



Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea
Facultad de Medicina y Enfermería
Departamento de Cirugía, Radiología y Medicina Física

**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN CARDÍACA EN EL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS
OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO EN NIÑOS**

TESIS DOCTORAL
Erika Rezola Arcelus
Abril, 2016

A Alex, por todo y tanto.

Irene, Xabier eta Noa-ri, nire bihotzeko kuttunak.

Agradecimientos:

A los niños y familiares que han participado de manera desinteresada en este proyecto, sin ellos, nada de esto hubiera sido posible.

Al Profesor Eduardo González Pérez-Yarza, director de esta Tesis Doctoral, por haberme permitido llevar a cabo este proyecto, por su ánimo y disponibilidad continua durante todas las fases del mismo y porque sin su apoyo y motivación este trabajo nunca hubiese visto la luz. Por transmitirnos el espíritu universitario y ser el motor de la investigación de nuestro Servicio, mi agradecimiento incondicional.

Al Profesor Javier Korta, codirector de esta Tesis Doctoral, por su espíritu crítico y rigor científico a la hora de corregir este proyecto de investigación, y por sus ánimos sinceros en los momentos más sombríos del mismo, gracias.

A la Profesora M^aÁngeles Izquierdo, por compartir conmigo su gran conocimiento sobre la Cardiología Infantil, por enseñarme todo cuanto sé y estar siempre a mi lado, aún en los momentos más difíciles.

A María Collado, enfermera de la Sección de Cardiología Infantil, por la profesionalidad, dedicación y paciencia que ha tenido con los niños de este proyecto y sobre todo por enseñarme a disfrutar de nuestro trabajo y a no olvidar que el respeto y la humanidad son los pilares fundamentales de nuestra práctica clínica diaria.

A mis compañeros de trabajo del Servicio de Pediatría del HUD por su continuo apoyo y en especial a Paula Corcuera y Olaia Sardón de la Sección de Neumología Infantil, por su inestimable ayuda y colaboración en el reclutamiento de los pacientes incluidos en este trabajo, y a Oihana Muga, por tantas dudas resueltas en la elaboración del mismo.

A mis padres, Modesto y M^aPaz, por creer siempre en mí, por motivar mi formación académica y transmitirme los valores que me han permitido ser quien soy, porque sin sus sacrificios nunca hubiera llegado a alcanzar mis sueños. Eskerrik asko.

A Angel y Maite, por su incondicional apoyo a la familia y ser referentes en muchos aspectos de nuestra vida familiar y profesional.

A Karen Molina por facilitar una logística familiar compatible con la redacción de esta tesis.

A mis hijos, Irene, Xabier y Noa, por tener que compartir su amatxo con un despacho y un ordenador, y no dedicarles todo el tiempo que debiera durante los últimos meses.

A Alex, el mejor compañero de viaje, por apostar siempre al negro y estar siempre ahí, con una sonrisa, a pesar de ser el gran perjudicado de haber podido culminar este proyecto.

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

Índice de Tablas	7
Índice de Figuras	11
Glosario general de acrónimos y abreviaturas	15
Glosario de términos estadísticos	19
1. INTRODUCCIÓN	23
1.1 Síndrome de Apneas-Hipopneas Obstructivas del sueño en la Infancia.....	23
1.1.1 Definición	23
1.1.2 Prevalencia	24
1.1.3 Fisiopatología	24
1.1.4 Morbilidad asociada del síndrome de apneas-hipopneas del sueño	27
1.1.4.1 Consecuencias cardiovasculares	27
1.1.4.2 Complicaciones endocrino-metabólicas	32
1.1.4.3 Trastornos neurocognitivos, conductuales, depresivos y excesiva somnolencia diurna.....	37
1.1.4.4 Enuresis.....	39
1.1.4.5 Muerte súbita del lactante	40
1.1.5 Diagnóstico del SAHOS en Pediatría	40
1.1.5.1 Historia clínica completa y general del sueño.....	41
1.1.5.2 Exploración física completa con especial atención a la anatomía craneofacial y de las vías respiratorias altas: hipertrofia adenoamigdalas	42
1.1.5.3 Pruebas complementarias en Atención Primaria.....	44
1.1.5.4 Pruebas complementarias en la Unidad de Sueño de Pediatría.....	45
1.1.6 Clasificación del SAHOS	52
1.1.7 Tratamiento	54
1.2 Valoración de la función cardíaca mediante ecocardiografía en la edad pediátrica	60
1.2.1 Historia	60
1.2.2 Bases físicas del TDI	61
1.2.3 Problemas técnicos del TDI. Adecuación de las imágenes	65
1.2.4 Estudio de la función sistólica mediante ecocardiografía y TDI	66
1.2.5 Estudio de la función diastólica mediante TDI	68
1.2.6 Aplicaciones del TDI	69

1.2.6.1	Ecografía Bidimensional.....	69
1.2.6.2	Ecografía en modo M.....	69
1.2.6.3	Doppler pulsado.....	70
1.2.7	Evaluación de la función cardíaca global mediante el índice Tei o Índice de Rendimiento Miocárdico (MPI)	71
1.2.7.1	Aplicaciones clínicas del índice Tei.....	75
2.	HIPÓTESIS.....	83
3.	JUSTIFICACIÓN.....	87
4.	OBJETIVOS.....	91
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	95
5.1	Diseño del estudio.....	95
5.2	Ámbito del estudio.....	95
5.3	Sujetos.....	95
5.3.1	Criterios de inclusión	97
5.3.2	Criterios de exclusión	98
5.4	Definiciones.....	99
5.4.1	Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS)	99
5.4.2	Disfunción miocárdica	99
5.4.2.1	Disfunción sistólica ventricular izquierda.....	99
5.4.2.2	Disfunción sistólica ventricular derecha.....	100
5.4.2.3	Disfunción diastólica ventricular izquierda.....	100
5.4.2.4	Disfunción diastólica ventricular derecha.....	100
5.4.2.5	Disfunción sistodiastólica global.....	100
5.5	Modo de inclusión.....	101
5.6	Medidas.....	101
5.6.1	Demográficas	101
5.6.2	Antropométricas	101
5.6.3	Constantes cardiovasculares	102
5.6.4	Estudio electrocardiográfico	102
5.6.5	Exploración física	102
5.6.6	Valoración por imagen radiológica	103

5.6.7	Cuestionarios de sueño	103
5.6.8	Poligrafía respiratoria	104
5.6.9	Datos hospitalarios	104
5.6.10	Variables ecocardiográficas	104
5.6.10.1	Ecocardiografía convencional.....	105
5.6.10.2	Ecocardiografía con Doppler Tisular (TDI).....	107
5.6.10.3	Variables estimadas a partir de parámetros ecocardiográficos (234).....	108
5.7	Análisis estadístico.....	109
5.8	Confidencialidad y consentimiento informado	112
5.9	Conflicto de intereses.....	112
6.	RESULTADOS.....	115
6.1	Análisis preliminar: comparación de los sujetos del grupo A0 con los sujetos de los grupos B y C	115
6.1.1	Análisis demográfico	115
6.1.2	Análisis de constantes cardiovasculares	117
6.1.3	Exploración física	118
6.1.4	Análisis de pruebas complementarias: ECG, estudio radiológico, cuestionarios de sueño	119
6.1.5	Evolución clínica de los sujetos del grupo A0	123
6.2	Análisis de la función cardíaca de los sujetos del grupo A0 y comparación con los grupos B y C	124
6.2.1	Función cardíaca derecha	124
6.2.2	Función cardíaca izquierda	130
6.3	Análisis de la normalización clínica del SAHOS tras adenoamigdalectomía.....	136
6.4	Análisis de la normalización de los parámetros ecocardiográficos estructurales y de función cardíaca tras adenoamigdalectomía	143
6.5	Análisis de la posible asociación de la gravedad del SAHOS con la clínica, disfunción miocárdica, modificaciones electrocardiográficas y presión pulmonar. Modelos de predicción de Tei tricuspídeo y PAPm.....	159
7.	DISCUSIÓN.....	175
7.1	Características clínicas de los pacientes con SAHOS moderado-severo	176

7.2	Análisis de la función cardíaca de los pacientes con SAHOS moderado-severo y cambios observados tras la corrección quirúrgica	182
8.	CONCLUSIONES	203
9.	ANEXOS	207
9.1	ANEXO I: CUESTIONARIO ABREVIADO DE SUEÑO PEDIÁTRICO	207
9.2	ANEXO II: CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA Y SAHOS INFANTIL.....	208
9.3	ANEXO III: Consentimiento Informado	209
9.4	ANEXO IV: Información al paciente para un estudio de evaluación diagnóstica (Paciente CASO).....	210
9.5	ANEXO V: Información al paciente para un estudio de evaluación diagnóstica (Paciente CONTROL)	212
9.6	ANEXO VI: Informe favorable CEIC	214
9.7	ANEXO VII: TABLAS RELEVANTES DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	215
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	241

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales factores de riesgo de SAHOS en la infancia.	26
Tabla 2. Signos y síntomas más frecuentes del SAHOS infantil	43
Tabla 3. Eventos respiratorios nocturnos registrado por PSG.....	48
Tabla 4. Potenciales biomarcadores de SAHOS infantil y su comorbilidad.	51
Tabla 5. Clasificación diagnóstica de los TRS en niños	53
Tabla 6. Edad y características antropométricas de los grupos a estudio	117
Tabla 7. Constantes cardiovasculares de los grupos a estudio.....	118
Tabla 8. Valores medios de FC y QTc obtenidos mediante análisis de ECG	120
Tabla 9. Resultados de la poligrafía respiratoria de sueño en los grupos A0 y B.	121
Tabla 10. Contrastes a priori y coeficientes adjudicados a cada contraste.....	124
Tabla 11. Medidas bidimensionales de anillos valvulares y AD/ASC	125
Tabla 12. Valores medios GP, velocidades de flujo IT e IP y PAPm estimada en cada grupo a estudio.	127
Tabla 13. Valores medios de ondas de influjo tricuspideo, relación E/A, TAPSE/ASC y Pte TAPSE en cada grupo a estudio.....	128
Tabla 14. Valores medios obtenidos por TDI tricuspídeo en cada grupo a estudio ..	129
Tabla 15. Medidas bidimensionales de anillos valvulares y long AI/ASC	130
Tabla 16. Medidas y valores de función del VI obtenidas por modo unidimensional	131
Tabla 17. Velocidades de influjo mitral, relación E/A, y tiempo de desaceleración de la onda E de llenado precoz mitral.....	132
Tabla 18. Valores medios obtenidos por TDI mitral en cada grupo a estudio.....	135
Tabla 19. Edad, características antropométricas y su transformación Z, de los grupos A0, A1 y A2.....	139
Tabla 20. Diferencia de medias de FC determinada por ECG entre los grupos A0 y C con A1 y A2	140

Tabla 21. Cambios en la AD/ASC tras adenoamigdalectomía y comparación con el grupo control C	144
Tabla 22. Cambios en el VS Pulm/ASC tras adenoamigdalectomía y comparación con el grupo control C	145
Tabla 23. Cambios en la PAPm tras AAT (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C.	146
Tabla 24. Cambios en la relación E/A tricuspídea tras adenoamigdalectomía (grupos A0, A1 y A2) y comparación con el grupo control C.	147
Tabla 25. Cambios en Tei tricuspídeo tras adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C.....	148
Tabla 26. Cambios en TE tricuspídeo tras adeno (grupos A0, A1 y A2) y comparación con el grupo control C.....	149
Tabla 27. Cambios en el anillo M/ASC tras adenoamigdalectomía (grupos A0, A1 y A2) y comparación con el grupo control C.....	151
Tabla 28. Cambios en la FE/ASC tras adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C.....	152
Tabla 29. Cambios en la FA/ASC tras adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C.....	153
Tabla 30. Cambios en la velocidad de la onda A mitral tras AAT (grupos A0, A1 y A2) y comparación con el grupo control C.....	154
Tabla 31. Cambios en la relación E/A mitral tras adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C.	155
Tabla 32. Cambios en el T Desac E mitral tras adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C.....	156
Tabla 33. Cambios en el VS sist/ASC tras adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C.....	157
Tabla 34. Cambios en el GC sist/ASC tras adenoamigdalectomía (grupos A0, A1 y A2) y comparación con el grupo control C.....	158
Tabla 35. Coeficientes de correlación entre IAH y las principales variables clínicas del grupo A.....	159

Tabla 36. Coeficientes de correlación entre IAH y las variables ecocardiográficas del corazón derecho con diferencias significativas entre el grupo A0 y los grupos control B y C.....	162
Tabla 37. Coeficientes de correlación entre IAH y las variables ecocardiográficas del corazón derecho con diferencias significativas entre el grupo A0 y los grupos control B y C.....	162
Tabla 38. Asociación entre el SAHOS moderado-severo y una PAPm>20 mmHg...	170
Tabla 39. Asociación entre el SAHOS moderado-severo y un índice TeiT>0,37.....	170

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema que ilustra las alteraciones de la pared arterial en pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva de sueño.....	30
Figura 2. Efectos de la hipoxia en las adipocinas y sus interacciones con el metabolismo de la insulina y la función endotelial.....	33
Figura 3. Potenciales interacciones entre SAHOS pediátrico y factores genéticos y condiciones medioambientales/de estilo de vida en la fisiopatología y morbilidad asociadas a esta enfermedad.....	34
Figura 4. Esquema diagnóstico en Atención Primaria. HA: Hipertrofia adenoamigdal. IVRS: Infección vías respiratorias superiores.....	45
Figura 5. Esquema diagnóstico en la Unidad de Sueño.....	52
Figura 6. Control post-tratamiento.....	59
Figura 7. A: Mecanismo de filtros en Doppler convencional. B: Manejo del nivel de ganancia en el caso del TDI.....	62
Figura 8. Localización de los 3 puntos de evaluación por Doppler Tisular.	64
Figura 9. A: TDI pulsado normal.	70
Figura 10. (A) Patrón de influjo mitral medido por Doppler pulsado mostrando picos de velocidad durante la diástole precoz y la contracción auricular. (B) Patrón de influjo mitral y de salida del flujo por el TSVI con Doppler pulsado permitiendo calcular el TRIV. (C) Patrón de influjo mitral medido por Doppler pulsado mostrando el tiempo de desaceleración de la onda E mitral. (D) Patrón de influjo mitral y del flujo de las venas pulmonares permitiendo calcular la duración del flujo durante la contracción auricular.....	72
Figura 11. Representación esquemática del cálculo del índice Tei.....	73
Figura 12. Cálculo del índice Tei mediante Doppler pulsado.....	74
Figura 13. Cálculo del índice Tei mediante TDI.....	74
Figura 14. Diagrama de flujo de los pacientes.....	115
Figura 15. Distribución por sexo de cada grupo.....	116
Figura 16. Grado de hipertrofia adenoamigdal en los pacientes a estudio.....	119

Figura 17. Distribución del ICT calculado por radiografía tórax en el grupo A0.	120
Figura 18. Distribución en box plot del número de respuestas afirmativas en el cuestionario de sueño en los grupos a estudio.	122
Figura 19. Distribución box plot de la puntuación en el cuestionario de calidad de vida en pacientes con SAHOS.	122
Figura 20. Distribución box plot del VS Pulm/ASC en los distintos grupos a estudio.	126
Figura 21. Distribución box plot del GC Pulm/ASC en los distintos grupos a estudio	126
Figura 22. Distribución en box plot del VS Sist/ASC en los tres grupos a estudio	133
Figura 23. Distribución en box plot del GC Sist/ASC en los 3 grupos a estudio	134
Figura 24. Distribución en box plot del QP/QS en los 3 grupos a estudio.....	134
Figura 25. Diagrama de la sistemática de análisis de los grupos emparejados A0-1-2.....	136
Figura 26. Distribución en box plot de los pesos del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT.....	137
Figura 27. Distribución en box plot de la talla del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT.....	137
Figura 28. Distribución en box plot del IMC del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT.	138
Figura 29. Distribución en box plot del ASC del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT.	138
Figura 30. Distribución en box plot del promedio de la FC calculada por ECG del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT.....	140
Figura 31. Distribución en box plot de la SpO ₂ del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT.....	141
Figura 32. Distribución en box plot de la TAM del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT	142
Figura 33. Distribución en box plot del N° Sí PSQ del grupo A (al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la adenoamigdalectomía) y del grupo C	142

Figura 34. Distribución en box plot de la puntuación media del cuestionario de calidad de vida para niños con síndrome de apneas-hipopneas de sueño del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT.....	143
Figura 35. Diagrama del análisis de variables ecocardiográficas tras la AAT.....	144
Figura 36. Comparación de la AD/ASC pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1-A2) con el grupo control C.....	145
Figura 37. Comparación del VS Pulm/ASC pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1-A2) con el grupo control C	146
Figura 38. Comparación de la PAPm pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1) con el grupo control C.....	147
Figura 39. Comparación de la relación E/A Tricuspídea pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1) con el grupo control C.....	148
Figura 40. Comparación del Tei tricuspídeo pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1) con el grupo control C.....	149
Figura 41. Comparación del Tei tricuspídeo pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1-A2) con el grupo control C	150
Figura 42. Comparación del anillo M/ASC pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1-A2) con el grupo control C.....	151
Figura 43. Comparación de la FE/ASC pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) con el grupo control C	152
Figura 44. Comparación de la FA/ASC pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) con el grupo control C.	153
Figura 45. Comparación de la velocidad de la onda A mitral de llenado tardío pre y post-adenoamigdalectomía (grupos A0, A1 y A2) con el grupo control C.....	154
Figura 46. Comparación de la relación E/A mitral pre y post-adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) con el grupo control C.	155
Figura 47. Comparación del T Desac de la onda E Mitral pre y post-AAT (grupos A0 y A1) con el grupo control C	156
Figura 48. Comparación del VS sist/ASCpre y post-AAT (grupos A0 y A1) con el grupo control C	157
Figura 49. Comparación del GC sist/ASC pre y post-adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) con el grupo sano C	158

Figura 50. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH y la FC ECG, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	160
Figura 51. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH y el nº Sí PSQ junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	160
Figura 52. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH y los Ptos CV SAHOS, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	161
Figura 53. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH y la AD/ASC junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	163
Figura 54. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH y el VS Pulm/ASC, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	164
Figura 55. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	164
Figura 56. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH y el Tei Tricuspídeo, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	165
Figura 57. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH y el TE Tricusps, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	165
Figura 58. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH y la onda A mitral, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	166
Figura 59. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH y la relación E/A mitral, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	167
Figura 60. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH y el T Desac Mitral junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	167
Figura 61. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH y el VS Sist/ASC, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	168
Figura 62. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH y el GC Sist/ASC, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	168
Figura 63. Gráfica de dispersión simple relacionando la PAPm y el Tei tricuspídeo, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.....	171

GLOSARIO GENERAL DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

A	Adenina, Anormal
A	Onda de llenado ventricular tardío
A'	Onda de velocidad miocárdica diastólica tardía
AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i> (Academia Americana de Pediatría)
AASM	<i>American Association of Sleep Medicine</i> (Asociación Americana de la Medicina del Sueño)
AAT	Adenoamigdalectomía
ACT	Área del corte transversal
AD	Aurícula derecha
AHA	<i>American Heart Association</i> (Asociación Americana del Corazón)
AI	Aurícula izquierda
Ao	Aórtico
APOEe4	Apolipoproteína e4
AP	Atención Primaria
ASC	Área de superficie corporal
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i> (Sociedad Americana de Ecocardiografía)
ATS	<i>American Thoracic Society</i> (Sociedad Americana Torácica)
AV	Aurículoventricular
BiPAP	Bipresión positiva continua en la vía aérea
BNP	Péptido natriurético cerebral
C	Citosina
4C	4 Cámaras
5C	5 Cámaras
CCV	Cuestionario calidad de vida
CD	Doppler continuo
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CI	Cociente intelectual
CIA	Comunicación interauricular
CIE-10	Clasificación internacional de enfermedades -10
cm	Centímetro
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CO ₂	Dióxido de carbono
Cols	Colaboradores
CV	Calidad de vida
D	Derecha, Diámetro
2D	2 Dimensiones
Desac	Desaceleración
DT	Tiempo de desaceleración
DTDVI	Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
DTSVI	Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo
DVD	Disco versátil digital
E	Onda de llenado ventricular precoz
E'	Onda de velocidad miocárdica diastólica precoz
E/A	Relación entre la onda de llenado ventricular precoz y la onda de llenado ventricular tardío

E'/A'	Relación entre la onda de velocidad miocárdica diastólica precoz y la onda de velocidad miocárdica diastólica tardía
E/E'	Relación entre la onda E de llenado ventricular precoz y la onda de velocidad miocárdica diastólica precoz
EAL	Episodio aparentemente letal
ECG	Electrocardiograma
e-NOS	Óxido nítrico sintetasa endotelial
EP	Estenosis pulmonar
ESD	Excesiva somnolencia diurna
et al.	<i>Et alii</i> (y otros)
FA	Fracción de acortamiento
FC	Frecuencia cardíaca
FE	Fracción de eyección
FR	<i>Frame Rate</i> (imágenes por segundo)
G	Guanina
GC	Gasto cardíaco
GH	Hormona de crecimiento
GNS	Grupo Nacional de Sueño
GP	Gradiente de presión
h	Hora
H	Hombre, Varón
HAA	Hipertrofia adenoamigdalar
HGH	Hormona de crecimiento humana
HOMA	Modelo de valoración homeostática
HU	Hospital Universitario
I	Izquierda
IAH	Índice de apneas-hipopneas por hora
IAR	Índice de alteraciones respiratorias
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular tipo 1
<i>ICT</i>	Índice cardio-torácico
ICT	Tiempo de contracción isovolumétrica
I+D+i	Investigación más desarrollo más innovación
IDO	Índice de desaturaciones por hora
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IGFBP-3	Proteína transportadora del factor de crecimiento insulínico tipo 3
IMC	Índice de masa corporal
IL	Interleuquina
IP	Insuficiencia pulmonar
IQ	Intervención quirúrgica
IR	Índice de ronquido
IRC	Tiempo de relajación isovolumétrica
8-iso-PGF2 α	8-isoprostano-prostaglandina F2 α
IT	Insuficiencia tricuspídea
IVCT	Tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV)
IVRT	Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV)
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
HTA	Hipertensión arterial
HTP	Hipertensión pulmonar
Kg	Kilogramo

L	Litro
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
L.O.P.D.	Ley de Protección de Datos de Carácter Personal
lpm	Latido por minuto
m	Metro
M	Mujer
max	máximo
MCP-1	Quimioquina monocítica proteica 1
mg	miligramo
MHz	Megaherzio
min	Minuto
MIF	Inhibidor de la migración macrofágica
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercurio
mod	Moderado
Modo M	Modo monodimensional
MPI	<i>Myocardial Performance Index</i> (Índice de Rendimiento Miocárdico)
MRP 8/14	Proteína relacionada con la mielina 8 y 14
MRPS/14	Proteína ribosomal mitocondrial 14
ms	Milisegundo
mV	Milivoltio
MV	Válvula mitral
N	Normal
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintetasa
NOX2-dp	Péptido derivado del NOX2
NT-proBNP	N-terminal tipo pro-B péptido natriurético
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORL	Otorrinolaringológico
Ox-LDL	Lipoproteína de baja densidad oxidada
p	Presión
P	Pulmonar
PAD	Presión en aurícula derecha
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PAPd	Presión arterial pulmonar diastólica
PAPm	Presión arterial pulmonar media
PAPs	Presión arterial pulmonar sistólica
PCR	Proteína C reactiva
PetCO ₂	Dióxido de carbono espirado final
PPEC	Plano paraesternal eje corto
PPEL	Plano paraesternal eje largo
PPVld	Pared posterior ventrículo izquierdo en diástole
PR	Poligrafía respiratoria
PRS	Poligrafía respiratoria de sueño
PSG	Polisomnografía
PSQ	<i>Pediatric Sleep Questionnaire</i> (Cuestionario Pediátrico de Sueño)
Ptos	Puntos
Pulm	Pulmonar
PW	Doppler pulsado

QP/QS	Relación entre el flujo pulmonar y el flujo sistémico
QTc	Intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca
REM	<i>Rapid eye movement</i> (Movimiento ocular rápido)
RERA	<i>Arousals</i> relacionados con la respiración
RGE	Reflujo gastroesofágico
RM	Resonancia magnética
ROS	proto-oncogen
R-R	Intervalo R-R
RVP	Resistencia vascular pulmonar
s	segundo
S'	onda de velocidad miocárdica sistólica
SAHS	Síndrome de apneas-hipopneas de sueño
SAHOS	Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño
SOAS	Síndrome de obstrucción aguda de la vía aérea superior
Sist	Sistémico
SMSL	Síndrome de muerte súbita del lactante
SNP	Polimorfismo mononucleótido
Sp _x O ₂	Saturación de hemoglobina con oxígeno según pulsioximetría
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
StcO ₂	Saturación transcutánea de oxígeno
SVS	Servicio Vasco de Salud
T	Timina, Total, Tiempo
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial diastólica
TAM	Tensión arterial media
TAS	Tensión arterial sistólica
TAPSE	Excursión del anillo tricuspídeo hacia el ápex en sístole
TCO	Tiempo de cierre/apertura
TDHA	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad
TDI	<i>Tissue Doppler Imaging</i> (Imagen por Doppler Tisular)
TE	Tiempo de eyección
TIV	Tabique interventricular
TIVd	Tabique interventricular en diástole
TNF α	Factor de necrosis tumoral α
TRS	Trastornos respiratorios durante el sueño
TSVD	Tracto de salida del ventrículo derecho
TSVI	Tracto de salida del ventrículo izquierdo
TV	Válvula tricúspide
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
UPV/EHU	Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea
V	Velocidad
VAS	Vía aérea superior
VCAM-1	Molécula de adhesión celular vascular tipo 1
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
vs	Versus
VS	Volumen sistólico
VTI	Integral de velocidad de flujo

GLOSARIO DE TÉRMINOS ESTADÍSTICOS

$\alpha/2$	Riesgo alfa para un contraste bilateral
Coef	Coeficiente
D	Diferencia
DE	Desviación estándar
Dif	Diferencia
IC	Intervalo de confianza
Inf	Inferior
Lím	Límite
n	pacientes incluidos en el estudio
n ^o	Número
r	Coeficiente de correlación de Pearson
RR	Riesgo relativo
S ²	Varianza
SE	Error estándar
Sup	Superior
β	Potencia o poder estadístico

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), los Trastornos Relacionados con el Sueño (TRS) incluyen la apnea central primaria durante el sueño, la apnea central primaria infantil, el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño infantil, los trastornos respiratorios relacionados con enfermedad cardiorrespiratoria durante el sueño, la hipoventilación alveolar no obstructiva durante el sueño y el síndrome de hipoventilación alveolar central congénita.

En este primer apartado, Introducción, desarrollaré la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño en la infancia. Así mismo, dada la potencial afectación cardiovascular que puede originar la obstrucción crónica de la vía aérea superior (2), introduciré las bases del estudio cardiológico en niños, mediante la utilización de la ecocardiografía en sus distintas modalidades.

1.1 Síndrome de Apneas-Hipopneas Obstructivas del sueño en la Infancia

1.1.1 Definición

El síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS) en la infancia, se define como un trastorno respiratorio durante el sueño caracterizado por una obstrucción parcial prolongada de la vía aérea superior y/o obstrucción completa intermitente, que interrumpe la ventilación normal durante el sueño y los patrones normales del mismo. Los síntomas incluyen el ronquido y los trastornos del sueño (3).

La hipopnea en el niño es definida como una disminución del 50% o más de la amplitud de la señal de flujo nasal/oral, a menudo acompañada de hipoxemia o microdespertar. La hipopnea obstructiva se define como una reducción en el flujo aéreo sin reducción del esfuerzo. La hipopnea no obstructiva asocia una reducción del flujo aéreo y una reducción del esfuerzo respiratorio del 50% (4).

Los niños con síndrome de resistencia elevada de las vías aéreas superiores (SRVAS) roncan y tienen una obstrucción parcial de la vía aérea superior, que ocasiona episodios repetidos de un incremento del esfuerzo respiratorio que finaliza en un microdespertar. El

patrón de sueño se altera y los síntomas diurnos pueden ser similares a los de la apnea obstructiva, aunque estos niños no evidencian apneas ni hipopneas o alteraciones del intercambio gaseoso. Su incidencia en niños es desconocida, aunque parece ser más frecuente que el SAHOS (5).

La primera descripción médica de SAHOS en niños se atribuye a Osler en 1892, aunque fue Guilleminault quien publicó la primera serie de niños con SAHOS severo en 1976 (6).

El SAHOS infantil es una entidad clara, con perfiles muy diferenciados respecto al adulto, tanto en lo referente a etiología, como a la presentación clínica y al tratamiento (7).

1.1.2 Prevalencia

El SAHOS es una patología altamente prevalente en la edad infantil, afecta al 2-4% de los niños en edades comprendidas entre los dos y los seis años (3). La máxima incidencia se observa hacia los tres años y disminuye progresivamente antes de los nueve años de edad, siendo más frecuente en el sexo masculino (8). Respecto al ronquido, su síntoma principal, las cifras oscilan entre el 7 y el 16,7% entre los seis meses y los 13 años y entre el 5 y el 14,8% en adolescentes (9,10). El ronquido primario suele desaparecer con el tiempo en el 50% de los niños (11) y sólo el 10% de los roncadores primarios presentan síntomas de SAHOS (12). La obstrucción respiratoria nocturna tiene un componente de agregación familiar significativa, independientemente de las similitudes familiares en el peso corporal (13).

1.1.3 Fisiopatología

Para entender la fisiopatología del SAHOS, hay que tener presente que durante la inspiración se produce una presión negativa que favorece el colapso de los tejidos hacia el interior, efecto que se contrarresta por la acción de los músculos dilatadores de la faringe.

Las vías aéreas de los niños son más resistentes al colapso durante el sueño que la de los adultos. Normalmente, los niños tienen conservadas las respuestas de la vía aérea, superior a la presión subatmosférica y a la hipercapnia durante el sueño, mientras que en adultos, estas respuestas parecen estar disminuidas. Es posible que los niños tengan un patrón

diferente de activación de las vías superiores que determine una respuesta adecuada para compensar la relativa estrechez anatómica de la vía aérea infantil (14).

Sin embargo, existen factores predisponentes en la infancia que alteran esta función de la musculatura faríngea, tanto anatómicos (posición más alta de la laringe, mayor laxitud de los tejidos y mayor flexibilidad cartilaginosa de las estructuras de soporte) (15,16), causantes de un aumento de la resistencia de la vía aérea, como factores neurológicos, que impiden el funcionamiento normal de los músculos dilatadores.

La hipertrofia amigdalар y adenoidea, las malformaciones craneofaciales, la obesidad, las enfermedades neurológicas (como la parálisis cerebral infantil), las enfermedades neuromusculares y el reflujo gastroesofágico son algunos de los factores de riesgo que con mayor frecuencia se presentan en la infancia (tabla 1). Las infecciones de la vía aérea superior y la rinitis alérgica no son causas primarias de SAHOS, pero pueden desencadenar o agravar los síntomas clínicos en pacientes predispuestos (17).

Así, se entiende que el SAHOS es un cuadro comórbido de diferentes trastornos crónicos en la infancia, algunos de ellos muy prevalentes. Sólo por citar un ejemplo, entre un 30 y un 45% de niños con síndrome de Down pueden presentar SAHOS (18).

En la mayoría de los trabajos publicados, los pacientes con hipertrofia adenoamigdalар constituyen las tres cuartas partes de los casos de SAHOS, aunque no todos los niños con hipertrofia adenoamigdalар lo padecen. Según algunos datos, la incidencia de la hipertrofia adenoamigdalар como causa de SAHOS infantil habría aumentado en relación al descenso de las indicaciones de adenoamigdalectomía (15,19). Con frecuencia presentan obstrucción nasal y respiración bucal nocturna que, en los casos de gran hipertrofia, también presentan respiración bucal diurna, asociada a voz gangosa e incluso disfagia. Debido al aumento de la resistencia del flujo de la vía aérea, el paciente tiene un sueño intranquilo, con movimientos frecuentes, llegando a adquirir posturas peculiares (como la hiperextensión cervical) para optimizar la permeabilidad de la vía aérea (20).

El padecimiento del SAHOS tiene, en ocasiones, repercusiones en otros sistemas. Así, a nivel cardiovascular puede provocar alteraciones de la función ventricular, elevaciones discretas de la tensión arterial e incluso retraso pondero-estatural. Desde el punto de vista neuroconductual, los pacientes afectados pueden presentar problemas de aprendizaje, con disminución del rendimiento escolar, labilidad emocional, fenotipos conductuales (tipo déficit

de atención con hiperactividad-*like*) y, en definitiva, situaciones que afectan a la calidad de vida relacionada con las salud del niño y de su familia (21).

Podemos afirmar, por tanto, que el SAHOS constituye un problema importante de salud pública infantil por varios motivos. En primer lugar, por la elevada prevalencia del trastorno. En segundo lugar, porque se comporta como un trastorno comórbido de diferentes procesos crónicos. En tercer lugar, porque su existencia empeora el curso de diferentes entidades a las que se asocia. Por último, los trastornos del sueño en general y el SAHOS en particular, influyen de forma clara en la calidad de vida del niño y, también, en la de sus cuidadores, sobre todo de los niños con discapacidad.

Tabla 1. Principales factores de riesgo de SAHOS en la infancia [Fuente: ATS (17)].

- Hipertrofia adenoamigdalár
- Obesidad
- Malformaciones craneofaciales con retrognatia, micrognatia, macroglosia, hipoplasia medifacial, alteración en la base craneal, cuello corto y/o hendidura labiopalatina (por ejemplo, síndrome de Down, Treacher-Collins, Pierre-Robin, Crouzon, Apert, Klippel-Feil, acondroplasia), higroma quístico
- Enfermedades neurológicas
 - ✓ Enfermedades neuromusculares (ejemplo, enfermedad de Duchenne)
 - ✓ Parálisis cerebral infantil
 - ✓ Alteraciones neurológicas adquiridas (ejemplo, traumatismo craneoencefálico, tumor)
 - ✓ Malformaciones estructurales del tronco cerebral (ejemplo, síndrome de Moebius)
- Otras enfermedades
 - ✓ Enfermedades por depósito (ejemplo, mucopolisacaridosis)
 - ✓ Metabolopatías (ejemplo, déficit de piruvatocinasa, déficit de carnitina, déficit de tirosinhidroxilasa)
 - ✓ Laringomalacia
 - ✓ Drepanocitosis

El conocimiento de SAHOS en la infancia ha estado relativamente difundido hasta hace poco tiempo. En los últimos 20 años, el esfuerzo realizado por la comunidad científica en la

generación y difusión del conocimiento de esta entidad ha sido considerable. Algunas guías con el objetivo, quizás, de detectar precozmente una patología un tanto infradiagnosticada, se han dirigido a la atención primaria, pero es preciso remarcar el carácter multidisciplinar en el manejo de este trastorno, tanto en lo que se refiere al diagnóstico como al tratamiento. Diferentes especialistas (pediatras, otorrinolaringólogos, neumólogos, neurofisiólogos) están implicados en el proceso asistencial de los niños afectados de trastornos respiratorios relacionados con el sueño (22).

1.1.4 Morbilidad asociada del síndrome de apneas-hipopneas del sueño

1.1.4.1 Consecuencias cardiovasculares

A la preocupación creciente por la frecuencia del SAHOS en la población pediátrica, se añade, desde hace dos décadas, el interés por las consecuencias, a veces graves, que puede provocar en los diferentes sistemas, siendo el cardiovascular, al igual que ocurre en los adultos, uno de los más importantes (23).

Tanto la hipoxia intermitente secundaria a cada evento respiratorio como la obstrucción de las vías aéreas superiores, provocan una serie de fenómenos que son causantes de las complicaciones cardiovasculares, tales como el incremento de la actividad simpática, la disfunción endotelial, la generación de radicales libres y el incremento de la presión arterial pulmonar, con disfunción cardíaca derecha. A continuación se detallan todos estos fenómenos.

1. Disfunción autonómica

La función autonómica se manifiesta a diferentes niveles:

(a) Tono arterial: la hipoxia intermitente provocada por la apneas e hipopneas se acompaña de cambios significativos en la presión intratorácica y de una alteración de la función autonómica, consistente en un incremento de la respuesta adrenérgica y del tono basal simpático, así como también de una disminución del tono y actividad vagales. En adultos afectados de SAHOS, existe una elevación de la concentración basal de norepinefrina y catecolaminas urinarias, fenómeno que también se ha objetivado en niños, en los que se ha observado una relación entre su concentración y la gravedad del SAHOS (24). Por otra parte, la activación simpática que ocurre en estos casos, de forma independiente a su edad, provoca cambios en el tono arterial que se han objetivado con pruebas no invasivas, como

la velocidad de la onda de pulso, la tonometría de pulso arterial y el tiempo de tránsito de pulso (25,26).

(b) Frecuencia cardíaca: el control autonómico de la frecuencia cardíaca determina la frecuencia del latido y su variación en condiciones de reposo o como respuesta a diferentes estímulos, de tal forma que este parámetro (la variabilidad de la frecuencia cardíaca) permite evaluar cuantitativamente la función del sistema nervioso autónomo y del control cardiovascular latido a latido. Se ha comunicado que en niños con SAHOS existe un predominio simpático, con incremento del tono adrenérgico y disminución de la actividad vagal, lo que provoca un aumento y una mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca (27,28).

(c) Presión arterial sistémica: las alteraciones de la función autonómica parecen ser la causa principal del incremento del tono arterial y, consecuentemente, de la aparición de hipertensión arterial (HTA) en niños con SAHOS. La relación entre ambos trastornos es conocida desde hace décadas, pero los primeros estudios solo incluían a niños con HTA definida con los mismos criterios que en los adultos (tensión arterial sistólica superior a 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica superior a 80 mmHg). Desde el año 1998 se vienen considerando las cifras en función de la edad y el peso, lo que ha permitido observar que existen diferencias significativas entre los grupos control y los niños con SAHOS. Estos últimos presentan cifras de tensión arterial (TA) más elevadas, con una relación directa entre los valores de la TA y el índice de apneas-hipopneas por hora (IAH) (29). Se ha descrito que a los 7-10 segundos de finalizar cada episodio de apnea, se produce un incremento de la TA y que los niños con un IAH mayor de 10 muestran presiones sistó-diastólicas mayores, tanto durante la vigilia como durante el sueño REM, que los que tienen un IAH menor de 10. Además, el grado de elevación de la TA durante el sueño REM parece estar relacionado con el valor del IAH, mientras que durante el sueño no REM y la vigilia no muestra correlación con la severidad de la alteración respiratoria. De manera que el IAH es uno de los mayores determinantes de la TA sistólica durante el REM, de tal forma que la TA durante el sueño REM podría reflejar sensiblemente la severidad de la alteración respiratoria en los niños (30). Algunos estudios también demuestran que existe un aumento en la TA ambulatoria (sistólica, diastólica y media) medida por Holter-TA de 24 horas, con una buena correlación entre la severidad del SAHOS y el grado de HTA (31).

Probablemente la hipoxia intermitente provoque una disregulación autonómica con reducción mantenida del tono vagal, incluso en ausencia del estímulo. Por tanto, aunque hay pruebas de la existencia de una disfunción, sus consecuencias a largo plazo son todavía desconocidas.

2. Cambios en la función y en la pared ventricular

El incremento de la TA es un factor conocido de modificación de la pared ventricular que se manifiesta con hipertrofia, aumento de grosor de la pared interventricular, reducción de la fracción de eyección en ambos ventrículos y alteración del diámetro de la aurícula izquierda. La presencia de SAHOS no sólo contribuye a exagerar estos fenómenos, sino que también es capaz, por sí sola, de inducir una remodelación cardíaca y disfunción ventricular, tanto en niños como en adultos (32).

Se ha comunicado que los marcadores de estrés ventricular, como son el N-terminal tipo pro-B péptido natriurético (NT-proBNP) y los marcadores inflamatorios (PCR), están elevados a nivel plasmático en niños prescolares con SAHOS, expresión de morbilidad cardiovascular (33).

Los cambios observados, así como los signos de disfunción cardíaca, podrían detectarse incluso antes de que aparezcan manifestaciones clínicas. Cuando se comparan niños sanos, niños con ronquido habitual sin apneas y niños con SAHOS, se encuentran diferencias significativas en estos parámetros y la intervención quirúrgica (adenoamigdalectomía) resuelve o minimiza las anomalías de la pared ventricular. Sin embargo, a pesar de que exista una disfunción de la contractilidad cardíaca en pacientes pediátricos con SAHOS, no se ha descrito una mayor incidencia de fallo cardíaco (34,35).

3. Cor pulmonale

Los episodios repetidos de hipoxemia e hipercapnia secundarios a los eventos respiratorios durante el sueño, clasificados según la AAMS (36) (tabla 3), provocan un incremento de la resistencia vascular en la arteria pulmonar e hipertensión pulmonar que se resuelve, en pacientes adultos, tras instaurar tratamiento con CPAP (37). En los niños, aunque el *cor*

pulmonale puede ser la primera manifestación del SAHOS, es una complicación menos frecuente (2).

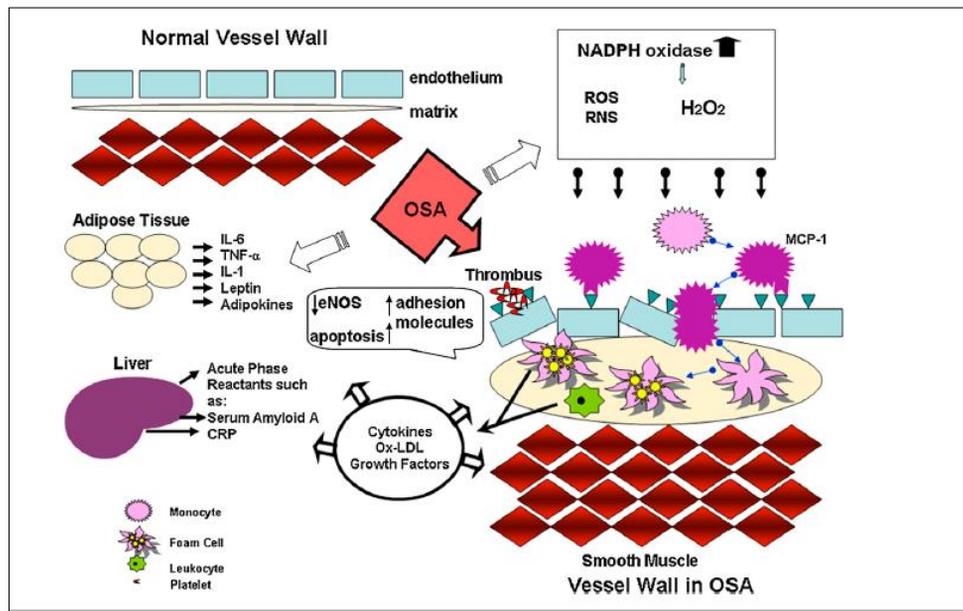


Figura 1. Esquema que ilustra las alteraciones de la pared arterial en pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva de sueño (NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; ROS: proto-oncogen; RNS: ribonucleótido sintetasa; H₂O₂: peróxido de hidrógeno; OSA: síndrome de apnea obstructiva; IL: interleuquina; TNF α : Factor de necrosis tumoral α ; eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial; MCP-1: Quimioquina monocítica proteica 1 [Fuente: Gozal et al (38), reproducción autorizada por la American Thoracic Society. Copyright © 2016 American Thoracic Society].

4. Daño endotelial: inflamación sistémica y aterogénesis

La relación entre el daño endotelial y las complicaciones cardiovasculares graves es conocida desde hace años pero, recientemente, también se ha incluido al SAHOS en esta asociación (38) habiéndose observado que su tratamiento puede revertir estas lesiones. Los mecanismos que pueden estar implicados en la afectación vascular endotelial son los siguientes (27,38-40):

- Cambios en la producción de sustancias vasoactivas (incremento de endotelina, reducción del óxido nítrico) en respuesta a la hipoxemia intermitente, que provocan vasoconstricción e HTA.

- Incremento de mediadores de adherencia inflamatorios, que inducen un estado de hipercoagulabilidad.
- Activación simpática con daño endotelial directo.
- Susceptibilidad genética, que podría ser un factor determinante en el caso de los niños con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

Tanto en adultos como en niños existen claras evidencias de la asociación entre SAHOS y aterosclerosis, con la participación de fenómenos inflamatorios sistémicos (39,40). Se supone que el estrés oxidativo secundario a la hipoxia intermitente y a los *arousals* o microdespertares que ocurren durante el sueño, puede conducir a una activación de los linfocitos T, probablemente de forma similar al fenómeno objetivado en la aterogénesis (40). Como respuesta a una activación de la respuesta inflamatoria y de la aterogénesis, existe una mayor expresión de moléculas de adhesión en monocitos circulantes (41). Además, la expresión de interleuquina (IL) 1 y 6 y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) está relacionada con la presencia de SAHOS y también con la gravedad del trastorno, el cual mejora tras la instauración del tratamiento (42,43). Aunque en los niños los resultados son contradictorios, se ha descrito una elevación de la concentración plasmática matutina de TNF- α , relacionada con la fragmentación del sueño provocada por los eventos respiratorios (44).

La proteína C reactiva (PCR) es, al mismo tiempo, un marcador de inflamación sistémica y un factor de aterosclerosis. La PCR puede incrementarse en niños con SAHOS y, aunque también existen resultados contradictorios respecto a este hecho, se ha objetivado una reducción de la PCR tras adenoamigdalectomía (45).

Por último, hay que recordar la relación entre el SAHOS y los estados de hipercoagulabilidad. Se sabe que la p-selectina es un marcador de activación plaquetaria y su incremento en adultos con SAHOS contribuye a la formación de placas de aterosclerosis y de trombos. Aunque en niños existen menos datos, se ha observado que existe un incremento de fibrinógeno matutino (46) (figura 1) y de isoprostanos (8-iso-PGF 2α y NOX 2 -dp), los cuales aumentan el estrés oxidativo y la disfunción arterial (47).

El SAHOS induce un incremento oxidativo mediante la activación de la NADPH-oxidasa y la formación de peróxido de hidrógeno (H $_2$ O $_2$), incrementando además la liberación de citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF- α) y en el hígado se incrementa la formación de reactantes de

fase aguda y PCR. Los monocitos circulantes inducen la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial del óxido nítrico y se activa la apoptosis en la superficie endotelial. A su vez, estas células endoteliales activan la formación de trombos.

1.1.4.2 Complicaciones endocrino-metabólicas

En cuanto al estado nutricional, es frecuente observar en el niño afecto dos fenotipos: uno, asociado a fallo de medro a pesar de una ingesta adecuada (debido a un aumento del consumo calórico por el elevado trabajo respiratorio nocturno) y otro, asociado a obesidad.

Clásicamente, los niños han presentado un buen modelo clínico para estudiar la relación entre el SAHOS y el metabolismo de los hidratos de carbono, sin una comorbilidad significativa asociada que interfiera en la interpretación de los resultados (48) (figura 2).

La susceptibilidad individual, así como las condiciones ambientales y el estilo de vida (actividad física e intelectual, dieta), desempeñan un papel importante en la variabilidad fenotípica (figura 3). Precisamente por este motivo y por los cambios comportamentales y dietéticos de la población infantil durante las dos últimas décadas (en las que ha aumentado el porcentaje de sobrepeso, obesidad y sedentarismo), el fenotipo clásico, considerado hasta hace relativamente pocos años, está siendo progresivamente sustituido por un patrón similar al que se aprecia en la edad adulta, hasta el punto de proponerse la creación de dos tipos (49), tal y como se realizó en su momento con la diabetes mellitus: el primero de ellos asociado a hipertrofia linfadenóidea en ausencia de obesidad (tipo I), y otro asociado fundamentalmente a obesidad y con menor hiperplasia amigdalina (tipo II), discutiéndose la creación de un tercer tipo que incluiría a niños afectados de malformaciones craneofaciales o alteraciones neuromusculares.

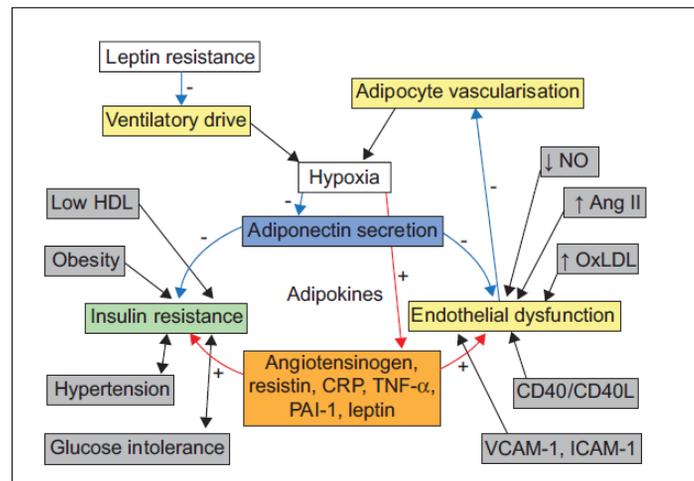


Figura 2. Efectos de la hipoxia en las adipocinas y sus interacciones con el metabolismo de la insulina y la función endotelial (HDL: lipoproteínas de alta densidad; OxLDL: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; NO: óxido nítrico; Ang: Angiotensina; CRP: Proteína C reactiva; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular tipo 1; ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular tipo 1 [Fuente: Levy et al. (48); reproducción autorizada por la European Respiratory Society ©].

(a) Retraso del crecimiento

A pesar de que este problema presentaba una incidencia desproporcionadamente alta en los primeros casos descritos, hoy en día se considera que menos del 5% de los pacientes con SAHOS presentan retraso póndero-estatural (50). De éstos, incluso aquellos con obesidad, presentaban ganancia de peso tras el tratamiento (51).

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar las alteraciones del crecimiento en el SAHOS, entre los que se encuentran la disminución de niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), sus proteínas de unión e incluso la liberación de hormona del crecimiento (52). Hay estudios que no han encontrado diferencias significativas en la concentración sérica periférica de IGF-1, pero tanto los niños con SAHOS como los roncadores primarios presentan valores periféricos reducidos de IGFBP-3.

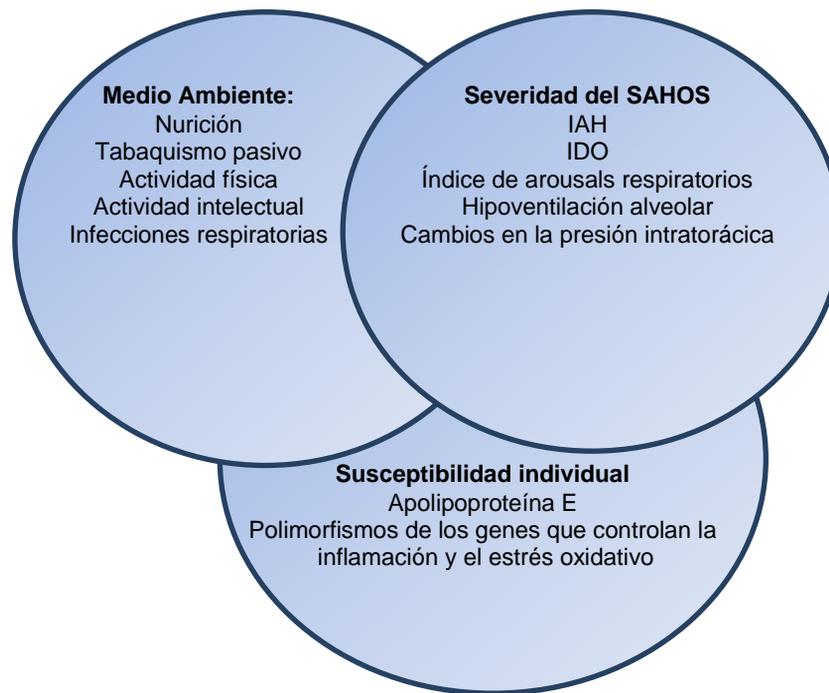


Figura 3. Potenciales interacciones entre SAHOS pediátrico y factores genéticos y condiciones medioambientales/de estilo de vida en la fisiopatología y morbilidad asociadas a esta enfermedad (IAH: índice de apnea-hipopnea por hora; IDO: índice de ronquido por hora), [Fuente: Capdevila et al. (41)].

Según un estudio, tras la intervención de adenoamigdalectomía, el peso, la talla, el IMC y la masa grasa corporal aumentaron en los niños con SAHOS, mientras que sólo la masa grasa y la talla relativa aumentaron en los niños con ronquido simple (52).

Entre el 4 y el 13% de los niños con SAHOS tienen alteraciones póndero-estaturales, que se asocian a (53):

- Anorexia o disfagia por hipertrofia adenoidea.
- Secreción anómala de HGH.
- Hiporexia nocturna.
- Acidosis respiratoria nocturna.
- Aumento del trabajo respiratorio nocturno. El gasto de energía durante el sueño pasa de 51 ± 6 kcal por kg y día antes de la intervención quirúrgica, a 46 ± 7 kcal por

kg de peso y día después de la intervención (54). La velocidad de crecimiento se acelera después de la adenoamigdalectomía.

- Alteración de la arquitectura del sueño, que interfiere en la liberación de la hormona de crecimiento (55,56) que se produce sobre todo en las fases del sueño III y IV de ondas lentas.

(b) Síndrome metabólico

El término "síndrome metabólico" se ha empleado para describir la conjunción de resistencia insulínica, dislipemia, hipertensión y obesidad en la que se encuentra implicado el tejido adiposo disfuncionante, no habiéndose definido aún unos criterios de consenso de dicha entidad en Pediatría (57). Sin embargo, el riesgo de presentarlo se encuentra próximo al 50% en niños obesos, porcentaje que aumenta proporcionalmente al índice de masa corporal. Éste, y los niveles elevados de insulina en ayunas durante la infancia, han demostrado ser los mayores factores predictores de desarrollar un síndrome metabólico en la edad adulta (58).

El papel etiológico del SAHOS sobre el metabolismo infanto-juvenil sigue sin conocerse con seguridad (59). Si bien en adultos se han identificado a la obesidad y al SAHOS como importantes factores de riesgo de presentar síndrome metabólico, no ocurre lo mismo en la población infantil. En este caso, el síndrome metabólico parece estar determinado por el grado de obesidad (relacionado con la resistencia insulínica) y la dislipemia (con elevación de los niveles plasmáticos de triglicéridos y reducción de los niveles en plasma de las lipoproteínas de alta densidad), mientras que el SAHOS apenas parece contribuir de forma significativa (60). Sin embargo, aunque no parece inducir resistencia insulínica en niños no obesos, sí puede desempeñar un papel predominante en el caso de obesidad (61).

En la población general, existe una asociación entre el SAHOS y la existencia de síndrome metabólico. En esta línea, y al contrario de lo que describen los autores anteriormente citados, algunos estudios (62) han encontrado incrementada de 6,49 veces la probabilidad de desarrollar un síndrome metabólico en relación con los niños que no presentan SAHOS.

Se ha encontrado una correlación entre el SAHOS y los niveles de insulinemia en ayunas, independientemente del índice de masa corporal (IMC), en los cuales la resistencia

insulínica y la dislipemia parecen encontrarse determinadas fundamentalmente por el grado de adiposidad corporal, más que por la gravedad del SAHOS. De hecho, en niños no obesos con SAHOS, el grado de severidad de éste no ha demostrado ser un predictor significativo de la resistencia insulínica (63).

Uno de los temas emergentes es el aumento de la producción y liberación por parte del tejido adiposo de adipoquinas pro y antiinflamatorias, sustancias que están implicadas en muchas de las manifestaciones clínicas de esta patología, como la diabetes (64), hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular (41,65), y cuyo principal factor determinante de un incremento de las mismas sería la obesidad.

En una primera etapa, el tejido adiposo se vuelve resistente a la acción de la insulina debido a la acción de alguna de estas adipoquinas, como el TNF- α , las interleuquinas 1 y 6, la leptina y la resistina. En una segunda etapa, aparece dicha resistencia en otros tejidos y se produce un aumento tanto en los niveles de glucosa como de insulina. Dicho aumento, junto con los altos niveles de adipoquinas que se producen, conduce a la aparición de diferentes efectos adversos, entre los que se encuentran un aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial, aumento de la tensión arterial y alteraciones del metabolismo lipoproteico, todos ellos con efectos adversos en la salud.

Entre las numerosas adipoquinas existentes destaca la leptina, que desempeña un importante papel en la regulación del apetito, el sueño, la homeostasis metabólica e incluso el control respiratorio. A diferencia de los adultos con SAHOS, la elevación de los niveles de leptina circulante no se ha correlacionado con el grado de obesidad de los niños con SAHOS, sino que parece estar relacionada con la alteración respiratoria y la hipoxemia asociada (66). El comportamiento de otras adipoquinas estudiadas, como la adiponectina (cuyos valores se encuentran reducidos en niños obesos, presenten o no SAHOS) requiere nuevos estudios para determinar su implicación (67).

En resumen, la presencia de SAHOS puede provocar alteraciones significativas de la homeostasis lipídica y de la inflamación sistémica. La presencia de obesidad concomitante es la causa de una alteración de la regulación glucémica secundaria a cambios en la sensibilidad a la insulina, independientemente del IMC.

Entre la obesidad y las apneas parece crearse un “círculo vicioso” en el que ambas se favorecen mutuamente: la obesidad aumenta la apnea del sueño y ésta provoca somnolencia y reduce la actividad del niño, por lo que se favorece el aumento de peso.

(c) Reflujo gastroesofágico

La coexistencia de reflujo gastro-esofágico (RGE) y SAHOS es frecuente (68,69). Hay estudios que encuentran que la apnea precede al RGE en el 93,6% de los episodios y solamente el 6,4% de los episodios de apnea siguen al RGE (70). Otros autores encuentran que el tratamiento farmacológico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) mejora la gravedad del SAHOS, reduciéndose el IAH registrado por PSG nocturna tras 4-8 semanas de tratamiento (71).

1.1.4.3 Trastornos neurocognitivos, conductuales, depresivos y excesiva somnolencia diurna

(a) Trastornos neurocognitivos: inatención, hiperactividad, bajo rendimiento escolar

El resultado de algunos estudios sugiere una alta asociación entre el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y los trastornos respiratorios durante el sueño (23%) (72). El mecanismo por el cual el problema respiratorio puede contribuir al déficit de atención es desconocido. En los niños con SAHOS se triplica la frecuencia de alteraciones de la conducta y problemas de atención (73). En los niños que presentan hiperactividad y que no reúnen los criterios diagnósticos de TDAH, se recomienda la realización de una cuidadosa historia de sueño y, si presentan ronquido, la realización de poligrafía / polisomnografía del sueño (3).

El rendimiento escolar resulta afectado en los niños con SAHOS (74). Los niños con bajo rendimiento académico tienen más probabilidades de haber roncado durante los primeros años de vida y de haber requerido una adenoamigdalectomía por el ronquido, en comparación con sus compañeros con rendimiento escolar superior, de manera que la morbilidad neurocognitiva asociada al SAHOS puede ser sólo parcialmente reversible, esto es, puede desarrollarse una “deuda de aprendizaje” en estos trastornos ocurridos durante la primera y segunda infancias y perjudicar el rendimiento escolar posterior (75,76).

Se ha observado que casi la mitad de los niños con SAHOS (47%) ha tenido problemas conductuales (77), aumentando la correlación si se asocia otro tipo de trastorno de sueño. Sin embargo, hay que tener en cuenta que otros factores como la obesidad, la falta de horas de sueño y tener otros trastornos de sueño asociados, también determinan el comportamiento de estos niños (72). Hay también evidencia de que el trastorno respiratorio tiene una mínima asociación con el humor, la expresión lingüística, la percepción visual y la memoria de trabajo. Los resultados de los estudios realizados han sido escasos para extraer conclusiones sobre la inteligencia, la memoria y algunos aspectos de la función ejecutiva (78). La hipoxia crónica o intermitente tiene un impacto negativo en el desarrollo, el comportamiento y el rendimiento escolar y deben estar presentes en todas las situaciones que puedan exponer a los niños a la hipoxia, ya que los efectos nocivos se han observado incluso cuando las desaturaciones de oxígeno son pequeñas (79).

Hay estudios con RM cerebral que muestran una disminución del volumen de materia gris en región prefrontal y temporal, con repercusión en la atención y la coordinación motora fina, en los niños con SAHOS moderado-severo, en comparación con sujetos sanos (80).

(b) Síntomas depresivos: irritabilidad, fatiga, ánimo depresivo y falta de interés por las actividades diarias

La mala calidad del sueño debida al SAHOS puede traducirse en fatiga durante el día con mayores problemas de concentración, irritabilidad, humor depresivo y disminución del interés por las actividades diarias. Estos síntomas diurnos pueden ocasionar dificultades en otros aspectos de la vida del niño, como la relación con la familia y sus compañeros, la participación en actividades físicas y deportivas (81).

Los niños roncadores presentan más síntomas de internalización (especialmente síntomas ansioso-depresivos) y mayor reactividad emocional que los no roncadores, no encontrándose diferencias en la escala de síntomas de externalización. En las pruebas que miden atención auditiva y conocimiento lingüístico (CI verbal), los roncadores tienen peores resultados que los no roncadores (82).

Además, el SAHOS tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida de estos pacientes. En niños afectos, estudios llevados a cabo mediante cuestionarios, muestran una

importante afectación de la calidad de vida relacionada con la salud, con puntuaciones similares a las de los niños con artritis idiopática juvenil. Estos índices se normalizan tras el tratamiento y se mantienen a largo plazo (83).

(c) Excesiva somnolencia diurna

Quizás la diferencia clínica más importante con los adultos radica en que, en la mayoría de las ocasiones, el niño con problemas respiratorios nocturnos no presenta una excesiva somnolencia diurna (ESD) (84).

Los niños con SAHOS también presentan niveles aumentados de TNF- α (citoquina inflamatoria implicada en la excesiva somnolencia diurna), particularmente en los casos más severos, que se correlacionan principalmente con el IAH, con la fragmentación del sueño y el IMC (44). La probabilidad de ESD en los niños obesos (SAHOS tipo II) es mayor que para los no obesos (SAHOS tipo I), sea cual sea el nivel de severidad del SAHOS (85,86).

Sin embargo, hay estudios que difieren de lo anterior, observando ESD en niños con SAHOS severo sin presentar niveles aumentados de TNF- α (87).

1.1.4.4 Enuresis

La causa de enuresis primaria es desconocida, aunque puede ser multifactorial. Los niños con SAHOS tienen aumentada la producción de orina y la excreción salina, de manera que tienden a tener más micciones nocturnas, al mismo tiempo que se produce un aumento de catecolaminas (54).

Se ha especulado con la posible relación entre enuresis, respiración y saturación de oxígeno en sangre, algo que ha sido evaluado en sentido inverso, esto es, estudiando a pacientes en los que la resolución de la enuresis ha aparecido como efecto “espontáneo” secundario a la utilización de terapias que al aumentar el calibre de las vías aéreas superiores conducen a una mejora de la ventilación (88-90).

1.1.4.5 Muerte súbita del lactante

En los recién nacidos pretérmino y en los de bajo peso para su edad gestacional existe un predominio de la fase REM del sueño, mayor que en todos los recién nacidos y lactantes, destacando la mayor hipotonía muscular y la menor capacidad para despertar ante un fallo de la respiración automática. Se ha observado que niños con un episodio aparentemente letal (EAL) que posteriormente y excepcionalmente fallecieron por un síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), tenían un número importante de apneas de corta duración durante el sueño. El hallazgo en la necropsia de petequias de diferente distribución en la vía aérea quizá pueda explicarse por una presión intratorácica negativa antes del éxitus, secundaria a una obstrucción de la vía aérea superior (91).

1.1.5 Diagnóstico del SAHOS en Pediatría

Las pruebas disponibles sobre las consecuencias clínicas del SAHOS en los niños (morbilidad cardiovascular, neurocognitiva, alteración del medro, entre otras) (52,53,74,92-94) cada vez son más abrumadoras, de manera que, actualmente, la actitud expectante y conservadora no está justificada. Su prevalencia y sus consecuencias en la calidad de vida del niño y su entorno, obligan a un diagnóstico precoz y a un tratamiento temprano, si procede.

Por otro lado, la situación actual de la presión asistencial debería condicionar los objetivos a corto plazo en cuanto al diagnóstico del SAHOS pediátrico. Éstos deberían ser, entre otros, incrementar el poder de sospecha diagnóstica precoz en Atención Primaria (AP), facilitando su formación, y métodos de cribado y aproximación diagnóstica al alcance de la mayoría de la población (anamnesis, cuestionario dirigido, acceso a pruebas básicas, etc), coordinando y racionalizando todos los medios disponibles, de manera que permitieran identificar de forma eficiente el mayor porcentaje posible de población de riesgo que debería ser objeto de especial control y seguimiento, tanto en AP como en las Unidades de Sueño Pediátricas. La figura 4 muestra el esquema diagnóstico en AP.

El diagnóstico precoz del SAHOS, no sólo mejora la calidad de vida de los pacientes, sino que permite disminuir los costes adicionales o indirectos de los TRS (95). Es un hecho que los niños afectos son frecuentadores de los servicios sanitarios tanto de AP como de

Atención Hospitalaria, por lo que un diagnóstico temprano conduce a un descenso de esta hiperfrecuentación

Así mismo, se produciría una disminución del uso de servicios paralelos ya que los niños con SAHOS presentan con frecuencia problemas de conducta y aprendizaje que condicionan la necesidad de terapias y evaluaciones cognitivo-conductuales o farmacológicas. Finalmente, el diagnóstico y tratamiento precoz del SAHOS conducirá a una disminución de la comorbilidad asociada (obesidad, alteraciones cardiovasculares).

La alta prevalencia del SAHOS ha llevado a la Academia Americana de Pediatría a recomendar que a todos los niños se les haga una evaluación dirigida a la presencia o no de ronquido en los controles de salud. Si lo presentan y además tienen síntomas o hallazgos clínicos sugestivos de SAHOS, deben realizarse pruebas adicionales diagnósticas (96).

El añadir un cuestionario específico sobre la apnea del sueño incrementa las posibilidades diagnósticas (de un 26% por historia clínica a un 53% si se utiliza un cuestionario específico en el caso de niños con síndromes craneofaciales) (97). El test PSQ de Chervin para TRS es el recomendado en la sospecha de SAHOS para niños entre dos y 18 años de edad. Su punto de corte del 33% tiene una sensibilidad del 0,85 y una especificidad del 0,87. Ha sido traducido y validado en lengua española (98,99).

1.1.5.1 Historia clínica completa y general del sueño

El cribado diagnóstico rutinario del SAHOS debe hacerse en los controles de salud de AP, insistiendo en los siguientes aspectos:

(a) Antecedentes familiares: investigar la existencia de otros casos en la familia y valorar situaciones medioambientales (como el hábito tabáquico familiar) y socioeconómicas desfavorables (100).

(b) Eventos relacionados con el sueño y la respiración del niño: posición habitual durante el sueño con hiperextensión cervical, posición prona con rodillas debajo del tórax, posición semisentado o necesitando varias almohadas. Son posiciones que se adoptan de forma inconsciente buscando una mejor ventilación.

(c) Excesiva somnolencia diurna, aunque no es predictiva de la presencia de SAHOS en niños pequeños (101).

La tabla 2 recoge los datos más destacables de la anamnesis (102).

1.1.5.2 Exploración física completa con especial atención a la anatomía craneofacial y de las vías respiratorias altas: hipertrofia adenoamigdal

(a) Exploración otorrinolaringológica:

Es esencial una exploración básica del área ORL y maxilofacial (103). La hipertrofia adenoidea y/o amigdalar puede influir en el desarrollo de la hemicara inferior y de la mandíbula al provocar una respiración oral (104). Aparece la denominada “facies adenoidea” caracterizada por mirada triste (ojos hundidos), acúmulo de secreciones en torno a las fosas nasales y boca abierta en reposo con queilitis comisural. Hay que explorar la cavidad oral en busca de amígdalas hipertróficas, teniendo en cuenta que pueden infravalorarse por ser amígdalas muy metidas en sus fosas o que lo verdaderamente oclusivo sean sus polos inferiores (se confirmará con la endoscopia).

Es importante observar al paciente de perfil para valorar discrepancias maxilomandibulares: micognatismo o prognatismo maxilar sagital y/o transversal; retrognatismo o prognatismo mandibular; maloclusión dentoescelética (105).

También hay que valorar la forma del paladar duro ya que un paladar ojival, fisuras palatinas, macroglosia o frenillo lingual corto, suelen acompañar una mala respiración nasal.

La exploración nasal es importante para evidenciar alteraciones de la permeabilidad debidas a dismorfias septales, poliposis u otras tumoraciones endonasales que provoquen dificultad respiratoria nasal (15,106).

Tabla 2. Signos y síntomas más frecuentes del SAHOS infantil [Fuente: Marcus et al. (102)]

Ronquido habitual (más de 3 noches por semana)
Respiración bucal y limitación al flujo nasal
Sueño agitado con frecuentes despertares nocturnos
Aumento del esfuerzo respiratorio (tiraje)
Pausas respiratorias observadas por los padres
Posturas anómalas durante el sueño (hiperextensión cervical)
Sudoración profusa
Parasomnias (terrores nocturnos, pesadillas)
Enuresis nocturna
Cianosis
Cefalea o irritabilidad matutina
Cansancio o excesiva somnolencia vespertina
Cambios en la somatometría
Cambios escolares o conductuales

(b) Exploración cardiopulmonar:

Observación del trabajo respiratorio, presencia de cianosis, descripción del patrón y frecuencia respiratoria, variabilidad de la frecuencia cardíaca. Evaluar el posible desplazamiento del impulso máximo y/o soplo sugestivo de regurgitación tricúspide (25).

Muchos estudios retrospectivos han demostrado que el SAHOS no puede distinguirse del ronquido simple basándose única y exclusivamente en la historia clínica y en la exploración física. La correlación entre la clínica y los hallazgos en la polisomnografía nocturna varían del 37 al 56% en función de que los criterios polisomnográficos utilizados sean más o menos estrictos (107,108).

1.1.5.3 Pruebas complementarias en Atención Primaria

Se recomiendan las siguientes:

- Radiografía lateral de faringe: su utilidad es muy controvertida ya que la radiografía realizada en vigilia difícilmente predice el grado de obstrucción real y aún menos la obstrucción que se produce durante el sueño (109,110).

- Audio y videograbación en el hogar: la observación del esfuerzo respiratorio nocturno puede aportar muchos datos. Para niños de entre dos y seis años, se requiere una duración mínima de media hora, continua, grabando al niño en la posición en la que duerma, desvestido de cintura para arriba, para observar los movimientos respiratorios, y mejor de 4-4:30 am (mayor porcentaje de sueño REM) o cuando los padres observen que los ruidos respiratorios son más intensos (111). El Subcomité del SAHOS de la Academia Americana de Pediatría (112), teniendo en consideración los valores de la sensibilidad y especificidad de esta prueba (94 y 68%, respectivamente), recomienda más estudios sobre su validez para poderla usar como alternativa a la poligrafía del sueño o a la polisomnografía (PSG).

- Además, es preciso descartar por medios diagnósticos específicos la morbilidad asociada como es el RGE, asma, epilepsia y problemas del desarrollo (parasomnias).

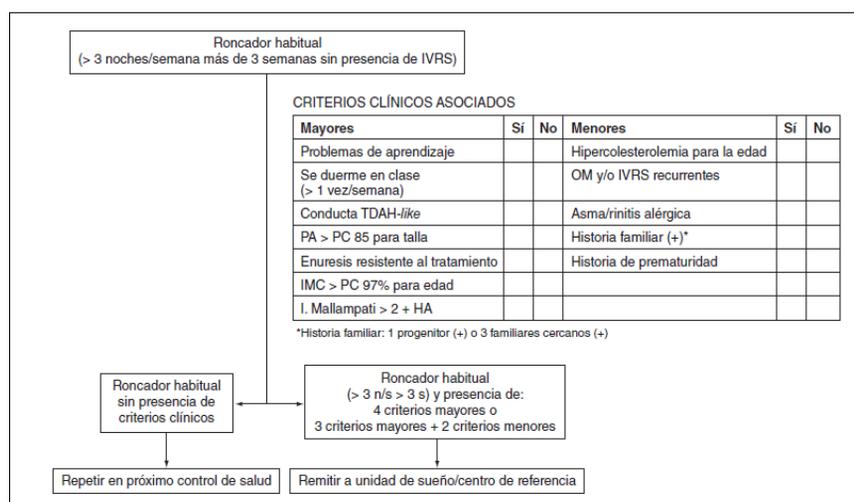


Figura 4. Esquema diagnóstico en Atención Primaria. HA: Hipertrofia adenoamigdal. IVRS: Infección vías respiratorias superiores. OM: Otitis media. PA: Presión arterial. PC: Percentil. TDAH: síndrome de déficit de atención e hiperactividad [Fuente: Keirandish et al. (113)].

1.1.5.4 Pruebas complementarias en la Unidad de Sueño de Pediatría

Han de estar disponibles las siguientes:

- *Nasofibroscofia con endoscopio flexible*: permite valorar la permeabilidad de las fosas nasales, la presencia de hipertrofia adenoidea, la permeabilidad de las coanas y la presencia de alteraciones laríngeas (114).
- *Poligrafía respiratoria de sueño (PRS)*: permite evaluar variables cardiorespiratorias, no neurofisiológicas, mediante sistemas portátiles diseñados inicialmente para su utilización en domicilio (115). Los polígrafos a utilizar deben registrar: flujo oronasal (generalmente medido con termistor y/o cánula nasal), esfuerzo respiratorio (torácico y/o abdominal), saturación de oxígeno por pulsioximetría, posición corporal, ronquido y frecuencia cardíaca. Otra variable que suelen incorporar es el electromiograma tibial (colocación de dos electrodos en el músculo tibial anterior) para evaluar los movimientos periódicos de las piernas. Son técnicas no vigiladas, que no permiten intervención durante su realización. Se realiza durante el horario de sueño nocturno. Son muchos los polígrafos respiratorios que existen en el mercado y algunos de ellos han sido validados por las Unidades de Sueño que los utilizan.

Introducción

Para que la prueba tenga validez, el sueño debe ser espontáneo, no inducido farmacológicamente, y habitualmente realizada entre las 10 pm y las 8 am del día siguiente. Los criterios de análisis de los registros deberán ser los mismos en todos los polígrafos en cuanto a todas las variables que registren y según los definidos por la *American Association of Sleep Medicine* (AASM) (36).

Siendo ampliamente utilizada, la PRS presenta algunas limitaciones:

- No detecta los microdespertares electroencefalográficos, por lo que no permite diagnosticar el síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior.
- Al no registrar variables neurofisiológicas que nos permiten registrar el tiempo de sueño, utiliza el tiempo en cama como denominador de los distintos índices (apneas, hipopneas, desaturaciones), lo que puede producir falsos negativos al ser el tiempo en cama mayor que el tiempo real de sueño.

A pesar de estas limitaciones, la *American Thoracic Society* (ATS) reconoce que la PRS sería una técnica prometedora y requiere investigación al respecto. Varios estudios sugieren que el empleo de criterios clínicos, junto con una exploración minuciosa de la vía aérea superior, un vídeo doméstico y una PRS con un equipo validado, constituye una buena alternativa para el diagnóstico de certeza en niños con sospecha clínica de SAHOS (116,117). Otros estudios (118) indican que una PRS hospitalaria es una alternativa válida para el diagnóstico del SAHOS en el niño y que se considera una técnica de cribado adecuada para el estudio del SAHOS.

Su principal indicación sería el estudio de pacientes con alta o baja probabilidad de padecer un SAHOS, mientras que los pacientes con probabilidad media y aquellos con comorbilidad asociada deberían realizarse una PSG completa, al igual que aquellos con resultados negativos en la PRS, pero con alta sospecha clínica de presentar un SAHOS.

Al mismo tiempo, se abre la puerta a la necesidad de validar su realización en el domicilio del propio niño, sobre todo cuando en los últimos años se están comercializando polígrafos extraordinariamente portátiles que permiten su uso en el domicilio. Existen estudios que muestran la fiabilidad de los dispositivos domiciliarios de poligrafía respiratoria, con muy buena correlación con los resultados obtenidos por PSG nocturna en la Unidad de Sueño (119).

- *PSG de siesta diurna*: es útil si el resultado es positivo para SAHOS, pero un resultado negativo no lo excluye y requiere la realización de una PSG nocturna completa.

- *Oximetría de pulso nocturna*: ocurre algo similar que para la PSG de siesta diurna. Aquí, incluso un resultado positivo debe ser interpretado con cautela y previa exclusión de enfermedades respiratorias, que pueden dar lugar a falsos positivos.

- *Polisomnografía diurna*: estudios que evalúan la PSG diurna de una hora de duración (120,121), indican que un resultado positivo es útil a pesar de que infravalora la intensidad del SAHOS. Un resultado negativo requiere una PSG nocturna. La diferencia en el resultado de ambas técnicas probablemente radique en el menor sueño REM durante los estudios diurnos así como en la disminución del tiempo total de sueño (75).

- *Polisomnografía nocturna*: la PSG nocturna realizada en el laboratorio de sueño sigue siendo la técnica de referencia para el diagnóstico de SAHOS en niños (36,102,122,123). En 2007, la AASM publica las reglas para la codificación de las variables neurofisiológicas y cardiorrespiratorias de la PSG, tanto en adultos como en niños (36). La PSG nocturna consiste en el registro continuo y supervisado del estado de vigilia y de sueño espontáneo, no inducido farmacológicamente, mediante el registro de:

(a) Variables neurofisiológicas: electroencefalograma, electroóculograma, electromiograma tibial y submentoniano. Permite la valoración de las distintas fases del sueño y la arquitectura del sueño.

(b) Variables cardiorrespiratorias con registro de:

- Flujo oronasal para la valoración de eventos respiratorios: apneas, hipopneas y limitaciones al flujo, mediante termistor o cánulas nasales.

- Esfuerzo respiratorio para la clasificación de los eventos respiratorios en centrales, obstructivos o mixtos mediante bandas piezoeléctricas torácicas y abdominales o pletismografía de impedancia.

- Valoración del intercambio gaseoso: saturación de oxígeno por pulsioximetría y medida del CO₂ espirado final o transcutáneo.

- Frecuencia cardíaca.

- Ronquido.
- Posición corporal, lo que permite el análisis de la ocurrencia de eventos respiratorios en relación con la posición corporal.
- Electromiografía de músculos tibiales anteriores que permite el análisis de la presencia o no de movimientos mioclónicos de las piernas durante la vigilia y/o sueño asociados o no a eventos respiratorios.

Para llevarla a cabo se requiere un entorno específico adecuado, una adaptación al horario de los niños, y personal entrenado tanto en la realización de la técnica como en su interpretación.

Los criterios diagnósticos utilizados en el adulto no son los mismos que en los niños ya que, especialmente, la duración del evento respiratorio y el índice total de éstos, son diferentes. El criterio de pausas respiratorias de 10 segundos para definir un evento respiratorio en los adultos no es correcto en niños, ya que períodos más cortos son capaces de producir descensos de la saturación de la oxihemoglobina y aumento de la presión parcial de CO₂ (122). Hoy en día, se conoce que un IAH de 1 es estadísticamente significativo, pero no sabemos cuál es el nivel clínicamente significativo (122).

En el año 2006 (124) se publicaron los valores polisomnográficos de normalidad en niños y la AASM en 2007 publicó los criterios para la identificación de apneas y su clasificación, de hipopneas, de limitaciones al flujo, de hipoventilación nocturna y de respiración periódica (tabla 3) (36).

Tabla 3. Eventos respiratorios nocturnos registrado por PSG [Fuente: AASM (36)].

Apnea obstructiva	<ol style="list-style-type: none">1. Duración del evento equivalente a 2 o más ciclos respiratorios.2. El evento se asocia a caída de la amplitud de la señal del termistor $\geq 90\%$ durante más del 90% del total del evento comparada con el nivel basal.3. Persistencia o aumento del esfuerzo respiratorio durante el período de descenso de flujo oronasal.4. Duración desde el final de la última respiración normal hasta el inicio de la
-------------------	---

	primera respiración que recupera el nivel basal.
Apnea central	<p>Ausencia de esfuerzo inspiratorio durante todo el evento y uno de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Duración del evento durante el menos 20 s. 2. Duración del evento al menos el tiempo equivalente a dos o más ciclos respiratorios asociado a <i>arousal</i>*, despertar, desaturación $\geq 3\%$ y/o bradicardia. 3. Apnea central equivalente a dos ciclos respiratorios pero menor de 20 s que sigue a ronquido, suspiro, evento respiratorio o <i>arousal</i>, no debe ser codificada salvo que cause <i>arousal</i>, despertar o desaturación $\geq 3\%$
Apnea mixta	<ol style="list-style-type: none"> 1. Duración del evento equivalente a dos o más ciclos respiratorios. 2. El evento se asocia a caída de la amplitud de la señal del termistor $\geq 90\%$ comparada con el nivel basal. 3. Ausencia de esfuerzo inspiratorio en la primera parte del evento seguido de resolución del esfuerzo inspiratorio antes del final del evento.
Hipopnea	<p>Debe cumplir todos los criterios siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Descenso de la amplitud del flujo $\geq 50\%$ del basal. 2. Duración: al menos durante dos ciclos respiratorios. 3. La caída de la amplitud del flujo debe durar $\geq 90\%$ de todo el evento respiratorio comparado con la amplitud precedente al evento. 4. El evento está asociado con un <i>arousal</i>*, despertar y/o desaturación $\geq 3\%$
RERA (respiratory related arousal)	<p>Debe cumplir los criterios 1 ó 2:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Con cánula nasal debe cumplir: <ul style="list-style-type: none"> - Con cánula nasal se objetiva una caída $\geq 50\%$ en la amplitud del flujo basal

	<ul style="list-style-type: none"> - Aplanamiento en la onda de presión nasal - En evento se acompaña de ronquido, respiración ruidosa, elevación de CO₂ o evidencia visual de aumento de esfuerzo respiratorio - Duración de al menos dos ciclos respiratorios <p>2. Con catéter esofágico debe cumplir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento progresivo del esfuerzo respiratorio durante el evento. - El evento se acompaña del ronquido, respiración ruidosa, elevación de CO₂ o evidencia visual de aumento de esfuerzo respiratorio. - Duración de al menos 2 ciclos respiratorios.
Hipoventilación	CO ₂ ≥50 mmHg durante 10-25% del tiempo total de sueño medido por CO ₂ espirado o transcutáneo.
Respiración periódica	Presencia de >3 apneas centrales, de >3 s de duración, separadas por menos de 20 s de respiración normal.

*Arousal: cambio de las frecuencias electroencefalográficas respecto a las basales entre 3-5 s de duración. Si el cambio se mantiene más de 15 s, se denomina despertar.

- Biomarcadores genéticos y no genéticos

Otra modalidad diagnóstica reciente es el estudio de biomarcadores genéticos y no genéticos (tabla 4). La PSG resulta pobre como predictora de la comorbilidad asociada al SAHOS, por lo que estos tests bioquímicos permiten identificar al paciente “vulnerable” que se beneficiaría de intervenciones terapéuticas específicas (125). Así, tanto la IL-6 como la PCR en plasma parecen discriminar pacientes con y sin morbilidad asociada (obesidad, aterosclerosis), tanto en adultos como en niños. El MRP 8/14 se ha empleado como marcador bioquímico de comorbilidad cardiovascular en niños y los neurotransmisores en orina se han correlacionado con la morbilidad cognitiva (126). Por otro lado, determinados polimorfismos genéticos muestran una predisposición genética a padecer SAHOS, independientemente de la evolución de la enfermedad, pero se requieren más estudios

sobre el genoma humano que permitan identificar esos polimorfismos y su asociación específica (127-130).

Tabla 4. Potenciales biomarcadores de SAHOS infantil y su comorbilidad [Fuente: Vlastos et al. (125)].

No genéticos	Genéticos
8-isoprostano	PCR 1444C/T
Adiponectina	PCR 1919A/T
APOEe4	IL-6-174C/IL-6-597A
Catecolaminas	NOS1 y NOS3 16SNPs
Catestatina	Gen MIF SNP rs10433310
PCR	NADPH oxidasa (NOX) rs6520785 y rs4673
IL-6	ApoE rs405509
HOMA	
MRPS/14	
TNF- α	
Neurotransmisores urinarios	

PCR: proteína C reactiva. NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato. IL: Interleuquina. TNF α : factor de necrosis tumoral. APOE4: Apolipoproteína e4. HOMA: Modelo de valoración homeostática. MRPS/14: Proteína ribosomal mitocondrial 14. NOS: Óxido nítrico sintetasa. MIF: Inhibidor de la migración macrófaga. SNP: Polimorfismo mononucleótido.

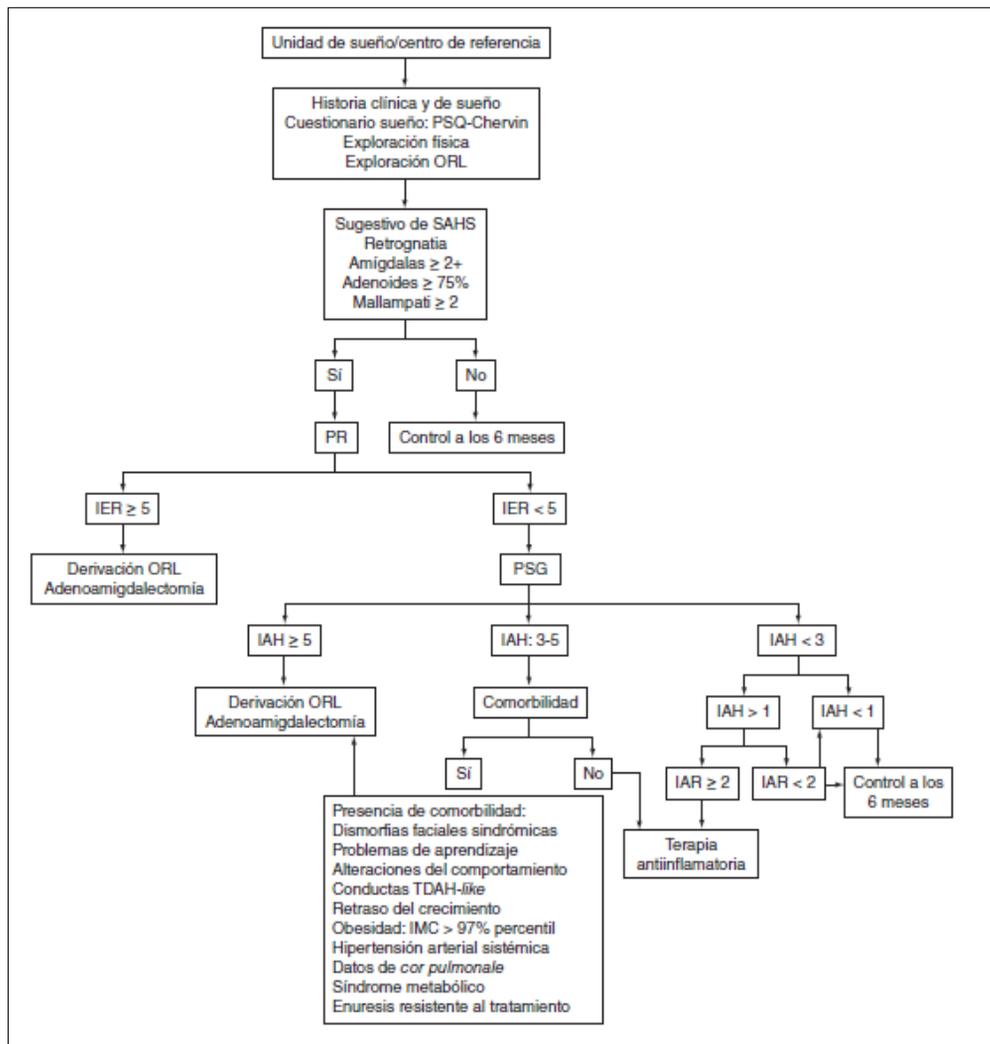


Figura 5. Esquema diagnóstico en la Unidad de Sueño [Fuente: Documento Consenso SAHOS (22)]. IAR: índice de alteraciones respiratorias por hora que engloba número de apneas, hipopneas y RERA (*respiratory related arousals*) por hora de estudio. IMC: índice de masa corporal. ORL: otorrinolaringológica. PSG: polisomnografía. PR: poligrafía respiratoria nocturna. SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas de sueño. TDAH: síndrome de déficit de atención con hiperactividad.

1.1.6 Clasificación del SAHOS

La *International Classification of Sleep Disorders* considera el diagnóstico de SAHOS en niños cuando hay uno o más eventos respiratorios por hora de sueño. En el año 2005 se publican los criterios diagnósticos polisomnográficos (131) (tabla 5), previos a las normas de codificación publicadas por la AASM en 2007. Actualmente, se emplea la valoración de los

eventos respiratorios, apneas, hipopneas y RERA definidos por la AASM, para la indicación de tratamiento.

Tabla 5. Clasificación diagnóstica de los TRS en niños [Fuente: Katz et al. (131)].

Diagnóstico	IAH	SatO ₂ min	PetCO ₂ pico	PetCO ₂ >50 (%TST)	IA
Ronquido habitual	≤1	>92	≤53	<10	<11
SARVAS	≤1	>92	≤53	<10	>11
SAHOS leve	1-4	86-91	>53	10-24	>11
SAHOS moderado	5-10	76-85	>60	25-49	>11
SAHOS severo	>10	≤75	>5	≥50	>11

IAH: índice de apneas-hipopneas de sueño; SatO₂: saturación de hemoglobina de oxígeno según pulsioximetría; PetCO₂: dióxido de carbono espirado; SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas de sueño; SARVAS: síndrome de resistencias aumentadas de la vía aérea superior; %TST: porcentaje total de sueño en relación al tiempo total de registro.

El Grupo de Consenso Español de Síndrome de Apneas/Hipopneas durante el sueño acepta un índice de apneas obstructivas entre 1 y 3 como punto de corte de la normalidad (132).

Las indicaciones generales para la realización de PSG en niños con sospecha de SAHOS son (133):

- Diferenciar el ronquido no acompañado de TRS con el ronquido acompañado de TRS.
- Diagnóstico de SAHOS.
- Determinar la intensidad del TRS, clarificar el diagnóstico cuando los síntomas y los factores de riesgo no concuerdan, y realizar cribado en niños con altas probabilidades de SAHOS (ejemplo, trisomía 21, acondroplasia).
- Determinar la intensidad del SAHOS en niños con riesgo quirúrgico.

- Determinar el nivel de presión positiva (CPAP) necesario.
- Determinar la presencia de SAHOS residual después del tratamiento si persisten los síntomas subjetivos, factores de riesgo o cuando previo al tratamiento era un SAHOS severo
- Diagnóstico de hipoventilación alveolar central congénita.
- Determinar hipoventilación durante el sueño en enfermedades neurológicas o de la pared torácica.

Los inconvenientes más importantes de la PSG son la falta de disponibilidad en muchos hospitales, la necesidad de personal especializado y su relativo elevado precio para algunas administraciones públicas.

Aunque los criterios no están validados, el subcomité de la AAP para el estudio de SAHOS en niños concluye que la PSG nocturna es el método más fiable para el diagnóstico. No obstante, subraya que la demora diagnóstica puede acarrear secuelas graves y apoya el desarrollo de una pauta de diagnóstico y evaluación precoz con el fin de evitar secuelas e intervenciones quirúrgicas innecesarias, además de minimizar los riesgos quirúrgicos en pacientes de mayor riesgo.

Teniendo en cuenta algunos factores como la elevada prevalencia, el tratamiento en su mayoría quirúrgico y no exento de riesgos, la falta de correlación, a veces, clínico-exploratoria y la posibilidad de que pese al tratamiento quede patología residual, la PRS podría usarse como primera técnica de diagnóstico con la finalidad de tener una evaluación objetiva. La PRS, por su comodidad y facilidad de uso, podría utilizarse en la amplia población infantil susceptible de padecer SAHOS y de esta forma disminuir el infradiagnóstico, reservándose la PSG para niños con enfermedades asociadas con necesidad relevante y en casos de dudas diagnósticas o sospecha de otros trastornos del sueño diferentes (134).

1.1.7 Tratamiento

En la mayoría de los casos, el tratamiento de elección del SAHOS en niños es quirúrgico (adeno-amigdalectomía) (123,132,135-137), siendo uno de los problemas más importantes

establecer la indicación y el momento de la intervención. Se acepta que los niños con SAHOS grave o con riesgo de serias complicaciones, tales como el *cor pulmonale* o fracaso del crecimiento, sean tratados siempre. Aquellos que presenten fracaso cardiorrespiratorio o hipoxemia grave, requerirán un tratamiento urgente, independientemente de la edad. También existe acuerdo en no tratar quirúrgicamente a los niños con ronquido primario. Sin embargo, el tratamiento de los niños con alteraciones polisomnográficas leves es controvertido, ya que todavía no se disponen de datos suficientes para establecer una indicación precisa (138).

(a) Tratamiento quirúrgico

Adenoamigdalectomía

Tradicionalmente, la adenoamigdalectomía (AAT) ha sido el tratamiento de elección. Consigue la normalización del cuadro respiratorio nocturno, de la sintomatología diurna y la reversión en muchos casos de las complicaciones cardiovasculares, alteraciones neurocognitivas, retraso en el crecimiento y enuresis.

La eficacia de la AAT oscila según entre un 27,2% y un 78% (136,137). Algunos estudios han estimado un SAHOS residual postquirúrgico en el 20% de las intervenciones realizadas (139), generalmente por regeneración del tejido adenoideo (140). Parece que los niveles plasmáticos de PCR podrían emplearse como biomarcador de SAHOS residual en niños (141).

En épocas anteriores, las amígdalas hipertróficas obstructivas se extirpaban en su totalidad para resolver la obstrucción. Si se tiene en cuenta que el tejido amigdalares presenta características protectoras importantes, está indicado reseca sólo el tejido que causa obstrucción dejando restos de tejido amigdalares en los lechos amigdalares, preservando así la función inmunológica y siendo al mismo tiempo menos agresivo quirúrgicamente (142,143). Esta intervención se denomina amigdalotomía y las principales ventajas sobre la amigdalectomía son las siguientes:

- Disminuye el dolor postoperatorio al conservarse la cápsula amigdalares sin afectar al plano muscular subyacente (144).

Introducción

- Produce menos hemorragias secundarias tardías y mínima hemorragia intraoperatoria (145,146).
- La recuperación es más rápida y sin pérdida de peso (causada por la odinodisfagia postoperatoria) (147).
- Conserva la función inmunológica del tejido linfoide amigdalár (145).

A largo plazo no se han encontrado diferencias significativas en las tasas de reaparición de ronquido y/o sintomatología de SAHOS con ambas técnicas (145,147).

En los niños con SAHOS (independientemente de su gravedad) y que además presentan cuatro o más episodios de amigdalitis bacteriana al año, se debe practicar siempre una amigdalectomía, es decir, una resección completa de todo el tejido amigdalár.

El riesgo postquirúrgico pediátrico de la adenoamigdalectomía oscila entre un 0 y un 1,3%. Sin embargo, en los niños con SAHOS se han encontrado tasas de entre el 16 y 27% (132), con mayor incidencia de complicaciones en la vía respiratoria. De ahí que se recomiende una monitorización postoperatoria en los casos de mayor riesgo: edad menor de tres años, anomalías craneofaciales, retraso del crecimiento, obesidad, parálisis cerebral, *cor pulmonale* o graves alteraciones en el estudio polisomnográfico previo a la intervención quirúrgica. En cambio, estudios recientes muestran que la incidencia de complicaciones hemorrágicas en niños con SAHOS es menor que en niños que no lo presentan (148).

La *American Academy of Pediatrics* (123) recomienda para los casos de SAHOS moderado y severo, hospitalización y monitorización continua con pulsioximetría durante el menos la primera noche del tratamiento quirúrgico, pudiéndose utilizar la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en el período perioperatorio para estabilizar a los pacientes antes de la cirugía y para el tratamiento de las complicaciones postoperatorias.

En cuanto al seguimiento, todos los niños deben reevaluarse clínicamente después de la cirugía, debiéndose realizar estudio de sueño PSG o PRS postquirúrgica en los niños que fueran SAHOS graves en el preoperatorio o cuando persistan factores de riesgo o síntomas de SAHOS postquirúrgico (149).

Otros procedimientos quirúrgicos

La septoplastia, úvulo-faringo-palatoplastia, epiglotoplastia, glosopexia y cirugía maxilomandibular, se realizan con poca frecuencia, pero pueden estar indicadas en casos seleccionados.

La traqueotomía, actualmente en desuso dadas las importantes consecuencias físicas y psíquicas, sólo se realizaría si las alteraciones anatómicas presentadas fueran imposibles de corregir mediante otras técnicas y pudieran realizarse otras menos agresivas, como la CPAP o la ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

(b) Presión positiva continua en la vía aérea superior

La utilización de la CPAP fue desarrollada por Sullivan en 1981 y consiste en generar un flujo constante de aire que transmite a la vía aérea superior una presión, evitando su colapso durante el sueño tanto estático (apneas) como dinámico (hipopneas). La CPAP corrige las apneas obstructivas, mixtas y en ocasiones las centrales, elimina las hipopneas y suprime el ronquido. Así mismo, evita la desaturación de oxígeno, los despertares electroencefalográficos (*arousal*) secundarios a los eventos respiratorios y normaliza la arquitectura del sueño. No es un tratamiento curativo, implica una aplicación continuada, por lo que la adherencia resulta imprescindible.

La CPAP constituye la segunda línea de tratamiento del SAHOS en la infancia (150), ya que la mayoría de los niños afectos mejora con la adenoamigdalectomía. Su uso queda reservado a un pequeño grupo de pacientes que requerirán tratamientos adicionales o en otros en los que, por estar contraindicada la adenoamigdalectomía, la CPAP sea la primera opción (149). Generalmente suelen ser niños con obesidad, alteraciones craneofaciales o enfermedades neuromusculares, con o sin hipertrofia adenoamigdalár.

La presión óptima a aplicar en los pacientes con SAHOS es la mínima capaz de evitar eficazmente las consecuencias adversas de la enfermedad, con el mínimo discomfort y el menor riesgo de complicaciones. Para ello se requieren estudios previos de titulación de presión de CPAP, con el objeto de encontrar la presión adecuada que normalice la respiración y el sueño fisiológico (151). Es necesaria la realización de controles periódicos, puesto que los requerimientos de presión y los ajustes de la mascarilla cambian con el crecimiento y el desarrollo (152).

Introducción

La BiPAP, presión positiva continua binivel, está indicada en pacientes con hipoventilación y fundamentalmente en niños con patología concomitante crónica (enfermedad muscular, síndromes polimalformativos) (150).

El oxígeno en alto flujo administrado con gafas nasales a 20 L/min produce una mejoría del IAH equiparable a la CPAP convencional y podría ser una alternativa terapéutica (153,154).

(c) Oxigenoterapia

El tratamiento con oxígeno en niños con SAHOS mejora la saturación de oxígeno, pero no modifica ni el número ni la duración de las apneas obstructivas. En algunos individuos se ha observado que aumenta los niveles de CO₂ por disminución del estímulo ventilatorio hipóxico y del mecanismo de arousal en los casos con hipoventilación crónica. Por ello, no se debe administrar oxígeno a los niños con SAHOS si no está asociado a monitorización cardiorrespiratoria o en presencia de soporte ventilatorio (155).

(d) Tratamiento conservador

En niños obesos con SAHOS siempre es necesario indicar tratamiento dietético y pérdida ponderal, aunque incluso en niños obesos con hipertrofia adenoamigdalar la primera opción de tratamiento sea la adenoamigdalectomía (156).

(e) Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la rinitis alérgica con corticoides tópicos nasales y/o antagonistas de los leucotrienos (como montelukast) produce una mejora de la sintomatología, al disminuir la inflamación de la mucosa nasal. El tratamiento con corticoides tópicos sobre la hipertrofia adenoidea, produce una mejoría de los síntomas de obstrucción nasal en niños con hipertrofia adenoidea moderada-grave y disminución del tamaño adenoideo (157). Su uso está indicado en los casos moderados en los que está contraindicada la adenoamigdalectomía o en aquellos que presentan síntomas moderados persistentes tras la intervención (149). Sin embargo, los efectos a largo plazo aún son desconocidos. Los

antagonistas de receptores de los leucotrienos actúan como agentes antiinflamatorios y, por tanto, reduciendo el volumen total del tejido linfóide en la vía aérea superior, conduciendo a una mejoría clínica (158).

(f) Tratamiento ortodóncico

Ciertas anomalías esqueléticas craneofaciales ocasionan estrechamiento y obstrucción de la VAS. Aunque los tratamientos ortodóncicos no obtienen resultados inmediatos, su utilización en edades tempranas puede mejorar el desarrollo de las características craneofaciales y evitar el SAHOS en la edad adulta (132,159).

Estrategia terapéutica

Según los criterios actuales de diagnóstico y los niveles de normalidad, se plantea una estrategia terapéutica que tenga en cuenta la asociación de valores de PSG, clínica comorbilidad o consecuencias demostradas del SAHOS (figura 5) y el seguimiento postratamiento que debe realizarse a todos los niños, como se muestra en la figura 6.

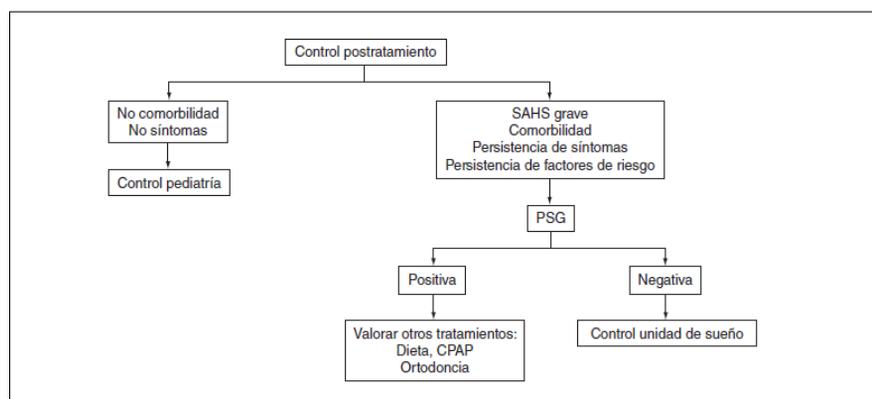


Figura 6. Control post-tratamiento [Fuente: Documento Consenso SAHOS (22)]. SAHS: síndrome de apneas-hipopneas de sueño; PSG: polisomnografía; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

Los pacientes de alto riesgo (SAHOS grave, comorbilidad importante, persistencia de síntomas graves) deben ser monitorizados en el postoperatorio inmediato. Deben ser reevaluados después de la intervención quirúrgica con una nueva PSG. En caso de resultar nuevamente patológica, se recomienda una segunda línea de tratamiento con dieta, CPAP o corrección ortodóncica (149).

1.2 Valoración de la función cardíaca mediante ecocardiografía en la edad pediátrica

1.2.1 Historia

A partir de los años 70 del siglo pasado, el surgimiento de numerosas técnicas diagnósticas, el desarrollo de la cirugía cardiovascular, el nacimiento de la Cardiología Intervencionista, la aparición de nuevas drogas, los importantes avances en el conocimiento fisiopatológico cardiovascular y la jerarquización de la prevención cardiovascular, permitieron a la Cardiología moderna avanzar a pasos agigantados y vivir un verdadero “boom” en lo referente a adelantos científicos.

La utilización de los ultrasonidos en el diagnóstico médico se desarrolló sobre la base de las investigaciones militares que condujeron al nacimiento del sonar.

Los pioneros de la ecocardiografía fueron el físico Helmuth Hetz y el cardiólogo Inge Edler de la Universidad de Lund, Suecia, quienes en 1953 utilizaron la ecografía para el estudio de una estenosis mitral, cuyos resultados se mostraron en 1960 en el 3º Congreso Europeo de Cardiología. A partir de ese momento desarrollaron la ultrasonografía.

La técnica fue desarrollándose gradualmente y fue Harvey Feigenbaum, de Indiana (EEUU), en 1963, quien, utilizando un equipo diseñado para estudios neurológicos al que le efectuó algunas modificaciones, creó un dispositivo mucho más sencillo dándole así un gran impulso al método. En 1972 publicó sus experiencias en un libro que fue de referencia obligada para todos los que se iniciaban en los estudios ecocardiográficos. Muchos términos fueron los utilizados al referirse a esta nueva técnica (cardiografía ultrasónica, ultrasonotomografía, cinematografía ultrasónica), pero se impuso el término “ecocardiografía” ideado por Feigenbaum.

Basándose en los trabajos hechos en 1842 por el físico austriaco Christian Doppler (1803-1853), en la década de los 50, comenzó a utilizarse la emisión de ondas de ultrasonidos para medir el flujo intravascular.

En 1956, Satumora, Yoshida y Nimura, en Japón, fueron los primeros en aplicar el principio Doppler para detectar el flujo sanguíneo periférico.

En la década siguiente (1969), Edler y cols. lo utilizan para el estudio del flujo sanguíneo intracardiaco mediante el Doppler de onda continua (160).

Posteriormente, un gran número de investigadores (Baker, Kanaka, Brandestini, Fich, Matsuo y Hatle, entre otros) sientan las bases actuales para el uso del Doppler en el estudio de los flujos sanguíneos intracardiacos y de los grandes vasos. La utilización integrada de la imagen bidimensional, el Doppler de onda pulsada y la codificación en color de éste último, determina la aparición de la visualización en color del flujo sanguíneo (161), consiguiendo de esta forma un estudio cuantitativo del espectro de alta velocidad del flujo sanguíneo.

En los años 80 se empieza a desarrollar en Japón, el Doppler de tejidos, siendo Isaaz (162), quien primero comienza a aplicar el TDI (*Tissue Doppler Imaging*) con fines clínicos en el estudio de la movilidad de la pared miocárdica. En 1992, Sutherland (163), determina la utilidad del TDI para la cuantificación de las velocidades de contracción y relajación del miocardio y ya comienzan a aparecer los primeros equipos de ecocardiografía con la técnica del TDI incluida en su *software*. Posteriormente, la escuela japonesa (Miyakate) (164) y la europea (Erbel) (165), avanzan especialmente en el desarrollo de la actual técnica del TDI y sus aplicaciones clínicas.

Hoy en día, la ecocardiografía es una técnica fácilmente accesible, no invasiva, altamente reproducible, que proporciona una evaluación de la función sistólica y diastólica, empleando la metodología monodimensional, bidimensional, Doppler color y Doppler tisular.

1.2.2 Bases físicas del TDI

En general, las bases físicas del TDI son las mismas o similares a las del Doppler convencional en lo que se refiere a amplitud de ecos reflejados, retrodispersión de las señales eco, ángulo de referencia del haz de ultrasonido, etc.

En el estudio Doppler cardíaco hay dos fuentes de señal: la sangre (glóbulos rojos) y las paredes y válvulas cardíacas. En condiciones de normalidad, las velocidades sanguíneas son elevadas, del orden de 1-1,5 m/s. Son señales de alta frecuencia y de baja amplitud, mientras que las velocidades de las paredes miocárdicas son de 1 cm/s aproximadamente, lo que corresponde a señales de alta amplitud y baja frecuencia. Los estudios de Doppler convencional van dirigidos al estudio de las velocidades del flujo sanguíneo, y por ello se evita la contaminación que en el espectro Doppler producen las señales procedentes de las paredes musculares mediante un adecuado sistema de filtros.

Por el contrario, en el estudio TDI, interesa resaltar únicamente las señales musculares, evitando las señales de alta frecuencia de la sangre, lo cual se consigue adecuando convenientemente los niveles de ganancia de los equipos (figura 7).

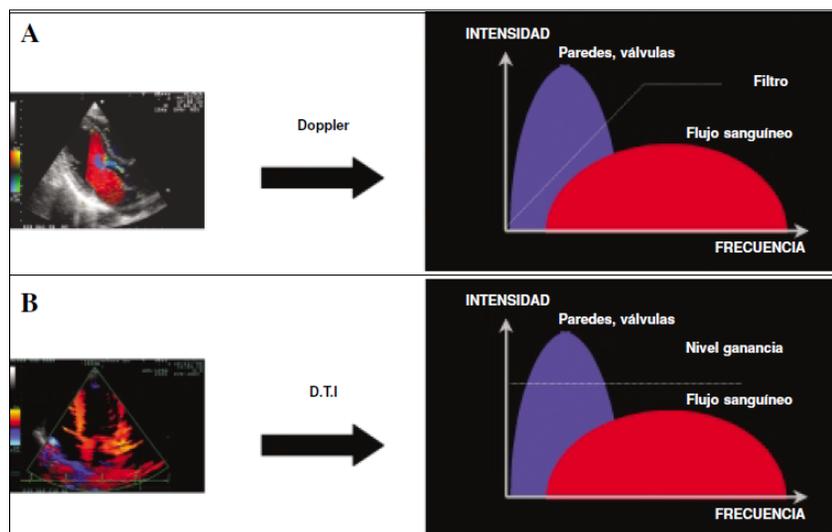


Figura 7. A: Mecanismo de filtros en Doppler convencional. B: Manejo del nivel de ganancia en el caso del TDI [Fuente: García-Fernández et al. (160)].

Cuando un haz de luz de ultrasonidos encuentra una discontinuidad en su trayectoria, se produce un cierto grado de dispersión. Esto ocurre con los glóbulos rojos y con los tejidos. Gracias a este parámetro de dispersión, comparándola entre diferentes tejidos, podemos aproximarnos a una cierta composición de los tejidos. Si a ello se añade la reflexión del ultrasonido, que es mayor en cualquier tejido que en la sangre, y relacionado con la composición del mismo (proporción de grasa, de agua, de colágeno), se entiende el hecho

de que la intensidad de las señales varíen en función de la estructura que se explora. Cuando el ultrasonido encuentra diversos blancos en su camino, los cambios de frecuencia son proporcionales a la velocidad de propagación del mismo o de reflexión. La dispersión del ultrasonido dependerá de su composición y estructura y es equivalente a la “energía”, de forma que esa energía de dispersión se calcula en un determinado momento temporal, aunque también puede mostrarse según una escala de colores, siendo pues, un concepto o parámetro escalar relacionado más con la estructura que con la velocidad tisular, dependiente del número de partículas que sea capaz de analizar la muestra de volumen escogida.

El TDI se basa fundamentalmente en la técnica del Doppler convencional, en sus dos presentaciones equivalentes a la ecografía bidimensional y monodimensional. La presentación en escala de colores según la velocidad y el mapa de color, produce un elevado rendimiento en la detección de diferentes niveles de velocidades, ya que es más fácil la observación de diferentes escalas de colores en un mapa azul-rojo, que la escala de grises, debido a que el operador no es capaz de distinguir más de tres o cuatro tonos de color con sus propios ojos, lo cual supera la escala de grises. Un postprocesado adecuado, junto con una buena digitalización de la imagen mejora ampliamente la observación correcta de la escala de colores y por ello de las diferentes velocidades de la región a estudio.

Las imágenes en modo M o monodimensional se benefician de esta presentación pudiendo ofrecer datos de diferentes velocidades a lo largo de la estructura que atraviese la línea M de estudio y, en particular, su extraordinaria definición temporal, pudiendo medir con precisión los tiempos del ciclo cardíaco. Las imágenes que se obtienen permiten definir los distintos intervalos de tiempo sistólicos o diastólicos con total precisión, como se demuestra cuando se asocian estas imágenes con las curvas de presión intraventricular o aórtica.

La presentación bidimensional del TDI no es más que una imagen en 2D de Doppler color modificado. El Doppler pulsado emite ultrasonidos durante un instante a intervalos regulares y recibe lo reflejado durante un corto espacio de tiempo posterior, tras un intervalo adecuado en espera. Los valores recibidos informan de la velocidad y de la profundidad alcanzada.

Una ventaja del TDI respecto al Doppler convencional es su capacidad de definir las velocidades “dentro” de la pared miocárdica, no precisando para ello una buena identificación de los bordes de las paredes.

Introducción

La presentación de imágenes se hace según diferentes mapas, habitualmente tres: de velocidad (información de velocidad y dirección), de aceleración y de energía, siendo el de velocidad el más utilizado en la práctica habitual.

La evaluación mediante Doppler Tisular se realiza mediante la valoración del movimiento miocárdico con el Doppler-pulsado. Esta modalidad aporta nuevos parámetros de valoración cardíaca. Ambas válvulas aurículoventriculares (mitral y tricúspide) tienen un anillo circunferencial anclado al miocardio ventricular, y cada anillo se desplaza longitudinalmente acercándose al ápex cardíaco en sístole y alejándose en diástole. El movimiento del anillo mitral se analiza tanto en su unión lateral como septal y el movimiento del anillo tricuspídeo se analiza sólo en su unión lateral (figura 8) (160).

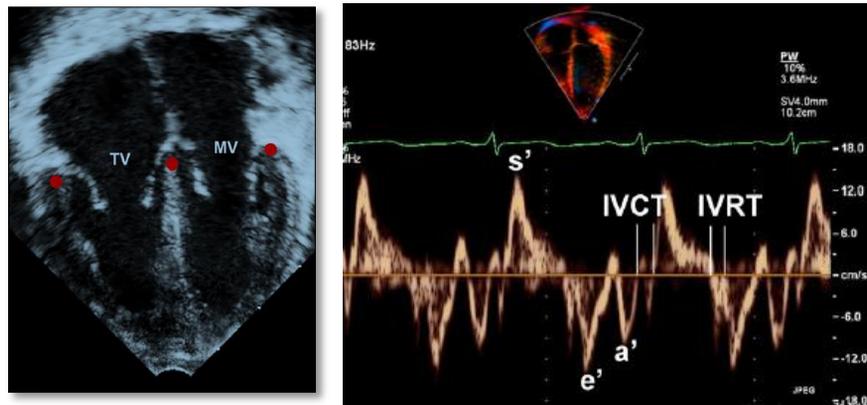


Figura 8. Localización de los 3 puntos de evaluación por Doppler Tisular. TV: válvula tricúspide. MV: válvula mitral; Trazado anular mitral lateral mediante TDI: A' velocidad pico durante la contracción auricular, E' velocidad pico durante la diástole ventricular precoz, S' velocidad pico durante la sístole ventricular, IVCT tiempo de contracción isovolumétrica, IVRT tiempo de relajación isovolumétrica [Fuente: García-Fernández et al (160)].

La proyección apical 4 cámaras ofrece la mejor ventana para estudiar el movimiento miocárdico en su eje longitudinal, con un mínimo movimiento lateral del anillo aurículoventricular (“rocking”) durante el ciclo cardíaco. La posición y angulación del transductor deben optimizarse para ajustar y mantener la alineación lo más paralela posible del volumen de muestra del Doppler respecto al movimiento longitudinal del miocardio.

El TDI permite trazar picos de ondas de velocidades del movimiento anular (figura 8). Cuando el anillo se aleja del ápex en diástole, es fácil distinguir dos ondas negativas identificadas como onda E' (onda de movimiento anular diastólico precoz) y A' (onda de movimiento anular diastólico tardío por contracción auricular). La onda A' puede afectarse tanto por disfunción diastólica ventricular o por disfunción sistólica auricular (166). Con el desplazamiento del anillo aurículoventricular hacia el ápex en sístole, se registra una onda positiva llamada S'.

El tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV) puede medirse desde el final de la onda S' hasta el inicio de la onda E' y el tiempo de contracción isovolumétrico (TCIV) va desde el final de la onda A' hasta el inicio de la onda S'. Es importante conocer que el TRIV medido por Doppler pulsado puede no correlacionarse con el medido por TDI, sobre todo en presencia de disfunción diastólica, ya que el TRIV parece estar menos influenciado por las presiones de llenado ventricular.

Diversos estudios han publicado valores de referencia de las velocidades de movimiento anular y de los intervalos de tiempo en función de la edad (167-170).

1.2.3 Problemas técnicos del TDI. Adecuación de las imágenes

Al ser una variante del Doppler convencional (color) se tendrá en cuenta que estará afectado por los mismos problemas y soluciones adaptadas para mejorar su rendimiento:

(a) "Frame rate" (FR): número de imágenes/segundo, depende del campo de estudio, de su profundidad y extensión. Lo ideal es conseguir el mayor número de imágenes por segundo para lo cual se debe procurar escoger un sector o campo de exploración más idóneo (sectores más amplios pueden tener mayor capacidad de detección de imagen pero peor resolución).

(b) Ganancia de la imagen bidimensional: un exceso de ganancia perjudica la resolución del TDI.

(c) Ganancia de la saturación de color TDI: igual que la imagen convencional de Doppler color.

(d) Filtros adecuados de señales de baja amplitud, comercialmente acoplados por el común de los equipos.

(e) Ajuste correcto de la escala de velocidades y mapa de colores a utilizar.

(f) Correcta alineación del haz de ultrasonidos: el TDI es especialmente ángulo-dependiente. En ello influyen decisivamente varios factores, como son la dirección del movimiento de las paredes del ventrículo hacia su centro de gravedad, colocado en el tercio superior del mismo de manera que hacia él convergen en contracción y divergen en relajación (166,171,172), la composición de vectores de dirección de movilidad (longitudinal, circunferencial, movilidad global de corazón) y los movimientos de la pared torácica que se producen con la respiración.

(g) Elección correcta de la muestra de estudio: la muestra de tejido a estudio debe ser representativa y ajustarse adecuadamente al grosor de la pared miocárdica para calcular el significado real de las velocidades obtenidas.

1.2.4 Estudio de la función sistólica mediante ecocardiografía y TDI

La función sistólica se determina fundamentalmente mediante la medición de la fracción de acortamiento (FA) y de la fracción de eyección (FE) a través del modo unidimensional (modo M) de la ecocardiografía convencional o del método Simpson en 2D.

Así, la fracción de acortamiento (FA) expresa el porcentaje de la reducción del diámetro del VI. Los valores normales son >28%.

El método Teichholz (173) permite calcular los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo y sobre ellos calcular la fracción de eyección (FE). Según la clasificación actual de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (174), se establecen los siguientes criterios:

- Función normal si $FE \geq 55\%$
- Función levemente comprometida entre 45-54%
- Función moderadamente comprometida entre 30-44%
- Función severamente comprometida $<30\%$

Otro parámetro de función sistólica medible en modo M es el desplazamiento del anillo de la válvula AV hacia el ápex durante la sístole. Este parámetro se emplea sobre todo a nivel de la válvula tricúspide, determinándose como TAPSE (excursión del anillo tricuspideo hacia el ápex en sístole) y es un buen marcador de función sistólica de ventrículo derecho correlacionándose bien con otras técnicas de referencia, como la resonancia magnética (175). Representa la distancia de desplazamiento del anillo tricuspideo durante el ciclo cardiaco, desde el final de la diástole hasta el final de la sístole y refleja el acortamiento longitudinal de la pared libre del VD. En caso de disfunción sistólica, será inferior al valor de referencia que corresponda (176).

Hoy en día, con la incorporación de nuevas técnicas de medición y nuevos parámetros de detección de disfunción miocárdica subclínica, podemos afinar el diagnóstico y anticiparnos a un potencial daño cardiaco futuro. Gracias al Doppler Tisular (TDI), es factible medir propiedades miocárdicas como el movimiento y la deformidad regional de manera que en el miocardio normal, los cambios en la velocidad sistólica segmentaria están directamente relacionados con cambios en la contractilidad. El TDI permite al ecocardiografista una medición cuantitativa de la función sistólica (onda S') y diastólica (ondas E' y A') ventricular independientemente de la geometría cardíaca, pudiendo obtenerse de forma fácil, reproducible y con validez clínica (177).

La onda S' del Doppler tisular a nivel del anillo lateral auriculo-ventricular (mitral o tricúspide) representa la velocidad de movimiento sistólico miocárdico, de forma que una onda disminuida representa una disfunción sistólica ventricular.

El tiempo de eyección y el tiempo de contracción isovolumétrica ventricular, igualmente determinados mediante Doppler tisular, también son parámetros que valoran la función sistólica del VI, de forma que un tiempo de eyección disminuído y un tiempo de contracción isovolumétrico aumentado, son indicativos de disfunción sistólica ventricular (178).

A partir del TDI se han desarrollado tanto el *Strain* como el *Strain rate*, parámetros por excelencia para la estimación de la función miocárdica regional, posibilitados por la alta definición temporal de los nuevos aparatos. El *Strain* examina el grado de deformidad del miocardio y el *Strain rate*, el grado de deformidad en relación al tiempo. Al contrario que el TDI, estos dos nuevos índices de deformidad no se ven influenciados por el movimiento global o regional del miocardio por lo que representan índices más fiables de función

miocárdica. A pesar de ser índices validados, se están intentando desarrollar nuevas técnicas de medición de deformidad que sean independientes de la precarga cardiaca y del ángulo doppler, como el *Speckle-tracking*. Su uso en niños es todavía limitado (179-181).

1.2.5 Estudio de la función diastólica mediante TDI

El interés por el estudio de la función diastólica ha aumentado en la última década. El Doppler pulsado convencional del flujo anterógrado mitral permite medir la velocidad pico de la onda E (que corresponde a los cambios en precarga y relajación del VI), la velocidad pico de la onda A (que corresponde a los cambios en la complianza del VI y la función contráctil de la AI), la relación E/A (que refleja el patrón de llenado y relajación del VI) y el tiempo de desaceleración de la onda E (que refleja variaciones en la relajación del VI, en la presión diastólica y en la complianza del VI) (182).

También se pueden inferir alteraciones diastólicas analizando el patrón de flujo de las venas pulmonares, del flujo transtricuspídeo y del flujo de las venas sistémicas. Pero los cambios de flujo recogidos por técnica Doppler pueden no reflejar alteraciones intrínsecas del músculo cardiaco ya que están muy influenciadas por las condiciones de carga del miocardio.

El TDI permite analizar las velocidades del movimiento miocárdico, sin verse afectado por la precarga cardíaca, de manera que una onda diastólica precoz, E', disminuida a nivel del anillo aurículo-ventricular corresponde a una relajación inadecuada ventricular, independientemente de la presión en la aurícula, con una pérdida de la respuesta positiva de cambio de E' ante cambios de precarga cuando E' está disminuida; la onda A' de velocidad diastólica tardía ventricular se asocia positivamente a la función sistólica auricular y negativamente a la presión telediastólica ventricular. Además, el TDI permite determinar el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) que depende del llenado ventricular y es un parámetro de cambio precoz, alargándose ante una disfunción diastólica ventricular (183).

Como marcador de disfunción diastólica crónica, también se emplea la medición de la aurícula izquierda, parámetro que refleja el aumento de presión de llenado de forma prolongada.

El ratio entre la velocidad E de influjo aurículo-ventricular medido por Doppler color y la velocidad E' de movimiento diastólico precoz miocárdico medido por TDI, también se utiliza para asesorar la función diastólica ventricular. En adultos, la relación E/E' mitral estima la presión de llenado del VI independientemente de la relajación del VI. Valores <8 indican una presión de llenado normal y valores >15 indican presiones aumentadas (182).

Al igual que para la función sistólica, el *Strain*, *Strain rate* y el *Speckle tracking* parecen ser técnicas que permitan medir nuevos índices válidos de función diastólica (184).

1.2.6 Aplicaciones del TDI

1.2.6.1 Ecografía Bidimensional

Las imágenes bidimensionales tienen como principal aplicación la derivada de la observación del cambio de color de las estructuras analizadas, según la fase del ciclo cardíaco en que se encuentren. El patrón normal de velocidades del ventrículo izquierdo, se codifica con color dependiente de la dirección del movimiento de sus paredes, que convergen hacia el centro de gravedad en la sístole y se alejan del mismo en la diástole, con diferentes graduaciones de color según las velocidades.

La aplicación práctica más evidente de esta presentación es la identificación rápida y sencilla de segmentos o áreas de contractilidad anormal, bien por falta de color en zonas aquinéticas o de coloración anormal en zonas disquinéticas, como sucede en la cardiopatía isquémica o miocardiopatía dilatada.

Las imágenes bidimensionales sirven de soporte para los estudios mediante modo M o Doppler pulsado, haciendo posible la localización de los puntos de estudio preciso para estas técnicas.

1.2.6.2 Ecografía en modo M

El estudio mediante modo M-color tiene su gran aplicación en el estudio de los tiempos del ciclo cardíaco. Algunos autores (185) han establecido la estrecha relación entre las bandas de color y los tiempos de contracción isométrica, relajación isovolumétrica, llenado inicial y

diástasis ventricular. Por otro lado, aporta mayor precisión en la medición de velocidades medias y máximas de las zonas de estudio dentro del espectro M-color.

1.2.6.3 Doppler pulsado

Probablemente sea la técnica más comúnmente utilizada, ya que aporta información de la velocidad, tiempo y dirección del movimiento de la zona a estudio (figura 9).

Existe un paralelismo entre los tiempos sistólicos y diastólicos medidos con TDI y con Doppler convencional, por lo que las medidas obtenidas se ajustan a la realidad, con el aspecto de la variabilidad según segmentos estudiados.

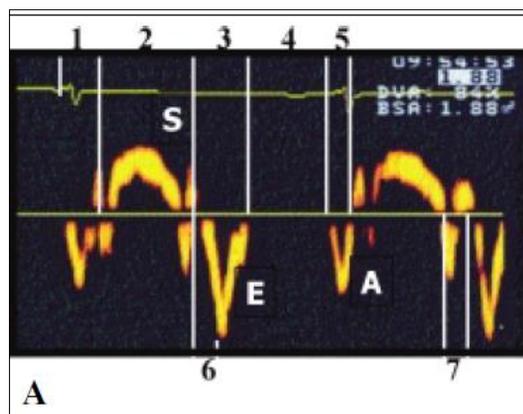


Figura 9. A: TDI pulsado normal. 1: Tiempo de contracción isovolumétrica; 2: Sístole ventricular; 3: Protodiástole; 4: Diástasis; 5: Telediástole; 6: Tiempo pico-F; 7: Tiempo de relajación isovolumétrica [Fuente: López et al. (186)].

En la práctica clínica, además de la aplicación antes mencionada en la cardiopatía isquémica, las miocardiopatías y las arritmias cardíacas también se benefician de esta técnica.

En la miocardiopatía dilatada, el TDI aporta información de disfunción sistólica y diastólica tanto en lo referente al diagnóstico, como sobre el pronóstico y la eficacia terapéutica. En este sentido, la reversibilidad de los patrones más graves de disfunción diastólica mediante maniobras de Valsalva o bien con la propia terapéutica empleada, indican mejor pronóstico

que la inmovilidad de los mismos, lo cual es de aplicación para cualquier proceso o situación que altere la normalidad del funcionamiento cardíaco.

En cuanto a la miocardiopatía hipertrófica, el TDI tiene un extraordinario valor en el estudio de las características de la hipertrofia, pudiendo distinguir la fisiológica de la patológica. Si el estado normal del miocardio resulta de la proporción fisiológica entre miocitos y fibras de colágeno, además del resto de componentes miocárdicos, cabe admitir que la hipertrofia fisiológica no debe alterar sustancialmente este equilibrio, y en todo caso, el componente patológico que supone el exceso de infiltración colágena no debería producirse. Por el contrario, la hipertrofia patológica se caracteriza por un aumento marcado de fibras de colágeno alterando la arquitectura de la disposición de los miocitos además de la alteración propia de las cadenas de miosinas. Así, se produce una alteración tanto en las velocidades de contracción y relajación, como en los tiempos de relajación y eyección fácilmente accesibles por TDI.

La posibilidad de determinar por TDI las primeras fibras que alteran su estado comenzando su contracción, permite definir el comienzo de la despolarización ventricular. El TDI puede ser de utilidad para descubrir zonas anómalas de contracción, como ocurre en el síndrome de Wolff-Parkinson-White (187) y en los focos ectópicos ventriculares.

1.2.7 Evaluación de la función cardíaca global mediante el índice Tei o Índice de Rendimiento Miocárdico (MPI)

El estudio ecocardiográfico es esencial en el diagnóstico y manejo de los pacientes con cardiopatía congénita o adquirida. La Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) ha publicado recomendaciones de cómo medir el tamaño y la función de las estructuras cardiovasculares en adultos, proporcionando límites de referencia que permitan distinguir medidas normales de anormales. Identificar medidas anómalas permite detectar el efecto de una enfermedad en el tamaño o función de una estructura cardiovascular y también determinar cuándo es necesaria una intervención, así como monitorizar el efecto de la misma (188).

En cuanto a la valoración de la función cardíaca mediante ecocardiografía en Pediatría, las últimas guías de la ASE (186) indican las recomendaciones clásicas de valoración de la función cardíaca sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección, fracción de

acortamiento) y del ventrículo derecho (TAPSE), así como de la función diastólica del ventrículo izquierdo y derecho (velocidades de ondas E y A de llenado mitral/tricuspídeo, ratio E/A mitral/tricuspídeo y tiempo de desaceleración de la onda E mitral) (figura 10).

Dichos parámetros pueden verse influenciados por la geometría, el llenado ventricular o anomalías de conducción. En niños, su determinación puede verse además dificultada por las frecuencias cardíacas elevadas que presentan. Por ello, la ASE hace especial hincapié en la valoración de la función cardíaca mediante Doppler tisular (TDI), cuya técnica es independiente de la geometría ventricular (189-192).

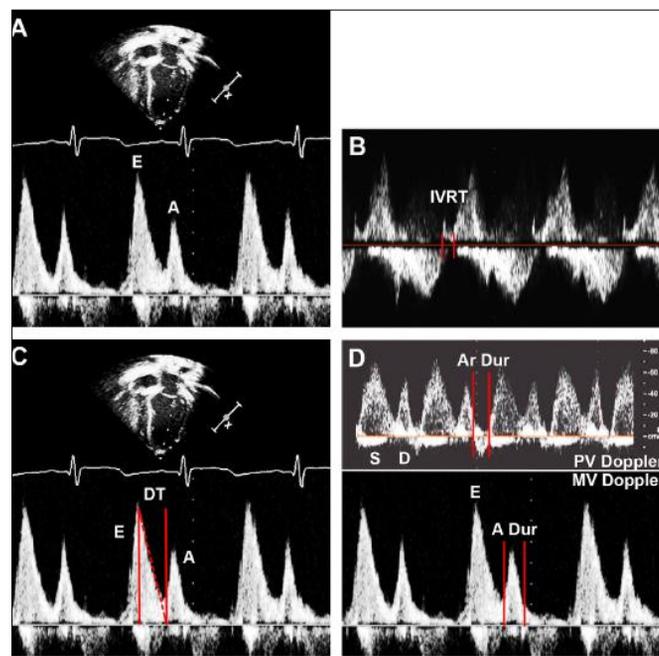


Figura 10. (A) Patrón de influjo mitral medido por Doppler pulsado mostrando picos de velocidad durante la diástole precoz y la contracción auricular. (B) Patrón de influjo mitral y de salida del flujo por el TSVI con Doppler pulsado permitiendo calcular el TRIV. (C) Patrón de influjo mitral medido por Doppler pulsado mostrando el tiempo de desaceleración de la onda E mitral. (D) Patrón de influjo mitral y del flujo de las venas pulmonares permitiendo calcular la duración del flujo durante la contracción auricular [Fuente: López et al. (186)].

En 1995, Tei Chuwa publicó un índice de rendimiento miocárdico (el índice Tei) que evalúa la función sistólica y diastólica ventricular conjuntamente (193). El índice Tei ha demostrado ser un índice fiable de función sistodiastólica ventricular, con claras ventajas sobre los

índices clásicos de evaluación de función ventricular y con valor pronóstico en numerosas enfermedades cardíacas.

El índice de rendimiento miocárdico (MPI) o índice Tei, es un parámetro ecocardiográfico que refleja tanto la fisiología sistólica como diastólica y por lo tanto, permite estimar la función ventricular global pudiendo emplearse para la evaluación tanto del ventrículo derecho como izquierdo (194). Numerosos estudios invasivos y no invasivos han demostrado la buena correlación que existe entre el MPI y la función ventricular (195,196).

Se trata de un índice no geométrico que incorpora intervalos de tiempo sistólicos y diastólicos para expresar una función ventricular global y su cálculo se realiza sumando el TRIV con el TCIV y dividiendo la suma por el tiempo de eyección (TE), calculados bien por Doppler color convencional o por TDI, disponiéndose de valores de referencia para niños y adultos (197) (figura 11).

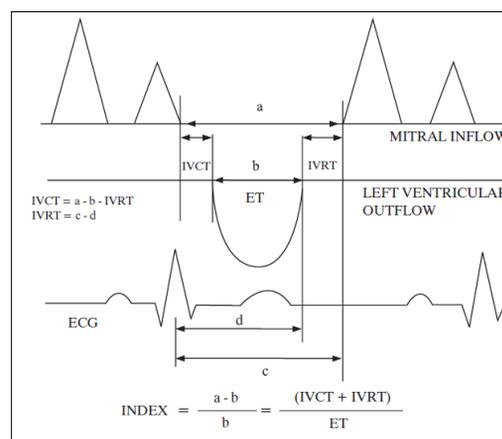


Figura 11. Representación esquemática del cálculo del índice Tei [Fuente: Lakoumentas et al. (197)]. ET: tiempo de eyección. IVCT: tiempo de contracción isovolumétrica. IVRT: tiempo de relajación isovolumétrica.

El cálculo de este índice puede realizarse fácilmente a partir de trazados de Doppler pulsado convencional o a partir de trazados de TDI:

- Método Doppler pulsado. El tiempo de eyección se calcula a partir del trazado de la onda de Doppler pulsado, colocando el volumen de muestra en la parte distal del tracto de salida del ventrículo izquierdo o derecho. El tiempo de cierre/apertura de las válvulas tricúspide y

mitral se calcula a partir del trazado de Doppler pulsado, colocando el volumen de muestra en la entrada aurículoventricular (intervalo entre el final de la onda A y el inicio de la onda E). El tiempo isovolumétrico total se calcula como la diferencia entre el tiempo de cierre/apertura y el tiempo de eyección (figura 12).

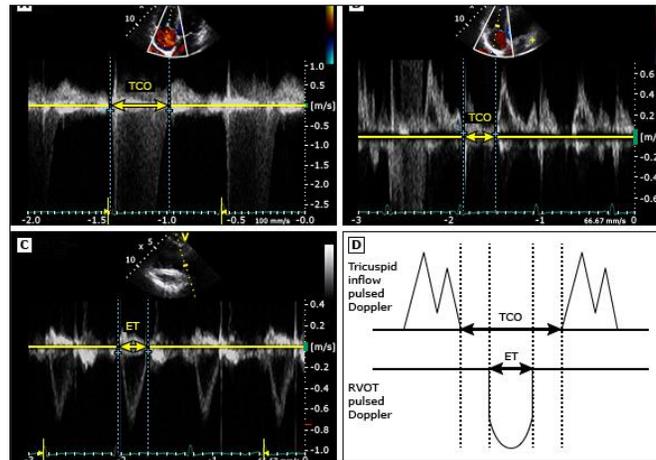


Figura 12. Cálculo del índice Tei mediante Doppler pulsado [Fuente: López et al. (186)]. ET: tiempo de eyección. TCO: tiempo de cierre/apertura.

- Método TDI. A partir del trazado de las ondas de velocidad miocárdica en el anillo lateral tricúspide o mitral, pueden calcularse el tiempo de eyección, el tiempo de cierre/apertura de las válvulas aurículoventriculares y el tiempo isovolumétrico total (figura 13).

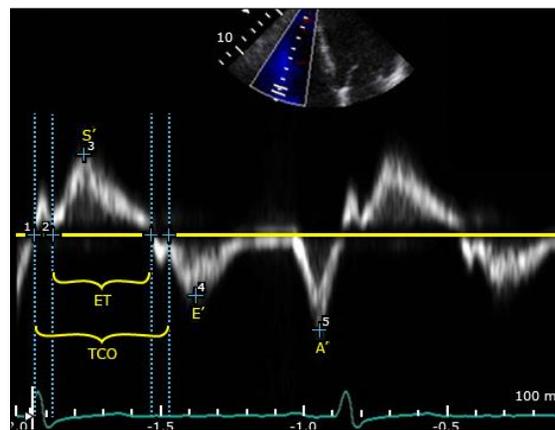


Figura 13. Cálculo del índice Tei mediante TDI [Fuente: López et al. (186)]. ET: tiempo de eyección. TCO: tiempo de cierre/apertura.

La disfunción sistólica produce un alargamiento del tiempo de contracción isovolumétrica (ICT) y un acortamiento de tiempo de eyección (ET), mientras que la disfunción diastólica produce una prolongación de la relajación isovolumétrica (IRT). Una de las ventajas de este parámetro es que es independiente de la geometría ventricular (frecuente en niños), pero tiene el inconveniente de que es incapaz de diferenciar la disfunción sistólica de la diastólica (expresa función miocárdica global) (177).

Dicho índice puede medirse fácilmente durante un estudio ecocardiográfico convencional con alta reproducibilidad (198-200).

La medición del índice Tei es fácil, no invasivo y reproducible, sin requerir la presencia de un ecocardiografista de alta experiencia. No requiere prolongar de forma significativa el tiempo que dura la exploración. El cálculo del índice no se basa en un modelo geométrico o en una medición de volúmenes, sino que es una relación de tiempos, independientemente de la geometría ventricular. También es independiente de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca, y parece ofrecer un gran valor pronóstico en diferentes situaciones clínicas.

En cuanto a las desventajas, podría decirse que no se recomienda su determinación en fibrilación auricular, extrasistolia ventricular frecuente, alteraciones de la conducción aurículo-ventricular, marcapasos permanente o en los casos de mala ventana ecocardiográfica que no permitan la adquisición de imágenes correctas mediante Doppler color.

El índice Tei no se considera el método "gold standard" para la evaluación de las distintas enfermedades cardíacas, pero parece ser fiable para la evaluación de la severidad de la disfunción miocárdica pudiendo contribuir a determinar qué pacientes precisan intervención precoz. La facilidad de la técnica para su determinación y su alta reproducibilidad hacen que pueda incluirse en la práctica clínica diaria.

1.2.7.1 Aplicaciones clínicas del índice Tei

Los cambios del índice Tei en función de la edad del paciente, parecen reflejar los cambios que tienen lugar en las características miocárdicas durante el proceso de maduración del recién nacido y niño pequeño. Durante el desarrollo, la relación entre el total de colágeno y el total protéico del miocardio alcanza valores normales hacia el 5º mes de vida, mientras

que la relación entre el colágeno tipo I (que aporta rigidez) y el colágeno tipo III (que aporta elasticidad) se estabiliza hacia los tres años (201).

Hay investigadores (202) que analizan el índice Tei bajo distintas condiciones de precarga, indicando que la variabilidad del índice es inferior al 10%, por lo que el valor pronóstico del Tei es fiable independientemente de las condiciones de precarga.

En cuanto a la insuficiencia cardíaca, el índice Tei ha demostrado tener buena correlación con la clase funcional de la NYHA, la fracción de eyección y el volumen ventricular (203,204).

En el trasplante cardíaco, el índice Tei parece ser un factor pronóstico útil para detectar el rechazo en pacientes pediátricos trasplantados y podría ser una alternativa para la biopsia endomiocárdica (205).

Se ha demostrado que sujetos con un infarto agudo de miocardio presentan un índice Tei significativamente mayor que sujetos sanos (206). Además, parece que el índice es útil para reconocer la aparición de isquemia miocárdica y el desarrollo de disfunción ventricular durante el desarrollo de una ecocardiografía de estrés (207).

Respecto a la amiloidosis, se sabe que la causa de muerte asociada más frecuentemente es la participación cardíaca en la enfermedad, manifestada como alteraciones en la relajación en estadios precoces de la enfermedad y disfunción sistólica concomitante en estadios más avanzados. Se observa un aumento del TRIV y del TCIV y un acortamiento del TE con el consiguiente aumento del índice Tei, especialmente cuando se asocia una FE baja (<50%) y un acortamiento del DT (<150 ms) (208).

Analizando el efecto de la toxicidad miocárdica por antraciclinas, se ha visto que existe un incremento significativo del índice Tei en aquellos pacientes que han recibido una dosis media-elevada de antraciclinas (>200 mg/m²). Además, en aquellos pacientes que reciben una dosis elevada (>400 mg/m²), se asocia una disminución de la fracción de acortamiento. Así, el índice Tei parece ser un parámetro sensible, preciso y sencillo para la identificación precoz de alteraciones miocárdicas en pacientes tratados con dosis moderadas de antraciclinas (209).

En pacientes con estenosis aórtica severa, los síntomas de fallo cardíaco pueden deberse a disfunción sistólica, diastólica o combinada. El índice Tei es capaz de discriminar entre los

pacientes con estenosis aórtica severa con función sistólica conservada o deprimida, siendo mayor en los casos de disfunción sistodiastólica combinada en comparación con los casos de disfunción diastólica aislada.

En cuanto a las cardiopatías congénitas, se ha visto que el índice Tei está significativamente aumentado en pacientes con anomalía de Ebstein, con un TCIV y TRIV alargados y un TE acortado (197) y parece ser un parámetro de medición cuantitativa útil para la medición de la función ventricular en pacientes con esta anomalía. También se ha estudiado el índice Tei en otras cardiopatías congénitas: comunicación interauricular (CIA), estenosis pulmonar (EP) y transposición congénitamente corregida de los grandes vasos con insuficiencia moderada-severa de la válvula aurículo-ventricular izquierda (sobrecarga de presión y de volumen) (210). Los pacientes con CIA y EP presentan valores de índice Tei para el ventrículo derecho que no difieren significativamente respecto a los pacientes sanos. En cambio, en la transposición congénitamente corregida, al igual que ocurre con la anomalía de Ebstein, presenta un incremento del índice Tei secundario a un aumento del TCIV y del TRIV y a una disminución del tiempo de eyección.

El índice Tei del ventrículo derecho ha demostrado ser en varios estudios el parámetro más importante para distinguir pacientes adultos con hipertensión pulmonar primaria de pacientes sanos (211). Además, presenta una correlación significativa tanto con la condición funcional del paciente como con la supervivencia total. Un incremento del índice Tei de 0,1 supone un aumento del riesgo de muerte en 1,3 veces. Se ha demostrado que el índice es independiente de la frecuencia cardíaca y de la precarga. El TCIV se alarga probablemente debido a un comienzo más precoz de la sístole isovolumétrica, debido a un aumento de la presión telediastólica del ventrículo derecho y a una interposición más precoz de las curvas de presión de la aurícula y ventrículo derechos. El aumento significativo del TCIV se correlaciona con una disfunción diastólica del ventrículo derecho, mientras que el acortamiento del tiempo de eyección se atribuye al aumento de la resistencia vascular pulmonar, a la disminución del llenado ventricular con la consiguiente disminución del volumen sistólico, y a la presencia de insuficiencia tricúspidea.

Otros estudios muestran la utilidad del índice Tei como factor pronóstico de un desenlace desfavorable (muerte cardíaca, trasplante pulmonar) en pacientes con hipertensión pulmonar primaria (212).

En cuanto al SAHOS y la posible hipertensión pulmonar secundaria generada por la hipoxemia crónica, diversos estudios han evaluado la disfunción miocárdica subclínica del ventrículo derecho en niños (213) y de ambos ventrículos en adultos con SAHOS de causa múltiple (214), mediante parámetros ecocardiográficos convencionales de TDI e índice Tei. Se considera que los pacientes con SAHOS presentan MPI de VI y VD diferentes respecto a controles sanos, independientemente de posibles factores de confusión (obesidad, aumento de presión negativa intratorácica relacionada con eventos apneicos, aumento de resistencia vascular pulmonar nocturna) (214), datos todos que justifican su uso en esta Tesis Doctoral.

Por último, este Proyecto de Investigación forma parte de la Línea de Investigación “Trastornos respiratorios relacionados con el sueño” que viene desarrollando durante los ocho últimos años la Sección de Neumología Infantil del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Donostia, cuyos investigadores pertenecen al Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibersitatea, en la Sección Docente de Donostia, San Sebastián: Eduardo González Pérez-Yarza (Profesor Titular), Javier Korta Murua (Profesor Asociado), Olaia Sardón Prado (Profesora Asociada), Paula Corcuera Elósegui (Colaboradora Académica) y Fco.Javier Mintegui Aramburu (Colaborador Académico).

Dicha Línea de Investigación ha producido las siguientes publicaciones y participa en un Proyecto de Investigación transversal:

- Durán Cantolla J, González Pérez-Yarza E, Sánchez Armengol A. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños y en adolescentes. En: Tratado de Neumología Infantil, Cobos N, Pérez-Yarza EG, eds, 1ª ed. Majadahonda (Madrid): Ediciones Ergon, 2003; p. 827-847. ISBN 84-8473-147-2.
- Pérez-Yarza EG, Sardón O, Olaciregui I, Estévez M. Trastornos respiratorios relacionados con el sueño en lactantes. En: II Curso Nacional de Actualización en Neumología Pediátrica. Majadahonda (Madrid): Ediciones Ergon, 2005; p. 169-191. ISBN 84-8473-333-5.
- Sardón O, González Pérez-Yarza E, Aldasaro A, Oñate E, Mintegui J, Emparanza JI. Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño. Anales de Pediatría (Barcelona). 2006; 64: 120-125.
- Sardón O, González Pérez-Yarza E, Aldasaro A, Bordoy A, Mintegui J, Emparanza JI. El síndrome de apneas-hipopneas obstructivas durante el sueño

- en niños no se asocia a obesidad. Archivos de Bronconeumología. 2006; 42: 583-587.
- Villa JR, Martínez C, Pérez G, Cortell I, Gómez-Pastrana D, Álvarez D, González Pérez-Yarza E. Guía de diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño en el niño. Anales de Pediatría (Barcelona). 2006; 65: 364-375.
 - Sardón O, González Pérez-Yarza E, Aldasoro A, Estévez M, Mintegui J, Korta J, Emparanza JI. Rentabilidad de la poligrafía respiratoria del sueño realizada en el domicilio. Anales de Pediatría (Barcelona). 2006; 65: 310-315.
 - Villa JR, Martínez C, Pérez G, Cortell I, Gómez-Pastrana D, Álvarez D, González Pérez-Yarza E. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño. En: Protocolos de Neumología Pediátrica Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolos de la AEP. Madrid: AEP, 2009; p. 111-132.
 - Proyecto de Investigación: Modificaciones epigenéticas vinculadas al deterioro cognitivo en población infantil con síndrome de apneas-hipopneas del sueño (Proyecto EPICA). Referencia: 99/2011, Ayudas a Proyectos de Investigación Sanitaria 2011. Entidad financiadora: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Tipo de proyecto: multicéntrico, internacional. Entidades participantes: Hospital Universitario de Álava, Hospital Universitario Donostia, University of Chicago Medical Center (EEUU), Hospital de Burgos, Clínica Quirón (Valencia) y Hospital de Cáceres. Duración: 29/01/2012 a 29/01/2015.

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Hipótesis general

1. En niños, el SAHOS de grado moderado y de grado severo secundario a hipertrofia adenoamigdalar, se asocia a disfunción miocárdica.
2. La disfunción miocárdica revierte tras adenoamigdalectomía.

Hipótesis nula

1. En niños, el SAHOS de grado moderado y de grado severo secundario a hipertrofia adenoamigdalar, no se asocia a disfunción miocárdica.
2. La disfunción miocárdica no revierte tras adenoamigdalectomía.

Hipótesis operativa

El estudio de la función miocárdica mediante ecocardiografía en niños diagnosticados de SAHOS de grado moderado y severo secundario a hipertrofia adenoamigdalar, objetiva disfunción miocárdica que se normaliza o persiste tras adenoamigdalectomía.

3. JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN

La hipertrofia adenoamigdalar es responsable de dos entidades nosológicas con una patogenia común, la modificación en la presión intratorácica:

- La hipertrofia adenoamigdalar, una de las diversas causas del síndrome de obstrucción aguda de la vía aérea superior (SOAS) es responsable de distrés respiratorio con edema pulmonar no cardiogénico, cuadro caracterizado por insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia grave, cuya patogenia asienta en cambios bruscos y de instauración aguda de la presión intratorácica y transpleural.
- La hipertrofia adenoamigdalar también es responsable de producir un *cor pulmonale*, ya que la obstrucción crónica de la vía aérea superior da lugar a modificaciones de presión intratorácica que condiciona hipertensión en el lecho vascular pulmonar, aumento de la presión telediastólica ventricular derecha, hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia tricuspídea.

La primera entidad es bien conocida en Pediatría desde hace años.

De la segunda, disponemos de datos parciales en niños, al contrario de lo que ocurre en el SAHOS del adulto en el que se objetivan manifestaciones cardiocirculatorias importantes (como la hipertensión arterial sistémica).

En el niño pueden existir alteraciones de la dinámica miocárdica no reconocibles con los exámenes complementarios de la rutina asistencial. Si se objetivaran con otras metodologías de fácil manejo, tendrían una repercusión en el pronóstico y en el tratamiento de esta patología.

Motivos que entendemos justifican este Proyecto de Investigación traslacional, cuyos resultados tendrán aplicabilidad en el manejo clínico del síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño en la infancia.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Objetivo principal

Analizar si existe disfunción miocárdica, estudiada mediante ecocardiografía, en una cohorte de niños y niñas diagnosticados mediante poligrafía cardiorespiratoria del sueño de síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño secundario a hipertrofia adenoamigdalar, grados moderado y severo.

Objetivos secundarios.

Analizar si la disfunción miocárdica revierte tras la adenoamigdalectomía.

Analizar la asociación entre el SAHOS y las variables de disfunción miocárdica, variables hemodinámicas y modificaciones electrocardiográficas.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal, de cohortes con medidas repetidas, en el que se estudia una cohorte expuesta a SAHOS moderado-severo secundario a hipertrofia adenoamigdalar, un grupo con SAHOS leve secundario a hipertrofia adenoamigdalar y un grupo control (sanos).

5.2 Ámbito del estudio

Consultas externas de la Sección de Neumología Infantil y de la Sección de Cardiología Infantil del Hospital Universitario (HU) Donostia, San Sebastián, España. El HU Donostia es el centro de referencia de las especialidades para el Territorio Histórico de Gipuzkoa.

La Sección de Neumología Infantil da cobertura a una población de 98.100 habitantes menores de 15 años y atiende a 5.700 consultas externas/año, de las cuales 870 son primeras visitas. Dispone de un Laboratorio de Función Pulmonar y de Sueño.

La Sección de Cardiología Infantil da cobertura a la misma población, atendiendo 3.125 consultas externas/año, de las cuales 1.170 son primeras visitas.

La dotación conjunta en recursos humanos está formada por siete médicos pediatras, (cinco acreditados en Neumología Infantil y uno en Cardiología Pediátrica), cinco de ellos Profesores de Pediatría de la Unidad Docente de San Sebastián de la Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), y tres Diplomadas Universitarias en Enfermería.

5.3 Sujetos

Muestra de niños y niñas de entre tres y seis años, distribuidos en casos (SAHOS moderados-severos) y controles (dos brazos, SAHOS leves y sanos).

- Grupo A

Pacientes con diagnóstico de hipertrofia adenoamigdalар moderada-severa según escala de Brodsky (215) y diagnóstico de SAHOS moderado-severo mediante poligrafía respiratoria de sueño (PRS) según Sardón et al. (216) con IAH ≥ 5 y que cumplimentaron los cuestionarios de sueño (98,217), reclutados en las consultas externas de la Sección de Neumología Infantil y remitidos a la consulta externa de la sección de Cardiología Infantil para valoración cardiológica previa a la adenoamigdalectomía (AAT) que se lleva a cabo por parte del Servicio de Otorrinolaringología del HU Donostia.

El cronograma del estudio para el Grupo A, en la consulta externa de la Sección de Cardiología Infantil ha sido:

- a) Valoración inicial previa a la adenoamigdalectomía (Grupo A0)
- b) Valoración a los 3 meses de la adenoamigdalectomía (Grupo A1)
- c) Valoración a los 6 meses de la adenoamigdalectomía (Grupo A2)

- Grupo B

Pacientes con diagnóstico de hipertrofia adenoamigdalар según Brodsky (215), y diagnóstico de SAHOS leve tras realización de PRS (216) con IAH entre 2 y 5, y que cumplimentaron de cuestionarios de sueño (98,217), reclutados en las consultas externas de la Sección de Neumología Infantil, que aceptaron una valoración cardiológica en consulta externa, tras contacto telefónico desde la Sección de Cardiología Infantil (la revisión cardiológica sistemática de estos paciente no se contempla en el protocolo actual).

- Grupo C

Niños sanos sin antecedentes previos de interés, remitidos a la consulta externa de la Sección de Cardiología Infantil, desde consultas externas de otras secciones pediátricas hospitalarias o desde consulta de Atención Primaria, para valoración de soplo cardíaco, en los que se comprueba que no hay alteración estructural cardíaca ni electrocardiográfica mediante ecocardiografía y electrocardiografía, descartándose además signos de HAA mediante exploración física (escala de Brodsky ≤ 1) según Brodsky (215) y síntomas clínicos de SAHOS mediante historia clínica y cumplimentación de cuestionario de sueño orientado a SAHOS (98), como método de *screening* de SAHOS.

Reclutamiento de los sujetos: febrero de 2013 y enero de 2016.

5.3.1 Criterios de inclusión

Grupo A0:

- Hipertrofia adenoamigdalar,
- SAHOS moderado-severo (IAH ≥ 5) por PRS, según la *American Thoracic Society* (122)
- Ausencia de adenoamigdalectomía.

Grupo A1:

- Pacientes del grupo A0 valorados a los tres meses de la adenoamigdalectomía.

Grupo A2:

- Pacientes del grupo A1 valorados a los seis meses de la adenoamigdalectomía.

Grupo B:

- Hipertrofia adenoamigdalar,
- SAHOS leve (IAH entre 2 y 5) por PRS, según la *American Thoracic Society* (122),
- Ausencia de adenoamigdalectomía.

Grupo C:

- Niños sanos, sin antecedentes previos de interés, valorados por primera vez en la consulta externa de la Sección de Cardiología Infantil, para valoración de soplo cardíaco,
- Ausencia de signos de HAA mediante exploración física (escala de Brodsky ≤ 1) (215),
- Ausencia de síntomas clínicos de SAHOS mediante historia clínica y cumplimentación de cuestionario de sueño dirigido a SAHOS.

5.3.2 Criterios de exclusión

Para todos los grupos:

- Edad inferior a 3 años y 1 día y superior a 6 años y 364 días en el momento de aceptar la participación en el estudio,
- Índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m²,
- Cardiopatía congénita o adquirida conocida o alteración del ritmo cardiaco (se excluye como cardiopatía estructural un foramen oval permeable inferior a 2 mm),
- Ausencia de una insuficiencia tricúspide y/o pulmonar mínima que permita estimar la presión pulmonar media, en ausencia de estenosis pulmonar,
- Enfermedad crónica que pueda explicar síntomas específicos del SAHOS (enfermedad neuromuscular, síndromes genéticos con malformaciones craneofaciales, enfermedades metabólicas, laringomalacia),
- Anomalía anatómica de la vía respiratoria superior (septo nasal desviado, poliposis nasal, hipertrofia de turbinas),
- Rinitis alérgica, por diagnóstico médico
- Trisomía 21,
- Presencia de otras causas relacionadas con hipertensión pulmonar (HTP) que puedan modificar la función cardiaca (HTP primaria, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad pulmonar intersticial, displasia pulmonar, hernia diafragmática, enfermedad vascular pulmonar, sarcoidosis, histiocitosis),
- Signos de infección aguda de la vía respiratoria superior que impida determinar la situación basal de adenoides/amígdalas,
- Falta de colaboración del paciente para realizar la exploración física y el estudio cardiológico completos (irritabilidad, retraso psicomotor, trastorno generalizado del desarrollo, comorbilidad sindrómica),
- Pacientes con mala ventana ecocardiográfica que impida la correcta determinación de los parámetros ecocardiográficos,
- Falta de cumplimentación de la encuesta de calidad de sueño,
- Falta de cumplimentación de los criterios de inclusión,
- Falta de cumplimentación del consentimiento informado y/o declinación de participación voluntaria.

5.4 Definiciones

5.4.1 Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS)

Trastorno respiratorio durante el sueño caracterizado por una obstrucción parcial prolongada de la vía aérea superior y/u obstrucción completa, intermitente que interrumpe la ventilación normal durante el sueño y los patrones normales del mismo (96).

Según la Asociación Americana de Medicina del Sueño (218), se define *apnea* como la obstrucción del flujo aéreo >90% que dura >90% del tiempo de dos ciclos respiratorios normales; *hipopnea*, como la obstrucción de >50% del flujo aéreo que dura >90% de la duración de dos ciclos respiratorios normales y se acompaña de una desaturación (>4% sobre la basal) y/o un microdespertar; e *Índice de apneas-hipopneas por hora* (IAH) como el número de apneas o hipopneas que el paciente presenta en una hora. La apnea será *obstructiva* si se presenta con esfuerzo respiratorio; *central*, si no lo hay; y *mixta* si no hay esfuerzo respiratorio inicial y éste se instaura al final del evento.

Los pacientes se clasifican en tres grupos, según resultados obtenidos (119,122,219) en la PRS: SAHOS leve (IAH 1-5), moderado (IAH 5-10) y severo (IAH>10).

5.4.2 Disfunción miocárdica

5.4.2.1 Disfunción sistólica ventricular izquierda

Según la clasificación actual de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (174) y los parámetros publicados por Patel et al. (220) y Eidem et al. (168), se establecen los siguientes criterios de disfunción sistólica ventricular izquierda:

- Fracción de eyección (FE) del VI, calculado mediante el método Teichholz (173) <50%
- Fracción de acortamiento (FA) del VI <27%
- Velocidad de la onda S' del TDI mitral <4,55 cm/s (valor Z < -1,5)
- Tiempo de eyección (TE) del VI <240 ms
- Tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV) del VI >100 ms

5.4.2.2 Disfunción sistólica ventricular derecha

Según la clasificación actual de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (174) y los parámetros publicados por Núñez-Gil et al. (176) y Eidem et al. (168), se establecen los siguientes criterios de disfunción sistólica ventricular derecha:

- Desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo (TAPSE) $<14,12$ mm (valor $Z < -2$)
- Velocidad de la onda S' del TDI tricuspídeo $<10,2$ cm/s (valor $Z < -1,5$)
- Tiempo de eyección (TE) del VD <240 ms
- Tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV) del VD >100 ms

5.4.2.3 Disfunción diastólica ventricular izquierda

Según los datos publicados por Patel et al (220), se establecen los siguientes criterios de disfunción diastólica ventricular izquierda:

- Relación de las ondas E/E' a nivel mitral >13
- Velocidad de la onda E' del TDI mitral <10 cm/s (valor $Z < -1,5$)
- Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) del VI >88 ms

5.4.2.4 Disfunción diastólica ventricular derecha

Del mismo modo que para el ventrículo izquierdo, según los parámetros publicados por la ASE (186) y Eidem et al. (168), se establecen los siguientes criterios de disfunción diastólica ventricular derecha:

- Relación de las ondas E/E' a nivel tricuspídeo >6
- Velocidad de la onda E' del TDI tricuspídeo $<11,1$ cm/s (valor $Z < -1,5$)
- Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) del VD >80 ms

5.4.2.5 Disfunción sistodiastólica global

Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (186), la valoración de la función global se ha realizado a través del MPI (*Myocardial Performance Index*) o índice Tei, que conjuga parámetros de función sistólica y diastólica, y se define

como la suma del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) y tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV) dividido por el tiempo de eyección (TE). Según los valores de normalidad publicados por Roberson et al. (221) y Cui et al. (222) se han definido los siguientes valores de disfunción ventricular global derecha e izquierda, respectivamente:

- Tei tricuspídeo > 0,37
- Tei mitral > 0,38

5.5 Modo de inclusión

Muestreo consecutivo.

5.6 Medidas

5.6.1 Demográficas

- Identificación codificada para cada grupo (A0, A1, A2, B o C)
- Edad (años) y sexo (hombre, H; mujer, M)

5.6.2 Antropométricas

- Peso (kg) y altura (cm), obtenidos por medición directa en consulta con Báscula-Tallímetro Seca modelo 701.7021094®.
- Cálculo del índice de masa corporal (IMC) mediante la fórmula:

$$IMC = \frac{Peso (kg)}{Talla^2 (m^2)}$$

- Cálculo del área de superficie corporal (ASC), mediante la fórmula de Haycock (223):

$$ASC = 0,024265 \times peso (kg)^{0,5378} \times altura (cm)^{0,3964}$$

- Transformación Z del peso, talla e IMC de los pacientes del grupo A, antes y después de la AAT (a los tres y seis meses), según las curvas y tablas de crecimiento de la Fundación Orbegozo de 2004.

5.6.3 Constantes cardiovasculares

- Frecuencia cardíaca (FC) (lpm), tensión arterial sistólica (TAS) (mmHg) y tensión arterial diastólica (TAD) (mmHg) obtenidos mediante tensiómetro automático Philips Sure Signs VS3®.

- Tensión arterial media (TAM) (mmHg), calculada mediante la fórmula siguiente (224):

$$TAM = \frac{(TAS + 2 * TAD)}{3}$$

- Saturación transcutánea basal de oxígeno ($S_{tc}O_2$) (%), medido mediante pulsioxímetro Masimo Set® con sensor pediátrico reutilizable (Rainbow® 10-50 kg).

- Se han empleado las tablas de referencia de normalidad de Allen et al. (225) para la interpretación de la FC y de la $S_{tc}O_2$.

- Según lo publicado por la European Society of Cardiology (ESC) (226), se ha considerado HTA una PAS y/o PAD >P90, para el percentil de talla según edad y sexo del paciente.

5.6.4 Estudio electrocardiográfico

Realización de electrocardiograma (ECG) estándar de 12 derivaciones, con colocación de 10 electrodos, mediante electrocardiógrafo Cardioline®, con velocidad de desplazamiento del papel de 25 mm/s y calibración al medio (5mm/mV), según las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón (AHA) (227).

Análisis del ritmo, dispersión R-R para cálculo de la FC (promedio entre el intervalo máximo y mínimo de dos ondas R consecutivas) y medición del intervalo QTc mediante fórmula de Bazett (228):

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

5.6.5 Exploración física

General y centrada en lo recomendado por el Grupo Nacional de Sueño (132):

- Cardiovascular: auscultación cardiaca (normal, N; anormal, A); exploración de pulsos periféricos, megalias abdominales, edemas (normal, N; anormal, A).
- Pulmonar: murmullo vesicular, frecuencia respiratoria, movimientos respiratorios, cianosis (normal, N; anormal, A).
- Otorrinolaringológica: grado de hipertrofia adenoamigdalar según la escala de Brodsky (1).

5.6.6 Valoración por imagen radiológica

- Índice cardio-torácico a partir de radiografía de tórax basal en los grupos A y B, según la fórmula (229):

$$ICT = \frac{D + I}{T}$$

Donde D es la distancia mayor desde la línea media de la columna hasta el borde cardíaco derecho; I es la distancia mayor desde la línea media de la columna hasta el borde cardíaco izquierdo; y T es el diámetro torácico transversal (a nivel de diafragmas).

- Valoración de campos pulmonares a partir de radiografía de tórax basal (normal, N; anormal, A), según informe de Radiología Infantil.
- Valoración del paso de aire y grado de hipertrofia adenoamigdalar a partir de radiografía lateral de cavum, según informe de Radiología Infantil.

5.6.7 Cuestionarios de sueño

Los familiares de todos los pacientes cumplimentaron la versión española del *Pediatric Sleep Questionnaire* reducido de Chervin (98), orientado al diagnóstico de SAHOS (anexo I), repetido a los tres y seis meses de la AAT en los grupos A1 y A2. Se trata de un cuestionario cualitativo con 22 preguntas cuya posible respuesta es Sí/No/No sé, puntuándose el número de respuestas positivas. Se considera que el test es positivo para SAHOS si existe un porcentaje $\geq 33\%$ de respuestas afirmativas en el test.

Los familiares de los pacientes de los grupos A0 y B también cumplimentaron el cuestionario de calidad de vida (CCV) en el SAHOS pediátrico (217) (anexo II), repetido a los tres y seis meses de la AAT en los grupos A1 y A2. Se trata de un cuestionario

cuantitativo donde se puntúan de 0 a 6 (de menor a mayor gravedad, respectivamente), seis ítems relacionados con la repercusión de la HAA y el SAHOS en la vida diaria del paciente.

5.6.8 Poligrafía respiratoria

A los pacientes de los grupos A0 y B se les realizó una poligrafía respiratoria del sueño domiciliaria con el polígrafo NOX-T3[®] (Nox Medical), con al menos seis horas de lectura válida, según la metodología descrita por Sardón et al (216), estudiando el flujo oronasal (mediante termistor nasobucal), el esfuerzo torácico y el esfuerzo abdominal. Se registraron la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría (SpxO₂), la frecuencia cardíaca por onda de pulso, la posición corporal, el ronquido interno y la actividad muscular. La lectura final se llevó a cabo mediante análisis manual diferido por observador único, durante todo el periodo del estudio, obteniendo un informe que recoge las variables cuantitativas siguientes: índice de apnea-hipopnea por hora (IAH/h), índice de desaturaciones de oxígeno por hora (IDO/h) e índice de ronquidos por hora (IR/h).

5.6.9 Datos hospitalarios

Para los pacientes del grupo A se recogieron, a través de la historia clínica, los datos referentes a:

- la técnica quirúrgica de AAT,
- informe anatomopatológico,
- estancia hospitalaria (h),
- necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos,
- requerimientos terapéuticos,
- complicaciones asociadas.

5.6.10 Variables ecocardiográficas

Todos los estudios ecocardiográficos se realizan mediante el ecocardiógrafo Philips Epiq 5C (Release 1.3.3, Philips Medical System[®]) o Toshiba[®] Xario CV empleando el transductor transtorácico de 3 ó 5-1 MHz, con registro continuo de una derivación electrocardiográfica (DII). Se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo o supino, en función de los planos estudiados, procurando un ambiente tranquilo con luz tenue y distracción audiovisual con dibujos animados en DVD portátil según lo recomendado por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) (230).

5.6.10.1 Ecocardiografía convencional

Cada estudio ecocardiográfico convencional recoge mediciones en modo bidimensional (2D), unidimensional (modo M) y estudio de flujos sanguíneos por Doppler convencional (pulsado o continuo). Todas las variables recogidas resultan del promedio de tres determinaciones consecutivas según las proyecciones y mediciones recomendadas por la ASE (231).

Variables analizadas por mediciones en 2D:

- Plano paraesternal eje largo (PPEL): anillo aórtico (cm) en sístole ventricular.
- Plano paraesternal eje corto (PPEC): anillo pulmonar (cm) en sístole ventricular.
- Plano apical de 4 cámaras (4C): anillo mitral (cm), anillo tricuspídeo (cm), longitud de la aurícula izquierda (AI), longitud de la aurícula derecha (AD), todos ellos en diástole ventricular.
- Plano subcostal: diámetro de la vena cava inferior en inspiración y espiración.

Los valores de referencia de normalidad empleados para la interpretación de las medidas vasculares y de anillos valvulares obtenidos, han sido los publicados por Pettersen et al. en niños (232).

Variables analizadas por mediciones en modo M:

- Plano paraesternal eje largo (PPEL): diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI, cm), diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI, cm), fracción de eyección (FE %), fracción de acortamiento (FA %), tabique interventricular diastólico (TIVd, cm), pared posterior diastólica del ventrículo izquierdo (PPVId, cm), tipo de movimiento del tabique interventricular (TIV, escala 1-5); todo ello a nivel de la cara ventricular de la valvas de la válvula mitral,
- Plano apical de 4 cámaras (4C): desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo (TAPSE, mm) y pendiente del TAPSE (mm/s) medidos en el anillo lateral tricuspídeo, próximo a la pared libre del ventrículo derecho, alineando lo máximo posible el cursor al ápex del corazón

Según recomendaciones de la ASE, las variables medidas en los planos uni y bidimensional son corregidas por el ASC (m²).

Los valores de referencia de normalidad empleados para la interpretación de las medidas obtenidas de las cámaras cardíacas, han sido los publicados por Eidem et al. en niños (168). La interpretación de las mediciones obtenidas del TAPSE y su pendiente se ha realizado en base a los nomogramas de normalidad publicados por Núñez-Gil et al. (176) en niños.

Variables analizadas por mediciones con Doppler pulsado (PW):

- Plano apical de 4 cámaras (4C): gradiente de presión máximo (GPmax, mmHg) y velocidad de flujo de las venas pulmonares (m/s) de las venas pulmonares, medidos con el volumen de muestra colocado a la entrada de las venas pulmonares en la AI.
- Plano subcostal: GPmax y velocidades de flujo de la VCI y vena cava superior (VCS) (mmHg y m/s, respectivamente) medidos con el volumen de muestra a la entrada de la AD.

Los valores de referencia de normalidad empleados para la interpretación de los flujos venosos obtenidos, han sido los publicados por Ayabakan et al. (233) en niños.

Variables analizadas por mediciones con Doppler continuo (CD):

- Plano paraesternal eje corto (PPEC): integral de velocidad de flujo (VTI) pulmonar (cm) medido con el volumen de muestra en el tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) en sístole ventricular.
- Plano apical de 4 cámaras (4C): análisis del flujo transtricuspídeo anterógrado en diástole ventricular (ondas E cm/s, A cm/s, relación E/A adimensional y tiempo de desaceleración ms), análisis del flujo transmitral anterógrado en diástole ventricular (ondas E cm/s, A cm/s y relación E/A adimensional), con el volumen de muestra en la cara ventricular de la unión de las valvas de las válvulas tricúspide y mitral respectivamente; GPmax y velocidad de insuficiencia tricúspídea (IT; mmHg y cm/s respectivamente), con el volumen de muestra en la cara auricular de la unión de las valvas de la válvula tricúspide en sístole ventricular; y GPmax y velocidad de insuficiencia pulmonar (IP; mmHg y cm/s respectivamente), con el volumen de muestra en la cara ventricular de la unión de las valvas de la válvula pulmonar en diástole ventricular.

- Plano apical de 5 cámaras (5C): integral de velocidad de flujo (VTI) aórtico (cm), medido con el volumen de muestra en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) en sístole ventricular.

Los valores de referencia de normalidad empleados para la interpretación de los flujos de llenado ventricular y de salida arterial, han sido los publicados por Eidem et al. (168) y Nagueh et al. (182) en niños.

5.6.10.2 Ecocardiografía con Doppler Tisular (TDI)

El estudio ecocardiográfico mediante Doppler Tisular (TDI) se realiza a partir de la modalidad Doppler pulsado TDI. Con el mismo transductor, se ajusta el espectro del Doppler pulsado hasta un Nyquist de 15-30 cm/s con una velocidad de barrido de 50-100 mm/s. El volumen de muestra se coloca lo más paralelo posible al segmento miocárdico de interés (anillo lateral tricuspídeo o mitral) (221,222).

Variables analizadas por mediciones con Doppler Tisular (TDI), según la ASE (186):

Plano apical de 4 cámaras (4C):

- Análisis de la velocidad del movimiento de la pared ventricular derecha (volumen de muestra en el anillo lateral tricuspídeo): onda sistólica (S' cm/s), ondas diastólicas E' y A' (cm/s), relación E'/A' (adimensional) y relación E/E' (adimensional).
- Análisis de la velocidad del movimiento de la pared ventricular izquierda (volumen de muestra en el anillo lateral mitral): onda sistólica (S' cm/s), ondas diastólicas E' y A' (cm/s), relación E'/A' (adimensional) y E/E' (adimensional).
- Análisis del índice de rendimiento miocárdico global (MPI) o índice Tei tricuspídeo y mitral (adimensional), obtenidos según el tiempo de eyección (TE, ms; duración de la onda S'), tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV, ms; tiempo entre el final de la onda A' y comienzo de S') y tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV, ms; tiempo entre el final de la onda S' y comienzo de la E') en el anillo lateral tricuspídeo/mitral, según la fórmula (193):

$$\text{Índice Tei} = \frac{TCIV + TRIV}{TE}$$

Los valores de referencia de normalidad empleados para la interpretación de las velocidades de movimiento miocárdico han sido los publicados por Eidem et al.(168) en la edad pediátrica. Para la interpretación de los tiempos del ciclo cardíaco se han empleado los valores de Cui et al. (178) para niños y y para la interpretación de los índices Tei tricuspídeo y mitral se han empleado los valores de referencia de normalidad publicados por Roberson et al. (221) y Cui et al. (222), respectivamente.

5.6.10.3 Variables estimadas a partir de parámetros ecocardiográficos (234)

a. Estimación de la presión de la aurícula derecha (PAD):

- Colapsabilidad de VCI en inspiración $\geq 50\%$, PAD máxima de 10 mmHg.
- Colapsabilidad de VCI en inspiración $< 50\%$, PAD superior a 10 mmHg.

b. Estimación de la presión arterial pulmonar media (mmHg):

$$PAPm = \frac{PAPs + (2 * PAPd)}{3}$$

Donde estimamos PAPs (presión arterial pulmonar sistólica, mmHg) y PAPd (presión arterial pulmonar diastólica, mmHg) por la ecuación simplificada de Bernouilli, que permite calcular el gradiente de presión entre dos cavidades:

$$p1 - p2 = 4 Vmáx^2$$

$$PAPs = 4 Vmáx^2 IT + PAD$$

$$PAPd = 4 Vmáx^2 IP + PAD$$

Según lo publicado por la American Heart Association (AHA) y la American Thoracic Society (235), se ha empleado la definición de HTP a partir de una PAPm en reposo ≥ 25 mmHg.

c. Volumen sistólico VI/VD (ml/lat):

$$VS = ACT * VTI$$

ACT = área del corte transversal = $\pi r^2 = \pi(D/2)^2$ (donde D es el diámetro aórtico o pulmonar, cm²); y VTI = integral de la velocidad de flujo aórtico o pulmonar (cm), luego:

$$VS = \pi \left(\frac{D}{2} \right)^2 * VTI$$

d. Relación entre el volumen sistólico pulmonar y sistémico (adimensional):

$$\frac{QP}{QS} = \frac{VS \text{ pulm (ml/lat)}}{VS \text{ sist (ml/lat)}}$$

e. Gasto cardíaco VI/VD (ml/min):

$$GC = VS * FC$$

$$GC = 0,785 * D^2 * VTI * FC$$

Donde FC es la frecuencia cardíaca.

Según las recomendaciones de la ASE (231), los valores de VS pulmonar y sistémico se han corregido por el ASC, al igual que se ha realizado para el GC, obteniendo así, el índice cardíaco pulmonar y sistémico.

Los valores de referencia de normalidad empleados para la interpretación de los volúmenes sistólicos ventriculares, índices cardíacos y mediciones del QP/QS han sido los publicados por Eidem et al. (168).

5.7 Análisis estadístico

Previo al estudio estadístico, se aplica el test de Shapiro-Wilk a las variables cuantitativas para comprobar la normalidad en su distribución.

Las variables cuantitativas continuas de distribución normal se presentan como media \pm desviación estándar y las que no presentan una distribución normal se expresan como mediana y rango intercuartil. Las variables cualitativas se presentan como proporción.

La comparación de proporciones de una variable cualitativa en 3 o más grupos independientes (A, B y C) se ha realizado mediante el test de Ji cuadrado de Pearson.

La comparación de medias de 1 variable cuantitativa de distribución normal en 2 grupos independientes (grupos A, B o C) se ha realizado con la prueba t de Student, y se ha

aplicado el test de Welch en el caso de no haber homogeneidad de varianzas. Si la variable no sigue una distribución normal se ha realizado el test de Mann-Whitney.

En el caso de comparar medias de 1 variable cuantitativa en 2 grupos apareados (grupos A0, A1 ó A2) , se ha empleado la prueba t de Student apareada (para variables de distribución normal) o el test de Wilcoxon (para variables de distribución no normal).

La comparación de medias de 1 variable cuantitativa en 3 o más grupos independientes (grupos A, B y C) de distribución normal se ha realizado con el análisis de la varianza ANOVA una vía, y en el caso de no seguir una distribución normal se han realizado comparaciones 2 a 2 mediante test de Kruskal Wallis.

En el caso de encontrar una diferencia significativa entre grupos, se analiza entre qué grupos se encuentra ésta mediante comparaciones a priori o contrastes ortogonales aplicando un coeficiente a cada contraste (menor penalización que aplicando contrastes a posteriori con comparaciones múltiples mediante el test de Bonferroni).

Para la comparación de medias de 1 variable cuantitativa en 3 o más grupos apareados (grupos A0, A1 y A2) de distribución normal, se emplea el análisis ANOVA para medidas repetidas de 2 vías y en el caso de no seguir una distribución normal, se han realizado comparaciones 2 a 2 mediante test de Wilcoxon.

El grado de asociación entre variables cuantitativas de distribución normal/no normal se ha estudiado mediante el coeficiente de correlación de Pearson/Spearman respectivamente.

Se ha empleado la regresión lineal simple para intentar predecir el efecto que tiene una variable independiente sobre otra cuantitativa continua, considerada como dependiente. En el caso de buscar el efecto que pudieran tener varias variables independientes sobre una variable considerada como dependiente, se ha empleado el análisis multivariante.

Mediante el cálculo del riesgo relativo, según la fórmula (236) :

$$RR = \frac{I \text{ exp}}{I \text{ no exp}}$$

se ha determinado la fuerza de asociación entre el SAHOS moderado-severo y la PAPm elevada (>20 mmHg) y el índice Tei tricuspídeo elevado.

Para el **cálculo del tamaño muestral** se ha empleado la fórmula que permite estimar el número de pacientes necesarios para la comparación de dos medias. Se han empleado los valores de referencia para el índice Tei, principal variable de disfunción cardíaca de este estudio.

Por estudios previos (221,222), se conoce que la desviación típica del índice Tei tricuspídeo y mitral para niños de uno a seis años es de 0,05 y 0,04, respectivamente. De manera arbitraria, dada la ausencia de información sobre valores del índice Tei en niños con SAHOS severo en el mismo rango de edad, se considera una diferencia mínima esperada de 0,04 respecto a la media de la población sana de dicha edad. Asumiendo un riesgo α del 5% para un contraste bilateral y deseando un poder estadístico β de 85% para detectar diferencias si es que existen, se emplea la siguiente fórmula (237):

$$n = \frac{2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde el valor Z para $\alpha/2$ es 1,96; el valor Z para β es 1,036; S^2 es la varianza o desviación típica al cuadrado (se emplea 0,05 por ser mayor que 0,04) y d la diferencia mínima esperada 0,04. Así:

$$n = \frac{2 (1,96 + 1,036)^2 * 0,05^2}{0,04^2} = 28 \text{ pacientes}$$

Con el fin de obtener un tamaño muestral suficiente para conseguir una distribución normal de las variables y describir las hipotéticas asociaciones con un mínimo de validez, se decidió aumentar el tamaño muestral a 30 pacientes en cada grupo.

Para determinar la validez interna del estudio, la reproducibilidad y la variabilidad intraobservador del análisis de las variables ecocardiográficas, se ha calculado el coeficiente de correlación intraclase para cada una de las variables ecocardiográficas analizadas en cada grupo a estudio, a partir de las tres mediciones realizadas para determinar su promedio final.

En todos los casos se ha establecido un nivel alfa de 5%. Se ha empleado el paquete estadístico SPSS 23 y STATA 14.

5.8 Confidencialidad y consentimiento informado

Los datos personales de los sujetos incluidos son confidenciales y la identidad de los pacientes se ha mantenido anónima durante la realización del estudio de acuerdo con la vigente Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (L.O.P.D. 15/9 1999 de 13 de diciembre de 1999).

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado y el permiso de los padres y/o tutores para la explotación de los datos obtenidos en formato papel y en Internet en modo universal (*open acces*) (anexo III), y se entregó la Hoja de Información al Paciente garantizando su comprensión (anexos IV y V).

Este proyecto de Investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HU Donostia, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios Éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, con el código de protocolo: ERA-SAS-2014-01 (anexo VI).

Además, cuenta con el apoyo de la Asociación Instituto Biodonostia, cuyo fin fundamental es promover la investigación biomédica, epidemiológica, de salud pública y en servicios sanitarios, y fundamentar científicamente los programas y políticas del sistema sanitario y potenciar de forma preferente la investigación traslacional, orientada a acelerar el traslado de los conocimientos científicos a la práctica clínica, según recomendaciones internacionales, en el ámbito territorial de Gipuzkoa, en virtud de convenios de colaboración con Osakidetza/SVS, en los que se le encomienda la gestión de la I+D+i que se desarrolle en su seno.

5.9 Conflicto de intereses

Se declara que en esta Tesis Doctoral no existe ningún tipo de conflicto de intereses por parte de la Doctoranda.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 Análisis preliminar: comparación de los sujetos del grupo A0 con los sujetos de los grupos B y C

6.1.1 Análisis demográfico

Se han estudiado un total de 30 sujetos en cada uno de los grupos A (SAHOS moderado-severo), B (SAHOS leve) y C (sanos). Inicialmente se evaluaron 33 sujetos en la cohorte A (SAHOS moderado-severo) de los que concluyeron el estudio 30, suponiendo un 9% de pérdidas: uno de ellos rechazó voluntariamente la continuación en el estudio al ser contactado para la valoración cardiológica a los tres meses de la AAT; los otros dos tuvieron que ser excluidos por falta de colaboración durante el estudio ecocardiográfico, uno en la revisión de los tres meses de la AAT y el otro en la revisión de los seis meses de la AAT (figura 14).

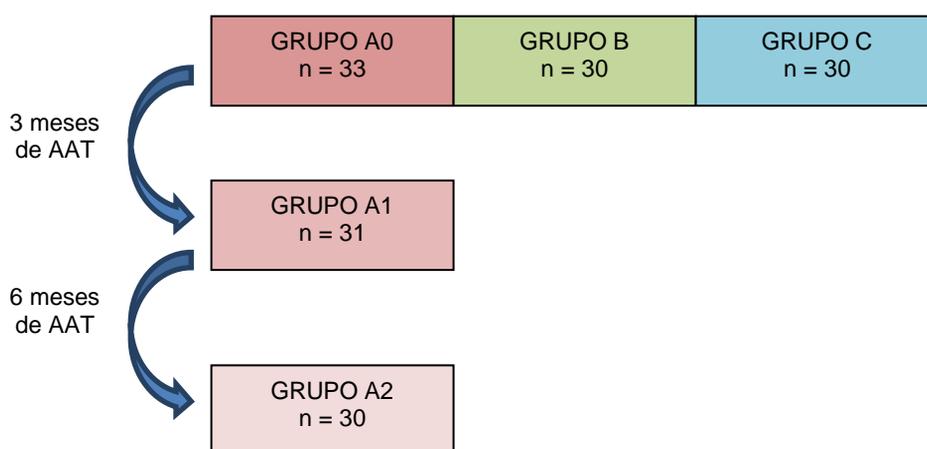


Figura 14. Diagrama de flujo de los pacientes (m: meses; AAT: adenoamigdalectomía; n: número de casos).

La distribución por sexo de cada grupo se muestra en la figura 15. Se aprecia un leve predominio de varones en los grupos A y C (57% y 63% respectivamente) respecto al grupo B (50%), sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa ($p=0,581$).

Resultados

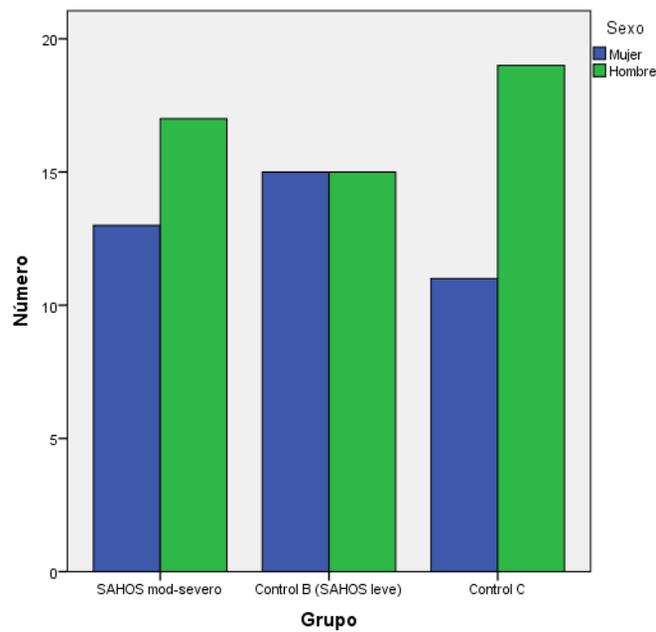


Figura 15. Distribución por sexo de cada grupo (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño; mod: moderado).

La edad y las características antropométricas de los sujetos de los grupos a estudio se recogen en la tabla 6.

Atendiendo a la edad, se observa una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los distintos grupos a estudio, de manera que el grupo C tiene una edad significativamente mayor que el grupo A0 ($p=0,04$) y el grupo B también tiene una edad mayor respecto a los otros dos grupos ($p<0,001$).

En cuanto al peso, también se observa una diferencia significativa entre grupos y, aunque no existen diferencias de significación estadística entre los grupos A0 y C ($p=0,302$), sí las hay entre el grupo B y los otros dos ($p=0,03$).

De igual manera, para la talla también se detecta una diferencia significativa entre grupos. Aquí tampoco se encuentran diferencias significativas entre los grupos A0 y C ($p=0,1$), pero sí entre el grupo B y resto ($p <0,001$), al igual que para el peso.

La distribución del IMC es homogénea en los tres grupos y respecto al ASC, ocurre lo mismo que para el peso y la talla: hay una diferencia significativa entre grupos, y ésta se

encuentra entre el grupo B y los otros dos grupos ($p < 0,001$), sin que haya diferencias entre los grupos A0 y C ($p = 0,182$).

	Grupo A0	Grupo B	Grupo C	p*
Edad (años) (media \pm DE)	3,79 \pm 0,73	4,86 \pm 1,02	4,15 \pm 0,53	<0,001**
Peso (kg) (media \pm DE)	16,57 \pm 3,09	19,01 \pm 3,34	17,38 \pm 2,58	0,008
Talla (cm) (media \pm DE)	101,37 \pm 6,70	109,31 \pm 7,73	104,26 \pm 5,62	<0,001
IMC (kg/m ²) (media \pm DE)	16,02 \pm 1,72	15,87 \pm 1,50	15,93 \pm 1,11	0,923
ASC (m ²) (media \pm DE)	0,67 \pm 0,08	0,76 \pm 0,09	0,70 \pm 0,07	0,001

Tabla 6. Edad y características antropométricas de los grupos a estudio (IMC: índice de masa corporal; ASC: área de superficie corporal).

*Análisis mediante test de ANOVA en variables con distribución normal y varianzas homogéneas.

**Análisis mediante test de Welch en variables con distribución normal sin homogeneidad de varianzas.

6.1.2 Análisis de constantes cardiovasculares

La tabla 7 recoge las características cardiovasculares de los grupos a estudio (A0, B y C). Se observa una distribución homogénea de la FC, TAS, TAD y TAM, sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

En cuanto a la saturación de oxígeno de la hemoglobina ($S_{px}O_2$) basal, sí se aprecia una diferencia entre grupos y en el análisis posterior se constata que es diferente la $S_{px}O_2$ basal del grupo A0 respecto al grupo C ($p = 0,020$) y la del grupo B respecto al C ($p = 0,029$), siendo similar para los grupos A0 y B ($p = 0,694$), (tablas 40-47, anexo VII).

	Grupo A0	Grupo B	Grupo C	p*
FC (lpm)	94,43±10,95	90,43±13,33	90,13±10,89	0,323
S _{px} O ₂ (%) (mediana ± rango intercuartil)	98 ±1	98,5±1	99±1	0,031**
TAS (mmHg) (media ± DE)	97,23±8,65	97,06±8,10	96,90±5,53	0,979
TAD (mmHg) (media ± DE)	57,9±8,29	57,33±8,04	55,3±4,75	0,345
TAM (mmHg) (media ± DE)	71,01±7,59	70,64±7,15	69,17±4,02	0,506

Tabla 7. Constantes cardiovasculares de los grupos a estudio (FC: frecuencia cardíaca; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; TAS: tensión arterial sistólica; S_{px}O₂: saturación de oxígeno medida mediante pulsioximetría)

*Análisis mediante test de ANOVA en variables con distribución normal y varianzas homogéneas.

**Análisis mediante test de Kruskal-Wallis en variables con distribución no normal. El análisis posterior se realiza mediante el test de Mann-Whitney con comparaciones 2 a 2.

6.1.3 Exploración física

En cuanto a la exploración física, no se detectó ningún soplo cardíaco patológico, ni alteración en el ritmo cardíaco, y la auscultación pulmonar tampoco presentaba ninguna alteración significativa.

La figura 16 muestra la proporción de sujetos con cada uno de los grados de hipertrofia amigdalar según la escala de Brodsky, en los distintos grupos a estudio. Así, en el grupo A0 hay una distribución homogénea de los grados 3 y 4 sobre 4 (46,7% de pacientes en cada categoría) y un 6,7% de pacientes en la categoría 2 sobre 4. En el grupo B, un 56,7% presentan una hipertrofia amigdalar grado 2, un 36,7% grado 3 y un 6,7% grado 4 sobre 4. En el grupo C, la totalidad de los pacientes presentaban una hipertrofia grado ≤ 1 (criterio de inclusión en dicho grupo).

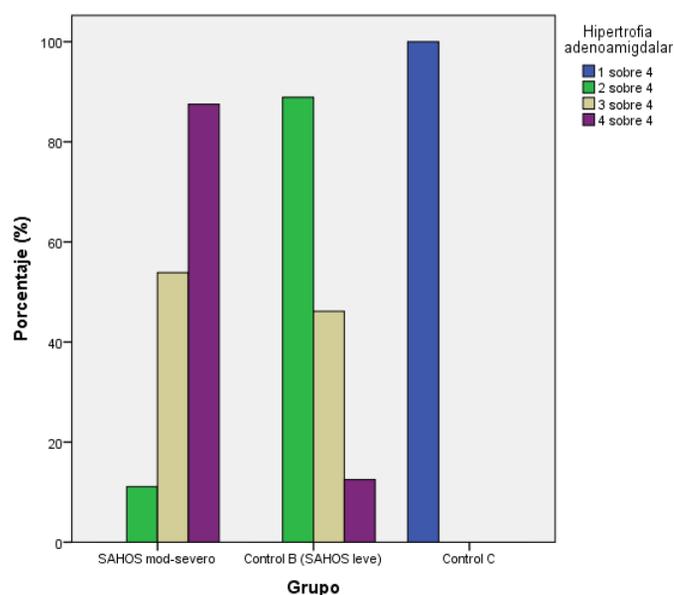


Figura 16. Grado de hipertrofia adenoamigdalar en los pacientes a estudio (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

6.1.4 Análisis de pruebas complementarias: ECG, estudio radiológico, cuestionarios de sueño

En el análisis de los ECG, no se observó ninguna alteración patológica en el ritmo cardiaco. Sólo se detectaron pequeñas variantes de la normalidad, frecuentes en la edad pediátrica, como la arritmia sinusal respiratoria (13,3% en el grupo A0; 20% en el grupo B y 20% en el grupo C) y cambios en la morfología del QRS en V1 con patrón Rr' (10% en el grupo A0; 3,3% en el grupo B y 10% en el grupo C).

La tabla 8 recoge la FC media obtenida por análisis del ECG (a partir de la dispersión del R-R) en los sujetos de cada grupo, así como el valor del QTc. En este caso, se aprecia que existe una diferencia estadísticamente significativa en la FC media entre los grupos, estando ésta presente entre el grupo A0 y los otros dos grupos ($p < 0,001$), siendo homogénea entre los grupos B y C ($p = 0,287$) (tablas 48,49; anexo VII). El valor medio del QTc en cambio, sigue una distribución homogénea en los tres grupos, aunque en el límite de la significación estadística.

Resultados

	Grupo A0	Grupo B	Grupo C	p*
FC (lpm) (media ± DE)	102,57±11,89	92,40±10,56	89,20±12,23	<0,001
QTc (ms) (mediana; rango intercuartil)	0,39±0,01	0,40±0,01	0,385±0,03	0,055**

Tabla 8. Valores medios de FC y QTc obtenidos mediante análisis de ECG (FC: frecuencia cardíaca; QTc: intervalo QT corregido por la FC)

*Análisis mediante test de ANOVA en variables con distribución normal y varianzas homogéneas.

**Análisis mediante test de Kruskal-Wallis en variables con distribución no normal.

A todos los sujetos del grupo A0 se les realizó una radiografía de tórax, sin que se observara ninguna alteración significativa, presentando una distribución del ICT según la figura 17, en ningún caso superior a 0,50.

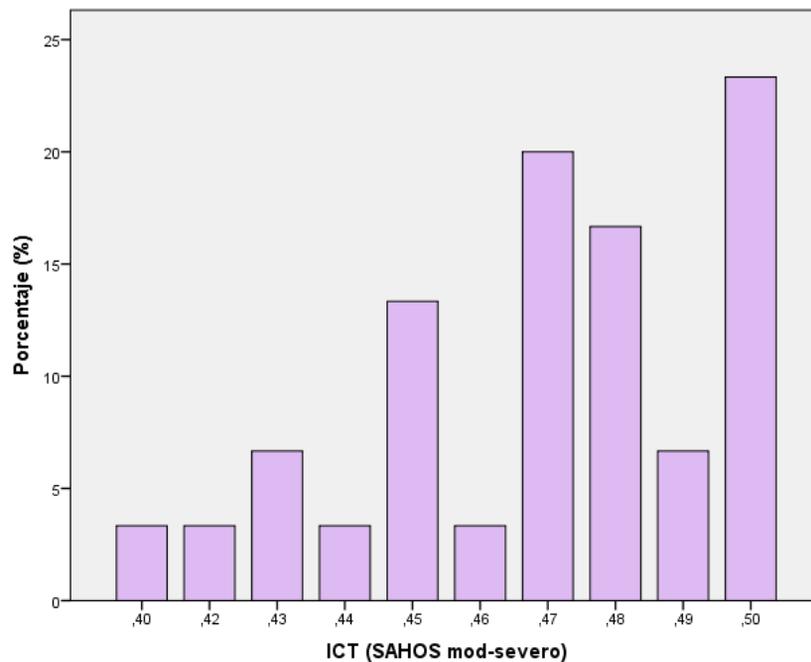


Figura 17. Distribución del ICT calculado por radiografía tórax en el grupo A0 (ICT: índice cardio-torácico; SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

A los sujetos de los grupos A0 y B también se les realizó una radiografía de cavum dentro del estudio rutinario, de manera que el grado de hipertrofia adenoidea observada en todos

los sujetos del grupo A0 era moderada-severa con disminución del paso de aire y el grupo B presentada un 30% de sujetos con una hipertrofia leve con paso de aire y el resto, moderada-severa.

La tabla 9 muestra los resultados del análisis de la poligrafía respiratoria de sueño realizada a los grupos A0 y B.

	Grupo A0	Grupo B	p*
IAH (/h) (mediana ± rango intercuartil)	14,1±7,2	2,9±1,5	<0,001
IDO (/h) (mediana ± rango intercuartil)	10,95±7,9	1,5±1,4	<0,001
IR (%)(mediana ± rango intercuartil)	10,35±18,7	2,85±4,2	<0,001

Tabla 9. Resultados de la poligrafía respiratoria de sueño en los grupos A0 y B. *Análisis mediante test de Mann-Whitney (IAH: índice de apneas-hipopneas por hora; IDO: índice de desaturaciones por hora; IR: índice de ronquido)

En cuanto al cuestionario de calidad de sueño, el grupo A0 presenta una media de respuestas afirmativas de $10,83 \pm 3,38$; el grupo B, $7,80 \pm 4,22$; y el grupo C, $2,63 \pm 2,25$ (figura 18).

En la comparación de grupos mediante ANOVA, se detecta una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos ($p < 0,001$) y en el análisis por contrastes se aprecia que ésta existe tanto entre los grupos A0 y B ($p = 0,003$) como entre C y los otros dos ($p < 0,001$).

Los familiares de los sujetos de los grupos A0 y B también completaron el cuestionario de calidad de vida en pacientes con SAHOS. La figura 19 muestra la distribución de la puntuación obtenida en ambos grupos: media de $19,73 \pm 6,91$ puntos para el grupo A0 y una media $11,70 \pm 9,30$ puntos para el grupo B, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Resultados

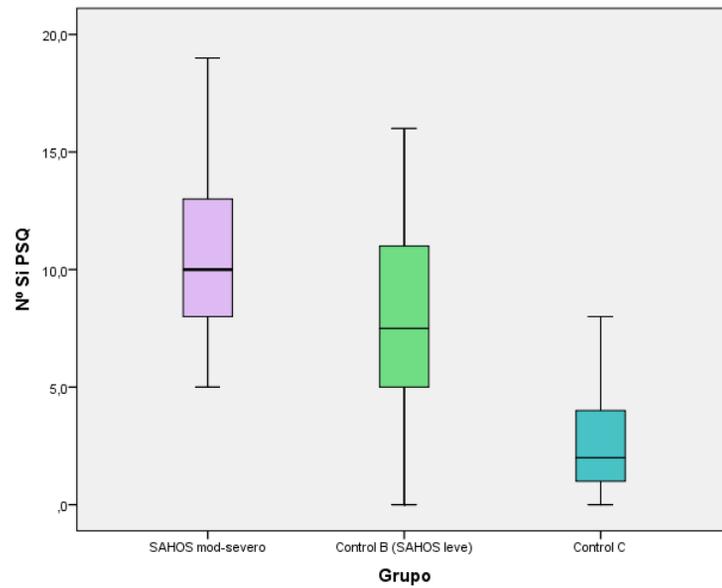


Figura 18. Distribución en box plot del número de respuestas afirmativas en el cuestionario de sueño en los grupos a estudio (Nº SI PSG: número de respuestas afirmativas en el *Pediatric Sleep Questionnaire*; SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

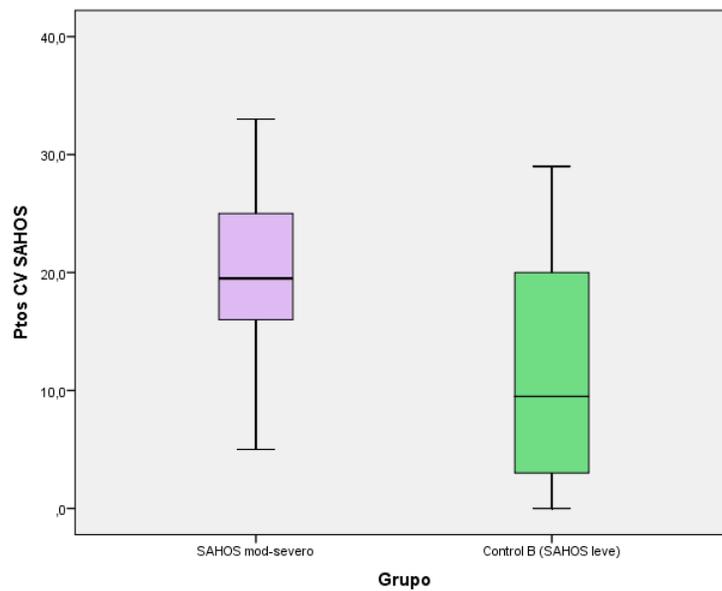


Figura 19. Distribución box plot de la puntuación en el cuestionario de calidad de vida en pacientes con SAHOS (Ptos CVV SAHOS: puntos cuestionario Calidad de Vida para niños con síndrome de apneas-hipopneas de sueño, SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

6.1.5 Evolución clínica de los sujetos del grupo A0

El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico de SAHOS moderado-severo mediante PRS y la primera valoración cardiológica fue de 14,4 días. Entre ésta última y la intervención quirúrgica, el tiempo medio fue de 54,83 días.

La técnica quirúrgica de adenoamigdalectomía empleada en todos los pacientes del grupo A0 fue la misma, con colocación del paciente en posición de Rose, empleo de abre bocas autoestático endooral; infiltración amigdalár con anestésico y adrenalina; disección, hemostasia por compresión y electrocauterización según se precisara; y, adenoidectomía por legrado; hemostasia por compresión y electrocauterización según se precisara.

En todos los casos, el informe anatomopatológico de las piezas resecadas era compatible con tejido linfóide de características reactivas con expansión de centros germinales.

El 23,3% de los pacientes del grupo A0 ingresaron, por protocolo, en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) durante el postoperatorio inmediato, El protocolo consensuado establece la necesidad de monitorización estrecha en los SAHOS graves, hecho que en nuestro hospital se lleva a cabo en la UCIP. Todos requirieron soporte con oxígeno suplementario en cánulas nasales (entre 0,5-3 L/min) durante las primeras horas de ingreso, pudiendo suspenderse progresivamente. Ninguno presentó complicaciones importantes durante el ingreso en UCIP (crup, desaturaciones, pausas respiratorias, apnea), siendo dados de alta a planta de hospitalización o directamente a domicilio en menos de 24 horas tras la intervención. Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico intravenoso con amoxicilina-clavulánico y analgesia pautada con metamizol/paracetamol intravenoso. Al alta se mantuvo el antibiótico vía oral hasta completar 8 días y la analgesia con ibuprofeno oral según precisara el paciente, con revisión en el Servicio de Otorrinolaringología aproximadamente a los 15 días de la intervención quirúrgica.

No se registró ninguna complicación tardía (hemorragia, infección) que requiriera reingreso o reintervención.

6.2 Análisis de la función cardiaca de los sujetos del grupo A0 y comparación con los grupos B y C

Antes de analizar de las variables ecocardiográficas, se calculó el promedio de los coeficientes de correlación intraclass de las tres mediciones repetidas para de cada una de las variables, en cada uno de los sujetos del estudio, resultando ser de 0,83.

En este primer apartado, la sistemática de análisis ha sido comparar los tres grupos del estudio (A0, B y C) mediante el test de ANOVA/Kruskal-Wallis (según la normalidad o no de las variables, respectivamente). En el caso de detectar diferencias significativas entre grupos mediante el test de ANOVA, se han realizado contrastes *a priori*, de manera que las comparaciones siempre han sido: A0 frente a B y C; y B frente a C, según los coeficientes de la tabla 10.

Contraste	Grupo		
	SAHOS mod-severo	Control B (SAHOS leve)	Control C
1	2	-1	-1
2	0	-1	1

Tabla 10. Contrastes a priori y coeficientes adjudicados a cada contraste (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado)

En el caso de detectar diferencias mediante el test de Kruskal-Wallis, se han realizado comparaciones posteriores dos a dos mediante el test de Mann-Whitney, comparando nuevamente el grupo A0 con el conjunto de sujetos de B+C, y el grupo B frente al C.

6.2.1 Función cardiaca derecha

Antes de analizar los parámetros de la función cardiaca derecha, se han comparado entre los distintos grupos medidas bidimensionales de planos valvulares del corazón derecho y de la aurícula derecha (tabla 11).

La distribución de las medidas del anillo tricuspídeo y pulmonar corregidos por ASC es homogénea en los tres grupos. En cambio, se aprecia una diferencia significativa entre grupos al comparar las medias de la longitud de la AD corregida por ASC, y ésta se encuentra tanto entre el grupo A0 y los grupos B y C ($p=0,025$), como entre los grupos B y C ($p=0,029$) (tablas 50,51; anexo VII).

	Grupo A0	Grupo B	Grupo C	p*
Anillo T/ASC (cm/m ²) (media±DE)	3,09±0,59	2,83±0,30	3,03±0,37	0,065
Long AD/ASC (cm/m ²) (media±DE)	4,17±0,43	3,86±0,36	4,08±0,34	0,008
Anillo P/ASC (cm/m ²) (media±DE)	2,18±0,21	2,15±0,26	2,14±0,30	0,823

Tabla 11. Medidas bidimensionales de anillos valvulares (T: tricúspide y P: Pulmonar) y AD/ASC (aurícula derecha corregida por área de superficie corporal).

*Análisis mediante test de ANOVA en variables con distribución normal y varianzas homogéneas.

A partir del radio del anillo pulmonar y la integral de la velocidad de flujo pulmonar se ha podido calcular el volumen sistólico pulmonar (VS) en cada sujeto del estudio. Del mismo modo, a partir de la FC y del VS, se ha podido estimar el gasto cardíaco pulmonar.

Las figuras 20 y 21 muestran la distribución del volumen sistólico pulmonar y gasto cardíaco pulmonar corregidos por ASC, en cada uno de los grupos. El VS pulmonar difiere significativamente entre grupos ($p=0,004$), siendo diferente entre los grupos A0 y los grupos B y C ($p=0,030$) y manteniéndose homogéneo entre los grupos B y C ($p=0,116$) (tablas 52,53; anexo 7). En cuanto al GC pulmonar, su distribución es homogénea en los tres grupos sin que se detecten diferencias estadísticamente significativas ($p=0,056$) entre ellos.

Resultados

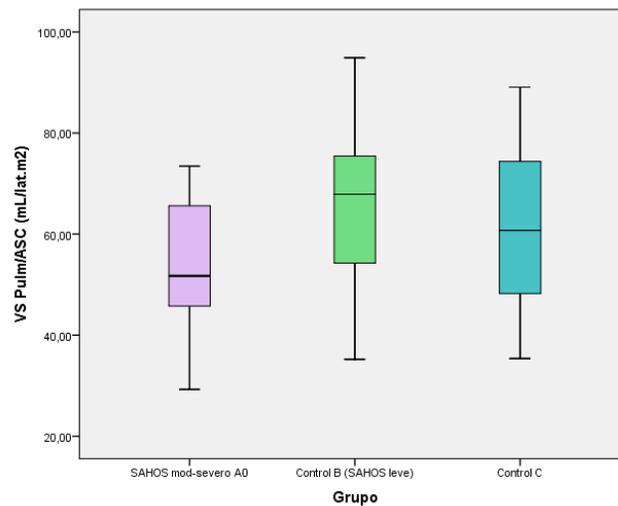


Figura 20. Distribución box plot del VS Pulm/ASC (volumen sistólico pulmonar corregido por área de superficie corporal) en los distintos grupos a estudio; (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

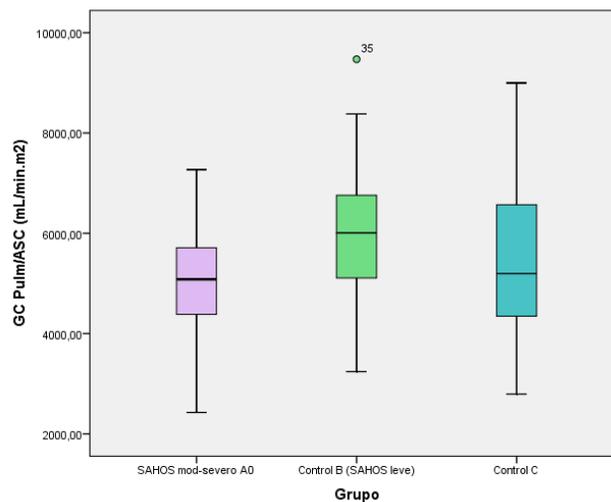


Figura 21. Distribución box plot del GC Pulm/ASC (gasto cardiaco pulmonar corregido por área de superficie corporal) en los distintos grupos a estudio; (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

La tabla 12 recoge las medias de GP y velocidades de flujo del corazón derecho determinadas por Doppler convencional. No se detectan diferencias en los GP de la IT ni de la IP, ni en las velocidades del flujo de la IT ni de la IP entre los tres grupos. Todos los

pacientes presentaron un índice de colapsabilidad de la VCI $\geq 50\%$, estimando una PAD máxima de 10 mmHg para todos ellos. Al estimar la PAPm, sí se detecta una diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p < 0,001$), observándose que la PAPm del grupo A0 es significativamente superior a la de los otros dos grupos ($p < 0,001$) siendo similar para los grupos B y C ($p = 0,620$) (tablas 54-57; anexo VII).

Todos los sujetos del estudio presentaron una geometría del tabique interventricular normal (tipo I), de forma que el tabique abomba de izquierda a derecha durante todo el ciclo cardíaco, indicando que la presión del VD es infrasistémica.

	Grupo A0	Grupo B	Grupo C	p*
GP IT mmHg (media \pm DE)	12,90 \pm 3,61	13,26 \pm 3,38	14,22 \pm 3,26	0,307
Vel IT (cm/s) (media \pm DE)	176,34 \pm 28,11	180,26 \pm 24,49	187,11 \pm 22,3	0,248
GP IP mmHg (media \pm DE)	7,02 \pm 2,56	6,15 \pm 1,89	6,26 \pm 1,93	0,314**
Vel IP (cm/s) (media \pm DE)	129,07 \pm 23,98	121,72 \pm 19	123,68 \pm 18,8	0,368
PAPm mmHg (mediana \pm rango intercuartil)	19,17 \pm 3,9	14,22 \pm 1,72	14 \pm 1,74	<0,001***

Tabla 12. Valores medios GP (gradiente de presión), velocidades de flujo IT (insuficiencia tricuspídea) e IP (insuficiencia pulmonar) y PAPm (presión arterial pulmonar media) estimada en cada grupo a estudio.

*Análisis mediante test de ANOVA en variables con distribución normal.

**Análisis mediante test de Welch en variables con distribución normal sin homogeneidad de varianzas.

***Análisis mediante test de Kruskal-Wallis en variables con distribución no normal.

La tabla 13 indica los valores medios de las velocidades de las ondas de influjo tricuspídeo. No hay diferencias entre grupos en las medias de la velocidad de la onda E ($p = 0,084$) ni de la velocidad de la onda A ($p = 0,196$).

En cuanto a la relación E/A, se aprecia una diferencia significativa entre grupos ($p = 0,002$) y el análisis dos a dos indica que ésta existe entre el grupo A0 y los grupos B y C ($p = 0,001$),

Resultados

siendo similares las medias de E/A para los grupos B y C ($p=0,103$) (tablas 58-61; anexo VII).

El análisis del TAPSE indexado por ASC así como la pendiente del TAPSE, tampoco muestran diferencias significativas entre grupos.

	Grupo A0	Grupo B	Grupo C	p*
Vel onda E (cm/s) (media±DE)	80,47±12,84	79,35±11,45	86,13±13,05	0,084
Vel onda A (cm/s) (media±DE)	58,90±13,28	53,57±10,50	55,64±10,23	0,196
Relación E/A (mediana±rango intercuartil)	1,30±0,20	1,50±0,20	1,56±0,37	0,002***
TAPSE/ASC (mm/m ²) (media±DE)	25,31±5,10	24,74±2,86	25,51±3,57	0,641**
Pte TAPSE (mm/s) (media±DE)	6,29±0,68	6,33±0,96	6,48±0,97	0,673

Tabla 13. Valores medios de ondas de influjo tricuspideo (Vel onda E: velocidad onda E de llenado precoz; Vel onda A: velocidad onda A de llenado tardío), relación E/A, TAPSE/ASC (desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo corregido por área de superficie corporal) y Pte TAPSE (pendiente del desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo) en cada grupo a estudio.

*Análisis mediante test de ANOVA en variables con distribución normal y varianzas homogéneas.

**Análisis mediante test de Welch en variables con distribución normal sin homogeneidad de varianzas.

***Análisis mediante test de Kruskal-Wallis en variables con distribución no normal.

La tabla 14 resume los valores medios obtenidos tras estudio con Doppler Tisular (TDI) en el anillo lateral tricuspídeo. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos para los valores medios de la velocidad S' de movimiento sistólico miocárdico del VD, ni para la velocidad E' de movimiento diastólico precoz del VD, ni para la velocidad A' de movimiento diastólico tardío del VD, ni en la relación E'/A', ni en la relación E/E'. Igualmente, tampoco hay diferencias entre las medias del TRIV y TCIV de los tres grupos.

Respecto al tiempo de eyección del VD, sí se detecta una diferencia significativa entre las medias de los distintos grupos ($p=0,004$) y el análisis por contrastes permite observar que la

media del grupo A0 es distinta de la de los otros dos grupos ($p=0,002$), siendo homogénea entre los grupos B y C ($p=0,202$) (tablas 62,63; anexo VII).

En cuanto al índice Tei medido a nivel del anillo lateral tricuspídeo, se observa una diferencia significativa entre las medias de los tres grupos ($p=0,004$). En el análisis a priori se observa que la media del grupo A0 es diferente de la de los otros dos grupos ($p=0,002$) siendo similar entre los grupos B y C ($p=0,171$) (tablas 64,65; anexo VII).

	Grupo A0	Grupo B	Grupo C	p*
Vel onda S' (cm/s) (media±DE)	13,12±1,44	12,98±1,83	13±2	0,947
Vel onda E' (cm/s) (media±DE)	16,80±2,15	16,29±2,15	16,09±2,52	0,533
Vel onda A' (cm/s) (media±DE)	8,63±1,68	8,95±1,83	9,18±1,67	0,476
Relación E'/A' (media±DE)	2±0,38	1,89±0,46	1,79±0,31	0,124
Relación E/E' (media±DE)	4,91±1,11	4,96±1,01	5,47±1,13	0,092
TE (ms) (media±DE)	288,27±30,17	303,1±23,08	312,17±28,19	0,004
TRIV(ms) (mediana±rango intercuartil)	53±4	53,50±5	53±6	0,778**
TCIV(ms) (media±DE)	57,13±4,89	57,80±4,53	57,27±4,39	0,839
Índice Tei tricuspídeo (media±DE)	0,387±0,041	0,369±0,028	0,357±0,031	0,004

Tabla 14. Valores medios obtenidos por TDI (Doppler Tisular) tricuspídeo en cada grupo a estudio (Vel onda S': velocidad onda sistólica del anillo lateral tricuspídeo; Vel onda E': velocidad onda diastólica de relajación precoz del anillo lateral tricuspídeo; Relación E/E': relación onda E de llenado precoz/onda E' de relajación miocárdica precoz del anillo lateral tricuspídeo; TE: tiempo de eyección; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica).

*Análisis mediante test de ANOVA en variables con distribución normal y varianzas homogéneas.

**Análisis mediante test de Kruskal-Wallis en variables con distribución no normal.

6.2.2 Función cardiaca izquierda

Al igual que en el apartado anterior iniciamos el análisis comparando, entre los distintos grupos, medidas bidimensionales de planos valvulares del corazón izquierdo y de la aurícula izquierda (tabla 15).

Observamos que existe una diferencia estadísticamente significativa entre grupos para la longitud del anillo mitral corregida por ASC ($p=0,010$) y los contrastes a priori permiten determinar que los pacientes del grupo A0 presentan un anillo mitral superior a los pacientes de los grupos B y C ($p=0,03$), siendo similar para estos dos últimos grupos ($p=0,735$), (tablas 66,67; anexo VII). En cambio, no se observan diferencias significativas entre los tres grupos para las mediciones del tamaño de la AI corregido por ASC, ni del anillo aórtico corregido por ASC ($p=0,069$ y $p=0,673$, respectivamente).

	Grupo A0	Grupo B	Grupo C	p*
Anillo M/ASC (cm/m ²) (media±DE)	3,10±0,42	2,86±0,30	2,83±0,39	0,010
Long AI/ASC (cm/m ²) (media±DE)	4,51±0,52	4,35±0,54	4,67±0,46	0,069
Anillo Ao/ASC (cm/m ²) (media±DE)	2,14±0,25	2,09±0,23	2,08±0,27	0,673

Tabla 15. Medidas bidimensionales de anillos valvulares (M: mitral y Ao: aórtico) corregidos por ASC (área de superficie corporal) y long AI/ASC (longitud aurícula izquierda corregida por área de superficie corporal).

*Análisis mediante test de ANOVA en variables con distribución normal y varianzas homogéneas.

La tabla 16 recoge las medias de los valores obtenidos en cada grupo para diámetros y valores de función del VI obtenidos por modo unidimensional. No se detectan diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de los tres grupos a estudio para el DDVI/ASC, DSVI/ASC, TIVd ni para la PPD del VI. En cambio, sí se detectan diferencias entre grupos para la FE/ASC ($p=0,007$) y, tras aplicar los contrastes a priori, se aprecia que

la FE ajustada por ASC es mayor para el grupo A0 que para los otros 2 grupos ($p=0,006$), siendo homogénea para los grupos B y C ($p=0,116$) (tablas 68, 69; anexo VII).

También se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la FA corregida por ASC siendo mayor para los sujetos del grupo A0 frente a los grupos B y C ($p=0,019$) y siendo homogénea para los grupos B y C ($p=0,197$) (tablas 70, 71; anexo VII).

	Grupo A0	Grupo B	Grupo C	p
DDVI/ASC (cm/m ²) (media±DE)	5±0,55	4,73±0,42	4,87±0,48	0,103
DSVI/ASC (cm/m ²) (media±DE)	3,09±0,36	2,90±0,33	3,01±0,36	0,097
TIVd/ASC (cm/m ²) (media±DE)	0,91±0,12	0,87±0,10	0,91±0,13	0,315
PPd/ASC (cm/m ²) (media±DE)	0,71±0,11	0,68±0,09	0,70±0,09	0,441
FE/ASC (%/m ²) (media±DE)	104,41±14,60	94,03±12,57	99,10±9,44	0,007
FA/ASC (%/m ²) (media±DE)	57,41±8,89	52,10±7,49	54,63±5,91	0,028

Tabla 16. Medidas y valores de función del VI (ventrículo izquierdo) obtenidas por modo unidimensional (DDVI/ASC: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo corregido por área de superficie corporal; DSVI/ASC: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo corregido por área de superficie corporal; TIV/ASC: tabique interventricular corregido por área de superficie corporal; PP/ASC: pared posterior corregida por área de superficie corporal; FE/ASC: fracción de eyección corregida por área de superficie corporal; FA/ASC: fracción de acortamiento corregida por área de superficie corporal).

*Análisis mediante test de ANOVA en variables con distribución normal y varianzas homogéneas.

La tabla 17 recoge las medias de cada grupo para las velocidades de influjo mitral y valores derivados de él. En cuanto a la onda E mitral, no se detectan diferencias significativas entre grupos ($p=0,086$), pero en cambio sí las encontramos atendiendo a los demás parámetros de la tabla.

Resultados

Respecto a la velocidad de la onda A mitral, se observa que es mayor en los sujetos del grupo A0 respecto a los grupos B y C ($p=0,013$) siendo similar entre estos dos últimos grupos ($p=0,163$), (tablas 72, 73; anexo VII). En cuanto a la relación E/A mitral, también se detecta una diferencia significativa entre los sujetos del grupo A0 y los grupos B y C ($p=0,012$), siendo homogénea entre éstos dos últimos grupos ($p=0,896$) (tablas 74, 75; anexo VII).

Del mismo modo, en el análisis del tiempo de desaceleración de la onda E mitral entre grupos, los contrastes a priori indican que existe una diferencia entre grupos y que ésta se encuentra entre los grupos A0 y los grupos B y C ($p=0,001$) siendo similar para los grupos B y C ($p=0,458$) (tablas 76, 77: anexo VII).

	Grupo A0	Grupo B	Grupo C	p*
Vel onda E (cm/s) (media±DE)	119,29±14,39	118,21±10,20	126,06±16,67	0,086**
Vel onda A (cm/s) (media±DE)	72,79±11,38	65,10±10,35	68,82±8,79	0,018
Relación E/A (media±DE)	1,69±0,32	1,86±0,30	1,87±0,29	0,040
Tiempo Desacel E (ms) (media±DE)	114,28±32,36	143,91±28,85	137,47±38,50	0,002

Tabla 17. Velocidades de influjo mitral (Vel onda E: velocidad onda E de llenado precoz; Vel onda A: velocidad onda A de llenado tardío), relación E/A, y tiempo de desaceleración de la onda E de llenado precoz mitral.

*Análisis mediante test de ANOVA en variables con distribución normal y varianzas homogéneas.

**Análisis mediante test de Welch en variables con distribución normal sin homogeneidad de varianzas.

En el análisis del volumen sistólico sistémico, obtenido a partir del radio del anillo aórtico y de la integral de la velocidad de flujo aórtico, se aprecia una diferencia significativa entre grupos ($p=0,003$), de manera que el VS sistémico del grupo A0 es inferior que para los grupos B y C ($p=0,002$), siendo homogéneo en éstos dos últimos grupos ($p=0,165$) (figura 22) (tablas 78, 79; anexo VII).

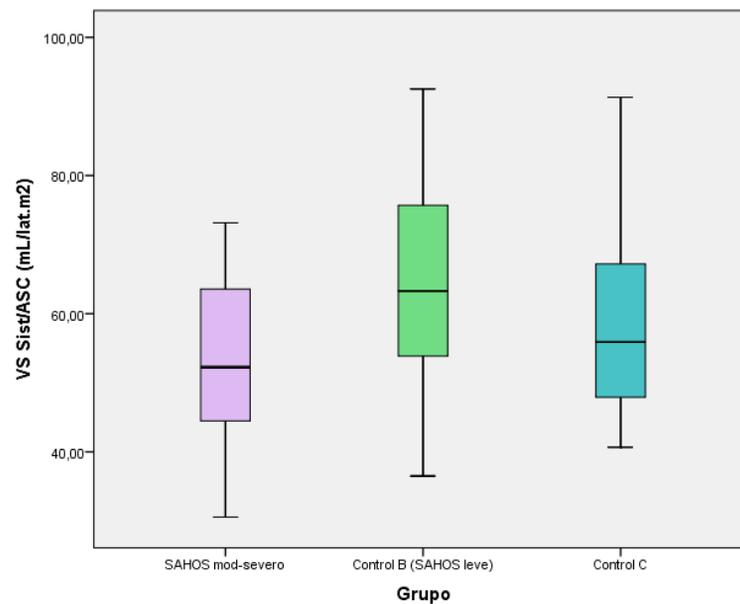


Figura 22. Distribución en box plot del VS Sist/ASC (volumen sistólico sistémico corregido por área de superficie corporal) en los tres grupos a estudio, (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

De igual manera, se observa una diferencia entre grupos en el análisis del GC sistémico corregido por ASC ($p=0,025$). El análisis por contrastes indica que los sujetos del grupo A0 presentan un GC Sist/ASC estadísticamente inferior a los de los grupos B y C ($p=0,021$) siendo homogénea para los sujetos de estos dos últimos grupos ($p=0,143$) (figura 23) (tablas 80, 81; anexo VII).

En cambio, al comparar el QP/QS medio obtenido en cada grupo (figura 24), no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,735$), de manera que se neutralizan las diferencias observadas anteriormente en cuanto a volumen sistólico pulmonar y volumen sistólico sistémico (figuras 20 y 22).

Resultados

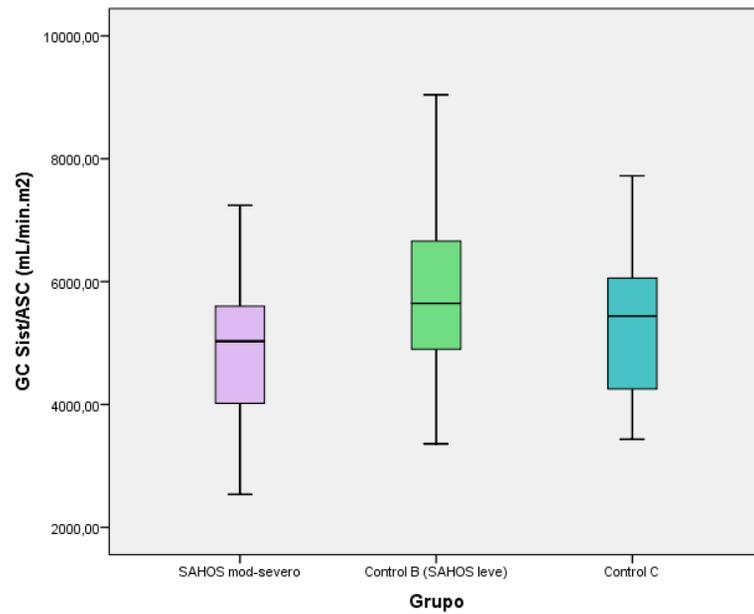


Figura 23. Distribución en box plot del GC Sist/ASC (gasto cardíaco sistémico corregido por área de superficie corporal) en los 3 grupos a estudio, (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

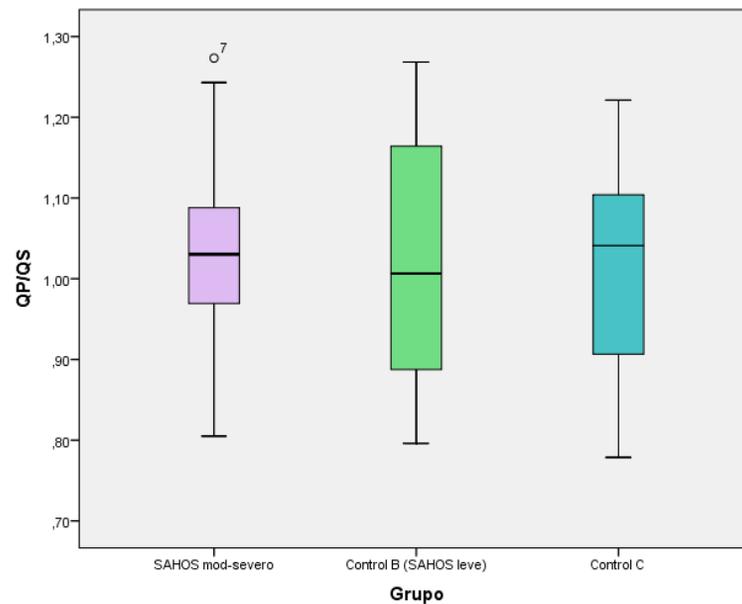


Figura 24. Distribución en box plot del QP/QS (flujo pulmonar/flujo sistémico) en los 3 grupos a estudio, (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

La tabla 18 resume los valores medios obtenidos tras estudio con Doppler Tisular (TDI) en el anillo lateral mitral. No se detectan diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de las velocidades S', E' y A' entre los tres grupos a estudio, ni tampoco en las relaciones E'/A' y E/E'.

	Grupo A0	Grupo B	Grupo C	p*
Vel onda S' (cm/s) (media±DE)	9,85±1,67	9,80±1,98	9,78±1,13	0,986
Vel onda E' (cm/s) (media±DE)	18,22±3,06	19,35±3,72	19,35±3,74	0,359
Vel onda A' (cm/s) (media±DE)	7,02±1,42	6,94±1,37	7,53±1,62	0,244
Relación E'/A' (mediana±rango intercuartil)	2,54±1	2,67±0,99	2,51±0,59	0,385**
Relación E/E' (media±DE)	6,74±1,50	6,26±0,98	6,68±1,26	0,206
TE (ms) (media±DE)	295,70±28,79	309,53±24,89	309,23±20,17	0,054
TRIV(ms) (media±DE)	51,63±5,83	53,37±4,77	52,83±6,61	0,496
TCIV(ms) (media±DE)	57±5,32	56,47±5,62	58,80±5,21	0,219
Índice Tei mitral	0,371±0,037	0,357±0,032	0,362±0,028	0,236

Tabla 18. Valores medios obtenidos por TDI mitral en cada grupo a estudio (Vel onda S': velocidad onda sistólica del anillo lateral mitral; Vel onda E': velocidad onda diastólica de relajación precoz del anillo lateral mitral; Relación E/E': relación onda E de llenado precoz/onda E' de relajación miocárdica precoz del anillo lateral mitral; TE: tiempo de eyección; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica).

*Análisis mediante test de ANOVA en variables con distribución normal y varianzas homogéneas.

**Análisis mediante test de Kruskal-Wallis en variables con distribución no normal.

Respecto al tiempo de eyección (TE) del ventrículo izquierdo, se aprecia que es menor para el grupo A0 respecto a los grupos B y C, sin que esta diferencia supere el límite de la significación estadística ($p=0,054$).

En cuanto a los intervalos de tiempo de relajación y contracción isovolumétrica y al índice Tei para el anillo lateral mitral tampoco se encuentra diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a estudio.

6.3 Análisis de la normalización clínica del SAHOS tras adenoamigdalectomía

La sistemática del análisis ha sido comparar los resultados obtenidos antes de la AAT con los resultados a los tres meses de la IQ y, en caso de no hallar diferencias significativas, analizar los resultados prequirúrgicos con los obtenidos a los seis meses de la intervención. Si la primera comparación resulta significativa, se analiza si también lo es entre los tres y seis meses de la intervención (figura 25). Todas estas comparaciones se han realizado dos a dos mediante test de t de Student para muestras apareadas o test de Wilcoxon según la variable siga o no una distribución normal, respectivamente.

Si en el análisis prequirúrgico del apartado 6.1. se observaron diferencias clínicas significativas entre el grupo A0 y el grupo control (C), los resultados postquirúrgicos se comparan nuevamente con el grupo C, mediante test de t de Student para muestras independientes o test de Mann-Whitney, según normalidad o no de la variable analizada.

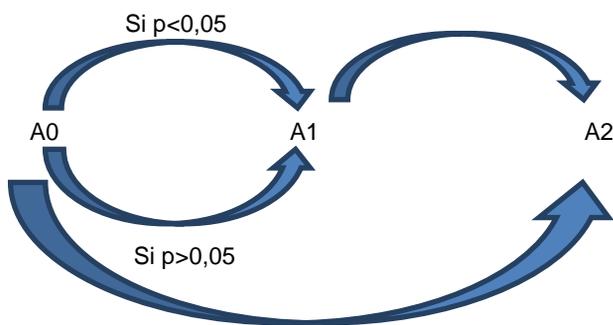


Figura 25. Diagrama de la sistemática de análisis de los grupos emparejados A0-1-2.

El tiempo medio transcurrido entre la visita y la valoración cardiológica previa a la AAT y la revisión a los tres meses de la intervención quirúrgica fue de 167,3 días (con un tiempo medio entre la IQ y la siguiente revisión de 112,5 días), y el intervalo medio de días entre las valoraciones a los tres y seis meses de la AAT fue de 109,4 días.

Comenzando el análisis por la variable peso, se aprecia un incremento medio de 1,8 kg entre la primera visita y la revisión a los tres meses de la IQ ($p < 0,001$) y un incremento medio de 0,70 kg entre la visita de los tres y seis meses de la AAT ($p < 0,001$) (Figura 26).

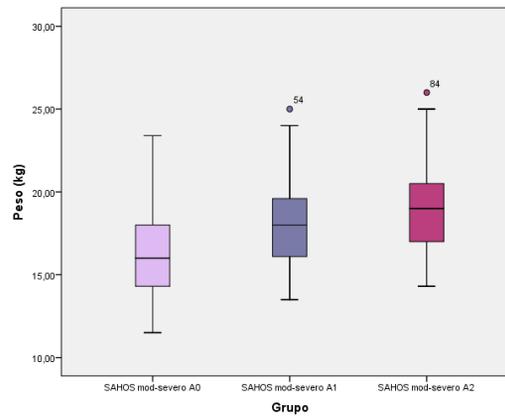


Figura 26. Distribución en box plot de los pesos del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT (adenomigdalectomía), (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

Respecto a la talla, se aprecia un incremento de 3,45 cm entre la primera visita y la revisión a los tres meses de la IQ ($p < 0,001$) y un incremento de 1,47 cm entre la segunda y tercera visitas ($p < 0,001$) (figura 27).

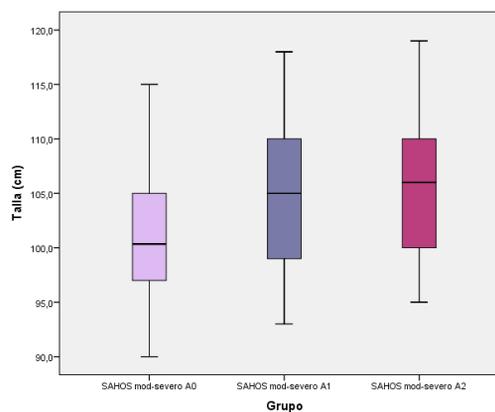


Figura 27. Distribución en box plot de la talla del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT (adenomigdalectomía), (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

Resultados

Para el IMC, se observa un incremento estadísticamente significativo de 0,65 kg/m² ($p < 0,001$) entre las visitas A0 y A1, con un incremento mínimo de 0,19 kg/m², en el límite de la significación estadística, entre las visitas A1 y A2 ($p = 0,051$) (figura 28).

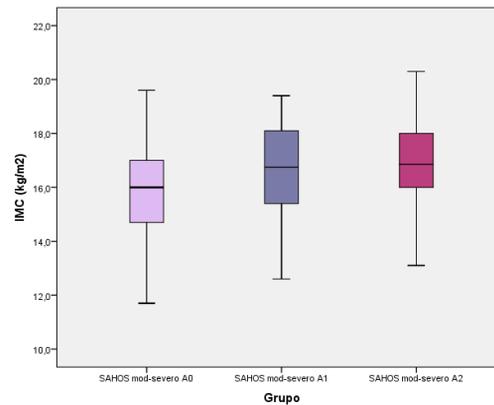


Figura 28. Distribución en box plot del IMC (índice de masa corporal) del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT (adenomigdalectomía), (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

En cuanto al ASC, se aprecia un incremento significativo de 0,056 m² ($p < 0,001$) entre las visitas A0 y A1 y de 0,014 m², también significativo ($p = 0,022$), entre los tres y seis meses de la AAT (figura 29). La tabla 19 muestra la evolución del peso, talla e IMC al inicio del estudio y a los tres y seis meses de la AAT, tras su transformación Z (según DE de las curvas y tablas de crecimiento de la Fundación Orbeago de 2004).

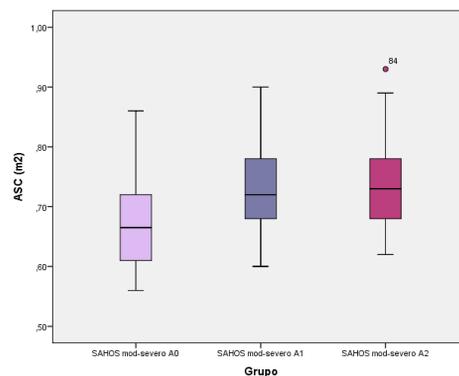


Figura 29. Distribución en box plot del ASC (área de superficie corporal) del grupo A, al inicio del estudio y a los tres y seis meses de la AAT (adenomigdalectomía), (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

	Grupo A0	Grupo A1	Grupo A2	p*
Edad (años) (media \pm DE)	3,79 \pm 0,73	4,26 \pm 0,76	4,59 \pm 0,80	<0,001**
Peso (kg) (media \pm DE)	16,57 \pm 3,09	18,38 \pm 2,91	19,09 \pm 2,92	<0,001
Z-Peso	-0,23 \pm 0,06	+0,05 \pm 0,07	+0,23 \pm 0,03	<0,001
Talla (cm) (media \pm DE)	101,37 \pm 6,70	104,82 \pm 6,6	106,28 \pm 6,5	<0,001
Z-Talla	-0,21 \pm 0,02	+0,03 \pm 0,06	+0,19 \pm 0,04	<0,001
IMC (kg/m ²) (media \pm DE)	16,02 \pm 1,72	16,67 \pm 1,69	16,86 \pm 1,6	<0,001
Z-IMC	-0,06 \pm 0,03	+0,26 \pm 0,04	+0,32 \pm 0,04	<0,001

Tabla 19. Edad, características antropométricas y su transformación Z, de los grupos A0, A1 y A2 (IMC: índice de masa corporal)

*Análisis mediante test de ANOVA en variables con distribución normal y varianzas homogéneas.

**Análisis mediante test de Welch en variables con distribución normal sin homogeneidad de varianzas.

En el análisis del promedio de la FC calculada por ECG, la figura 30 muestra que existe una disminución significativa ya desde los tres meses de la adenoamigdalectomía (grupo A1), manteniéndose a los seis meses de la intervención quirúrgica (grupo A2). Para ambos grupos, no existen diferencias estadísticamente significativas con el grupo sano C (tabla 20).

Resultados

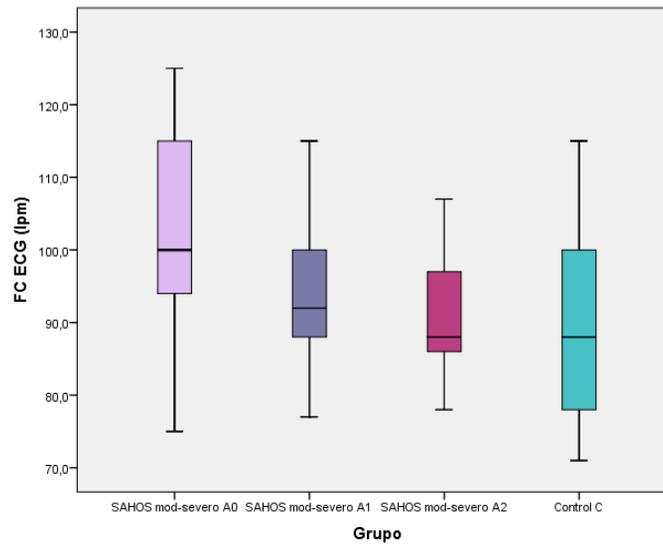


Figura 30. Distribución en box plot del promedio de la FC (frecuencia cardíaca) calculada por ECG (electrocardiograma) del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT (adenomigdalectomía), (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif de medias	IC de la dif al 95%		Dif de medias	IC de la dif al 95%	
	FC ECG (lpm)	Lím Sup	Lím Inferior	FC ECG (lpm)	Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	9,9	5,53	14,27	3,47	-2,10	9,03
Grupo A2	11,23	6,74	15,73	2,13	-3,28	7,55

Tabla 20. Diferencia de medias de FC (frecuencia cardíaca) determinada por ECG (electrocardiograma) entre los grupos A0 y C con A1 y A2 (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

En cuanto a la saturación de oxígeno basal, se observa un incremento en la mediana del grupo A1 respecto al A0 de 1 punto porcentual (99 vs 98%), sin que éste sea significativo ($p=0,218$). No se observan cambios en la saturación de oxígeno basal entre los grupos A1 y A2 (misma mediana de 99%) (figura 31). Pero esta vez, al comparar las medianas de la saturación de oxígeno basal entre los grupos A2 y C, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,086$).

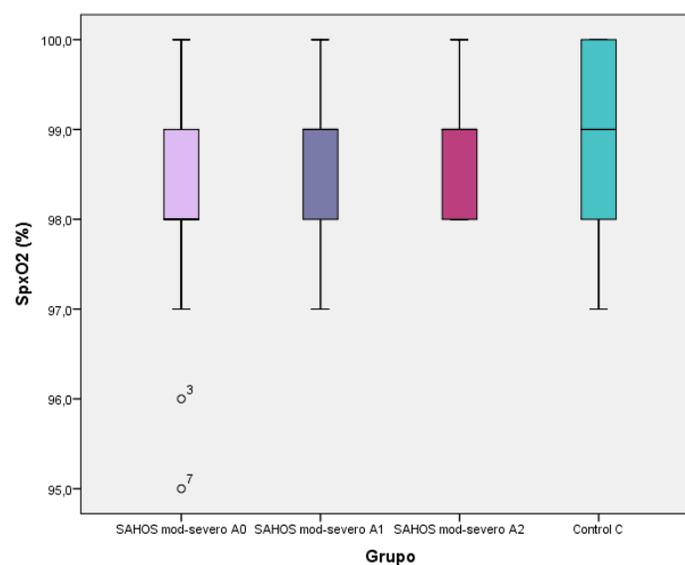


Figura 31. Distribución en box plot de la Sp_xO₂ (saturación de oxígeno basal) del grupo A, al inicio del estudio y a los tres y seis meses de la AAT (adenomigdalectomía), (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

Respecto a la TAM, se observa un descenso medio de 0,19 mmHg entre el estudio inicial y la revisión a los 3 meses de la IQ y un descenso medio de 0,23 mmHg entre el 3^o y 6^o mes de la AAT (figura 32), sin que ninguno sea significativo ($p=0,905$ y $p=0,826$, respectivamente).

Resultados

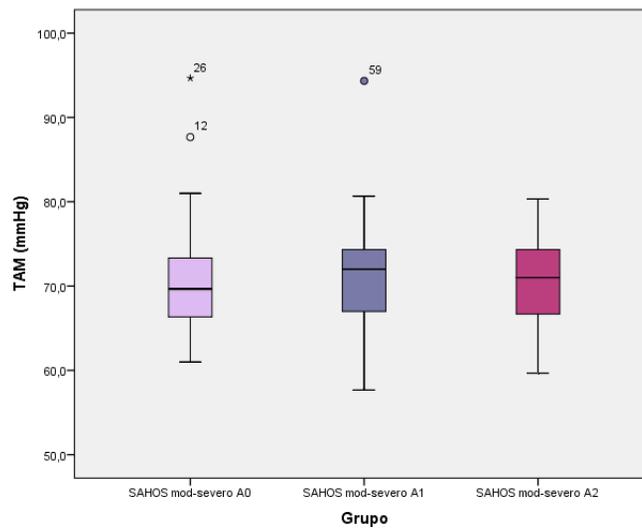


Figura 32. Distribución en box plot de la TAM (tensión arterial media) del grupo A, al inicio del estudio y a los tres y seis meses de la AAT (adenoamigdalectomía), (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

En cuanto al número de respuestas afirmativas del cuestionario de sueño para niños con SAHOS, se observa una reducción de 8,78 respuestas positivas entre la primera y segunda visita ($p < 0,001$) siendo similar entre la segunda y tercera visitas (descenso medio de 0,13 respuestas positivas) ($p = 0,676$). Del mismo modo, se observa que el número de respuestas positivas se homogeneiza entre los grupos A1, A2 y C ($p = 0,12$) (figura 33).

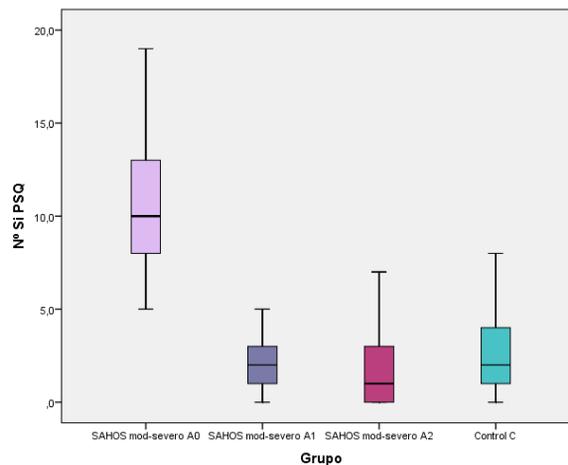


Figura 33. Distribución en box plot del Nº Sí PSQ (número de respuestas positivas en el Pediatric Sleep Questionnaire) del grupo A (al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la adenoamigdalectomía) y del grupo C, (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

Analizando la puntuación del cuestionario de calidad de vida en niños con SAHOS, se observa un descenso medio de 17,93 puntos entre la primera visita y la de los 3 meses tras la IQ ($p < 0,001$), manteniéndose similar la puntuación entre la visita de los 3 y 6 meses (igual media para ambos grupos, 1,8 puntos) ($p = 0,238$) (figura 34).

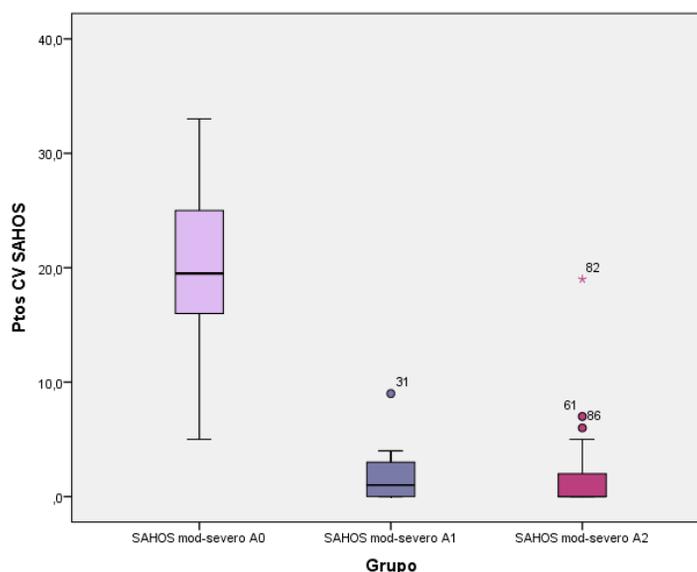


Figura 34. Distribución en box plot de la puntuación media del cuestionario de calidad de vida para niños con síndrome de apneas-hipopneas de sueño (Ptos CV SAHOS) del grupo A, al inicio del estudio y a los 3 y 6 meses de la AAT (adenoamigdalectomía), (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas de sueño; mod: moderado).

6.4 Análisis de la normalización de los parámetros ecocardiográficos estructurales y de función cardíaca tras adenoamigdalectomía

Se han analizado los parámetros ecocardiográficos que diferían significativamente entre los grupos A0 y, B y C, en el apartado 6.2.

La figura 35 muestra la sistemática del análisis realizado, de forma que, tras un cambio significativo de A0 a A1, se compara directamente A1 con C y si el cambio se produce de A0 a A2, se compara éste último con C. Nuevamente, se han realizado comparaciones 2 a 2 (A0 frente a A1 ó A1 frente a A2) mediante test de t de Student para muestras apareadas o test de Wilcoxon según la variable siga o no una distribución normal, respectivamente; y test de t de Student para muestras independientes o test de Mann-Whitney, según normalidad o no de la variable analizada (para A1 frente a C ó A2 frente a C).

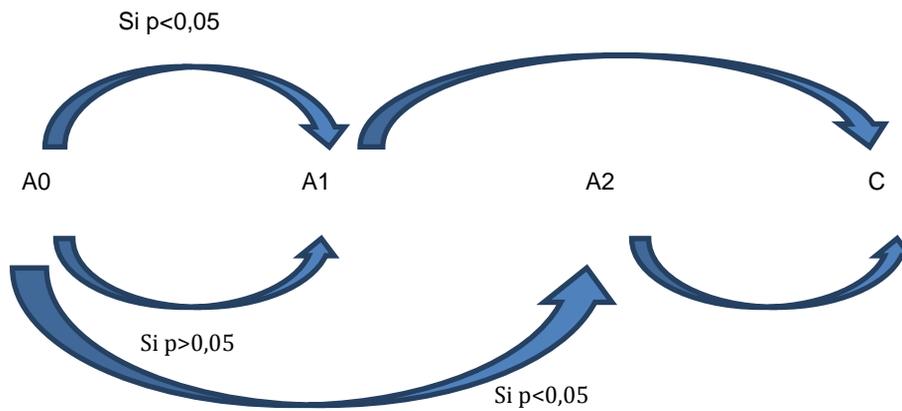


Figura 35. Diagrama del análisis de variables ecocardiográficas tras la AAT.

En cuanto al tamaño de la longitud lateral de la AD corregida por ASC, la tabla 21 muestra que en el grupo A ya hay un descenso a los tres meses de la AAT ($p=0,074$) pero éste sólo se hace significativo a los seis meses de la IQ ($p=0,047$), homogeneizándose con el tamaño medio de los sujetos del grupo C ($p=0,511$) (figura 36).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif. de medias	IC de la dif al 95%		Dif de medias	IC de la dif al 95%	
	AD/ASC (cm/m ²)	Lím Sup	Lím Inferior	AD/ASC (cm/m ²)	Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	0,012	-0,012	0,254	-	-	-
Grupo A2	0,014	0,002	0,280	-0,056	-0,227	0,114

Tabla 21. Cambios en la AD/ASC (aurícula derecha corregida por área de superficie corporal) tras adenoamigdalectomía y comparación con el grupo control C (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

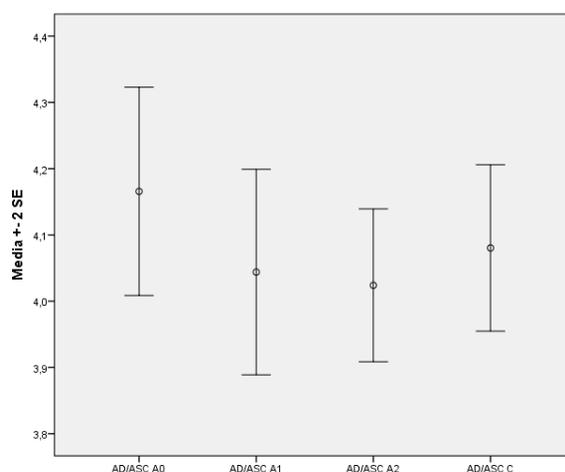


Figura 36. Comparación de la AD/ASC (aurícula derecha corregida por área de superficie corporal; cm/m²) pre y postadenomigdalectomía (grupos A0-A1-A2) con el grupo control C, (SE: error estándar).

En cuanto al VS pulmonar corregido por ASC, la tabla 22 muestra que los cambios observados entre el grupo A0 y A1 no son significativos ($p=0,789$) pero en cambio, hay un incremento entre el grupo A2 y A0 de 6,86 ml/min/m² que sí es significativo ($p=0,039$), normalizándose respecto al grupo control ($p=0,977$) (figura 37).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif. de medias VS Pulm/ASC (ml/lat.m ²)	IC de la dif al 95%		Dif de medias VS Pulm/ASC (ml/lat.m ²)	IC de la dif al 95%	
		Lím Sup	Lím Inferior		Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	0,65	-4,26	5,56	-	-	-
Grupo A2	-6,86	-13,36	-0,37	0,112	-7,58	7,81

Tabla 22. Cambios en el VS Pulm/ASC (volumen sistólico pulmonar corregido por área de superficie corporal) tras adenoamigdalectomía y comparación con el grupo control C (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

Resultados

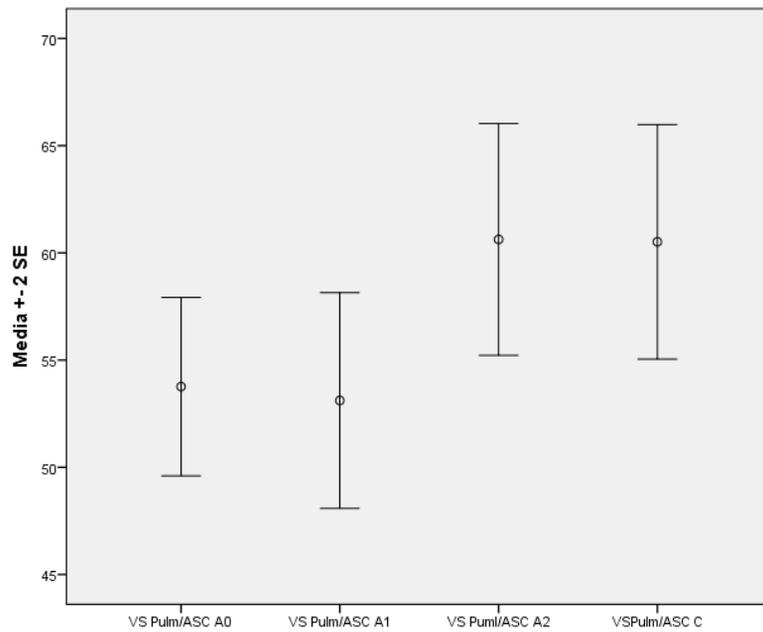


Figura 37. Comparación del VS Pulm/ASC (volumen sistólico pulmonar corregido por área de superficie corporal; ml/lat.m²) pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1-A2) con el grupo control C, (SE: error estándar).

Si observamos la PAPm, en la tabla 23 y figura 38, ya se aprecia una disminución significativa de la PAPm desde los 3 meses de la intervención (descenso en la mediana de 4,46 mmHg) ($p < 0,001$), homogeneizándose con el grupo sano ($p = 0,097$) (tablas 82-85, anexo VII).

	Grupo A0	Grupo A1	Grupo C	p (A0-A1)	p (A1-C)
PAPm (mmHg) (mediana±rango intercuartil)	19,17±3,9	14,71±2,72	14±1,74	<0,001	0,097

Tabla 23. Cambios en la PAPm (presión arterial pulmonar media) tras AAT (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C.

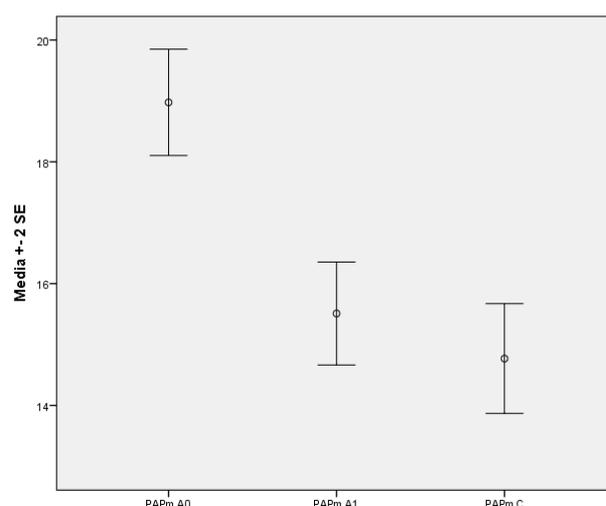


Figura 38. Comparación de la PAPm (presión arterial pulmonar media; mmHg) pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1) con el grupo control C, (SE: error estándar).

La figura 39 y tabla 24 muestran que se aprecia un incremento de la relación E/A tricuspídea ya desde los tres meses de la AAT (incremento en la mediana de 0,17 entre A1 y A0) ($p=0,057$) que se mantiene a los seis meses de la IQ (incremento en la mediana de 0,18 entre A2 y A0) ($p=0,072$), sin que ninguno de los dos sean significativos. A pesar de ello, estos pequeños incrementos permiten acercar los valores a los encontrados en el grupo C, de manera que tampoco encontramos diferencias significativas entre los grupos A1 y A2 con C ($p=0,165$ y $p=0,110$, respectivamente).

	GrupoA0	GrupoA1	Grupo A2	Grupo C	p (A0-A1)	p (A0-A2)	p(A1-C)	p(A2-C)
E/A Tricusp (mediana±rango intercuartil)	1,30±0,2	1,47±0,2	1,48±0,32	1,56±0,37	0,057	0,072	0,165	0,110

Tabla 24. Cambios en la relación E/A (onda de llenado precoz/onda de llenado tardío) tricuspídea tras adenoamigdalectomía (grupos A0, A1 y A2) y comparación con el grupo control C.

Resultados

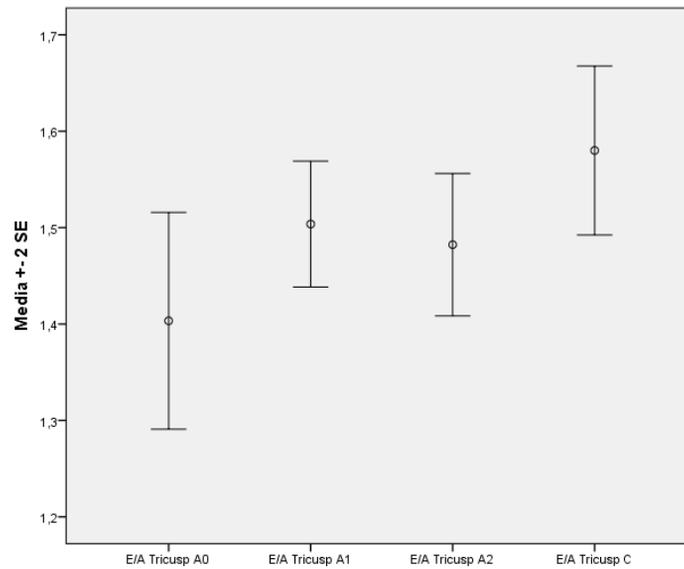


Figura 39. Comparación de la relación E/A (onda de llenado precoz/onda de llenado tardío) Tricuspídea pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1) con el grupo control C.

En cuanto al Tei tricuspídeo, hay diferencias significativas desde el 3º mes de la AAT, con un descenso de 0,015 ($p=0,011$), sin que se observen diferencias entre los resultados a los 3 meses de la AAT y el grupo sano ($p=0,094$) (tabla 25) (figura 40).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif de medias	IC de la dif al 95%		Dif de medias	IC de la dif al 95%	
	Tei Tricusp	Lím Sup	Lím Inferior	Tei Tricusp	Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	0,015	0,004	0,027	0,014	-0,003	0,031

Tabla 25. Cambios en Tei tricuspídeo tras adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

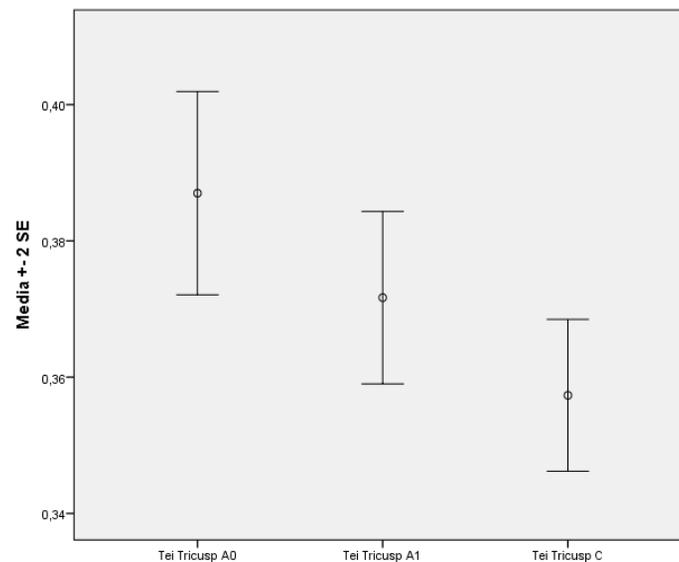


Figura 40. Comparación del Tei tricuspídeo pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1) con el grupo control C, (SE: error estándar).

En cuanto al TE del VD, la tabla 26 y figura 41 indican que hay diferencias desde el 3^o mes de la AAT (incremento significativo de 10,4 ms) ($p=0,034$), mantenido al 6^o mes (incremento de 16,4 ms) ($p=0,010$), pero no es hasta el 6^o mes tras la IQ que se asemeja al TE del grupo C ($p=0,263$).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif de medias TE VD (ms)	IC de la dif al 95%		Dif de medias TE VD (ms)	IC de la dif al 95%	
		Lím Sup	Lím Inferior		Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	-10,4	-19,96	-0,84	-13,5	-26,44	-0,56
Grupo A2	-16,4	-28,53	-4,27	-7,5	-20,79	5,79

Tabla 26. Cambios en TE (tiempo de eyección) tricuspídeo tras adeno (grupos A0, A1 y A2) y comparación con el grupo control C (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

Resultados

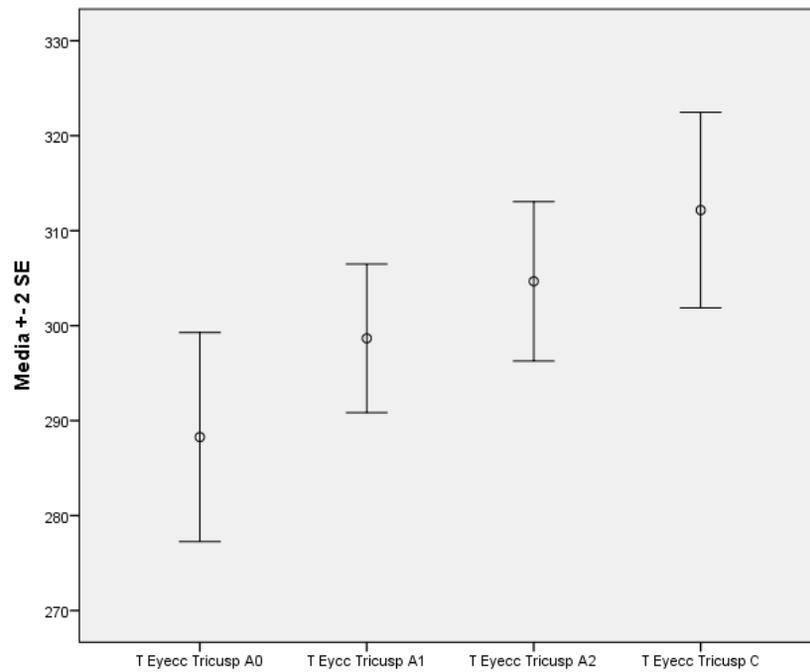


Figura 41. Comparación del Tei tricuspídeo pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1-A2) con el grupo control C, (SE: error estándar).

Analizando el diámetro del anillo mitral corregido por ASC, el intervalo de confianza del descenso observado entre los grupos A0 y A1, y A0 y A2, incluye el valor 0, con lo cual no hay cambios entre las medias preoperatorias y los valores encontrados a los 3 y 6 meses de la AAT. Sin embargo, la mínima disminución del anillo mitral corregido por ASC en los grupos A1 y A2, es suficiente para homogeneizar los valores con los del grupo C (tabla 27) (figura 42).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif de medias Anillo M/ASC (cm/m ²)	IC de la dif al 95%		Dif de medias Anillo M/ASC (cm/m ²)	IC de la dif al 95%	
		Lím Sup	Lím Inferior		Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	0,10	-0,17	0,37	0,17	-0,10	0,44
Grupo A2	0,13	-0,01	0,27	0,14	-0,41	0,32

Tabla 27. Cambios en el anillo M/ASC (anillo mitral corregido por área de superficie corporal) tras adenoamigdalectomía (grupos A0, A1 y A2) y comparación con el grupo control C (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

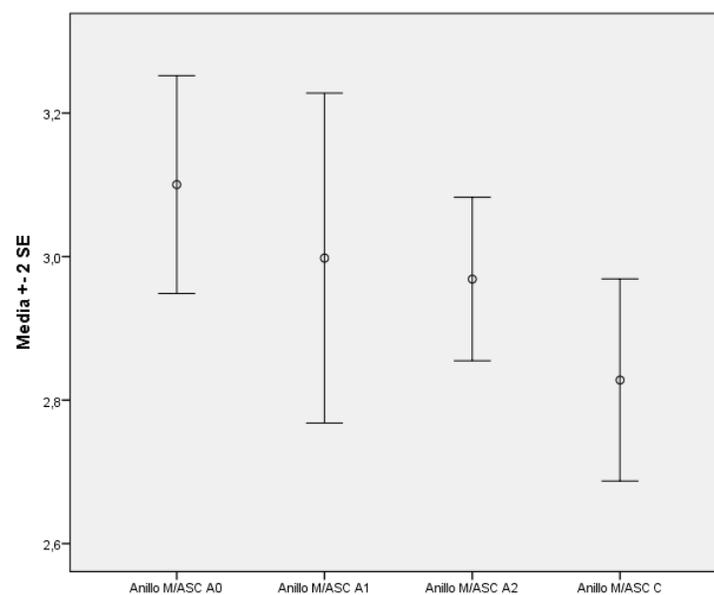


Figura 42. Comparación del anillo M/ASC (anillo mitral corregido por área de superficie corporal; cm/m²) pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0-A1-A2) con el grupo control C, (SE: error estándar).

Resultados

Respecto a la FE/ASC, hay una disminución de la FC/ASC ya significativa a los 3 meses de la IQ ($p < 0,001$) normalizándose con el grupo sano ($p = 0,121$) (tabla 28, figura 43).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif de medias	IC de la dif al 95%		Dif de medias	IC de la dif al 95%	
	FE/ASC (%/m ²)	Lím Sup	Lím Inferior	FE/ASC (%/m ²)	Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	10,02	7,46	12,58	-4,71	-10,69	1,27

Tabla 28. Cambios en la FE/ASC (fracción de eyección corregida por área de superficie corporal) tras adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C, (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

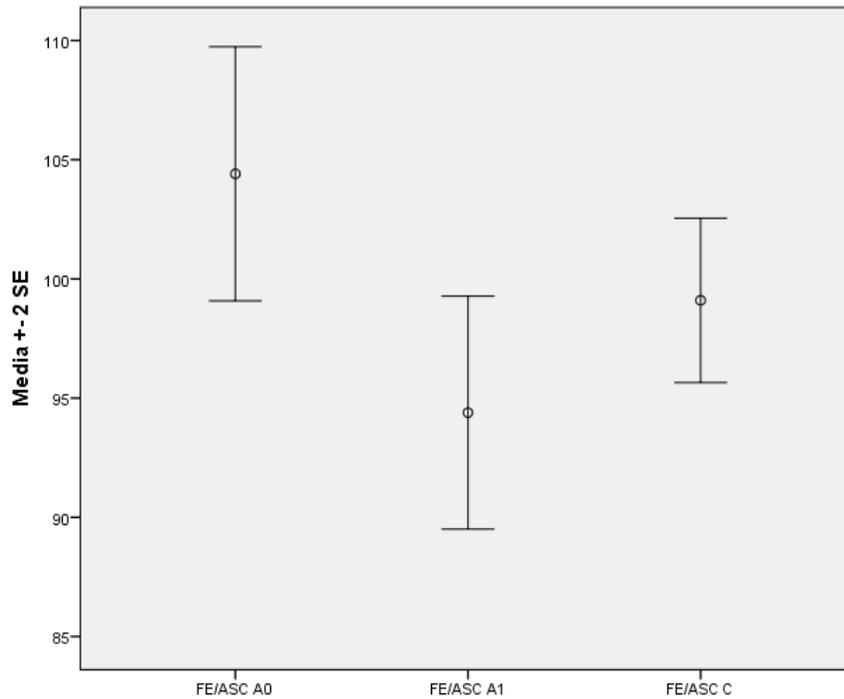


Figura 43. Comparación de la FE/ASC (fracción de eyección corregida por área de superficie corporal; %/m²) pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) con el grupo control C, (SE: error estándar).

En cuanto a la FA/ASC, existe una disminución significativa entre el grupo A0 y A1 ($p < 0,001$), igualándose con el grupo C ya desde el 3º mes de la IQ ($p = 0,122$) (tabla 29, figura 44).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif de medias	IC de la dif al 95%		Dif de medias	IC de la dif al 95%	
	FA/ASC (%/m ²)	Lím Sup	Lím Inferior	FA/ASC (%/m ²)	Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	5,66	3,83	7,48	-2,88	-6,57	0,80

Tabla 29. Cambios en la FA/ASC (fracción de acortamiento corregido por área de superficie corporal) tras adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C, (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

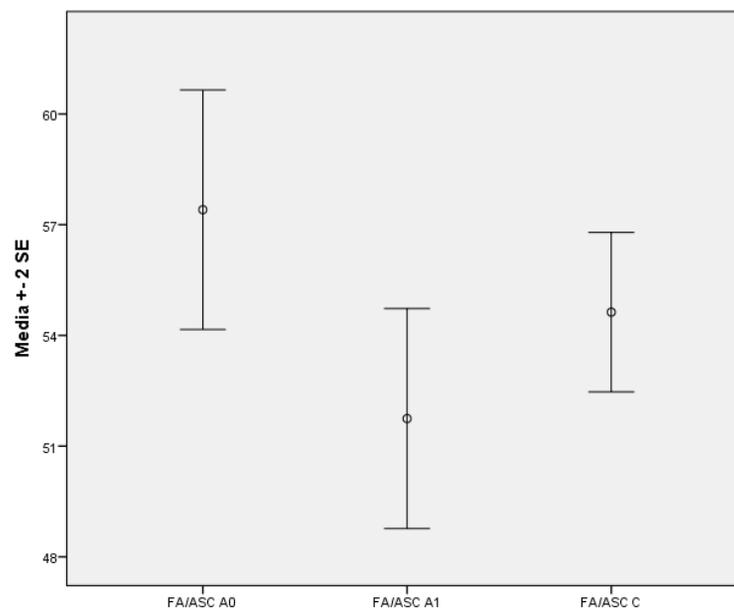


Figura 44. Comparación de la FA/ASC (fracción de acortamiento corregido por área de superficie corporal; %/m²) pre y postadenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) con el grupo control C, (SE: error estándar).

Observando la onda A mitral, la tabla 30 y la figura 45 muestran que hay una disminución de la velocidad al 3º y 6º mes de la intervención, sin que ésta sea significativa ($p = 0,173$ y

Resultados

p=0,177, respectivamente), pero lo suficiente como para hacerse similares al grupo control C (A1-C, p=0,214; A2-C, p=0,127; respectivamente).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif de medias	IC de la dif al 95%		Dif de medias	IC de la dif al 95%	
	Onda A Mitral (cm/s)	Lím Sup	Lím Inferior	Onda A Mitral (cm/s)	Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	2,95	-1,37	7,27	1,02	-3,73	5,77
Grupo A2	2,94	-1,41	7,30	1,03	-4,10	6,16

Tabla 30. Cambios en la velocidad de la onda A mitral (de llenado tardío) tras AAT (grupos A0, A1 y A2) y comparación con el grupo control C, (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

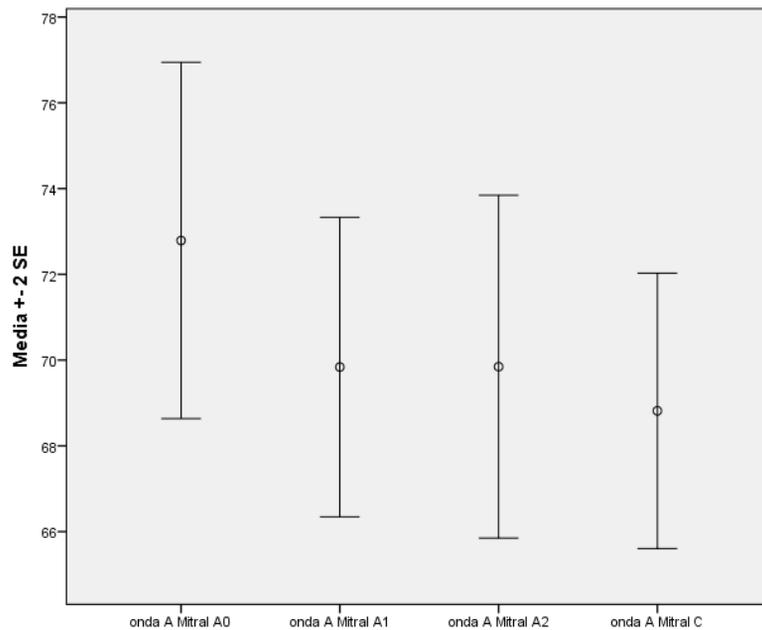


Figura 45. Comparación de la velocidad de la onda A mitral de llenado tardío (cm/s) pre y post-adenoidectomía (grupos A0, A1 y A2) con el grupo control C, (SE: error estándar).

Respecto a la relación E/A, hay un incremento significativo ya visible desde el 3º mes de la IQ ($p=0,032$), haciéndose similar a la relación E/A del grupo control C ($p=0,70$) (tabla 31, figura 46).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif de medias	IC de la dif al 95%		Dif de medias	IC de la dif al 95%	
	E/A Mitral	Lím Sup	Lím Inferior	E/A Mitral	Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	-0,15	-0,29	-0,01	-0,03	-0,18	0,12

Tabla 31. Cambios en la relación E/A mitral (onda de llenado precoz/onda de llenado tardío) tras adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C, (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

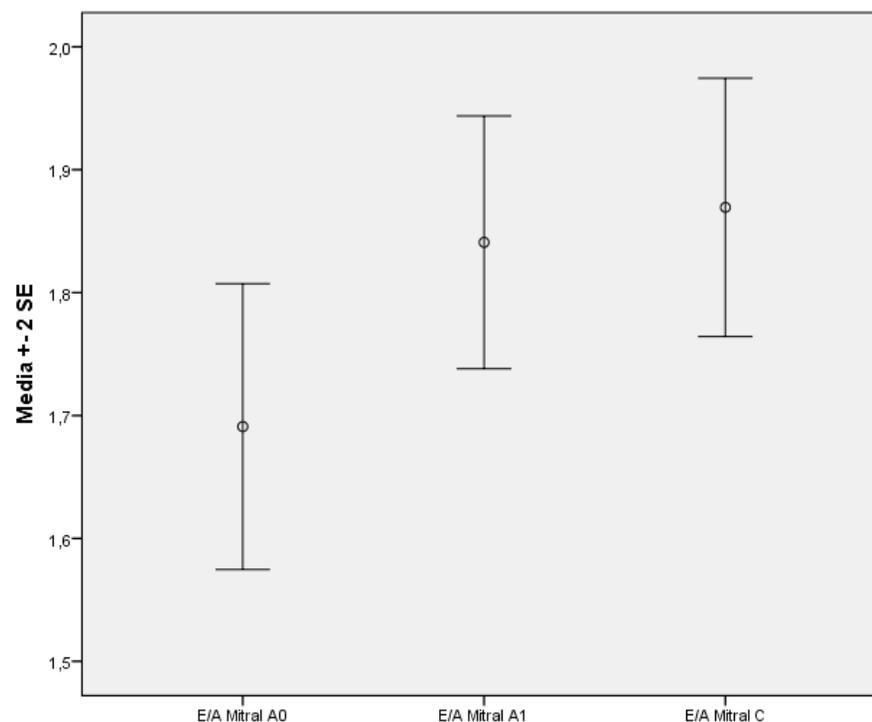


Figura 46. Comparación de la relación E/A mitral (onda de llenado precoz/onda de llenado tardío) pre y post-adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) con el grupo control C, (SE: error estándar).

Respecto al tiempo de desaceleración de la onda E mitral, hay un aumento significativo ya apreciable desde los 3 meses de la IQ ($p=0,03$), homogeneizándose con el grupo control C ($p=0,678$) (tabla 32, figura 47).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif de medias T Desac E Mitral (ms)	IC de la dif al 95%		Dif de medias T Desac E Mitral (ms)	IC de la dif al 95%	
		Lím Sup	Lím Inferior		Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	-19,31	-31,68	-6,93	-3,89	-22,57	14,78

Tabla 32. Cambios en el T Desac E mitral (tiempo de desaceleración de la onda E de llenado precoz mitral; ms) tras adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C, (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

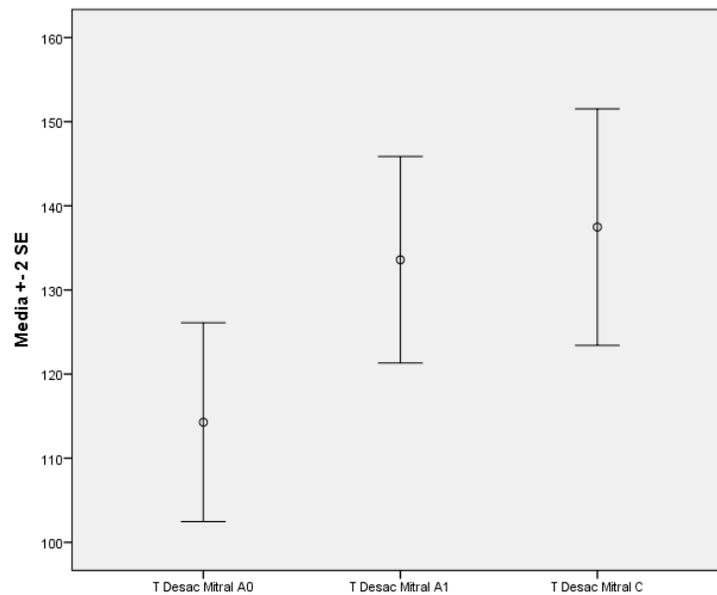


Figura 47. Comparación del T Desac de la onda E Mitral (tiempo de desaceleración de la onda E de llenado precoz mitral; ms) pre y post-AAT (grupos A0 y A1) con el grupo control C, (SE: error estándar).

En cuanto al VS sist/ASC, hay un incremento significativo ya desde la primera revisión a los tres meses de la IQ ($p=0,012$), homogeneizándose respecto al grupo control C ($p=0,328$) (tabla 33, figura 48).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif de medias VS sist/ASC (ml/latido.m ²)	IC de la dif al 95%		Dif de medias VS sist/ASC (ml/latido.m ²)	IC de la dif al 95%	
		Lím Sup	Lím Inferior		Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	-4,16	-7,35	-0,97	-3,32	-10,05	3,42

Tabla 33. Cambios en el VS sist/ASC (volumen sistólico sistémico corregido por área de superficie corporal) tras adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) y comparación con el grupo control C, (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

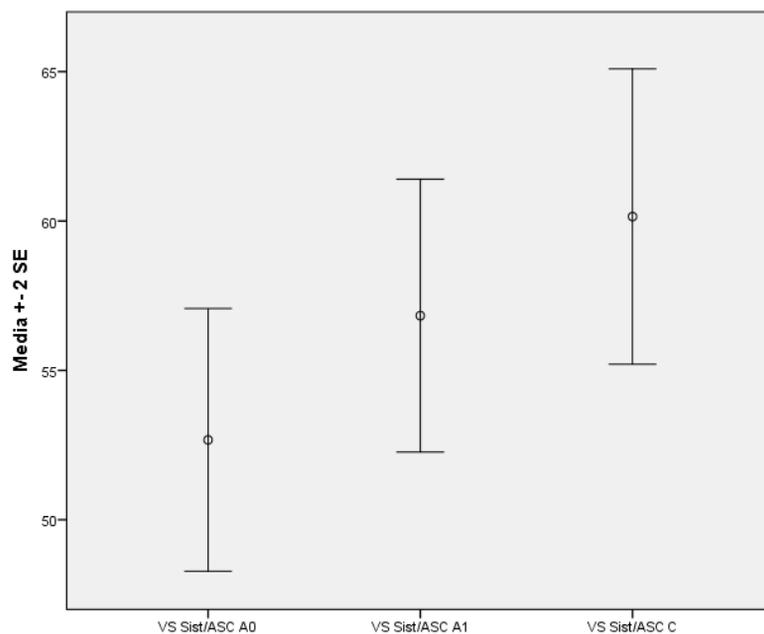


Figura 48. Comparación del VS sist/ASC (volumen sistólico sistémico corregido por área de superficie corporal; ml/latido.m²) pre y post-AAT (grupos A0 y A1) con el grupo control C, (SE: error estándar).

Resultados

Respecto al GCsist/ASC, no se detectan diferencias significativas a los tres y seis meses de la AAT respecto a A0 ($p=0,447$ y $p=0,218$, respectivamente), pero el incremento de cada grupo, A1 y A2, es lo suficientemente importante como para hacerse similar al GC sist/ASC del grupo C ($p=0,340$ y $p=0,921$; respectivamente) (tabla 34, figura 49).

	Grupo A0			Grupo C		
	Dif de medias	IC de la dif al 95%		Dif de medias	IC de la dif al 95%	
	GC/ASC (ml/min.m ²)	Lím Sup	Lím Inferior	GC/ASC (ml/min.m ²)	Lím Sup	Lím Inf
Grupo A1	-135,54	-495,12	224,04	-292,41	-900,35	315,52
Grupo A2	-393,54	-1032,48	245,09	-34,26	-722,63	654,12

Tabla 34. Cambios en el GC sist/ASC (gasto cardíaco corregido por área de superficie corporal) tras adenoamigdalectomía (grupos A0, A1 y A2) y comparación con el grupo control C, (Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza; Lím: límite; Sup: superior; Inf: inferior).

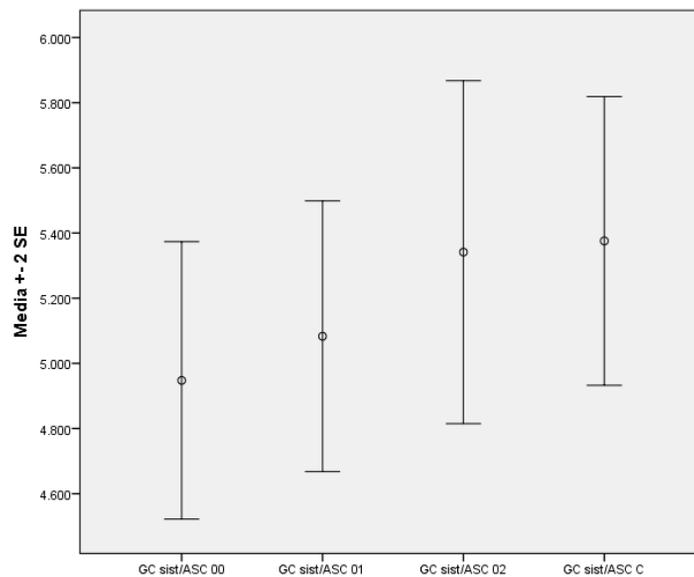


Figura 49. Comparación del GC sist/ASC (gasto cardíaco sistémico corregido por área de superficie corporal; ml/min.m²) pre y post-adenoamigdalectomía (grupos A0 y A1) con el grupo sano C, (SE: error estándar).

6.5 Análisis de la posible asociación de la gravedad del SAHOS con la clínica, disfunción miocárdica, modificaciones electrocardiográficas y presión pulmonar. Modelos de predicción de Tei tricuspídeo y PAPm

Para analizar la asociación que pudiera tener la gravedad del SAHOS, cuantificado según el IAH de la PRS de sueño, con los principales parámetros clínicos de los sujetos con SAHOS (leve, moderado o severo), se han calculado los coeficientes de correlación correspondientes (tabla 35).

	Coef. Correlación r	p
IAH - FC media ECG	0,33	0,010
IAH - TAM	0,232	0,74
IAH - SpxO ₂ basal	-0,026	0,846
IAH - N ^o rptas (+) PSQ	0,339	0,008
IAH - Puntos CCV SAHOS	0,391	0,002

Tabla 35. Coeficientes de correlación entre IAH (índice de apneas-hipopneas por hora) y las principales variables clínicas del grupo A0 (FC: frecuencia cardíaca, ECG: electrocardiograma; TAM: tensión arterial media; SpxO₂: saturación de oxígeno por pulsioximetría; N^o rptas (+) PSQ: número de respuestas afirmativas en el *Pediatric Sleep Questionnaire*; CCV SAHOS: cuestionario calidad de vida en el síndrome de apneas-hipopneas de sueño; Coef: coeficiente).

Así, encontramos que sólo hay una correlación positiva y significativa, aunque débil, relacionando el IAH con la FC determinada mediante el ECG y las puntuaciones de los cuestionarios de sueño.

Mediante regresión lineal, se establecen las ecuaciones predictoras de las variables dependientes anteriormente citadas con el IAH. De esta forma, determinamos la ecuación de las rectas ($y = a + bx$) que más se aproximan a las figuras 50-52.

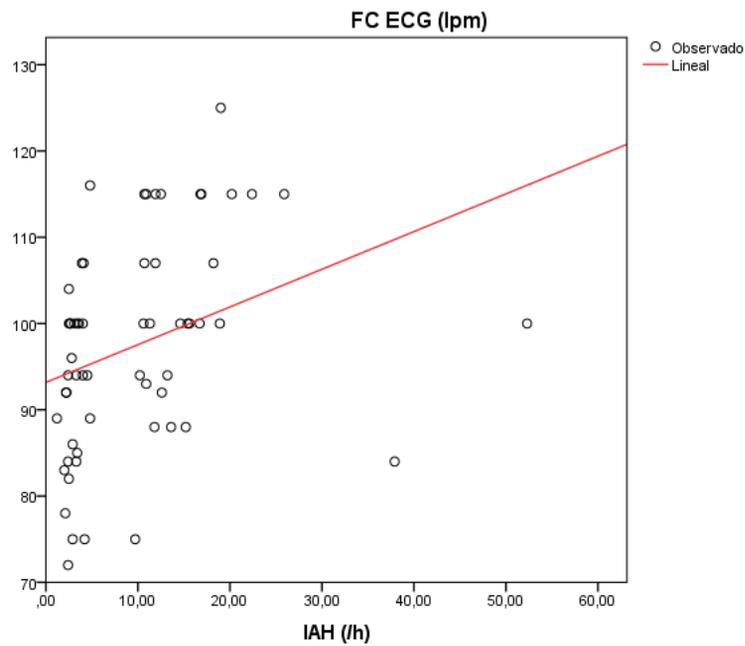


Figura 50. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y la FC ECG (frecuencia cardíaca determinada por ECG), junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 86; anexo VII):

$$FC = 93,18 + 0,44 (IAH)$$

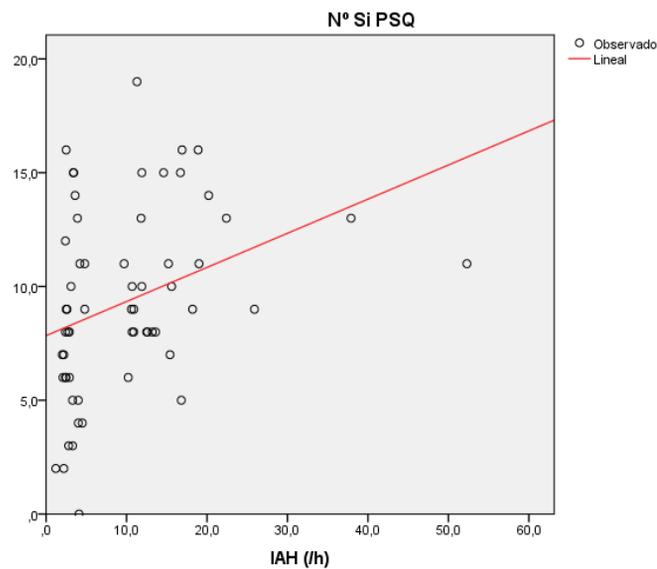


Figura 51. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y el nº Sí PSQ (número de respuestas afirmativas del Pediatric Sleep Questionnaire), junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 87; anexo VII):

$$N^{\circ} \text{ Sí PSQ} = 7,84 + 0,15 (IAH)$$

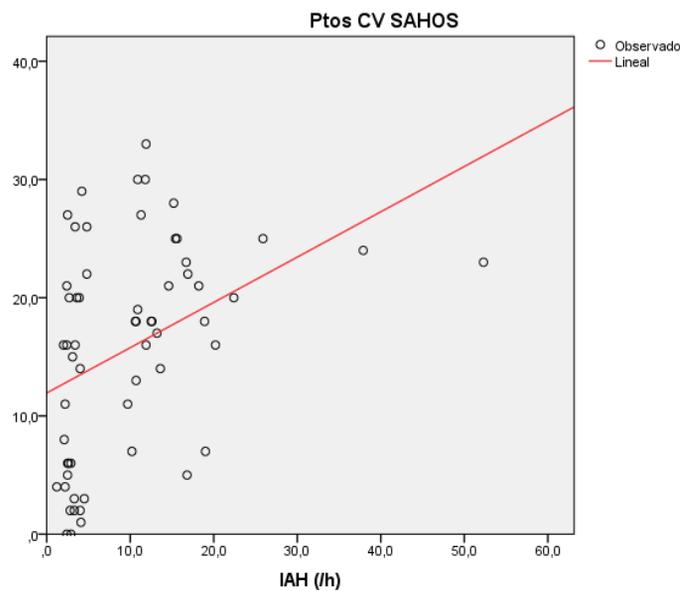


Figura 52. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y los Ptos CVV SAHOS (puntuación del cuestionario de calidad de vida para el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño), junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 88; anexo VII):

$$\text{Ptos CVV SAHOS} = 11,94 + 0,38 (\text{IAH})$$

En relación a la influencia que el IAH pudiera tener en las variables ecocardiográficas encontradas, estadísticamente diferentes, entre el grupo A0 y los grupos B y C, las tablas 36 y 37 recogen los coeficientes de correlación correspondientes a las variables del corazón derecho e izquierdo, respectivamente.

	Coef. Correlación r	p
IAH – AD/ASC	0,261	0,044
IAH – VS Pulm/ASC	-0,44	<0,001
IAH - PAPm	0,618	<0,001

Resultados

IAH – E/A tricuspídeo	-0,188	0,151
IAH – Tei tricuspídeo	0,37	0,004
IAH – TE Tricuspídeo	-0,344	0,007

Tabla 36. Coeficientes de correlación entre IAH (índice de apneas-hipopneas por hora) y las variables ecocardiográficas del corazón derecho, con diferencias significativas entre el grupo A0 y los grupos control B y C (AD/ASC: aurícula derecha corregida por área de superficie corporal; VS Pulm/ASC: volumen sistólico pulmonar corregido por área de superficie corporal; PAPm: presión arterial pulmonar media; E/A tricuspídeo: relación entre la onda E de llenado precoz y la onda A de llenado tardío tricuspídeo; TE: tiempo de eyección; Coef: coeficiente).

	Coef. Correlación r	p
IAH – FE/ASC	0,20	0,146
IAH – FA/ASC	0,22	0,124
IAH – Anillo M	0,22	0,442
IAH – Onda A Mitral	0,4	0,002
IAH – E/A Mitral	-0,39	0,012
IAH – T Desac M	-0,49	0,002
IAH – VS Sist/ASC	-0,43	0,001
IAH – GC Sist/ASC	-0,39	0,002

Tabla 37. Coeficientes de correlación entre IAH (índice de apneas-hipopneas por hora) y las variables ecocardiográficas del corazón izquierdo, con diferencias significativas entre el grupo A0 y los grupos control B y C (FE/ASC: fracción de eyección corregido por área de superficie corporal; FA/ASC: fracción de acortamiento corregido por área de superficie corporal; anillo M: anillo mitral; Onda A mitral: onda de llenado tardío A mitral; E/A mitral: relación entre la onda E de llenado precoz y la onda A de llenado tardío mitral; T Desac M: tiempo de desaceleración mitral; VS Sist/ASC: volumen sistólico sistémico corregido por área de superficie corporal; GC Sist/ASC: gasto cardíaco sistémico corregido por área de superficie corporal; Coef: coeficiente).

Respecto al corazón derecho, observamos que hay una asociación significativa del IAH con la AD/ASC, el VS Pulm/ASC, la PAPm, el Tei tricuspídeo y el TE tricuspídeo.

Mediante regresión lineal, se establecen las ecuaciones predictoras de las variables dependientes anteriormente citadas con el IAH. De esta forma, determinamos la ecuación de las rectas ($y = a + bx$) que más se aproximan a las figuras 53-57:

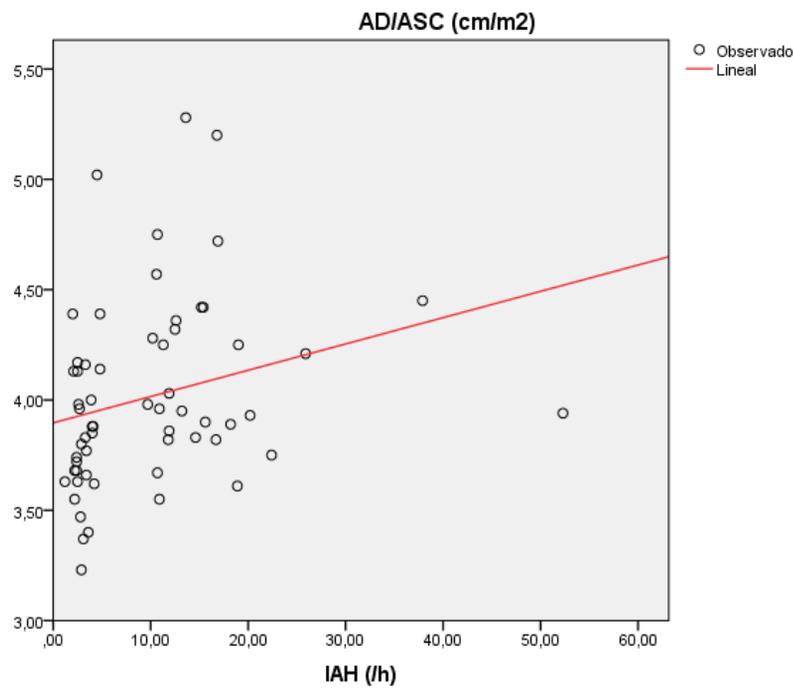


Figura 53. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y la AD/ASC (aurícula derecha corregida por área de superficie corporal), junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 89; anexo VII):

$$\text{AD/ASC} = 3,9 + 0,01 (\text{IAH})$$

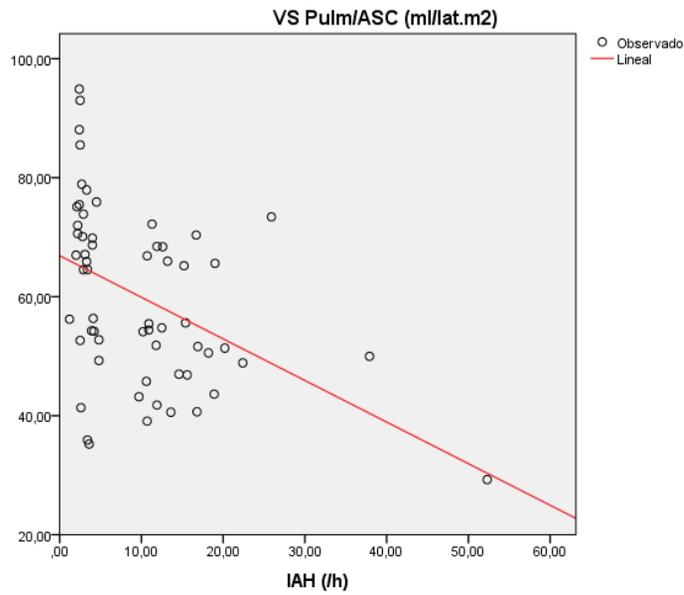


Figura 54. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y el VS Pulm/ASC (volumen sistólico pulmonar corregido por área de superficie corporal), junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 90; anexo VII):

$$\text{VS Pulm/ASC} = 66,89 - 0,70 (\text{IAH})$$

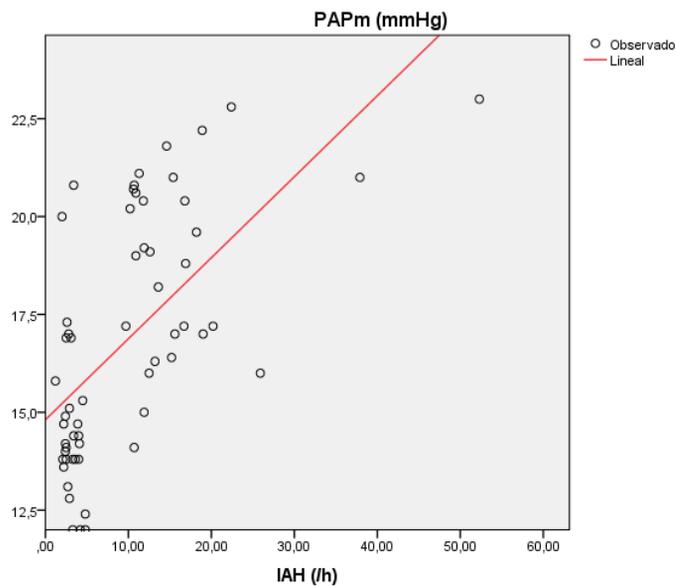


Figura 55. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y PAPm (presión arterial pulmonar media), junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 91; anexo VII):

$$\text{PAPm} = 14,81 + 0,21 (\text{IAH})$$

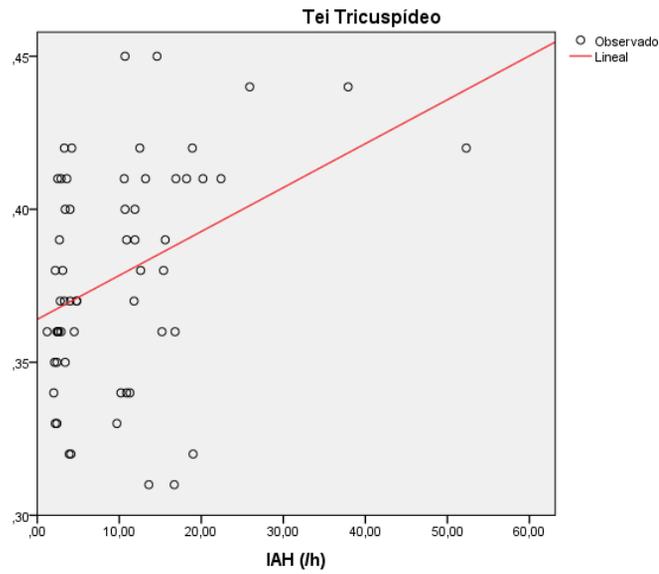


Figura 56. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y el Tei Tricuspideo, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 92; anexo VII):

$$\text{Tei tricuspideo} = 0,36 + 0,001 (\text{IAH})$$

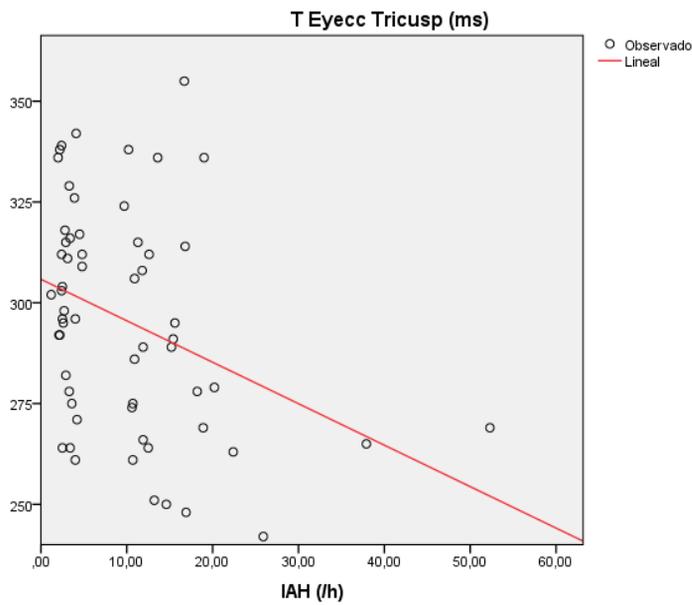


Figura 57. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y el TE Tricusp, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 93; anexo VII):

$$\text{TE Tricusp} = 305,82 - 1,03 (\text{IAH})$$

En cuanto a las variables del corazón izquierdo, apreciamos que existe una correlación significativa, del IAH con la velocidad de la onda A diastólica tardía mitral, la relación E/A mitral, el tiempo de desaceleración de la onda E mitral, el VS Sist/ASC y el GC sist/ASC.

Mediante regresión lineal, se establecen las ecuaciones predictoras de las variables dependientes anteriormente citadas con el IAH. De esta forma, determinamos la ecuación de las rectas ($y = b + ax$) que más se aproximan a las figuras 58-62:

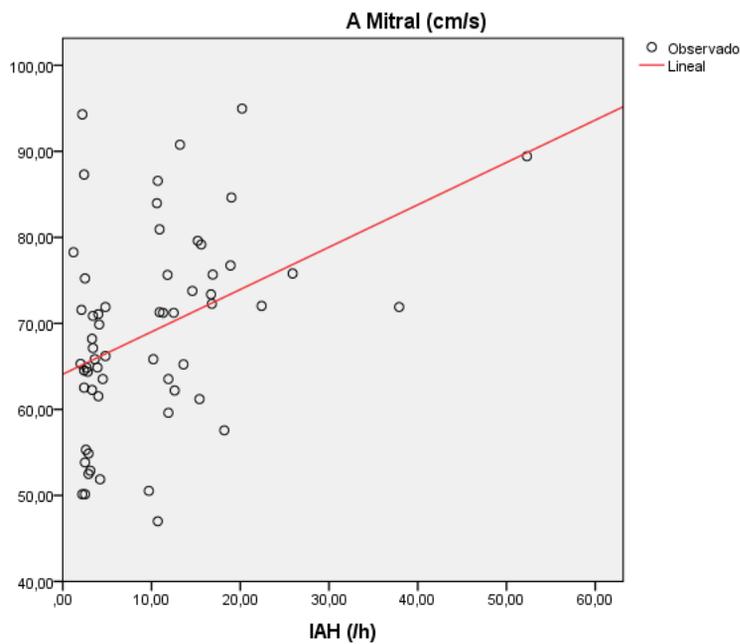


Figura 58. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y la onda A mitral, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 94; anexo VII):

$$\text{onda A mitral} = 64,09 + 0,49 (\text{IAH})$$

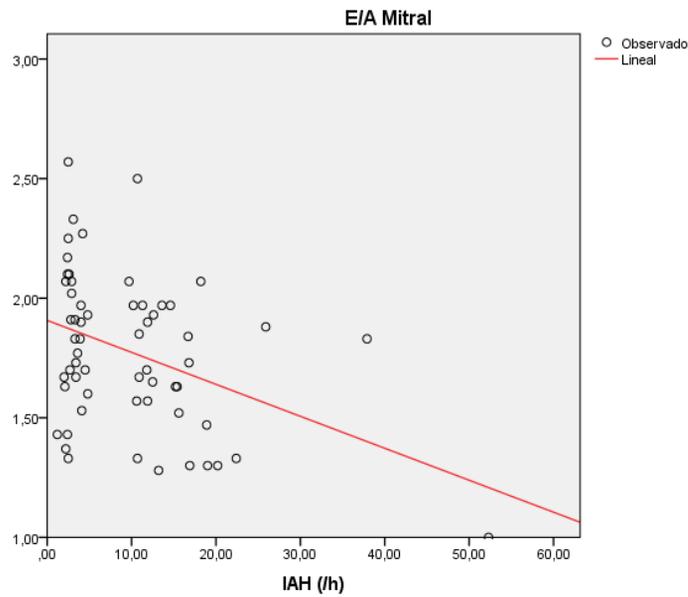


Figura 59. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y la relación E/A mitral, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 95; anexo VII):

$$\text{Relación E/A mitral} = 1,91 - 0,01 (\text{IAH})$$

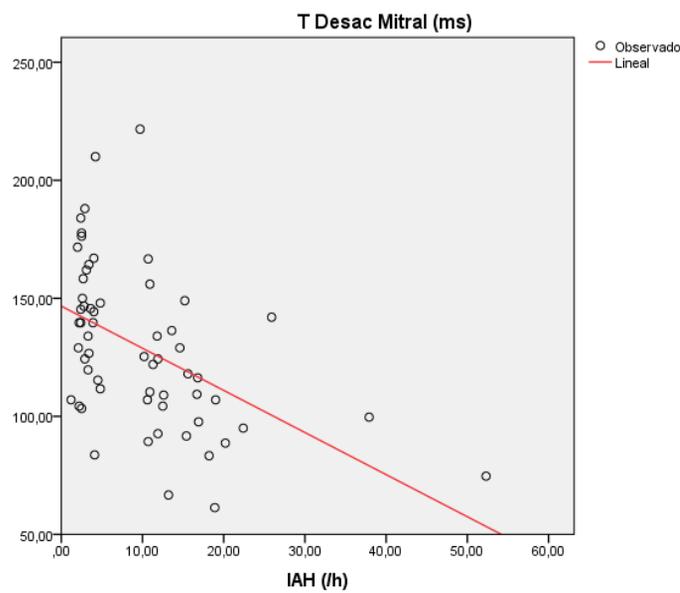


Figura 60. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y el T Desac Mitral (tiempo de desaceleración mitral), junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 96; anexo VII):

$$\text{T Desac Mitral} = 146,67 - 1,78 (\text{IAH})$$

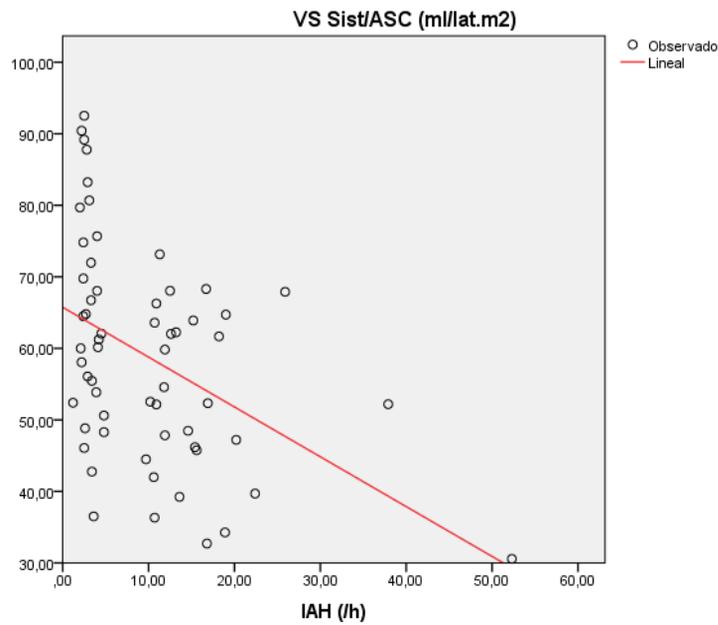


Figura 61. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y el VS Sist/ASC (volumen sistólico sistémico corregido por área de superficie corporal), junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 97; anexo VII):

$$\text{VS Sist/ASC} = 65,76 - 0,70 (\text{IAH})$$

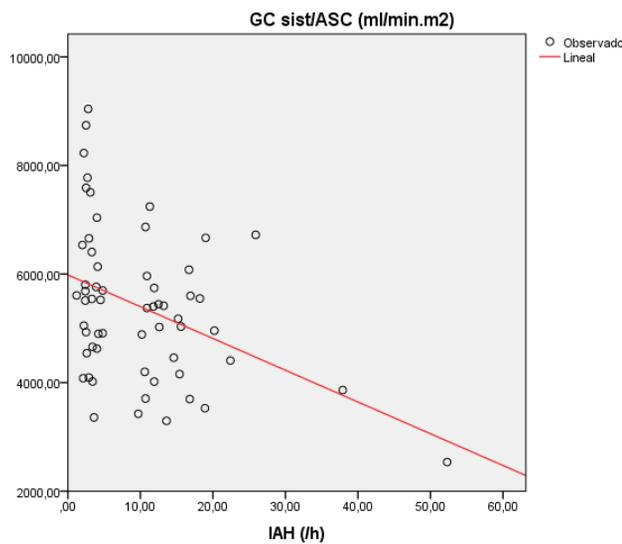


Figura 62. Gráfica de dispersión simple relacionando IAH (índice de apneas-hipopneas por hora; /h) y el GC Sist/ASC (gasto cardíaco sistémico corregido por área de superficie corporal), junto con la recta de regresión lineal para ambas variables (tabla 98; anexo VII):

$$\text{GC Sist/ASC} = 5982,69 - 58,5 (\text{IAH})$$

A partir de los datos obtenidos, se ha realizado un análisis multivariante para intentar determinar la ecuación que mejor prediga el principal parámetro de función miocárdica global del ventrículo derecho, Tei tricuspídeo (tabla 99, anexo VII). Así, se ha calculado la ecuación:

$$Tei\ tricuspidео = 0,35 + 0,02 \left(\frac{IAH}{10} \right) + 0,01 (Edad) - 0,02 (Sexo *)$$

* la codificación de sexo es 0 para mujeres y 1 para varones

A partir de esta fórmula, puede decirse que por cada incremento de IAH por 10 veces, el Tei tricuspídeo aumenta 0,02 puntos, eliminando la confusión que pudieran generar tanto la edad como el sexo.

Del mismo modo, se ha calculado la ecuación que mejor prediga la PAPm (tabla 100, anexo VII). Así,

$$PAPm = 13,52 + 0,99 \left(\frac{IAH}{10} \right) + (edad)$$

Puede decirse que por cada aumento de IAH por 10 veces, la PAPm aumenta 0,99 mmHg, independientemente de la edad del paciente.

Por otro lado, se ha calculado el RR (Riesgo Relativo) de tener una PAPm >20 mmHg y un índice Tei tricuspídeo >0,37 para la condición de SAHOS moderado-severo.

Así, mediante la construcción de las siguientes tablas de contingencia 2 a 2 (tablas 38 y 39), para cada una de las condiciones, se ha determinado que el RR de los niños con SAHOS moderado-severo de tener una PAPm >20 mmHg es de 9,63 (IC 95% 3,01;30,80), y el RR de que tengan un índice Tei tricuspídeo >0,37 es de 4,67 (IC 95% 1,83; 11,93) ; en ambos casos respecto al grupo SAHOS leve y control sano (tablas 101, 102; anexo VII).

		PAPm>20 mmHg		Total
		PAPm>20 mmHg	PAPm<20 mmHg	
Grupo	SAHOS moderado-severo	14	16	30
	Control B (SAHOS leve) o C	5	55	60
Total		19	71	90

Tabla 38. Asociación entre el SAHOS moderado-severo y una PAPm>20 mmHg (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas de sueño; PAPm: presión arterial pulmonar media)

		TeiT		Total
		TeiT>0,37	TeiT<0,37	
Grupo	SAHOS moderado-severo	20	10	30
	Control B (SAHOS leve) o C	18	42	60
Total		38	52	90

Tabla 39. Asociación entre el SAHOS moderado-severo y un índice TeiT>0,37 (SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas de sueño; Tei T: índice Tei tricuspídeo).

Por último, se ha calculado la fuerza de asociación existente entre la PAPm y el índice Tei tricuspídeo, empleando los valores obtenidos de todos los estudios de este proyecto. Así, encontramos un coeficiente de correlación r de 0,21 ($p=0,005$) (tablas 103, 104; anexo VII).

Mediante regresión lineal, podríamos establecer la ecuación de la recta que más se aproxima a la figura 63:

$$y = a + bx$$

$$Tei\ Tricuspideo = 0,329 + 0,003 (PAPm)$$

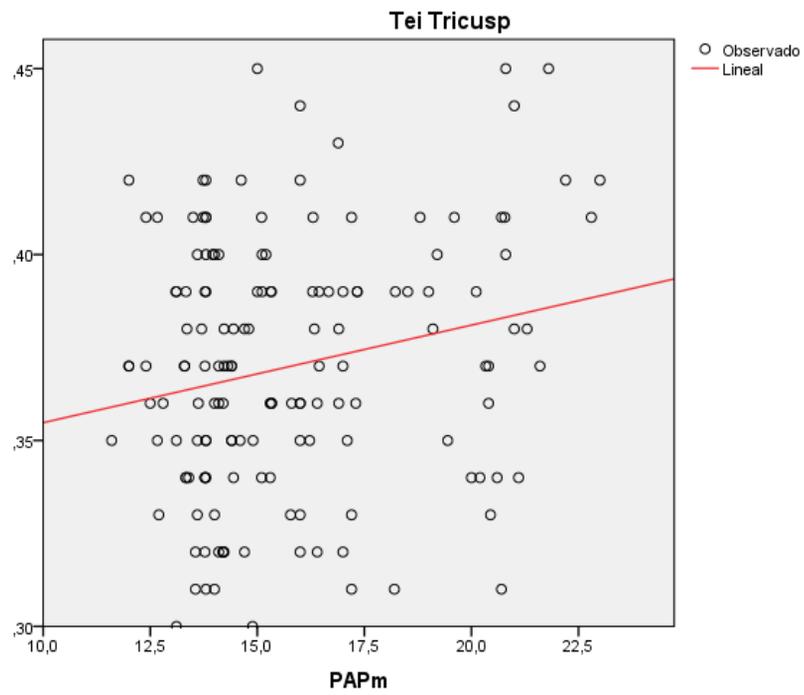


Figura 63. Gráfica de dispersión simple relacionando la PAPm (presión arterial pulmonar media; mmHg) y el Tei tricuspídeo, junto con la recta de regresión lineal para ambas variables.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La prevalencia estimada del SAHOS en la población infantil es del 2-3%, siendo la causa más frecuente la hipertrofia adenoamigdalor que actúa produciendo una obstrucción de la vía aérea superior (238).

En numerosos estudios que incluyen adultos, se ha visto que la hipoxia, la hipercapnia y la vasoconstricción pulmonar que tienen lugar en pacientes con SAHOS, repercuten negativamente en la función cardiopulmonar (239,240). Sin embargo, a día de hoy, la evidencia existente en Pediatría es todavía limitada. Algunos trabajos han demostrado que el SAHOS en niños tiene, por disfunción autonómica, un efecto negativo en la función ventricular derecha e izquierda, en la presión arterial pulmonar, en la tensión arterial sistémica y en parámetros cardiovasculares (241,242).

Hoy en día, la ecocardiografía es un método accesible y reproducible de evaluación de la función cardíaca tanto sistólica como diastólica, mediante estudio convencional bidimensional y mediante estudio Doppler. El Doppler Tisular (TDI) es un método relativamente nuevo que permite demostrar incluso cambios subclínicos de la función ventricular (163). El índice Tei o índice de rendimiento miocárdico (MPI) calculado a partir del TDI, refleja tanto la fisiología sistólica como diastólica del miocardio permitiendo estimar la función ventricular global (195).

Profundizar sobre las características clínicas de los niños con SAHOS moderado-severo secundario a hipertrofia adenoamigdalor de nuestro entorno y, más específicamente, de la función cardíaca evaluada mediante TDI, comparándolas con los niños afectados de SAHOS leve y con niños sin SAHOS, midiendo los posibles cambios tras adenoamigdalectomía, han sido los principales motivos de esta Tesis Doctoral iniciada en 2013.

Según los datos expuestos en el apartado Resultados, a continuación se discutirán los resultados obtenidos, según el esquema siguiente:

- La clínica: cambios antropométricos (peso, talla, IMC), cardiovasculares (PA, SpO₂, FC) y sintomáticos (según los cuestionarios de sueño)
- Los datos ecocardiográficos: cambios en la PAPm, cambios en el VS e índice cardíaco derecho e izquierdo, cambios en la función diastólica biventricular determinada por Doppler convencional, cambios en la función sisto-diastólica

biventricular determinada mediante Doppler Tisular (análisis de los tiempos del ciclo cardíaco e índice Tei biventricular), repercusiones estructurales de los cambios funcionales en las cámaras cardíacas y anillos valvulares

Finalmente, se interpretarán los resultados obtenidos sobre la fuerza de asociación de la gravedad del SAHOS infantil con distintos parámetros cardiovasculares, y los modelos predictivos de la PAPm y Tei tricuspídeo en función del IAH.

7.1 Características clínicas de los pacientes con SAHOS moderado-severo

Aunque la prueba de referencia para la evaluación y clasificación del SAHOS infantil es la polisomnografía nocturna, se trata de una herramienta poco accesible, cara y difícil de implementar de forma generalizada debido al gran número de pacientes con sospecha clínica de SAHOS que se derivan a la Unidad de Sueño de la Sección de Neumología Infantil de nuestro Hospital. En base a publicaciones recientes (119), en las que demuestran la fiabilidad de la poligrafía respiratoria de sueño (PRS) domiciliaria y su concordancia con los resultados obtenidos por polisomnografía nocturna realizada en el laboratorio de sueño, en este proyecto de investigación se ha empleado la PRS domiciliaria como método de diagnóstico y clasificación del SAHOS infantil.

En consonancia con lo publicado (8), también en este estudio existe un discreto predominio de varones (57%) dentro del grupo de pacientes con SAHOS moderado-severo (grupo A), sin que haya una diferencia significativa con la distribución por sexo en los grupos control (B y C).

Todos los pacientes tienen una edad comprendida entre tres y seis años, por ser la edad de máxima incidencia del SAHOS secundario a hipertrofia adenoamigdal (238,243), ya que es el momento en que el tejido linfoide del anillo de Waldeyer es mayor en relación al tamaño de la vía aérea (244).

El hecho de que la edad de los pacientes del grupo B sea significativamente mayor a los pacientes del grupo A (4,86 vs 3,79 años; $p < 0,001$), es debido, probablemente, a que los casos más severos debutan antes, mientras que los leves tienen una sintomatología más larvada, con un diagnóstico algo más tardío. Como consecuencia de ello, al tener más edad, los sujetos del grupo B tienen mayor peso, mayor altura y mayor ASC que el grupo A, siendo el IMC, que relaciona peso y talla, homogéneo para los tres grupos.

La presentación clásica de los niños con SAHOS severo, secundario a hipertrofia adenoamigdal, y fallo de medro (SAHOS tipo I) está siendo sustituida por un fenotipo diferente, pacientes obesos o con sobrepeso (SAHOS tipo II) (49). Se ha podido observar que la obesidad, debido a las complicaciones metabólicas asociadas, es un factor de riesgo independiente de SAHOS (49,245) pudiendo influir en la comorbilidad relacionada al SAHOS y, en especial, en la afectación cardiovascular y disfunción cardíaca observada en estos pacientes.

Según datos aportados por Sardón et al. tras analizar una cohorte de 400 niños, en nuestro entorno la obesidad no se asocia a SAHOS (246). Aunque la obesidad y el sobrepeso han sido criterios de exclusión, no hemos encontrado ningún paciente que haya sido excluido por este motivo, de manera que el peso medio de los pacientes con SAHOS moderado-severo (grupo A) ha sido similar al de los sujetos del grupo control sano (grupo C), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Estos datos contrastan con lo expresado por otros autores, como Kocabas (247), en los que los niños con SAHOS severo tienen un peso corporal mayor que los controles, independientemente de la edad y el sexo.

En cuanto al comportamiento de las medidas antropométricas tras la AAT, encontramos que, partiendo de un peso medio de 16,57 kg para una edad media de 3,79 años (Z-peso: -0,23), en la primera valoración después de la intervención quirúrgica, el grupo a estudio presentó un incremento de hasta 1,8 kg (Z-peso: +0,05), cifra superior a la esperada por el aumento de la edad. Ello se debe, probablemente, a una disminución del gasto energético nocturno, a una liberación de la obstrucción faríngea que pudiera causar odino-disfagia y rechazo secundario de la alimentación y a cambios hormonales postoperatorios, como puede ser el incremento de la concentración en sangre del factor de crecimiento intraepidérmico – I (IGF-1), principal mediador de la hormona de crecimiento (GH) (52). Entre los tres y seis meses de la IQ, la ganancia ponderal media fue de 0,7 kg, con un nuevo incremento de percentil de peso (Z-peso: +0,23).

En relación a la talla, de forma similar a lo observado para el peso, partiendo de una medida media de 101,37 cm (Z-talla: -0,21), se observa un incremento de 3,45 cm (Z-talla: +0,03). Entre los tres y seis meses de la AAT, el incremento medio de la talla de los niños a estudio fue 1,47 cm (Z-talla: +0,19), con un nuevo aumento del percentil de talla, igual a lo observado para el peso.

Por lo tanto, el incremento ponderoestatural secundario a la resolución del SAHOS se observa tanto en los primeros tres meses tras la corrección del SAHOS, como en los meses posteriores, y en ambos momentos de forma significativa. Del mismo modo, el IMC presenta incrementos paralelos a las variables peso y talla de las que depende.

Estos resultados son similares a los publicados por Jabbari (248) y Bar (249) que observan, también, un incremento significativo de los valores de Z-peso y Z-talla tras la AAT en niños con SAHOS moderado-severo.

Sin embargo, recientemente Koycu et al. (250) publican los resultados de una cohorte de 30 niños de entre tres y ocho años con HAA severa, con seguimiento antropométrico antes y seis meses después de la AAT, donde a pesar de apreciar un incremento ponderoestatural significativo, no encuentran cambios en los valores de peso y talla expresados mediante transformación Z. Esto probablemente se deba a que, aunque presenten signos de obstrucción severa de la vía aérea superior por HAA, se desconoce la presencia de síntomas de SAHOS (falta de cumplimentación de cuestionarios de sueño, ausencia de PRS o PSG nocturna diagnóstica), su gravedad o sus posibles comorbilidades, no siendo posible valorar si al resolverse tras AAT, puedan aportar una mejora sobreañadida del desarrollo ponderoestatural.

En cuanto a las constantes cardiovasculares, a pesar de la disfunción autonómica conocida en los pacientes con SAHOS, en nuestro estudio, los pacientes del grupo A0 no presentan diferencias significativas en las cifras de tensión arterial (sistólica, diastólica y media) respecto a los pacientes de los grupos control (B y C), pero insistiendo de nuevo en que la determinación de la misma se realizó en una única medida, de día y en vigilia. Kang et al. (31) han mostrado recientemente que la monitorización ambulatoria de la TA durante 24 horas en niños con SAHOS muestra niveles superiores de TAS, TAD y TAM respecto a los controles sanos, pero hay que tener en cuenta que hasta el 30% de los pacientes de su serie presentan obesidad. Otros autores, como Kohyama et al. (30), han descrito que a los 7-10 segundos de terminar cada episodio de apnea, se produce un incremento de la TA y que los niños con un IAH mayor de 10 presentan tensiones sisto-diastólicas mayores, tanto durante la vigilia como durante el sueño REM.

Por otro lado, Zintzaras et al. (29) publican en 2007 un meta-análisis en el que no encuentran diferencias significativas entre las determinaciones de tensión arterial de niños

con SAHOS y las de los controles, aunque el escaso número de estudios incluidos, la falta de consenso en definir los valores de HTA, la inclusión de pacientes obesos y la falta de homogeneidad en el momento de las mediciones de la TA, hace que dicho meta-análisis tenga limitaciones no desdeñables.

Aunque en este proyecto de investigación no se hayan detectado diferencias significativas entre las cifras de tensión arterial (TAS, TAD o TAM) de los niños con SAHOS moderado-severo y los niños de los grupos control B y C, se observa que tras la IQ hay un descenso de la PAM de 0,19 mmHg a los tres meses y un descenso medio añadido de 0,23 mmHg a los seis meses de la misma. Ninguno de estos dos descensos ha resultado significativo pero probablemente, si realizáramos una determinación más alejada en el tiempo respecto a la IQ, probablemente sí encontraríamos diferencias significativas, al igual que lo descrito en la revisión sistemática de Teo et al. (242) de 2012. En ella, se revisan tres estudios (251-253) que analizan el comportamiento de la tensión arterial sistémica en niños con SAHOS severo antes y seis meses después de la corrección quirúrgica de la HAA. Los tres trabajos encuentran un descenso de la tensión arterial nocturna, diurna y continua durante 24 horas, independientemente de la edad, sexo e IMC de los niños. Es posible que, en nuestra cohorte, se requiera más tiempo para que se aprecien los efectos de la regulación del sistema autonómico en las cifras de tensión arterial.

Más recientemente, Kuo et al. (254) describen el hecho de que entre los niños a los que se realiza una AAT como tratamiento del SAHOS, los no obesos presentan una mejoría superior en las cifras de TA postoperatorias que los obesos, dejando patente la interacción que existe entre obesidad y SAHOS respecto a las alteraciones cardiovasculares observadas.

En relación a la $SpxO_2$, en este estudio, los niños con SAHOS moderado-severo presentan cifras discretamente inferiores a las de los grupos control B y C, pero suficientes para encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p < 0,031$). Hay que tener en cuenta que las determinaciones de $SpxO_2$ se han realizado con una única medición, en vigilia y durante el día, y lo ideal sería hacer un registro oximétrico diurno continuo para poder establecer una correlación con el comportamiento oximétrico nocturno. Se sabe que los pacientes con SAHOS secundario a HAA presentan desaturaciones de oxígeno frecuentes durante el sueño, debido al cese de flujo de aire producido por el colapso de la vía aérea por la hipertrofia adenoamigdalar. La hipoxemia secundaria produce

una vasoconstricción del lecho capilar pulmonar con un incremento de la presión arterial pulmonar media que progresivamente afecta a la Sp_xO₂, tanto diurna como nocturna (2). Spivey et al. (255) estudiaron niños con anemia de células falciformes y SAHOS, observando que una Sat Hb basal diurna $\leq 94\%$ predecía una Sat Hb basal nocturna media de 89%.

En este proyecto de investigación, aunque la Sp_xO₂ no presente un cambio significativo a los tres y seis meses de la AAT (sólo aumenta un punto porcentual antes y después de la operación, 98% vs 99%), el incremento es lo suficientemente importante para que desaparezca la diferencia significativa existente entre la Sp_xO₂ antes de la intervención y la del grupo control ($p=0,086$). Es decir, que la corrección de la obstrucción de la vía aérea, la desaparición de los eventos hipoxémicos nocturnos y la probable disminución de la presión arterial pulmonar media tienen un efecto en mejorar la Sp_xO₂ diurna y en vigilia.

Es conocido el hecho de que en los niños con SAHOS existe un predominio simpático, con un incremento del tono adrenérgico y una disminución de la actividad vagal que provoca un aumento y una variabilidad de la frecuencia cardíaca (27,28). Kwok et al. (256) han empleado la variabilidad de la frecuencia cardíaca diurna como herramienta para identificar los niños con SAHOS de mayor gravedad. En este estudio, encontramos un incremento de la FC en los pacientes con SAHOS moderado-severo, 10 puntos superior respecto a los pacientes con SAHOS leve, y 13 puntos superior respecto a los controles sanos ($p<0,001$), sin que haya diferencias significativas entre las cifras medias de FC de los niños con SAHOS leve y los niños control sanos.

Analizando la FC promedio de los pacientes del grupo A tras la AAT, se observa que, ya a los tres meses de la intervención, hay un descenso medio de 9,9 lpm, que progresa a 11,23 lpm de descenso medio a los seis meses de la intervención, haciéndose homogénea con la FC promedio de los niños del grupo control sano. Esto es, en esta investigación, la mejoría de la disfunción autonómica descrita en los niños con SAHOS moderado-severo ya es notable desde los primeros meses de la corrección quirúrgica, manteniéndose en el tiempo. De igual manera, autores como Quante (257) y Muzumdar (258), al igual que la revisión sistemática de Teo (242), describen un descenso significativo de la FC media de los pacientes con SAHOS moderado-severo tras la AAT, alcanzando cifras similares a las del grupo control.

En cuanto a las repercusiones electrocardiográficas del SAHOS, Shamsuzzaman et al. (259) han publicado recientemente que el SAHOS es un factor de riesgo de muerte súbita en pacientes con síndrome de QT largo congénito, y que estos pacientes presentan IAH más severos que los pacientes libres de esta canalopatía. Dicho intervalo corregido por la FC se ha calculado en todos los pacientes de este estudio, sin que se encontrara ninguna determinación patológica.

Debido a que se ha descrito un incremento de la silueta cardiaca en SAHOS severos, a expensas de la hipertrofia ventricular derecha, producida por el aumento de la presión arterial pulmonar media (260), se ha calculado el ICT en la radiografía de tórax preoperatoria de los pacientes del grupo A0, sin que se haya encontrado ninguna cardiomegalia patológica.

Hoy en día, las guías y consensos sobre SAHOS infantil (132,260,261) recomiendan incluir cuestionarios de sueño dentro de las herramientas de diagnóstico, y en este proyecto de investigación se observa que, no sólo sirven para diferenciar pacientes con SAHOS de pacientes sanos (10,83 respuestas afirmativas vs 2,63), sino que también resaltan la gravedad de la enfermedad, siendo la puntuación notablemente superior en pacientes con SAHOS moderado-severo respecto al leve (10,83 vs 7,80 respuestas afirmativas, $p=0,003$). Esto mismo ha sido descrito por Bertran et al. (262), mostrando que la puntuación de la versión española del PSQ, empleado en este estudio, tiene una buena correlación con la gravedad del IAH obtenido en la PSG nocturna. En cambio estudios recientes, como el de Walter et al. (263), indican que hay una débil correlación entre una puntuación alta en los cuestionarios de calidad de sueño en niños con SAHOS y la severidad del IAH de la PSG nocturna.

Al igual que describió Kuptanon (264), podemos afirmar que la puntuación del cuestionario de calidad de vida en pacientes con SAHOS permite diferenciar los casos leves de los moderado-severos, ya que las puntuaciones de los grupos A0 y B difieren significativamente (19,73 vs 11,70 puntos; $p<0,001$).

En cuanto a los cambios en la calidad de vida y calidad del sueño tras la corrección del SAHOS, además de la gran mejoría observada por los padres, los cuestionarios de sueño mejoran significativamente, alcanzando resultados similares a los obtenidos en el grupo control sano. Ya a los tres meses de la AAT, hay un descenso medio de 8,78 respuestas

afirmativas en el caso del PSQ, sin que se observen diferencias significativas con los resultados a los seis meses de la intervención, y ambos resultados son similares a los obtenidos en el grupo C. Es decir, el PSQ adaptado al español podría emplearse como herramienta para detectar SAHOS residual, siendo además de utilidad como cribado de SAHOS en pacientes sanos sin hipertrofia adenoamigdalár. La puntuación en el cuestionario de calidad de vida de pacientes con SAHOS también mejora significativamente, con un descenso medio de casi 18 puntos sobre 36.

Debido a las potenciales complicaciones respiratorias del postoperatorio inmediato, las recomendaciones actuales indican la necesidad de monitorización estrecha en una Unidad especializada, de todos aquellos pacientes con SAHOS moderado-severo y/o con factores de riesgo añadidos, como muestran Aranchchi et al. (265). Ninguno de los pacientes de nuestro estudio presentó complicación significativa alguna. Una explicación posible sería que, al tratarse de una cohorte de pacientes de corta edad, no hubiera pasado tiempo suficiente para establecer una afectación cardiorrespiratoria irreversible. Además, se trata de una muestra de pacientes sin factores de riesgo importantes para las complicaciones respiratorias post-adenoamigdalectomía (edad inferior a tres años, prematuridad, obesidad, enfermedad neuromuscular, anomalía craneofacia, etc).

7.2 Análisis de la función cardíaca de los pacientes con SAHOS moderado-severo y cambios observados tras la corrección quirúrgica

Al igual que en los adultos, la ecocardiografía es la prueba no invasiva más importante para determinar la presencia de enfermedad cardíaca estructural durante la infancia.

A pesar de su alta sensibilidad, el estudio ecocardiográfico puede ser insuficiente para detectar la repercusión cardíaca funcional en los estadios iniciales de ciertas enfermedades sistémicas. En la edad pediátrica, se están empleando nuevos métodos e índices ecocardiográficos, cuyo papel es cada vez más relevante en la detección de disfunción ventricular subclínica (266,267).

Uno de los hallazgos más importantes de este proyecto de investigación, ha sido observar que los pacientes con SAHOS moderado-severo presentan una presión arterial pulmonar media significativamente superior a los pacientes con SAHOS leve y a los niños sanos.

Al igual que otros autores (268), se ha estimado la PAPs y PAPd a partir de la velocidad de la IT e IP, respectivamente, aplicando la fórmula de Bernouilli, y la presión de la AD, estimada según el índice de colapsabilidad de la vena cava inferior con el ciclo respiratorio, determinando así la PAPm.

A pesar de que no se han encontrado diferencias significativas en las velocidades de la insuficiencia tricuspídea y pulmonar entre grupos, y que la presión máxima estimada de la AD en todos los pacientes es de 10 mmHg, sí hemos encontrado que el grupo A0 presenta una PAPm significativamente superior a los grupos B y C. Esto probablemente se explique porque la velocidad de la IP (que permite estimar la PAPd) de los pacientes del grupo A0, es discretamente superior a los otros dos grupos y en el cálculo de la PAPm, la PAPd influye doblemente [$PAPm=(PAPs+2*PAPd)/3$].

La definición actual de HTP según la *American Heart Association* y la *American Thoracic Society* (235), implica una PAPm ≥ 25 mmHg en reposo, por lo que los niños de este estudio con SAHOS moderado-severo están lejos de presentar HTP. Sin embargo, el que su PAPm sea significativamente superior a los grupos B y C indica que, probablemente, si no se tratara la causa de su SAHOS, con el tiempo, aumentaría hasta llegar a valores compatibles con HTP.

Al igual que lo descrito en adultos (269,270), hay evidencia de que el SAHOS infantil tiene efectos en el sistema cardiovascular (271,272), pudiendo originar oscilaciones de la presión arterial, tanto sistémica como pulmonar (30). De hecho, se ha descrito que la hipertrofia adenoamigdalal puede causar cor pulmonale en niños (273).

En 2013 se publica una revisión sistemática (242) de 40 estudios con un total de 418 niños afectados de SAHOS, con una edad comprendida entre dos y 10 años (media 6 años), en el que se analizan distintos parámetros cardiovasculares. Sólo seis de los estudios incluidos aportan datos sobre la PAPm pre y post-adenoamigdalectomía, y sólo cuatro de ellos comparan los resultados con un grupo control (244,274-276). Todos ellos demuestran una reducción de la PAPm a partir de los seis meses de la AAT con resultados similares a los del grupo control.

Un año después, Weber et al. (277) publican una revisión sistemática de siete estudios de cohortes de niños con SAHOS secundario a HAA, seleccionados con criterios de inclusión más estrictos que en la revisión anterior. En ella analizan la asociación del SAHOS con

posibles alteraciones ecocardiográficas y su comportamiento tras la adenoamigdalectomía. Posteriormente realizan un meta-análisis a partir de los resultados de los diferentes estudios. Dos de ellos presentan datos sobre la PAPm determinada antes y después de la AAT. El estudio de Naiboglu et al. (274), sobre una cohorte de 39 niños con HAA, con un rango de edad de entre tres y 10 años (edad media de 5,78 años), a quienes se estima, mediante ecocardiografía Doppler, una PAPm preoperatoria de 26,26 mmHg con un descenso de casi 10 puntos a los seis meses de la AAT (media 16,54 mmHg). Por otro lado, el estudio de Ugur et al. (276), en una cohorte de 29 niños (edad media 6,8 años) con SAHOS secundario a HAA, encuentra una PAPm preoperatoria de 23,13 mmHg, estimada mediante ecocardiografía Doppler, y una PAPm postoperatoria de 16,11 mmHg. El análisis conjunto de ambos estudios muestra que hay un descenso medio de la PAPm de 8,67 mmHg (IC 95%: 6,09; 11,25) tras la AAT.

En esta Tesis Doctoral, al igual que en el estudio de Ugur (276), se observa un incremento de la PAPm en el grupo de pacientes con SAHOS moderado-severo, sin que llegue a valores de HTP, mientras que el estudio de Naiboglu (274) presenta valores de PAPm preoperatoria compatibles con esta entidad. En los pacientes incluidos en este último, no se define la gravedad del SAHOS por ninguna prueba de sueño, sino sólo por la exploración física y un cuestionario de calidad de sueño, así que puede que presenten un IAH mayor al de los pacientes de este estudio y ello justifique una PAPm basal más elevada. Además, tampoco se menciona si se excluyen o no pacientes con obesidad, lo que también podría influir en los valores de la presión arterial pulmonar.

El trabajo de Cincin et al. (278), no incluido en la anterior revisión sistemática, presenta una cohorte de 30 niños (edad media de 7,86 años) con HAA severa y SAHOS secundario, encontrando una PAPm preoperatoria de 21,72 mmHg disminuyendo hasta 16,09 mmHg a los seis meses de la ATT.

El que estos tres estudios encuentren diferencias más cercanas a la definición de HTP probablemente se deba a que incluyen pacientes de mayor edad, que han estado expuestos durante más tiempo a la HAA y al SAHOS.

Al igual que en los tres estudios descritos anteriormente, en esta Tesis Doctoral se aprecia un descenso significativo de la PAPm tras la AAT. Pero, así como los autores anteriores describen la mejoría de la presión arterial pulmonar a los seis meses de la

adenoamigdalectomía, en el nuestro se observa que la mejoría es significativa desde el tercer mes de la IQ (14,71 mmHg vs 19,17 mmHg; $p < 0,001$), alcanzando cifras similares a los sujetos del grupo control C. Por lo tanto, la resolución de los eventos hipoxémicos nocturnos, mejora la vasoconstricción pulmonar secundaria ya desde los primeros meses tras la IQ, viéndose reflejado en la estimación de la PAPm.

En nuestro estudio, los pacientes con SAHOS leve no presentan un incremento significativo de PAPm respecto a los pacientes del grupo control sano, así que parece que un IAH de hasta 5, no influye en la modificación de la presión arterial pulmonar.

Por otro lado, se ha descrito que la hipoxemia producida por la hipoventilación alveolar que presentan los pacientes con SAHOS, produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y un incremento de la postcarga del VD, resultando en un menor volumen sistólico del VD (279,280). La PAPm depende del VS pulmonar y de la RVP. Por lo tanto, cambios en la PAPm pueden reflejar cambios tanto en el VS pulmonar como en la RVP como en ambos, y la estimación aislada de la PAPm no informa completamente sobre la disfunción del VD. Del mismo modo, se sabe que la presión arterial sistémica es un indicador no fiable del volumen sistólico sistémico en el niño crítico (281,282).

La resolución de la obstrucción de la vía aérea superior tras la AAT resuelve la hipoxia alveolar crónica revirtiendo la vasoconstricción pulmonar y disminuyendo la RVP. Pero los pequeños descensos de la PAPm postquirúrgica, probablemente no expliquen del todo la gran mejoría clínica apreciada tras la IQ (283).

El VD es una cámara de pared delgada que funciona más como una bomba de volumen que como una bomba de presión, es decir, que se adapta mejor a cambios de la precarga que de la postcarga. Frente al aumento de la postcarga, el VD responde aumentando su presión sistólica, hasta el punto en el que no puede compensar el incremento de la PAPm y comienza a dilatarse, aumentando su presión telediastólica. Pero hasta que no se produzca una descompensación cardíaca severa, no se desencadenarán los síntomas clínicos de la HTP (240).

Nuestro estudio muestra que el VS pulmonar es significativamente menor para los niños del grupo A0 respecto a los grupos B y C ($p = 0,004$). Sabiendo que el VS depende del radio del anillo pulmonar y de la integral de la velocidad de flujo pulmonar, al no encontrar diferencias significativas entre los tres grupos en el tamaño del anillo P, la diferencia debe encontrarse

en el VTI pulmonar, influenciado por la función contráctil del VD, difícil de determinar por ecocardiografía. Según esto, los niños con SAHOS moderado-severo incluidos en este estudio, presentan un parámetro indirecto de disfunción sistólica ventricular derecha, a pesar de que no se encuentren diferencias en las mediciones del TAPSE entre los tres grupos del estudio.

Estos resultados son concordantes con los publicados por Abd El-Moneim et al. (284) que presentan los resultados de una cohorte de 30 niños de entre 2,5 y 12 años afectos de HAA severa y SAHOS secundario, observando una mejoría del VS pulmonar en la reevaluación ecocardiográfica al mes de la AAT ($p=0,01$), sin diferencias significativas en la medición del TAPSE, al igual que en nuestro estudio.

Del mismo modo, Kocabas (247) y Chan (285) encuentran, también, una disminución del VS pulmonar en pacientes con SAHOS moderado-severo secundario a HAA, respecto a los sujetos control, mejorando tras la AAT.

En esta Tesis Doctoral, a los seis meses de la corrección quirúrgica, se aprecia un incremento significativo del VS pulmonar corregido por ASC en el grupo A2 respecto al grupo A0 ($p=0,040$), alcanzando cifras similares a las del grupo control C ($p=0,977$). Teniendo en cuenta que el anillo pulmonar corregido por ASC se mantiene estable, los cambios dependen de la integral de la velocidad de flujo pulmonar lo que traduce una mejora de la función sistólica del VD.

De forma similar a lo que ocurre para la PAPm, los pacientes con SAHOS leve no presentan un descenso significativo del VS pulmonar respecto a los pacientes del grupo control sano. De ahí que, nuevamente, parece que un IAH de hasta 5 no influye en la modificación de la presión arterial pulmonar.

Por otro lado, el GC/ASC del VD, es decir el índice cardíaco del VD, también es algo menor en el grupo de niños con SAHOS moderado-severo respecto a los grupos control, aunque esta diferencia está en el límite de la significación estadística (A0: 5,08 L/min.m² vs B: 5,95 L/min.m² vs C: 5,46 L/min.m², $p=0,056$). Ello probablemente se deba a que en su cálculo intervienen el VS y la FC, y al estar discretamente elevada la FC basal en los niños con SAHOS moderado-severo, compensan su menor VS para llegar a un índice cardíaco similar a los grupos control.

Por el fenómeno de interdependencia ventricular (286), y como consecuencia de la disminución del VS pulmonar, el incremento de volumen y presión del VD produce una disminución en el VS sistémico. A su vez, se produce una disminución del flujo coronario con menor irrigación del VD, aumentando su disfunción.

En nuestro estudio, respecto al cálculo del VS/ASC sistémico y del GC/ASC del VI (índice cardíaco sistémico), se aprecia que un valor significativamente menor en el grupo A0 respecto a los grupos B y C ($p=0,025$), sin que se observen diferencias significativas entre los niños con SAHOS leve y los niños del grupo control sano.

De forma homóloga a lo encontrado para el VS/ASC pulmonar, tras la cirugía, en la revisión a los tres meses, se aprecia un incremento significativo del VS/ASC sistémico homogeneizándose con las cifras del grupo C. En cuanto al GC/ASC (índice cardíaco sistémico), se observa un incremento no significativo tanto a los tres como a los seis meses de la cirugía, pero lo suficiente como para que sea similar al grupo control sano.

En cuanto al análisis de la función diastólica ventricular derecha, debido a que el incremento de la presión negativa intratorácica durante los episodios de apnea induce alteraciones en la relajación ventricular (287), en este proyecto de investigación, el estudio inicial se ha realizado mediante Doppler convencional. Aunque en nuestro caso no se hayan detectado diferencias significativas en las velocidades de las ondas E y A de llenado ventricular derecho entre los tres grupos, el ratio E/A sí es significativamente menor en los niños que presentan SAHOS moderado-severo. Esto se debe a que el grupo A0 presenta una velocidad de onda E ligeramente inferior a los grupos control, así como una velocidad de onda A levemente superior al resto de grupos, obteniendo un cociente que difiere lo suficiente para ser significativo.

De forma similar, el estudio de Abd El-Moneim et al. (284) de 2009, encuentra una mejoría significativa en el cociente E/A del flujo transtricuspídeo, medido por Doppler convencional ($1,21\pm 0,31$ vs $1,44\pm 0,32$; $p=0,04$), en los pacientes con SAHOS moderado-severo un mes después de la AAT. Igualmente, la misma revisión sistemática de 2014 comentada anteriormente (277), analiza dos estudios con los mismos hallazgos. Pac et al. (288) presentan 28 pacientes (edad media de 7,3 años) con HAA y SAHOS secundario, con un valor medio del cociente E/A tricuspídeo de 1,24, determinado por ecocardiografía Doppler, mejorando hasta un valor medio de 1,4 a los seis meses de la AAT. El estudio de Ugur

(276), que también analiza los cambios en la PAPm pre y postoperatorios, presenta una cifra media de la relación E/A tricuspídea de 1,64 antes de la IQ, mejorando hasta 1,87 a los seis meses de la resolución de la obstrucción faríngea. El análisis conjunto de los dos estudios, determina una disminución media del valor del cociente E/A tricuspídeo de -0,16 (IC 95%: -0,27; -0,05) a los seis meses de la AAT.

Estos datos concuerdan con los hallazgos encontrados en este proyecto a los tres y seis meses de la AAT, donde hay un incremento progresivo de la relación E/A tricuspídea, que aunque no sea significativo respecto al grupo A0, es lo suficientemente importante como para hacerse homóloga a las cifras del grupo C ya desde el tercer mes de la IQ (A1: 1,47 vs C: 1,56; $p=0,167$). Si la condición de SAHOS severo no influyera en el E/A tricuspídeo, no se apreciaría ningún cambio al resolver dicha condición; y a la inversa, en caso de mantener la condición en el tiempo, los resultados empeorarían.

Considerando que la disfunción diastólica es significativa a partir de un cociente E/A <1 (182), no podemos decir que los pacientes del grupo A0 presenten una disfunción clínicamente relevante, pero ante nuestros hallazgos, concordantes con lo descrito por otros investigadores, es lógico pensar que, dejado a su evolución y sin resolverla, una obstrucción de la vía aérea superior causante del SAHOS moderado-severo, conduzca a una disfunción significativa.

Nuevamente, no hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos SAHOS leve y sano; por lo tanto, el presentar un SAHOS leve, no es condición suficiente para alterar la función diastólica ventricular derecha determinada por Doppler convencional.

Además de todo lo anterior, el llenado ventricular izquierdo también puede verse afectado por el desplazamiento hacia la izquierda del tabique interventricular, secundario a la sobrecarga de volumen del VD en los pacientes con SAHOS moderado-severo (289).

Por ello, también se ha empleado el Doppler convencional para el estudio inicial de su función diastólica, mediante el análisis de las ondas de influjo mitral. En este caso, no se detectan diferencias significativas en la velocidad del flujo de llenado precoz ventricular (onda E) entre los tres grupos del estudio, pero sí en la velocidad del flujo de llenado tardío por contracción auricular (onda A), el cociente entre ambas velocidades (E/A) y el tiempo de desaceleración de la onda E mitral. A pesar de las diferencias encontradas para el grupo A0 respecto a los grupos control, los resultados que hemos obtenido están dentro de lo

esperable para niños de este rango de edad (168), por lo que será difícil encontrar una significación clínica de estos resultados. Por otro lado, estos hallazgos sugieren que, si no se corrigiera la obstrucción causante del SAHOS en edad temprana y se hiciera una valoración diferida en el tiempo, las diferencias halladas progresarían hasta hacerse clínicamente significativas. A diferencia de nuestros resultados, autores como Chan (285) y Attia (290) no aprecian diferencias en el llenado ventricular izquierdo mediante Doppler convencional, en niños con SAHOS moderado-severo respecto al grupo control.

Tras la intervención quirúrgica, se observa un leve descenso de la velocidad de la onda A mitral, no significativo, pero suficiente para homogeneizar los valores con los del grupo control. Además, la relación E/A mitral aumenta hasta un valor medio de 1,84 a los tres meses de la cirugía, igualándose al valor del grupo C. De igual manera, el tiempo de desaceleración de la onda E mitral presenta un incremento significativo a los tres meses de la AAT ($p=0,003$) desapareciendo la diferencia previa con el grupo control sano. Así, la mejoría de los tres parámetros de función diastólica del VI, aunque sea dentro de los parámetros de la normalidad, hace pensar que el SAHOS moderado-severo influye de forma directa en ellos y probablemente, si estos pacientes permanecieran sin tratamiento, con el paso del tiempo, verían repercutida su función diastólica ventricular izquierda. De forma similar, Ugur et al. (276), encuentran una mejoría del ratio E/A mitral tras la AAT de los pacientes con SAHOS moderado-severo.

Al igual que lo descrito anteriormente, en nuestro estudio no se encuentran diferencias significativas entre los grupos SAHOS leve y sano; por lo tanto, el presentar un SAHOS leve, no es condición suficiente para alterar la función diastólica ventricular izquierda determinada por Doppler convencional.

Sin embargo, a pesar de nuestros hallazgos y los descritos en la revisión académica de la bibliografía consultada, debido a que las velocidades de las ondas de infujo transtricuspídeo y transmitral pueden verse influenciadas por las condiciones de precarga y la frecuencia cardíaca del paciente (291,292), hoy día, es más habitual estudiar la función ventricular mediante el Doppler Tisular, ya que aporta información tanto de la función sistólica como diastólica, permitiendo calcular índice Tei, que estima la función ventricular global.

En esta Tesis Dctoral, los resultados mediante la aplicación del Doppler Tisular (TDI) en el anillo lateral tricuspídeo, muestran que no hay diferencias significativas entre las velocidades

de movimiento miocárdico lateral derecho ni durante la sístole (onda S'), ni durante la diástole (onda E' diastólica precoz y onda A' diastólica tardía) entre los tres grupos, siendo los resultados concordantes con los valores de normalidad descritos por Eidem et al. (168) para la franja etaria de 1-5 años. De aquí se puede deducir que los cambios en la presión arterial pulmonar de los niños con SAHOS moderado-severo observados por nosotros, no son lo suficientemente significativos como para repercutir en la velocidad del movimiento miocárdico derecho. Sin embargo, aunque las diferencias no sean significativas, al igual que lo descrito por otros autores, sí encontramos una menor velocidad de onda A' tricuspídea para el grupo casos respecto al grupo control (8,63 cm/s vs 9,18 cm/s; $p=0,476$).

De igual modo, Cincin et al. (278) comunican que no encuentran diferencias en la velocidad de la onda S' del anillo lateral tricuspídeo, medido por TDI, entre los niños con HAA severa y niños control (15 cm/s vs 14 cm/s; $p=0,366$). En cambio, debido probablemente a que las alteraciones diastólicas son más precoces que las sistólicas (293), en el estudio de Koc et al. (294) sí observan un incremento significativo entre la velocidad de la onda E' del anillo lateral tricuspídeo, determinada mediante TDI, antes y después de la AAT en pacientes con SAHOS severo (17,7cm/s vs 19,1cm/s; $p=0,04$). En este último estudio, los pacientes incluidos presentan una edad media de 8 ± 2 años, habiendo estado expuestos durante más tiempo a la HAA severa, lo que probablemente justifique una mayor repercusión en la función del VD. Estos resultados concuerdan con los publicados en otros estudios (276,295). En la misma línea, Attia et al. (290) muestran también un incremento de la velocidad de onda E' tricuspídea (10,52 cm/s vs 13,85 cm/s; $p<0,001$) tras la corrección de la HAA.

Respecto al análisis de los cocientes E'/A' y E/E' del anillo lateral tricuspídeo, en nuestro estudio no se encuentran diferencias significativas entre los tres grupos del proyecto. Kocabas (247) y Cincin (278) tampoco encuentran diferencias en ambos parámetros entre los niños con SAHOS moderado-severo y el grupo control. Por el contrario, Attia et al. (290) sí aprecian un incremento del ratio E'/A' tras la AAT en los pacientes con SAHOS moderado-severo (1,3 vs 2,18; $p<0,001$), homologándose con los valores de los grupos B y C.

En cuanto al corazón izquierdo, dentro de la modalidad del TDI, el estudio de la movilidad miocárdica del anillo lateral mitral, muestra que no existen diferencias significativas entre las ondas de velocidad del movimiento sistólico (S') y movimiento diastólico precoz (E') y tardío (A') de los sujetos de los tres grupos, aunque sí observamos que la velocidad de la onda E' es algo menor en los pacientes con SAHOS moderado-severo respecto al grupo control C

(18,22 cm/s vs 19,35 cm/s; $p=0,359$). Por otro lado, los valores encontrados para las velocidades de las tres ondas, son similares a los descritos en 2004 por Eidem et al. (168), en pacientes sanos con una edad comprendida entre 1-5 años.

Igualmente, tampoco se observan diferencias entre los tres grupos en el estudio de las relaciones E'/A' y E/E', con resultados similares a los descritos por Eidem (168), sin que alcancen valores sugestivos de disfunción diastólica.

Otros autores, como Attia (290) y Ugur (276), encuentran diferencias significativas en el estudio del anillo lateral mitral mediante TDI. Los paciente con HAA severa presentan una velocidad de la onda E' disminuida respecto al grupo control, aumentando a los seis meses de la AAT hasta homologarse con los valores del grupo control. El cociente E'/A' presenta el mismo comportamiento pre y postoperatorio. Chan et al. (285) estudian ocho niños con SAHOS moderado-severo secundario a HAA diagnosticados por PSG nocturna, con una edad entre 6-13 años, y los reevalúan a los seis meses de la AAT. Aunque no hacen referencia a los resultados determinados mediante TDI de las ondas de movimiento del anillo lateral mitral (S', E', A'), observan que los pacientes caso presentan un ratio E/E' mayor antes de la IQ respecto al grupo control (10,4 vs 9,1; $p=0,009$), homogeneizándose con éste a los seis meses de la IQ. La relación E/E' del anillo mitral expresa la presión de llenado del VI y valores superiores a 13 son sugestivos de disfunción diastólica ventricular (220). En nuestro estudio, dicho cociente es discretamente superior en los pacientes con SAHOS moderado-severo respecto a los grupos B y C, pero la diferencia no alcanza la significación estadística.

Tanto en el análisis del movimiento miocárdico ventricular derecho como izquierdo, no se aprecian diferencias entre los pacientes con SAHOS leve y los del grupo control sano.

Atendiendo a los intervalos de tiempo de contracción y relajación isovolumétrica y al tiempo de eyección del VD, sabemos que, tanto el TCIV como el TE pueden verse afectados por la disfunción sistólica, mientras que el TRIV viene condicionado por la disfunción diastólica. La contracción sistólica y la relajación diastólica de las fibras miocárdicas dependen del flujo intracelular de calcio; mientras en el TCIV el calcio se dirige hacia el interior de la célula, en el TRIV sale hacia el exterior.

Respecto a los tiempos del ciclo cardíaco del VD calculados aplicando el TDI, hemos observado que sólo el tiempo de eyección del VD del grupo A0 difiere de los grupos B y C,

Discusión

siendo éste significativamente menor ($p=0,004$). Al analizar el comportamiento tras la corrección quirúrgica de la HAA, se observa que aunque hay un incremento significativo desde el tercer mes de la IQ, sólo el incremento observado a los seis meses permite homogeneizar los valores medios con los del grupo control sano.

El tiempo de eyección refleja la función sistólica del VD (178) y el hallazgo de un TE menor en los pacientes con SAHOS moderado-severo puede relacionarse con el menor VS pulmonar observado.

De forma similar a nuestros resultados, Duman et al. (244) publican en 2008 una cohorte de 21 niños (edad media 7,3 años) con HAA severa y SAHOS secundario, con un TE del VD, determinado mediante TDI, significativamente inferior al de niños control de edad similar (278,9 ms vs 302,8 ms; $p<0,01$). En la revisión ecocardiográfica tras la AAT (tiempo medio de 7,3 meses), observan un incremento del TE del VD homogeneizándose con el grupo control (300,2 ms vs 302,8 ms; $p<0,01$). Más recientemente, Cincin et al. (278) describen una diferencia significativa entre el TE del VD, determinado mediante TDI, de los niños con HAA severa y el de los niños control (304,28 ms vs 279,14 ms; $p<0,001$), normalizándose a los seis meses de la AAT (279,14 ms vs 300,28 ms; $p<0,001$).

Al igual que en el estudio de parámetros anteriores, en este proyecto de investigación no se encuentran diferencias significativas para el tiempo de eyección del ventrículo derecho entre los grupos B y C ($p=0,202$).

En cuanto a los TRIV y TCIV del VD, como ya se ha mencionado anteriormente, en nuestro estudio no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos y las cifras medias descritas corresponden a los valores esperados para la franja de edad de 1-5 años (168).

Cincin et al. (278) tampoco encuentran diferencias significativas al comparar los TRIV y TCIV del VD en niños con SAHOS secundario a HAA severa y niños control, mostrando resultados similares a los de nuestra cohorte. Duman et al. (244) comunican una diferencia significativa entre los niños con SAHOS secundario a HAA y los niños control, pero en su estudio publican el sumatorio del TRIV y del TCIV, sin diferenciar cada uno de los intervalos ni analizar si la diferencia se encuentra sólo en uno de ellos o en los dos.

Respecto al corazón izquierdo, los valores obtenidos para los intervalos de tiempo (TCIV y TRIV) del ciclo cardíaco del VI, muestran que las mediciones son homogéneas en los tres grupos. En cuanto al tiempo de eyección del VI, al igual que lo descrito en la literatura (290), se observa que es menor para el grupo SAHOS moderado-severo respecto al grupo control C (295,7ms vs 309,23 ms), pero esta diferencia no tiene significación estadística ($p=0,054$).

Del mismo modo, el cálculo del índice Tei mitral muestra que es levemente superior en los niños con SAHOS moderado-severo respecto al grupo control C (0,37 vs 0,362), diferencia sin significación estadística ($p=0,236$). Por tanto, en lo que se refiere a la función global sisto-diastólica del VI, el SAHOS moderado-severo no parece ocasionar una disfunción clínicamente significativa. Sin embargo, los hallazgos observados en esta Tesis Docoral, inducen a pensar que, si se evaluase a los pacientes tras un tiempo de exposición más prolongado a la HAA y al SAHOS moderado-severo, se encontrarían diferencias clínicamente relevantes.

Attia (290) encuentra diferencias en el TRIV, el TCIV, el TE del VI y el Tei mitral medidos mediante TDI, entre niños con SAHOS moderado-severo secundario a HAA y niños control, con mejoría de todos los parámetros a los seis meses de la AAT, sin que haya diferencias significativas con el grupo control. Resultados similares han sido publicados por otros autores (276,296), mostrando que el SAHOS moderado-severo es una condición que puede afectar tanto a la función global del VD como al VI. Una vez más, estos estudios incluyen niños con una edad superior a los niños de nuestra muestra poblacional; por tanto, una exposición más prolongada a la HAA severa, probablemente acabaría repercutiendo también en los niños con SAHOS moderado-severo de nuestra serie.

Hasta ahora, el índice Tei se calculaba mediante el Doppler-color convencional, pero al ser un método influenciado por la frecuencia cardíaca (297) y, a veces, poco sensible en la diferenciación del flujo transmitral o transtricuspídeo, del flujo aórtico o pulmonar (292,298,299). En los últimos años se emplea más el TDI para su cálculo, ya que permite discernir más fácilmente los tiempos del ciclo cardíaco y no ser influenciado por las variaciones de la frecuencia cardíaca (299,300).

Los intervalos de tiempo descritos anteriormente permiten calcular el índice Tei tricuspídeo o MPI derecho, validado como parámetro de función cardíaca global del VD mediante estudio de cateterismo cardíaco (301), sin que se vea afectado por la frecuencia cardíaca, la tensión

arterial ni la geometría ventricular (302). El Tei tricuspídeo se encuentra alargado en los pacientes con HTP en comparación con sujetos sanos (303).

Al depender del TE, y siendo éste significativamente menor en el grupo A0, observamos que el índice Tei tricuspídeo es significativamente mayor en los pacientes de este grupo respecto a los grupos B y C, SAHOS leve y sano (A0: 0,387 vs B: 0,369 vs C: 0,357; $p=0,004$). Éste es, sin duda, otro de los hallazgos más significativos de este proyecto de investigación.

Cincin et al. (278), en su cohorte de niños con HAA y SAHOS secundario, presentan un Tei tricuspídeo significativamente mayor al del grupo control (0,383 vs 0,322; $p=0,001$), normalizándose a los seis meses de la AAT (0,316 vs 0,383; $p=0,001$). El estudio de Duman (213) encuentra diferencias todavía mayores entre los niños con HAA y SAHOS secundario y los niños del grupo control (0,41vs 0,29; $p<0,001$) antes de la AAT, homogeneizándose con el grupo control a los seis meses de la IQ (0,31vs 0,29; $p<0,001$). En la misma línea, Kocabas et al. (247), muestran una serie de 46 niños (no detallan la edad de los mismos) con HAA severa y SAHOS secundario, donde el Tei tricuspídeo antes de la corrección quirúrgica del grupo expuesto es de 0,54 frente a 0,43 en el grupo control ($p<0,001$). En cambio Pac et al. (288) investigan una cohorte de 28 niños expuestos a HAA severa y no encuentran diferencias significativas ni en la PAPm ni en el índice Tei tricuspídeo antes y después de la AAT. Una posible explicación, para estos datos contradictorios, pudiera ser que la revisión ecocardiográfica postoperatoria fue realizada al mes de la IQ, por lo que es muy probable que sea un periodo de tiempo insuficiente para detectar cambios significativos, tanto en la presión arterial pulmonar como en la función ventricular derecha.

El índice Tei es un parámetro influenciado por la edad, presentando un incremento discreto según aumenta la edad del niño hasta estabilizarse en la edad adulta (178). En 2007, Roberson et al. (221) estudian 308 niños sanos y publican los valores de referencia del índice Tei tricuspídeo para el VD según distintos rangos de edad. Así, entre 1-5 años, el índice estaría entre 0,35 y 0,37 ($0,36\pm 0,05$). Según estas cifras, en nuestro proyecto, los valores de los niños control están dentro de los rangos de normalidad para la edad, y los niños con SAHOS moderado-severo presentan un incremento patológico fuera del rango de normalidad, pero según las series revisadas, estos valores pueden variar.

En nuestro estudio se observa que a los tres meses de la AAT, los pacientes del grupo A1 presentan un descenso significativo del Tei tricuspídeo hasta 0,372 ($p=0,009$)

homogeneizándose con el Tei tricuspídeo de los sujetos del grupo C ($p=0,094$). Ésto significa que la resolución del SAHOS moderado-severo tiene su reflejo en una mejora de la función sistodiastólica global del VD desde los tres meses de la IQ. Por lo tanto, parece que los efectos vasodilatadores de la normoxia tras la AAT influyen en la disminución tanto de los niveles de la PAPm como del Tei tricuspídeo.

Al igual que lo descrito anteriormente, parece que un IAH de hasta 5 no produce alteraciones cardiovasculares suficientes para influir significativamente en la función global del VD, aunque sí se aprecia que el índice Tei tricuspídeo es ligeramente superior al del grupo control sano (+0,012).

Analizando las repercusiones estructurales que pueden producir las alteraciones funcionales miocárdicas y el incremento de la PAPm en los niños con SAHOS moderado-severo, encontramos que el estudio bidimensional inicial del corazón derecho, muestra que, aunque no existen diferencias significativas en las medidas del anillo pulmonar y tricuspídeo corregidos por ASC entre grupos, sí las hay respecto al tamaño de la AD en su longitud lateral. Así, los niños con SAHOS moderado-severo presentan una AD/ASC significativamente superior a los niños del grupo control sano, es decir, que el aumento de la presión arterial pulmonar media encontrado en los niños del grupo A0 respecto a los niños sanos, influye dilatando discretamente la AD, pero lo suficiente para que sea significativo.

A los tres meses de la AAT, la longitud lateral media de la AD en el grupo A1 presenta una discreta disminución ($p=0,074$), pero este descenso no se hace significativo hasta los seis meses de la IQ ($p=0,047$), siendo similar al apreciado en el grupo control sano C ($p=0,511$). Por tanto, la mejoría en la presión arterial pulmonar media produce una disminución del tamaño de la AD, que aunque sutil, es estadísticamente significativa.

Kocabas et al. (247) también encuentran diferencias en el tamaño de la AD, siendo significativamente superior en los pacientes con HAA severa y SAHOS secundario respecto a los pacientes control. Sin embargo, aunque describen una disminución del tamaño de la AD seis meses tras la AAT, ésta disminución no es significativa, a diferencia de nuestros resultados.

A partir del análisis bidimensional del anillo mitral, longitud lateral de la AI y del anillo aórtico, corregidos por ASC, se observa que el grupo A0 presenta un anillo mitral ligeramente superior a los grupos control, aunque estadísticamente significativa. Probablemente los

cambios secundarios en la geometría ventricular izquierda influyan en el tamaño del anillo mitral, aunque de forma muy discreta, ya que no se detectan consecuencias clínicas en su funcionalidad (no se observa insuficiencia mitral).

A los tres y a los seis meses de la AAT, se aprecia una disminución no significativa del tamaño del anillo mitral, pero lo suficiente como para homogeneizar las cifras con las encontradas en los niños del grupo control sano. Attia et al. (290) no encuentran diferencias significativas en la longitud lateral de la AI ni en la longitud del anillo mitral, aunque en sus datos no corrigen estos parámetros por el ASC.

Respecto al análisis unidimensional del ventrículo izquierdo, al igual que Attia et al. (290), en nuestro estudio no se aprecian diferencias significativas entre los tres grupos, ni en los diámetros telediastólicos, telesistólicos, en el espesor del tabique interventricular, ni de la pared posterior. Por el contrario, Chan et al. encuentran diferencias significativas en el espesor del TIV, siendo ligeramente superior para los pacientes con SAHOS severo respecto al grupo control (0,6cm/m² vs 0,56cm/m²; p=0,004) aunque no alcanzan cifras patológicas de hipertrofia ventricular izquierda. Estos hallazgos puedan explicarse por el incremento de la postcarga del VI, secundario al aumento del trabajo inspiratorio que produce la obstrucción de la vía aérea superior. El aumento de presión del VI puede producir una hipertrofia concéntrica compensadora con un incremento del consumo de oxígeno miocárdico (304). El estrés al que se ve sometido el VI puede desencadenar una remodelación ventricular con distintos grados de disfunción contráctil (305).

En este estudio, al comparar la FE y FA corregidas por ASC, calculados a partir de las mediciones anteriores, se observa un ligero incremento, aunque significativo, de ambos parámetros en el grupo A0 respecto a los grupos B y C, es decir, que aunque no se aprecie una hipertrofia ventricular significativa, sí se detecta un estado hipercontráctil, ya descrito por otros autores como Amin et al. (306), pudiendo considerarse un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular futura (307). En la revisión a los tres meses de la IQ, nuevamente se registra un descenso discreto pero significativo de ambos parámetros, homologándose con las cifras encontradas en el grupo control sano.

Mientras algunos autores han descrito una mejoría en la FA del VI tras la resolución de la HAA (308), otros no lo han observado (275). Aunque la FA es uno de los parámetros de medida más reproducibles para la función ventricular izquierda, presenta ciertas

limitaciones. Su determinación mediante análisis unidimensional del VI presupone una forma elipsoide homogénea y una contractilidad sincrónica, sin contar con la distorsión que puede presentar el VI ante cambios del VD y de la movilidad del tabique interventricular (309).

En la línea de lo descrito anteriormente, no hemos constatado que el SAHOS leve sea una condición suficiente para producir alteraciones estructurales cardíacas uni o bidimensionales, de forma que los valores encontrados en este grupo, no difieren de los del grupo control sano.

En esta Tesis Doctoral se ha estudiado la correlación entre los distintos parámetros clínicos y ecocardiográficos alterados en el grupo SAHOS moderado-severo respecto a los grupos B y C, y el IAH de la PR de sueño domiciliaria. Hemos constatado la existencia de una asociación significativa entre el IAH de la PR de sueño y la FC, la puntuación de los cuestionarios de sueño, el tamaño de la AD, el VS pulmonar, la PAPm, el índice Tei tricuspídeo, el TE tricuspídeo, la onda A mitral, la relación E/A mitral, el tiempo de desaceleración mitral y el VS y GC sistémicos, destacando la buena correlación existente entre el IAH y la PAPm ($r=0,62$).

Estos resultados son concordantes con los publicados por Chan (285) que encuentra un coeficiente de correlación entre el IAH de la PSG nocturna y el Tei tricuspídeo de 0,448 ($r=0,37$ en nuestra cohorte). Los resultados de Attia (290) presentan mejores índices de correlación entre el IAH de la PSG nocturna y la PAPm ($r=0,94$; $p<0,001$) y el índice Tei tricuspídeo ($r=0,93$; $p<0,001$), que los obtenidos en nuestro estudio ($r=0,62$; $p<0,001$ y $r=0,37$; $p=0,004$, respectivamente). Además, también encuentran una mejor correlación entre el IAH y el E/A mitral ($r=-0,82$; $p<0,001$) que nosotros ($r=0,39$; $p=0,002$). Ésto, a pesar de tener un tamaño muestral inferior (24 frente a 30 casos con SAHOS moderado-severo), puede explicarse por la mayor edad media de los pacientes en comparación con nuestra cohorte, con un mayor tiempo de exposición a la obstrucción de la vía aérea superior y una mayor repercusión cardiovascular.

La mayoría de los estudios anteriormente citados, al no emplear pruebas de sueño para la clasificación diagnóstica, correlacionan la puntuación de los cuestionarios de sueño con los parámetros clínicos y ecocardiográficos alterados. Por otro lado, mediante análisis multivariante, una vez controlada la influencia de los factores de confusión sexo y edad, podemos decir que por cada incremento del IAH de 10 unidades, el índice Tei tricuspídeo

aumenta 0,02 puntos (a igualdad de sexo y edad) y la PAPm 0,99 mmHg (independientemente de la edad del paciente).

Mediante el cálculo del Riesgo Relativo (RR) se ha analizado la fuerza de asociación entre la exposición a la HAA y el SAHOS moderado-severo, con la PAPm y el índice Tei tricuspídeo de función ventricular derecha global. De forma arbitraria, al no encontrar resultados compatibles con HTP (PAPm en reposo >25 mmHg), se ha establecido el valor de 20 mmHg como punto de corte de PAPm elevada. Así, en este estudio se aprecia que los niños con SAHOS moderado-severo presentan una probabilidad casi 10 veces superior que los afectos de SAHOS leve y niños sanos, de tener una PAPm en reposo superior a 20 mmHg (RR: 9,63; IC 95% 3,01;30,80), y una probabilidad casi cinco veces superior de tener un índice Tei tricuspídeo alterado, superior a 0,37 (RR: 4,67; IC 95% 1,83; 11,93), cifra considerada como el límite alto de la normalidad para los niños de entre 1-6 años. A día de hoy, no hemos encontrado otros datos para contrastar estos resultados.

Por último, al comprobar que los parámetros más alterados hacen referencia a la PAPm y al Tei tricuspídeo, se ha calculado la correlación entre ambos, utilizando los datos obtenidos de todos los estudios del proyecto. Así, observamos que existe una asociación débil pero significativa entre ambos parámetros, de forma que el 20% de los cambios en el Tei tricuspídeo son debidos a cambios observados en la PAPm ($p=0,005$). Attia (290) encuentra mejores resultados, con un coeficiente de correlación entre ambos parámetros de hasta 0,96 ($p<0,001$).

En resumen, la mayoría de estudios que evalúan la función cardíaca en niños con hipertrofia adenoamigdalar severa no emplea pruebas de sueño (PSG nocturna o PR de sueño) que confirmen y clasifiquen la gravedad del SAHOS que produce dicha obstrucción de la vía aérea superior, empleando únicamente cuestionarios de sueño cualitativos que confirman la presencia de los síntomas clínicos del SAHOS. La mayoría de ellos tampoco comparan los resultados con ningún grupo control ni con un grupo de SAHOS leve.

Hoy, en nuestro conocimiento, no existe en la actualidad ningún estudio publicado que evalúe la función cardíaca en niños de tres a seis años con SAHOS moderado-severo secundario a HAA, comparándola con niños con SAHOS leve y niños sin SAHOS, y que reevalúe los resultados a los tres y a los seis meses de la AAT.

La principal aportación de esta Tesis Doctoral al conocimiento actual sobre la repercusión cardiovascular del SAHOS moderado-severo infantil, es que el IAH de la PR de sueño es un parámetro independiente que se correlaciona significativamente con la función cardíaca global (sobre todo del VD) y con la PAPm, observándose que la mayoría de los parámetros de función cardíaca alterados antes de la AAT mejoran a los tres meses de la corrección quirúrgica. Por lo tanto, sería razonable plantear, que en caso de mala evolución tras la AAT, con persistencia de los síntomas de SAHOS, además de la valoración respiratoria pertinente, se realizara una nueva valoración cardiológica a los tres meses de la IQ. Por otro lado, no hemos encontrado cambios relevantes en el grupo de pacientes con SAHOS leve respecto al grupo control sano, por lo que parece justificado que la valoración cardiológica previa a la AAT siga reservándose exclusivamente a los pacientes con SAHOS moderado-severo.

Este proyecto de investigación presenta **limitaciones**.

(a) Por un lado, el número de pacientes incluidos. El cálculo del tamaño muestral de este proyecto se ha realizado a partir de los valores de referencia del índice Tei tricuspídeo (principal parámetro de valoración funcional global del VD) publicados para el rango de 1 a 6 años ($0,36 \pm 0,05$). Al no haber publicados datos de referencia para este parámetro en niños con SAHOS moderado-severo de esta edad, se ha establecido de forma arbitraria una diferencia esperada de 0,04 puntos respecto al grupo control, de forma que con una potencia del 85% y un error $\alpha/2$ del 5%, el tamaño muestral calculado ha sido de 28 pacientes. Tras analizar los resultados de este proyecto, la diferencia encontrada entre el Tei tricuspídeo de los niños con SAHOS moderado-severo y el de los niños del grupo control sano, ha sido de 0,03 puntos; es decir, que hemos encontrado una diferencia menor de la esperada sólo con 30 niños, ya que, según la fórmula del cálculo del tamaño muestral, hubiera sido necesario estudiar a 49 pacientes para detectar esta diferencia. Aun así, parece razonable pensar que un tamaño muestral de 30 pacientes es insuficiente para detectar diferencias significativas y establecer conclusiones a la hora de interpretar todos los resultados obtenidos de los parámetros clínicos y cardiovasculares.

(b) Otra de las principales limitaciones, sobre todo a la hora de interpretar los resultados, es que, a pesar de que estudios previos han demostrado el valor clínico del índice Tei tricuspídeo, identificando una disfunción ventricular derecha incipiente en distintas cardiopatías congénitas (197,210,310), no está descrito el límite por encima del cual el

incremento del índice Tei tricuspídeo se traduzca en una repercusión clínica de la disfunción cardíaca en niños con SAHOS moderado-severo.

(c) En cuanto a la metodología, sabemos que la ecocardiografía tridimensional y la RM cardíaca son los métodos de referencia para el estudio de la morfología y función cardíacas, y aunque no ha sido posible ni justificable añadir estas pruebas a todos los pacientes del estudio para ver la concordancia con los hallazgos ecocardiográficos bidimensionales por el alto coste que suponen (311), podría plantearse como un proyecto de investigación futuro.

(d) Igualmente, podría plantearse ampliar el estudio ecocardiográfico mediante el método del *Speckle-tracking*. Se trata de la última técnica de valoración funcional ecocardiográfica, que requiere un software actualmente no disponible en nuestra Unidad de Cardiología Infantil, ángulo-independiente y menos artefactada que el Doppler convencional y el TDI, lo que permite analizar la función ventricular regional y cuantificar la deformidad miocárdica. Aunque existen publicaciones en adultos (312,313), actualmente, no existen estudios que evalúen la función cardíaca en niños con SAHOS moderado-severo mediante esta técnica.

(e) En cuanto al estudio de las presiones de llenado ventricular para evaluar la función diastólica y el estudio de la presión arterial pulmonar, la prueba de referencia sería la monitorización invasiva mediante cateterismo cardíaco, que por razones éticas no se ha realizado en los participantes de este proyecto.

(d) Finalmente, se ha demostrado que los niveles plasmáticos del péptido natriurético atrial (BNP) se correlacionan con los parámetros de disfunción cardíaca y presión arterial pulmonar (314) y su determinación en un proyecto futuro podría aportar una importante contribución a los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Los niños de 3 a 6 años de edad, diagnosticados de síndrome de apneas-hiponeas obstructivas del sueño secundario a hipertrofia adenoamigalar, presentan disfunción cardíaca.
2. La disfunción cardíaca se caracteriza por:
 - a. Incremento del índice Tei tricuspídeo de función ventricular derecha global, menor VS pulmonar y sistémico junto con un menor índice cardíaco sistémico, así como por cambios significativos en la función ventricular diastólica biventricular.
 - b. Incremento en el tamaño de la AD y del anillo mitral.
3. Todos los hallazgos de disfunción observados mejoran a los tres o seis meses después de la adenoamigdalectomía.
4. Los pacientes con SAHOS moderado-severo presentan una PAPm más elevada, que disminuye tras adenoamigdalectomía.
5. Existe asociación entre el IAH y la FC, el tamaño de la AD, el VS pulmonar, la PAPm, el índice Tei tricuspídeo, el TE tricuspídeo, la onda de influjo tardío mitral, la relación E/A mitral, el tiempo de desaceleración de la onda E mitral, el VS y el GC sistémicos. También la PAPm y el índice Tei tricuspídeo están asociados.
6. El índice de apneas-hipopneas es un buen predictor del Tei tricuspídeo, independientemente del sexo y de la edad y un buen predictor de la PAPm, con independencia de la edad.
7. El SAHOS moderado-severo es un factor de riesgo que aumenta hasta 10 veces la probabilidad de tener una PAPm elevada y cinco veces la probabilidad de tener disfunción ventricular derecha global determinada por el índice Tei tricuspídeo.

Conclusiones

8. El tratamiento del SAHOS moderado y severo secundario a hipertrofia adenoamigdal, mediante adenoamigdalectomía, da lugar a una normalización de la calidad de vida, incremento de peso y talla, mejoría en la frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno.
9. La condición de SAHOS leve no supone un factor de riesgo para presentar alteraciones cardiovasculares, estructurales ni funcionales cardíacas respecto al grupo control sano.

9. ANEXOS

9. ANEXOS

9.1 ANEXO I

CUESTIONARIO ABREVIADO DE SUEÑO PEDIÁTRICO. SAHOS.

Por favor, responda las preguntas siguientes relacionadas con el comportamiento del niño/a, tanto durante el sueño como cuando está despierto. Las preguntas hacen referencia al comportamiento habitual, no necesariamente observado en los últimos días porque puede que no sea representativo si no se ha encontrado bien. Si no está seguro de cómo responder a alguna pregunta, consulte con nosotros. Cuando se usa la palabra habitualmente significa que ocurre la mayor parte del tiempo o más de la mitad de las noches

MIENTRAS DUERME SU NIÑO .

SÍ / NO / NO SABE

1. Ronca más de la mitad del tiempo?
2. Siempre ronca?
3. Ronca con fuerza?
4. Tiene una respiración agitada o movida?
5. Tiene problemas para respirar o lucha para respirar?
6. Alguna vez ha visto a su hijo parar de respirar durante la noche?
7. Durante el día su hijo suele respirar con la boca abierta?
8. Se levanta con la boca seca?
9. Se orina de manera ocasional?
10. Su hijo se levanta como si no hubiese descansado?
11. Tiene problemas de excesivo sueño (somnolencia) durante el día?
12. Le ha comentado algún profesor que su hijo parezca adormilado durante el día?
13. Le cuesta despertarse por las mañanas?
14. Se levanta con dolor de cabeza?
15. Su hijo ha presentado un crecimiento anormal en algún momento desde que nació?
16. Tiene sobrepeso?
17. Parece que no escucha cuando se le habla directamente?
18. Tiene dificultades en tareas organizadas?
19. Se distrae fácilmente con estímulos ajenos?
20. Mueve continuamente manos o pies o no para en la silla?
21. A menudo actúa como si tuviera un motor?
22. Interrumpe o se entromete con otros (juegos o conversaciones)?

9.2 ANEXO II

CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA Y SAHOS INFANTIL

En general, cómo le afecta a su hijo y a ustedes las siguientes situaciones en las cuatro últimas semanas como consecuencia del tamaño de las amígdalas y vegetaciones de su hijo (puntué del 0 al 6, siendo 0: No; 1: Apenas; 2: De vez en cuando; 3: Moderado; 4: Bastante frecuente; 5: Muy frecuente; 6: Muy importante).

Malestar físico:

Dolor de garganta, boca seca, obstrucción nasal completa, enuresis, excesivo cansancio durante el día, dificultad para ganar peso, respiración difícil.

Problemas de sueño:

Ronquido, esfuerzo para respirar, dejar de respirar durante segundos, sueño intranquilo, dificultad para despertarlo, hundimiento del pecho al respirar.

Dificultades para tragar o hablar:

Dificultad para tragar ciertas comidas, voz apagada, voz nasal, mala pronunciación.

Problemas emocionales:

Irritabilidad, frustración, tristeza, intranquilidad, falta de atención, burlas por sus ronquidos.

Limitación para hacer sus actividades:

En juegos, deportes, actividades con amigos/familia, ir al colegio o guardería.

Preocupación de los padres:

¿Está usted preocupado, intranquilo, incómodo por el ronquido de su hijo y las dificultades para respirar durante el sueño en las últimas 4 semanas?

9.3 ANEXO III: Consentimiento Informado

Título del estudio: ESTUDIO DE LA FUNCIÓN CARDIACA EN EL SINDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO EN NIÑOS.

Yo _____(madre/padre/tutor legal) del paciente _____

He leído la hoja de información (HIP) que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: Dra. Rezola

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

9.4 ANEXO IV: Información al paciente para un estudio de evaluación diagnóstica (Paciente CASO)

Proyecto de investigación titulado: ESTUDIO DE LA FUNCIÓN CARDÍACA EN EL SINDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO EN NIÑOS.

Investigador principal: Dra. Rezola.

Servicio: Unidad de Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Donostia.

Promotor: ninguno.

Objetivos: Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es demostrar que el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es un factor de riesgo independiente de disfunción cardíaca sisto-diastólica subclínica biventricular en la población pediátrica mediante análisis ecocardiográfico por Doppler Tisular (TDI). Se trata de evaluar nuevos procedimientos ecocardiográficos que puedan ayudar al diagnóstico de disfunción cardíaca subclínica en niños preescolares de 3 a 6 años con síndrome de apneas-hipopneas del sueño grado moderado-severo que requieran intervención quirúrgica terapéutica.

Beneficios: Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación de nuevos sistemas de medición de función cardíaca mediante ecocardiografía-doppler TDI podría facilitar el diagnóstico de disfunción cardíaca subclínica, pudiendo ofrecer una actitud terapéutica precoz que permita evitar consecuencias irreversibles.

Procedimientos del estudio: Si decide participar, las técnicas que realizaremos a su hijo/a no son molestas y no difieren de las que realizaríamos en el transcurso de su estudio normal (exploración física, medidas antropométricas y ecocardiografía-doppler con TDI). En el caso de que su hijo/a precise intervención quirúrgica, si usted decide participar en el estudio, la valoración cardiológica se repetiría a los 3 y 6 meses de la intervención, quedando a cargo de la Dra. Rezola avisarles telefónicamente para revisión en Cariología Pediátrica.

Molestias: En el caso de precisar intervención quirúrgica, acudir a 2 visitas extras a la Unidad de Cardiología Pediátrica del Hospital Donostia para una nueva valoración cardiológica con nueva exploración física y realización de ECG y ecocardiografía-doppler.

Las exploraciones realizadas son inocuas, no son dolorosas y se intenta mantener al niño lo más confortable posible mediante visualización de dibujos animados por DVD, música... La visita completa dura un máximo de 30 minutos.

Posibles riesgos: Ninguno.

Protección de datos personales: De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por la Unidad de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Donostia, o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de la misma, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; así mismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Rezola del Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Donostia, Tel. 943 00 7000 (extensión 3068).

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

9.5 ANEXO V: Información al paciente para un estudio de evaluación diagnóstica (Paciente CONTROL)

Proyecto de investigación titulado: ESTUDIO DE LA FUNCIÓN CARDÍACA EN EL SINDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO EN NIÑOS.

Investigador principal: Dra. Rezola.

Servicio: Unidad de Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Donostia.

Promotor: ninguno.

Objetivos: Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es demostrar que el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es un factor de riesgo independiente de disfunción cardíaca sisto-diastólica subclínica biventricular en la población pediátrica mediante análisis ecocardiográfico por Doppler Tisular (TDI). Se trata de evaluar nuevos procedimientos ecocardiográficos que puedan ayudar al diagnóstico de disfunción cardíaca subclínica en niños preescolares de 3 a 6 años con síndrome de apneas-hipopneas del sueño grado moderado-severo que requieran intervención quirúrgica terapéutica.

Para ello, precisamos estudiar niños preescolares sanos, sin signos de obstrucción de vía aérea superior, derivados a nuestra consulta por soplo no patológico, para poder validar los valores de referencia con los publicados en la literatura.

Beneficios: Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la evaluación de nuevos sistemas de medición de función cardíaca mediante ecocardiografía-doppler TDI podría facilitar el diagnóstico de disfunción cardíaca subclínica pudiendo ofrecer una actitud terapéutica precoz que permita evitar consecuencias irreversibles.

Procedimientos del estudio: Si decide participar, las técnicas que realizaremos a su hijo/a no son molestas y no difieren de las que realizaríamos en el transcurso de su estudio normal (exploración física, medidas antropométricas y ecocardiografía-doppler con TDI), salvo el contestar a un cuestionario de calidad del sueño (para descartar que su hijo/a no presenta alteraciones del sueño relacionadas con el ronquido) .

Molestias y posibles riesgos: Ninguno. Las exploraciones realizadas son inocuas, no son dolorosas y se intenta mantener al niño lo más confortable posible mediante visualización de dibujos animados por DVD, música... La visita completa dura un máximo de 30 minutos

Protección de datos personales: De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por la Unidad de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Donostia, o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de la misma, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; así mismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Rezola del Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Donostia, Tel. 943 00 7000 (extensión 3068).

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

9.6 ANEXO VI

D. José Ignacio Emparanza Knörr, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa,

CERTIFICA:

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado el Estudio Observacional titulado: *“Estudio de la función cardiaca en el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en niños”*. Código de protocolo: ERA-SAS-2014-01

Versión del Protocolo: 1.0 de 27 de Junio de 2014

Versión Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: 1.0 de 27 de Junio de 2014

Y que este Comité reunido el día 16/09/2014 (recogido en acta 08/2014) ha decidido emitir Informe Favorable a que dicho estudio sea realizado por el siguiente investigador:

Erika Rezola Arcelus

Cardiología Pediátrica - Hospital Universitario Donostia



Fdo.: Jose Ignacio Emparanza

9.7 ANEXO VII: TABLAS RELEVANTES DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tabla 40. Rangos

	GRUPO	N	Rango promedio
SpxO2	SAHOS mod-severo	30	39,65
	SAHOS leve	30	41,65
	Control C	30	55,20
	Total	90	

Tabla 41. Estadísticos de prueba^{a,b}

	SpxO2
Chi-cuadrado	6,932
gl	2
Sig. asintótica	,031

Tabla 42. Rangos

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
SpxO2	SAHOS leve	30	25,82	774,50
	Control C	30	35,18	1055,50
	Total	60		

Tabla 43. Estadísticos de prueba^a

	SpxO2
U de Mann-Whitney	309,500
W de Wilcoxon	774,500
Z	-2,178

Anexos

Sig. asintótica (bilateral)	,029
-----------------------------	------

a. Variable de agrupación: Grupo

Tabla 44. Rangos

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
SpxO2	SAHOS mod-severo	30	29,67	890,00
	SAHOS leve	30	31,33	940,00
	Total	60		

Tabla 45. Estadísticos de prueba^a

	SpxO2
U de Mann-Whitney	425,000
W de Wilcoxon	890,000
Z	-,394
Sig. asintótica (bilateral)	,694

a. Variable de agrupación: Grupo

Tabla 46. Rangos

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
SpxO2	SAHOS mod-severo	30	25,48	764,50
	Control C	30	35,52	1065,50
	Total	60		

Tabla 47. Estadísticos de prueba^a

	Sat Hb basal A0
U de Mann-Whitney	299,500

W de Wilcoxon	764,500
Z	-2,329
Sig. asintótica (bilateral)	,020

a. Variable de agrupación: Grupo

Tabla 48. ANOVA

FC ECG

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	2922,689	2	1461,344	10,899	,000
Dentro de grupos	11665,367	87	134,085		
Total	14588,056	89			

Tabla 49. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
FC ECG	Suponer varianzas iguales	1	-3,200	2,9898	-1,070	87	,287
		2	-23,533	5,1785	-4,544	87	,000
FC ECG	No se asume varianzas iguales	1	-3,200	2,9494	-1,085	56,788	,283
		2	-23,533	5,2476	-4,485	55,881	,000

Tabla 50. ANOVA

Longitud AD/ASC

Anexos

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	1,467	2	,734	5,079	,008
Dentro de grupos	12,567	87	,144		
Total	14,034	89			

Tabla 51. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
Longitud AD/ASC	Suponer varianzas iguales	1	,3879	,16997	2,282	87	,025
		2	-,2184	,09813	- 2,225	87	,029
	No se asume varianzas iguales	1	,3879	,18134	2,139	49,081	,037
		2	-,2184	,09110	- 2,397	57,872	,020

Tabla 52. ANOVA

VS Pulm/ASC

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	2340,755	2	1170,378	5,987	,004
Dentro de grupos	17008,286	87	195,498		
Total	19349,042	89			

Tabla 53. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
VS Pulm/ASC	Suponer varianzas iguales	1	-19,2291	6,25296	- 3,075	87	,003

	2	5,7269	3,61015	1,586	87	,116
No se asume varianzas iguales	1	-19,2291	5,70559	- 3,370	73,803	,001
	2	5,7269	3,90065	1,468	57,983	,147

Tabla 54. Rangos

	Grupo	N	Rango promedio
PAPm	SAHOS mod-severo	30	69,47
	SAHOS leve	30	34,35
	Control C	30	32,68
	Total	90	

Tabla 55. Estadísticos de prueba^{a,b}

	PAPM (1/3PAPS+2/3P APD) A0
Chi-cuadrado	37,970
gl	2
Sig. asintótica	,000

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Grupo

Tabla 56. Rangos

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
--	-------	---	----------------	----------------

Anexos

PAPm A0	SAHS leve	30	31,62	948,50
	Control C	30	29,38	881,50
	Total	60		

Tabla 57. Estadísticos de prueba^a

	PAPm
U de Mann-Whitney	416,500
W de Wilcoxon	881,500
Z	-,496
Sig. asintótica (bilateral)	,620

a. Variable de agrupación: Grupo

Tabla 58. Rangos

	Grupo	N	Rango promedio
E/A T	SAHOS mod-severo	30	32,60
	SAHOS leve	30	48,10
	Control C	30	55,80
	Total	90	

Tabla 59. Estadísticos de prueba^{a,b}

	E/A T
Chi-cuadrado	12,294
gl	2
Sig. asintótica	,002

a. Prueba de Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación:

Grupo

Tabla 60. Rangos

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
E/A T	SAHOS leve	30	26,83	805,00
	Control C	30	34,17	1025,00
	Total	60		

Tabla 61. Estadísticos de prueba^a

	E/A T
U de Mann-Whitney	340,000
W de Wilcoxon	805,000
Z	-1,630
Sig. asintótica (bilateral)	,103

a. Variable de agrupación: Grupo

Tabla 62. ANOVA

TEy VD

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	8734,422	2	4367,211	5,856	,004
Dentro de grupos	64884,733	87	745,802		
Total	73619,156	89			

Tabla 63. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
TEy VD	Suponer varianzas iguales	1	-38,73	12,213	-	87	,002
		2	9,07	7,051	3,171	87	,202
	No se asume varianzas iguales	1	-38,73	12,869	-	50,505	,004
		2	9,07	6,651	3,010	55,823	,178

Tabla 64. ANOVA

Tei Tricuspídeo

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,013	2	,007	5,895	,004
Dentro de grupos	,099	87	,001		
Total	,112	89			

Tabla 65. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
Tei Tricuspídeo	Suponer varianzas iguales	1	,0473	,01506	3,144	87	,002
		2	-,0120	,00869	-	87	,171
	No se asume varianzas iguales	1	,0473	,01674	2,827	44,467	,007
		2	-,0120	,00759	-	57,669	,120

Tabla 66. ANOVA

Anillo M/ASC

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	1,327	2	,664	4,814	,010
Dentro de grupos	11,992	87	,138		
Total	13,319	89			

Tabla 67. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
Anillo M/ASC	Suponer varianzas iguales	1	,5121	,16604	3,084	87	,003
		2	,0326	,09586	,340	87	,735
	No se asume varianzas iguales	1	,5121	,17626	2,905	49,539	,005
		2	,0326	,08957	,364	54,942	,717

Tabla 68. ANOVA

FE/ASC

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	1616,165	2	808,083	5,266	,007
Dentro de grupos	13351,562	87	153,466		
Total	14967,728	89			

Tabla 69. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
FE/ASC	Suponer varianzas iguales	1	15,6859	5,54015	2,831	87	,006
		2	5,0724	3,19861	1,586	87	,116

Anexos

No se asume varianzas iguales	1	15,6859	6,05544	2,590	46,157	,013
	2	5,0724	2,87043	1,767	53,823	,083

Tabla 70. ANOVA

FA/ASC

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	422,217	2	211,109	3,723	,028
Dentro de grupos	4933,175	87	56,703		
Total	5355,393	89			

Tabla 71. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
FA/ASC	Suponer varianzas iguales	1	8,0785	3,36759	2,399	87	,019
		2	2,5286	1,94428	1,301	87	,197
	No se asume varianzas iguales	1	8,0785	3,68410	2,193	46,104	,033
		2	2,5286	1,74248	1,451	55,037	,152

Tabla 72. ANOVA

onda A Mitral

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	887,112	2	443,556	4,238	,018
Dentro de grupos	9104,920	87	104,654		
Total	9992,032	89			

Tabla 73. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
onda A	Suponer	1	11,6611111111111097	4,575024699433405	2,549	87	,013
Mitral	varianzas iguales	2	-3,716666666666669	2,641391741767063	- 1,407	87	,163
	No se asume	1	11,6611111111111097	4,838816043018109	2,410	50,077	,020
	varianzas iguales	2	-3,716666666666669	2,479755451832700	- 1,499	56,527	,139

Tabla 74. ANOVA

E/A Mitral

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,612	2	,306	3,337	,040
Dentro de grupos	7,974	87	,092		
Total	8,586	89			

Tabla 75. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
E/A	Suponer varianzas	1	-	,135390512554390	-	87	,012
Mitral	iguales	2	,349333333333333	,078167748868998	2,580 -,131	87	,896
	No se asume	1	-	,138881296344196	-	54,220	,015
	varianzas iguales	2	,349333333333333	,076098986645106	2,515 -,134	57,845	,894

Tabla 76. ANOVA

T Desac Mitral

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	14575,760	2	7287,880	6,503	,002
Dentro de grupos	97501,231	87	1120,704		
Total	112076,990	89			

Tabla 77. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
T Desac Mitral	Suponer varianzas iguales	1	-	14,971331266718696	-	87	,001
		2	52,82777777777754	8,643702136967100	3,529	87	,458
	No se asume varianzas iguales	1	-	14,724154033597603	-	60,018	,001
		2	52,82777777777754	8,784091829182822	3,588	53,758	,467

Tabla 78. ANOVA

VS Sist/ASC

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	2338,816	2	1169,408	6,318	,003
Dentro de grupos	16101,929	87	185,080		
Total	18440,745	89			

Tabla 79. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
VS Sist/ASC	Suponer iguales	varianzas 1	-19,8757	6,08407	- 3,267	87	,002
		2	4,9235	3,51264	1,402	87	,165
	No se asume iguales	varianzas 1	-19,8757	5,74586	- 3,459	67,446	,001
		2	4,9235	3,69761	1,332	57,348	,188

Tabla 80. ANOVA

GC Sist/ASC

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	12635977,689	2	6317988,845	3,849	,025
Dentro de grupos	142798178,185	87	1641358,370		
Total	155434155,874	89			

Tabla 81. Pruebas de contraste

		Contraste	Valor de contraste	Error estándar	t	gl	Sig. (bilateral)
GC Sist/ASC	Suponer iguales	varianzas 1	-1345,0932	572,94998	- 2,348	87	,021
		2	489,1897	330,79282	1,479	87	,143
	No se asume iguales	varianzas 1	-1345,0932	547,85776	- 2,455	65,057	,017
		2	489,1897	344,67145	1,419	56,290	,161

Tabla 82. Rangos

Anexos

		N	Rango promedio	Suma de rangos
PAPm A1 - PAPm A0	Rangos negativos	29 ^a	15,95	462,50
	Rangos positivos	1 ^b	2,50	2,50
	Empates	0 ^c		
	Total	30		

a. PAPM A1 < PAPM A0

b. PAPM A1 > PAPM A0

c. PAPM A1 = PAPM A0

Tabla 83. Estadísticos de prueba^a

	PAPM A1 - PAPM A0
Z	-4,731 ^b
Sig. asintótica (bilateral)	,000

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

b. Se basa en rangos positivos.

Tabla 84. Rangos

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
PAPm A0	SAHOS mod-severo A1	30	34,23	1027,00
	Control C	30	26,77	803,00
	Total	60		

Tabla 85. Estadísticos de prueba^a

	PAPM A0
U de Mann-Whitney	338,000
W de Wilcoxon	803,000

Z	-1,657
Sig. asintótica (bilateral)	,097

a. Variable de agrupación: Grupo

Tabla 86. Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones			Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia	VIF
1 (Constante)	93,178	2,212		42,127	,000					
IAH	,437	,164	,330	2,660	,010	,330	,330	,330	1,000	1,000

a. Variable dependiente: FC ECG

Tabla 87: Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones		
	B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte
1 (Constante)	7,839	,735		10,669	,000			
IAH (/h)	,150	,055	,339	2,749	,008	,339	,339	,339

a. Variable dependiente: N° Si PSQ

Tabla 88. Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados	Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones
--------	--------------------------------	-----------------------------	---	------	---------------

Anexos

	B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte
1 (Constante)	11,942	1,596		7,481	,000			
IAH (/h)	,383	,119	,391	3,232	,002	,391	,391	,391

a. Variable dependiente: Ptos CV SAHOS

Tabla 89: Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones			Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia	VIF
1 (Constante)	3,896	,078		50,034	,000					
IAH (/h)	,012	,006	,261	2,062	,044	,261	,261	,261	1,000	1,000

a. Variable dependiente: AD/ASC (cm/m²)

Tabla 90. Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones			Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia	VIF
1 (Constante)	66,889	2,532		26,420	,000					
IAH (/h)	-,699	,188	-,439	-3,719	,000	-,439	-,439	-,439	1,000	1,000

a. Variable dependiente: VS Pulm/ASC (ml/lat.m²)

Tabla 91. Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones			Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia	VIF
1 (Constante)	14,810	,465		31,839	,000					
IAH (/h)	,207	,035	,618	5,991	,000	,618	,618	,618	1,000	1,000

a. Variable dependiente: PAPm (mmHg)

Tabla 92. Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones			Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia	VIF
1 (Constante)	,364	,006		57,041	,000					
IAH (/h)	,001	,000	,370	3,029	,004	,370	,370	,370	1,000	1,000

a. Variable dependiente: Tei Tricuspideo

Tabla 93. Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones			Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia	VIF
1 (Constante)	305,819	4,960		61,660	,000					
IAH (/h)	-1,029	,368	-,344	-2,793	,007	-,344	-,344	-,344	1,000	1,000

a. Variable dependiente: TE Tricuspid

Tabla 94. Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones			Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia	VIF
1 (Constante)	64,093	2,008		31,916	,000					
IAH (/h)	,492	,149	,398	3,302	,002	,398	,398	,398	1,000	1,000

a. Variable dependiente: A Mitral (cm/s)

Tabla 95. Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones			Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia	VIF
1 (Constante)	1,907	,056		33,870	,000					

IAH (/h)	- ,013	,004	- ,387	- 3,197	,0 02	- ,38 7	- ,387	- ,387	1,000	1,000
----------	-----------	------	-----------	------------	----------	---------------	-----------	-----------	-------	-------

a. Variable dependiente: E/A Mitral

Tabla 96. Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones			Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia	VIF
1 (Constante)	146,674	5,647		25,975	,000					
IAH (/h)	-1,784	,419	-,488	4,256	,000	-,488	-,488	-,488	1,000	1,000

a. Variable dependiente: T Desac Mitral (ms)

Tabla 97. Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones			Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia	VIF
1 (Constante)	65,735	2,565		25,630	,000					
IAH (/h)	-,697	,190	-,433	-3,658	,001	-,433	-,433	-,433	1,000	1,000

Anexos

a. Variable dependiente: VS Sist/ASC (ml/lat.m2)

Tabla 98. Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones			Estadísticas de colinealidad	
		B	Error estándar	Beta			Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia	VIF
1	(Constante)	5982,693	242,897		24,631	,000					
	IAH (/h)	-58,498	18,034	-,392	-3,244	,002	-,392	-,392	-,392	1,000	1,000

a. Variable dependiente: GC sist/ASC (ml/min.m2)

Tabla 99. regress TeiTricusp IAH_10 Edad sexo

Source	SS	df	MS	Number of obs = 30		
				F(3, 26) = 2.01		
Model	.009100358	3	.003033453	Prob > F = 0.1379		
Residual	.039329642	26	.001512679	R-squared = 0.1879		
				Adj R-squared = 0.0942		
Total	.04843	29	.00167	Root MSE = .03889		
-----+-----						
TeiTricusp	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
IAH_10	.0183046	.0083327	2.20	0.037	.0011764	.0354328
Edad	.0056049	.0102681	0.55	0.590	-.0155015	.0267112
sexo	-.0192069	.0151043	-1.27	0.215	-.0502543	.0118405
_cons	.3461748	.0453424	7.63	0.000	.2529722	.4393774

Tabla 100. regress PAPm IAH_10 Edad

Source	SS	df	MS	Number of obs = 30		
				F(2, 27) = 3.36		
Model	33.0130148	2	16.5065074	Prob > F = 0.0499		
Residual	132.820652	27	4.9192834	R-squared = 0.1991		
				Adj R-squared = 0.1397		
Total	165.833667	29	5.7184023	Root MSE = 2.2179		
-----+-----						
PAPm	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
IAH_10	.9932751	.4678404	2.12	0.043	.033346	1.953204
Edad	1.000695	.5674693	1.76	0.089	-.1636552	2.165046
_cons	13.52453	2.424644	5.58	0.000	8.549573	18.49949

Tabla 101: Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para SAHOS (SAHOS moderado-severo / SAHOS leve o control sano)	9,625	3,008	30,796
Para cohorte PAPm>20mmHg = PAPm>20mmHG	5,600	2,227	14,084
Para cohorte PAPm>20mmHg = PAPm<20mmHg	,582	,413	,820
N de casos válidos	90		

Tabla 102: Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para SAHOS (SAHOS moderado-severo / SAHOS leve y control sano)	4,667	1,825	11,931
Para cohorte TeiT2 = Tei>0,37	2,222	1,400	3,527
Para cohorte TeiT2 = Tei<0,37	,476	,280	,811
N de casos válidos	90		

Tabla 103 : Correlaciones

		Tei Tricusp	PAPm
Correlación de Pearson	Tei Tricusp	1,000	,208
	PAPm	,208	1,000
Sig. (unilateral)	Tei Tricusp	.	,005
	PAPm	,005	.
N	Tei Tricusp	150	150
	PAPm	150	150

Tabla 104: Coeficientes^a

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Correlaciones			Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar				Beta	Orden cero	Parcial	Parte	Tolerancia
1 (Constante)	,329	,016		20,189	,000					
PAPm	,003	,001	,208	2,583	,011	,208	,208	,208	1,000	1,000

a. Variable dependiente: Tei Tricusp 00

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Katz ES MC. Chapter 2: Differential diagnosis of pediatric sleep disorders. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, editores, editor. Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine. 1 st Edition ed. 2005: Elsevier Saunders; 2005. p. 18-19.
- (2) Lee PC, Hwang B, Soong WJ, Meng CC. The specific characteristics in children with obstructive sleep apnea and cor pulmonale. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:757283.
- (3) Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002 Apr;109(4):704-712.
- (4) Arens R. Obstructive Sleep Apnea in Childhood. Clinical features. In: Loughlin G, Carroll J, Marcus C, editors. Sleep and Breathing in children. A developmental approach. New York.; 2000. p. 575-600.
- (5) Sterni LM, Tunkel DE. Obstructive sleep apnea in children: an update. *Pediatr Clin North Am* 2003 Apr;50(2):427-443.
- (6) Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976 Jul;58(1):23-30.
- (7) Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014 Nov;146(5):1387-1394.
- (8) Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, Pistelli R, Dell'Orco V, Perucci CA, et al. Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance. *Pediatrics* 2001 Nov;108(5):1149-1154.
- (9) Teculescu DB, Caillier I, Perrin P, Rebstock E, Rauch A. Snoring in French preschool children. *Pediatr Pulmonol* 1992 Aug;13(4):239-244.
- (10) Delasnerie-Laupretre N, Patois E, Valatx JL, Kauffmann F, Alperovitch A. Sleep, snoring and smoking in high school students. *J Sleep Res* 1993 Sep;2(3):138-142.
- (11) Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Natural history of snoring and related behaviour problems between the ages of 4 and 7 years. *Arch Dis Child* 1994 Jul;71(1):74-76.
- (12) O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Rutherford J, et al. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics* 2004 Jul;114(1):44-49.
- (13) Redline S, Tosteson T, Tishler PV, Carskadon MA, Millman RP. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea. Familial aggregation of symptoms associated with sleep-related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis* 1992 Feb;145(2 Pt 1):440-444.

Bibliografía

- (14) Marcus CL, Fernandes Do Prado LB, Lutz J, Katz ES, Black CA, Galster P, et al. Developmental changes in upper airway dynamics. *J Appl Physiol* (1985) 2004 Jul;97(1):98-108.
- (15) Gryczynska D, Powajbo K, Zakrzewska A. The influence of tonsillectomy on obstructive sleep apnea children with malocclusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995 Jun;32 Suppl:S225-228.
- (16) Buck LM, Dalci O, Darendeliler MA, Papadopoulou AK. Effect of Surgically Assisted Rapid Maxillary Expansion on Upper Airway Volume: A Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2015 Dec 18.
- (17) Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Feb;153(2):866-878.
- (18) de Miguel-Diez J, Villa-Asensi JR, Alvarez-Sala JL. Prevalence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: polygraphic findings in 108 children. *Sleep* 2003 Dec 15;26(8):1006-1009.
- (19) Laurikainen E, Aitasalo K, Erkinjuntti M, Wanne O. Sleep apnea syndrome in children--secondary to adenotonsillar hypertrophy? *Acta Otolaryngol Suppl* 1992;492:38-41.
- (20) Villa J, de Miguel J. Síndrome de apnea obstructiva del sueño en la infancia. *An Esp Pediatr* 2001;54:58-64.
- (21) Sans-Capdevila O GD. Consecuencias neurobiológicas del síndrome de apnea del sueño infantil. *Rev Neurol*. 2008;47:659-664.
- (22) Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños *Arch Bronconeumol* 2011;47(Supl 5):2-18.
- (23) Bhattacharjee R, Gozal D. Cardiovascular disease and sleep disordered breathing: are children vulnerable? *Sleep* 2009 Oct;32(10):1251-1252.
- (24) Snow AB, Khalyfa A, Serpero LD, Capdevila OS, Kim J, Buazza MO, et al. Catecholamine alterations in pediatric obstructive sleep apnea: effect of obesity. *Pediatr Pulmonol* 2009 Jun;44(6):559-567.
- (25) Kwok KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest* 2003 May;123(5):1561-1566.
- (26) Brietzke SE, Katz ES, Roberson DW. Pulse transit time as a screening test for pediatric sleep-related breathing disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 Oct;133(10):980-984.
- (27) Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Gozal D. Autonomic alterations and endothelial dysfunction in pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2010 Aug;11(7):714-720.

- (28) Liao D, Li X, Rodriguez-Colon SM, Liu J, Vgontzas AN, Calhoun S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiac autonomic modulation in children. *Sleep Med* 2010 May;11(5):484-488.
- (29) Zintzaras E, Kaditis AG. Sleep-disordered breathing and blood pressure in children: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007 Feb;161(2):172-178.
- (30) Kohyama J, Ohinata JS, Hasegawa T. Blood pressure in sleep disordered breathing. *Arch Dis Child* 2003 Feb;88(2):139-142.
- (31) Kang KT, Chiu SN, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Analysis of 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children With Obstructive Sleep Apnea: A Hospital-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015 Oct;94(40):e1568.
- (32) Amin RS, Kimball TR, Bean JA, Jeffries JL, Willging JP, Cotton RT, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 May 15;165(10):1395-1399.
- (33) Goldbart AD, Levitas A, Greenberg-Dotan S, Ben Shimol S, Broides A, Puterman M, et al. B-type natriuretic peptide and cardiovascular function in young children with obstructive sleep apnea. *Chest* 2010 Sep;138(3):528-535.
- (34) Amin RS, Kimball TR, Kalra M, Jeffries JL, Carroll JL, Bean JA, et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol* 2005 Mar 15;95(6):801-804.
- (35) Gorur K, Doven O, Unal M, Akkus N, Ozcan C. Preoperative and postoperative cardiac and clinical findings of patients with adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001 May 31;59(1):41-46.
- (36) Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012 Oct 15;8(5):597-619.
- (37) Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Martinez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006 May;27(9):1106-1113.
- (38) Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Feb 15;177(4):369-375.
- (39) Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Sans Capdevila O, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation* 2007 Nov 13;116(20):2307-2314.

Bibliografía

- (40) de la Pena M, Barcelo A, Barbe F, Pierola J, Pons J, Rimbau E, et al. Endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with sleep apnea syndrome. *Respiration* 2008;76(1):28-32.
- (41) Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes. *Proc Am Thorac Soc* 2008 Feb 15;5(2):274-282.
- (42) Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Hatzi F, Karadonta I, Kyropoulos T, et al. Nocturnal change of circulating intercellular adhesion molecule 1 levels in children with snoring. *Sleep Breath* 2007 Dec;11(4):267-274.
- (43) Kataoka T, Enomoto F, Kim R, Yokoi H, Fujimori M, Sakai Y, et al. The effect of surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome on the plasma TNF-alpha levels. *Tohoku J Exp Med* 2004 Dec;204(4):267-272.
- (44) Gozal D, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Khalyfa A, Tauman R. Sleep measures and morning plasma TNF-alpha levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep* 2010 Mar;33(3):319-325.
- (45) Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Tauman R, Gozal D. Plasma C-reactive protein in nonobese children with obstructive sleep apnea before and after adenotonsillectomy. *J Clin Sleep Med* 2006 Jul 15;2(3):301-304.
- (46) Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos N, Germeis A, et al. Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2004 Nov;24(5):790-797.
- (47) Loffredo L, Zicari AM, Occasi F, Perri L, Carnevale R, Angelico F, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in children with sleep disordered breathing: role of NADPH oxidase. *Atherosclerosis* 2015 May;240(1):222-227.
- (48) Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009 Jul;34(1):243-260.
- (49) Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea: One or Two Distinct Disease Entities? *Sleep Med Clin* 2007 Sep;2(3):433-444.
- (50) Freezer NJ, Bucens IK, Robertson CF. Obstructive sleep apnoea presenting as failure to thrive in infancy. *J Paediatr Child Health* 1995 Jun;31(3):172-175.
- (51) Roemmich JN, Barkley JE, D'Andrea L, Nikova M, Rogol AD, Carskadon MA, et al. Increases in overweight after adenotonsillectomy in overweight children with obstructive sleep-disordered breathing are associated with decreases in motor activity and hyperactivity. *Pediatrics* 2006 Feb;117(2):e200-208.
- (52) Nieminen P, Lopponen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Lopponen H. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2002 Apr;109(4):e55.

- (53) Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, Hamer A, Lutz J, Loughlin GM. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1994 Oct;125(4):556-562.
- (54) Messner AH, Pelayo R. Pediatric sleep-related breathing disorders. *Am J Otolaryngol* 2000 Mar-Apr;21(2):98-107.
- (55) Goldstein SJ, Wu RH, Thorpy MJ, Shprintzen RJ, Marion RE, Saenger P. Reversibility of deficient sleep entrained growth hormone secretion in a boy with achondroplasia and obstructive sleep apnea. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987 Sep;116(1):95-101.
- (56) Owen G, Canter R, Maw R. Screening for obstructive sleep apnoea in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995 Jun;32 Suppl:S67-69.
- (57) Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005 Jun;61(2):381-388.
- (58) Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2362-2374.
- (59) Verhulst SL, Rooman R, Van Gaal L, De Backer W, Desager K. Is sleep-disordered breathing an additional risk factor for the metabolic syndrome in obese children and adolescents? *Int J Obes (Lond)* 2009 Jan;33(1):8-13.
- (60) Tauman R, O'Brien LM, Ivanenko A, Gozal D. Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children. *Pediatrics* 2005 Jul;116(1):e66-73.
- (61) Koren D, Gozal D, Philby MF, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L. Impact of obstructive sleep apnoea on insulin resistance in nonobese and obese children. *Eur Respir J* 2016 Apr;47(4):1152-1161.
- (62) Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, Kirchner HL, Emancipator J, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Aug 15;176(4):401-408.
- (63) Kaditis AG, Alexopoulos EI, Damani E, Karadonta I, Kostadima E, Tsolakidou A, et al. Obstructive sleep-disordered breathing and fasting insulin levels in nonobese children. *Pediatr Pulmonol* 2005 Dec;40(6):515-523.
- (64) Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman RP, Van Gaal L, De Backer WA, et al. Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr* 2007 Jun;150(6):608-612.
- (65) Ortega R. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas. *Nutrición hospitalaria: órgano oficial de la Sociedad Española de Nutrición* 2009;24:415-421.

Bibliografía

(66) Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res* 2007 Jul 6;101(1):27-39.

(67) Tauman R, Serpero LD, Capdevila OS, O'Brien LM, Goldbart AD, Kheirandish-Gozal L, et al. Adipokines in children with sleep disordered breathing. *Sleep* 2007 Apr;30(4):443-449.

(68) Noronha AC, de Bruin VM, Nobre e Souza MA, de Freitas MR, Araujo Rde P, Mota RM, et al. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009 Mar;73(3):383-389.

(69) Qubty WF, Mrelashvili A, Kotagal S, Lloyd RM. Comorbidities in infants with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014 Nov 15;10(11):1213-1216.

(70) Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr* 2000 Sep;137(3):321-326.

(71) Wasilewska J, Semeniuk J, Cudowska B, Klukowski M, Debkowska K, Kaczmarek M. Respiratory response to proton pump inhibitor treatment in children with obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Sleep Med* 2012 Aug;13(7):824-830.

(72) Owens JA, Mehlenbeck R, Lee J, King MM. Effect of weight, sleep duration, and comorbid sleep disorders on behavioral outcomes in children with sleep-disordered breathing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008 Apr;162(4):313-321.

(73) Friedman BC, Hendeles-Amitai A, Kozminsky E, Leiberman A, Friger M, Tarasiuk A, et al. Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2003 Dec 15;26(8):999-1005.

(74) Beebe DW, Ris MD, Kramer ME, Long E, Amin R. The association between sleep disordered breathing, academic grades, and cognitive and behavioral functioning among overweight subjects during middle to late childhood. *Sleep* 2010 Nov;33(11):1447-1456.

(75) Gozal D PD. Ronquido durante la ninez temprana y rendimiento academico a los 13-14 anos. *Pediatrics (ed esp)* 2001;51:427.

(76) Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Maarafeya MM, Gozal D. Obstructive sleep apnea in children: relative contributions of body mass index and adenotonsillar hypertrophy. *Chest* 2009 Jul;136(1):137-144.

(77) Byars K, Apiwattanasawee P, Leejakpai A, Tangchityongsiva S, Simakajornboom N. Behavioral sleep disturbances in children clinically referred for evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2011 Feb;12(2):163-169.

(78) Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep* 2006 Sep;29(9):1115-1134.

- (79) Bass JL, Corwin M, Gozal D, Moore C, Nishida H, Parker S, et al. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence. *Pediatrics* 2004 Sep;114(3):805-816.
- (80) Chan KC, Shi L, So HK, Wang D, Liew AW, Rasalkar DD, et al. Neurocognitive dysfunction and grey matter density deficit in children with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2014 Sep;15(9):1055-1061.
- (81) Crabtree VM, Varni JW, Gozal D. Health-related quality of life and depressive symptoms in children with suspected sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004 Sep 15;27(6):1131-1138.
- (82) Aronen ET, Liukkonen K, Simola P, Virkkula P, Uschakoff A, Korkman M, et al. Mood is associated with snoring in preschool-aged children. *J Dev Behav Pediatr* 2009 Apr;30(2):107-114.
- (83) Baldassari CM, Mitchell RB, Schubert C, Rudnick EF. Pediatric obstructive sleep apnea and quality of life: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 Mar;138(3):265-273.
- (84) Stein MA, Mendelsohn J, Obermeyer WH, Amromin J, Benca R. Sleep and behavior problems in school-aged children. *Pediatrics* 2001 Apr;107(4):E60.
- (85) Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obesity and excessive daytime sleepiness in prepubertal children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):13-18.
- (86) Franco RA, Jr, Rosenfeld RM, Rao M. First place--resident clinical science award 1999. Quality of life for children with obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Jul;123(1 Pt 1):9-16.
- (87) Alexopoulos EI, Theologi V, Malakasioti G, Maragozidis P, Tsilioni I, Chrousos G, et al. Obstructive sleep apnea, excessive daytime sleepiness, and morning plasma TNF-alpha levels in Greek children. *Sleep* 2013 Nov 1;36(11):1633-1638.
- (88) Kuroi J, Modin H, Bjerkhoel A. Orthodontic maxillary expansion and its effect on nocturnal enuresis. *Angle Orthod* 1998 Jun;68(3):225-232.
- (89) Robertson CJ. Treatment of long-standing nocturnal enuresis by mandibular advancement. *Sleep Breath* 2004 Mar;8(1):57-60.
- (90) Alexopoulos EI, Malakasioti G, Varlami V, Miligkos M, Gourgoulialis K, Kaditis AG. Nocturnal enuresis is associated with moderate-to-severe obstructive sleep apnea in children with snoring. *Pediatr Res* 2014 Dec;76(6):555-559.
- (91) Zurita Molina A. Principales hipótesis y teorías patogénicas de la MSI. Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante (SMSL). Madrid: Frederic Camarasa Piquer. Errgon; 1996. p. 51-53.
- (92) Mulvaney SA, Goodwin JL, Morgan WJ, Rosen GR, Quan SF, Kaemingk KL. Behavior problems associated with sleep disordered breathing in school-aged children--the Tucson children's assessment of sleep apnea study. *J Pediatr Psychol* 2006 Apr;31(3):322-330.

Bibliografía

- (93) Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Pillar G, Gozal D. Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children. *Prog Cardiovasc Dis* 2009 Mar-Apr;51(5):416-433.
- (94) Blunden S, Lushington K, Lorenzen B, Martin J, Kennedy D. Neuropsychological and psychosocial function in children with a history of snoring or behavioral sleep problems. *J Pediatr* 2005 Jun;146(6):780-786.
- (95) Tarasiuk A, Simon T, Tal A, Reuveni H. Adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome reduces health care utilization. *Pediatrics* 2004 Feb;113(2):351-356.
- (96) Farber JM. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002 Dec;110(6):1255-1257.
- (97) Pijpers M, Poels PJ, Vaandrager JM, de Hoog M, van den Berg S, Hoeve HJ, et al. Undiagnosed obstructive sleep apnea syndrome in children with syndromal craniofacial synostosis. *J Craniofac Surg* 2004 Jul;15(4):670-674.
- (98) Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med* 2000 Feb 1;1(1):21-32.
- (99) Tomás Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B. Version española del Pediatric Sleep Questionnaire. Un instrumento útil en la investigación de los trastornos del sueño en la infancia. Análisis de su fiabilidad. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:121-128.
- (100) Friberg D, Sundquist J, Li X, Hemminki K, Sundquist K. Sibling risk of pediatric obstructive sleep apnea syndrome and adenotonsillar hypertrophy. *Sleep* 2009 Aug;32(8):1077-1083.
- (101) Gozal D, Wang M, Pope DW, Jr. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2001 Sep;108(3):693-697.
- (102) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012 Sep;130(3):e714-755.
- (103) Vavrina J, Gammert C. Role of ENT surgery in the assessment and treatment of snoring and of obstructive sleep apnea syndrome in adults and children. *Praxis (Bern)* 1994 Apr 25;84(17):493-503.
- (104) Capua M, Ahmadi N, Shapiro C. Overview of obstructive sleep apnea in children: exploring the role of dentists in diagnosis and treatment. *J Can Dent Assoc* 2009 May;75(4):285-289.
- (105) Myatt HM, Beckenham EJ. The use of diagnostic sleep nasendoscopy in the management of children with complex upper airway obstruction. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000 Jun;25(3):200-208.

- (106) Guilleminault C, Stoohs R. Chronic snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Lung* 1990;168 Suppl:912-919.
- (107) Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest* 1995 Sep;108(3):610-618.
- (108) Masters IB, Harvey JM, Wales PD, O'Callaghan MJ, Harris MA. Clinical versus polysomnographic profiles in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health* 1999 Feb;35(1):49-54.
- (109) Major MP, Flores-Mir C, Major PW. Assessment of lateral cephalometric diagnosis of adenoid hypertrophy and posterior upper airway obstruction: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006 Dec;130(6):700-708.
- (110) Kitamura T, Miyazaki S, Kobayashi R, Kadotani H, Kanemura T, Komada I, et al. Obstructive sleep apnea in preschool-aged Japanese children - efficiency of screening using lateral neck radiography. *Acta Otolaryngol* 2016 Feb 22:1-7.
- (111) Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. *Eur Respir J* 1996 Oct;9(10):2127-2131.
- (112) Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002 Apr;109(4):704-712.
- (113) Kheirandish-Gozal L. What is "abnormal" in pediatric sleep? *Respir Care* 2010 Oct;55(10):1366-74; discussion 1374-1376.
- (114) Myatt HM, Beckenham EJ. The use of diagnostic sleep nasendoscopy in the management of children with complex upper airway obstruction. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000 Jun;25(3):200-208.
- (115) Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray CF, Iber C, et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. *Sleep* 1994 Jun;17(4):378-392.
- (116) González Pérez-Yarza E, Duran Cantolla J, Sánchez-Armengol A, Alonso Álvarez. SAHS en niños y adolescentes. Clínica, diagnóstico y tratamiento. *Arch Bronconeumol* 2002;38(Supl 3):34-39.
- (117) Morielli A, Ladan S, Ducharme FM, Brouillette RT. Can sleep and wakefulness be distinguished in children by cardiorespiratory and videotape recordings? *Chest* 1996 Mar;109(3):680-687.
- (118) Alonso Álvarez ML, Terán Santos J, Cordero Guevara JA, Navazo Egüía AI, Ordax. Fiabilidad de la poligrafía respiratoria para el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños *Arch Bronconeumol* 2008;44:318-323.

Bibliografía

- (119) Alonso-Alvarez ML, Teran-Santos J, Ordax Carbajo E, Cordero-Guevara JA, Navazo-Eguia AI, Kheirandish-Gozal L, et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest* 2015 Apr;147(4):1020-1028.
- (120) Marcus CL, Keens TG, Ward SL. Comparison of nap and overnight polysomnography in children. *Pediatr Pulmonol* 1992 May;13(1):16-21.
- (121) Saeed MM, Keens TG, Stabile MW, Bolokowicz J, Davidson Ward SL. Should children with suspected obstructive sleep apnea syndrome and normal nap sleep studies have overnight sleep studies? *Chest* 2000 Aug;118(2):360-365.
- (122) Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Oct;160(4):1381-1387.
- (123) Trosman I. Childhood obstructive sleep apnea syndrome: a review of the 2012 American Academy of Pediatrics guidelines. *Pediatr Ann* 2013 Oct;42(10):195-199.
- (124) Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, Gozal D. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics* 2006 Mar;117(3):741-753.
- (125) Vlastos I, Athanasopoulos I. Cutting-edge technologies for diagnosis and monitoring of snoring in children. *World J Clin Pediatr* 2016 Feb 8;5(1):63-66.
- (126) De Luca Canto G, Pacheco-Pereira C, Aydinov S, Major PW, Flores-Mir C, Gozal D. Biomarkers associated with obstructive sleep apnea and morbidities: a scoping review. *Sleep Med* 2015 Mar;16(3):347-357.
- (127) Chatsuriyawong S, Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Khalyfa AA, Wang Y, et al. Genetic variance in nitric oxide synthase and endothelin genes among children with and without endothelial dysfunction. *J Transl Med* 2013 Sep 25;11:227.
- (128) Kaditis AG, Gozal D, Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gourgoulialis K, et al. Variants in C-reactive protein and IL-6 genes and susceptibility to obstructive sleep apnea in children: a candidate-gene association study in European American and Southeast European populations. *Sleep Med* 2014 Feb;15(2):228-235.
- (129) Khalyfa A, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. TNF-alpha gene polymorphisms and excessive daytime sleepiness in pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2011 Jan;158(1):77-82.
- (130) Zhong A, Xiong X, Shi M, Xu H. Roles of interleukin (IL)-6 gene polymorphisms, serum IL-6 levels, and treatment in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2015 Nov 13.
- (131) Katz ES MC. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in infants and children. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, editores, editor. *Principles and practice of Pediatric Sleep Medicine* 2005: Elsevier Saunders. p. 197-210.

- (132) Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del sueño. Grupo Español de Sueño (GES). *Arch Bronconeumol* 2005;41(Supl 4):81-101.
- (133) Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, et al. Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. *Sleep* 2012 Nov 1;35(11):1467-1473.
- (134) Alonso-Álvarez ML et al. Documento consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños. *Arch Bronconeumol* 2011;47(Supl 5):2-18.
- (135) Cervera Escario J, Del Castillo Martín F, Gómez Campderá JA, Gras Albert JR, Pérez. Indicaciones de adenoidectomía y amigdalectomía. Documento de consenso de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología cervical y la Asociación Española de Pediatría *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57:59-65.
- (136) 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 Jun;140(6):800-808.
- (137) Lim J, McKean MC. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15;(2):CD003136.
- (138) Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, Blackshaw H, Lim J, Schilder AG. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive sleep-disordered breathing in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Oct 14;10:CD011165.
- (139) Rosen GM, Muckle RP, Mahowald MW, Goding GS, Ullevig C. Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? *Pediatrics* 1994 May;93(5):784-788.
- (140) Tagaya M, Nakata S, Yasuma F, Mitchell RB, Sasaki F, Miyazaki S, et al. Children with severe or moderate obstructive sleep apnoea syndrome show a high incidence of persistence after adenotonsillectomy. *Acta Otolaryngol* 2012 Nov;132(11):1208-1214.
- (141) 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* 2015 Aug 31.
- (142) Ericsson E, Hultcrantz E. Tonsil surgery in youths: good results with a less invasive method. *Laryngoscope* 2007 Apr;117(4):654-661.
- (143) Mostovych N, Holmes L, Ruskay N, LaHurd A, Heinle R, Nardone H. Effectiveness of Powered Intracapsular Tonsillectomy in Children With Severe Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016 Feb 1;142(2):150-156.
- (144) Hultcrantz E, Ericsson E. Pediatric tonsillotomy with the radiofrequency technique: less morbidity and pain. *Laryngoscope* 2004 May;114(5):871-877.

Bibliografía

- (145) Ericsson E, Ledin T, Hultcrantz E. Long-term improvement of quality of life as a result of tonsillotomy (with radiofrequency technique) and tonsillectomy in youths. *Laryngoscope* 2007 Jul;117(7):1272-1279.
- (146) Ericsson E, Graf J, Hultcrantz E. Pediatric tonsillotomy with radiofrequency technique: long-term follow-up. *Laryngoscope* 2006 Oct;116(10):1851-1857.
- (147) Unkel C, Lehnerdt G, Schmitz KJ, Jahnke K. Laser-tonsillotomy for treatment of obstructive tonsillar hyperplasia in early childhood: a retrospective review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005 Dec;69(12):1615-1620.
- (148) De Luca Canto G, Pacheco-Pereira C, Aydinov S, Bhattacharjee R, Tan HL, Kheirandish-Gozal L, et al. Adenotonsillectomy Complications: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2015 Oct;136(4):702-718.
- (149) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012 Sep;130(3):e714-55.
- (150) Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011 Dec;15(6):343-356.
- (151) Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008 Apr 15;4(2):157-171.
- (152) Li KK, Riley RW, Guilleminault C. An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children: mid-face hypoplasia. *Chest* 2000 Mar;117(3):916-918.
- (153) McGinley B, Halbower A, Schwartz AR, Smith PL, Patil SP, Schneider H. Effect of a high-flow open nasal cannula system on obstructive sleep apnea in children. *Pediatrics* 2009 Jul;124(1):179-188.
- (154) Joseph L, Goldberg S, Shitrit M, Picard E. High-Flow Nasal Cannula Therapy for Obstructive Sleep Apnea in Children. *J Clin Sleep Med* 2015 Sep 15;11(9):1007-1010.
- (155) Marcus CL, Carroll JL, Bamford O, Pyzik P, Loughlin GM. Supplemental oxygen during sleep in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Oct;152(4 Pt 1):1297-1301.
- (156) Fung E, Cave D, Witmans M, Gan K, El-Hakim H. Postoperative respiratory complications and recovery in obese children following adenotonsillectomy for sleep-disordered breathing: a case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Jun;142(6):898-905.

- (157) Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, Chadha NK. Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16;(3):CD006286.
- (158) Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics* 2006 Jan;117(1):e61-66.
- (159) Guilleminault C, Monteyrol PJ, Huynh NT, Pirelli P, Quo S, Li K. Adeno-tonsillectomy and rapid maxillary distraction in pre-pubertal children, a pilot study. *Sleep Breath* 2011 May;15(2):173-177.
- (160) García Fernández MA, Zamorano J, Azevedo J. Doppler tissue Imaging Echocardiography SAU: Interamericana de España. McGraw-Hill.; 1998. p. 92-105.
- (161) Edler I, y Lindstrom K. Ultrasonic Doppler technique used in heart disease. I. An experimental study. In: Block J. Ossoining J. *Ultrasonographia Medica Separatum*. Ist. World Congress on Ultrasonic Diagnosis in Medicine and SIDUO III. Verlag der Wiener Medizinischen Akademie Vienna 1969:445-461.
- (162) Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989 Jul 1;64(1):66-75.
- (163) Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994 Sep-Oct;7(5):441-458.
- (164) Miyakate K, Yamagahi M, Tanaka N y cols. A new method for the evaluation of left ventricular wall motion by color coded tissue Doppler imaging: *in vitro* and *in vivo* studies . *J Am Cardiol* 1995;25:717-724.
- (165) Erbel R, Nesser NJ, Drozdz J y cols. Atlas of tissue doppler Imaging Stinkopff Darmstadt and Springer Publish Darmstadt, Germany 1995. p. 53-61.
- (166) Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997 Nov 15;30(6):1527-1533.
- (167) Ayabakan C, Ozkutlu S. Left ventricular myocardial velocities in healthy children: quantitative assessment by tissue Doppler echocardiography and relation to the characteristics of filling of the left ventricle. *Cardiol Young* 2004 Apr;14(2):156-163.
- (168) Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, et al. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2004 Mar;17(3):212-221.

Bibliografía

- (169) Frommelt PC, Ballweg JA, Whitstone BN, Frommelt MA. Usefulness of Doppler tissue imaging analysis of tricuspid annular motion for determination of right ventricular function in normal infants and children. *Am J Cardiol* 2002 Mar 1;89(5):610-613.
- (170) Roberson DA, Cui W, Chen Z, Madronero LF, Cuneo BF. Annular and septal Doppler tissue imaging in children: normal z-score tables and effects of age, heart rate, and body surface area. *J Am Soc Echocardiogr* 2007 Nov;20(11):1276-1284.
- (171) RUSHMER RF. Initial phase of ventricular systole: asynchronous contraction. *Am J Physiol* 1956 Jan;184(1):188-194.
- (172) Rodriguez L, Garcia M, Ares M, Griffin BP, Nakatani S, Thomas JD. Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1996 May;131(5):982-987.
- (173) Teichholz LE, Cohen MV, Sonnenblick EH, Gorlin R. Study of left ventricular geometry and function by B-scan ultrasonography in patients with and without asynergy. *N Engl J Med* 1974 Dec 5;291(23):1220-1226.
- (174) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005 Dec;18(12):1440-1463.
- (175) Helbing WA, Bosch HG, Maliepaard C, Rebergen SA, van der Geest RJ, Hansen B, et al. Comparison of echocardiographic methods with magnetic resonance imaging for assessment of right ventricular function in children. *Am J Cardiol* 1995 Sep 15;76(8):589-594.
- (176) Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, López-Romero P, Deiros L, García-Guereta L et al. Determinación de valores normalizados del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) en 405 niños y adolescentes españoles. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:674-680.
- (177) Mertens L, Ganame J, Eyskens B. Echocardiographic evaluation of systolic function. In: Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T, editor. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: from fetus to adult*: Wiley-Blackwell Publishing; 2009. p. 76-91.
- (178) Cui W, Roberson DA, Chen Z, Madronero LF, Cuneo BF. Systolic and diastolic time intervals measured from Doppler tissue imaging: normal values and Z-score tables, and effects of age, heart rate, and body surface area. *J Am Soc Echocardiogr* 2008 Apr;21(4):361-370.
- (179) Ramani GV, Bazaz R, Edelman K, Lopez-Candales A. Pulmonary hypertension affects left ventricular basal twist: a novel use for speckle-tracking imaging. *Echocardiography* 2009 Jan;26(1):44-51.

- (180) van Dalen BM, Soliman OI, Vletter WB, ten Cate FJ, Geleijnse ML. Age-related changes in the biomechanics of left ventricular twist measured by speckle tracking echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 Oct;295(4):H1705-1711.
- (181) Song J, Li C, Tong C, Yang H, Yang X, Zhang J, et al. Evaluation of left ventricular rotation and twist using speckle tracking imaging in patients with atrial septal defect. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008 Apr;28(2):190-193.
- (182) Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009 Mar;10(2):165-193.
- (183) Zamojska J, Niewiadomska-Jarosik K, Wosiak A, Lipiec P, Stanczyk J. Myocardial dysfunction measured by tissue Doppler echocardiography in children with primary arterial hypertension. *Kardiol Pol* 2015;73(3):194-200.
- (184) Frommelt PC. Diastolic ventricular function assessment. In: Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T, editor. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: from fetus to adult.*: Wiley-Blackwell Publishing; 2009. p. 95-111.
- (185) Zamorano J, Wallbridge DR, Ge J, Drozd J, Nesser J, Erbel R. Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography. A comparison with invasive haemodynamics. *Eur Heart J* 1997 Feb;18(2):330-339.
- (186) Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010 May;23(5):465-95; quiz 576-577.
- (187) Yamagishi M, Tanaka N, Ito S y cols. An enhanced method for detection of early contraction site of ventricles in Wolff-Parkinson-Witthe syndrome using color coded tissue Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;Abstract.
- (188) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005 Dec;18(12):1440-1463.
- (189) Donovan CL, Armstrong WF, Bach DS. Quantitative Doppler tissue imaging of the left ventricular myocardium: validation in normal subjects. *Am Heart J* 1995 Jul;130(1):100-104.
- (190) Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Klein AL, Stewart WJ, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J* 1996 Sep;132(3):648-656.

Bibliografía

- (191) Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations, and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: II. Systolic and diastolic asynchrony in patients with left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 1998 Feb;11(2):112-118.
- (192) Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997 Aug;30(2):474-480.
- (193) Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995 Dec;26(6):357-366.
- (194) Jurko A, Jr, Jurko A, Minarik M. Doppler-derived myocardial performance index in healthy children. *Bratisl Lek Listy* 2011;112(2):77-79.
- (195) Duncan AM, Francis DP, Henein MY, Gibson DG. Importance of left ventricular activation in determining myocardial performance (Tei) index: comparison with total isovolumic time. *Int J Cardiol* 2004 Jun;95(2-3):211-217.
- (196) Salehian O, Schwerzmann M, Merchant N, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Assessment of systemic right ventricular function in patients with transposition of the great arteries using the myocardial performance index: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2004 Nov 16;110(20):3229-3233.
- (197) Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998 Sep;11(9):849-856.
- (198) Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997 Mar;10(2):169-178.
- (199) Salehian O, Schwerzmann M, Merchant N, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Assessment of systemic right ventricular function in patients with transposition of the great arteries using the myocardial performance index: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2004 Nov 16;110(20):3229-3233.
- (200) Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007 Oct;8(5):317-321.
- (201) Lakoumentas JA, Panou FK, Kotseroglou VK, Aggeli KI, Harbis PK. The Tei index of myocardial performance: applications in cardiology. *Hellenic J Cardiol* 2005 Jan-Feb;46(1):52-58.

- (202) Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 1999 Dec;12(12):1065-1072.
- (203) Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998 Nov 1;82(9):1071-1076.
- (204) Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2002 Sep;15(9):864-868.
- (205) Prakash A, Printz BF, Lamour JM, Addonizio LJ, Glickstein JS. Myocardial performance index in pediatric patients after cardiac transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2004 May;17(5):439-442.
- (206) Ascione L, De Michele M, Accadia M, Rumolo S, Damiano L, D'Andrea A, et al. Myocardial global performance index as a predictor of in-hospital cardiac events in patients with first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003 Oct;16(10):1019-1023.
- (207) Ling LH, Tei C, McCully RB, Bailey KR, Seward JB, Pellikka PA. Analysis of systolic and diastolic time intervals during dobutamine-atropine stress echocardiography: diagnostic potential of the Doppler myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr* 2001 Oct;14(10):978-986.
- (208) Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996 Sep;28(3):658-664.
- (209) Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K, et al. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2000 Dec 1;86(11):1279-1281.
- (210) Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000 Sep 15;86(6):654-658.
- (211) Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996 Nov-Dec;9(6):838-847.
- (212) Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998 May 1;81(9):1157-1161.
- (213) Duman D, Naiboglu B, Esen HS, Toros SZ, Demirtunc R. Impaired right ventricular function in adenotonsillar hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008 Mar;24(3):261-267.

Bibliografía

- (214) Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007 Dec;132(6):1863-1870.
- (215) Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am* 1989 Dec;36(6):1551-1569.
- (216) Sardón Prado O, González Pérez-Yarza E, Aldasoro A, Domingo Estévez M, Mintegui Aranburu J, Korta Murua J, et al. Rentabilidad de la poligrafía respiratoria del sueño realizada en el domicilio. *An Pediatr (Barc)* 2006;65:301-305.
- (217) de Serres LM, Derkay C, Astley S, Deyo RA, Rosenfeld RM, Gates GA. Measuring quality of life in children with obstructive sleep disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Dec;126(12):1423-1429.
- (218) Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, et al. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for scoring of sleep and associated events. West Chester, IL.; 2007. p. 67-73.
- (219) Tan HL, Gozal D, Ramirez HM, Bandla HP, Kheirandish-Gozal L. Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep* 2014 Feb 1;37(2):255-260.
- (220) Patel DR, Cui W, Gambetta K, Roberson DA. A comparison of Tei index versus systolic to diastolic ratio to detect left ventricular dysfunction in pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2009 Feb;22(2):152-158.
- (221) Roberson DA, Cui W. Right ventricular Tei index in children: effect of method, age, body surface area, and heart rate. *J Am Soc Echocardiogr* 2007 Jun;20(6):764-770.
- (222) Cui W, Roberson DA. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and M-mode echocardiography normal values. *J Am Soc Echocardiogr* 2006 Dec;19(12):1438-1445.
- (223) Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 1978 Jul;93(1):62-66.
- (224) Klabunde RE. Chapter 5. Vascular Function. *Cardiovascular Physiology Concepts*. 2nd Edition ed. 2012: Lippincott Williams & Wilki; 2012. p. 97-98.
- (225) Allen HG, Phillips JR, Chan DP. History and physical examination. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, editor. *Moss and Adams' heart disease in infant children and adolescents*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 143-152.
- (226) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 Sep;14 Suppl 2:S1-113.

- (227) Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: The electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2007 Mar 13;115(10):1306-1324.
- (228) Bazett HC. An analysis o the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920:353-370.
- (229) Bonow RO. Parte III Evaluación del Paciente. Radiografía de tórax en enfermedades cardiovasculares. *Tratado de Cardiología Braunwald*. 10ª ed. Madrid: Elsevier; 2015. p. 302-306.
- (230) Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004 Oct;17(10):1086-1119.
- (231) Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006 Dec;19(12):1413-1430.
- (232) Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008 Aug;21(8):922-934.
- (233) Ayabakan C, Ozkutlu S. Normal patterns of flow in the superior caval, hepatic and pulmonary veins as measured using Doppler echocardiography during childhood. *Cardiol Young* 2003 Apr;13(2):143-151.
- (234) Frieberg M. Hemodynamics Measurements. In: Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T, editor. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: from fetus to adult*. 1st Edition ed.: Wiley-Blackwell; 2009. p. 55-75.
- (235) Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015 Nov 24;132(21):2037-2099.
- (236) Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Bes-rastrollo M. Capítulo 13. Regresión Logística. Conceptos de Odds, Odds ratio y Riesgo Relativo. *Biestadística amigable*. 3ª Edición ed. Madrid: Elsevier; 2014. p. 204-205.
- (237) Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Toledo EA. Capítulo 7. Estimación del tamaño muestral. *Bioestadística amigable*. 3ª ed. Madrid: Elsevier; 2014. p. 151-153.
- (238) Greenfeld M, Tauman R, DeRowe A, Sivan Y. Obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003 Oct;67(10):1055-1060.

Bibliografía

- (239) Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S3-9.
- (240) Blum RH, McGowan FX, Jr. Chronic upper airway obstruction and cardiac dysfunction: anatomy, pathophysiology and anesthetic implications. *Paediatr Anaesth* 2004 Jan;14(1):75-83.
- (241) Kwok KL, Ng DK, Chan CH. Cardiovascular changes in children with snoring and obstructive sleep apnoea. *Ann Acad Med Singapore* 2008 Aug;37(8):715-721.
- (242) Teo DT, Mitchell RB. Systematic review of effects of adenotonsillectomy on cardiovascular parameters in children with obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 Jan;148(1):21-28.
- (243) 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 May;159(5 Pt 1):1527-1532.
- (244) Duman D, Naiboglu B, Esen HS, Toros SZ, Demirtunc R. Impaired right ventricular function in adenotonsillar hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008 Mar;24(3):261-267.
- (245) Daar G, Sari K, Gencer ZK, Ede H, Aydin R, Saydam L. The relation between childhood obesity and adenotonsillar hypertrophy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016 Feb;273(2):505-509.
- (246) Sardón O, Pérez-Yarza EG, Aldasoro A, Bordoy A, Mintegui J, Emparanza JI. El síndrome de apneas-hipopneas obstructivas durante el sueño en niños no se asocia a obesidad *Arch Bronconeumol* 2006;42(11):583-587.
- (247) Kocabas A, Salman N, Ekici F, Cetin I, Akcan FA. Evaluation of cardiac functions and atrial electromechanical delay in children with adenotonsillar hypertrophy. *Pediatr Cardiol* 2014 Jun;35(5):785-792.
- (248) Jabbari Moghaddam Y, Golzari SE, Saboktakin L, Seyedashrafi MH, Sabermarouf B, Gavgani HA, et al. Does adenotonsillectomy alter IGF-1 and ghrelin serum levels in children with adenotonsillar hypertrophy and failure to thrive? A prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013 Sep;77(9):1541-1544.
- (249) 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 Jul;135(1):76-80.
- (250) Koycu A, Aydin E, Tulgar Kinik S. Changes in body composition and growth pattern after adenotonsillectomy in prepubertal children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016 Feb;81:46-50.
- (251) Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Damani E, Liakos N, Chaidas K, Boultadakis E, et al. Absence of blood pressure, metabolic, and inflammatory marker changes after

adenotonsillectomy for sleep apnea in Greek children. *Pediatr Pulmonol* 2008 Jun;43(6):550-560.

(252) Amin R, Anthony L, Somers V, Fenchel M, McConnell K, Jefferies J, et al. Growth velocity predicts recurrence of sleep-disordered breathing 1 year after adenotonsillectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Mar 15;177(6):654-659.

(253) Ng DK, Wong JC, Chan CH, Leung LC, Leung SY. Ambulatory blood pressure before and after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2010 Aug;11(7):721-725.

(254) Kuo YL, Kang KT, Chiu SN, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Blood pressure after surgery among obese and nonobese children with obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015 May;152(5):931-940.

(255) Spivey JF, Uong EC, Strunk R, Boslaugh SE, DeBaun MR. Low daytime pulse oximetry reading is associated with nocturnal desaturation and obstructive sleep apnea in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008 Feb;50(2):359-362.

(256) Kwok KL, Yung TC, Ng DK, Chan CH, Lau WF, Fu YM. Heart rate variability in childhood obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol* 2011 Mar;46(3):205-210.

(257) Quante M, Wang R, Weng J, Rosen CL, Amin R, Garetz SL, et al. The Effect of Adenotonsillectomy for Childhood Sleep Apnea on Cardiometabolic Measures. *Sleep* 2015 Sep 1;38(9):1395-1403.

(258) Muzumdar HV, Sin S, Nikova M, Gates G, Kim D, Arens R. Changes in heart rate variability after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Chest* 2011 May;139(5):1050-1059.

(259) Shamsuzzaman AS, Somers VK, Knilans TK, Ackerman MJ, Wang Y, Amin RS. Obstructive Sleep Apnea in Patients with Congenital Long QT Syndrome: Implications for Increased Risk of Sudden Cardiac Death. *Sleep* 2015 Jul 1;38(7):1113-1119.

(260) Dehlink E, Tan HL. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis* 2016 Feb;8(2):224-235.

(261) Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2011. p. 104-114.

(262) Bertran K, Mesa T, Rosso K, Krakowiak MJ, Pincheira E, Brockmann PE. Diagnostic accuracy of the Spanish version of the Pediatric Sleep Questionnaire for screening of obstructive sleep apnea in habitually snoring children. *Sleep Med* 2015 May;16(5):631-636.

(263) Walter LM, Biggs SN, Cikor N, Rowe K, Davey MJ, Horne RS, et al. The efficacy of the OSA-18 as a waiting list triage tool for OSA in children. *Sleep Breath* 2015 Dec 15.

Bibliografía

- (264) Kuptanon T, Chukumnerd J, Leejakpai A, Preutthipan A. Reliability and validity of Thai version Quality of Life Questionnaire (OSA-18) for pediatric obstructive sleep apnea. *J Med Assoc Thai* 2015 May;98(5):464-471.
- (265) Arachchi S, Armstrong DS, Roberts N, Baxter M, McLeod S, Davey MJ, et al. Clinical outcomes in a high nursing ratio ward setting for children with obstructive sleep apnea at high risk after adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016 Mar;82:54-57.
- (266) Yuda S, Inaba Y, Fujii S, Kokubu N, Yoshioka T, Sakurai S, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction using long-axis systolic function is independent of image quality: a study of tissue Doppler imaging and m-mode echocardiography. *Echocardiography* 2006 Nov;23(10):846-852.
- (267) Sade LE, Gulmez O, Ozyer U, Ozgul E, Agildere M, Muderrisoglu H. Tissue Doppler study of the right ventricle with a multisegmental approach: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2009 Apr;22(4):361-368.
- (268) Martha VF, Moreira Jda S, Martha AS, Velho FJ, Eick RG, Goncalves SC. Reversal of pulmonary hypertension in children after adenoidectomy or adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013 Feb;77(2):237-240.
- (269) Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005 Apr;9(2):131-140.
- (270) Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jan;163(1):19-25.
- (271) Gorur K, Doven O, Unal M, Akkus N, Ozcan C. Preoperative and postoperative cardiac and clinical findings of patients with adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001 May 31;59(1):41-46.
- (272) Ramakrishna S, Ingle VS, Patel S, Bhat P, Dada JE, Shah FA, et al. Reversible cardiopulmonary changes due to adeno-tonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000 Oct 16;55(3):203-206.
- (273) Sofer S, Weinhouse E, Tal A, Wanderman KL, Margulis G, Leiberman A, et al. Cor pulmonale due to adenoidal or tonsillar hypertrophy or both in children. Noninvasive diagnosis and follow-up. *Chest* 1988 Jan;93(1):119-122.
- (274) Naiboglu B, Deveci S, Duman D, Kaya KS, Toros S, Kinis V, et al. Effect of upper airway obstruction on pulmonary arterial pressure in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008 Sep;72(9):1425-1429.
- (275) Yilmaz MD, Onrat E, Altuntas A, Kaya D, Kahveci OK, Ozel O, et al. The effects of tonsillectomy and adenoidectomy on pulmonary arterial pressure in children. *Am J Otolaryngol* 2005 Jan-Feb;26(1):18-21.

- (276) Ugur MB, Dogan SM, Sogut A, Uzun L, Cinar F, Altin R, et al. Effect of adenoidectomy and/or tonsillectomy on cardiac functions in children with obstructive sleep apnea. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70(3):202-208.
- (277) Weber SA, Pierri Carvalho R, Ridley G, Williams K, El Dib R. A systematic review and meta-analysis of cohort studies of echocardiographic findings in OSA children after adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014 Oct;78(10):1571-1578.
- (278) Cincin A, Sakalli E, Bakirci EM, Dizman R. Relationship between obstructive sleep apnea-specific symptoms and cardiac function before and after adenotonsillectomy in children with adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014 Aug;78(8):1281-1287.
- (279) Chemla D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002 Nov;20(5):1314-1331.
- (280) Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. The origins of cor pulmonale; a hypothesis. *Chest* 1979 Feb;75(2):109-110.
- (281) Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr* 1996 Oct;129(4):506-512.
- (282) Pladys P, Wodey E, Beuchee A, Branger B, Betremieux P. Left ventricle output and mean arterial blood pressure in preterm infants during the 1st day of life. *Eur J Pediatr* 1999 Oct;158(10):817-824.
- (283) Williams EF, 3rd, Woo P, Miller R, Kellman RM. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991 Apr;104(4):509-516.
- (284) Abd El-Moneim ES, Badawy BS, Atya M. The effect of adenoidectomy on right ventricular performance in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009 Nov;73(11):1584-1588.
- (285) Chan JY, Li AM, Au CT, Lo AF, Ng SK, Abdullah VJ, et al. Cardiac remodeling and dysfunction in children with obstructive sleep apnoea: a community based study. *Thorax* 2009 Mar;64(3):233-239.
- (286) Robotham JL, Peters J, Takata M, Wetzel RC. Cardiorespiratory interactions. In: Rogers MC, editor. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. 3rd ed ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1996. p. 369-396.
- (287) Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000 Mar 1;35(3):569-582.
- (288) Pac A, Karadag A, Kurtaran H, Aktas D. Comparison of cardiac function and valvular damage in children with and without adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005 Apr;69(4):527-532.

Bibliografía

- (289) Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M. Effect of negative intrathoracic pressure on left ventricular pressure dynamics and relaxation. *J Appl Physiol* (1985) 1995 Aug;79(2):455-460.
- (290) Attia G, Ahmad MA, Saleh AB, Elsharkawy A. Impact of obstructive sleep apnea on global myocardial performance in children assessed by tissue Doppler imaging. *Pediatr Cardiol* 2010 Oct;31(7):1025-1036.
- (291) Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology. *Circulation* 1991 Sep;84(3):977-990.
- (292) Harada K, Takahashi Y, Shiota T, Suzuki T, Tamura M, Ito T, et al. Effect of heart rate on left ventricular diastolic filling patterns assessed by Doppler echocardiography in normal infants. *Am J Cardiol* 1995 Sep 15;76(8):634-636.
- (293) Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Perez-Castellano N, Puerta P, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999 Apr;20(7):496-505.
- (294) Koc S, Aytakin M, Kalay N, Ozcetin M, Burucu T, Ozbek K, et al. The effect of adenotonsillectomy on right ventricle function and pulmonary artery pressure in children with adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012 Jan;76(1):45-48.
- (295) Moustapha A, Lim M, Saikia S, Kaushik V, Kang SH, Barasch E. Interrogation of the tricuspid annulus by Doppler tissue imaging in patients with chronic pulmonary hypertension: implications for the assessment of right-ventricular systolic and diastolic function. *Cardiology* 2001;95(2):101-104.
- (296) Bayram NA, Ciftci B, Bayram H, Keles T, Durmaz T, Akcay M, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on right ventricular function assessment by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Echocardiography* 2008 Nov;25(10):1071-1078.
- (297) Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 1981;159(5):275-287.
- (298) Rojo EC, Rodrigo JL, Perez de Isla L, Almeria C, Gonzalo N, Aubele A, et al. Disagreement between tissue Doppler imaging and conventional pulsed wave Doppler in the measurement of myocardial performance index. *Eur J Echocardiogr* 2006 Oct;7(5):356-364.
- (299) Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K. Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol* 2002 Sep 1;90(5):566-569.
- (300) Yasuoka K, Harada K, Toyono M, Tamura M, Yamamoto F. Tei index determined by tissue Doppler imaging in patients with pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2004 Mar-Apr;25(2):131-136.

- (301) Su HM, Lin TH, Voon WC, Lee KT, Chu CS, Yen HW, et al. Correlation of Tei index obtained from tissue Doppler echocardiography with invasive measurements of left ventricular performance. *Echocardiography* 2007 Mar;24(3):252-257.
- (302) Koc F, Tokac M, Kaya C, Kayrak M, Yazici M, Karabag T, et al. Diastolic functions and myocardial performance index in obese patients with or without metabolic syndrome: a tissue Doppler study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010 Sep;38(6):400-404.
- (303) Cacciapuoti F. Echocardiographic evaluation of right heart function and pulmonary vascular bed. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009 Oct;25(7):689-697.
- (304) Hetzel M, Kochs M, Marx N, Woehrle H, Mobarak I, Hombach V, et al. Pulmonary hemodynamics in obstructive sleep apnea: frequency and causes of pulmonary hypertension. *Lung* 2003;181(3):157-166.
- (305) Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2003 Aug;124(2):594-601.
- (306) Amin RS, Kimball TR, Bean JA, Jeffries JL, Willging JP, Cotton RT, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 May 15;165(10):1395-1399.
- (307) Prineas RJ, Rautaharju PM, Grandits G, Crow R, MRFIT Research Group. Independent risk for cardiovascular disease predicted by modified continuous score electrocardiographic criteria for 6-year incidence and regression of left ventricular hypertrophy among clinically disease free men: 16-year follow-up for the multiple risk factor intervention trial. *J Electrocardiol* 2001 Apr;34(2):91-101.
- (308) Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol* 1988;4(3):139-143.
- (309) Colan SD, Borow KM, Neumann A. Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation: a load-independent index of myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol* 1984 Oct;4(4):715-724.
- (310) Saylan B, Cevik A, Tavli V. Relationship between ventricular function assessed by tissue Doppler imaging and exercise capacity in patients after repair of tetralogy of Fallot: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Sep;12(6):490-497.
- (311) Fujimoto S, Mizuno R, Nakagawa Y, Dohi K, Nakano H. Estimation of the right ventricular volume and ejection fraction by transthoracic three-dimensional echocardiography. A validation study using magnetic resonance imaging. *Int J Card Imaging* 1998 Dec;14(6):385-390.
- (312) Cho KI, Kwon JH, Kim SM, Park TJ, Lee HG, Kim TI. Impact of obstructive sleep apnea on the global myocardial performance beyond obesity. *Echocardiography* 2012 Oct;29(9):1071-1080.

Bibliografía

(313) Altekin RE, Yanikoglu A, Karakas MS, Ozel D, Kucuk M, Yilmaz H, et al. Assessment of left atrial dysfunction in obstructive sleep apnea patients with the two dimensional speckle-tracking echocardiography. *Clin Res Cardiol* 2012 Jun;101(6):403-413.

(314) Oran B, Ozturk K, Cimen D, Vatansev H, Bulut S, Arslan D. Release of NT-pro brain natriuretic peptide in children before and after adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013 May;77(5):666-669.