

Original

Protocolo de estudio. Diseño del estudio ATLANTIS: evolución del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en una cohorte clínica de niños. Aproximación a la historia natural de la enfermedad



María Luz Alonso-Álvarez^{a,b,*}, Joaquín Terán-Santos^{a,b}, José Aurelio Cordero-Guevara^c, Estrella Ordax-Carbajo^a, Carmen Muñoz Peláez^a, Ana Isabel Navazo Egüia^{a,d}, Cristina Ciorba^a, Fernando Masa Jiménez^e, Leila Kheirandish-Gozal^f y David Gozal^g

^a Unidad Multidisciplinaria de Sueño y ventilación Dr. J. Terán Santos, Hospital Universitario de Burgos (HUBU), Burgos, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto Carlos III, Madrid, España

^c Unidad de Metodología y Estadística de Álava, OSIRABABA, Hospital Universitario, sede Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, Álava, España

^d Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Burgos (HUBU), Burgos, España

^e Servicio de Neumología, Unidad de Sueño, Hospital San Pedro de Alcántara, CIBERES, Cáceres, España

^f Child Health Research Institute, University of Missouri, School of Medicine, Columbia, Missouri, Estados Unidos

^g Department of Child Health and Women & Children's Hospital, University of Missouri, School of Medicine, Columbia, Missouri, Estados Unidos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de agosto de 2019

Aceptado el 27 de noviembre de 2019

On-line el 19 de febrero de 2020

Palabras clave:

Apnea
Sueño
Niños
Evolución
Síndrome de apneas del sueño
Historia natural

Keywords:

Apnoea
Sleep
Children
Course
Sleep apnoea syndrome
Natural history

R E S U M E N

El proyecto ATLANTIS es un estudio observacional, longitudinal y ambispectivo que intenta responder los interrogantes de la historia natural del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) a través de su evolución en una población clínica infantil. Para ello se incluyó en el estudio a los niños entre 0 y 14 años remitidos a la Unidad Multidisciplinaria de Sueño de Burgos por sospecha clínica de SAHS (presencia de ronquido o pausas respiratorias) desde el año 2000 al 2010. El estudio se realiza en 2 fases: fase I: se analiza a todos los niños remitidos por sospecha clínica de SAHS a los que se realizó historia clínica y de sueño, exploración física y otorrinolaringológica y estudio de sueño (polisomnografía o poligrafía), identificándose 2 grupos: SAHS y no SAHS, que a su vez se diferencian en 2 subgrupos: tratamiento quirúrgico y no quirúrgico; en la fase II: se realizarán prospectivamente la historia clínica y de sueño, la exploración física y otorrinolaringológica y el estudio de sueño a una muestra aleatoria de cada uno de los grupos obtenidos de la fase I. Los objetivos del estudio son: 1) describir y comparar las características clínicas y polisomnográficas de la población infantil con y sin SAHS e identificar las variables predictivas de SAHS infantil; 2) frecuencia del SAHS residual y sus factores predictores; 3) incidencia de SAHS en la población infantil y sus factores de riesgo; 4) frecuencia de remisión de SAHS y sus factores pronósticos, y 5) frecuencia de recidiva de SAHS y sus factores de riesgo.

© 2020 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Study protocol ATLANTIS study design: Evolution of obstructive sleep apnoea in a clinical cohort of children. Approach to the natural history of the disease

A B S T R A C T

The ATLANTIS project is an observational, longitudinal and ambispective study that seeks to answer questions about the natural history of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) over its course in a clinical child population. To this end, children between 0 and 14 referred to Burgos Multidisciplinary Sleep Unit due to clinical suspicion of OSAS (presence of snoring and / or respiratory pauses) from 2000 to 2010 were included in the study. The study is carried out in 2 phases, Phase I: All children referred with clinical suspicion of OSAS who underwent a clinical and sleep history, physical and otorhinolaryngological examination and sleep study (polisomnography or Respiratory Polygraphy) were analysed, identifying 2 groups: OSAS and NO OSAS in turn< these are differentiated into 2 subgroups: Surgical and Non-surgical

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mlalonsoalv@gmail.com (M.L. Alonso-Álvarez).

treatment. In PHASE II: Prospective clinical and sleep history, physical and otorhinolaryngological examination and sleep study will be conducted prospectively to a random sample of each of the groups obtained from phase I. The objectives of the study are: 1) To describe and compare the clinical and polysomnographic characteristics of the child population with and without OSAS and identify the predictive variables of childhood OSAS; 2) Frequency of residual OSAS and its predictive factors; 3) Incidence of OSAS in children and their risk factors; 4) Frequency of remission of OSAS and its prognostic factors; 5) Frequency of recurrence of OSAS and its risk factors.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) en los niños abarcan un amplio grupo de procesos que van desde el ronquido hasta síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior, síndrome de hipoventilación y síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS), todas ellas caracterizadas por la presencia de alteraciones de la respiración durante el sueño¹.

Se define el SAHS en los niños como un trastorno de la respiración durante el sueño caracterizado por una obstrucción parcial prolongada de la vía aérea superior o una obstrucción completa intermitente (apnea obstructiva) que altera la ventilación normal durante el sueño y los patrones de sueño normales. Se asocia con síntomas que incluyen ronquido habitual nocturno, dificultades con el sueño o problemas de comportamiento y escolares^{2,3}.

La prevalencia del SAHS en los niños de 4-5 años se estima entre el 0,2 y el 4,1%, con un pico de incidencia máxima entre los 2 y 6 años⁴, siendo su causa más frecuente la hipertrofia adenoamigdalar. Es una enfermedad infradiagnosticada⁵ y numerosos estudios han demostrado que el SAHS en los niños se asocia a importante morbilidad, y sin diagnosticar, y, por tanto, sin tratamiento oportuno, supone un aumento de costes económicos directos e indirectos. Por otro lado, los estudios demuestran que el tratamiento adecuado del SAHS infantil revierte al menos en parte las consecuencias negativas del SAHS⁶.

El tratamiento de elección del SAHS infantil es la adenoamigdalectomía; sin embargo, las tasas de éxito varían en los diferentes estudios publicados^{7,8}, quedando un porcentaje no despreciable de SAHS residual⁹. Edad inferior a 3 años y obesidad son algunos de los factores predictores de SAHS residual¹⁻³.

La polisomnografía (PSG) nocturna realizada en el laboratorio de sueño sigue siendo la técnica de elección^{1,10} para el diagnóstico de SAHS en los niños. En el 2007, la American Academy of Sleep Medicine¹¹ publica las reglas para codificación de las variables neurofisiológicas y cardiorrespiratorias de la PSG, tanto en adultos como en niños, siendo actualizadas posteriormente¹². La poligrafía respiratoria (PR) ha sido validada en niños^{13,14}, siendo aceptada como técnica diagnóstica del SAHS en niños, siempre que se utilice en Unidades de Sueño y con polígrafos validados en esta población^{1,3}.

En el momento actual, aún no conocemos la historia natural de los TRS en los niños. El primer trabajo que aborda la historia natural de síntomas de TRS en niños es un estudio de cohortes que incluyó a 12.447 niños¹⁵. Sin embargo, en este estudio se realizó únicamente cuestionarios y no estudios de sueño. En un estudio más reducido en 41 niños, se encuentra gran variabilidad en la persistencia de SAHS 4 años después de tratamiento¹⁶ y no existen datos de la evolución de la enfermedad sin tratamiento ni del SAHS residual a largo plazo.

Con el objetivo de conocer la historia natural del SAHS a través de su evolución en una población clínica infantil, nos proponemos realizar un estudio observacional, longitudinal y ambispectivo. En el presente trabajo, se realiza una descripción detallada del protocolo del estudio.

Logística del proyecto

Para dar respuesta a los interrogantes de la historia natural del SAHS desde la infancia a la edad adulta, nos planteamos la realización de este proyecto.

Se establecieron a priori las siguientes acciones: a) inclusión en el estudio: niños de ambos sexos, entre 0 y 14 años remitidos a la Unidad Multidisciplinar de Sueño de Burgos por sospecha clínica de SAHS (presencia de ronquido o pausas respiratorias) desde el año 2000 hasta el 2010; b) carta informativa del estudio a todos los sujetos potencialmente incluíbles e invitación a participar en la segunda fase del estudio, y c) llamada telefónica para confirmar participación en el estudio y cita presencial.

Objetivos del estudio

Los objetivos del estudio se muestran en la [tabla 1](#).

Método

Población de estudio

Se incluyó en el estudio a niños de ambos sexos, entre 0 y 14 años, remitidos a la Unidad Multidisciplinar de Sueño de Burgos por sospecha clínica de SAHS (presencia de ronquido o pausas respiratorias nocturnas) desde el año 2000 hasta el 2010, una vez comprobado que cumplían los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión. Fueron excluidos los niños que no tuvieran estudio de sueño diagnóstico, niños con síndromes cráneo-faciales o genéticos, enfermedades de depósito o síndromes malformativos, así como los niños con enfermedades crónicas (respiratorias, cardíacas, neurológicas, etc.) o la no obtención del consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Burgos y Soria, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos incluidos en el estudio.

Diseño

ATLANTIS es un estudio observacional, longitudinal, ambispectivo (retrospectivo y prospectivo), con seguimiento al menos a un año (a los niños menores de 7 años) o a 3 años (a los niños de 8 a 18 años) después de su estudio de sueño inicial, para el análisis de incidencia del SAHS y al menos 3 años después del diagnóstico de SAHS y no tratamiento quirúrgico o del diagnóstico de no SAHS tras el tratamiento quirúrgico para el análisis de la remisión o la recidiva del SAHS, respectivamente ([fig. 1](#)).

Protocolo

El estudio se realiza en 2 fases:

Fase I

Se incluyó a todos los niños y niñas que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión. A todos

Tabla 1
Objetivos del estudio

<p>Objetivo principal Realizar una aproximación a la historia natural del SAHS a través de su evolución en población clínica infantil</p> <p>Objetivos secundarios Describir y comparar las características clínicas y polisomnográficas de la población infantil con y sin SAHS e identificar las variables predictivas de SAHS infantil Conocer la frecuencia del SAHS residual y sus factores predictores Conocer la incidencia de SAHS en la población infantil y sus factores de riesgo Conocer la frecuencia de remisión de SAHS en la población infantil y sus factores pronósticos Conocer la frecuencia de recidiva de SAHS en la población infantil y sus factores de riesgo</p>

SAHS: síndrome de apneas hipopneas durante el sueño.

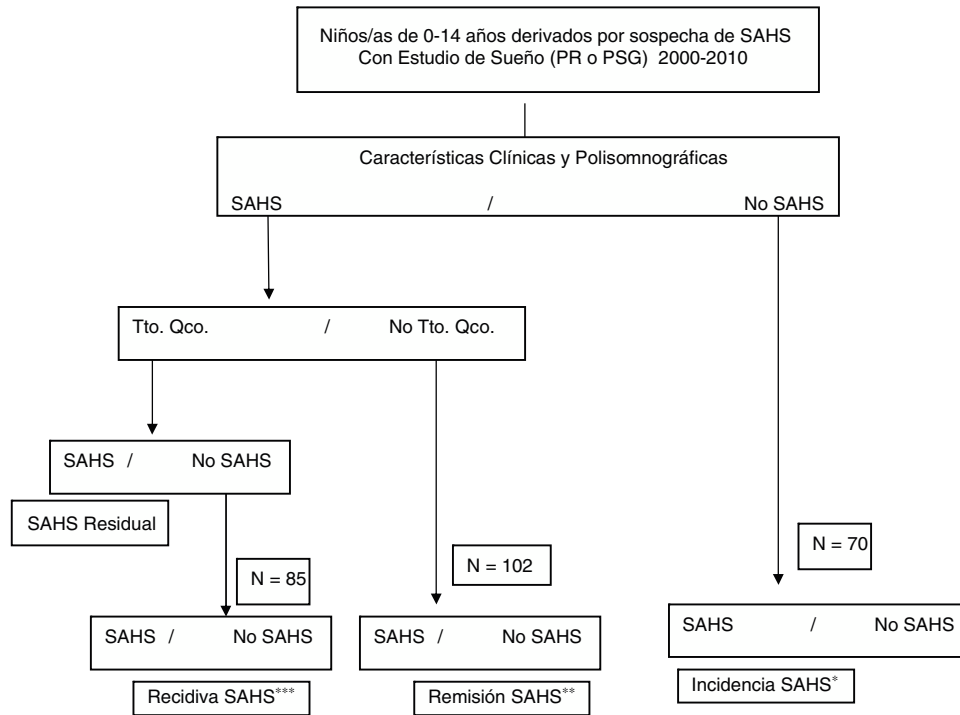


Figura 1. Diagrama de flujo del protocolo de estudio.

PR: poligrafía cardiorrespiratoria nocturna; PSG: polisomnografía nocturna; Qco: quirúrgico; SAHS: síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño; Tto: tratamiento.

^a Edad al diagnóstico: 0-7 años, al menos un año de seguimiento; 8-14 años al diagnóstico, al menos 3 años de seguimiento.

^b Al menos 3 años desde el diagnóstico de SAHS y no tratamiento quirúrgico.

^c Al menos 3 años desde la confirmación de no SAHS después del tratamiento quirúrgico.

Tabla 2
Historia de sueño (horas de sueño)

	No	Sí
Siesta diurna		
Dificultades para conciliar el sueño		
Excusas para no irse a dormir		
Se despierta por la noche		
Ingesta de bebidas estimulantes		
Sudoración nocturna		
Se mueve en la cama y adopta posiciones extrañas		
Movimiento de piernas mientras duerme		
Rechinar de dientes		
Parasomnias		
Cansancio diurno		
Somnolencia diurna		
Hiperactividad diurna		
Déficit de atención		
Alteraciones de la conducta		
Alteraciones del rendimiento escolar		

los sujetos inicialmente seleccionados se les recogieron los datos protocolizados de historia clínica y de sueño (tabla 2), incluida la versión española validada del Pediatric Sleep Questionnaire¹⁷, exploración física y otorrinolaringológica (tabla 3), parámetros

del estudio de sueño diagnóstico inicial (PSG o PR), diagnóstico (SAHS/no SAHS) y tratamiento realizado.

El diagnóstico de SAHS infantil se establece según el Documento de Consenso del SAHS en niños³, obteniéndose 2 grupos para el seguimiento: a) grupo SAHS, y b) grupo no SAHS.

A su vez, en el grupo SAHS (a) se establecerán 2 subgrupos: grupo 1 (a1): tratamiento quirúrgico, y grupo 2 (a2): tratamiento no quirúrgico.

Fase II

Para valorar la evolución del SAHS infantil, en la segunda fase prospectiva de seguimiento, en el grupo de niños con SAHS se establecen 2 grupos: grupo 1: en todos los niños con tratamiento quirúrgico se valorará la resolución del SAHS tras la intervención (mediante poligrafía o PSG), calculándose la frecuencia de SAHS residual; entre los niños sin SAHS residual (curados), se estudiará una muestra aleatoria (mediante poligrafía o PSG) al menos 3 años después de confirmarse que no tenían SAHS residual para calcular la frecuencia de la recidiva; grupo 2: se estudiará de la misma manera (poligrafía o PSG) una muestra aleatoria de niños con SAHS y sin tratamiento quirúrgico, para conocer la frecuencia de remisión.

Tabla 3
Exploración física

Exploración física general	Exploración otorrinolaringológica	Exploración cráneo-facial
Peso (kg)	Hipertrofia amigdalal (0-IV)	Normal
Talla (cm)	Hipertrofia adenoidea (0-100%)	Micrognatia
IMC (kg/m ²)	Bóveda palatina Normal Elevada	Retrognatia
Percentil IMC		Microretrognatia
Cuello (cm)		Prognatismo
Cintura (cm)		Hipoplasia maxilar
Cadera (cm)		
Presión arterial sistólica (mmHg)		
Presión arterial diastólica (mmHg)		

En el grupo de niños sin SAHS se estudiará una muestra aleatoria, mediante poligrafía o PSG, al menos un año después del estudio diagnóstico en los menores de 7 años y al menos 3 años después en los mayores de 7 años, para conocer la incidencia de SAHS (fig. 1).

En la fase II, a todos los sujetos seleccionados se les realizará una visita médica de control con realización de historia clínica y de sueño, exploración física y otorrinolaringológica, y estudio de sueño (PSG nocturna o PR, en función del estudio que se hubiera realizado en la fase I, se realizará el mismo tipo de estudio en la fase II) (tabla 4).

En la segunda fase del estudio, el diagnóstico y el tratamiento, en los casos que fuese necesario, se realizarán según el Documento de Consenso del SAHS para niños³ y normativa SEPAR para adultos¹⁸.

Variables de estudio

En la tabla 5 se muestran las variables evaluadas en el estudio. Se consideró *ilocalizable* si fue imposible su localización después de la carta informativa y 3 llamadas telefónicas, y *pérdida* si, a pesar de su localización, no daban su consentimiento para la realización del estudio o no acudían a la realización del estudio.

Estadística

Tamaño muestral

Para detectar incidencia, remisión o recidiva del SAHS, se realizó el cálculo del tamaño muestral para la segunda fase del estudio, siendo el tamaño muestral necesario de 257 sujetos^{19,20}.

Para detectar incidencia de SAHS, el tamaño muestral estimado fue de 70 niños sin diagnóstico inicial de SAHS partiendo de los siguientes supuestos: incidencia acumulada esperada: 10%, precisión: $\pm 8\%$, nivel de confianza: 95%, porcentaje de pérdidas: 20%.

Para detectar remisión de SAHS, el tamaño muestral estimado fue de 102 niños con diagnóstico inicial de SAHS y sin tratamiento, partiendo de los siguientes supuestos: remisión esperada: 30%; precisión: $\pm 10\%$, nivel de confianza: 95%, porcentaje de pérdidas: 20%.

Para detectar recidiva de SAHS, el tamaño muestral estimado fue de 85 niños con SAHS resuelto después de tratamiento (curado inicialmente), partiendo de los siguientes supuestos: recidiva esperada: 13%, precisión: $\pm 8\%$, nivel de confianza: 95%, porcentaje de pérdidas: 20%.

Análisis estadístico

Además del análisis descriptivo a través de la distribución de frecuencias para las variables cualitativas y media \pm desviación

estándar para las cuantitativas, se analizará la relación entre variables cualitativas utilizando la prueba de la chi al cuadrado y para la comparación de medias la prueba t de Student o el análisis de la varianza, según corresponda, previa comprobación de las condiciones de aplicación y, en caso de no cumplirse dichas condiciones, se utilizarán las pruebas no paramétricas correspondientes. Se calcularán la incidencia acumulada de SAHS y la tasa de remisión y de recidiva. Se usará un modelo de regresión logística para la identificación de predictores de incidencia, remisión y recidiva. El nivel de significación a utilizar será del 5% y los intervalos de confianza se calcularán con un nivel de confianza del 95%. Los datos serán procesados y analizados con el paquete estadístico SPSS (versión 22; Chicago, IL, Estados Unidos).

Aspectos éticos

Consentimiento informado. Se informa al niño/a si era mayor de 12 años de edad y al padre/madre o tutor, de forma oral y por escrito, de la naturaleza y los propósitos del estudio. El proyecto fue valorado y aprobado por el Comité de Ética de Burgos y Soria teniendo en cuenta la declaración de Helsinki.

Situación actual

Ha concluido la inclusión de sujetos en todos los grupos, por lo que se está llevando a cabo el análisis de comparación entre los diferentes grupos (no SAHS inicial, SAHS inicial no tratado, SAHS inicial tratado/curado) en esta cohorte de niños/as que nos permitirá realizar el cálculo de la tasa de incidencia, de remisión y de recidiva del SAHS infantil.

En total, han sido incluidos 298 sujetos: 102 en el grupo de SAHS no operados, 80 en el grupo de SAHS operados/curados, 70 en el grupo no SAHS/no operado y 46 en el grupo SAHS operado/residual.

Discusión

El SAHS infantil puede aparecer en diferentes edades y en relación con diferentes factores etiopatogénicos. La evolución del SAHS infantil y la morbilidad asociada al SAHS, así como su reversibilidad, depende, entre otros factores, de la precocidad del diagnóstico y del tratamiento adecuado del SAHS, pudiendo influir otros factores, como las características cráneo-faciales o antropométricas de los niños. Este estudio nos permitirá realizar una aproximación a la historia natural del SAHS a través de su evolución en una población clínica infantil, así como la identificación de diferentes fenotipos clínicos de SAHS infantil y conocer la frecuencia de SAHS residual y sus factores predictores, la identificación de factores predictores de incidencia, remisión y recidiva del SAHS infantil y predictores de SAHS en adultos jóvenes.

La prevalencia del SAHS infantil se estima en un 1-4%, siendo su causa más frecuente la hipertrofia adenoamigdalal¹⁻⁴, pero no es la única causa, y así recientemente se ha demostrado el importante papel de la obesidad como causa de SAHS infantil²¹. Por lo tanto, en la patogenia del SAHS infantil intervienen varios factores, no solo anatómicos¹⁻³. Si se confirmara nuestra hipótesis de trabajo, podríamos identificar diferentes fenotipos de SAHS^{22,23}, en función de su factor patogénico, y ello conllevaría un diagnóstico y tratamiento precoz encaminado a la causa de la enfermedad y, por tanto, a un tratamiento más individualizado. Por otro lado, este estudio permitirá identificar diferentes factores predictores de SAHS residual en los niños^{8,24,25}, lo cual conllevaría una estrategia, de seguimiento y control, específica en esta población. Además, si se confirma nuestra hipótesis, conoceríamos la incidencia de la enfermedad en diferentes fases de la vida (niños, adolescentes, adultos jóvenes), lo que permitirá plantear un abordaje específico en cada una de ellas.

Tabla 4

Realización de estudios de sueño y definición de eventos

Realización de estudio de sueño	Utilizamos las recomendaciones de la Academia Americana de Sueño para la configuración, los filtros y la señal de muestreo Los estudios de sueño fueron analizados manualmente y para la valoración de los diferentes estadios de sueño y de los eventos respiratorios se siguieron los criterios de Rechtschaffen and Kales (Rechtschaffen and Kales [1968]. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain information service/Brain Research Institute. University of California [previo al 2007]) y de la Academia Americana de Sueño y el Documento de Consenso Español para niños ^{3,11,12} (a partir del 2007) El cese de flujo oronasal que frecuentemente sigue a los movimientos corporales y los artefactos secundarios a movimientos no se contabilizan ni en la PSG ni en la PR
PSG nocturna	Realizada en el laboratorio de sueño, de forma vigilada, con monitorización de electroencefalograma, electrooculograma derecho e izquierdo, electromiograma tibial y submentoniano, electrocardiograma, flujo oronasal mediante termistor, movimientos torácicos y abdominales mediante bandas, posición corporal, saturación de oxígeno mediante pulsioximetría, ronquido y flujo aéreo mediante cánula nasal y registro continuo de CO ₂ transcutáneo
Poligrafía cardiorrespiratoria	Realizada en el laboratorio de sueño o en el domicilio del niño, mediante polígrafo Edentec o eXim-Apnea (validados para niños) ^{13,14} , con registro de: flujo oro-nasal mediante termistor nasobucal o cánula nasobucal, movimientos torácicos y abdominales mediante pletismografía de impedancia, sumatorio toraco-abdominal, posición corporal mediante sensor de posición, ronquido mediante micrófono o cánula nasal, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno arterial mediante pulsioximetría
Definición de eventos respiratorios	
Apnea obstructiva	Duración del evento equivalente a 2 ciclos respiratorios El evento se asocia a caída de la amplitud de la señal $\geq 90\%$ durante más del 90% del total del evento Persistencia o aumento del esfuerzo respiratorio durante el periodo de descenso del flujo oronasal Duración: desde el final de la última respiración normal hasta el inicio de la primera respiración que recupera el nivel basal
Apnea central	Ausencia de esfuerzo inspiratorio durante todo el evento y uno de los siguientes criterios: 1. El evento se asocia a caída de la amplitud de la señal $\geq 90\%$ durante el evento, durante el tiempo equivalente a 2 ciclos respiratorios y al menos uno de los siguientes: 1) Duración del evento durante al menos 20 s 2) Duración del evento al menos el tiempo equivalente a 2 ciclos respiratorios y asociado a <i>arousal</i> , despertar o desaturación $\geq 3\%$ 3) El evento se asocia con descenso de FC < 50 lpm durante al menos 5 s o < 60 lpm durante 15 s (niños menores de un año)
Apnea mixta	1. Duración del evento equivalente a 2 ciclos respiratorios 2. El evento se asocia a caída de la amplitud de la señal $\geq 90\%$ 3. Ausencia de esfuerzo inspiratorio en la primera parte del evento seguido de resolución del esfuerzo inspiratorio antes del final del evento
Hipopnea	Descenso en la amplitud de la señal de la cánula nasal o de señal alternativa $\geq 30\%$ comparada con la amplitud basal Duración: al menos el tiempo equivalente a 2 ciclos respiratorios La caída en la amplitud de la cánula nasal debe durar $\geq 90\%$ de todo el evento respiratorio comparado con la amplitud precedente al evento
RERA	El evento está asociado con un <i>arousal</i> , despertar o desaturación $\geq 3\%$ Secuencia de respiraciones al menos equivalente a 2 respiraciones caracterizado por aumento de esfuerzo respiratorio, <i>flattering</i> en la porción inspiratoria de la cánula, ronquido o elevación de <i>end-tidal</i> o transcutáneo PCO ₂ que conduce a <i>arousal</i> en sueño y no cumple criterios de apnea ni de hipopnea
Índice de apnea (IA)	Número de apneas por hora de sueño (por hora de registro en la PR)
Índice de apneas/hipopneas (IAH)	Número de apneas e hipopneas por hora de sueño, incluyendo las apneas centrales (por hora de registro en la PR)
Índice de apneas/hipopneas obstructivas	Número de apneas e hipopneas obstructivas por hora de sueño, sin considerar las apneas centrales (por hora de registro en la PR)
Índice de RERAS	Número total de episodios RERAS por hora de sueño (por hora de registro en la PR)
Hipoventilación obstructiva	Si en la PSG se objetiva obstrucción parcial de la vía aérea con aumento del CO ₂ , CO ₂ > 50 mmHg durante más del 25% del TST (en ausencia de enfermedad pulmonar)
Índice de alteraciones respiratorias (IAR)	Número de apneas (incluyendo las apneas centrales), hipopneas y RERAS por hora de sueño (por hora de registro en la PR)
Índice de alteraciones respiratorias obstructivo (IARO)	Número de apneas, hipopneas y RERAS de carácter obstructivo por hora de sueño (por hora de registro en la PR) sin considerar las apneas centrales

El proyecto presenta varias líneas para la presentación de resultados y publicaciones:

1. Fase 1:

- Diferencias clínicas, antropométricas y polisomnográficas/poligráficas entre los niños con y sin SAHS.
- Factores predictores de SAHS infantil.
- Factores predictores de SAHS residual.

2. Fase 2:

- Factores predictores de incidencia del SAHS infantil.
- Factores predictores de remisión/resolución del SAHS infantil.
- Factores predictores de recidiva del SAHS en las diferentes etapas de la infancia y adolescencia.

Las consecuencias inmediatas de la obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño son: cambios en la presión

intratorácica, hipoxemia intermitente, fragmentación del sueño e hipoventilación alveolar³, asociándose con importante morbilidad y afectación de diferentes órganos y sistemas. El SAHS en la población pediátrica está asociado a una importante morbilidad, retraso en el crecimiento o estancamiento ponderal, enuresis y morbilidad cardiovascular, neurocognitiva, endocrino-metabólica e inflamatoria²⁶⁻²⁸. En cuanto a la morbilidad relacionada con el SAHS, es importante considerar que no todos los niños con SAHS desarrollan comorbilidad y la magnitud del daño de los órganos diana estará determinada por la severidad del SAHS, pudiendo influir otros factores, como la susceptibilidad individual²⁹, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz y un tratamiento individualizado del SAHS infantil.

Es necesario considerar que hay importantes variaciones fenotípicas en términos de morbilidad específica para cada grado de severidad del SAHS y, en esta línea, las investigaciones recientes

Tabla 5
Variables recogidas al inicio del estudio y durante el seguimiento

Antecedentes familiares	Antecedentes familiares de SAHS	
Antecedentes personales	Antecedentes familiares de obesidad	
	Prematuridad	
	Somatométricos	Obesidad
		Bajo peso
	Patológicos	Hipertensión arterial
		Dislipidemia
		Diabetes
		TDAH
		Hipotiroidismo
	Otorrinolaringológicos	Rinitis
		Amigdalitis
		Otitis
		Cirugía previa
	Respiratorios	Bronquitis
		Asma
Hábitos tóxicos	Tabaco	
	Alcohol	
Historia de sueño	Cuestionario de ronquido	
	Versión española del PSQ (niños) ¹⁷	
	Epworth Sleepiness Scale (adultos) (Ferrer M, Vilagut C, Monasterio C, Montserrat JM, Mayos M, Alonso J. Measurement of the perceived impact of sleep problems: The Spanish version of the functional outcomes sleep questionnaire and the Epworth Sleepiness Scale. Med Clin (Barc). 1999;113(7):250-255	
Datos antropométricos	Sexo	
	Edad	
	Talla	
	Peso	
	IMC	
	Percentil IMC	
	Circunferencia de cuello	
	Presión arterial sistólica	
	Presión arterial diastólica	
Exploración ORL	Obstrucción de coanas	0%-100%
	Hipertrofia amigdalar	0-IV
	Posición mandibular	Normal
		Prognatismo
		Retrognatia
Polisomnografía nocturna	Variables neurofisiológicas	
	Variables cardiorrespiratorias	
Poligrafía cardiorrespiratoria	Variables cardiorrespiratorias	

IMC: índice de masa corporal; SAHS: síndrome de apneas hipopneas durante el sueño; TDAH: trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

se centran en la identificación de biomarcadores³⁰ para la caracterización de fenotipos y predicción del éxito del tratamiento que conducirá a la individualización del tratamiento. Si la hipótesis de nuestro estudio se confirma, nos permitirá la identificación de fenotipos clínicos que conduciría a la realización de una estrategia diagnóstico-terapéutica individualizada.

Análisis de riesgo

Las dificultades de este estudio son:

- Carácter retrospectivo de la primera fase del estudio. Sin embargo, los datos fueron recogidos de forma sistemática, debido a la existencia de una base de datos normalizada que permite disponer de datos de alta calidad.
- Necesidad de una muestra amplia.
- Carácter prospectivo de la cohorte y de seguimiento en algunos casos a 10 años, que puede repercutir en aumento de número de ilocalizables, por ejemplo, por cambio de domicilio y ciudad.
- Realización de estudios de sueño a personas presumiblemente sanas, que puede repercutir en aumento del número de rechazos a participar en el estudio.

Financiación

Instituto Carlos III (Fondo de investigación sanitaria, Ministerio de Sanidad y Consumo) FIS PI 15/01334, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Fundación Burgos por la Investigación en la Salud (FBIS).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los niños, los padres y los cuidadores por su participación en el estudio y un especial agradecimiento al Dr. Joaquín Terán Santos, por su profesionalismo, dedicación, estímulo y soporte continuo.

Bibliografía

- Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2-to-18 year-old children: Diagnosis and management. Task-Force Report. ERS Statement. *Eur*

- Respir J* 2016;47(1):69–94, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00385-2015>. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26541535.
2. American Academy of Pediatrics. Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109(4):704–12, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.109.4.704>. PMID: 11927718.
 3. Luz Alonso-Álvarez M, Canet T, Cubel-Alarco M, Estivill E, Fernandez-Julian E, Gozal D, et al. Documento de consenso del síndrome de apneas hipopneas durante el sueño en niños. *Alonso-Álvarez M.L., Merino-Andreu M.* [coordinadoras]. *Arch Bronconeumol* 2011;47(Suppl 5):2–18, [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896\(11\)70026-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896(11)70026-6). Epub 2011 Jun 22. PMID: 22682520.
 4. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):242–52, <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200708-135MG>. PMID: 18250218.
 5. Blunden S, Lushington K, Lorenzen B, Ooi T, Fung F, Kennedy D. Are sleep problems under-recognised in general practice? *Arch Dis Child* 2004;89(8):708–12, <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.027011>. PMID: 15269066.
 6. Tarasiuk A, Simon T, Tal A, Reuveni H. Adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome reduces health care utilization. *Pediatrics* 2004;113(2):351–6, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.2.351>. PMID: 14754948.
 7. Friedman M, Wilson M, Lin HC, Chang HW. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(6):800–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2009.01.043>. PMID: 19467393.
 8. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, Mitchell RB, Promchiarak J, Simakajornboon N, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: A multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Sep 1;182(5):676–83, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200912-1930OC>. Epub 2010 May 6. PMID: 20448096.
 9. Alonso-Álvarez ML, Navazo-Egüia AI, Cordero-Guevara JA, Ordax-Carbajo E, De la Mata G, Barba-Cermeño JL, et al. Respiratory polygraphy for follow-up of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med* 2012;13(6):611–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2011.11.014>. PMID: 22445589.
 10. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al., for the American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012;130(3):e714–55, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-1672>. PMID: 22926176.
 11. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications*. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
 12. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al., for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.4*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2017.
 13. Alonso-Álvarez ML, Terán Santos J, Cordero Guevara JA, Navazo Egüia AI, Ordax Carbajo E, Masa Jiménez JF, et al. Reliability of respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome in children. *Arch Bronconeumol* 2008;44(6):318–23. PMID: 18559221.
 14. Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Ordax Carbajo E, Cordero-Guevara JA, Navazo-Egüia AI, Kheirandish-Gozal L, et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest* 2015;147:1020–8, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1959>. PMID: 25539419.
 15. Bonuck KA, Chervin RD, Cole TJ, Emond A, Henderson J, Xu L, et al. Prevalence and persistence of sleep disordered breathing symptoms in young children: A 6-year population-based cohort study. *Sleep* 2011;34(7):875–84, <http://dx.doi.org/10.5665/SLEEP.1118>. PMID: 21731137.
 16. Vlahandonis A, Nixon GM, Davey MJ, Walter LM, Horne RS. A four year follow-up of sleep and respiratory measures in elementary school-aged children with sleep disordered breathing. *Sleep Med* 2013;14(5):440–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.01.008>. Epub 2013 Mar 15. PubMed PMID: 23499429.
 17. Versión española del Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ). Un instrumento útil en la investigación de los trastornos del sueño en la infancia. Análisis de su fiabilidad. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:121–8. PMID: 17306097.
 18. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al., for the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol* 2011;47(3):143–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2011.01.001>. PMID: 21398016.
 19. Goodwin JL, Vasquez MM, Silva GE, Quan SF. Incidence and remission of sleep-disordered breathing and related symptoms in 6–17 year old children. The Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *J Pediatr* 2010;157(1):57–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.01.033>. PMID: 20304429.
 20. Guilleminault C, Partinen M, Praud JP, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R. Morphometric facial changes and obstructive sleep apnea in adolescents. *J Pediatr* 1989;114(6):997–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(89\)80447-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(89)80447-0). PMID: 2723918.
 21. Alonso-Álvarez ML, Cordero-Guevara JA, Terán-Santos J, González-Martínez M, Jurado-Luque MJ, Corral-Peñañel J, et al. Obstructive sleep apnea in obese community-dwelling children: The NANOS study. *Sleep* 2014;37:943–9, <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.3666>. PMID: 2479027326.
 22. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood OSA. One or two distinct disease entities? *Clin Sleep Med* 2007;2(3):433–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2007.05.004>. PMID: 18769509.
 23. Spruyt K, Verleye G, Gozal D. Unbiased categorical classification of pediatric sleep disordered breathing. *Sleep* 2010;33(10):1341–7, <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/33.10.1341>. PMID: 21061856.
 24. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Kaditis AG, Verhulst SL, Gozal D. C reactive protein as a potential biomarker of residual obstructive sleep apnea following adenotonsillectomy in children. *Sleep* 2016;39(2):283–91, <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.5428>. PMID: 26414898.
 25. Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Navazo-Egüia AI, Martínez MG, Jurado-Luque MJ, Corral-Peñañel J, et al., Spanish Sleep Network. Treatment outcomes of obstructive sleep apnoea in obese community-dwelling children: The NANOS study. *Eur Respir J* 2015;46:717–27, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00013815>. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26065566.
 26. Li AM, Au CT, Ho C, Fok TF, Wing YK. Blood pressure is elevated in children with primary snoring. *J Pediatr* 2009;155(3):362–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.03.041>, e1. PMID: 19540515.
 27. Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, Philby MF, Kaylegian J, Kheirandish-Gozal L. Effect of sleep-disordered breathing severity on cognitive performance measures in a large community cohort of young school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):739–47, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201510-2099OC>. PMID: 26930303.
 28. Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa AA, Philby MF, Alonso-Álvarez ML, Mohammadi M, et al. Circulating plasma extracellular microvesicle microrRNA cargo and endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(9):1116–26, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201602-0323OC>. PMID 27163713.
 29. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Genotype-phenotype interactions in pediatric obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;189(2):338–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2013.03.016>. PMID: 23563156.
 30. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSA syndrome morbidity biomarkers. The hunt is finally on! *Chest* 2017;151(2):500–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.026>. PMID: 27720883.