8)	0,792
Hipertrofia de amígdalas (% Positivos)	4 (44,4)	30 (50,8)	0,720
Antecedente prematuridad (% Positivos)	5 (55,6)	21 (35,6)	0,251
Infección por VIH (% Positivos)	0	0	-
Malformación craneofacial (% Positivos)	4 (44,4)	7 (11,9)	0,013**
Colagenopatía (% Positivos)	0	1 (1,7)	0,694
Displasia broncopulmonar (% Positivos)	2 (22,2)	7 (11,9)	0,393
Rinitis (% Positivos)	6 (66,7)	39 (66,1)	0,973
Enfermedad intersticial (% Positivos)	0	0	-
Bronquiolitis constrictiva (% Positivos)	0	3 (5,1)	0,489
Fibrosis quística (% Positivos)	0	0	-
Síndrome de Down (% Positivos)	3 (33,3)	13 (22,0)	0,457

Tabla 1: Resumen descripción de los grupos A y B.

\* Datos presentados como frecuencia (porcentaje) según el total de SAHOS en cada grupo de exposición,

\*\* Valor de  $p < 0,05$ . SatO<sub>2</sub>: saturación promedio de oxígeno en tiempo total de sueño. HAP: hipertensión arterial pulmonar. TRIS: trastornos respiratorios inducidos por el sueño. SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. DS: desviación estándar. RIC: rango intercuartílico.

Respecto a la presencia de apnea central, esta se reportó en 42 (61,7%) pacientes; y se clasificó como leve en 34 (50,0%), moderada en 5 (7,4%) y severa en 3 (4,4%) pacientes. Del total de pacientes, 26 (38,2) no presentaron evidencia de apnea central en la polisomnografía. Considerando únicamente los pacientes con apnea central, el 75,7% de ellos fueron clasificados como apnea central leve. El 36,7% del total de pacientes presentaron formas mixtas de TRIS (SAHOS y apnea central). El patrón de Cheyne-Stokes se presentó en 3 (4,4%) pacientes. Si se comparan los grupos A y B, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en relación a la clasificación de apnea central leve, moderada o severa o a la ausencia de reporte de apnea central en la polisomnografía (tabla 1).



Respecto a clasificación de la HAP en el primer ecocardiograma, esta se clasificó como leve en 36 (52,9%), moderada en 28 (41,2%) y severa en 4 (5,9%) pacientes.

Si se comparan los grupos A y B, se encuentra diferencia estadísticamente significativa en relación a la clasificación de la HAP en leve, moderada o severa en la primera ecocardiografía (tabla 1).

El índice de apnea/hipopnea (IAH) encontrado en los pacientes presentó una media de 11,5 ( $\pm$  25,59), y se observó una media de 91% ( $\pm$  4,01%) para la saturación promedio en tiempo total de sueño. Considerando la totalidad de pacientes, la comorbilidad encontrada con mayor frecuencia fue rinitis alérgica, hallada en 45 (66,2%) pacientes. Ningún paciente presentó antecedente de fibrosis quística, infección por VIH o enfermedad pulmonar intersticial (tabla 2).

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Asma	35	51,5
Displasia broncopulmonar	9	13,2
Enfermedad intersticial	0	0,0
Rinitis	45	66,2
Bronquiolitis constrictiva	3	4,4
Fibrosis quística	0	0,0
Síndrome de Down	16	23,5
Enfermedad de colágeno	1	1,5
Malformación craneofacial	11	16,2
Infección por VIH	0	0,0
Prematurez	26	38,2
Hipertrofia de amígdalas	34	50,0
Hipertrofia de adenoides	35	51,5
Mucopolisacaridosis	3	4,4

Tabla 2. Comorbilidades en el total de pacientes.

Si se comparan los grupos A y B, se encuentra diferencia estadísticamente significativa en relación al antecedente explícito de malformación craneofacial y antecedente de mucopolisacaridosis (tabla 1). Respecto a la presencia o ausencia de otras comorbilidades, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al antecedente de asma, rinitis alérgica, displasia broncopulmonar, bronquiolitis constrictiva, síndrome de Down, enfermedad de colágeno, prematurez, hipertrofia de amígdalas e hipertrofia de adenoides al comparar los dos grupos (tabla 1).

De los 68 pacientes analizados, 36 (52,9%) presentaron algún tipo de cardiopatía congénita de alto flujo pulmonar; de los cuales, la comunicación interauricular (CIA) se encontró en 14 (20,6%), los defectos combinados con cortocircuito de izquierda a derecha en 10 (14,7%), ductus arterioso persistente en 5 (7,4%), comunicación interventricular en 5 (5,9%), y retorno venoso anómalo, transposición de grandes arterias y otras cardiopatías de alto flujo, cada una de ellas presente en solo 1 (1,5%) paciente. 32 (47,1%) pacientes no presentaron evidencia de cardiopatía congénita.

Si se comparan los grupos A y B, se encuentra diferencia estadísticamente significativa en relación a la clasificación de cardiopatía congénita de alto flujo o a la ausencia de reporte de cardiopatía congénita (tabla 3). De total de 68 niños incluidos, 30 (50,8%) no presentan cardiopatía congénita de alto flujo ni hipoxemia; en ellos, la patología asociada más frecuente fue rinitis alérgica, presente en 18 (60%) pacientes (tabla 4).

	Grupo A (%)	Grupo B (%)	Valor de p
Sin cardiopatía	2 (22,2)	30 (50,8)	0,109
CIA	1 (11,1)	13 (22,0)	0,450
CIV	0 (0,0)	4 (6,8)	0,010
DAP	0 (0,0)	5 (8,5)	0,421
Retorno venoso anómalo	1 (11,1)	0 (0,0)	0,364
Defectos combinados con cortocircuito de izquierda a derecha	4 (44,4)	6 (10,2)	0,007
Transposición de grandes arterias	1 (11,1)	0 (0,0)	0,010
Otras	0 (0,0)	1 (1,7)	0,694
<b>Total</b>	<b>9 (100,0)</b>	<b>59 (100,0)</b>	<b>0,002</b>

Tabla 3. Distribución de la clasificación de cardiopatía congénita de alto flujo en los grupos A y B. Valor de p 0,002. CIA: comunicación interauricular. CIV: comunicación interventricular. DAP: ductus arterioso persistente.

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Rinitis	18	60,0
Asma	17	56,6
Hipertrofia de amígdalas	15	50,0
Hipertrofia de adenoides	13	43,3
Prematurez	10	33,3
Displasia broncopulmonar	3	10,0
Malformación craneofacial	3	10,0
Bronquiolitis constrictiva	1	3,3
Enfermedad del colágeno	1	3,3
Mucopolisacaridosis	1	3,3
Enfermedad intersticial	0	0,0
Fibrosis quística	0	0,0
Síndrome de Down	0	0,0
Infección por VIH	0	0,0

Tabla 4. Comorbilidades en los pacientes sin cardiopatía de alto flujo ni reporte de hipoxemia.

En relación a los tratamientos recibidos, se empleó oxígeno suplementario en 59 (86,8%) pacientes, de los cuales solo 11 (16,1%) lo utilizó en forma permanente. La duración de empleo de oxígeno suplementario tuvo una media de 30,6 ( $\pm 26,03$ ) días. Sildenafil fue empleado en 9 (13,2%) pacientes y ningún niño incluido reportó utilización de dispositivo de ventilación con presión positiva. Se realizó cirugía de ferulización de la vía aérea superior en 8 (11,8%) pacientes.

Si se comparan los grupos A y B, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en relación a la utilización de oxígeno suplementario (tabla 5). Sin embargo, dentro de los pacientes con empleo de oxígeno suplementario, si se encuentra diferencia estadísticamente significativa analizar los dos grupos respecto su utilización permanente o no permanente (tabla 6).

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Grupo A</b>	Con empleo de O2 suplementario	9	100%
	Sin empleo de O2 suplementario	9	15,3
<b>Grupo B</b>	Con empleo de O2 suplementario	50	84,7
	Total	59	100,0

Tabla 5. Distribución del empleo de oxígeno suplementario en los grupos A y B. Valor de p 0,208. O2: oxígeno.

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Grupo A</b>	Empleo no permanente de O2 suplementario	4	44,4
	Empleo permanente de O2 suplementario	5	55,6
<b>Grupo B</b>	Empleo no permanente de O2 suplementario	44	74,6
	Empleo permanente de O2 suplementario	6	10,2
	Sin empleo de O2 suplementario	9	15,3

Tabla 6. Distribución del empleo de oxígeno suplementario permanente o no permanente en los grupos A y B. Valor de p 0,002. O2: oxígeno.

Si se comparan los grupos A y B, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa en relación al antecedente de cirugía de ferulización de vía aérea superior (tabla 7); sin embargo, si se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en relación a la utilización de sildenafil (tabla 8).

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Grupo A</b>	Sin antecedente de cirugía de ferulización de vía aérea	8	88,9
	Con antecedente de cirugía de ferulización de vía aérea	1	11,1
<b>Grupo B</b>	Sin antecedente de cirugía de ferulización de vía aérea	52	88,1
	Con antecedente de cirugía de ferulización de vía aérea	1	11,9

Tabla 7. Distribución del antecedente de cirugía de ferulización de vía aérea superior en los grupos A y B. Valor de p 0,948.

		Frecuencia	Porcentaje
<b>Grupo A</b>	Sin antecedente de empleo de sildenafil	5	55,6
	Con antecedente de empleo de sildenafil	4	44,4
<b>Grupo B</b>	Sin antecedente de empleo de sildenafil	5	91,5
	Con antecedente de empleo de sildenafil	4	8,5

Tabla 8. Distribución del antecedente de empleo de sildenafil en los grupos A y B. Valor de p 0,003.

Se consideró mejoría de la HAP si los pacientes descendieron de la categoría de la HAP o si esta desapareció. Se consideró no mejoría de la HAP si los pacientes ascendieron en la categoría de la HAP o si la categoría permaneció igual.

En el grupo de pacientes que presentaron mejoría de la HAP (n=23), no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes del grupo A comparados con los del grupo B. De igual forma, en el grupo de pacientes que no presentaron mejoría de la HAP (n=45), no se observó diferencia estadísticamente significativa al comparar los dos grupos de TRIS (tabla 9).

Mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma	Grupo A	Porcentaje	Grupo B	Porcentaje	Total
Si	5	21,7	18	78,3	23
No	4	8,9	41	91,1	45
Total	9	13,2	59	86,8	68

Tabla 9. Relación mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma con clasificación de TRIS. Valor de p 0,139.

No fue posible establecer diferencia estadísticamente significativa al analizar la mejoría o no de la HAP en el segundo ecocardiograma, cuando se consideraron los pacientes con o sin antecedente de cirugía de ferulización de VAS (tabla 10).

Mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma	Sin antecedente de cirugía de ferulización	Porcentaje	Con antecedente de cirugía de ferulización	Porcentaje	Total
Si	19	82,6	4	17,4	23
No	41	91,1	4	8,9	45
Total	60	88,2	8	11,8	68

Tabla 10. Relación mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma con antecedente de cirugía de ferulización de la vía aérea superior. Valor de p 0,303.

Al analizar la mejoría o no de la HAP en el segundo ecocardiograma, se logró identificar diferencias estadísticamente significativas cuando se consideraron los grupos con o sin antecedente de administración de oxígeno suplementario (tabla 11).

Mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma	Sin antecedente de oxígeno suplementario	Porcentaje	Con antecedente de oxígeno suplementario	Porcentaje	Total
Si	0	0,0	23	100,0	23
No	9	20,0	36	80,0	45
Total	9	13,2	59	86,8	68

Tabla 11. Relación mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma con antecedente de utilización de oxígeno suplementario. Valor de p 0,021.

Al hacer el análisis estratificado de la asociación entre la mejoría de la HAP y la presencia o ausencia de hipoxemia, según la realización de cirugía de ferulización de VAS (tabla 12), empleo de oxígeno suplementario (tabla 13) y empleo de sildenafil (tabla 14), se

encuentra que la presencia o ausencia de estas tres últimas variables no afecta dicha asociación.

Cirugía VAS					Valor de p
		Grupo A	Grupo B	Total	
No	Con mejoría de HAP	4	15	19	0,25
	Sin mejoría de HAP	4	37	41	
	Total	8	52	60	
Si	Con mejoría de HAP	1	3	4	1,0
	Sin mejoría de HAP	0	4	4	
	Total	1	7	8	

Tabla 12. Relación mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma con antecedente de cirugía de ferulización de vía aérea superior, en los grupos A y B. VAS: vía aérea superior. HAP: hipertensión arterial pulmonar. TRIS: trastornos respiratorios inducidos por el sueño.

Oxígeno suplementario					Valor de p
		Grupo A	Grupo B	Total	
No	Con mejoría de HAP	0	0	0	NC
	Sin mejoría de HAP	0	9	9	
	Total	0	9	9	
Si	Con mejoría de HAP	5	18	23	0,29
	Sin mejoría de HAP	4	32	36	
	Total	9	50	59	

Tabla 13. Relación mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma con antecedente de empleo de oxígeno suplementario, en los grupos A y B. HAP: hipertensión arterial pulmonar. TRIS: trastornos respiratorios inducidos por el sueño. NC: no calculable.



				Valor de p	
Sildenafil			Total		
	Grupo A	Grupo B			
No	Con mejoría de HAP	2	17	19	0,65
	Sin mejoría de HAP	3	37	40	
	Total	5	54	59	
Si	Con mejoría de HAP	3	1	4	0,21
	Sin mejoría de HAP	1	4	5	
	Total	4	5	9	

Tabla 14. Relación mejoría de la HAP en el segundo ecocardiograma con antecedente de empleo de sildenafil, en los grupos A y B. HAP: hipertensión arterial pulmonar. TRIS: trastornos respiratorios inducidos por el sueño.

## 8. DISCUSIÓN

El presente trabajo aporta información relacionada con las características demográficas de los pacientes con TRIS e HAP en el laboratorio de sueño del Hospital Santa Clara y el Instituto Somnomédica de Bogotá, Colombia; además, realiza una descripción de comorbilidades que pueden condicionar la presencia de fenómenos obstructivos de la vía aérea superior (VAS) o HAP en los pacientes incluidos. Finalmente, se describen las características diferenciales del comportamiento de la HAP después de un curso determinado de tratamiento (oxígeno suplementario, sildenafil o cirugía de ferulización de la VAS), haciendo la comparación entre los pacientes con TRIS hipoxémico (grupo A) y no hipoxémico (grupo B) en el momento de la captación.

En nuestro estudio se observó una media de 8,1 años para la edad en el momento de la captación, lo cual supera sutilmente lo reportado por Chang Kyu y colaboradores <sup>(1)</sup>. Respecto a la distribución por géneros en los grupos A y B, no se encontró diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a los reportes de polisomnografía (PSG), se encontró en nuestro estudio saturación promedio en tiempo total de sueño con media de 91%, mientras que el estudio de Marcus reporta una media de 98% <sup>(35)</sup>. Respecto al índice de apnea-hipopnea (IAH) nuestro estudio presentó una media de 11,5, sin poderse establecer diferencias estadísticamente significativas cuando se comparaban los grupos A y B. El estudio de Marcus realizó una diferenciación entre los pacientes tratados con oxígeno (O<sub>2</sub>) por cánula nasal a 1 litro/minuto o con aire ambiental administrado por el mismo método. Se observó una media del IAH de 10,9 en el grupo con O<sub>2</sub> y de 13,3 en el grupo con aire ambiental <sup>(35)</sup>. Hay que tener en cuenta que en este trabajo se excluyeron pacientes con alteraciones neurológicas, asma o historia de cirugía previa en VAS; tampoco se incluyeron los lactantes menores de 1 año, por lo que no es posible realizar comparaciones confiables entre los dos estudios.

La prevalencia del SAHOS en pediatría tiene dos períodos pico. El primer pico ocurre en niños desde los 2 a 8 años de edad, con la presencia de tejido adenoamigdalino grande, momento en que el tejido linfoide del anillo de Waldeyer es mayor en relación al tamaño de la vía aérea; y el segundo pico ocurre durante la adolescencia, relacionado con ganancia de peso <sup>(1)</sup>. No se han observado diferencias de género entre niños prepuberales, algunos reportes indican mayor prevalencia en niños que niñas durante la adolescencia.

La obstrucción mecánica de la VAS debido a hipertrofia adenotonsilar puede generar complicaciones cardiopulmonares asociadas a hipercapnia, hipoxemia y vasoconstricción de la arteria pulmonar. En sus formas severas, la hipertrofia adenotonsilar puede precipitar falla ventricular derecha, cor pulmonale, retraso del crecimiento o eventualmente la muerte <sup>(27)</sup>. Tatlipinar y colaboradores reportaron elevación de la presión media de la arteria pulmonar en niños con hipertrofia adenotonsilar. Mimian y colaboradores documentaron la recuperación completa de los síntomas de HAP secundaria a hipertrofia adenotonsilar, posterior a la realización de adenotonsilectomía <sup>(28)</sup>. En nuestro estudio se encontró diferencia estadísticamente significativa en la categorización de la HAP como leve, moderada o severa en el primer ecocardiograma, cuando se realizó la comparación entre los grupos A y B. Sin embargo, no se logró diferencia con significancia estadística cuando se compararon los resultados de la segunda ecocardiografía, haciendo la misma división entre los pacientes.

En pacientes con SAHOS, la hipoxemia puede estar limitada a períodos de sueño. Esto plantea la discusión respecto a la hipoxemia nocturna como causante de HAP. Se ha encontrado en diferentes series que los pacientes con SAHOS tienen incrementada la actividad simpática <sup>(29)</sup>. En ellos se genera elevación de la presión negativa intratorácica debido a los esfuerzos repetitivos diafragmáticos en contra de la oclusión de la VAS. Esta presión negativa tiene un efecto directo sobre el corazón (incremento de la poscarga

cardíaca, aumento del retorno venoso y desplazamiento hacia la izquierda del septo intracardíaco). De igual manera, hay evidencia de disfunción endotelial en pacientes con SAHOS: incremento de la endotelina 1, descenso en la biodisponibilidad de óxido nítrico, elevación de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y la interleuquina 6, entre otras. Sin embargo, no todos los pacientes con TRIS desarrollan HAP. La prevalencia de la HAP en pacientes con apnea del sueño puede variar desde 9% hasta 48%. La verdadera prevalencia no está clara debido a los diferentes métodos que han sido usados para definir HAP <sup>(29)</sup>. Aun no está claro el papel que juega la hipoxemia asociada a TRIS en el desarrollo de HAP. La HAP en pacientes con apnea del sueño es típicamente leve y suele tener mayor respuesta a la corrección de la hipoxemia. La hipoxemia prolongada puede generar remodelación en los vasos pulmonares mediante mecanismos humorales ya descritos, lo cual supone un incremento significativo de la presión de la arteria pulmonar y falla del ventrículo derecho. Los factores de susceptibilidad genética que pueden predisponer a ciertos pacientes con TRIS al desarrollo de HAP severa todavía son materia de investigación <sup>(29)</sup>.

Es difícil determinar la prevalencia de SAHOS en pediatría debido a que no existen estudios epidemiológicos amplios. Los estudios realizados utilizando la PSG como método diagnóstico constan de pocos casos y siempre en población seleccionada. Las series más numerosas se basan en la aplicación de cuestionarios clínicos de difícil aceptación por su baja especificidad y sensibilidad. Dependiendo de la procedencia, de los criterios diagnósticos, (PSG o características clínicas), del rango de edad de la muestra y de los puntos de corte del índice apnea-hipopnea (IAH), la cifra varía entre el 0.7% del estudio de Ali <sup>(30)</sup> y el 10.3% del estudio de Redline <sup>(4)</sup>, aunque en la literatura médica se refiere de manera generalizada una prevalencia en torno al 2% (0.7-3%) de niños con SAHOS.

Todos los síndromes con alteraciones craneofaciales (compuestos por glosoptosis, retrognatia, alteraciones palatinas y cualquier anomalía que modifique la VAS) constituyen

factores de riesgo para el desarrollo de SAHOS (síndrome de Pierre Robin, síndrome de Treacher-Collins, síndrome de Apert, trisomía 21, etc.). En niños con síndrome de Down más de la mitad de los mismos presentan SAHOS <sup>(32)</sup>. En nuestro estudio, el síndrome de Down estuvo presente en el 23,5% del total de pacientes con TRIS e HAP. Llama la atención la presencia de malformaciones craneofaciales (16,2%) y mucopolisacaridosis (4,4%) del total de pacientes analizados; en ellos, se observó diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los grupos A y B.

El presente trabajo revela un 50% del total de pacientes con apnea central leve; además el 36,7% presentaron formas mixtas de TRIS (SAHOS y apnea central). El síndrome de la apnea central del sueño se caracteriza por la presencia de apneas que no se acompañan de esfuerzo ventilatorio. La presencia de apneas centrales únicas no es frecuente. En la mayoría de los enfermos suelen encontrarse apneas obstructivas y mixtas. Esto sugiere que los mecanismos patogénicos de los diferentes tipos de apneas pueden ser, al menos en parte, comunes. De hecho, en las apneas centrales se ha descrito un colapso parcial de la VAS <sup>(33)</sup>.

La presencia de procesos respiratorios crónicos en vías aéreas altas o bajas, especialmente rinitis y asma, constituye un factor a tener en cuenta en pacientes con TRIS e HAP. En el presente trabajo, la rinitis alérgica se presentó en el 66,2% del total de pacientes, y cerca de la mitad de los casos tenía antecedente de asma. Redline y colaboradores <sup>(4)</sup> encontraron que el 28% de los pacientes con IAH mayor a 10 tenían antecedente de asma. En nuestro trabajo es llamativa la presencia de un grupo de pacientes con TRIS e HAP pero sin evidencia de hipoxemia ni reporte de cardiopatía congénita de alto flujo (n=30). En ellos, se plantea la necesidad de investigar a profundidad el origen de la HAP en ausencia de hiperflujo pulmonar o vasoconstricción hipóxica de la arteria pulmonar. De este grupo de 30 pacientes, las comorbilidades encontradas con mayor frecuencia fueron precisamente rinitis alérgica (n=18) y asma (n=17).

El tratamiento de elección en la mayoría de los casos de SAHOS consiste en la amigdalectomía con adenoidectomía. El SAHOS constituye una indicación de amigdalectomía absoluta<sup>(31)</sup>. En nuestro estudio, cerca del 11% de los pacientes del grupo A presentaron antecedente de cirugía de ferulización de VAS; mientras que el 12% de los pacientes del grupo B tuvieron historia de este tipo de procedimientos. Respecto a la mejoría de la HAP relacionado con el antecedente de cirugía de ferulización de la VAS, nuestro estudio no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos analizados (tabla 10). Llama la atención la mayor proporción de pacientes con mejoría de la HAP sin haberse practicado cirugía de ferulización (82,6%), comparado con aquellos que si tenían antecedente de cirugía y mejoraron su HAP (17,4%).

El oxígeno suplementario puede ser útil en algunos niños en los que otros tratamientos no han tenido éxito, por ejemplo, en aquellos pacientes que permanecen con síntomas de obstrucción continua de la VAS después de la adenoamigdalectomía y no toleran el CPAP. Aunque el oxígeno suplementario es empleado algunas veces en forma empírica en niños con SAHOS antes de la realización de amigdalectomía o adenoidectomía, o en aquellos pacientes con SAHOS persistente después de dichos procedimientos, el efecto del oxígeno suplementario durante el sueño en niños con SAHOS aun no ha sido completamente estudiado<sup>(35)</sup>. Los estudios que evalúan los efectos del oxígeno suplementario en adultos con SAHOS presentan resultados contradictorios; en la mayoría se documenta incremento en la saturación de oxígeno y mayor duración de la apnea obstructiva, sin aumento en la frecuencia de la apnea<sup>(35)</sup>. Como la fisiopatología, presentación clínica y tratamientos del SAHOS en niños difieren a los de los adultos, los efectos del oxígeno suplementario en población infantil también pueden ser diferentes.

A pesar de que el oxígeno suplementario suprime los episodios de desaturación asociado a SAHOS, no resuelve la obstrucción subyacente. Además, la terapia con oxígeno puede agravar la hipercapnia presente en algunos pacientes adultos debido a la supresión del centro ventilatorio y la depresión del tono neuromotor de la VAS. A diferencia de los adultos, los niños con SAHOS tienen intacto el centro ventilatorio, además presentan apneas menos prolongadas cuando respiran con oxígeno suplementario <sup>(34)</sup>. La administración de oxígeno suplementario puede mejorar las alteraciones del sueño mediante varios mecanismos. Puede revertir la depresión del sistema nervioso central por hipoxemia, disminuir la fatiga de los músculos ventilatorios y estabilizar el sistema respiratorio por disminución en la oscilación en la ventilación <sup>(35)</sup>. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al antecedente de oxígeno suplementario entre los grupos A y B; sin embargo, vale la pena destacar la diferencia con significancia estadística hallada entre los dos grupos cuando se analizó el empleo de oxígeno suplementario en forma permanente o intermitente. La administración de oxígeno suplementario no ha presentado resultados objetivos respecto a la variación de la somnolencia diurna o a la HAP en adultos <sup>(36)</sup>; además, no se han desarrollado estudios similares en pediatría que traten de evaluar estos desenlaces. En el presente trabajo llama la atención la diferencia estadísticamente significativa hallada en los pacientes sin mejoría de HAP cuando se comparó la presencia o ausencia de oxígeno suplementario (tabla 11). Si bien en ambos grupos, con y sin mejoría de HAP, hay predominio de la población con uso de oxígeno suplementario, dicha herramienta no puede ser considerada como el determinante exclusivo de la evolución favorable o desfavorable de la HAP, a expensas de factores de confusión que afecta la relación entre empleo de oxígeno y mejoría de la HAP. Al analizar el efecto del uso de oxígeno suplementario, cirugía de ferulización de VAS o empleo de sildenafil, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos A y B, relacionada con la mejoría o no de la HAP. El pequeño tamaño de muestra de nuestro trabajo afecta considerablemente este análisis.

El presente estudio presenta un total de 9 pacientes con antecedente de empleo de sildenafil, encontrándose diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los grupos A y B. La fosfodiesterasa tipo 5 es particularmente abundante en la vasculatura pulmonar de los pacientes con HAP severa; su inhibición mediante sildenafil oral se recomienda en los pacientes postoperatorios de cirugía cardiovascular, especialmente durante el retiro de óxido nítrico inhalado (recomendación clase I, nivel de evidencia B). Las guías de manejo propuestas por Fraisse y colaboradores no establecen la eficacia de un tratamiento prolongado con sildenafil en la HAP crónica en pediatría (recomendación clase IIb, nivel de evidencia C) <sup>(37)</sup>.

Una limitación importante en el presente estudio fue la escasa muestra de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Esta limitante afectó en forma considerable la posibilidad de realizar comparaciones equiparables entre los grupos A y B. De igual forma, no fue posible incluir el valor del índice de masa corporal dentro del listado de variables, debido a la ausencia de la talla en muchas historias clínicas en el momento de la consulta. Por este motivo, no se tuvo en cuenta la variable obesidad dentro de las comorbilidades en los pacientes con TRIS e HAP.



## 9. CONCLUSIONES

- Los pacientes pediátricos con TRIS e HAP incluidos en nuestro estudio presentan características demográficas y comorbilidades equiparables con las investigaciones previas. Se deben considerar en este punto las diferencias metodológicas y los diversos criterios de inclusión en cada uno de los trabajos.
- Cerca de la mitad de nuestros pacientes no presentaron antecedente de cardiopatía de alto flujo ni de hipoxemia; por lo tanto, en futuros estudios es necesario investigar a profundidad la presencia de marcadores clínicos que condicionen la presencia de HAP en ausencia de hiperflujo pulmonar o vasoconstricción hipóxica de la arteria pulmonar.
- Respecto a la terapéutica empleada, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y B al analizar el empleo permanente o intermitente del oxígeno suplementario o al describir el antecedente de uso de sildenafil. De igual forma, la falta de mejoría de la HAP presentó diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los dos grupos de pacientes. Estos hallazgos motivan la realización de futuras investigaciones en las que se analicen los posibles desenlaces clínicos de los niños con TRIS e HAP sometidos a diversas terapias de tipo farmacológico o quirúrgico.
- El análisis estratificado de la asociación entre mejoría de la HAP y la presencia o ausencia de hipoxemia, teniendo en cuenta cada una de las estrategias

terapéuticas utilizadas (oxígeno suplementario, cirugía de ferulización de VAS y empleo de sildenafil), concluye que dicha asociación no se ve afectada por cada uno de los tratamientos realizados. Es necesario llevar a cabo en el futuro cohortes con mayor número de pacientes que aclaren estas posibles asociaciones.

- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las comparaciones entre los grupos A y B, lo anterior atribuido a la escasa muestra de pacientes logrado en el presente estudio. Sin embargo, los hallazgos obtenidos motivan la realización de futuras investigaciones que involucren varios centros especializados en sueño y consulta ambulatoria de neumología pediátrica.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Chang Kyu SJ, Chae Y. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and Sequelae. *Korean J Pediatr* 2010; 53(10):863-871.
2. Villa Asensia JR, Martínez Carrascob C, Pérez G, Aznard C, Gómez-Pastranae D, Álvarez Gilf D, González E. Guía de diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño en el niño. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65(4):364-76.
3. Teculescu DB, Caillier I, Perrin P, Rebstock E, Rauch A. Snoring in French preschool children. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13:239-44.
4. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1527-32.
5. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep* 2004; 27:997-1019.
6. Gottlieb DJ, Vezina RM, Chase C, Lesko SM, Heeren TC, Weese-Mayer D. Symptoms of sleep-disordered breathing in 5-year-old children are associated with sleepiness and problem behaviors. *Pediatrics* 2003; 112:870-7.
7. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. *Eur J Pediatr* 1996; 155:56-62.
8. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:139-43.
9. Ross RD, Daniels SR, Loggie JM, Meyer RA, Ballard ET. Sleep apnea associated hypertension and reversible left ventricular hypertrophy. *J Pediatr* 1987;111:253-5.
10. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119:1085-91.
11. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1999;135:76-80.

12. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109:704-12.
13. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
14. International Classification of Sleep Disorders-ICSD. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
15. Mehmood Butt, Girish Dwivedi, Omer Khair, Gregory Y.H. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology* 2010; 139:7–16.
16. Minoguchi K, Yokoe T, Tanaka A, et al. Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2006; 28:378–85.
17. Narkiewicz K, Van de Borne PJH, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97:943–5.
18. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96:1897–904.
19. O’Driscoll D, Horne R, Davey M, Hope S, Anderson V, Trinder J, Walker A, Nixon G. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: Cardiovascular implications. *Sleep Medicine* 2011; 12: 483–488.
20. Bixler E, Vgontzas A, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Fedok F, Vlastic V, Graff G. Blood Pressure Associated With Sleep-Disordered Breathing in a Population Sample of Children. *Hypertension* 2008; 52: 841-846.
21. Somers V, White D, Amin R, Abraham W, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CS, Pickering T, Russell R, Woo M, Young T. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52, No. 8: 686-717.
22. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109:380 –386.

23. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary hipertensión in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8:537– 451.
24. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, Golish JA, Stoller JK. Frequency and Impact of Pulmonary Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea Síndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1300 –1306.
25. Durán J, Aizpuru F, Martínez C, Barbé F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hipertensión. *Sleep Medicine Reviews* 2009; 13: 323–331.
26. De La Peña-Bravo M, Barbé-Illa F. Hipoventilación alveolar, apnea central del sueño y respiración de Cheyne-Stokes. *Trastornos respiratorios del sueño (2004)*, 6: 59-69.
27. Tatlıpınar A, Duman D, Uslu C, Egeli E. The effects of obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy on the cardiovascular system in children. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2011; 53: 359-363.
28. Miman MC, Kirazlı T, Ozyurek R. Doppler echocardiography in adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 54: 21–26.
29. Sood N. Pulmonary arterial hypertension and sleep. *Sleep Med Clin* 3 (2008) 551–556.
30. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance and behaviour in 4–5 year olds. *Arch Dis Child* 1993; 68:360–366.
31. Villa JR, De Miguel J. Síndrome de apnea obstructiva del sueño en la infancia. *An Esp Pediatr* 2001; (54):58-64.
32. Moya M, Sacristán T, Blanco A. Indicaciones de amigdalectomía y adenoidectomía en el niño y adolescente. *An Esp Pediatr*. 1997; 47 (1):12-13.
33. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Nino-Murcia G. Central sleep apnea and partial obstruction of the upper airway. *Ann Neurol* 1987;21: 465-9.
34. Kennedy D, Waters K. Investigation and treatment of upper-airway obstruction: childhood sleep disorders. *MJA* 2005; 182: 419–423.
35. Marcus C, Carroll J, Bamford O, Pyzik P, Loughlin G, Supplemental Oxygen during Sleep in Children with Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1297-301.

36. Marrone O, Bellia V, Pieri D, Salvaggio A, and G. Bonsignore. Acute effects of oxygen administration on transmural pulmonary artery pressure in obstructive sleep apnea. *Chest* (1992) 101: 1023-1027.
37. Fraisse A, Wessel D. Acute pulmonary hypertension in infants and children: cGMP-related drugs. *Pediatric Critical Care Medicine* (2010). Volume 11 - Issue - pp S37-S40.
38. Sandoval J, Pulido T, Martínez-Guerra ML, Santos LE, Bautista E. Hipertensión pulmonar secundaria en niños. *Cardiología Pediátrica*. McGraw-Hill. 2003. 1° ed. pp 806-8.
39. Sajkov D, Cowie R, Thornton A, Espinoza H, Mcevoy D. Pulmonary Hypertension and Hypoxemia in Obstrutive Sleep Apnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:416-22.

## 11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ACTIVIDAD	RESPONSABLE	FECHA DE EJECUCIÓN
1	Elaboración del protocolo	Investigadores principales	Enero-Marzo/2011
2	Revisión y corrección	Dra. Saltos / Dr. Rodríguez	Abril-Agosto/2011
3	Presentación división de investigaciones U. El Bosque	Investigadores principales	Septiembre /2011
4	Presentación del trabajo servicio de Neumología Pediátrica H. Santa Clara	Investigadores principales	Septiembre/2011
5	Autorización división de investigaciones H. Santa Clara	Investigadores principales	Octubre/2011
6	Recolección de la información	Investigadores principales	Nov.-Dic./2011 Enero/2012
7	Preparación del documento final	Investigadores principales	Febrero-Marzo/2012
8	Análisis de la información	Investigadores principales / Dr. Rodríguez	Marzo/2012
9	Revisión trabajo final	Investigadores principales / Dra. Saltos - Dr. Rodríguez	Abril/2012
10	Presentación trabajo final	Investigadores principales	Mayo/2012

### ACTIVIDAD

MES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ene/11	X									
Feb/11	X									
Mar/11	X									
Abr/11		X								
May/11		X								
Jun/11		X								
Jul/11		X								
Ago/11		X								
Sep/11			X	X						
Oct/11					X					
Nov/11						X				
Dic/11						X				
Ene/12						X				
Feb/12							X			
Mar/12							X	X		
Abr/12									X	
May/12										X

## 12. RECURSOS Y PRESUPUESTO

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación:

RUBROS		FUENTES		TOTAL
		Entidad Financiera	Contrapartida	
PERSONAL		\$ 0	\$ 500.000	\$ 500.000
EQUIPOS		\$ 0	\$ 4.000.000	\$ 4.000.000
SOFTWARE		\$ 0	\$ 0	\$ 0
Materiales e insumos	Varios	\$ 0	\$ 200.000	\$ 200.000
	Papelería	\$ 0	\$ 200.000	\$ 200.000
SERVICIOS TÉCNICOS		\$ 0	\$ 0	\$ 0
TRANSPORTE		\$ 0	\$ 500.000	\$ 500.000
ALIMENTACIÓN		\$ 0	\$ 200.000	\$ 200.000
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO		\$ 0	\$ 100.000	\$ 100.000
PUBLICACIONES		\$ 0	\$ 1.000.000	\$ 1.000.000
GRAN TOTAL		\$ 0	\$ 6.700.000	\$ 6.700.000

Descripción de los gastos de personal:

INVESTIGADOR/ EXPERTO/ AUXILIAR	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION Horas / semana	Valor/ hora	TOTAL Por año
INVESTIGADOR	Residentes de Neumopediatría	Investigadores	6 h	\$ 25.000	\$ 7.200.000
DIRECTOR PROYECTO DE GRADO	Otorrinolaringóloga	Director Proyecto de Grado	4 h	\$ 50.000	\$ 9.600.000
ASESORES	Magíster en Epidemiología	Asesor epidemiológico	2 h	\$ 50.000	\$ 4.800.000

Descripción de equipos:

EQUIPO	VALOR NETO	VALOR ARRIENDO
Computador personal DELL Inspiron 640	\$ 2.830.000	\$ 400.000
Impresora DELL 810	\$ 300.000	\$ 100.000
SUBTOTAL	\$ 3.130.000	\$ 500.000